MEME HASTALIKLARI DERNEKLERİ FEDERASYONU
(MHDF)

MEME HASTALIKLARI KİTABI

EDİTÖRLER
Prof. Dr.Vahit Özmen
Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Başkanı

Prof. Dr. Zafer Cantürk Prof. Dr. Varol Çelik
Prof. Dr. Nilüfer Güler Prof. Dr. Murat Kapkaç
Prof. Dr. Ayhan Koyuncu Prof. Dr. Mahmut Müslümanoğlu
Prof. Dr. Zafer Utkan

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

MEME HASTALIKLARI DERNEKLERİ FEDERASYONU (MHDF)-MEME HASTALIKLARI KİTABI

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'**ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Copyright © 2012

ISBN: 978-975-277-402-5

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz
Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz
Yayın Danışmanı: Ali Aktaş
Yayın Koordinatörü: Nuran Karacan
Dizgi - Düzenleme: H. Turgut Yozgatlı
Kapak Tasarımı: İhsan Ağın
Baskı: Ayrıntı Basımevi İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770. Sok. No: 105-A
Ostim/ANKARA
Tel: 0.312.394 55 90-91-92 • Fax: 0.312. 394 55 94

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA
M. Rauf İnan Sokak No:3
06410 Sıhhiye/Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL
Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7/2 Esentepe/İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KOŞUYOLU ŞUBE
Koşuyolu Caddesi No: 51/1
Koşuyolu-Kadıköy/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com

ÖNSÖZ

Meme hastalıkları, kadınların en sık karşılaştıkları hastalıklardan biri olup, görülme sıklığı giderek artmaktadır. Meme, kadınlarda doğumdan itibaren çok sayıda hormonun etkisiyle sürekli değişen ve bu değişimlere bağlı olarak kadınların farklı semptomlarla doktora gelmelerine neden olan bir organdır. Özellikle ergenlik dönemi, menstrüel periyod, gebelik ve laktasyon sırasında bu değişimler oldukça belirgindir. Yaşamı boyunca, memesinde ağrı, kitle, gerginlik hissetmeyen kadın yok gibidir.

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olup, bazı ülkelerde kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında da ilk sırada yer almaktadır. Özellikle Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'daki ülkelerde çok sık görülen meme kanseri, 2002 yılında Women Health Initiative çalışmasının yayınlanmasından sonra, menopozdaki kadınlarda hormon replasman tedavisi kullanılmasının azalmasıyla birlikte azalmaya başlamıştır. Bu azalma, hormon reseptörü pozitif meme kanserlerinde oldukça belirgindir. Tarama mamografisinin yaygın olarak uygulanması sonucu, erken tanı ve etkin tedavi ile meme kanseri mortalitesinde de azalma görülmektedir. Ancak, ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde, ortalama yaşam süresinin uzaması ve yaşam tarzının batıya benzemesi (Westernizing Life) sonucu meme kanseri sıklığı artmaktadır. Tarama mamografisinin uygulanamaması sonucu ileri evre meme kanseri oranı ve etkin tedavi yetersizliği sonucu mortalite oranı da yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı IARC'in (International Agency for Research on Cancer) geçtiğimiz yıl International Journal Of Cancer'da yayımlanan 2008 yılı dünya istatistiklerine baktığımızda, tüm dünyada görülen yaklaşık 1.400.000 yeni meme kanser, olgusunun yarısı gelişmiş ülkelerde, diğer yarısı da gelişmekte olan ülkelerdedir. Oysa, gelişmekte olan ülkelerin nüfusu, gelişmiş ülkelerin 4 katı kadardır. Aynı verilere mortalite oranları açısından baktığımızda, 2008 yılında meme kanserinden ölümlerin %58.7'si gelişmekte olan ülkelerdedir.

Türkiye'de meme kanserine gelince, 1993 yılında İzmir'de yapılan bir çalışmada 24/100.000 olarak belirlenen sıklık oranının, 2010 yılında 50/100.000'e ulaştığı tahmin edilmekte olup, bu artış ülkemizin batısında daha belirgindir. Bunun nedenleri, ülkemizde özellikle fırsatçı mamografik taramanın artması, nüfusun yaşlanması ve yaşam tarzının (reprodüktif fonksiyonlar, beslenme, hormonlarla daha fazla temas, yaşam koşullarının güçleşmesi vs.) olarak sıralanabilir. Meme kanseri mortalitesi de, tarama mamografisinin uygulanamaması, geç tanı ve homojen etkin tedavinin uygulanamaması gibi nedenlerle yüksektir. Bu göstergeler, sizlere sunulan bu kitabın önemini artırmakta, meme kanseri ile ilgili doktorlarımızın bu kitabı okuyarak en son bilgilere sahip olmalarının önemini ortaya koymaktadır.

Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF), 2001 yılında İstanbul Meme Derneği, İzmir Meme Derneği, Bursa Meme Derneği ve Ankara Meme Derneği'nin bir araya gelmesi ile Meme Dernekleri Koordinasyon Kurulu (MDKK) adı ile kurulmuştur. Bu kurul'a daha sonra 9 dernek daha katılarak, üye dernek sayısı 13'e ulaşmış ve 2007 yılında federasyon ünvanını almıştır. MHDF'nin kuruluş amaçlarından bazıları; Türkiye'de meme hastalıkları ile ilgili tüm bilimsel dernekleri biraraya getirerek, bilimsel etkinlikleri (kongre, konsensus, konferans, eğitim kursları vs.) organize etmek, mültidisipliner çalışmalar başlatmak, bilimsel bir dergi çıkarmak, meme hastalıkları ile ilgili kitaplar yayımlamak, ulusal meme kanseri kayıt programını oluşturmak, yurt içi ve yurt dışı bilimsel kuruluşlarla işbirliği yaparak, meme hastalıklarının erken tanı ve tedavisi ile ilgili bilimsel düzeyi yükseltmek, Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi (KSDB) ile ülke ekonomisini de gözönüne alarak meme kanserinin tarama, erken tanı ve etkin tedavisi için ortak projeler gerçekleştirmek, toplumun ve özellikle hedef kitle olan kadınların meme kanseri konusunda eğitilmesi ve meme kanseri farkındalığının arttırılması olarak sıralanabilir.

MHDF yukarıda belirttiği amaçlara bağlı olarak, çok sayıda projeler gerçekleştirmiş ve yeni projeler üreterek çalışmalarına devam etmektedir. Kurulduğu günden bugüne, 4 Ulusal Kongre, 5 Ulusal Konsensus toplantısı, çok sayıda bölgesel toplantı, konferans ve eğitim kursları düzenlemiştir. Yayım hayatına 2005 yılında başlayan Meme Sağlığı Dergisi (The Journal of Breast Health), TÜBİTAK, Index Copernicus ve EBSCO Publishing tarafından yayım dizinine alınmış ve Pubmed'e kabul edilmeyi beklemektedir. World Society for Breast Health(WSBH) ve Senologic International Society(SIS) gibi uluslararası meme derneklerine üye olmuş olup, bunların yönetim kurullarında görev almaktadır.

MHDF diğer bir amacını gerçekleştirmek için, Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi (KSDB) ile işbirliği yaparak "Ulusal Meme Kanseri Eğitim Kursları" düzenlemeye başlamıştır. Bu kursların hedefi, konu ile ilgili KETEM'lerde çalışan doktorların ve devlet hastane'lerinde çalışan genel cerrahi, patoloji, radyoloji, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi uzmanlarının meme kanseri ile ilgili bilgi ve beceri düzeylerini en üst düzeye çıkararak, kadınlara en iyi tarama, tanı ve tedavi olanaklarını sunmalarını sağlamaktır. Bugüne kadar toplam 54 ili kapsayan 9 kurs düzenlenmiş, sayıları 1000'in üzerinde olan hekimler bu kurslarda eğitilerek, sertifikalarını almışlardır. Şubat 2009'da Bursa'da başlıyan kurslarımız tüm illerimizi kapsayacak şekilde devam edecektir.

MHDF çok sayıda mültidisipliner çalışma başlatmış, bunlardan bazıları uluslararası kongrelerde sunulmuş ve dergilerde yayımlanmıştır. Bir çok çalışma da devam etmektedir. Toplumun ve özellikle hedef kitle olan kadınlarımızın meme kanseri konusunda eğitilmesi ve farkındalıklarının arttırılması için diğer sponsorların da desteği ile; Mavi Bisiklet, Harekete Geç Hikayeni Gönder, Annemle Biz Kanseri Yeneriz gibi ulusal kampanyalar yürütülmüştür.

MHDF'nin gerçekleştirdiği ve devam etmekte olan bir proje de, "Ulusal Meme Kanseri Kayıt Program'ıdır" (UMKKP). İki ayrı versiyon halinde basılan bu programın oluşturulması için, federasyonumuz yönetim kurulu, Aralık 2004'te karar vermiş, programın yazılması ve uygulanması için bir profesyonel yazılım firması (Pleksus) görevlendirilmiştir. Kayıt programına hasta yazılımına 1 Mayıs 2005 tarihinde başlanmış ve programda Ağustos 2011 tarihine kadar yaklaşık 17.000 hastanın girişi yapılmıştır. Bir kitap haline getirilen bu çalışma da yakında sizlere sunulacaktır.

MHDF'nin şimdi sizlere sunmuş olduğu bir diğer önemli proje de, "MHDF MEME HASTALIKLARI KİTABI'dır". Bu kitabın yayımlanması için federasyonumuz Ocak 2009'da karar vermiş, uzun uğraşılar ve çalışmalardan sonra kitabımızın basımı gerçekleştirilebilmiştir. Mültidisipliner olarak hazırlanan kitabımız; memenin anatomisi, fizyolojisi, selim hastalıkları ve kanserinin epidemiyolojisi, biyolojisi, genetiği, taraması, tanısı, tedavisi, hastaların fiziksel tıp ve rehabilitasyonu ve psikolojik desteklenmesine dek tüm konuları içermektedir. Kitap, 21 kısım ve 72 bölümden oluşmakta olup, bu bölümler Türkiye'de meme hastalıkları konusunda son derece deneyimli 72 bilim adamı tarafından yazılmıştır. Kitap bölümleri, editörler tarafından defalarca okunarak düzeltilmiş ve baskıya verilmiştir.

Kitabın editörleri, bu eserin oluşmasında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza ve kitabın basımını üstlenen Güneş Tıp Kitabevleri sahibi Murat Yılmaz ve sorumlu Nuran Karacan'a üstün gayretleri için teşekkürü bir görev olarak kabul etmektedirler.

Sonuç olarak, meme hastalıklarının tanı ve tedavisinin esaslarını içeren bu kitabın ortaya konulmasında emek veren herkese, bizleri yetiştiren hocalarımıza, zamanlarını aldığımız ve sürekli desteklerini gördüğümüz ailelerimize, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen bilim dostlarımıza, sayelerinde bilgi ve görgülerimizi arttırdığımız hastalarımıza teşekkür ediyoruz.

Editörler Adına
Prof. Dr. Vahit Özmen
Başkan
Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu

İÇİNDEKİLER

KISIM I MEMENİN ANATOMİSİ, FİZYOLOJİSİ VE KONJENİTAL ANOMALİLERİ
Kısım Editörü: Dr. Mahmut Müslümanoğlu

Bölüm 1: Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi 3
Dr. Neslihan Cabioğlu

Bölüm 2: Memenin Konjenital Anomalileri ve Gelişme Bozuklukları 17
Dr. Fatih Aydoğan, Dr. Metehan Gümüş

KISIM II MEMENİN BENİGN HASTALIKLARI
Kısım Editörü: Dr. Mahmut Müslümanoğlu

Bölüm 3: Memenin Fizik Muayenesi 27
Dr. Engin Ok, Dr. Hamit Gümüşlü

Bölüm 4: Meme Hastalıklarında Belirtiler 33
Dr. İsmet Taşdelen

Bölüm 5: Memede Benign Değişiklikler 47
Dr. Zafer Utkan, Dr. Mustafa Dülger

Bölüm 6: Memenin İltihabı Hastalıkları 55
Dr. Ayhan Koyuncu, Dr. Şahande Elagöz, Dr Atilla Kurt, Dr. Ali Kağan Gökakın, Dr. Mustafa Atabey

KISIM III BENİGN MEME TÜMÖRLERİ
Kısım Editörü: Dr. Vahit Özmen

Bölüm 7: Fibroadenom 69
Dr. Serdar Saydam

Bölüm 8: İntraduktal Papillom 73
Dr. Mahmet Ali Koçdor, Dr. Merih Güray Durak

Bölüm 9: Jinekomasti 77
Dr. Ali İbrahim Sevinç

Bölüm 10: Meme Lipomu 89
Dr. Ali İbrahim Sevinç

Bölüm 11: Meme Hamartomu 91
Dr. Ali İbrahim Sevinç

Bölüm 12: Yağ Nekrozu 95
Dr. Pınar Balcı

Bölüm 13: Radyal Skar 99
Dr. Tülay Canda

Bölüm 14: Granüler Hücreli Tümör 103
Dr. Merih Güray Durak

KISIM IV MEMENİN GÖRÜNTÜLENMESİ
Kısım Editörü: Dr. Varol Çelik

Bölüm 15: Mamografi 109
Dr. Ayşenur Oktay

Bölüm 16: Meme Hastalıklarının Tanısında Ultrasonografi 117
Dr. Gülden Acunaş, Dr. Artur Salmaslıoğlu

Bölüm 17: Meme Radyolojisi-MRG 125
Dr. Mehtap Tunacı

Bölüm 18: Diğer Görüntüleme Yöntemleri 139
Dr. Gül Esen İçten

KISIM V MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ
Kısım Editörü: Dr. Vahit Özmen

Bölüm 19: Meme Kanseri Epidemiyolojisi 149
Dr. Serdar Özbaş, Dr. Şükrü Boylu, Dr. Aykut Soyder

Bölüm 20: Meme Kanserinde Risk Faktörleri 151
Dr. Serdar Özbaş, Dr. Şükrü Boylu, Dr. Aykut Soyder

KISIM VI MEME KANSERİNDEN KORUNMA VE TARAMA
Kısım Editörü: Dr. Vahit Özmen

Bölüm 21: Meme Kanserinde Korunma 161
Dr. Zafer Cantürk

Bölüm 22: Meme Kanserinde Tarama 175
Dr. Zafer Cantürk

KISIM VII İN-SİTU MEME KANSERLERİ
Kısım Editörü: Dr. Zafer Cantürk

Bölüm 23: Duktal Karsinoma İn Situ 187
Dr. Abdullah İğci, Dr. Sibel Özkan Gürdal

Bölüm 24: Lobüler Karsinoma İn Situ (Lobüler Neoplazi) 197
Dr. Abut Kebudi

KISIM VIII İNVAZİV MEME KANSERİNDE BİYOLOJİ, GENETİK VE PATOLOJİ
Kısım Editörü: Dr. Vahit Özmen

Bölüm 25: Meme Kanserinde Biyoloji ve Genetik 205
Dr. Nejat Dalay, Dr. Hülya Yazıcı

Bölüm 26: Meme Kanserinde Sitopatoloji 221
Dr. Binnur Önal

Bölüm 27: İnvaziv Meme Kanserleri 233
Dr. Necmettin Özdemir

Bölüm 28: Meme Lezyonlarının İntraoperatif Olarak Patolojik Değerlendirmesi ve Sentinel Lenf Gangliyonunun Patolojik İncelenmesi 257
Dr. Ekrem Yavuz

Bölüm 29: Memenin İn Situ Karsinomları 265
Dr. Sıtkı Tuzlalı

Bölüm 30: Memenin Mezenkimal ve Fibroepitelyal Tümörleri 271
Dr. Osman Zekioğlu

KISIM IX İNVAZİV MEME KANSERİ
Kısım Editörü: Dr. Mahmut Müslümanoğlu

Bölüm 31: Meme Hastalıklarının Tarihçesi 281
Dr. Semih Baskan

Bölüm 32: Meme Kanserinde Evreleme 289
Dr. Arzu Akan, Dr. Seher Demirer

Bölüm 33: Meme Kanserinde Prognostik Faktörler 297
Dr. Serdar Karaca, Dr. Seher Demirer

Bölüm 34: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)- Kalın İğne Biyopsisi (Core Biyopsi) 307
Dr. Erol Aksaz

Bölüm 35: Stereotaktik Biyopsi 323
Dr. Levent Yeniay

Bölüm 36: Vakum Biyopsisi 329
Dr. Erkin Arıbal

Bölüm 37: Cerrahi Biyopsi 335
Dr. Şehsuvar Gökgöz

Bölüm 38: Duktoskopi 339
Dr. Ercüment Tekin

Bölüm 39: NON-Palpabl Lezyonlara Yaklaşım 345
Dr. Varol Çelik, Dr. Fatih Aydoğan, Dr. Mehmet Halit Yılmaz

Bölüm 40: Erken Evre Meme Kanserinin Cerrahi Tedavisi 351
Dr. Vahit Özmen
Bölüm 41: Lokal İleri Meme Kanseri Cerrahi Tedavisi ve Prognostik Faktörler 367
Dr. Cihan Uras
Bölüm 42: Aksiller Nodların Değerlendirilmesi 373
Dr. Mahmut Müslümanoğlu, Dr. Münire Kayhan

KISIM X MEME KANSERINDE ÖZEL DURUMLAR
Kısım Editörü: Dr. Ayhan Koyuncu
Bölüm 43: İnflamatuvar (İltihabi) Meme Kanseri 389
Dr. Murat Kapkaç, Dr. Levent Yeniay
Bölüm 44: Gizli (Okkült) Meme Kanseri 397
Dr. M. Rasih Yılmaz
Bölüm 45: İleri Yaş ve Meme Kanseri 407
Dr. Orhan Demircan, Dr. Sinan Yavuz
Bölüm 46: Bilateral Meme Kanseri 417
Dr. Mustafa Tireli
Bölüm 47: Erkeklerde Meme Kanseri 421
Dr. Yamaç Erhan
Bölüm 48: Gebelikte Meme Kanseri 427
Dr. Murat Kapkaç, Dr. Levent Yeniay
Bölüm 49: İntrakistik Kanser 433
Dr. Emin Özdedeli
Bölüm 50: Memenin Paget Hastalığı 435
Dr. Atilla Çökmez
Bölüm 51: Memenin Fillodes Tümörü 439
Dr. Savaş Selçuk
Bölüm 52: Paraneoplastik Sendromlar 445
Dr. Ulus Ali Şanlı

KISIM XI REKONSTRÜKTİF VE ONKOPLASTİK MEME CERRAHİSİ
Kısım Editörü: Dr. Ayhan Koyuncu
Bölüm 53: Rekonstrüktif ve Onkoplastik Meme Cerrahisi . . 451
Dr. Savaş Koçak, Dr. Ali Uğur Emre

KISIM XII MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ
Kısım Editörü: Dr. Nilüfer Güler
Bölüm 54: Adjuvan Kemoterapi 467
Dr. Nil Molinas Mandel
Bölüm 55: Neoadjuvan Kemoterapi 473
Dr. Adnan Aydıner
Bölüm 56: Hedefe Yönelik Tedaviler 481
Dr. Yalçın Çırak, Dr. Erdem Göker
Bölüm 57: Adjuvan Endokrin Tedavi 493
Dr. Nilüfer Güler
Bölüm 58: Neoadjuvan Endokrin Tedavi 507
Dr. İrfan Çiçin, Dr. Pınar Saip

KISIM XIII MEME KANSERİNDE RADYOTERAPİ
Kısım Editörü: Dr. Murat Kapkaç
Bölüm 59: Meme Kanserinde Radyoterapi 515
Dr. Maktav Dinçer, Dr. Nuran Beşe

KISIM XIV LOKAL NÜKSLER
Kısım Editörü: Dr. Murat Kapkaç
Bölüm 60: Lokal Nüksler 525
Dr. Celalettin Keleş, Dr. Sadullah Girgin, Dr. Metehan Gümüş, Dr. Murat Kapan

KISIM XV METASTATİK MEME KANSERİ
Kısım Editörü: Dr. Zafer Utkan
Bölüm 61: Metastatik Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi 537
Dr. Atilla Soran, Dr. Ayfer Kamalı Polat, Dr. Ferhan Sayit
Bölüm 62: Metastatik Meme Kanserinde Radyoterapi 547
Dr. Hilmi Alanyalı
Bölüm 63: Metastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi 553
Dr. Rüçhan Uslu

KISIM XVI MEME KANSERİ TEDAVİSİNDEKİ KOMPLİKASYONLAR
Kısım Editörü: Dr. Murat Kapkaç
Bölüm 64: Meme Kanseri Tedavisindeki Cerrahi Komplikasyonlar 565
Dr. Ercüment Tarcan
Bölüm 65: Meme Kanserinin Sistemik Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar 571
Dr. İrfan Çiçin, Dr. Pınar Saip
Bölüm 66: Meme Kanserinde Radyoterapiye Bağlı Komplikasyonlar 579
Dr. Görkem Aksu
Bölüm 67: Meme Kanserinin Endokrin Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar 585
Dr. Erhan Gökmen

KISIM XVII MEME KANSERLİ HASTALARDA İZLEM
Kısım Editörü: Dr. Murat Kapkaç
Bölüm 68: Meme Kanserli Hastalarda İzlem 591
Dr. Necded Fatih Yaşar, Dr. Enver İhtiyar

KISIM XVIII MEME KANSERLİ HASTALARDA JİNEKOLOJİK SORUNLAR
Kısım Editörü: Dr. Nilüfer Güler
Bölüm 69: Meme Kanserli Hastalarda Jinekolojik Sorunlar 603
Dr. M. Coşan Terek, Dr. A. Aydın Özsaran

KISIM XIX MEME KANSERİ VE LİYEZON PSİKİYATRİSİ
Kısım Editörü: Murat Kapkaç
Bölüm 70: Meme Kanseri ve Liyezon Psikiyatrisi 611
Dr. Sedat Özkan

KISIM XX MEME KANSERİ SONRASI FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
Kısım Editörü: Dr. Zafer Utkan
Bölüm 71 Meme Kanseri Sonrası Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 619
Dr. Dilşad Sindel, Dr. Aydan Oral, Dr. Bahar Dernek

KISIM XXI MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE MEDİKO-LEGAL SORUNLAR VE ONAM FORMLARI
Kısım Editörü: Dr. Mahmut Müslümanoğlu
Bölüm 72: Meme Kanseri Tanı ve Tedavisinde Mediko-Legal Sorunlar 637
Dr. Semih Baskan

İndeks 651

YAZARLAR

Prof. Dr. Gülden Acunaş
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Arzu Akan
Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi 5. Cerrahi Kliniği

Op. Dr. Erol Aksaz
Meme Kanseri Araştırma Merkezi, Bursa

Doç. Dr. Görkem Aksu
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hilmi Alanyalı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erkin Arıbal
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Mustafa Atabey
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Adnan Aydıner
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Fatih Aydoğan
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Meme Hastalıkları Servisi

Prof. Dr. Pınar Balcı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Semih Baskan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nuran Beşe
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şükrü Boylu
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Neslihan Cabioğlu
Acıbadem Maslak Hastanesi
Genel Cerrahi Bölümü

Prof. Dr. Tülay Canda
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zafer Cantürk
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Varol Çelik
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Meme Hastalıkları Servisi

Uzm. Dr. Yalçın Çırak
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç Dr. İrfan Çiçin
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Atilla Çökmez
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği

Prof. Dr. Nejat Dalay
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Orhan Demircan
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Seher Demirer
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Bahar Dernek
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Maktav Dinçer
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Merih Güray Durak
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Dülger
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Meme-Endokrin Cerrahisi Birimi

Prof. Dr. Şahande Elagöz
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ali Uğur Emre
Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yamaç Erhan
Celal Bayar Ünversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sadullah Girgin
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr Ali Kağan Gökakın
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdem Göker
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şehsuvar Gökgöz
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erhan Gökmen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nilüfer Güler
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Metehan Gümüş
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. A. Hamit Gümüşlü
Erciyes Üniversitesi Güzel Sanatlar Fakültesi
Görsel İletişim Tasarımı Bölümü

Op. Dr. Sibel Özkan Gürdal
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gül Esen İçten
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah İğci
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Enver İhtiyar
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Murat Kapan
Dicle Ünversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat Kapkaç
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Op. Dr. Serdar Karaca
Sağlık Bakanlığı Bartın Devlet Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği

Uzm. Dr. Münire Kayhan
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abut Kebudi
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Celalettin Keleş
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Savaş Koçak
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Ali Koçdor
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayhan Koyuncu
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yrd. Doç Dr. Atilla Kurt
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nil Molinas Mandel
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tibbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mahmut Müslümanoğlu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Engin Ok
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşenur Oktay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aydan Oral
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Binnur Önal
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği

Prof. Dr. Serdar Özbaş
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Emin Özdedeli
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Necmettin Özdemir
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sedat Özkan
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Prof. Dr. Vahit Özmen
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Meme Ünitesi+Meme Hastalıkları Dernekleri
Federasyonu Başkanı

Prof. Dr. A. Aydın Özsaran
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Ayfer Kamalı Polat, MD
Pittsburgh Üniversitesi Cerrahi Onkoloji
Bölümü Meme Cerrahisi Ünitesi

Prof. Dr. Pınar Saip
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Artur Salmaslıoğlu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serdar Saydam
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Ferhan Sayit, MD
Pittsburgh Üniversitesi Cerrahi Onkoloji
Bölümü Meme Cerrahisi Ünitesi

Dr. Savaş Selçuk
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Ali İbrahim Sevinç
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dilşad Sindel
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Atilla Soran MD, MPH
Pittsburgh Üniversitesi Cerrahi Onkoloji
Bölümü Meme Cerrahisi Ünitesi

Yrd. Doç. Dr. Aykut Soyder
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ulus Ali Şanlı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ercüment Tarcan
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği

Prof. Dr. İsmet Taşdelen
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ercüment Tekin
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. M. Coşan Terek
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Tireli
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehtap Tunacı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cihan Uras
İstanbul Ünversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Meme Hastalıkları Servisi

Prof. Dr. Rüçhan Uslu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Zafer Utkan
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Meme-Endokrin Cerrahisi Birimi

Dr. Necdet Fatih Yaşar
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sinan Yavuz
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Bilim Dalı. Adana

Prof. Dr. Ekrem Yavuz
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hülya Yazıcı
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Dr. Levent Yeniay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Halit Yılmaz
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Rasih Yılmaz
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Osman Zekioğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Kısım I

Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Konjenital Anomalileri

Bölüm 1
Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi

Bölüm 2
Memenin Konjenital Anomalileri ve Gelişme Bozuklukları

Bölüm 1 Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi

Dr. Neslihan Cabioğlu

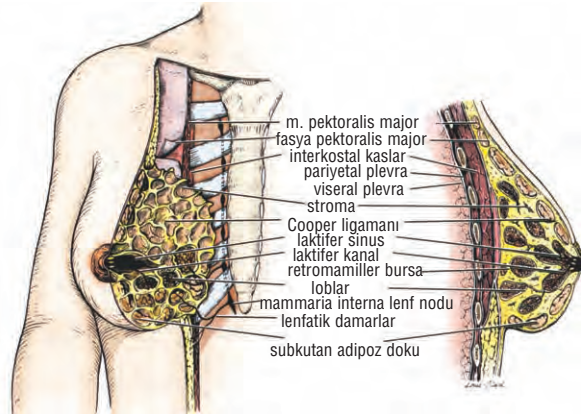
GİRİŞ

Meme dokusunun gerçek fonksiyonu laktasyon yani süt sekresyonu ile yenidoğan bebeği beslemektir. Bu önemli özelliğin hem bebek hem de anne için pek çok yararları bulunmaktadır. Anne açısından meme dokusu, gebelik tamamlandıktan sonra laktasyon esnasında tam differensiyasyona uğramaktadır. Böylece, gebelik hormonlarına maruz kalmamış indiferansiye meme dokusuna kıyasla kanserojenlere karşı direnç kazanmış olmaktadır. Ayrıca laktasyon esnasında uterus involüsyonu da gerçekleşmektedir. Bebek açısından ise anne sütünü emmesi hem beslenmesi için hem de annenin immün sisteminin transferi nedeniyle önemlidir. Memenin morfolojisini ve fizyolojisini ve endokrinolojik mekanizmaları bilmek meme patofizyolojisi, benign ve malign hastalıkları anlamak açısından önem taşımaktadır.

Memenin Anatomisi

Meme dokusu hem erkeklerde hem kadınlarda olmasına rağmen meme bezleri sadece postpartum dönemde fonksiyonel olmakta ve süt bezlerinden yenidoğan bebeği beslemeye yönelik süt salgılanmaktadır. İnsanlarda meme dokusu meme bezlerinin yanısıra yağ (büyüklüğü oluşturan asıl komponent) ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Meme bezleri subkutan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir. Her meme, herbirinde birçok lobül bulunan 15-20 lobtan oluşmaktadır (Şekil 1.1). Memenin apeksindeki memebaşını çevreleyen pigmentli alana "areola" denmektedir.

Meme pektoral fasyanın önünde lokalizedir ve normalde submammaryan bir alanla pektoral fasyadan ayrılmaktadır (Şekil 1.1). Bu alanın varlığı, pektoral fasyanın altında bulunan pektoralis major, serratus anterior and eksternal oblik kas gruplarıyla ilişkili olarak memenin rahat mobilitesini sağlamaktadır. Meme laterale doğru sternumun lateral kenarından orta koltukaltı çizgisine kadar ve yukarıdan aşağıya doğru 2. kottan 6. kota kadar uzanmaktadır. "Spence'in kuyruğu" adı verilen meme kuyruk bölümü koltukaltına dek uzanmaktadır.



Şekil 1-1: Memenin tanjensiyel ve sagital kesimi (119. referanstan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

Göğüs Duvarının Musküler Anatomisi

Memenin altında göğüs duvarının ve üst abdomenin kasları bulunmaktadır (Tablo 1.1). Pektoral major kası klavikulanın medyal yarısının üst kısmından başlayıp lateralde sternuma ve 6.,7. kaburgalara uzanmakta ve humerusun büyük tüberkülünde sonlanmaktadır. İki kısımdan oluşur: a) Klavikuler kısım, b) Kostasternal kısım.

Sinirleri

Memenin innervasyonu genelde 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutaneöz dalları ile olmaktadır ve 4. interkostal sinir dalları memebaşını innerve etmektedir.[1] Ayrıca 2., 3., ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutaneöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirler memeyi innerve edebilirler.[1] Birçok kutaneöz sinir areoladan derin plandaki pleksusa doğru uzanmaktadır. Hangi interkostal sinirlerin memeyi innerve ettiği kişiler arasında değiştiği gibi aynı kişide memeler arasında da değişmektedir. Kadınların çoğunda 1. ve/veya 7. interkostal sinirin dalları da memenin innervasyonunu sağlamaktadır. Pekçok kadında 3. interkostalden çıkan dallar[2] ve 5. interkostal sinirler 4. interkostale dallar vererek memebaşını innerve etmektedir.[3]

Tablo 1-1: Meme Cerrahisi ile İlişkili Musküler Anatomi

Kas	Komşulukları	İnnervasyonu	Etkisi
Pektoral major	Klavikula, sternum ve 1-6 arası kot kıkırdaklarından humerusun büyük tüberkülüne	Medial ve lateral pektoral sinirler	Kolun fleksiyonu, addüksiyonu, ve medial rotasyonu
Pektoral minör	2.-5. kotlardan skapulanın korakoid çıkıntısına	N. pektoral medialis	Omuzun inferior depresyonu
Serratus anterior	1.-8. kotlardan skapulanın anteromedial kenarına	N. torasikus longus	Skapulanın abdüksiyonu ve lateral rotasyonu, skapulanın fiksasyonu
Latissumus dorsi	T6-T12 spinöz proçeslerden L1-L5, ve sakruma ve iliak krestten humerusun intertüberküler oluğuna	N. torakodorsalis	Kolun ekstansiyonu, addüksiyonu ve medial rotasyonu
Subskapular	Skapuladan humerusun küçük tüberkülüne dek	N. subskapularis	Kolun addüksiyonu ve medial rotasyonu
Korakobrakial	Skapulanın korakoid çıkıntısından humerusun medialine	N. muskulokutaneus	Kolun fleksiyon ve addüksiyonu
Subklavius	1. kotun kostakondral bileşkesinden klavikulaya	Subklavien sinir	Klavikulanın depresyonu
Rektus abdominis	Pubisten 5-7. kotlara doğru.	İnterkostal sinirler, iliohipogastrik sinir, ilioinguinal sinir	Anterior abdomenin gerilmesi ve vertebranın fleksiyonu
Eksternal abdominis oblik	5.-12. kotlardan linea albaya, pubise, inguinal ligamana ve iliak kreste		Solunum, artmış intraabdominal basınçtan sorumlu (defekasyon, idrar yapma)

("Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

Memenin duysal sinir lifleri taktil ve termal informasyonu sinir sistemine iletir. Memenin kutaneöz duyarlılığı kadınlar arasında farklılıklar göstermekle beraber memebaşının üstünde alt kısmına göre daha fazladır. Memebaşı ve areola kompleksi pekçok bayanda seksüel uyarılar açısından memedeki en hassas bölge olarak önem taşımaktadır.[4] Bu durum, sinir uçlarının memebaşında sonlanmasından kaynaklanmaktadır.[5] Küçük memelerin büyük memelere göre daha duyarlı olduğu.[6] ve makromastili hanımların memebaşı/areola komplekslerinin gene benzer şekilde daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir.[7]

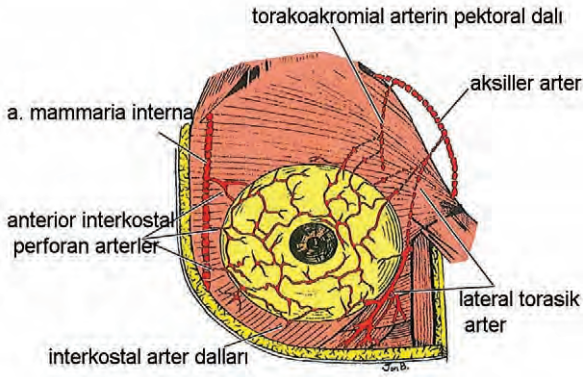
Memebaşının apikal bölümü yan taraflara göre daha yoğun duysal sinir sonlanmalarına ve Meissner's cisimciklerine sahiptir. Memebaşı derisi dallanmış serbest sinir ucu sonlanmalarından dolayı ağrı başta olmak üzere birçok uyarana duyarlıdır. Meme kanseri cerrahisinde areolaya çok yakın sirkumareoler insizyonlar, lumpektomi kavitesine verilecek boost ışınları sonrası hastalarda yaşam boyu ciddi ağrılara neden olabilmektedir. Bu nedenle, meme koruyucu kanser cerrahisinde kozmetik amaçlı gereksiz peri-areoler insizyonlardan kaçınılmalıdır. Memebaşının innervasyonu özellikle normal laktasyonun başlaması, yenidoğan bebeğin emmesine bağlı olmasından dolayı önem taşımaktadır.[8] Periferik deri reseptörleri özellikle gerilme ve bası duyularına spesifiktir.

Memeyi innerve eden eferent sinir lifleri primer olarak postgangliyonik sempatik sinirlerdir ve deri ve ciltaltı dokulardaki kan damarlarındaki düz kası innerve etmektedir. Sempatik sinir lifleri ise memebaşı ereksiyonunu sağlayan memebaşının sirküler düz kaslarını ve laktifer duktusları çevreleyen düz kası ve erektör pili kaslarını innerve etmektedir.[9] Memenin sempatik innervasyonunun yoğunluğu mammoplasti sonrası "ameliyat sonrası bölgesel ağrı sendromunda" ağrının (anormal bir sempatik refleks) stellat gangliyonun sempatik blokajıyla azaltılabilmesinden de anlaşılabilmektedir.[10]

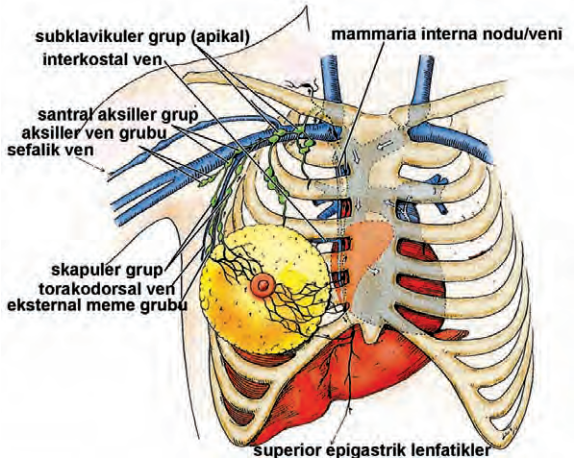
Süt ejeksiyonunun miyoepitelyal hücre kontraksiyonu sonucu gerçekleşmesi için, memebaşında sonlanan normalde kollabe olmuş geniş süt kanallarının açılmış olması gerekmektedir. Bu kanalların açılması memebaşındaki sinir sonlanmalarının bebeğin emmesi gibi uyarılar sonucu sinir akson kollaterallerinden salgılanan nörotransmitterlerin etkisiyle olduğu düşünülmektedir. Bu lokal refleks miyoepitelyal kontraksiyonun devam etmesini de sağlar. Stresli durumlarda sempatik sinir liflerinden salgılanan nöropeptid Y bu lokal refleksi baskılayarak emzirilen süt miktarının azalmasına neden olmaktadır.[11]

Memenin Damarları

Memenin arteryel kanlanmasını *aksiller arterin dalları, internal torasik arter (anterior interkostal dalları aracılığıyla) ve bazı posterior interkostal arterler* sağlar (Şekil 1.2). Anterior interkostal arterlerden genellikle ikincisi en büyüktür ve üçten beşe kadar üst meme, memebaşı ve are-



Şekil 1-2: Meme, aksilla ve göğüs duvarlarının arteryel beslenmesi. Meme beslenmesi, 3 major arterden olur: 1) Mediali, internal torasik arterden çıkan anterior perforan interkostal dallarıyla; 2) laterali, torakoakromiyal trunkusun pektoral dalı veya lateral torasik arter dalları (torakoakromiyal trunkus ve lateral torasik arter aksiller arterin dallarıdır.); 3) interkostal arterin lateral kutanöz dalları. Aralıklı çizgiyle gösterilen arterler göğüs duvarı kaslarının derinliğinde ve aksillada olup kasları geçerek memeyi beslerler (119. referanstan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

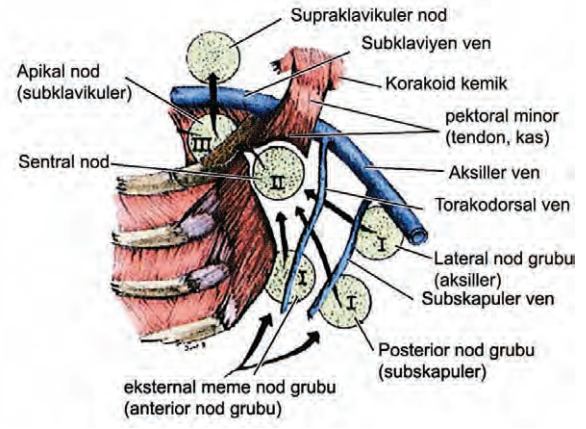


Şekil 1-4: Memenin lenfatik drenajıyla ilişkili başlıca lenf nodu nodu grupları pektoral minör kasıyla komşuluklarına göre belirtilmiştir: Level 1 (I) pektoral minor kasının lateralindeki lenf nodlarını; level 2 (II) pektoral minörün arkasındaki lenf nodlarını; level III ise kasın medialindeki lenf nodlarını kapsamaktadır (119. referanstan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

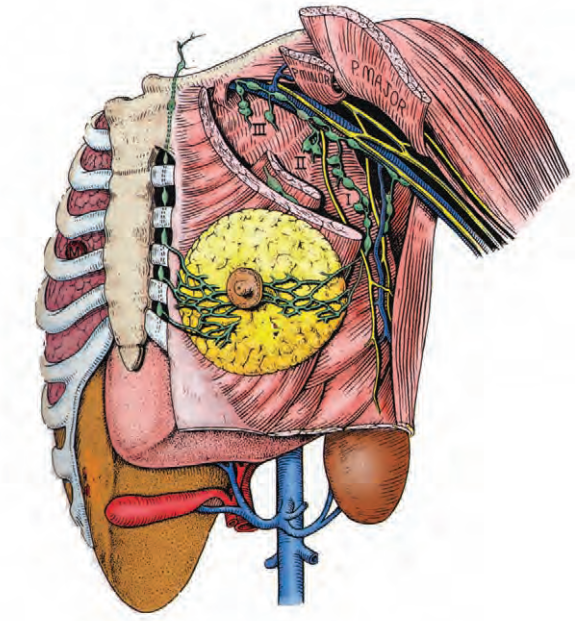
olayı besler. Memeyi besleyen aksiller arterin dalları üst torasik arter, lateral torasik ve subskapuler arterler ve torakoakromial trunkusun pektoral dallarıdır[12] Memenin venöz drenajı areola çevresindeki pleksustan başlar ve bu bölgeden ve parankimal dokudan devam ederek yukarıda bahsi geçen arterlere eşlik eder; ancak ek yüzeyel venöz bir pleksus da vardır.[13] Memede yapısal olarak yoğun interlobüler dokuda lobüllere oranla daha yoğun vaskülerizasyon görülmektedir.[14] Doppler ultrasonla değerlendirildiğinde memenin vasküleritesi menstruel siklusta değişmekte ve ovülasyon zamanına yakın en yüksek düzeye ulaşmaktadır.[15]

Lenfatik Drenaj

Memenin lenfatik akımı başlıca aksiller lenf nodlarınadır; ancak bunun yanısıra nonaksiller lenf nodları olan mammaria interna arteri ve veni boyunca lokalize mammaria interna lenf nodlarına da bazı kimselerde akım mevcuttur (Şekil 1-4 ve Şekil 1-5). Yapılan çalışmalarda



Şekil 1-3: Meme, aksilla ve göğüs duvarlarının arteryel beslenmesi. Meme beslenmesi, 3 major arterden olur: 1) Mediali, internal torasik arterden çıkan anterior perforan interkostal dallarıyla; 2) laterali, torakoakromiyal trunkusun pektoral dalı veya lateral torasik arter dalları (torakoakromiyal trunkus ve lateral torasik arter aksiller arterin dallarıdır.); 3) interkostal arterin lateral kutanöz dalları. Aralıklı çizgiyle gösterilen arterler göğüs duvarı kaslarının derinliğinde ve aksillada olup kasları geçerek memeyi beslerler (119. referanstan modifiye edilerek hazırlanmıştır.)



Şekil 1-5: Memenin lenfatik drenajı (119. referanstan modifiye edilerek alınmıştır).

sadece aksillaya drenaj %80-97, hem aksillaya hem mammaria interna lenf nodlarına drenaj %20-25 oranda ve sadece mammaria internaya zlenfatik akım ise %3-6 oranda gerçekleşmektedir.[16] Bazı lenfatikler pektoral major kasının lateral kenarından aksiller lenf nodlarının pektoral grubuna, bazı lenfatikler de pektoral major kasının arasından direk apikal lenf nodlarına ve diğerleri pektoral major kası arasından geçerek mammaria interna lenf nodlarına ulaşmaktadır. Mammaria interna lenf nodları interkostal aralıklarda ve parietal plevra önünde lokalizedir.[17] Lenfatik kanallar arasındaki bağlantılar nedeniyle kontralateral memeye geçiş olabilmektedir.[18]

Aksiller bölgede pektoral minör kasıyla komşuluğuna göre gruplandırılan 20-40 aksiller lenf nodu vardır. Aşağıdan yukarı doğru: a) alt grup lenf nodları (Level I), pektoral minör kasının laterali ve aşağısında; b) Orta grup lenf nodları (Level II), pektoral minör kasının arkasında; ve c) üst grup lenf nodları (Level III), pektoral minör kasının üst kenarının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır (Şekil 1.1). Başka bir anatomik sınıflandırmaya göre: a) Lateral grup veya aksiller ven grubu; aksiller venin medyali veya posteriorunda 4-6 lenf nodu şeklindedir. Bunlar daha çok üst ekstremiteden drene olmaktadır. b) Anterior grup veya eksternal meme grubu; lateral torasik damarlarla ilişkili olarak pektoral minör kasının alt kenarında bulunan memenin lenfatiklerinin drene olduğu 4-5 lenf nodudur. c) Posterior veya skapuler grup; aksillanın arka kenarında ve skapulanın lateral kenarında 6-7 lenf noduna drenaj ise daha çok arka boyun ve sırttan gelmektedir; d) Santral grup,lateral, anterior ve posterior gruplardan drenaj alan pektoral minör kasının altındaki yağlı kısımdaki 3-4 lenf nodundan oluşur; e) Subklaviküler veya apikal grup; aksillanın apeksinde aksiller venin medialinde ve pektoral kasın superioründeki 6-12 lenf nodu tüm diğer lenf nodlarından drenaj alır. f) İnterpektoral veya Rotter ganglionları; pektoral major ile p. minör kasları arasında bulunan santral ve subkalvikuler lenf nodlarına drene olan 1-4 lenf nodudur (Şekil 1.3).

Memede lenfatik pleksuslar memenin subareoler bölgesinde, interlobüler bağ dokusunda ve laktifer kanalların duvarlarında bulunmaktadır. Lenfatik drenaj subareoler lenfatik pleksustan kontralateral memeye, mammaria internaya ve aksiller lenf nodlarına olmaktadır.[12] Hem dermal hem parankim içi lenfatikler %20-86 olguda aynı koltukaltı lenf nodlarına drene olmaktadır.[19] Kadavra çalışmalarında lenfatik kanallara boya enjeksiyonu sonucu memebaşı/areola kompleksi dahil tüm yüzeyel lenfatik kanallar pektoral minör kası lateraline yakın alt grup (Level I) lenf nodlarına drene olduğu gösterilmiştir. Yüzeyel lenfatik kanallar dermis ve parankim arasında bulunmaktadır ve bazıları parankim içi intramammarian veya mammaria interna lenf nodlarına drene olmaktadır (Şekil 1.5).[20] Mammaria internaya drenajın büyük memelere kıyasla küçük memelerde ve özellikle zayıf ve genç bayanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir.[21] Peritümöral derin intraparankimal boya enjeksiyonu yüzeyel subdermal veya intradermal enjeksiyonlara kıyasla daha fazla mammaria interna lenf nodlarına drenaj göstermektedir.[22]

Memede Yaşam Boyu Anatomik Değişiklikler

Yenidoğanda meme geçici olarak memeler memebaşı/areola kompleksi altında hafif bir kabarıklık olarak his-

Tablo 1-3: Embriyolojik Dönemde Meme Dokusu Gelişiminin Evreleri

Kabartı evresi (<5 mm embriyo)	Ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanır.
Galaktik bant evresi (7.-8. hafta, 5-10 mm embriyo)	• Fetal yaşamın 5.-6. haftasında ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanan bir süt çizgisi (=galaktik bant) şeklinde belirir. • 9. haftada pektoral bölgedeki meme kabartısı dışındaki kısımlar atrofiye uğrar.
Meme diski evresi (10 mm embriyo)	Göğüs duvarı mezenkimine invajinasyon
Lobül evresi (11-25 mm embriyo)	Üç boyutlu büyüme
Koni evresi (10-14 hafta, 25-30 mm embriyo)	Kabartının düzleşmesi
Tomurcuklanma evresi (12.-16. hafta, 3-7 cm embryo)	• Mezenkimal hücreler memebaşı ve areolanın düz kas hücrelerine farklılaşırlar. • Epitelyal tomurcuklar gelişir.
Çukurlaşma evresi (7 cm'den 10 cm'e)	
Dallanma evresi (16. hafta, 10 cm fetus)	• Epitelyal tomurcuklar 15-25 epitelyal şerite dallanır. • Kıl foliküllerinin, sebase bez ve ter bezlerinin farklılaşması • Apokrin bezler memebaşı etrafındaki Montgomery bezlerini oluşturuyor.
Kanal formasyonu evresi (gebeliğin 20-32. haftaları arası)	Plasental seks hormonlarının etkisiyle dallanmış epitelyal dokuların kanalizasyonu
Olgun vezikül evresi (yenidoğan)	Kolostrum içeren lobüloalveoler yapıların gelişmesi

("Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

Tablo 1-4: Tanner'in Meme Dokusu Gelişimi Evreleri

Evre	Yaş	Tanım
Evre 1	Puberte	Preadolesan dönem, papillanın hafif elevasyonu
Evre 2	11,1±1,1 yaş	Meme ve papillanın ufak bir ağızla hafif elevasyonu
Evre 3	12,2±1,1 yaş	Memenin büyümesinin devam etmesi
Evre 4	13,1±1,2 yaş	Areola ve papilla memenin üzerinde ikinci bir ağız meydana getirir.
Evre 5	15,3±1,7 yaş	Areola memenin genel şekline göre küçülür.

("Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

sedilebilir ve az miktarda kolostrum benzeri bir süt salgılanabilir. Puberteye kadar erkek ve kız çocuklarında meme gelişimi aynıdır, ayırt edilemez.[23] Telarşla beraber başlayan ergenlik çağıyla beraber kız çocuklarında memenin gelişimi de başlamış olur. Telarj yaşı zamanla daha erken olmaktadır. 1970'lerde ortalama telarj yaşı "11,5" iken, 1997'lerde "10" olmuştur.[24] Afrikalı Amerikalılarda telarj yaşı beyaz ırka göre 1 yıl daha önce olmaktadır.[24] Telarjın ilk belirtisi "meme tomurcuğu" denen memebaşı altında hissedilen ele gelen kitledir. Bu pubertal gelişme Tanner meme gelişimi evreleme sisteminde evre II'dir.[25] Evre I prepubertal dönem, evre III tüm memenin büyümesi ve elevasyonu; evre IV ise areolanın ağızlaşma gelişimi ve periareoler bağdokusunun artışı; evre V subkutan yağ dokusunun da artarak son olgun konturünü almasıdır (Tablo 1.4).

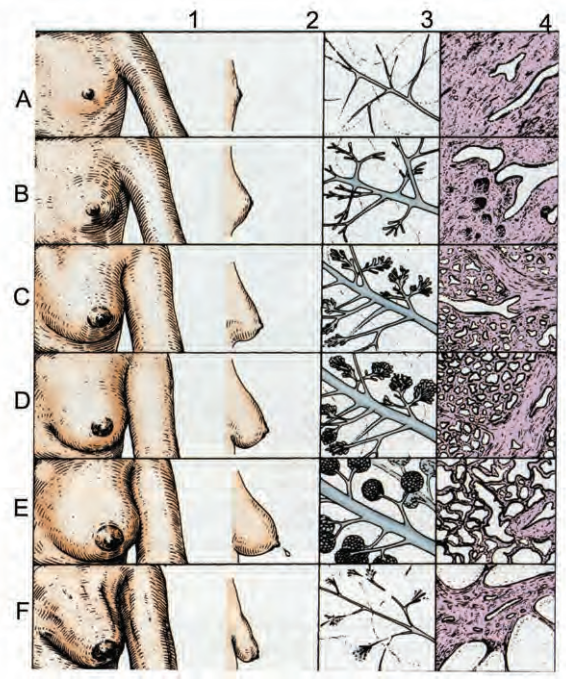
Memenin son olgun görünümünü alması pubertenin başlamasından 3-4 yıl sonrası gerçekleşir.[26] Bu dönemde de her menstruel siklustaki hormonal faza göre memede minör değişikler olmaktadır. Memenin en az nodüler olduğu dönem ovülasyon öncesidir ve klinik muayenelerin bu dönemde yapılması daha güvenilirdir. Ayrıca meme dokusu mammogramda foliküler fazda daha az denstir. Her memenin volümü menstruel siklus boyunca 30–100 cc değişkenlik göstermektedir. Mens başlamadan volüm maksimumda iken, mensin 11. gününde minimaldir.[27] Meme dokusu gebelik ve laktasyonda daha da büyüyeyerek gelişmekte, gerginliğe bağlı strialar deride görülmekte ve en fonksiyonel yapısına kavuşmaktadır. Postmenapozal meme dokusu ise çoğunlukla pendülöz sarkık bir yapı göstermektedir.

Meme Histolojisi

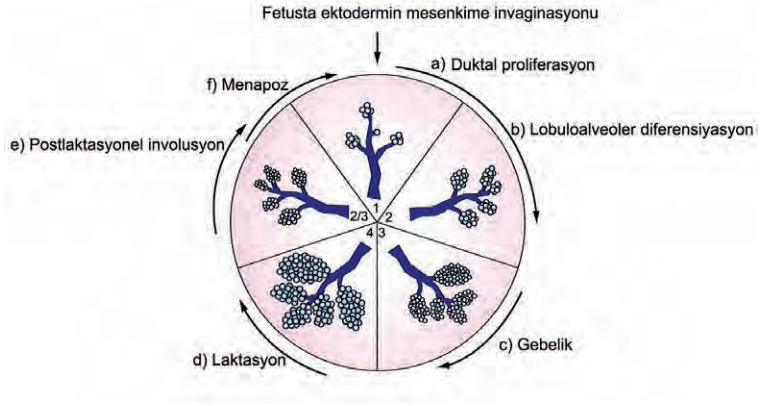
Erişkin bayanda her meme dokusu deri ve derialtındaki "lob" adı verilen (Şekil 1.1) 15-20 grup geniş sekretuvar bezlerden oluşur. Meme morfolojisi üzerindeki en önemli özelliklerden biri ise hem her memenin kendi içinde hem de aynı bayanın iki memesi arasındaki heterojenitedir.[28] Meme dokusunu oluşturan bezler, yoğun yağ dokusu içindedir ve birbirinden dens bağ dokusundan oluşan ve dermisten derin fasiaya kadar uzanan "Cooper ligamanları" ile loblara ayrılmaktadır.

Her lobun içindeki lobüller ayrı ayrı kendisine ait laktifer duktusa dökülmekte ve bu intralobüler duktuslar da birleşerek memebaşı orifisine açılan tek bir laktifer duktusta birleşmektedir (Şekil 1.1). Her laktifer duktus memebaşı orifisine yakın tabakalaşma gösteren yassı epitel hücrelerle çevrilidir (29). Laktasyonda olmayan bir memede laktifer duktusun ağzı çoğunlukla keratin bir tıkaçla kapalıdır.[12,30] Bu nedenle teknik olarak memebaşı aspiratı, duktal lavaj veya duktoskopi gibi yöntemlerden önce dekeratinizan kremlerin memebaşına uygulanması bu işlemlerin daha az travmatik gerçekleşmesini sağlamaktadır. Derin areoler bölgede her laktifer duktus genişleyerek ufak bir rezervuar görevi gören bir sinüs oluşturmaktadır (Şekil 1.1).

Meme dokusu, dallı tubuloalveoler yapıdan oluşmuş olduğu kabul edilse de, aslında gerçek alveoler yapı gebelik esnaısında oluşmaktadır. Memenin lobülleri gevşek bir bağ dokusu yapısında ve hücreden zengin olan bir stroma içinde bulunmakta ve çeşitli hormonlarla uyarılmaktadır.[29] Terminal duktal lobuler üniteler (TDLU) meme bezlerinin fonksiyonel üniteleridir. Her TDLU intralobüler duktustan ve buna bağlı meme bezi kesecikleri olan sakküllerden (veya "duktül") oluşmaktadırlar. Bu sakküller gebelik ve laktasyon esnasında salgılanan hormonların etkisiyle "asini" veya "alveoli" adı verilen sekretuvar üni-



Şekil 1-6: Memenin gelişimi: **A**, prepubertal dönem (çocukluk); **B**, puberte; **C**, olgun (reprodüktif dönem); D, gebelik; **E**, laktasyon; **F**, postmenapozal dönem (120. referanstan alınmıştır).



Şekil 1-7: Numerik rakamlar: tip 1, 2, 3, 4 lobül gelişimini tanımlar. Embriyonel gelişme sonrası doğum sonrası sırasıyla: a) Tip 1 lobül (Duktal gelişme): östrojen, büyüme hormonu, kortikoidler, HGF (hepatosit büyüme faktörü), TGF-α (transforme edici faktör-alfa), EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF-β (transforme edici büyüme faktörü-beta), FGF (fibroblast büyüme faktörü) gibi faktörlerin modülasyonu; b) Tip 2 lobül (lobüloalveoler gelişme): Puberte ile beraber östrojen, progesteron, prolaktin, büyüme hormonu, kortikoidlerin indüklemesi ve insülin, vitamin D, NRG (nörogulin), c) Tip 3 lobül: Gebelik sonucu oluşur.d) Laktasyonla beraber tip 4 lobül oluşur. e) Postlaktasyonel involüsyonda lobüller regrese olur (p53, STAT3, MMP [metalloproteineaz], TIMP [metalloproteinaz doku inhibitörü] gibi faktörler sonucu). f) Menapozda östrojen ve progesteron hormonlarının depresyonu sonucu meme dokusu ağırlıkla tip 1 ve 2 lobül yapısını kazanır (116. ve 117. referanslardan modifiye edilerek hazırlanmıştır).

telere differensiye olmaktadırlar.[31] Bir TDLU üzüm salkımını andırmaktadır[32] (Şekil 1.6 ve Şekil 1.7). İnsan meme dokusu kompüterize 3-D modelinde dallı ağaç görünüsündeki komşu duktuslar arasında anastomozların varlığı gösterilmiştir.[33]

Memenin laktifer duktuslarını saran epitelyum memebaşı orifisine doğru kalınlaşmakta, küçük duktuslar basit küboidal epitelyumla sarılı iken büyük duktuslar tabakalaşmış kolumnar epitelyumla çevrilidir.[34] Sakkülleri içeren tüm tubuloalveoler sistem bir bazal membranla (BM) çevrilidir (Şekil 1.6). Luminal epitelyal hücreler ve basal membran arasında yıldızımsı miyoepitelyal hücrelerden oluşan bir tabaka mevcuttur. Bu miyoepitelyal tabaka gitgide daha ufak dallara ayrılan duktal sistemin sonlarına doğru ve alveollerde gittikçe incelmektedir. Makrofaj ve lenfositler epitel arasından lümene doğru göç ettikleri bulunmuştur.[35] Bu yüzden gerek kolostrum immün sistem hücreleri ve IgA gibi immunoglobulinler açısından zenginken, memebaşı akıntısı gibi duktal sekresyonların sitolojik incelemelerinde makrofaj, polimorf nüveli lökositler ve lenfositlere rastlanmaktadır.

Memebaşı ve Areola

Memebaşı derisi çok incedir ve östrojene duyarlıdır. Areolada ter bezleri ve küçük yağ bezleri (Montgomery) bulunmaktadır. Erişkin meme derisi ve areola yoğun elastik liflerden dolayı buruşuktur[12] ve uzun dermal papillalar mevcuttur. Memebaşı stroması ışınsal ve dairesel düz kas hücrelerinden oluşan yoğun irregüler bağ dokusundan oluşmaktadır. Düz kas liflerinin kontraksiyonu memebaşı ereksiyonunu ve areolanın buruşuk olmasını sağlamaktadır.[12] Memebaşı ereksiyonu soğuk, dokunma ve pisişik etkenler sonucu oluşabilmektedir. Laktifer duktusları boyunca etrafları daha ince düz kas liflerinin demetleriyle çevrilidir.[36]

Parankim Doku

Lüminal Epitelyal Hücreler

Lüminal epitelyal hücrelerin asıl fonksiyonu süt sekrete etmektir. Bu hücrelerin sekretuvar kapasitesi çok gelişmiştir ve günde kendi hücresel hacimlerinin 3 misli kadar süt üretebilirler. Lüminal epitelyal hücrelerin küboid morfolojiden kolumnar morfolojiye kadar değişen yapıları mevcuttur, ve her hücre birbirleriyle hücre etrafını apekse yakın lateral yüzeylerinde kemer gibi saran E-kadherin denen bir transmembran proteini ile bağlantı halindedir.[37] Laktasyon esnasında, lüminal hücreler sütü oluşturan protein ve lipid damlacıkları sekrete eden organellerce zengindir.[30]

Miyoepitelyal Hücreler

Miyoepitelyal hücreler lüminal hücre tabakası etrafındadır ve lüminal hücrelerle bazal membran arasındadır.[38] Bu hücreler her sekretuvar lüminal hücrenin bazal kısmıyla ilişkilidir ve düz kas hücrelerinde bulunan cisimciklere ve düz kas-spesifik proteinlere sahiptir.[39] Miyoepitelyal hücreler düz kas hücrelerinin pekçok özelliklerini taşırken, aynı zamanda gerçek epitelyal hücrelerdir. Sitokeratin-5 ve -14 ekspresyonu gösterip desmosom ve hemidesmosomları vardır.[40,41] Etraf bağ dokusundan bir bazal membranla ayrılırlar. Lüminal hücrelere kıyasla ekstrasellüler matrikse (ESM) yapışmayı sağlayarak intraselüler sinyal mekanizmalarını aktive eden reseptörler olan ,-integrinlerin ekspresyonu daha fazladır.[42] Bu hücreler aynı zamanda büyüme faktörü reseptörleri eksprese etmekte ve matriks metalloproteinaz (MMP) and ESM'in yapısını değiştiren MMP inhibitörleri salgılamaktadırlar. Miyoepitelyal hücrelerin birbiriyle ve komşu lüminal hücrelerle ilişkisi bazı direk sinyal mekanizmalarını aktive etmekte ve lüminal hücrelerle ESM'in etkileşimini regüle etmektedir.

Miyoepitelyal hücreler kontraksiyonlarla sütün memebaşından evakuvasyonuna sebep olurken aynı zaman-

da epitelyal polariteyi (polarite: hücrelerin düzgün yanyana yerleşip çoğalması) sağlayan alttaki bazal membranı sekrete etmektedirler. Bu hücreler, adezyonda rol oynayan bir glikoprotein olan fibronektini, BM'ı oluşturan diğer bir glikoprotein olan laminini ve kollajen IV ve laminini Tip IV kollajene bağlayan bir glikoprotein olan "nidojeni" depolamaktadır. Ayrıca lüminal hücrelerin büyüme ve gelişmesinde ve duktal dallanmada rol oynarlar.[43, 44] Miyoepitelyal hücrelerden nadiren tümör oluşur.[44] ve doğal tümör supressör olarak rol oynadıkları da düşünülmektedir.[43]

Kök Hücreler

Meme dokusunda kök hücrelerinin bulunabileceği ilk 1950'li yıllarda ortaya atılmıştır.[45] Bu hücrelerin multipotent progenitör hücreler olduğu ve lüminal ve/veya miyoepitelyal hücrelerin oluşumuna sebep olduğu düşünülmektedir.[46] Farelerde yapılan çalışmalarda fare meme kök hücrelerinin farelerin kendisine transplantasyonu sonucu fonksiyonel bir meme dokusu elde etmek mümkün olmuştur.[47] Ayrıca bir kök hücre klonunundan tam differensiye bir meme dokusu elde etmek de mümkündür.[48, 49] İnsan meme dokusunun flow-sitometrik analizlerle incelenmesinde ise hem lüminal hücrelerin hem de miyoepitelyal hücrelerin belirteçlerini taşımayan veya tam tersi her iki hücre popülasyonunun da belirteçlerini taşıyan 2 grup kök hücre tespit edilmiştir.[50] Bu kök hücreler insanda çoğunlukla duktuslarda lokalizedir.[50] İnsan luminal hücre kompartmanından izole edilen bir hücre dizisinin hem kendi kendine çoğalabildiği ve hem sekretuvar lüminal hücrelere hem de miyoepitelyal hücrelere dönüşebildiği gösterilmiştir.[51] İnsan kök hücreleri yavaş çoğalan hücreler olup etrafları çoğalan ve differensiye hücrelerle çevrilidir.[52]

İnsan kök hücreleri çeşitli çalışmalarda farklı farklı sınıflandırılmıştır. Nullipar bayanlarda kök hücreler "tip 1" ve gebelik geçirmiş bayanlarda "tip 2" olarak olarak sınıflandırılmıştır. Nullipar tip karsinogeneze daha duyarlıdır.[53] Benzer şekilde multipar bayanlarda gebelikle indüklenmiş ve kendi kendini yenileyebilen ve laktasyonda apoptosise uğramayan ve diğer progenitör hücrelere dönüşebilen yavaş çoğalan kök hücre benzeri bir hücre de tanımlanmıştır.[5] Bu hücre tipi multiparlarda tüm hücre popülasyonularının %60'ını oluşturmaktadır ve gebelikle indüklenmiş meme kanserine resistansla ilişkili olduğu düşünülmektedir.[53] Başka bir çalışmada ise insan kök hücreleri[55] üç tipe ayrılmıştır: 1) lüminal hücre belirteçleri ekspresse eden lüminal-hücre progenitörü, 2) bipotent progenitör hücreler (diğerlerince etrafı miyoepitelyal hücrelerle çevrili lüminal hücre kolonileri oluşturan hücreler olarak tanımlanan) ve 3) sadece miyoepitelyal progenitör oluşturan hücreler.

İnsan kök hücrelerinin "mammosfer" oluşturması gibi[56] hücre süspansiyonu kültürlerindeki gelişmeler kök hücrelerin kendi kendini yenileme mekanizmalarını ve normal meme kök ve progenitor hücrelerinin differensiyasyonunu araştırmayı kolaylaştırmıştır.[57] Bu mekanizmalarda integrinler yoluyla hücre-ESM etkileşimleri ve E-kadherinler yoluyla hücre-hücre etkileşimlerinin rol onadığı düşünülmektedir.

Bazal Membran

Meme dokusunda duktusları, lobülleri ve alveolleri saran bazal membran kollajen tip IV, laminin, nidojens 1 ve 2, perlekan ve fibronektinden oluşmaktadır.[58-60] Pekçok epitelyal hücre fonksiyonu BM varlığını gerektirir: süt üretimi,[61] programlı hücre ölümünün supresyonu,[62] prolaktinle interaksiyon (PRL)[63] ve ER-⟨ ekspresyonu gibi.

Epitelyal hücreler ile altlarındaki BM arasındaki etkileşim doku bütünlüğünün ve fonsiyonlarının korunması açısından önem taşımaktadır. Matrigel ™ gibi sentetik BM kültür sistemleri kullanılarak normal ve kanserli meme hücrelerinin fizyolojisi araştırmak mümkün olabilmiştir.[64] Doku kültürü deneylerinde epitelyal hücrelerin BM olmadan en yoğun süt proteini olan β-kazeini sekrete edemediklerini gösterilmiştir.[65] Laminin β-kazein gen ekspresyonunu aktive etmektedirler.[66] Ayrıca laminin ve spesifik β-1 integrinlerin meme epitel hücrelerinin sürvisi için gerekli olduğu ortaya konmuştur.[57,59] Nidojen-1 laminin ve kollajen ağını birbirine bağlayarak BM'ın yapısal bütünlüğünü sağlar[59] ve laktasyonel differensiyasyonu hızlandırır.[67] Integrinler de laktojenik hücresel differensiyasyon için gerekli hücre-BM etkileşimleri açısından son derece önemli rol oynarlar.[68] β-1 integrinler alveoler organizasyon ve luminal hücre proliferasyonu açısından gereklidir[69] ve lamininle beraber puberteden itibaren meme dokusunun gelişiminde rol oynar.[70]

Stroma Hücreleri

Meme stromasını bağ dokusu, hücreler ve ESM oluşturur. Meme dokusunda 3 tip bağ dokusu vardır: lobüllerin içinde (intralobüler) gevşek bağ dokusu, lobüllerin arasında (interlobüler) yoğun irregüler bağ dokusu, ve yağ dokusu (interlobüler). Meme stroması sadece yapısal destek sağlamamakta, aynı zamanda epitelyal-stromal etkileşimler hücresel gelişim ve differensiyasyonda rol oynamaktadır. İnterlobüler bağ dokusu primer olarak fibroblast ve adipositlerden oluşurken, intralobüler bağ dokusu makrofaj, eozinofil, lenfosit, plazma hücreleri ve mast hücrelerinden oluşmaktadır. İntralobüler gevşek bağ dokusu duktüllerle ve alveollerle yakın ilişkilidir ve hormonlara duyarlıdır.

İntralobüler bağ dokusunda, fibroblastlar birbirleriyle bir ağ şeklinde bağlanmış ve TDLU etrafındaki BM'ı sarmışlardır. İntralobüler fibroblastlar CD34 pozitiftir (bir erken kök hücre-benzeri hücre belirteci).[29] İnterlobüler fibroblastlar meme kanseri metaztazlarında rol oynayan bir enzim olan hücre yüzey enzimi dipeptidil peptidaz IV

açısından pozitifken, intralobüler fibroblastlar negatiftir.[71] İnsan meme fibroblastlarının epitelyal hücrelerin proliferasyonunu inhibe etme özelliği mevcuttur. Ancak fibroblastların epitelyal hücrelere oranları yüksekse fibroblastlar epitelyal hücre proliferasyonunu artırmaktadırlar.[72,73]

Adipositler meme dokusunda yaygın olarak bulunmaktadırlar. Mammografide artmış meme dansitesi (yağ oranıyla ters orantılı) meme kanseri için bir risk faktörüdür.[74] Gebelikte ve laktasyonda yağ dolu hücrelerde azalma vardır. Macrofajlar meme dokusunun gelişmesinde çeşitli evrelerde epitelyal hücrelere yakınında lokalize bulunmakta ve laktifer kanalların uzamasında rol oynamaktadır. Makrofaj büyüme faktörü, CSF-1, kemirgenlerde meme dokusu gelişimini duktusların dallanmasından laktasyona kadar hızlandırmaktadır.[75] Makrofajlar aynı zamanda morfogenez için gerekli anjiyogenezde ve ESM yapılanmasında da rol oynamaktadırlar.[76] Ayrıca gebelikte alveollerin yakınında bulunmuştur ve meme involüsyonu esnasında süt lipid damlacıklarının ve/veya apoptotik debrisin uzaklaştırılmasında rol oynarlar.[77] Eosinofiller ise postnatal gelişim esnasında görülürler ve makrofajlarla beraber duktusların dallanmasını indükledikleri düşünülmektedir.[78]

Lenfositler laktasyon esnasında lokal endotel hücrelerinde eksprese olan bazı adhezyon molekülleri yardımıyla meme dokusunda göç ederler. Lenfositlerin sütte de bulunmuştur. B-lenfositlerinden oluşan ve antikor yapımından sorumlu plasma lenfositlerinin kendisi de sütte bulunmuştur. Stromada laktasyon öncesi ve esnasında yoğun şekilde bulunan ve antikor üreten plasma hücreleri epitelyal hücrelerce alınıp süte bırakılır.[79]

Doku bazofilleri olan mast hücreleri enflamasyonda rol oynayan histamin, proteinaz ve bazı sitokinler gibi bazı potent medyatörleri içerirler. Ancak bu hücrelerin gerçek rolü henüz bilinmemektedir.[80] Mast hücreleri meme stromasında kollajen lifleri ile berber bulunduğundan kollajen depolanmasında rol oynayabilecekleri düşünülmektedir.[81]

Son zamanlarda 2 yeni stroma hücresi belirlendi: interstisyel Cajal hücreleri (ICC) ve ICC-benzeri hücre. Bu hücreler uzun çıkıntılarıyla lenfosit, plasma hücreleri, makrofaj ve mast hücreleri gibi çeşitli immünoreaktif hücrelerle yakın kontak halindedir.[82]

Ekstraselüler Matriks (ESM)

ESM'nin üç boyutlu şekillenmesiyle hücrelerin şekil, proliferasyon, sürvi, migrasyon, differensiyasyon, polarite, duktus dallanması ve lümen formasyonu gibi pekçok hücre fonksiyonunu etkiler.[78] Bu mekanizmalar ya çeşitli faktörler ve/veya bağlama proteinlerinin salgılanması ya da direk hücre-ESM etkileşimleri sonucu oluşmaktadır.[63]

Major ESM reseptörleri olan integrinler stroma ve parankim arasındaki etkileşimleri regüle ederler.[83] ESM ile aktin sitosikeletonu arasında bağlantı kurarak hücre yaşamı, proliferasyonu ve migrasyonu ile ilgili çeşitli sinyal mekanizmalarını tetiklerler.[84] Stromal fibronektin ve reseptörü, $\alpha_{5,1}$ integrin, kemirgenlerde over hormonlarına bağlı (östrojen ve progesteron) epitelyal proliferasyonda önemli bir rol oynamaktadırlar. Fare fibronektin düzeyleri puberte esnasında meme dokusunda 3 kat artmakta ve gebelik ve laktasyonda yüksek düzeylerde kalmaktadır.[85]

Proteoglikanlar büyük glikolize glikoproteinlerdir ve meme dokusunda ESM'de yoğun olarak bulunmaktadırlar ve meme kanseri risk faktörü olan mamografi dansitesi ile ilişkilidir.[85] Stromal ve epitelyal gelişimi ve hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini düzenlerler. Meme dokusunda fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi bazı regülatuvar proteinler proteoglikan glikozaminoglikanlara bağlanır.[86]

Meme Yapısını ve Fonksiyonlarını Etkileyen Hormonlar ve Diğer Faktörler

Hormonlar

Puberte sonrası ovülasyonla mestruel siklusun başlaması arasındaki luteal fazda korpus luteumdan yüksek düzeylerde progesteron ve östrojen salgılanmaktadır. Östrojen kız çocuklarında meme de dahil olmak üzere sekonder seks karakterlerinin gelişimini hızlandırır. Progesteron ise uterusu embrio ve fetusun kabul edilmesi için ve memeyi de laktasyona hazırlar. Gebelik esnasında östrojen ve progesteron başlıca plasentadan salgılanır. Östrojenin meme üzerine etkileri: 1) stromal dokunun gelişimi, 2) duktal sistemin gelişimi ve 3) yağ depolama[87] Progesteron memede lobuloalveolar differensiyasyon için gereklidir.[88]

Bu steroid hormonlar hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak çeşitli sinyal mekanizmalarını tetikler. Östrojen reseptörü (ER) intraselüler bir reseptördür ve ER-α ve ER-β olmak üzere 2 formu vardır.[89] Normal insan meme dokusunda ER-α luminal epitelyal hücrelerin %15-30'unda[90] ve ER-β miyoepitelyal hücrelerde ve stromal hücrelerde ekspresse olmaktadır.[91] ER-α -östrojen kompleksi gen transkripsiyonunu aktive ederken, ER-β -östrojen kompleksi transkripsiyonu ya aktive eder ya da inhibe eder.[91,92]

Progesteron reseptörünün (PR) 2 isoformu vardır: Progesteron-α ve PR-$\beta\alpha$ Farelerde yapılan deneylerde PR-α'nın hamilelikle indüklenen memedeki duktal dallanmada ve PR-β'nın ise lobüloalveoler gelişme için gerekli olduğu ortaya konmuştur.[93,94] Epidermal büyüme faktörü (=EGF) ailesinden bir protein olan "Neuregulin", nöral gelişmede rol oynadığı gibi parakrin bir etkiyle lobüloalveolar gelişmeyi de artırmaktadır.[95] Lüminal and miyoepitelyal hücreler PR-β ekspresse etmekte ve PR-β pozitif hücreler progesteronla direk stimüle olur.[96]

Tablo 1-6: Prolaktin Salgılanmasını Etkileyen Hormonlar ve Nörotransmitterler

Tirotiropin salgılatıcı hormon (TRH) (stimülatör)
Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) (stimülatör)
Dopamin (inhibitör)
Östrojen (stimülatör)
İnsülin (stimülatör)
EGF (= epidermal büyüme faktörü; stimülatör)
Relaksin (stimülatör)

("Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

Over kaynaklı olmayan prolaktin (PRL) ve oksitosin gibi nöroendokrin hormonlar da meme fonksiyonu için önemlidir. Laktasyonun gerçekleşmesinde rol oynayan ve ön hipofizden salgılanan bir polipeptid olan prolaktinin salgılanması, hipotalamustan salgılanan PRL inhibe edici hormon olan dopamin tarafından inhibe edilir. Prolaktin hem meme bezlerinin büyüme ve gelişmesini artırır, hem de sütün sentez ve sekresyonunu sağlayarak laktasyonun gerçekleşmesinde en önemli hormondur.[97,98] PRL sinyal transdüksiyonu östrojenle indüklenen PRL reseptörü aracılığıyla olur (PRLR, transmembran sitokin reseptörü).[99] ve PRLR Jak2 ve Stat5 transkripsiyon faktörü aracılığıyla intraselüler sinyal mekanizmaları gerçekleştirir (Tablo 1.6).

Oksitosin hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nukleuslarda sentezlenir ve nöronların aksonlarıyla arka hipofizde depolanır ve uyarı gelince kana karışır.[100] Oksitosin doğum esnasında uterus kontraksiyonlarını uyarır ve memedeki miyoepitelyal hücrelere etki ederek sütün alveollerden laktifer duktuslarına ejeksiyonunu sağlar. Yenidoğanın emme refleksi hem PRL hem de oksitosin salgılanımı uyarır. Oksitosin reseptörü G-proteini-bağlı bir reseptördür ve laktasyonda olmayan meme dokusunda bile miyoepiteyal hücrelerde bulunmuştur[101] ve doğuma yakın meme dokusunda ekspresyonu artmaktadır.[5]

Bunların dışında büyüme hormonu (GH), androjenler ve tiroid hormonu gibi birçok başka hormon meme dokusunun gelişimi ve fonksiyonlarında rol oynamakla beraber mekanizmaları daha az bilinmektedir[102] (Tablo 1.5).

Diğer Moleküler Regülatörler

Amfiregulin, HGF (=hepatosit büyüme faktörü), EGF, TGF-α (transforme edici büyüme faktörü-α), IGF (insülin benzeri büyüme faktörü) ve FGF-3 (fibroblast büyüme faktörü) gibi büyüme faktörlerinin hepsi östrojenin etkilerinin parakrin medyatörleridir.[103,104]. Örneğin, amfiregulin duktusların uzamasında sentezi artmaktadır.[105] ve amfiregulin ve HGF duktal dallanmayı artırmaktadır.[95, 106-109] Güçlü bir mitojen olan EGF insan meme stromal fibroblastlarında yapılmaktadır. EGF reseptörleri (EGFR) epitelyal hücrelerdedir,[110] meme duktal gelişimi ve dallanması için gereklidir.[109] Hem EGF ve HGF, başka bir mitojen olan TGF-α ile beraber,[111] lobuloalveolar gelişimi hızlandırmaktadır.[112]

Kemirgenlerde pubertal duktal morfogenezde rol oynayan IGF-I, büyüme hormonu (GH)[113] ve östrojenin [114] etki mekanizmalarında sentezlenerek rol oynar. IGF-I ve IGF-II, IGF-IR yanısıra insülin reseptörü (IR) ve EGFR'e bağlanırlar ve mitojenik etki gösterirler.[115] IFG-I ve IGF-II, IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlanarak matriks proteinlerinde ve hücre membranlarında lokal etkinlik gösterirler.

Yaşam Boyunca Meme Dokusunun Yapısal Gelişimi ve Fonksiyonları

İnsan meme dokusu morfolojik olarak 4 tip olarak sınıflandırılmıştır.[116,117] (Şekil 1.7): Tip 1 lobüller, 6-11 duktülden oluşmakta ve puberte öncesi görülür. Tip 2 lo-

Tablo 1-5: Meme Dokusu Gelişimini Etkileyen Hormonlar

Hormon	Büyüme Esnasındaki Etkileri	Gebelik ve Laktasyondaki Etkileri
Östrojen	Adolesan çağda duktal büyüme	Lobüloalveoler büyüme için gerekli
Progesteron	Lobüloalveoler büyüme ve differensiyasyon için gerekli	
Glikokortikoidler	Pubertede duktal büyümeyi sağlar.	Lobüloalveoler büyüme için gerekli ve laktasyonu uyarır.
Büyüme hormonu (GH)	Pubertede duktal büyümeyi sağlar.	Laktasyonu uyarır ve meme epitelyal hücrelerinin sürvisi için gerekli.
İnsülin	Meme epitelyumu ve duktal alveoler büyüme için gerekli	
Prolaktin	Pubertede duktal büyümeye katkıda bulunur.	Laktogenez ve laktasyonun devamı için gerekli.
Human plasental laktojen (hPL)		Alveoler büyümeyi ve laktogenezi uyarır.
Tiroid hormonları		Prolaktine karşı epitelyal sekretuvar cevabı artırır.
Oksitosin		Miyoepitelyal hücrelerin kontraksiyonunu ve süt ejeksiyonunu sağlar.

("Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

Tablo 1-2: Aksillada Major Lenf Nodu Grupları

Grup	Lokalizasyonu	Nod Sayısı	Drenajı
Lateral (aksiller ven)	Aksiller venin medial-posterioru	4-6	Üst ekstremite
Anterior (eksternal meme)	Pektoral minörün alt kenarı boyunca	4-5	Meme
Posterior (skapular)	Skapulanın lateral kenarı	6-7	Posterior boyun/sırt
Santral	Pektoral minörün altında	3-4	Lateral, anterior ve posterior gruplar
Subskapular (apikal)	Aksillanın apeksinde	6-12	Tüm diğer gruplara
İnterpektoral (Rotter)	Pektoral major ve minör arasında	1-4	

("Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009'dan alınmıştır [118].)

büllerde ise daha fazla duktül bulunmakta ve pubertede oluşur. Nullipar kadınların inaktif meme yapısını temsil eder. Tip 3 lobüller ise 80'e kadar duktülden meydana gelir ve gebelikte oluşur. Tip 4 lobüller, laktasyondaki memeyi karakterize eder ve hiçbir zaman nullipar kadınlarda bulunmaz.

Embriyoloji

Embriyolojik olarak memenin gelişimi çeşitli evrelerde gerçekleşmektedir (Tablo 1.2). Meme dokusu tek bit ektodermal tomurcuktan gelişmektedir. Fetal yaşamın 5.-6. haftasında ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanan bir *süt çizgisi* şeklinde (=*galaktik bant*) belirir. 9. haftada pektoral bölgedeki meme kabartısı dışındaki oluşumlar atrofiye uğrar. Bu bölge basal hücrelerden oluşan *memebaşı tomurcuğudur*. 12. haftada yassı epitelyal hücreler yüzeyden memebaşı tomurcuğuna göç ederler. Epitelyal hücreler meme duktusları şeklinde aşağı doğru büyüyüp lobüler tomurcuklar şeklinde sonlanırken, mesenkimal hücreler memebaşı ve areolanın düz kas hücrelerine farklılılaşır. 16.-24. haftalarda ise laktifer duktuslar mesodermal bağdokusuna ilerler. Bu aşamalarda olan eksiklikler bazı konjenital anomalilere yol açar. En sık (%1-6) aksillada ektopik meme dokusuna rastlanır. Bu dokuda hem fibrokistik değişiklikler hem de kanser oluşabilir. Bu anomali 9. haftada süt çizgisinin tam olarak atrofi olamamasından kaynaklanır.

2. trimesterde ter bezleri, sebasöz bezler ve memebaşı etrafında Montgomery bezlerine dönüşecek apokrin bezleri oluşur. Epitelyal tomurcuklar 15-25 arası dallanma gösterir. Bu zamana kadarki tüm değişiklikler plasental hormonların etkisi olmadan gerçekleşmiştir. 3. trimesterde bu plasental hormonlar fetal kan sirkülasyonuna girebilir ve dallanmış epitelize dokuların kanalizasyonunu sağlar. Bu dalların sonlanmaları kolostrum içeren lobüloalveoler yapılara dönüşür. Bu kolostrial süt, doğum sonrası 4.-7. günlerde hem erkek hem de kız yenidoğan bebeklerde memebaşlarından akabilir. Gebelikte son haftalarda meme dokusu dört katına çıkar ve memebaşı/areola kompleksi ve pigmente hale gelir. Doğumdan plasental hormonların çekilmesiyle beraber fetustaki kolostrum salgılanması durur ve meme dokusunun involüsyonu başlar. Doğum sonrası meme dokusu gelişimi vücudun büyümesiyle beraber biraz daha devam eder. Erken çocukluk döneminde veziküller biraz daha kanalize olur ve dallanır; ama puberteye kadar önemli bir değişiklik olmaz.

Menstruel Siklusta Meme

Foliküler Faz

Foliküler faz menstruasyonun ilk gününden ovülasyona kadar geçen süredir. Östrojen ve progesteron oranlarının ani düşmesi sonucu FSH düzeylerinde yükselmeyle beraber başlar. FSH, overdeki foliküllerinin gelişmesini ve östrojen salgılamasını sağlar. Artan östrojen salgısıyla beraber, memede epitelyal hücrelerde mitozu uyarmasıyla beraber RNA sentezi ve nükleer dansitede de artış olur.

Östrojenin aynı zamanda meme mikrosirkülasyonu üzerine histamin benzeri bir etkisi de vardır. Bu menstruasyonun 3-4 gün öncesi kan akımında artışa neden olur. Artan interlobüler ödem ve artmış hücresel proliferasyon sonucu meme hacminde 15-30 cm^3 artış olabilir. Artan östrojenin FSH sekresyonunu baskıması sonucu FSH düzeyleri azalır. Östrojen düzeyleri foliküler fazın sonuna doğru pik yapar ve ovülasyon için gerekli LH düzeylerine pozitif etki yaparak yükselmesine neden olur. LH over folikülünün şişmesine ve rüptürüne ve oositin periton kavitesine atılmasına ve Fallopian tüplerine ulaşmasına neden olur.

Luteal Faz

Luteal faz LH düzeyindeki pik sonucu başlar ve progesteron sentezi maksimum düzeylere ulaşır. LH sayesinde overdeki granüloza hücrelerinden progesteron salgılanmasını uyarır. Memede meme duktusları dilate olur ve alveoler epitelyal hücreler sekretuvar hücrelere farklılaşır. Luteal fazda ayrıca meme epitelyal hücrelerinin proliferasyonu da artar.

Menstruasyon

Yüksek progesteron düzeyleri GnRH üzerine negatif etki yapar ve bu hormon azalırken FSH ve LH düzeyleri de azalır. Sonuç olarak östrojen ve progesteron düzeyleri azalmasıyla beraber meme epitelinin sekretuvar aktivite-

sinde regresyon olur. Dokudaki ödem azalır ve menstruasyonun 5.-7. gününde meme volümü en minimum düzeye ulaşır.

Gebelikte Meme

Gebelik esnasında meme en maksimum büyüklüğe ulaşır. Gebelikte luteal ve plasental hormonların ve prolaktinin etkisiyle duktuslar, lobüller ve alveoller belirgin şekilde gelişir. Gebeliğin ilk 3-4 haftasında östrojenlerin etkisiyle duktuslar büyür ve dallanırlar ve lobüller gelişir. İkinci ayda memelerin büyümesi gitgide artar, süperfisiyel venler dilate olur ve memebaşı-areola kompleksinin pigmentasyonu artar. Memelerin gerginliği artar ve memebaşı daha hassaslaşır.

Yüksek östrojen ve progesteron düzeylerinin hipotalamustan prolaktin inhibe edici faktörü baskılaması sonucu gebeliğin 8. haftasından itibaren prolaktin salgılanır ve gebeliğin ilerlemesiyle beraber prolaktin düzeyleri artar ve son trimesterde normalin 3-5 katına ulaşır. Gebeliğin ikinci trimesterinde progesteron duktal filizlenmeden lobül formasyonuna yol açar ve prolaktinin etkisiyle alveoller kolostrumla doludur. Memeler büyümeye devam eder, bu büyüme epitelyal proliferasyondan dolayı değil, alveollerin kolostrumla dolmasından ve miyoepitelyal hücrelerinden hipertrofisindendir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde, lobüllerin etrafındaki stromada azalma olur böylece hipertrofiye lobüllere yer açılır. Gebeliğin ilerlemesiyle beraber deskuame epitelyal hücrelerden ve sıvıdan oluşan kolostrum birikmeye devam eder ve postpartum dönemde salgılanır.

Laktasyonda Meme

Gebelik esnasında yüksek prolaktin düzeylerine rağmen yüksek östrojen ve progesteron düzeylerinin prolaktin reseptörlerini bloke ederek süt salgısını inhibe eder. Gebelikte yükselen prolaktin düzeyleri gebelik sonrası azalmaya başlar. Emziren annede bu azalış daha yavaş olur, emzirmeyen annede aksine hızla düşer. Prolaktin süt sentezi ve sekresyonunu artırır. Oksitosin de süt sentezi ve sekresyonuna etki eden ikinci hormondur. Miyoepitelyal hücrelere etki ederek sütün dışarı salgılanmasından sorumludur. Yenidoğan bebeğin emmesi sonucu hem prolaktin hem de oksitosin hormon düzeyleri artarak süt sekresyonunun artmasına sebep olurlar. Doğum sonrası ilk birkaç gün anneden kolostrum denen immunglubulin ve diğer immün sistem hücrelerinden zengin bir sıvı salgılanır. Bu henüz kendi immün sistemi gelişmemiş yenidoğanı enfeksiyonlara karşı koruyucudur. Kolostrum aynı zamanda yenidoğanı astım ve allerji gelişmesine karşı da koruyucudur. Emzirmenin kesilmesinden birkaç ay sonra süt sekresyonu kesilir. Emzirmenin tamamlanmasıyla beraber memeler genelde eski büyüklüğüne gelir ya da bazen eski durumundan daha küçük olabilir.

Menapoz Sonrası Meme

Menapoz genelde 40 yaşlarının sonlarında veya ellili yaşların başlarında başlar. Overyal östrojen ve progesteronun kesilmesiyle beraber sıcak basmaları, vajinal kuruluk, gece terlemeleri, psikolojik değişiklikler ve uyku bozuklukları oluşabilir. Memede de bu hormonal değişikliklere bağlı bazı gelişmeler meydana gelir. Lobüler ünitelerin sayısında azalma ve lobüler atrofi oluşur. Glandüler dokunun azalması sonucu bunun yerine yağ dokusu ağırlık kazanır. Meme dansitesinin azalmasıyla beraber mammografik duyarlılık artar. Duktal sistem aynı şekilde sebat eder. Gevşek paralobüler ve intralobüler bağ dokusu hücresel yapısı azalıp kollajenize olur. Sonuçta memede büyüme ve sarkma meydana gelebileceği gibi bazı bayanlarda yapısal olarak meme dokusu 60-70 yaşlarında bile premenapozal dönemlerindeki gibi lobüler görünümdedir.

SONUÇLAR

Meme dokusu klinisyenlerce başta kanser olmak üzere patolojik sebepler nedeniyle araştırılmıştır. Bu bölümde patolojik durumların anlaşılabilmesi için "meme kök hücreleri" gibi güncel konular da eklenerek memenin normal yapısal özellikleri ve fonksiyonları tartışılmıştır. Meme dokusu vücudumuzda tam gelişimini doğum sonrası tamamlayan tek dokudur. Pubertedeki dramatik değişikliklerden sonra asıl gebelik ve laktasyon esnasında tam differensiye olup gerçek fonksiyonu olan yenidoğan bebek için süt sekresyonu gerçekleşmektedir. Bu diferensiyasyon sonucu hücreler karsinogenesise direnç kazanmaktadır. Menapoz sonrası ise overlerden salgılanan östrojen ve progesteronların kesilmesiyle meme dokusu sanki prepubertal döneme dönmektedir. Normal hücrelerdeki bu fizyolojik mekanizmalarda rol oynayan moleküler mekanizmaların anlaşılması meme karsinogenezindeki yolakları araştırmada bize ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Clin Anat. 1997; 10: 283–8.
2. Schlenz I et al. The sensitivity of the nipple-areola complex: an anatomic study. Plast Reconstr Surg 2000; 105: 905–9.
3. Jaspars JJ et al. The cutaneous innervation of the female breast and nipple-areola complex: implications for surgery. Br J Plast Surg 1997; 50: 249–59.
4. Schlenz I, et al. Alteration of nipple and areola sensitivity by reduction mammaplasty: a prospective comparison of five techniques. Plast Reconstr Surg 2005; 115: 743–51; discussion 752–4.
5. Wakerley JB. Milk ejection and its control. In: Neill JD, editor. Knobil and Neill's physiology. San Diego: Elsevier; 2006. p. 3129–90.

6. DelVecchyo C et al. Evaluation of breast sensibility using dermatomal somatosensory evoked potentials. Plast Reconstr Surg 2004; 113: 1975–83.
7. Godwin Y et al. Investigation into the possible cause of subjective decreased sensory perception in the nipple-areola complex of women with macromastia. Plast Reconstr Surg 2004; 113: 1598–606.
8. Bloom W, Don Fawcett W. A textbook of histology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975.
9. Franke-Radowiecka A, Wasowicz K. Adrenergic and cholinergic innervation of the mammary gland in the pig. Anat Histol Embryol 2002; 31: 3–7.
10. Papay FA et al. Complex regional pain syndrome of the breast in a patient after breast reduction. Ann Plast Surg 1997; 39: 347–52.
11. Eriksson M et al. Distribution and origin of peptide-containing nerve fibres in the rat and human mammary gland. Neuroscience 1996; 70: 227–4.
12. Stranding S (ed). Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 39th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill, Livingstone; 2005. p. 7.
13. Ricbourg B. Applied anatomy of the breast: blood supply and innervation. Ann Chir Plast Esthet 1992; 37: 603–20.
14. Naccarato AG et al. Definition of the microvascular pattern of the normal human adult mammary gland. J Anat 2003; 203: 599–603.
15. Weinstein SP, Conant EF, Sehgal CM, Woo IP, Patton JA. Hormonal variations in the vascularity of breast tissue. J Ultrasound Med 2005; 24: 67–72
16. Cody HS 3rd. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? Surg Oncol Clin N Am 2010; 19: 507-17.
17. Johnson MC. Anatomy and Physiology of the Breast. Management of Breast Diseases, Springer, eds: İsmail Jatoi, Manfred Kaufman, p1-36.
18. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. et al.Pathways of lymphatic drainage from the breast. Ann Surg Oncol 2001; 8: 837–43.
19. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Domenech-Torne FM. Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. J Nuclear Med. 1971; 13: 801–5.
20. Suami H, Pan WR, Man GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: a human cadaver study. Ann Surg Oncol 2008; 15: 863–71.
21. Krynyckyi BR, Shim J, Kim CK. Internal mammary chain drainage of breast cancer. Ann Surg 2004; 240: 557; author reply 558.
22. Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, Turkmen C, Ozel S, Eroglu A, Igci A, Yavuz E, Tuzlali S, Muslumanoglu M, Cantez S. Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. Clin Nucl Med 2008; 33: 262-7.
23. Kellokumpu-Lehtinen P, Johansson RM, Pelliniemi LJ. Ultrastructure of human fetal mammary gland. Anat Rec 1987; 218: 66–72
24. Herman-Giddens ME et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in offi ce practice: a study from the pediatric research in offi ce settings network. Pediatrics 1997; 99: 505–12.
25. Tanner J. Growth at adolescence. 1962; 2nd edition. Blackwell Scientific, Oxford.
26. Tavassoli FA. Pathology of the breast.1999; 2nd edition. Appleton and Lange, Stanford, CT.
27. Hussain Z et al. Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereol-ogy. Br J Radiol 1999; 72: 236–45.
28. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000; 5: 119–37.
29. Rosen PR. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
30. Pitelka DR (1988) The mammary gland. In: Weiss L (ed) Cell and tissue biology: a textbook of histology. Elsevier Biomedical, New York, pp 880–98
31. Pathology, U.o.V.D.o. I. Gross Anatomy and Histology. 1998-2007 [cited; Available from: www.med-ed.virginia.edu/courses/path/gyn/breast1.cfm.
32. Cardiff RD. Are the TDLU of the human the same as the LA of mice? J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998; 3: 3–5.
33. Ohtake T et al. Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems: implications of ductal anastomoses for breast-conserving surgery. Cancer 2001; 91: 2263–72.
34. Junqueira L, Carneiro J. Basic histology text and atlas. 10th ed. New York: Lange Medical Books McGraw-Hill; 2003.
35. Ferguson DJ. Intraepithelial lymphocytes and macrophages in the normal breast. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1985; 407:369–78.
36. Ross M, Pawlina W. Histology, a text and atlas. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
37. Daniel CW, Strickland P, Friedmann Y. Expression and functional role of E- and P-cadherins in mouse mammary ductal morphogenesis and growth. Dev Biol 1995; 169:511–9.
38. Woodward WA et al. On mammary stem cells. J Cell Sci 2005; 118: 3585–94.
39. Monaghan P, Moss D. Connexin expression and gap junctions in the mammary gland. Cell Biol Int 1996; 20: 121–5.
40. Glukhova M et al. Adhesion systems in normal breast and in invasive breast carcinoma. Am J Pathol 1995; 146: 706–16.
41. Gudjonsson T et al. Normal and tumor-derived myo-epithelial cells differ in their ability to interact with luminal breast epithelial cells for polarity and basement membrane deposition. J Cell Sci 2002; 115(Pt 1): 39–50.
42. Schmeichel KL, Weaver VM, Bissell MJ. Structural cues from the tissue microenvironment are essential determinants of the human mammary epithelial cell phenotype. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 1998; 3 : 201–13.
43 Deugnier MA et al. The importance of being a myo-epithelial cell. Breast Cancer Res 2002; 4: 224–30.
44. El-Sabban ME, Abi-Mosleh LF, Talhouk RS. Developmental regulation of gap junctions and their role in mammary epithelial cell differentiation. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2003; 8: 463–73.
45. Liu S et al. Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells. Cancer Res 2006; 66: 6063–71.
46. Hennighausen L, Robinson GW. Information networks in the mammary gland. Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6: 715–25.

47. Smith GH, Strickland P, Daniel CW. Putative epithelial stem cell loss corresponds with mammary growth senescence. Cell Tissue Res 2002; 31: 313–20.
48. Kordon EC, Smith GH. An entire functional mammary gland may comprise the progeny from a single cell. Development 1998; 125: 1921–30.
49. Shackleton M et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. Nature 2006; 439: 84–8.
50. Villadsen R et al. Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. J Cell Biol 2007; 177: 87–101.
51. Villadsen R et al. Evidence for a stem cell hierarchy in the adult human breast. J Cell Biol 2007; 177: 87–101.
52. Clarke RB. Isolation and characterization of human mammary stem cells. Cell Prolif 2005; 38: 375–86.
53. Russo J et al. The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention. Front Biosci 2006; 11: 151–72.
54. Wagner KU, Smith GH. Pregnancy and stem cell behavior. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2005; 10: 25–36.
55. Stingl J et al. Epithelial progenitors in the normal human mammary gland. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2005; 10: 49–59.
56. Dontu G et al. In vitro propagation and transcrip-tional profi ling of human mammary stem/progenitor cells. Genes Dev 2003; 17: 1253–70.
57. Liu S, Dontu G, Wicha MS. Mammary stem cells, self-renewal pathways, and carcinogenesis. Breast Cancer Res 2005; 7: 86–95.
58. Guelstein VI et al. Myoepithelial and basement membrane antigens in benign and malignant human breast tumors. Int J Cancer 1993; 53: 269–77.
59. Prince JM et al. Cell-matrix interactions during development and apoptosis of the mouse mammary gland in vivo. Dev Dyn 2002; 223: 497–516.
60. Woodward TL et al. Fibronectin and the alpha(5) beta(1) integrin are under developmental and ovarian steroid regulation in the normal mouse mammary gland. Endocrinology 2001; 142: 3214–22.
61. Streuli CH, Bissell MJ. Expression of extracellular matrix components is regulated by substratum. J Cell Biol 1990; 110: 1405–15.
62. Pullan S et al. Requirement of basement membrane for the suppression of programmed cell death in mammary epithelium. J Cell Sci 1996; 109: 631–42.
63. Streuli C. Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. Curr Opin Cell Biol 1999; 11: 634–40.
64. Barcellos-Hoff MH et al. Functional differentiation and alveolar morphogenesis of primary mammary cultures on reconstituted basement membrane. Development 1989; 105: 223–35.
65. Weir ML et al. Dystroglycan loss disrupts polarity and beta-casein induction in mammary epithelial cells by perturbing laminin anchoring. J Cell Sci 2006; 119: 4047–58.
66. Streuli CH et al. Laminin mediates tissue-specific gene expression in mammary epithelia. J Cell Biol 1995; 129: 591–603.
67. Pujuguet P et al. Nidogen-1 regulates laminin-1-dependent mammary-specific gene expression. J Cell Sci 2000; 113: 849–58.
68. Streuli CH, Edwards GM. Control of normal mammary epithelial phenotype by integrins. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998; 3: 151–63.
69. Li N et al. Beta1 integrins regulate mammary gland proliferation and maintain the integrity of mammary alveoli. Embo J 2005; 24: 1942–53.
70. Klinowska TC et al. Laminin and beta-1 integrins are crucial for normal mammary gland development in the mouse. Dev Biol 1999; 215: 13–32.
71. Atherton AJ et al. Dipeptidyl peptidase IV expression identifies a functional sub-population of breast fibroblasts. Int J Cancer 1992; 50: 15–9.
72. Sadlonova A et al. Breast fibroblasts modulate epithelial cell proliferation in three-dimensional in vitro co-culture. Breast Cancer Res 2005; 7: R46–59.
73. Parmar H, Cunha GR. Epithelial-stromal interactions in the mouse and human mammary gland in vivo. Endocr Relat Cancer 2004; 11: 437–58.
74. Boyd NF et al. Mammographic density: a hormon-ally responsive risk factor for breast cancer. J Br Menopause Soc. 2006; 12: 186–93.
75. Gouon-Evans V, Lin E Y, Pollard JW. Requirement of macrophages and eosinophils and their cytokines/chemokines for mammary gland development. Breast Cancer Res 2002; 4: 155–64.
76. Schwertfeger KL, Rosen JM, Cohen DA. Mammary gland macrophages: pleiotropic functions in mammary development. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2006; 11: 229–38.
77. Monks J et al. Do infl ammatory cells participate in mammary gland involution? J Mammary Gland Biol Neoplasia 2002; 7: 163–76.
78. Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. Breast Cancer Res 2006; 8: 201.
79. Nishimura T. Expression of potential lymphocyte traffi cking mediator molecules in the mammary gland. Vet Res 2003; 34: 3–10.
80. Dabiri S et al. The presence of stromal mast cells identifi es a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. Mod Pathol 2004; 17: 690–5.
81. Hartveit F. Mast cell association with collagen fi bres in human breast stroma. Eur J Morphol 1993; 31: 209–18.
82. Popescu LM et al. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. J Cell Mol Med 2005; 9: 714–30.
83. Schatzmann F, Marlow R, Streuli CH. Integrin signaling and mammary cell function. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2003; 8: 395–408.
84. Hynes RO. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 2002; 110: 673–87.
85. Alowami S et al. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. Breast Cancer Res 2003; 5: R129–35.
86. Delehedde M et al. Proteoglycans: pericellular and cell surface multireceptors that integrate external stimuli in the mammary gland. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2001; 6: 253–73.

87. Arthur Guyton C, John Hall E. Textbook of medical physiology. 11th ed. Elsevier Saunders. p. 1018.
88. Seagroves TN et al. HIF-1alpha is a critical regulator of secretory differentiation and activation, but not vascular expansion, in the mouse mammary gland. Development. 2003; 130: 1713–24.
89. Li X et al. Single-chain estrogen receptors (ERs) reveal that the ERalpha/beta heterodimer emulates functions of the ERalpha dimer in genomic estrogen signaling pathways. Mol Cell Biol 2004; 24: 7681–94.
90. Clarke RB et al. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. Cancer Res 1997;. 57: 4987–91.
91. Speirs V et al. Distinct expression patterns of ER-alpha and ER- beta in normal human mammary gland. J Clin Pathol 2002; 55: 371–4.
92. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ER-alpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and anties-trogens. Endocrinology 1999; 140: 5566–78.
93. Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2003; 8: 205–14.
94. Aupperlee MD, Haslam SZ. Differential hormonal regulation and function of progesterone receptor isoforms in normal adult mouse mammary gland. Endocrinology 2007; 148: 2290–300.
95. Yang Y et al. Sequential requirement of hepatocyte growth factor and neuregulin in the morphogenesis and differentiation of the mammary gland. J Cell Biol 1995; 131: 215–26.
96. Kariagina A, Aupperlee MD, Haslam SZ. Progesterone receptor isoforms and proliferation in the rat mammary gland during development. Endocrinology 2007; 148: 2723–36.
97. Freeman ME et al. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. Physiol Rev 2000; 80: 1523–631.
98. Horseman ND. Prolactin and mammary gland development. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1999; 4: 79–88.
99. Dong J, Tsai-Morris CH, Dufau ML. A novel estra-diol/estrogen receptor alpha-dependent transcriptional mechanism controls expression of the human prolactin receptor. J Biol Chem 2006; 281: 18825–36.
100. Honda K et al. Prolactin releasing peptides modulate background fi ring rate and milk-ejection related burst of oxytocin cells in the supraoptic nucleus. Brain Res Bull 2004; 63: 315–9.
101. Bussolati G et al. Immunolocalization and gene expression of oxytocin receptors in carcinomas and non-neoplastic tissues of the breast. Am J Pathol 1996; 148: 1895–903.
102. Kleinberg DL, Feldman M, Ruan W. IGF-I: an essential factor in terminal end bud formation and ductal morphogenesis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000; 5: 7–17.
103. Wilson CL et al. Effects of oestrogen on gene expression in epithelium and stroma of normal human breast tissue. Endocr Relat Cancer 2006; 13: 617–28.
104. Woodward TL, Xie JW, Haslam SZ. The role of mammary stroma in modulating the proliferative response to ovarian hormones in the normal mammary gland. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998; 3: 117–31.
105. Lamarca HL, Rosen JM.Estrogen regulation of mammary gland development and breast cancer: amphi-regulin takes center stage. Breast Cancer Res 2007; 9: 304.
106. Zhang HZ et al. Estrogen mediates mammary epithelial cell proliferation in serum-free culture indirectly via mammary stroma-derived hepatocyte growth factor. Endocrinology. 2002; 143: 3427–34.
107. Soriano JV et al. Roles of hepatocyte growth factor/ scatter factor and transforming growth factor-beta1 in mammary gland ductal morphogenesis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998; 3: 133–50.
108. PollardJW. Tumour-stromal interactions.Transforming growth factor-beta isoforms and hepatocyte growth factor/ scatter factor in mammary gland ductal morphogenesis. Breast Cancer Res 2001; 3: 230–7.
109. Kamalati T et al. HGF/SF in mammary epithelial growth and morphogenesis: in vitro and in vivo models. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1999; 4: 69–77.
110. Wiesen JF et al. Signaling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary ductal development. Development 1999; 126: 335–44.
111. Osin PP et al. Breast development gives insights into breast disease. Histopathology 1998; 33: 275–83.
112. Normanno N, Ciardiello F. EGF-related peptides in the pathophysiology of the mammary gland. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1997;. 2: 143–51
113. Ruan W, Kleinberg DL. Insulin-like growth factor-I is essential for terminal end bud formation and ductal morphogenesis during mammary development. Endocrinology 1999; 140: 5075–81.
114. Wood TL, Yee D. Introduction: IGFs and IGFBPs in the normal mammary gland and in breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2000; 5: 1–5.
115. Ahmad T et al. The mitogenic action of insulin-like growth factor-I in normal human mammary epithelial cells requires the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. J Biol Chem 2004; 279:1713–9.
116. Russo IH, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. J Mammary Glan Biol Neoplasia 1998; 3: 49.
117. Dickson R, Russo J. Biochemical control of breast development. In Harris J, et al [eds]: Diseases of the breast. Philedelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2000.)
118. "Anatomy and Physiology of the Breast"; MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009.
119. "Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites"; LJ Romrell, KI Bland; The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Vol. I, 4th edition, eds: KI Bland ve EM Copeland; Saunders Elsevier 2009'dan modifiye edilmiştir.
120. Copeland EM III, Bland KI: The breast. In Sabiston DC Jr [ed]; Esentials of surgery, Philedelphia, WB Saunders, 1987.

Bölüm 2

Memenin Konjenital Anomalileri ve Gelişme Bozuklukları

Dr. Fatih Aydoğan, Dr. Metehan Gümüş

Meme dokusu ektodermal tabakadan kaynaklanır. Embriyogenezisin 6. haftasında epidermal hücreler alttaki mezenkimal doku içine ilerler ve aksilladan inguinal bölgeye doğru uzanan ilk meme kabartısını oluşturur (Resim 2-1). Bu oluşumun 4. interkostal alan üzerindeki kısmı gelişirken diğer bölümü atrofiye olarak kaybolur.[1] Çocuklukta büyüme ve gelişme steroid hormonların etkisiyle olur. Yağ dokusu ve laktiferöz kanallar östrojen etkisi ile büyürken lobüler büyüme ve alveolar yapı progesteron etkisi ile olur.[2]

Telarş tipik olarak 8-13 yaş arasında başlar ve memenin tam gelişmesi için ortalama geçen süre 4.2 yıldır.[1] Meme gelişimi Tanner tarafından beş evreye ayrılmıştır[2] (Tablo 2-1).

Resim 2-1

ASİMETRİK MEME GELİŞİMİ

Meme asimetrisi özellikle meme gelişiminin erken dönemlerinde (Tanner evre 2-3) sık karşılaşılan bir şikayettir. Meme tomurcuğu bir tarafta hassas granüler yumru şeklinde görülmeye başladığı zaman anneler tümör ihtimalinden endişelenirler.[3] Meme ultrasonu istenerek memede kitle ya da ek bir patoloji olmadığı gösterilmelidir. Eşlik eden patoloji yoksa hasta ve yakınlarına asimetrinin ergenlik çağının sonunda azalacağı söylenerek rahatlatılmalıdır. Meme gelişimi tamamlandıktan sonra devam eden önemli derecedeki asimetriler için düzeltme ameli-

Tablo 2-1: Meme Gelişiminde Tanner Evreleri[2]

Evre 1 (Puberte Öncesi)	Meme dokusu palpe edilemez. Meme başı çıkıntısı gözlenir.
Evre 2	Memelerde tomurcuklanma başlar ve hafif kabarıklık palpe edilir. Areola çapı artmaya başlar (10 Yaş civarı)
Evre 3	Meme dokusu gelişir ve areola genişler, yandan bakıldığında devamlılık gösteren bir konturu vardır.
Evre 4	Daha da genişleyen meme dokusu üzerinde areola, ikinci bir çıkıntı meydana getirir.
Evre 5 (Erişkin Dönem)	Gelişmiş meme dokusu üzerinde areola meme seviyesine geriler, sadece papilla çıkıntılı bir şekilde görünür (14 Yaş civarı)

yatları gerekebilmektedir.[2] Memeler değerlendirilirken memede asimetri olmadığı halde skolyoz ve göğüs kafesi asimetrisi nedeniyle memeler arasında boyut farkı varmış gibi algılanabilir. Özellikle erken puberte döneminde iki meme arasında gelişim zamanının farkından kaynaklanan normal meme asimetrisi sık görülür ve minimaldir.[3] Hastaların %25'inde asimetri ergenlik döneminden sonra da devam edebilir, bu durumda düzeltici girişimler gerekebilir.[4] Nadiren bir memenin hipoplazi, aplazisine veya hipertrofisine bağlı meme asimetrisi ortaya çıkabilir. Bu bozuklukların birçok anomali ve sendromla ilişkisi olabilir. Takip ve tedavisi altta yatan probleme göre yönlendirilir.[3]

Resim 2-2

POLİMASTİ

Aksesuar meme (polimasti) ve meme başı (politeli) antik çağlardan beri ilgi çeken bir konudur. Fenike bereket tanrısı olan Astarte çok sayıda memeye sahip olarak tasvir edilmiştir.[5] Ektopik meme dokusu kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunur. Doğumda mevcut olsa da ergenlik, hamilelik veya emzirme gibi kadın seks hormonlarından etkilenilen döneme kadar belirgin hale gelmez.[6] Ektopik meme dokusu insidans %0,1-1,0'dir[7] ve meme sayısı birden fazla olabilir.[8] Polimasti politeli'den daha nadir görülür.[9]

Meme kabartısının pektoral bölümü dışında gerilemesi beklenen kısımların gerileme bozuklukları aksesuar meme ve meme başı gelişimine yol açar. Polimasti embriyonik süt hattı boyunca her yerde oluşabilir.[9] Çoğu hastada bir veya her iki aksillada ergenlik, gebelik veya emzirme döneminde yumuşak hassas olmayan kitleler görülür. Ektopik meme dokusu menstrüel döngü sırasında normal memede olduğu gibi hassas olabilir.[10]

Aksesuar meme en sık aksillada gözlenir (Resim 2-2). Kadınların %0,4-6'sında bulunur.[7] Genellikle areola ve meme başı kompleksini içermez. Asemptomatik olabileceği gibi menstrüasyon sırasında koltukaltında rahatsızlık ve anksiyeteye neden olabilir. Ayrıca kozmetik problemler, ağrı ve kol hareketlerinde kısıtlılık gibi şikayetlerle de karşılaşılabilir. Tanıda fizik muayene, MG ve US kullanılabilir. Ayrıcı tanıda lipomlar, lenfadenopati, sebase kist, lipodistrofi, hidroadenitis süpürativa, vasküler malformasyon düşünülmelidir nadiren metastatik karsinom da ayıcı tanıda yer alır. Semptomatik aksesuar memelerin tedavisinde eksizyon, liposakşın veya her ikisi birden kullanılabilir.[11]

Ektopik meme dokusu ikinci sıklıkla vulvada görülür,[12] daha seyrek olarak da alt ekstremite, dorsal gövde veya ayaklar üzerinde görüldüğü bildirilmiştir. Polimasti sıklıkla az miktarda meme dokusu ve küçük bir meme areola kompleksi içermesine rağmen, bazen gelişmiş meme başı-areola kompleksi olan emzirme potansiyeline sahip komple bir meme ile karşılaşılabilir.[10] Ektopik meme dokusu normal meme dokusu ile aynı potansiyel hastalık riskine sahiptir[7]. Aksesuar meme dokusunda fibrokistik değişiklik, mastit, fibroadenom, filloid tümör ve kanser gelişebilmesine rağmen,[13] bu hastalıklara yatkınlık saptanmamıştır.[11] Polimasti sporadik olarak meydana gelmektedir, ancak ailesel olgular da bildirilmiştir.[14] Ailesel polimastinin kromozomal anomalileri ve ürogenital sistem malign tümörleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.[7] Polimasti için ilk seçilecek tedavi yöntemi eliptik bir insizyonla ektopik meme dokusunun eksizyonudur.

Polimastinin meme kabartısının intrauterin gerileme yetersizliğinden kaynaklandığı bilinmesine rağmen bu yetersizliğin sebebi bilinmemektedir. Süt hattı dışında görülen çok sayıda olgu polimasti için alternatif bir etiyoloji düşündürmektedir.[13]

Aksiller veya vulvar kitlenin tanısı zor olabilir. Bu durumda, ince iğne aspirasyon sitoloji yararlı olabilir ama özellikle laktasyondaki kadınlarda hem yanlış pozitif hem yanlış negatif sonuçların olması nedeniyle kesin tanı için eksizyonel veya insizyonel biyopsi yapılabilir.[10]

POLİTELİ

Politeli, meme başı veya meme başı-areola kompleksinin 2'den fazla olması şeklinde tariflenir. Çocuklarda memenin en sık görülen anomalisidir.[9,15] Gebeliğin 3. ayında aksilladan kasığa devam eden süt çizgisinin gerileme bozukluğundan kaynaklanır.[5,16] Yeni doğanda küçük, pigmente veya depigmente, buruşmuş, sedef renkli, içbükey lekeler şeklinde görülür. Erişkinlerde ise politeli tam oluşan ektopik meme dokusu, nevüs veya deri katlantısı ile karışabilen küçük pigmente makül şeklinde görülebilir.[10] Hem erkek hemde kız çocuklarda ortaya çıkabilir.[9,15] Genellikle sporadik olarak ortaya çıkar,[10] ailesel politeli vakaların %6'sından daha azını temsil etmektedir.[17] Sıklığı etnik gruplar arasında farklılıklar gösterir. Avrupa'da bildirilen insidans %0,22; İsrailli Yahudilerde %2,5; Amerikalılarda ise %0,6-3,5 olarak bulunmuştur.[10] Politeli ge-

Resim 2-3

Resim 2-4

nellikle doğumda tanınır, başlangıçta nevüs veya diğer deri lezyonları ile karışabilir. Politeliye polimastinin eşlik edip etmediği sıklıkla ergenlik yaşına kadar anlaşılmaz.[18] Politeli hastaların %50'sinde bilateral olarak bildirilmiştir.[7] Genelikle süt çizgisi üzerinde, sol toraksta ve normal areolanın inferiorunda bulunmasına rağmen, dorsal skapula alanı, arka uyluk, baş ve boyunda da saptanabilir (Resim 2-3).[10] Sporadik politeli nefrolojik anomalilerle birlikte olabilir.[18] Eşlik eden konjenital anomaliler olmasına rağmen, hiçbir sendrom tariflenmemiştir.[19] Politeli varlığında, eşlik eden renal anomali (renal duplikasyon, üriner obstruksiyon, renal agenezi) ve malignite açısından ayrıntılı inceleme gereklidir. Politeli, kozmetik açıdan kolaylıkla tedavi edilebilir bir durumdur, ancak böbrek anomalileri ile birlikte olma ihtimali nedeniyle en azından idrar tetkiki ve renal ultrason yapılmalıdır. Ayrıca pilor stenozu, hipertansiyon, konjenital kalp defektleri, iletim kusurları, deri ve iskelet sistemi problemleriyle birlikteliği bildirilmiştir.[13]

Aksesuar meme başı histolojik olarak epidermal kalınlaşma, pilosebasöz yapılar, düz kaslar ve meme bezleri de dahil olmak üzere normal meme başının tüm bileşenlerini gösterir.[17] Tedavide genellikle meme başı-areola kompleksinin eliptik insizyonla eksizyonu yeterlidir. Meme üzerinde birden fazla memebaşı-areola kompleksi olması kozmetik açıdan sorun oluşturabilir.

JİNEKOMASTİ

İlk olarak Galen zamanında gözlenen jinekomasti, iyi huylu erkek meme büyümesi olarak tanımlanır (Resim 2-4). Bu durum östrojene meme dokusunun yanıtından kaynaklanmaktadır.[20] Normal şartlarda, erkek gonadal dokusundan üretilen androjenler, östrojen etkilerini antagonize eder ve meme dokusunun gelişimini önler. Erkeklerde meme büyümesi, östrojenin göreceli artışı ile hormonal dalgalanmaları yansıtır. Prepubertal jinekomasti bazen idiyopatik olabilir ve bu durumda östrojen seviyelerinde artış gözlenmez.[21] Jinekomasti küçük çocuklarda, gençler ve yaşlı erkeklerde normal bir bulgu olarak kabul edilir ve bu nedenle buna fizyolojik jinekomasti denir. Jinekomasti, idiyopatik olabilir veya testis kanseri, hipofiz tümörü, adrenal tümör, karaciğer hastalığı, paraneoplastik tümörler, hipogonadizm, Klinefelter sendromu, tiroid bezi hastalıkları, böbrek yetmezliği, granülomatöz hastalık, miyotonik distrofi, HIV, ilaç (Diazepam, trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler, kalsiyum kanal blokörleri, kaptopril, digital glikozidler, omeprazole, bazı antibiyotikler ve büyüme hormonu) kullanımı, esrar kullanımı ve alkolizm gibi birçok nedenle oluşmuş bir hormonal dengesizliği yansıtabilir.[20]

Fizyolojik jinekomastinin aksine, prepubertal jinekomasti nadirdir ve artan östrojen düzeylerinin olası patolojik veya iatrojenik nedeni için ayrıntılı inceleme gerekir.[21] Jinekomasti 14-15 yaş arası erkeklerin %65'inde görülür[22] ve çoğunlukla kendiliğinden geriler.[23] Bu konu kitabın daha sonraki bölümlerinde ayrı başlık altında ele alınacaktır.

JİGANTOMASTİ

Jigantomasti her bir meme için en az 0,8-2 kg azalma gerektiren aşırı meme büyümesi olarak tanımlanır.[24] Sebebi ne olursa olsun hastaların semptomları aynıdır; memenin ağırlığına bağlı olarak meme ağrısı, sırt ve boyun ağrısı, kambur duruş, omuzda sütyen askı yerlerinde yaralara ve hatta ortopneye neden olabilir. Meme altında hijyenik zorluklar, pişik ve cilt lezyonları (yaralar) görülebilir. Meme cildinin aşırı gerilmesi cilt incelmesi, ülserasyon ve sekonder nekroza neden olabilir. Hastalar ve aileleri daha çok hastalığın psikolojik ve sosyal etkileri ile ilgilenirler.[25] Jigantomasti terimi ilk 1960 yılında Lewison ve ark. tarafından kullanılmıştır, fakat literatürde makromasti, hipertrofi gibi terimler de kullanılmaktadır.[24] Jigantomasti etiyolojisine göre sınıflandırılırsa 3 ana başlıkta incelenebilir;

Grup	Özellikleri
1a	İdiyopatik, spontan aşırı meme büyümesi, BMI>30
1b	İdiyopatik, spontan aşırı meme büyümesi, BMI<30
2a	Puberte döneminde aşırı endojen hormon üretim dengesizliği ile ilişkili aşırı meme büyümesi (Virjinal hipertrofi)
2b	Gebelik döneminde aşırı endojen hormon üretim dengesizliği ile ilişkili aşırı meme büyümesi (Gestasyonel hipertrofi)
3	Farmakolojik ajanlarla indüklenen aşırı meme büyümesi

İDİYOPATİK

Bilinen bir sebep olmaksızın ortaya çıkan aşırı meme büyümesidir. Hastaların takip ve tedavilerinin yönlendirilmesi açısından hastaları BMI indeksi 30'un altı ve üstü olarak sınıflandırmak gereklidir, BMI indeksi 30'un üstünde olan hastaların cerrahi tedaviden önce kilo vermeleri planlanmalıdır.[24]

VİRJİNAL HİPERTROFİ

Meme hipertrofisi yüksek doku östrojen hassasiyeti ile ilişkilidir, serum hormon değerleri normal sınırlar içindedir.[7] Memede yağ ve fibröz dokular artarken, memenin glandüler dokusu değişmeden kalır, meme kanseri riski artmaz.[26]

Virjinal hipertrofi nadir görülür ve kesin insidansı belli değildir. Virjinal hipertrofili ilk olgu Will Durston tarafından 1669 yılında bildirilen, belirtilerin başlanmasından 3 ay sonra, 23 yaşında ölen bir kadındır.[27] Literatürde 80'den fazla olgu sunulmuştur. Kalıtsal olgular bildirilmiş olmakla birlikte[28] genellikle sporadik olarak ortaya çıkar.

Histopatolojik incelemede meme dokusunda değişik derecelerde stromal ve duktal hiperplazi görülür ve genellikle duktuslarda dilatasyon vardır. Stromal değişiklikler tipik olarak kollajen fibrozis içerir bunun yanında hücresel miksoid hiperplazi de olabilir. İnterstisyel ve periduktal ödem, belirgin duktal proliferasyon genellikle oluşur, bazen kistik dejenerasyon ve nadiren de lenfatik dilatasyon eşlik eder. Virjinal hipertrofi, memeyi büyüten fibroadenoma, sistosarkoma filloides, gebeliğe veya endokrin bozukluklar obezite ile ilişkili pseudogigantomasti, lenfoma veya sarkom gibi malign tümörler ile karışabilir. Ayırıcı tanıda rutin tetkiklerin yanında meme MR dan faydalanılır.

Tedavide meme küçültme ameliyatları, mastektomi ve rekonstrüksiyon, hormonal tedavi veya bunların bir kombinasyonu planlanabilir. Meme küçültme ameliyatı yapılanlarda hastalığın tekrarlayabileceği, ek cerrahi ve uzun süreli hormonal tedavi ihtiyacı olabileceği akılda tutulmalıdır. Mastektomi meme küçültme ameliyatlarının bu dezavantajlarını ortadan kaldırmakta ancak proteze bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Şu an için tedavide ilk tercih meme küçültme ameliyatlarıdır, başarı elde edilemeyenlerde mastektomi uygulanabilir. Medroksiprogesteron (Depo-Provera), dydrogesterone (Gynorest) gibi ilaçlar büyümeyi yavaşlatma veya durdurma şeklinde etki gösterirken, tamoksifen sitrat (Nolvadex)'ın memenin boyutunda küçülme sağladığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar meme küçültme ameliyatı yapılan hastaların ek tedavisinde kullanılır, tek başına hastalığı tedavide yeterli değildir. Cerrahi tedavide azalmış meme başı hassasiyeti, skar oluşumu, emzirme yeteneğinin azalması gibi problemler ortaya çıkabilir. Hastaların psikolojik olarak olgunlaşmadığı göz önüne alınırsa mastektomiye göre daha az psikolojik travma oluşturan meme küçültme ameliyatları tercih edilmelidir. İlaç tedavisiyle kombine edilen meme küçültme ameliyatlarının güvenle uygulanabileceği bildirilmiştir.[25]

GESTASYONEL HİPERTROFİ

Gestasyonel hipertrofi her 100.000 doğumda bir görülür[29] ve meme büyüklüğü 10-20 kat artar. Sebebi net ortaya konulamasa da gebelikte hormonlara karşı aşırı duyarlılık olduğu düşünülmektedir.[30] Gestasyonel hipertrofi hastaların %64'ünde ilk trimesterde gözlenir.[29,31] Tedavi için cerrahi ve medikal tedavi seçenekleri bulunmasına rağmen çoğu hasta cerrahi tedaviye ihtiyaç duyar. Cerrahi tedavide meme küçültme ameliyatı veya mastektomi uygulanabilir. Medikal tedavi için progesteron, testesteron, stilbestrol, hidrokortizon, tamoksifen ve diüretikler kullanılabilir. Bromokriptin medikal tedavi için ilk seçenektir.[30]

FARMAKOLOJİK AJANLARA BAĞLI HİPERTROFİ

Farmakolojik ajanlara bağlı hipertrofi, jigantomastinin nadir sebeplerinden birisidir. Penisilamin, neotetazon, siklosporin gibi ilaçların jigantomasti ile ilişkili olduğu düşünülmesine rağmen mekanizması tam ortaya konulamamıştır. Tedavide ilaçların kesilmesi ve meme küçültme ameliyatı yapılabilir. Myastenia gravis, hashimato tiroiditi, kronik artrit gibi hastalıkların jigantomasti ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen hastaların tanı esnasında gebelik veya ilaç kullanımı öyküsünün olması nedeniyle jigantomastinin gerçek sebebi ortaya konulamamıştır.[24]

ERKEN TELARŞ

Erken telarş, 8 yaşından önce görülen başka cinsel olgunlaşma belirtileri olmadan izole tek veya çift taraflı meme gelişimidir.[32] Genellikle selim bir klinik durumdur ve çoğu hastada doğumdan itibaren 2 yaşa kadar ortaya çıkar, 4 yaşından sonra nadiren görülür.[2] Erken telarş 6 ay-6 yıl arasında kendiliğinden geriler ve genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaz.[32] Ne kadar erken görülürse, o kadar erken regresyona uğrama ihtimali vardır.[33] İzole erken telarşda kemik yaşı ve büyüme hızı kronolojik yaşla uyumludur. Erken telarşın fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. İzole erken telarş ile erken pubertenin ayırıcı tanısında pelvik ultrasondan yararlanılabilir. Erken telarş olan kızların %14'ünde erken puberte ortaya çıkabilir. Gonadotropin ve östrojen seviyeleri, büyüme hızı ve kemik yaşı periyodik olarak değerlendirilmelidir.[34]

Tenore ve ark. erken pubertede LH yüksekliği, ileri kemik yaşı ve daha hızlı bir büyüme saptamışlardır.[32] Ayrıca erken pubertede erken telarşa göre uterus ve over daha büyüktür.[35] Meme gelişiminin erken başlaması hipotalamik, ovaryan, adrenokortikal kanserden veya yumurtalık foliküler kistlerine bağlı aşırı hormon üretiminden kaynaklanabilir. Erken telarşın asıl nedeni tam açıklanamamakla birlikte, normal meme dokusunu etkileyen dolaşımdaki hormonlarda ya da reseptör duyarlılığında artma olduğu ileri sürülmektedir. FSH, estradiol, LH gibi hormonların erken telarşla ilişkisi konusunda fikir birliği yoktur. Yapılan çalışmalarda erken telarş olan hastalarda prolaktin, LH, FSH, seks hormonu bağlayıcı globulin ve tiroksin bağlayıcı globulinin normal seviyede olması reseptör duyarlılığı tezini güçlendirmektedir.[33]

HİPOMASTİ

Bazı bayanlarda normal sınırlarda kabul edilebilecek meme küçüklüğü olabilir, önemli olan özellikle pubertal gelişim bozukluğu ile ilgisinin olup olmadığıdır. Pubertal gelişim bozukluğu ovaryan yetmezlik yapan gonadal disgenezis ve androjen fazlalığı (konjenital adrenal hiperplazi, interseks bozukluk, 17 alfa hidroksilaz enzim eksikliği gibi enzim defektleri) nedeniyle ortaya çıkar.[4] Belirgin hipomasti konnektif doku hastalıkları ve mitral kapak prolapsusu ile ilişkili olabilir.[36] Ayrıca göğüs duvarına radyoterapi sonucunda da hipomasti oluşabilir. Literatürde tek taraflı hipoplazinin memenin Becker nevüsü ile ilişkisi bildirilmiştir. Bu nevüsün artmış androjenik reseptörlere sahip olması hipomastinin sebebini açıklayabilir.[1] Hipomasti, radyasyon tedavisine bağlı olarak da oluşabilir. Hipomastili hastalar ovaryan disfonksiyon, hipotiroidizm ve androjen üreten tümörler açısından değerlendirilmelidir.[36] Hipomasti, tuberöz meme deformitesi ile de ilişkili olabilir.

ATELİ

Ateli, meme başı-areola kompleksinin olmaması olarak tanımlanır, tek veya iki taraflı olabilir. Sıklığı ve etyolojisi bilinmemektedir. Ateli, genellikle doğumda ya da doğumdan kısa bir süre sonra fark edilir ve konjenitaldir. Travmatik veya iyatrojenik olanları ayırt etmek gerekir. Konjenital olanlar daima amasti veya başka bir sendromla ilişkilidir.[37]

Kesin etyolojisi bilinmemesine rağmen, ateli oluşum nedeninin süt çizgisinin anormal involüsyonu olduğuna inanılmaktadır. Meme tomurcuk epiteli paratiroid hormon ile ilişkili protein üretebilir. Foley, 2001 yılında meme başı oluşumu ile bu proteinin ilişkisini göstermiştir [38]. Paratiroid hormon ile ilişkili protein, yoğun meme mezenkim oluşumunu uyarır ve sonuç olarak epitel morfonogenezisini tetikler ve memeyi örten epidermisin meme başını oluşturmasını sağlar. Bir çalışmada bu proteinin üretimindeki problemle meme başı areola kompleksinin yokluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.[38]

İzole ateli olan hastalarda optimal simetri elde etmek için meme başı rekonstrüksiyonu meme gelişimi tamamlandıktan sonra yapılmalıdır. Ateli, amasti ile birlikteyse öncelikle meme rekonstrüksiyonu yapılmalıdır. Erkeklerde ise meme başı areola rekonstrüksiyonu ergenlik sonrası yapılabilir. Meme başı areola rekonstrüksiyonu için cerrahi tedavi veya dövme yapılabilir. Ateli, ektodermal displazi, Al Awadi/Raas-Rothschild sendromu, Poland sendromu, dermoid kist, koanal atrezi-ateli sendromu, saçlı deri-kulak-meme sendromu gibi sendromlarla birlikte görülebilir.[37]

AMASTİ

Amasti, bir veya iki memenin konjenital olarak olmamasıdır. Genellikle kızlarda görülür ve tek taraflı amasti bilaterale göre daha sık görülür.[2]

Amasti izole deformite olarak veya birçok sendromun bir parçası olarak karşımıza çıkabilir.[39] İlk olarak 1839 yılında Froriep tarafından tariflenen amasti sıklıkla Poland sendromunun bir parçası olarak karşımıza çıkar.[40] Hem erkeklerde hem kadınlarda ailesel geçiş gözlenmiş olmasına rağmen belli bir genle ilişkisi tariflenmemiştir.[7] Konjenital amastinin tanımlanmış üç şekli vardır; (1) Konjenital ektodermal defekt ile ilişkili bilateral meme yokluğu, X'e bağlı otozomal dominant kalıtım gösterir;[41] (2) Tek taraflı amasti ve aynı taraflı pektoralis major kas yokluğu ve diğer malformasyonlar (Poland sendromu), genellikle sporadiktir ancak düşük penetrasyonlu otozomal dominant kalıtım olabilir;[42] (3) Diğer anomaliler ile ilişkili olmayan bilateral amastide kalıtım, otozomal resesif ve otozomal dominant arasında değişir.[41]

Tek taraflı amastianin tedavisi için normal memeyle simetriyi sağlamak önemlidir. Normal memedeki yaşla

veya gebelikle ortaya çıkan değişimler simetriyi etkileyecektir. Bunlar düşünülerek tedavi zamanı planlanmalıdır. Bilateral amastinin tedavisinde ise hastaların, meme gelişimi başlayan arkadaşlarına uyum sağlamaları önemlidir. Hem tek taraflı hem bilateral amastide hastaya göre memenin optimal boyutunu sağlamak için tekrarlayan işlemler gerekebilir.[7]

Meme rekonstruksiyonu önce ekspander ardından implant yerleştirilerek yapılabilir. Ancak bu hastalarda, kan akımı anormallikleri nedeniyle cildde öngörülemeyen iyileşme problemleriyle karşılaşılabilir. Meme konstruksiyonun, transvers rektus abdominis veya latissimus dorsi kas deri flepleri gibi otolog doku flebleri ile de yapılabilir. Bu flebler kan akımı anormalliklerinden kaynaklanan problemleri önleyebilir. Amastide meme altı katlantısının yerinde olmaması tedavide sorun oluşturabilir.[43]

AMAZİ

Amazi meme glandının olmaması ile karakterize bir gelişim anomalisidir. Bu anomalide meme başı mevcuttur. Konjenital olarak bildirilen çok az sayıda olgu mevcuttur. Bilateral amazi izole anomali şeklinde görülebileceği gibi diğer anomalilerle birlikte de görülebilir. Bilateral amazinin fasial deformite ve iskelet anomalisi ile[44] ve bilateral koanal atrezi ile birlikte görüldüğü olgular bildirilmiştir.[45] Amazi, cerrahi müdahaleler, travma, yanık, radyoterapi, memede gelişen apse ve enfeksiyonlar gibi puberte öncesi dönemde memeyi etkileyen nedenlerle edinsel olarak da oluşabilir. En sık, küçük kız çocuklarında memede ortaya çıkan sertlik veya kitle nedeniyle uygulanan cerrahi müdahale sonucu ortaya çıkar. Bu nedenle memede puberte öncesi ortaya çıkabilecek gelişmeler çok iyi bilinmeli ve meme dokusunu çıkaracak girişimlerden kaçınılmalıdır.[43]

POLAND SENDROMU

Alfred Poland 1841 yılında pektoralis majör ve minör kasların yokluğu ile birlikte ipsilateral elde sindaktili olgusunu Poland sendromu olarak tarif etmiştir. Poland sendromu göğüs duvarı ve meme hipoplazisinin ağır bir şeklidir. 20.000-30.000 canlı doğumda bir görülür.[46] Erkek/kadın görülme sıklığı 3/1 ve erkeklerde sağ tarafta görülme oranı 2 kat fazladır. Poland sendromu tek taraflı veya bilateral olabilir, hemen her zaman sporadik olarak ortaya çıkar, ailesel tipi çok nadirdir. Ailesel formlarda gecikmiş dominant germline mutasyon karakteristik özellik olarak görülür. Poland sendromunun kesin patofizyolojisi tespit edilememiştir. Gebeliğin altıncı-yedinci haftasında subklavian veya vertebral sistemde embriyonik kan akımının mekanik kesintisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Alternatif bir hipoteze göre ise pektoral kası oluşturan embriyonik mezodermal plakın gelişimsel bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür.[7] İntrauterin stres, travma, enfeksiyon ve teratojenler etyolojik olasılıklar olarak belirtilmiştir. Bir çalışmada gebelik sırasında sigara içen annelerin bebeklerinde 2 kat daha fazla Poland sendromu görüldüğü bildirilmiştir.[42,47]

Poland sendromunda karşılaşılan bozukluklar;

1. Meme ve meme başının hipoplazisi
2. Pektoral bölge üzerindeki subkütanöz doku azlığı
3. Pektoralis major kası yokluğu (kostosternal bölümü)
4. Pektoralis minör kası yokluğu
5. Latissimus dorsi, eksternal oblik, serratus anterior gibi ek göğüs duvarı kaslarının eksikliği
6. II-V Kostalar ve kostal kıkırdakların aplazi veya deformitesi
7. Aksilla ve meme bölgesinde alopesi
8. Tek taraflı brakisindaktili

Poland sendromunda bu bulguların hepsinin bir arada görülmesi çok nadirdir. Hastalık çok değişik bulgularla karşımıza çıkmasına rağmen, tüm Poland sendromlu hastalarda pektoralis major kasının sternokostal başı yoktur ayrıca çoğunda pektoral kasda yoktur.[16]

Poland senromuna hafif hipoplaziden total amastiye kadar değişen meme anomalisi eşlik eder. Etkilenen memede genellikle ateli, hipo-pigmentasyon ve politeli gibi meme başı anomalileri görülür. Etkilenmeyen taraftaki meme genellikle normaldir. Bir olguda kontralateral makromasti bildirilmiştir.[16] Prenatal ultrasonografi ile tanı konulabilmesine rağmen, Poland sendromu sıklıkla klinik bulgularla belirlenir. Sindaktili saptanan hastaların %10'unda Poland sendromu görüldüğünden bu hastaların detaylı bir fizik muayenesi yapılmalıdır.[7]

Sadece hafif pektoral kas hipoplazisi olan birçok hasta cerrahiye ihtiyaç duymadan normal fonksiyonunu sürdürebilir. Ameliyat endikasyonları; göğüs duvarında depresyon, mediastenin yetersiz korunması, göğüs duvarının paradoksal hareketi, özellikle kadınlarda meme aplazi/hipoplazisi ve kozmetik problemlerdir.[16]

Ameliyat tipi sorunun şiddetine göre belirlenir. Gelişimini tamamlamış orta düzeyde deformitesi olan hastalarda implant uygulaması, sorunu çözebilir. Gelişimini tamamlamamış hastalarda, normal meme gelişimine ayak uydurmak için doku genişleticiler ilk yaklaşım olarak düşünülebilir. Ağır düzeyde deformitesi olanlarda, pektoral kas deformitesi latissimus dorsi kas flebi kullanılarak düzeltilebilir, fakat Poland sendromunda latismus dorsinin de tutulabileceği veya kasın yetersiz olabileceği akılda tutulmalıdır.[48] Latissimus dorsi kasını değerlendirirken klinik muayene yerine BT veya MRI tavsiye edilmektedir.[49] Tedavide meme başı-areola kompleksinin yeri meme boyutlarında beklenen değişimler düşünülerek planlanmalıdır.

TUBERÖZ MEME DEFORMİTESİ

Tuberöz meme deformitesi meme hipoplazisi, meme taban çapı eksikliği, meme dokusunun areoladan herniasyonu, meme cildinin azlığı ve meme altı katlantısının yüksekliği ile karakterizedir. Yumru köke benzerliğinden dolayı tuberöz meme deformitesi olarak isimlendirilir, ilk 1976 yılında Rees ve Aston tarafından tanımlanmıştır.[50] Tuberöz meme tek veya çift taraflı olabilir. Tuberöz meme hastaların çoğunda bilateraldir ve 2/3'ünde iki meme arasında 100 g'ın üzerinde ağırlık farkı vardır. Bu nadir görülen deformite sporadik olarak ortaya çıkar, görülme sıklığı ve nedeni tam bilinmemektedir.[7] Etyolojisi hakkında klinik deneyimlere dayalı çeşitli fikirler ortaya atılmıştır. Grolleau ve arkadaşlarına göre yüzeysel fasya anormal şekilde dermis ve kasa yapışarak ve memenin genişlemesini kısıtlayarak, areolanın genişlemesi ve memenin ileri doğru gelişmesini zorlar. Ayrıca, deforme memede inferior bölümlerde süt kanalları azalır ve meme çizgisi küçülür.[51] Mandrekas ark. ise meme tabanında daraltıcı halka nedeniyle oluşan deformitenin dikey ve yatay eksikliklere neden olduğunu ve büyüyen memenin areoladan herniasyona neden olduğunu ileri sürmüştür.[52]

Tuberöz meme deformitesi birbirine benzer birçok şekilde sınıflandırılmaktadır, bunlardan birine göre[53] sınıflandırma aşağıdaki gibidir:

Sınıf	Özellikleri
Tip 1	Mediyal kadranda hipoplazisi
Tip 2	Alt mediyal ve lateral kadranda hipoplazisi
Tip 3	Şiddetli meme daralması

Tuberöz memede grade arttıkça deformitenin bileşenlerinde (meme hacminin azalması, cilt yetersizliği, pitozis ve meme altı katlantısının yükselmesi) artma görülür. Tedavi anatomik defekt ve hacim eksikliğine göre belirlenir.[54] Tedavi de, meme tabanı genişletilmeli, meme altı katlantısı alçaltılmalı, meme hacmi artırılmalı, ptozis düzeltilmelidir. Ağır deformitelerde iyi bir sonuç elde etmek zordur.[55]

TEŞEKKÜR

Bölüm yazarları, Sayın Dr. Fahrettin Kılıç'a şekillerin hazırlanmasında yaptıkları yardımdan ötürü teşekkür ederler.

KAYNAKLAR

1. Duflos C, Plu-Bureau G, Thibaud E, Kuttenn F. Breast diseases in adolescents. Endocr Dev. 2004;7:183-96.
2. Ercan O. Adeloasanın fiziksel gelişimi. Adolesan Sağlığı-II. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; 2008, p. 13-18.
3. Greydanus DE, Shearin RB. Breast disorders 5 In: Greydanus DE, Shearin RB, eds. Adolesant Sexuality and Gynecology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, p. 134-152.
4. Templeman C, Hertweck SP. Breast disorders in the pediatric and adolescent patient. Obstet Gynecol Clin North Am, 2000;27:19-34.
5. Pellegrini JR, Wagner RF Jr. Polythelia and associated conditions. Am Fam Physician. 1983;28:129-32.
6. O'Hara MF, Page DL. Adenomas of the breast and ectopic breast under lactational influences. Hum Pathol 1985; 16:707-712
7. Pryor LS, Lehman JA Jr, Workman MC. Disorders of the female breast in the pediatric age group. Plast Reconstr Surg. 2009;124:50e-60e.
8. Brandt ML. Disorders of the Breast. In: Grosfeld JR, ed. Pediatric Surgery. PA, Mosby, 2006, p. 885-893.
9. Gilmore HT, Milroy M, Mello BJ. Supernumerary nipples and accessory breast tissue. S D J Med. 1996;49:149-151.
10. Velanovich V. Ectopic breast tissue, supernumerary breasts, and supernumerary nipples. South Med J. 1995;88:903-6.
11. Aydogan F, Baghaki S, Celik V, Kocael A, Gokcal F, Cetinkale O, et al. Surgical treatment of axillary accessory breasts. Am Surg. 2010;76:270-2.
12. Garcia JJ, Verkauf BS, Hochberg CJ, Ingram JM. Aberrant breast tissue of the vulva. A case report and review of the literature. Obstet Gynecol. 1978;52:225-8.
13. Latham K, Fernandez S, Iteld L, Panthaki Z, Armstrong MB, Thaller S. Pediatric breast deformity. J Craniofac Surg. 2006;17:454-67.
14. Grossl NA. Supernumerary breast tissue: Historical perspectives and clinical features. South Med J. 2000;93:29-32.
15. Schmidt H. Supernumerary nipples: Prevalence, size, sex and side predilection. A prospective clinical study. Eur J Pediatr. 1998;157: 821.
16. Bland KI, Copeland EM III. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2004:212-215.
17. Mehregan AH. Supernumerary nipple. A histologic study. J Cutan Patrol 1981; 8:96-104
18. Casey HD, Chasan PE, Chick LR. Familial polythelia without associated anomalies. Ann Plast Surg. 1996;36:101-104.
19. Sadove AM, van Aalst JA. Congenital and acquired pediatric breast anomalies: a review of 20 years' experience. Plast Reconstr Surg. 2005;115:1039-50.
20. Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach-Klipper Y. Prepubertal gynecomastia: etiology, course, and outcome. Clinical Endocrinology 2004;61:55- 60
21. Hands LJ, Greenhall MJ. Gynecomastia. Br J Surg 1991;78:907
22. Mathur R, Braunstein GD. Gynecomastia: Pathomechanisms and treatment strategies. Horm Res. 1997;48:95-102.
23. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE, Rubin SD, Bercu BB, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4428-33.
24. Dancey A, Khan M, Dawson J, Peart F. Gigantomastia-a classification and review of the literature.J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2008;61:493-502.
25. Baker SB, Burkey BA, Thornton P, LaRossa D. Juvenile gigantomastia: presentation of four cases and review of the literature. Ann Plast Surg 2001;46:517-526.

26. Eliasen CA, Cranor ML, Rosen PP. Atypical duct hyperplasia of the breast in young females. Am J Pathol. 1992;16:246-251.
27. Durston W. Concerning a very sudden and excesive swelling of a woman's breast. Philosophical Transcription of the Royale Society of London 1670;4:1047.
28. Kupfer D, Dingman D, Broadbent R. Juvenile breast hypertrophy: report of a familial pattern and review of the literature. Plast Reconstr Surg 1992;90:303- 309
29. Beischer NA, Hueston JH, Pepperell RJ. Massive hypertrophy of the breasts in pregnancy: report of 3 cases and review of the literature, 'never think you have seen everything.' Obst Gynecol Survey 1989;44:234-43.
30. Bloom SA, Nahabedian MY. Gestational macromastia: a medical and surgical challenge. Breast J. 2008;14:492-5.
31. Swelstad MR, Swelstad BB, Rao VK, Gutowski KA. Management of gestational gigantomastia. Plast Reconstr Surg 2006;118:840-8.
32. Tenore A, Franzese A, Quattrin T, Sandomenico ML, Aloi G, Gallo P, et al. Prognostic signs in the evolution of premature thelarche by discriminant analysis. J Endocrinol Invest. 1991;14:375-81.
33. Lynch MJ, Butler CE. Congenital and acquired disorders of breast development and growth. In: Singletary SE, Geoffrey LR, Gabriel NH. eds. Advanced therapy of breast disease. 2nd edition. Hamilton: B.C. Decker; 2004. p.13-24.
34. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52:18-31.
35. Della Manna T, Setian N, Damiani D, Kuperman H, Dichtchekenian V. Premature thelarche: identification of clinical and laboratory data for the diagnosis of precocious puberty. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2002;57:49-54.
36. Greydanus DE, Parks DS, Farrell EG. Breast disorders in children and adolescents. Pediatr Clin North Am. 1989;36(3):601-38.
37. Ishida LH, Alves HR, Munhoz AM, Kaimoto C, Ishida LC, Saito FL, et al. Athelia: case report and review of the literature. Br J Plast Surg. 2005;58:833-7.
38. Foley J, Dann P, Hong J, Cosgrove J, Dreyer B, Rimm D, et al. Parathyroid hormone-related protein maintains mammary epithelial fate and triggers nipple skin differentiation during embryonic breast development. Development 2001;128:513-525
39. Martinez-Chequer JC, Carranza-Lira S, Lopez-Silva JD, Mainero- Ratchelous F, Zenteno JC. Congenital absence of the breasts: A case report. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:372-374.
40. Froriep R. Beobachtung eines Falles von Mangel der Brustdruse. Notizen Gebiete Natur Heikunde. 1839;10:9.
41. Lin KY, Nguyen DB, Williams RM. Complete breast absence revisited. Plast Reconstr Surg. 2000;106:98-101.
42. Bamforth JS, Fabian C, Machin G, Honore L. Poland anomaly with limb body wall disruption defect: Case report and review. Am J Med Genet. 1992;43:780-784.
43. van Aalst JA, Phillips JD, Sadove AM. Pediatric chest wall and breast deformities. Plast Reconstr Surg. 2009;124:38e-49e.
44. Ozsoy Z, Gozu A, Ozyigit MT, Genc B. Amazia with midface anomaly: case report. Aesthetic Plast Surg. 2007;31:392-4.
45. Papadimitriou A, Karapanou O, Papadopoulou A, Nicolaidou P, Fretzayas A. Congenital bilateral amazia associated with bilateral choanal atresia. Am J Med Genet A. 2009;149A:1529-31.
46. Poland A. Deficiency of the pectoral muscles. Guys Hosp Rep. 1841;6:191.
47. Martínez-Frías ML, Czeizel AE, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Smoking during pregnancy and Poland sequence: results of a population-based registry and a case-control registry. Teratology. 1999;59:35-8.
48. Fokin A, Robiscek F. Poland`s syndrome revisited. Ann Thorac Surg 2002;74:2218-2225
49. Kenny R, Flippo J, Black E. Supernumerary nipples and renal anomalies in neonates. Am J Dis Child 1987;141:987-988
50. Rees TD, Aston S. The tuberous breast. Clin Plast Surg. 1976;3:339-346.
51. Grolleau JL, Lanfrey E, Lavigne B, Chavoin JP, Costagliola M. Breast base anomalies: treatment strategy for tuberous breasts, minor deformities, and asymmetry. Plast Reconstr Surg. 1999;104:2040-8.
52. Mandrekas AD, Zambacos GJ, Anastasopoulos A, Hapsas D, Lambrinaki N, Ioannidou-Mouzaka L. Aesthetic reconstruction of the tuberous breast deformity. Plast Reconstr Surg. 2003;112:1099-109.
53. Meara JG, Kokker A, Bartlett G, Theile R, Mutimer K, Holmes AD. Tuberous breast deformity: Principles and practice. Ann Plast Surg. 2000;4S:607-611.
54. Lee MC, Lehman JA, Tantri DP, Parker MG, Wagner DS. Bilateral reduction mammaplasty in an adolescent population. J Craniofac Surg. 2003;14:691-695.
55. Ribeiro L, Canzi W, Buss A, Accorsi A Jr. Tuberous breast: A new approach. Plast Reconstr Surg. 1998;101:42-50.

Kısım II

Memenin Benign Hastalıkları

Bölüm 3
Memenin Fizik Muayenesi

Bölüm 4
Meme Hastalıklarında Belirtiler

Bölüm 5
Memede Benign Değişiklikler

Bölüm 6
Memenin İltihabi Hastalıkları

Bölüm 3 Memenin Fizik Muayenesi

Dr. Engin Ok, *Çizim:* Dr. Hamit Gümüşlü

Hikâye

Meme şikâyeti olan hastaların başvuru nedenleri genellikle 3 çeşittir: Ağrı, meme başı akıntısı ve kitle. Kadınların doktora başvurusuna neden olan en sık yakınma meme kitleleridir ve Haagensen'den günümüze meme kanserinin en sık kendini gösterme şeklidir. Toplum kökenli taramalar öncesi Haagensen, meme kanserlerinin %65'inde kitle varlığını saptamıştır.[1] Otuz yaş altında meme kitlesi yakınması ile başvuranların %80'i kendi kendine yapılan muayenede saptanmış, bunların da %53'ünün gerçek kitle olduğu anlaşılmıştır.[2] Kırk yaş altında kendi kendine muayene ile kitle saptama oranı yine %80 bulunmuş, ancak %28 yanlış pozitiflik bildirilmiştir.[3] Bu yakınmalardan biri tek başına veya ikisi, üçü bir arada kendini gösterebilir. Bu üç yakınmanın çok iyi değerlendirilmesi gerekir ve bu değerlendirmenin ilk adımı dikkatli ve özenli bir hikâyenin alınmasıdır. Hikâye, iyi huylu meme hastalıklarında değerlendirmenin önemli bir parçasıdır ve sıklıkla klinisyeni, belirtilerin altta yatan nedenlerine veya fizik bulgularına yöneltir. Kanser şüphesinde hastaya yaklaşımda, risk değerlendirmesinin yapılmasında ve tanı kesinleştikten sonra da temel tedavide yardımcı olur. Aynı zamanda fizik muayenede veya mamografide var olan şüpheli bulguların açığa çıkarılmasında da klinisyene yardımcı olacaktır. Meme bulgularının hikâyesi alınırken olmazsa olmaz unsurlar veya başlıklar Tablo 3-1'de gösterilmiştir. Günümüzde kadınların bir kısmı, yapılan mamografi (tarama veya başka nedenli) sonrası saptanan normal olmayan bir durum nedeniyle meme muayenesine gönderilmektedir. Genellikle bu durum, bulgu vermeyen ve/veya ele gelmeyen lezyonlar için söz konusuysa da anormal mamogramlarda dikkatli bir fizik muayene hastanın değerlendirilmesinde önemli bir parçadır. Bütün hikâye ayrıntılarının yazılı olarak belgelenmesi unutulmaması gereken önemli bir konudur. Bu belgeleme kuruma ait bir belge ile olabileceği gibi, yukarıdaki ana çerçevede alınmış ve yazılmış bir belge de olabilir. Bölümün yazarına göre olması gereken, basılı, ulusal, belirli zaman aralıklarında güncellenen tek tip bir hikâye belgesinin tüm kurumlarda bulunması ve klinisyeler tarafından doldurulmasıdır.

Meme Muayenesi (MM)

Meme muayenesinin kimin tarafından yapılması gerektiği, tarama programlarına eklenmeli midir, eklenmemeli midir, tarama yöntemi midir, değil midir ve buna benzer soruları yanıtlamak bu bölümün kapsamında değildir. Ancak Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonunun (MHDF) meme kanserli hasta (2005-2009) veri setindeki bulgulara göre; kadınların %48'i (n=5434/11384) 50 yaşlarından önce, %17'si de 40 yaşın altında meme kanseri tanısı almışlardır (Yayınlanmamış ön analiz sonuçları, 2010). Ülkemiz koşullarında meme muayenesinin önemini vurgulayan bu sonuçlar, MHDF'nin Sağlık Bakanlığı ile beraber harekete geçerek KETEM'lere (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi) yönelik, tüm yurdu içeren eğitim faaliyetini devam ettiriyor olmaları, meme muayene yöntemi ve kurallarının standardize

Tablo 3-1: Meme Bulgularının Hikâyesinde Ana Unsurlar

Tüm kadınlarda
- Menarş yaşı
- Hamilelik sayısı
- Canlı doğum sayısı
- İlk doğum yaşı
- Meme kanseri aile hikâyesi
  - o Hatalığa yakalanan akraba sayısı
  - o Akrabalardaki hastalıkların başlangıç yaşları
  - o İki taraflı tutulum varlığı
  - o Daha önceki cerrahi işlemler, biyopsiler, varsa patoloji sonuçları

Menopoz öncesi kadınlarda
- Son adet tarihi
- Adetlerin kanamasının süresi ve döngülerin düzeni
- Doğum kontrol hapları kullanımı

Menopoz sonrası kadınlarda
- Menopoz tarihi
- Hormon replasman tedavisi

Doktora getiren bulgu veya bulguların özel sorgulaması
- Başlangıcı
- Süresi
- Sıklığı
- Şiddeti
- Adet döngüsüyle veya hormon replasman tedavisiyle bağlantısı

edilmesi konusunda atılmış önemli bir adımdır. Toplum tarama yöntemlerinin kullanılmakta olduğu A.B.D. gibi ülkelerde kusurlu uygulama (malpraktis) sorunu ilgili hekimlerin meme muayene yöntemlerini daha az kullanma sonucunu getirebilmekte, ancak toplum taramalarının yaygınlaşmadığı ülkelerde ilgili hekimlerin meme muayene yöntemlerinde daha deneyimli olmalarıyla sonuçlanabilmektedir.[4] Standart yöntem ve artmış deneyim, meme muayenesi ile kanser tanısında %73'lük bir tanısal doğruluk yakalanmasını sağlayabilir.[5] Bu bölümde meme muayenesinin teknik ayrıntıları irdelenecektir.

Meme Muayene Tekniği

Meme muayenesinin yapılacağı ortam mümkün olduğunca endirekt ışıkla iyi aydınlatılmış, sıkıcı olmayan, rahat, mümkünse geçişli iki odadan ibaret olmalıdır. Meme muayenesi sırasında bir yardımcı personel (hemşire) ve hastanın içeride olmasını kabul edeceği ikinci bir yakınının bulunması uygun olacaktır. Muayene edecek kişinin kendini tanıtması ve tanışma, ardından hikâyenin alınması ile süreç başlar. Meme muayenesi yapılacak kişinin belden yukarıda hiçbir giysisinin bulunmaması gerekir. Bu hazırlık anında muayene edecek kişinin ikinci odada olması hastanın rahat davranmasını sağlar. Muayene anında her muayene aşamasının hastaya anlatılarak paylaşılması uygun bir davranış olacaktır.

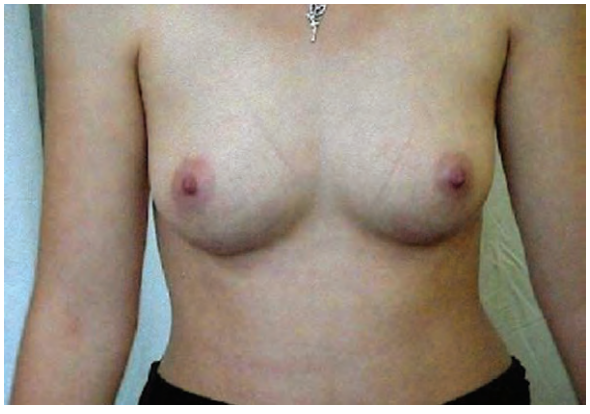
Muayene *inspeksiyon* (gözle izleme) ile başlar. Hasta, kolları doğal pozisyonda ve yanlarda olacak şekilde muayene edecek hekim ile yüz yüze muayene masasında oturur (Resim 3-1). Bu doğal duruşta memelerin büyüklüğü ve biçimi gözle izlenir. Genelde her iki memenin büyüklüğü ve şekli eşittir yani simetriktir. Ancak asimetri, büyüklük ve şekil farklılıkları her zaman kötü huyun işareti değildir. Böyle bir durum gözlendiğinde, bunun meme gelişiminin ilk evrelerinden beri olup olmadığı yani kronisitesi sorulmalıdır. Yakın zamanlarda ortaya çıkan bir asimetri iyi ve kötü huylu durumlarda da olabileceği için ileri araştırma gerektirebilir. Meme biçimindeki değişiklikler, meme cerrahisi geçirmemiş kişilerde daha dikkatle izlenmesi gereken bulgulardır. Yüzeysel yerleşimli tümörler meme cildinde çekilmelere (Retraksiyon) veya meme dış hatlarında değişikliğe, gözle görülen bellenmeye neden olabilir. Bu cilt çekilmeleri, tümörün cilde direkt yayılması dışında, tümörün gidişatını belirleyen bir faktör değildir. Ciltteki bu çekilmeler genellikle kötü huylu doku bozukluklarına işaret etse de, bazen iyi huylu doku bozukluklarında da görülürler. Daha önceden geçirilmiş meme cerrahisi, iyi huylu doku bozukluklarının en sık görülen nedenidir.

Meme derisi ve meme başları dikkatle gözlenmelidir. Meme derisinin yaygın ödemi (*peau d'orange*) kötü huylu doku bozukluğunun işareti olabilir, ışın tedavisi almış memelerde de ortaya çıkabilir. Daha bölgesel ödemler memelerin alt yarısında veya areolada görülebilir ve kollar yukarıya kaldırıldığında belirgin ortaya çıkarlar. Bu duruma iri ve sarkık memeli kadınlarda sık rastlanır. Meme derisindeki eritem, selülit veya apseye bağlı olabileceği gibi, deri lenfatiklerinin tutulduğu inflamatuar meme kanserinin işareti de olabilir. İnflamatuar meme kanserinde meme derisi ödemi tüm memeyi ilgilendirir, apse ve selülitlerden farklı olarak ısı artışı ve duyarlılık olmayabilir.

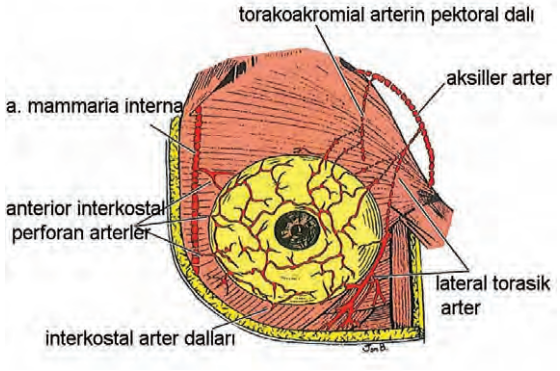
Meme başlarının simetrisinin, çekilmelerinin ve meme başı derisinin değişikliklerinin gözlemlenmesi özenle yapılmalıdır. Meme başlarının simetrik ve hafif dışa bakar olmaları beklenir. Kronisite taşımayan, yakın zamanda ortaya çıkmış meme başının içe çekilmeleri her zaman dikkatle değerlendirilmelidir. Meme başındaki ülser ve pullanmalar Paget hastalığına işaret edebilir.

Memelerin doğal durumlarının gözlenmesinden sonra hastadan ellerini yana ve yukarı kaldırması söylenerek memenin alt bölümlerinin gözle incelemesi ayrıntılandırılabilir (Resim 3-2 ve 3-3). En son olarak hastanın ellerini kalça kemiği üzerine koyması ve öne doğru bir sıkıştırma hareketi yapması istenir (Resim 3-4), bu manevra pektoralis majör'ün kasılmasını sağlar ve kas tutulumunu gösterebilir, kollar yanda doğal duruşta görülemeyen yüzeysel deri çekintilerinin fark edilmesini sağlayabilir.

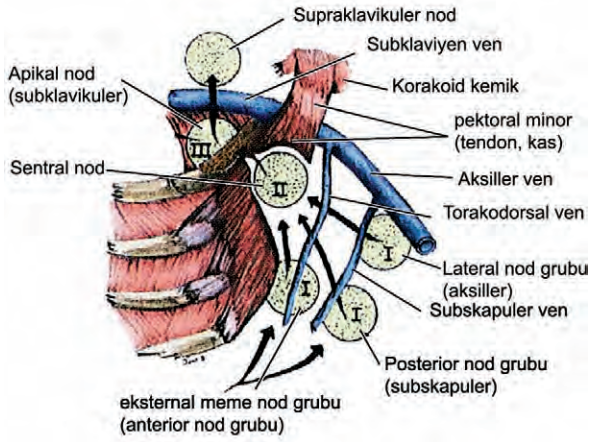
Meme muayenesinin ikinci aşamasını *elle inceleme (palpasyon)* oluşturur. Bu muayeneye hasta oturur pozisyonda iken koltuk altı ve supraklavikuler lenf bezlerinin elle incelenmesiyle başlamak gerekir. Sağ koltuk altı sol el ile sol koltukaltı sağ el ile muayene edilir. Sağ koltuk altı



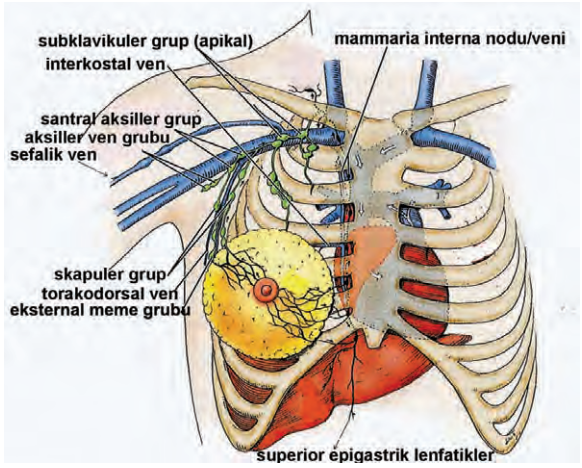
Resim 3-1: Kollar yanda doğal duruş.



Resim 3-2: Eller yanda meme inspeksiyonu.

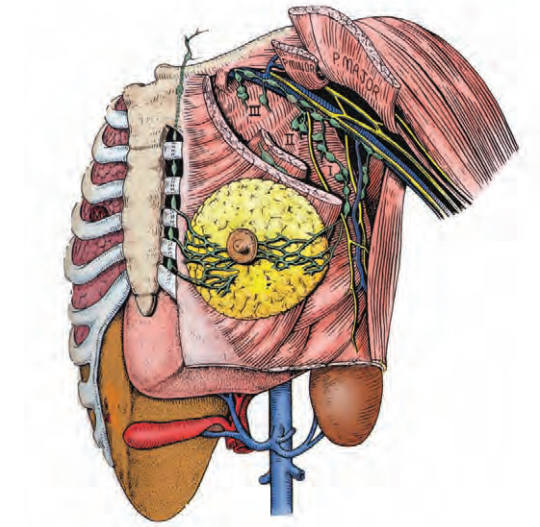


Resim 3-3: Eller yukarıda memenin alt bölümlerinin daha iyi gözlenmesini sağlar.



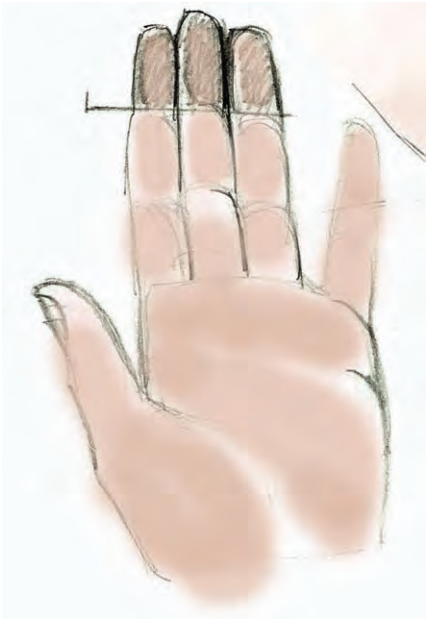
Resim 3-4: Eller kalça kemiği üzerinde sıkıştırma hareketi pektoralis kasının kasılmasını sağlar.

muayenesi yapılırken hastanın sağ eli muayene edenin sağ eli üzerinde (Resim 3-5), sol koltuk altı muayene edilirken



Resim 3-5: Sağ koltuk altı muayenesi.

Resim 3-6: Sol koltuk altı muayenesi.



Resim 3-7: Palpasyon 2., 3., 4. parmak pulpalarıyla yapılır.

hastanın sol eli muayene edenin sol eli üzerinde (Resim 3-6) ve gevşek durmalıdır, bu durum pektoral kasların gevşemesine ve koltuk altının derin muayenesine olanak verir. Koltuk altı muayenesinde, muayene eden elin 3 parmağının pulpaları kullanılır (Resim 3-7). Koltuk altı dokusu parmaklar ile göğüs duvarı arasında sıkıştırılır, parmaklar aşağıya doğru süpürme hareketiyle hareket eder. Ele gelen lenf bezleri varsa; boyutu ve karakterinin (yumuşak-sert, hareketli-sabit, ağrılı-ağrısız) yanı sıra tek veya çok sayıda olduğu veya birbirine yapışık olup olmadığı araştırılmalıdır. Şeytantırnağı, kolda sıyrık ve küçük yaralanmalar ve koltuk altı fronküliti gibi iyi huylu doku değişiklikleri <1 cm, yumuşak ve hareketli lenf bezlerinin oluşmasına neden olabilir, bunlar şüpheli olarak değerlendirilmemelidir. Supraklavikular lenf bezlerinin ele gelmesi daha ileri tetkik ve araştırma gerektiren önemli bir durumdur. Sağ ve sol supraklavikuler lenf bezlerinin muayenesi Resim 3-8 ve 3-9'da görülmektedir.

Lenf bezlerinin muayenesi tamamlandıktan sonra memelerin elle incelemesine geçilir ve oturur pozisyondayken meme dokusu iki el arasında, hastayı rahatsız et-

Resim 3-8: Sağ supraklavikuler lenf bezlerinin palpasyonu.

Resim 3-9: Sol supraklavikuler lenf bezlerinin palpasyonu.

Resim 3-10: Oturur pozisyonda memenin iki el arasında muayenesi.

meyecek şekilde sıkıştırılır (Resim 3-10). Hasta yatar pozisyonda gizlenebilecek, örneğin meme kuyruğunda yer alan kitlelerin bu şekilde palpe edilmesi mümkün olabilir. Bu pozisyonda memenin iki parmak arasında çimdikler gibi palpe edilmesi sıklıkla yapılan bir yanlıştır ve yalancı kitle duyusu oluşturabilir.

Hasta oturur pozisyonda yapılması gereken muayeneler tamamlandıktan sonra, hastayı sırt üstü yatırarak meme muayenesine geçilir. Hastanın muayene edilecek meme tarafındaki elini başının altına koyması istenir (Resim 3-11).

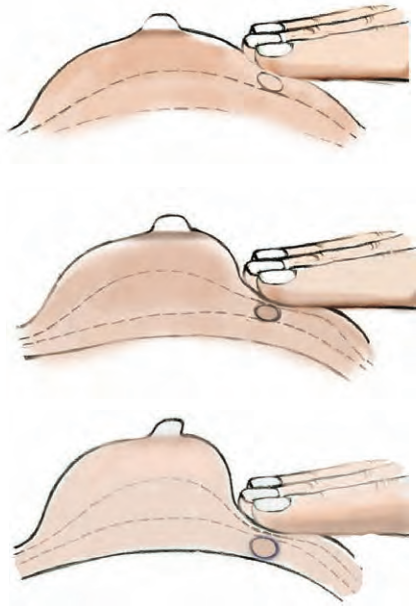
Resim 3-11: Muayene edilecek meme tarafındaki el baş altına alınarak meme dokusu göğüs duvarı üzerinde olabildiğince inceltilmelidir.

Bu hareket, palpe edilecek meme dokusunun yaygınlaşmasını ve göğüs duvarı üzerinde düzleşmesini sağlar. Palpe edilecek meme dokusunun göğüs duvarı üzerinde olabildiğince ince olması istenir, sağlanamadığı durumlarda ince bir yastık sırt altına konularak bu amaca ulaşılmaya çalışılmalıdır. Böylece muayene edilecek tüm meme alanı göz önünde olacaktır. Muayene edilecek beşgen şeklindeki meme alanının yan kenarını orta koltuk altı çizgisi, alt kenarını inframammarian çizgi (5.-6. kostalar hizası), iç kenarını sternumun lateral sınırı, üst kenarını klavikula boyunca omuz başına ve omuz başından orta koltuk altı çizgisine uzanan çizgi oluşturur (Resim 3-12). Muayene edilecek bu alan Resim 13'de görülen muayene yönlerinden herhangi biri kullanılarak palpe edilir. Bu yönlerin

Resim 3-12: Muayene edilecek meme alanı beşgen şeklindedir.

Resim 3-13: Meme muayene yönleri.

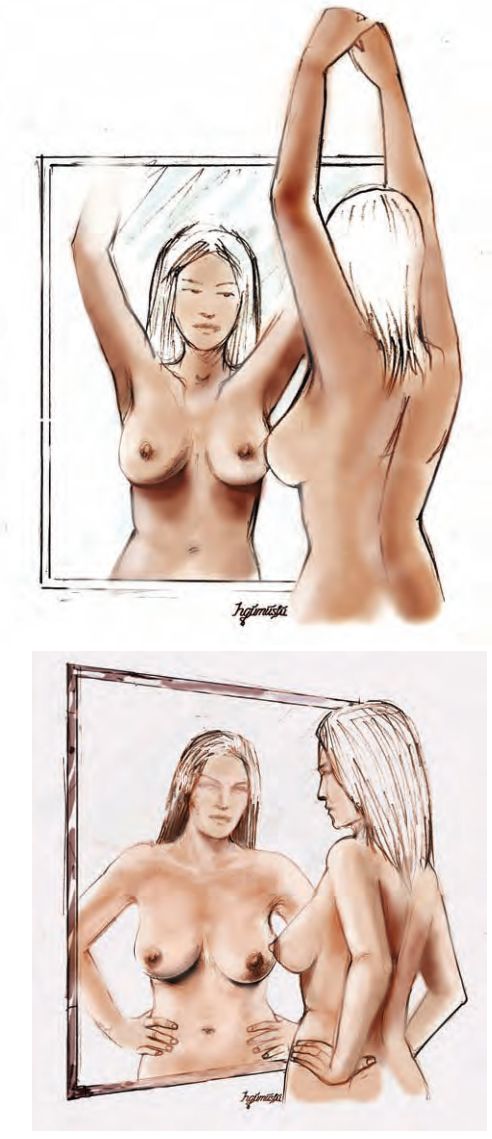
hangisinin kullanılacağından çok, bütün memenin elle tam incelenmesi önemlidir ve en iyi yöntem bunlar arasında en alışılmış olanıdır. Elle inceleme, koltuk altı palpasyonunda olduğu gibi muayene eden elin 3 parmağının pulpaları kullanılarak ve 3 ayrı (yüzeysel, yüzeysel ve derin arası ve derin) bası uygulamasıyla gerçekleştirilir (Resim 3-14). Bu bası meme hacmine, şekline, meme dokusunun direncine göre ayarlanmalı ve hastayı rahatsız etmemelidir. İmplant konulmuş hastalarda daha dikkatli davranmak gereklidir. Ellerden biri memeyi hareketsizleştirirken diğeri ile inceleme yapılır. Yuvarlak hareketlerle ve yukarıdan aşağıya süpürme hareketiyle memenin elle incelenmesi devam etmelidir. Kitle şüphesi olan durumlarda, başparmak ve işaret parmağı şüpheli alandan 4-6 cm uzağa konularak parmaklar akordeon şeklinde yaklaştırılabilir ve inspeksiyonda görülemeyen hafif cilt çekilmeleri fark edilebilir. Normal memede bu alandaki dışbükeylik korunurken, Cooper ligamanının tutulduğu olgularda içbükeyleşme görülebilir.



Resim 3-14: Memede palpasyon derinlikleri.

Premenapoze kadınlarda görülebilen düzensiz nodüler meme yapısı elle incelemede karışıklıklara yol açabilecek ancak patolojik olmayan bir durumdur. Hastanın kitle fark ettiği, muayene edenin kitleyi palpe edemediği durumlarda hastanın kitleyi işaret etmesi istenmelidir. Yine de belirsizlik durumu devam ediyorsa değişik zamanlarda yineleyen muayeneler faydalı olabilir. Memelerin en iyi muayene zamanı adetten sonraki haftadır. Bir kitle palpe edildiğinde boyutu, şekli (yuvarlak, uzun, lobüler vs), hareketliliği, kıvamı (sert, yumuşak, orta setlikte), yüzeyi (düzgün, nodüler) değerlendirilmelidir.

Meme muayenesi tamamlandığında mevcut tüm bulgular düzenli, tam ve ayrıntılı bir biçimde kayıt altına



Resim 3-15: Ayna karşısında kendi kendine meme muayenesi (Gözle izleme).

Resim 3-16: Yatar pozisyonda veya duş altında elle muayene.

alınmalıdır. Meme muayenesinin savsaklanmaması gereken en önemli aşamalarından biri kayıttır.

Meme muayenesi, mamografi ile saptanamayan bazı meme kanserlerini ortaya çıkarabilir, düzenli mamografi yapılamayan kadınlarda önemli bir yöntem olarak öne çıkar, daha önce bir şekilde saptanamamış meme dokusu bozukluklarının ortaya çıkarılmasını sağlayabilir, hastayla karşılıklı konuşma ve hastaya bilgi verme ve/veya eğitebilme fırsatını verir. Bu nedenlerle bizim ülkemiz gibi toplum temelli tarama yapamayan ülkelerde uygulanması gereken bir yöntemdir.

Kendi Kendine Meme Muayenesi

Günümüzde yapılıp yapılmamasının tartışıldığı kendi kendine meme muayenesinin ülkemiz koşullarında yapılması gerektiği düşüncesindeyiz. Geniş katılımlı çalışmalarda bu yöntemin mortalite üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir.[6,7] Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonunun 2010 Ulusal Konsensus toplantısında tartışılan ve tavsiye edilme kararı alınan bu yöntem, hastaların farkındalığını artırma ve kendi memelerini tanıma fırsatını vermesi açısından toplum tarama programlarının olmadığı bölgelerde önerilmelidir. İlgili kişiye kendi memesini nasıl muayene etmesi gerektiği anlatılmalıdır.

Muayene yöntemi yukarıda tanımlanan yöntemle aynıdır. Kişi ayna karşısında kendi memelerini gözle izlemeli, şekil, biçim, simetrilerini gözlemeli, meme başlarının simetrisi, cilt değişiklikleri, çekilmeleri, gamzelenmesi gözlenmeli, ayna karşısında eller kaldırılarak ve kalça üzerine konularak paktoral kas ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmalıdır (Resim 3-15). Ardından yatar pozisyonda, muayene edilecek meme tarafı el baş altında, diğer elle yuvarlak hareketlerle memenin elle muayenesi de tamamlanmalıdır. Bu elle muayene ayakta, duş altındayken, üç parmakla yukarıdan aşağıya süpürme hareketiyle de yapılabilir (Resim 3-16).

KAYNAKLAR

1. Haagensen CD. In: Haagensen CD eds. Disease of the Breast. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p.502.
2. Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, Gonzalez KD, Burla ML, Venegas R, et al. Outcomes of surgical and sonographic assessment of breast masses in women younger than 30. Am Surg 2005;71:716-9.
3. Morrow M, Wong S, Venta L. The evaluation of breast masses in women younger than forty years of age. Surgery 1998;124:634-40; discussion 640-1.
4. Debbie Saslow, Judy Hannan, Janet Osuch, Marianne H. Alciati, et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004;54;327-44.
5. Boyd NF, Sudherland HF, Fish EB, Hiraki GY, Lickley HL, Maurer VE. Prospective evaluation of physical examination of the breast. Am J Surg 1981;142:331-4.
6. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, Migmanova NSh, Seleznyov NK, Popova RT, et al. The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). Eur J Epidemiol 1992;8:498-502.
7. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. J Natl Cancer Inst. 2002;94:1445-57.

Bölüm 4 Meme Hastalıklarında Belirtiler

Dr. İsmet Taşdelen

4.1 Memede Kitle

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve vakaların yaklaşık %25'ini premenopozal kadınlar oluşturur. Bu durum oldukça fazla sayıda hastanın olumsuz etkilenebileceğinin bir göstergesidir.[1]

Preklinik evrede meme kanserini saptayacak meme görüntüleme programlarının eksikliğinde çoğu meme kanseri, memede ele gelen kitle, deri değişiklikleri, meme ucu çekilmesi ya da daha nadir olarak meme ucu belirginleşmesi olarak kendini gösterir. Hastalığın doğal seyrinde daha sonra aksiller lenf adenopati görülebilir. Yine de biyolojik faktörler hastalığın seyrinde önemli rol oynar. Hangi evrede tanı konduğu en önemli prognostik değerdir. Erken evrelerde beklenen sağ kalım daha iyidir. Meme kanserinin diğer sık benign durumlardan(fibrokist fibroadenom) ayrımı klinik muayene, radyoloji (MMG USG) ve patoloji (Sitoloji ve Histopatoloji) ile mümkündür.[2,3]

Teorik olarak 40 yaş üstü kadında fizik muayenede saptanan bir kitle aksi kanıtlanıncaya kadar olası karsinom olarak kabul edilmeli ve bu aşamadan sonra yapılacak her tanısal işlem bunu ekarte etmeye yönelik olmalıdır. Bununla birlikte meme kanserlerinin yaklaşık %30'unun 50 yaş ve altında görülebileceği de akılda tutulmalıdır. Yaşa ve kitlenin özelliklerine göre yapılacak doğru ve yeterli bir inceleme kanser saptanma oranını artırırken, gereksiz test ve girişimleri de en aza indirger.[4]

Meme kanserli hastaların %70-80'inde çok kez ağrısız ve tesadüfen bulunan kitleler vardır. Yaklaşık olarak 1 cm çapa ulaşmış bir kitle, eğer yüzeye de yakınsa ele gelebilir. Özellikle kitlelerin birçoğu üst dış kadranda palpe edilir.

Lee ve ark. meme kanserinin üst dış kadranda daha sık olarak görülmesinin nedenini araştırmışlar ve farklı kadranlardan alınan 746 meme biyopsisinin sonuçlarını incelemişlerdir. Biyopsi sonuçlarını normal, benign ve malign lezyon olarak sınıflamışlardır. Malign lezyonların üst dış kadranda daha sık olarak görülmesini, üst dış kadranda daha fazla meme dokusu bulunmasıyla açıklamışlardır. Bunu azalan sıklıkla santral, üst iç, alt dış, alt iç kadranlara lokalize olmuş kitleler izler.[5]

Kitlelerin boyutu, çevre dokularla ilişkisi, NAK, deri ve faysa/kas tutulumu olup olmadıkları, sınırların durumu, eritem, ödem ve satellit nodüllerin eşlik edip etmediği mutlak belirtilmelidir.

Meme dokusu bazen aksiler alana doğru uzanımı gösterebilir ve yapılan muayene aksiler kuyruğa lokalize kitleler gözden kaçmaması için hem hasta oturu hemde yatar pozisyonda dikkatli olarak değerlendirilmelidir. Eğer yapılan muayene ile elde edilen kuyruk bölgesindeki kitleler aksilla mamografi kapsamına alınımıyorsa ek ultrason istemi ile tanınızın tekrar değerlendirilmesi gereklidir.

Memedeki malign kitleler genellikle ağrısız, sert, düzensiz sınırlı, cilt ve fasialara yapışık olma eğilimi gösterbilir. Bu kitlelere herhangi bir tedavi yapmadan önce ayırıca tanıda fibrokistik hastalıklar, fibroepitelyal tümörler, makrokistler, fibroadenom, yağ nekrozu ile kanser ayrımı yapılmalıdır.

Medüller meme kanserleri fizik muayenede düzgün yüzeyli ve hareketli olmaları ile fibroepitelyal tümörler/fibroadenomlara çok benzerlik gösterebilir. Klasik medüller karsinomda tümörün büyük boyuta ulaşması sistosarkam veya dev bir fibroadenom ile karışabilir. Papiller meme kanserleri kural olmamakla beraber yavaş seyir gösterirler ve hasta öyküsünde uzun zamandan beri memesinde ağrısız hastaya hiçbir sıkıntı yaratmadan duran kitleden bahseder. Hastanın öyküsü sizi benign bir hastalık düşündürse bile patolojik tanı almadan kitleye müdahale etmek hastaya ikincil bazen de daha fazla cerrahi müdahaleye maruz kalmasına neden olabilir.

Memedeki kitleleri tek veya çift traflı, tek memede multifokal veya multisentrik özelliklere sahip olup olmadıkları mutlak değerlendirilmesi gereken noktalardır.[6-10]

Memede ve Parasternal Bölgede Kitle

Meme kanserinin mammaria interna lenf nodüllerinde yaptığı metastazlar ilerleyerek interkostal alandan dışarıya çıkar ve Kosta kıkırdaklarını ileriye doğru iterek sternumun hemen kenarında bir kitle ortaya çıkabilir. Meme kanserinin ilerlemiş dönemlerinde klinik bir belirtidir. Muayenede kondromları ile karışabilirse de, kondromların uzun ekseni transvers olmasına karşılık, meme kanserine bağlı parasternal kitlenin uzun ekseni vertikal - sternum kenarında paralel olarak gözlemlenir.[11,12]

Memede Kitle, Satellit Deri Nodülleri ve Cilt Metastazları

Memede tümör çevresindeki deride üzerinde değişik boyutlardaki nodüller olarak kendini gösterir. Başlangıçta yalnız bir nodül vardır, giderek üzeri kızarır ve daha ileri dönemde ülsere olabilir. Meme derisi sınırları dışında medialde ortaya çizgiye, lateralde göğüs duvarına yayıldığı olur. Memedeki indeks tümorü merkez olarak kabul edersek bunun çevresinde lezyonlara satellit deri nodülleri denir. İleri evre meme kanserinin klinik bir bulgusudur.

Meme kanserinde kitleler bazen cilt lezyonları ile kendini gösterebilir. Meme kanseri orta yaş grubu kadınlar içerisinde en çok görülen ve mortalitesi yüksek kanser türü olmakla birlikte, cilde en sık metastaz yapan kanser türüdür. Cilt tutulumu vücudun değişik yerlerinde görülmekle birlikte sıklıkla göğüs ön duvarına direk invazyon ve/veya lokal infiltrasyon ile karşımıza çıkmaktadır. Göğüs ön duvarına direk invazyon yoluyla metastaz daha sık gözlenmektedir. Yayılım lokal, lenfatik ve hematolojik yollarla olmakla birlikte, uzak cilt metastazları daha çok hematojen yolla yayılmaktadır.[13,14]

Cilt metastazları genellikle geç dönem maligniteler ile birliktelik göstermekte olup, bazı olgularda tanı konmamış primer tümörün belirteci olabilmektedir. Tüm maligniteler arasında cilt metastazı sıklığı %0.7-%10 oranları arasında değişmektedir. Kadınlarda cilt metastazı yapan maligniteler sıklık sırasına göre meme, kolon, melanom, akciğer ve overe ait malignitelerdir. Meme kanserinde %10 oranında cilt metastazı görülmektedir.[15-17]

Memede Kitle ve Retraksiyon

Memede özelliklede nipple areola kopleksi arkasına lokalize olan kitleler fibrozis yapan bir süreç nedeniyle klinik semptom olarak deri ve memebaşı retraksiyon ile kendini gösterebilir. Meme kanseri fibrozis ile birlikte giden bir malign süreç olduğundan kanserin bu fibrotik kompenenti oranında tümörün hemen üzerindeki deride yada yakındaki deride yapılan muyeneler sırasında retraksiyon görülür duruma gelirler. Patolojik olarak yağ nekrozu, duktus ektazisi, Mondor hastalığı ve karsinomada deri retraksiyonu vardır.[18]

Yağ nekrozunun fibrozis döneminde deride oldukça belirli bir deri retraksiyonu meydana gelebilir. Memedeki yağ nekroz kitlesi karsinomaya benzediğinden bu her iki fizik belirtileri klinik olarak ayırmak mümkün değildir.

Duktal ektazide duktus duvarının ileri ölçüde fibrozisi ile birlikte olduğundan bu hastalıkta meme başı düzleşmiş ya da tümüyle içeri çökmüş olabilir. İnverte meme başı derisinin maserasyonu sonucu kötü kokulu akıntılar olabilir.[19]

Mondor hastalığı göğüs duvarı venlerinin flebitidir. Tıkanma olduğunda göğüs duvarı venlerinin memenin lateralinde, deri altında gitmesi nedeniyle tromboflebit bu bölgeye yayılır ve memenin dış yarısında vertikal sulkus biçiminde deri çöküntülerine neden olur. Kordon biçiminde tromboflebitik venanın palpe edilmesi ve deri çöküntüsünün vertikal olması tanısı için yeterli olabilir.[7,8,20]

Memede Kitle, Eritem ve Deri Ödemi

Meme kanserine bağlı eritem iki biçimde kendisini gösterir. Birincisi ve en sık görüleni tümörün hemen üzerindeki deriye yaklaştıkça venöz değişikliklere neden olarak üzerindeki deride eritem yapmasıdır. Eritem tümörün hemen üzerinde görülür ve küçük bir alana sınırlanmıştır. Diğer inflamasyon şekli özel tipteki inflamatuar tip meme kanseri (İMK) özgü klinik belirtisidir. İnflamatuar tip meme kanserinin gerçek bir inflamasyondan ayırmak çok zordur. Meme deresinde yaygın, geniş bir alanda eritem vardır. Meme derisi ayrıca gergin ve parlaktır. Meme içinde bazen karsinoma kitlesini palpe etmek çok zor olabilir. İnflamatuar tip meme kanserinin inflamasyona çok benzemesinden dolayı apse sanılarak birkaç kez insizyon yapıldığı da olur.

Memede deri ödemi derinin lenfatik drenajının bir tıkanıklığı sonucu ortaya çıkar. Meme lenfatiği lateralde aksillaya medialda mamariya internal lenf gruplarına drene olmaktadır. Bu lenf gruplarından birinde tıkanma o lenf nodlarına drene olan bölgesinde deri ödemine neden olur. Memenin inflamatuar hastalıklarında inflamasyonun büyüklüğüne ve şiddetine göre meme derisinde ödem olabilir. Bu ödem genellikle bir eritemle birlikte olur.

Meme kanserinde memenin drenaj alanındaki yani aksilla ve mamaria interna lenf nodüllerinin metastatik olarak tümörle ileri ölçüde tutulması sonucu bu lenf nodlarındaki blokaj memenin o bölgeye olan drenaj alanında deri ödemine neden olur. Bu ödem drenaj alanındaki lenf nodüllerini tümör ile tutulması ölçüsüne göre memenin küçük bir alanda sınırlanacağı gibi bazen bütün meme derisinde yayılabilir. Meme derisi ödeminin pek belirgin olmadığı durumlarda hasta sırt üstü muayene pozisyonunda yatarken memenin o bölgesine parmakla hafifçe basılması meme derisindeki ödemi daha belirli hale getirir ve klasik portakal kabuğu görünümünü ortaya koyar.

Mastit gibi bir meme enfeksiyonu izlenimi veren inflamatuvar meme kanserleri (İMK) meme kanserlerinin en az görülen tipidir. Sıklıkla altında bir kitle olmaksızın memede ödem, eritem, hassasiyet gelişmesi ve memenin hızla büyümesini içeren klinik bulgularla tanı konur. İMK'nin klinik görünümü dermal lenfatik damarlardaki tümör embolilerine bağlı olarak ortaya çıkar.

İMK'li olgularda fizik muayene ile olguların %50'sinden fazlasında lenf nod durumu hakkında fikir edinilebildiğinden, bu lenf nodları için preoperatif dönemde ayrıca bir sitolojik değerlendirme çoğu zaman gerekmez ve daha da önemlisi Çoğu zaman belirgin kitle olmaksızın memede hızla başlayan ısı artışı, kızarıklık ve ödem (Peau d'orange) ile kendisini gösteren İMK'leri tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturur.[21-25]

Kanserin kısa sürede meme dokusuna yayılması sonucu memede endürasyon ile birlikte hastalık yaygın hale gelir. Meme birkaç hafta içinde şişerek eski halinin 2-3 katı büyüklüğüne ulaşabilir. Tedavileri benzerlik gösterse de, biyolojik farklılıkları nedeniyle İMK'li olguları lokal ileri evre meme kanserlerli olgulardan ayırmak gerekir. Sağlıklı bir memede hastalığın birden başlaması ("memede daha önceden bir bulgu olmaksızın başlayan, tümör üzerindeki ciltte morarmaya ve ağrıya neden olan bir hastalık"), İMK'nin çok önemli bir özelliğidir. Bu tipik klinik görünüm ve memedeki hızlı büyüme lokal ileri evre meme kanserlerinin sekonder inflamatuar formundan İMK'nin ayrılmasına yardımcı olabilir.[26-29]

Hastalıklı memede genellikle ele gelen bir kitle olmamasına rağmen memenin sınırları belirgin kahverengimsi cilt endürasyonunun klinik görünümü baz alınarak lezyonlar T4d olarak sınıflandırılmaktadır. American Joint Commission on Cancer'a göre, T4 lezyonda nodal tutulum ve uzak metastaz yoksa stage IIIb veya IIIc, eğer nodal tutulum ve uzak metastaz varsa evre IV olarak evrelendirilir.[10,29]

Kanserin kısa sürede meme dokusuna yayılması sonucu memede endürasyon ile birlikte hastalık yaygın hale gelir. Meme birkaç hafta içinde şişerek eski halinin 2-3 katı büyüklüğüne ulaşabilir.[31]

Tedavileri benzerlik gösterse de, biyolojik farklılıkları nedeniyle İMK'li olguları lokal ileri evre meme kanserlerli olgulardan ayırmak gerekir. Sağlıklı bir memede hastalığın birden başlaması İMK'nin çok önemli bir özelliğidir.[32-36]

Bu tipik klinik görünüm ve memedeki hızlı büyüme lokal ileri evre meme kanserlerinin sekonder inflamatuar formundan İMK'nin ayrılmasına yardımcı olabilir.[37,38]

Cerrahi biyopsi travmasına bağlı olarak hem meme derisinde hemde insizyonu çevresinde deri ödemine neden olur. Eğer hastada karsinoma varsa ödeminin biyopsiden önce olup olmadığı kesinlikle araştırmalıdır.

Meme Ödemi ve Jigantomasti

Memelerin gebelik sırasında bilateral olarak normalin 15-20 katına varacak derecede hipertrofisi ile kendini gösteren bir sendroma verilen isimdir. Jigantomastide memeler o kadar büyümüşlerdir ki bu gerginlik ve sarkıklık nedeniyle memenin lenf drenajı olamaz ve bu nedenle memede ileri derecede ödem meydana gelir. Böylece hipertrofiye olan meme daha da büyümüş olur. Çalışmalarda gebelik ve emzirme dönemi meme kanserleri genellikle daha büyük boyutlu ve daha yüksek grade'lidir. Lenfovasküler invazyon saptanma sıklığı daha fazla, hormon reseptörleri çoğunlukla negatif ve lenf nodu tutulumu daha belirgindir. Kötü prognostik göstergelere sahip olunması nedeniyle prognozları da gebe ve emzirme döneminde olmayanlara göre daha kötüdür ve sebebi ne olursa olsun gebelik ve emzirme döneminde ortaya çıkan meme kanserleri genellikle daha ileri evrede tanı alır ve kötü prognostik göstergelere sahiptir. Bu durumun kanserin daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına mı, yoksa bu dönemde muayene ve mamografik incelemenin güçlüğüne mi bağlı olduğu halen açık değildir. Emziren ve gebelerde meme muayenesi yapılırken jigantomasti nedeni ile fizik muayeneden gözden kaçabilecek kitleler için radyolojik tanı yöntemleri ivedilikle istenmelidir.[31]

Memedeki kitle sebebi sarkomlar olabilir. Tüm meme tümörleri içerisindeki primer sarkomlar %0.5-1 oranında görülmektedir. Primer meme sarkomları oldukça hetorojen bir grup olup, malign fibröz histiositom, fibrosarkom, anjiosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, osteosarkom, rabdomyosarkom ve diğer sarkomları içerir. Sarkomlar arasında bifazik bir tümör olan ve oldukça nadir görülen, çevre yağ dokusunda ve tübüller çevresinde sarkomatöz iğsi hücre proliferasyonu ile karekterize periduktal stromal sarkomlarda (PDSS) yer almaktadır.[32-35]

Fillodes tümörü genelde histolojik olarak iyi huylu olmasına karşın hızlı büyüyen tümörlerdendir. Bazı hastalarda uzun yıllar belirgin olarak büyümeden durup ardından hızlı büyüme gösterebilir. Hızlı büyüme ile aksiler lenfadenopatiler, deride damarlarda genişlemeler, meme başı değişiklikleri ve nekrozlar olabilir. Fillodes tümörleri özellikle malign formunda yüksek nüks oranları vardır ve çok kez biyolojik davranışını kestirebilmek zordur. Bazen uzun zaman metastaz yapmadan seyretse bile tüm memeyi kaplayacak dev boyutlara gelebilir.[36]

Meme Hamartomu: Memenin diğer iyi huylu tümörleri ile sıklıkla karışan hamartomlarının klinik ve radyolojik olarak ayırıcı tanısında fibroadenomlar, fibrokistik değişiklikler, lipomlar, yağ nekrozu, galaktosel, filloides tümörleri vardır. Memenin benign hastalıkları ile karıştığı kadar malign lezyonlarından da ayrılması gereken hamartomlarının glandüler dokusundan nadir de olsa in situ veya invazif lobuler karsinomların geliştiğini bildiren yayınlar vardır.[37-39]

Memede Kitle ve Fibrokistik Hastalık

Meme kistleri çok sık karşılaşılan lezyonlar olmasına rağmen, kistik meme kanserleri nadir görülmektedir. Kistik meme kanserlerinin çoğunu intrakistik papiller karsinom, kistik dejenerasyonlu invazif duktal adenokarsinom, meduller karsinom, müsinöz karsinom, adenoid kistik karsinom ve skuamöz karsinom oluşturur. İntrakistik papiller karsinom genellikle büyük kistik kitleler (ortalama 5 cm) şeklinde ortaya çıkar. Kitle sıklıkla retroareoler yerleşimli ve düzgün sınırlıdır. Bazı vakalarda ilk bulgu meme başı akıntısı olabilir. Intrakistik papiller karsinomlar ileri yaşlarda kistik kitle ile başvuran kadınlarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İntrakistik papiller karsinomların tedavisinde günümüzde negatif cerrahi sınırla kitlenin çıkartılması lokal tedavi açısından yeterli görülmektedir. Aksillanın değerlendirilmesi için sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir. Ancak adjuvan tedavi kararı vaka bazında tümörün özelliklerine göre belirlenmelidir.[40,41]

Meme Derisinde Kitle ve Ülserasyon

Memedeki malign tümoral süreçler lokal olarak ilerleyerek deriyi infiltre etiğinde önce deride bir beslenme bozukluğu sonra da ülserasyon olur. Bu nedenle memedeki ülserasyonların sebebinin malign sürece, özellikle en sık görülen malignite olan karsinoma bağlı olup olmadığı akla gelmeli ve bu yönde araştırmalar yapılmalıdır. Meme kanserinde ülserasyon çoğu zaman tek olmakla birlikte bazen çevredeki satellit deri nodüllerinin de ülser olmasıyla multipl olurlar. Meme kanserine bağlı ülserasyon kolaylıkla kanar, üzeri yer yer nekrotik materyalle örtülüdür, sürekli seröz, kanlı ve pis kokulu salgı yaradan sızar. Yaranın çevresinde ülsere olmayan deriden perifere doğru, derinin sertleşmesiyle kendini gösteren tümöral bir infiltrasyon tespit edilebilir. Bu bulguları memenin İGM hastalığın fistülize olduğu tiplerine çok benzer, kesin tanı için kitle/kitlelerden biyopsi yapmak gerekir.

Memedeki kitlelerden karsinom ile en sık karışabilen hastalıklardan birisi idiyopatik granülomatöz mastit (İGM)'dir, memenin nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, klinik ve radyolojik olarak meme kanserini taklit edebilen benign bir hastalığıdır. Sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınlarda, tek memede ve klinik olarak inflamatuar karsinomu taklit edebilen cilt bulgularının eşlik edebildiği, izole meme kitlesi şeklinde ortaya çıkar. Radyolojik olarak kanserden ayırt edimesi güçlük arzeder. Histopatolojik incelemede yoğun inflamatuar reaksiyon ile beraber hastalığın karakteristik özelliği olan non-kazeifiye granülomlar görülür. İdiyopatik granülomatöz mastit tanısının konulabilmesi için, histopatolojik olarak granülomatöz reaksiyon yapabilen diğer etyolojilerin var olmadığının gösterilmesi gereklidir.[42]

Klinik olarak en sık olarak memede ağrılı veya ağrısız ele gelen kitle şeklinde ortaya çıkar. Akut inflamasyonu düşündürecek şekilde kısa sürede ortaya çıkan kızarıklık, sıcaklık artışı, hassasiyet şeklinde ortaya çıkabildiği gibi daha kronik seyir gösterip meme cildinde fistül, abse, ülserasyon, meme başı çekilmesi, meme başı akıntısı gibi meme kanserini düşündüren bulgular da gösterebilir.[43]

Paget karsinomu meme başında kurutlu, egzamatoid lezyonlarla karakterizedir. Hastanın öyküsünde genellikle uzun bir zamandan beri ekzama tarzı cilt lezyonları olduğunu ve bunların hasta tarafından krem veya merhemlerle kendi kendine tedavi etmeye çalıştığını öğrenebilirsiniz. Paget hastalığı çok sık görülen bir meme kanseri tipi değildir. %1-2 oranında görülür. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu tutulumu da artar. Hastalığın multifokal bazı olgularda multisentrik özellik gösterebileceği unutulmamalıdır. Kitlenin tek yada birden fazla olup olmadığı ve bunların yakınlığı da dikkate alınmalıdır. Tek taraflı, özellikle aksiller kuyruğa yakın, doku kalınlaşması ve nodülerite artışı menstürasyon bittikten sonra düzelmiyorsa ile iler tetkiklerle araştırılmalıdır.[44,45]

Erkeklerde memede ele gelen kitle mutlak olarak değerlendirilmesi gereken bir bulgudur. Erkek meme kanserinde en sık ortaya çıkan semptomlar ağrısız subareolar kitle, meme başı çekintisi ve meme başından kanlı akıntı gelmesidir. Sıklıkla sağlıklı erkeklerin yaklaşık %35'inde de karşılaşılabilen bir başka semptom jinekomastidir ve meme kanseri ile mutlak ayırımı gerkir. Tanı genellikle minimal invaziv biyopsi yöntemleri ile konmaktadır. Mamogra? de jinekomasti ile ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Meme kanseri erkeklerde nadir olup tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Erkek meme kanseri, kadın meme kanserine oranla daha ileri yaşta olmak üzere en sık 60-69 yaşlarında görülmektedir. Erkek meme kanserli olgularında daha kötü seyrin sebebi tümörün anatomik yerleşimi ile açıklanmıştır. Hastalarda bu yerleşim nedeniyle meme başına çok erken yayıldığı, patolojik olarak kadın meme kanserine göre daha fazla lenfovasküler tutulumun olduğu ve küçük tümöre rağmen yüksek sayıda aksiller lenf nodu tutulumunun olduğu, sonuç olarak da hastanın ileri evrede başvurmasının prognozu kötü etkilediği bildirilmiştir.[46-50]

KAYNAKLAR

1. Yoo GJ, Levine EG, Aviv C, Ewing C, Au A. Older women, breast cancer, and social support.. Support Care Cancer. 2010 Dec;18(12):1521-30.
2. Singh YP, Sayami P. Management of breast cancer in Nepal. JNMA J Nepal Med Assoc. 2009;48(175):252-257.
3. Boyle P., Ferlay J.: Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Annals of Oncology 2005;16:481-488,
4. Türkan Rezanko. Meme tümörlerinde tanısal algoritma ve üçlü test. 2008, (4),3:143-150
5. Lee H.S., Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. The Breast 2005.14(2), 151-2,

6. Elgaili EM, Abuidris DO, Rahman M, Michalek AM, Mohammed SI. Breast cancer burden in central Sudan. Int J Women Health. 2010 Aug 9;2:77-82.
7. Göksel H. Meme Muayenesi. Temel Cerrahi El Kitabı, Ed: Sayek İ. Özmen M. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2009, 284-293.
8. Çetintaş SK. Meme Kanserinde Klinik Bulgular ve Tanı. Meme Kanserleri. Ed: Engin K, Çetintaş SK. Nobel Tıp Kitabevleri, 2005, 87- 93.
9. Santen R J and Mansel R. Benign Breast Disorders. NEJM 2005 July 21 (353); 275-285.
10. Breast. In:American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6 th ed. New York, NY: Springer, 2002, 171-180.
11. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Green FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20:3628-3636
12. Skowronek J, Piotrowski T. Locoregional recurrence of breast cancer: a retrospective comparison of treatment methods. Neoplasma 2002; 49: 426-31
13. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. Cancer 2003; 97: 545-53
14. Micallef RA, Boff a MJ, DeGaetano J, Muscat V. Melanoma-like pigmented cutaneous metastases from breast carcinoma. Clin and Experiment Dermatol 2004;29:144-146.
15. Ozet A, Yilmaz MI, Yavuz AA, Ozturk B, Komurcu S, Arpaci F. A 10-Year Delayed Breast Cancer Patient with Unusual widespread Cutaneous Involvement and Visceral Metastases. Breast J 2003;9:54-55.
16. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological and immunohistochemical appraisal. J Cutan Pathol 2004;31:419-425.
17. Colpaert CG, Vermeulen PB, Van Beest P, Soubry A, Goovaerts G, Dirix LY, et al. Cutaneous breast cancer deposits show distinct growth patterns with diff erent degrees of angiogenesis, hypoxia and fibrin deposition. Histopathology 2003;42:530-540.
18. Brasanac D, Boricic I, Todorovic V. Epidermotropic metastases from breast carcinoma showing diff erent clinical and histopathological features on the trunk and on the scalp in a single patient. J Cutan Pathol 2003;30:641-643.
19. Blanchard DK, Reynolds CA, Grant CS, Donohue JH. Primary nonphylloides breast sarcomas. The American Journal of Surgery 2003;186:359-61.
20. Matsunaga T, Ohta D , Misaka T , Hosokawa K , Fujii M , Kaise H , Kusama M, Koyanagi Y. Mammary ductoscopy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. Breast Cancer. 2001 ;8 (3):213-21.
21. Khan UD. Mondor disease: a case report and review of the literature. Aesthet Surg J. 2009 May-Jun;29(3):209-12.
22. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. J Clin Oncol 1992; 10:1014–1024.
23. Levine PH, Steinhorn SC, Ries LG, Aron JL. Inflammatory breast cancer: the experience of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. J Natl Cancer Inst 1985; 74:291-297.
24. Chang S, Parker SL, Pham T, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975–1992. Cancer 1998; 82:2366-2372.
25. Anderson WF, Chu KC, Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? J Clin Oncol 2003; 21:2254-2259.
26. Charafe-Jauff ret E, Tarpin C, Bardou VJ, Bertucci F, Ginestier C, Braud AC, Puig B, Geneix J, Hassoun J, Birnbaum D, Jacquemier J, Viens P. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature'. J Pathol 2004; 202:265-273
27. Lerebours F, Bieche I, Lidereau R. Update on inflammatory breast cancer. Breast Cancer Res 2005; 7:52-58.
28. Ahern V, Brennan M, Ung O, Keff ord R. Locally advanced and inflammatory breast cancer. Aust Fam Physician. 2005; 34:1027-1032.
29. Chevallier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P, Graic Y. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. Cancer 1987; 60:897-902.
30. Rouesse J, Friedman S, Mouriesse H, Sarrazin D, Spielmann M: Therapeutic strategies in inflammatory breast carcinoma based on prognostic factors. Breast Cancer Res Treat 1990,16:15-22.
31. Taylor G, Meltzer A. Inflammatory carcinoma of the breast. Am J Cancer 1938, 33:33-49.
32. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lilleng P, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. Virchows Arch. 2003 Jul;443(1):44-50.
33. Burga AM and Tavassoli FA. Periductal Stromal Tumor. Am J Surg. 2003;27(3):343-348.
34. Pandey M, Mathew A, Abraham EK, Rajan B. Primary Sarcoma of the Breast. Journal of Surgical Oncology. 2004;87:121-125.
35. Kijima Y, Umekita Y, Yoshinaka H, Taguchi S, Owaki T, Funasako Y, Sakamoto a, Yashida H and Aikou T. Stromal Sarcoma with Features of Giant Cell Malignant Fibrous Histiocytoma. Breast Cancer. 2007;14:239- 244.
36. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press Lyon, 2003; 101-103.
37. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, Liu TP. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. J Surg Oncol. 2005;91 (3):185-94.
38. Murat A, Ozdemir H, Yildirim H, Poyraz AK, Ozercan R. Hamartoma of the breast. Australas Radiol. 2007;51:37-39.
39. Weinzweig N, Botts J, Marcus E. Giant Hamartoma of The Breast. Plast Reconstr Surg. 2001;15:1216-1220.
40. Harigopal M, Mudrovich SA, Hoda SA. Secondary tumors in mammary angiolipomas: A report of 2 unusual cases. Arch Pathol lab Med. 2003;127:151-154.
41. Levine PH, Waisman J, Yang GC. Aspiration cytology of cystic carcinoma of the breast. Diagn Cytopathol. 2003; 28: 39-44

42. am WW, Tang AP, Tse G, Chu WC. Radiology-Pathology conference: papillary carcinoma of the breast. Clin Imaging. 2005; 29: 396-400.
43. Heer R, Shrimankar J, Griffith CD. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological or cytological examination: a cautionary tale. Breast 2003; 12:283-286.
44. Brown KL, Tang PH: Postlactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon. Am J Surg 1979; 138:326-329.
45. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. J Clin Pathol 2000;53:742-9.
46 Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. J Am Acad Dermatol 1985;13:1009.
47. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. Cancer 2004, 101: 51-57.
48. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. Cancer 1999; 85: 629–639.
49. Lynge E, Afonso N, Kaerlev L, Olsen J, Sabroe S, Ahrens W, Eriksson M, Guenel P, Merletti F, Stengrevics A, Suarez-Varela M, Costa-Pererra A, Vyberg M. European multi-centre case–control study on risk factors for rare cancers of unknown aetiology. Eur J Cancer 2005; 41: 601–612.
50. Hodgson NC, Button JH, Franceschi D, Mo?at FL, Livingstone AS. Male breast cancer: Is the incidence increasing? Ann Surg Oncol 2004; 11: 751–755

4.2 Aksillada Kitle

Meme hastalarının lokal muayenesi meme ve aksiler alandaki kitlelerin birlikte değerlendirilmesi ile yapılır. Aksiler lenf nodları ile birlikte, servikal, infra ve supraklaviküler lenf bezleride muayene edilmelidir. Supraklaviküler lenf nodu tutulumu ise yaygın aksiller tutulumla ilgilidir, meme kanserinin geç evresini yansıtır ve kötü prognoz ile ilgilidir.

Aksiller lenf nodüllerinin durumu, invazif meme kanseri olan kadınlarda prognozu tayin eden en önemli faktördür. Aksiller diseksiyon, prognozun belirlenmesi dışında, adjuvan tedavilerin (kemoterapi, radyoterapi) kararında da önemli rol oynar.Primer tümöre yönelik olarak birçok prognostik faktör incelenmiş ve lenf nodlarının sağladığı prediktif değere eşdeğer bir faktör bulunamamıştır.[1,2]

Aksiler alanın palpasyonunda lenf bezlerinin çapları, sayıları, birbirine veya aksiller ciltte olan ilişkisi, mobil olup olmadıkları, sertlikler, ağrılı olup olmadıkları değerlendirilmelidir. Sert, fiske lenf nodlarında metastaz olasılığı yüksektir. Ancak muayeneyi radyolojik tanı yöntemleri ile destelemek gerekir.

Aksiller lenf nodu tutulumu ve değerlendirilmesi ile ilgili önemli nokta da tutulan lenf nodlarının seviyesidir. Aksillaya yaklaşımda genel konsensus kurallarına göre klinik olarak aksillada lenfadenopati ele geliyorsa Düzey I-II perop değerlendirilmesi yapılmalıdır. En sık tutulan lenf nodları Düzey I'de yer alırlar. Aksillası pozitif olan hastaların %90'dan fazlasında Düzey I lenf nodlarında tutulum vardır. Bu hastaların %60'ında ise sadece Düzey I'de tutulum söz konusudur. Düzey I negatif iken Düzey II lenf nodlarının tutulumu çok nadirdir (<%3). Aksillası pozitif olan hastalarda Düzey I ve II negatif iken Düzey III lenf nodlarının pozitif olması da yine nadir görülen bir durumdur.[3]

Klinik olarak lokal ileri evre mem kanserlarinde aksiller lenf nodları palpabl olabilir. Bazı meme kanserlerinde nadiren metastatik aksiler lenf bezleri tespit edilirken memede herhangi bir patolojik lezyon tespit edilmemiş olabilir. Aksiller lenf adenopati meme dışında, akciğer, tiroid, böbrek over ve gastro-intestinal sistem kanserlerinin bulgusu olabilir. Aksiller lenf nodu tutulumu halen tek başına en önemli prognostik faktördür ve aksiller metastaz varlığı hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında azalmaya işaret eder ancak halen tümör biyolojisine ve metastaz fizyopatolojisine ait bilgilerimiz meme kanserinde lenf nodu tutulumunun tam olarak ne anlama geldiğini açıklamada yetersizdir. Aksiller metastaz uzak metastazın bir göstergesi midir yoksa uzak metastaza neden mi olmaktadır, bu konu halen tartışmalıdır.[4]

Aksillada 25-30 lenf düğümü anatomik olarak altı gruba ayrılır. Fakat metastatik yayılım derecesi için aksiller lenf düğümleri pektorolaris minör kasına göre üçe ayrılır. Bu ayrım yapılırken kanserin memeye en yakın lenf düğümünden başlayıp doğru bir çizgi içinde en uzağa yayıldığı varsayılır. Level I ve II tutulımu olmadan level III'te tutulum çok nadir görülür.

Fizik muayenede koltukaltında ele gelen lenf nodu tespit edilmeyen hastaların ALND sonrası patolojik olarak lenf nodu tutulumu olma olasılığı %30-40 olarak bildirilmektedir. Tümörün lokalizasyonu da aksiller tutulum riskini belirler. Fisher ve ark. dış kadran tümörlerinde %52, iç kadran tümörlerinde %39 aksiller LN tutulumu bildirmişlerdir.[5]

Aksillanın tutulumu primer tümörün çapı ile de uyumlu olarak artmaktadır. Literatürde tümör çapı ile aksilla tutulumu arasındaki oranlar, palpe edilemeyen tümörlerde yaklaşık %10, T1a'da %5'den az T1 de %4.4-20.6, T2 de %7.1-51 olarak bildirilmektedir.[6,7]

Erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazı rekürrens ve sağkalım açısından en önemli prognostik faktördür. Bununla birlikte aksiller metastaz saptanmayan hastaların yaklaşık %25'inde tanı ve tedaviyi takip eden 5-10 yıllık süre içerisinde nüks ve/veya hastalığa bağlı ölüm görülmektedir.[8,9]

Meme kanserinde aksilladan sonra ikinci sıkılıkla lenfatik yayılım yeri olan mammaria interna (MI) lenf nodu (LN)'dır. Muayene sırasında ulaşılması güç olması sebebiyle saptanması zordur. Mammaria interna tutulumu ile ilgili verileri değerlendirirken aksiller tutulum ilişkisine bakılmalıdır. Aksillası metastazı olmayan olgularda Mİ tutulumu %10'dur ve olgularda %60 oranında lokal rekürrens görülebilir. Aksiler metastazlı durumunda mammaria interna tutulum oranı %30 çıkmaktadır (kaynak). Mammaria interna (parasternal) lenf düğümleri lenf akımının fizyolojik yollarının tıkanması durumunda akım tersine dönebilir. Sternum arkasında karşı mammaria internal, sternum önünüden yüzeyel yollar ile karşı meme, mediasten, karaciğer ve retroperitoneal lenf düğümlerine yayılım olabilir.[10,11]

Meme Kanserinin Evrelendirilmesinde SLNB ve ALND'nun Rolü

Meme kanserinin evrelendirilmesi amacıyla aksillanın fizik muayene dahil değişik görüntüleme yöntemleriyle tetkik edilmesi araştırılmış ancak hiçbirisi lenf nodlarının histopatolojik incelenmesi kadar başarılı bulunmamıştır. Fizik muayene sonucunda yapılan klinik evrelendirmede tümör içermediği düşünülen lenf nodlarının %22-45'inde patolojik inceleme sonucunda metastatik oldukları saptanmıştır.[3]

Aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) meme kanserinin cerrahi tedavisinde uzun süreden beri uygulanan standart bir girişimdir. Aksiller lenf nodu disseksiyonunun avantajları hastalığın evrelendirilmesi, daha doğru bir prognoz tahminin yapılabilmesi, aksillada lokal kontrolün sağlanması ve adjuvan sistemik tedaviye karar vermede yardımcı olmasıdır. Tartışmalı olmakla birlikte ufak bir sağkalım avantajı da sağlayabilmektedir.

Aksiler muayene sonrasında endikasyon var ise Sentinel lenf nodülü (SLN) biyopsisi yapılarak aksiller tutulum ve prognoz hakkında bilgi edilinir. Sentinel lenf nodülü, aksilladaki lenfatik akımı alan ilk lenf nodülü olarak tanımlanır. SLN'nde metastatik tutulumun olmaması durumunda teorik olarak, aksillada bulunan ve sentinel olmayan lenf nodülleri (nSLN) olarak adlandırılan diğer lenf nodüllerinde de metastazın olmayacağı düşünülmektedir. SLN biyopsisinin rutin aksiler diseksiyona bağlı lenfödem, kolda ağrı, uyuşukluk gibi komplikasyonların azalması yanında, hastanede kalış sürelerinin kısalması, maliyet oranlarının azalması ve adjuvan tedavinin daha doğru ve kesin olarak belirlenmesine imkan tanıdığı belirlenmiştir.[12-16]

Sonuç olarak fizik muayene ile aksilla değerlendirildikten sonra preop radyolojik, perop SLNB sonuçları ile aksiler disseksiyom tedavisi endikasyonu koymak en akılcı yol olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Boon C, Ivo AO, James CD, et al. Outcome of sentinel node biopsy for breast cancer in British Colombia, 1996 to 2001. The American Journal of Surgery 2003; 185:118-126.
2. Galea MH, Blamey RW, Elston CW, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1992; 22: 207- 219.
3. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Balsiger BM. Axillary lymph node dissection in breast cancer. Current status and controversies, alternative strategies and future perspectives. Acta Oncol 2000; 39:455-466.
4. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-187.
5. Fisher B, Redmund C, Fishr ER. Ten tears results of a randomized clinical trial comparing radikal mastectomy and total mastectomy with ot without radiation. New Eng J Med 1985; 312:674-81
6. Cady B. New era in breast cancer. Surg Clin North Am 1997; 6:195-202
7. Silverstein MJ, Gamagami P, Masetti R, Legmann ND, Craig PH, Gierson ED. Management of mammographically detected breast cancer: Resuls from a multidisciplinary breast center. Surg Oncol Clin North Am 1997; 6:301-14.
8. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06: 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. Cancer. 1993; 71: 2507-2514.
9. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer. 1980; 45: 2917-2924.
10. Chan S.G.W, Ho G.H,Yeo AW.Y et al. Correlation between breast tumor size and level of axillary lymph node involvement. Asian J Surg 2005; 28:97-9.
11. Merson M,Feneroli P,Gianatti A, Virotta G, Giuliano LG, Bonasegale A, Bambina S, Pericotti S, Guerra U, Tondini C. Sentinel node biopsy in the surgical management of breast cancer: experience in a general hospital with a dedicated surgical team. Breast 2004; 13:200-5.
12. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2004; 84: 261-271.
13. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol. 1997; 15: 2345-2350.
14. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. N Engl J Med. 1998; 339:941-946.
15. Schrenk P, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel lymph-node biopsy compared to axillary lymph-node dissection for axillary staging in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 378-382.
16. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994; 220: 391-401.

4.3 Meme Başı Akıntıları

Meme başı akınıtısı (MBA) doğrudan meme duktuslarından olan ve meme başının yüzeyinde görülen akıntıya denir. MBA'sı meme ile ilgili yakınmaların %3-10'unu oluşturur. Memede kitle ve ağrıdan sonra en sık üçüncü yakınmadır. MBA'ları benign meme hastalıklarının %10-50 sinde mevcuttur. Çoğu zaman benign nedenlere bağlı olmasına rağmen kadınlarda %2-15, erkeklerde %20 kanser sonucu oluşmaktadır.[1-3]

Memenin glandüler yapısı memebaşı areola kompleksinden aşağı ve dışa doğru ışınsal tarzda dallanan duktuslardan oluşur. Retroareolar bölgede duktuslar birleşerek lakteferöz sinüsü oluşturur. Duktal sistemin diğer ucunda dallanma artar ve kanallar terminal duktus veya asini ile sonlanır. Bu yapılar duktal lobuler ünit olarak bilinir. Premalign ve malign meme lezyonların çoğunluğunun duktal lobuler ünitteki epitelden kaynaklandığına inanılmaktadır.[2]

Fizyopatoloji: Laktasyon dışında meme glandüler epiteli duktal sistemi dolduran bir sıvı salgılar. Bu salgı asinüslerden duktal sisteme boşalır ve lakteferöz duktuslarda resorbe edilip lenfatik sirkülasyona karışır. Normalde laktoferöz duktusların orifisini deskuame olmuş skuamöz epitel hücrelerinin yaptığı keratin tıkaç kapar. Duktal sistem içi basınç artması ya da tıkacın duktus ağzına tutunma gücünün azalması ile az ya da çok miktarda meme başı akıntısı olur. İntraduktal basınç artmasına neden olan nedenler meme içi ya da dışı kaynaklı olabilir. Meme dışı kaynaklı olanlar memeye dışardan yapılan basınçlardır. Meme içi kaynaklı olanlar ise intraduktal sekresyonun artmasına bağlı olurlar. Duktus ağzını tıkayan tıkacın tutunma gücünün azalması, meme başına negatif basınç uygulanması ve ya terminal duktusların esnekliğinin kaybolup rijit bir durum almasıyla olur.[3]

Memede glandüler ya da kanaliküler epitelyum değişimleri kan damarlarının erozyonuna ve ülserasyona neden olduğunda salgı içine kan karışır. Karışan kan miktarına göre akıntının rengi değişir. Sekresyona kan karışmamışsa akıntının rengi saydam, sarı, gri, yeşil veya bulanık olabilir. Akıntının kıvamı da çok değişiklik gösterir.[4]

Meme başı akıntıları klinik özelliklerine göre benign ve patolojik olarak sınıflandırılabilir. Benign MBA tipik olarak spontan olmayan ve genellikle memenin manipulasyonu sonucu oluşan akıntıdır. Genellikle bilateraldir. Multiple duktal yapıdan kaynaklanır. Beyaz, sarı, ve yeşil renkli olabileceği gibi kahverengi siyah olabilir ve apokrin glandüler sekresyon nedeniyle olduğu değerlendirilmektedir. Fizyolojik olarak değerlendirilir.[2,5]

Patolojik meme başı akıntısı tipik olarak ünilateral, spontan ve persistandır, tek bir duktustan kaynaklanır. Berrak, seröz, seroanjinöz veya hemorajik olabilir. Patolojik MBA artmış meme kanseri riski ile ilgilidir. Cerrahi olarak tedavi edilmeyen benign MBA etyolojisi fizyolojik, endokrin patolojiler, farmakolojik ve idiopatik olabilir.[4,6]

Peripartum dönemde görülen MBA herhangi bir renkta olabilir epitelyal proliferasyona bağlıdır. Genellikle hamileliğin 4-6. aylarında başlara ve doğumdan sonra 2 yıla kadar sürebilir. Kronik meme başı stimülasyonu, hastanın kendisi tarafından kanser korkusu kendi kendine meme muayenesi sırasında, partneri tarafından veya iç çamaşırlarının özellikle pubertede ölçüsünün ayarlanamaması nedeniyle olur ve MBA'na yol açar. Bu durumun normal olduğu hastaya hatırlatılmalıdır.[2]

Prolaktinomlar en sık sekretuvar anterior hipofizel tümörlerdir ve bilateral veya unilateral galaktoreye neden olabilirler. Galaktore gebelikle ilişkili olmayan süt benzeri bilateral MBA'dır Primer hipotiroidizm artmış prolaktin üretimine bağlı sekonder hiperprolaktinemiye neden olur. Nadiren bronkojenik karsinomlar ektopik prolaktin üretimine neden olabilir. Kafa travması, ensefalit ve tümör nedeniyle hipotalamik infiltrasyon gibi durumlarda aşırı prolaktin salınımı da galaktoreye neden olabilir.[3,4]

Bazı ilaçlar prolaktin seviyesinde artış ve galaktoreya neden olurlar.

Bunlar;

1. Psikoaktif ilaçlar (fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar, selektif seratonin reuptake inhibitörleri, haloperidol ve anksiolitikler)
2. Antihipertansif ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, alfa-metildopa, rezerpin ve opiatlar)
3. Gastrointestinal ilaçlar (metoklopramid, cimetidine, famotidin, ranitidin)
4. Anestezikler
5. Amfetamin veya marihuana
6. Östrojenler (Konjuge östrojen, medroksiprogesteron asetat, oral veya enjektabl kontraseptifler).

Nadir olarak klinik olarak benign MBA olduğu değerlendirilen hastalarda eş zamanlı maligniteler olabilir. Bu durum gözden kaçırılmamalıdır. Patolojik MBA'nın diğer nedenleri, travma,meme apsesi ve enfeksiyonları, duktal ektazi, intraduktal paplillom veya papillomatozis ve meme kanseridir.[2,5]

İntraduktal Papillom: Sıklıkla 40-50'li yaşlarda oluşur. Hastaların %20-50'sinde kanlı veya seroanjinöz bir akıntı vardır. Kitle olmadığında en sık kanlı MBA sebebidir. Lümen içinde küçük, siğil benzeri çıkıntıdır. Genellikle tek duktustadır ve %95 unilateraldir.[1,5]

Soliter papillomlu hastalar eğer risk faktörleri yoksa izlenmelidirler. Özellikle papilloma eşlik eden kitle varsa, inatçı akıntılar söz konusu ise etkilenen kanalın çıkarılması ve kanser varlığının ekarte edilmesi gerekir. Akıntı

ve intraduktal papillomalarda tedavi Son 30 yıldır daha konservatif yaklaşımladır. Kanlı meme başı akıntıları papillomun basit eksizyonu ile kür oluyor. Tek kanaldan akıntı varsa konvansiyonel yöntem veya duktoskopi yardımı ile mikroduktektomi, daha yaşlı hastalarda major duktus eksizyonu yapılabilir.[7,8]

Multipl İntraduktal Papillomlar: Tüm vakaların yaklaşık %10'durlar. Soliter papillomlara göre daha erken yaşlarda görülürler. Daha az sıklıkla akıntıya neden olurlar. Sıklıkla periferik yerleşimlidirler ve bilateraldirler. Periferik papillomalarda malignite olasılığı santral soliter papillomlardan daha yüksektir.[9,10]

Duktal Ektazi: MBA olan hastaların %15-20'sinde duktal ektazi mevcuttur. Duktusların genişlemesi sonucu oluşur. Fibrokistik hastalıkla ilişkilidir ve periduktal mastit eklenebilir. Daha çok 50 yaş sonrası görülür. Çoğunlukla asemptomatiktir. Krem gibi veya yeşil renkli olabilir. Sebebi bilinmemektedir.[11]

Meme Kanseri: MBA neden sebepler içinde en önemlisi meme kanseridir. MBA ile birlikte kitle mevcutsa risk artar. Mutlaka detaylı araştırma gereklidir. Palpabl kitle saptanmadan da MBA kanser bulgusu olabileceği unutulmamalıdır.Kanlı MBA'nın ek sık sebebi her ne kadar intrduktal papillom olsa da meme kanserinin özellikle de kitle ile birlikte kanlı meme başı akıntısı ile karşımıza çıkabileceğini hatırde tutmak da fayda vardır.

Tanı: Anamnez, Fizik muayene, mammografi, USG, MRI, Sitoloji, meme başı aspirasyon sıvısı, duktal lavaj, duktografi ve duktoskopi olarak özetlenebilir. Tüm bunlara galaktore etyolojisi araştırmak için endokrin patolojiere yönelik biyokimyasal tetkikler ve radyolojik çalışmalar eklenebilir.

Hastanın Öyküsü: Öncelikle akıntın spontan olup olmadığı sorulmalıdır. Eğer stimülasyon sonucu ise bu konuda hasta uyarılarak takip edilmeli ve devam ediyorsa araştırılmalıdır. Özellikle genç bayanlarda seçilen iç çamaşırının (sutyen) sıkı olması memeye baskı yaparak MBA neden olabileceği hatırlanmalı ve bu konuda hasta uyarılmalıdır. Akıntının ünilateral veya bilateral olmasıda fizyolojik ve patolojik MBA nı değerlendirmek için gereklidir. Akıntı rengide yine patolojik MBA tanısına yönlendirecektir. Başlangıç zamanı, süresi, gebelik ve doğumla ilişkisi emzirmeye devam edip etmediği sorulmalıdır. Hastanın kendisinde veya ailesinde meme kanseri öyküsü olup olmadığı yüksek riskli hastanın belirlenmesi açısından önemlidir.

Cinsiyet: Erkeklerde memebaşı akıntıların nöroendokrin sistemin malfonksiyonu ile meme epiteli stimule olarak fizyolojik memebaşı akıntısı meydana gelebilir. Androjen veya östrojen tedavisi, testis krioepitelioması, phenothiazine, metildopa ve rezerpine gibi ilaç kullanımı durumlarında akıntı ortaya çıkabilir. Erkekte patolojik memebaşı akıntısı,tamamı kansere bağlıdır,benign hastalıklar çok nadirdir,tek taraflı kanlı ya da seröz akıntı kanser lehinedir. Kadına göre erkekte meme kanseri daha yüksek oranda memebaşı akıntısı ile birliktedir ve oran %15'den fazladır.[4-7]

Fizik Muayene: Retraksiyon, çöküntü, meme başında egzema gibi patolojik fizik muayene bulguları araştırılmalıdır. Apse semptomları palpabl kitle lezyonu fizik muayene de MBA etyolojisini ortaya koymaya yardımcı olacaktır.

Mammografi: Okült lezyon, karsinoma, fibrokistik değişiklikler, yağ nekrozu, kalsifikasyon ve duktal ektazi gibi patolojileri değerlendirir.

Ultrasonografi: Noninvaziv olması ve mammografiyi tamamlayan bir yöntem olması nedeniyle rutin olarak uygulanmaktadır. Solid kistik lezyon ayrımında değerlidir. Yüksek rezülüsyonlu USG ler ile genişlemiş duktusları, intraduktal lezyonları tanımlamak mümkündür. Periferik küçük lezyonlarda duktal genişlemede yoksa tanı güçleşir.

MRI: Yüksek riskli hastalarda MG ve USG ile kitle saptanmazsa MR uygulanabilir. Özellikle invaziv ve insutu karsinomlarda sensitivitesi yüksektir.

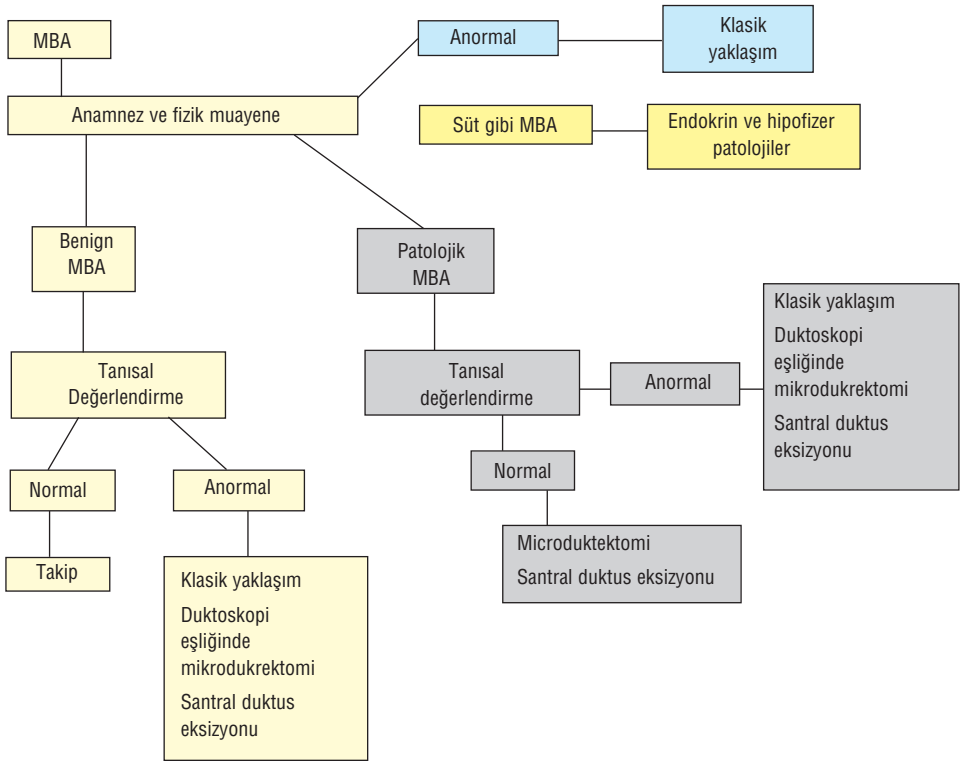
Sitoloji: Sensitivitesi düşüktür fakat pozitif gelirse anlamlıdır. Tüm MBA'larında kullanımı konusu tartışmalı olmasına karşın her akıntıda güvenli olarak yapılabilir. Fakat kanlı MBA'larında sıklıkla tercih edilmektedir. MBA sitolojik olarak direkt smear yöntemi ile değerlendirebileceği gibi akınıtının olduğu duktus kanülüze edilerek aspirasyon da uygulanabilir.[12-14]

Memebaşı aspirasyon sıvı ve duktal lavajın meme duktal sisteme ile ilişkin lokal mikro düzeyde bilgi verebilir. Aspirasyon ile biyomarkır (Her-2/neu , immünglobulinler, östrojen, progestron, androjenler, prolaktin, PSA, CEA, Epidermal GF) analizlerin yapılması meme kanseri prevensiyonu ve tedavisinde kullanılmaktadır.[2]

Dukatal Lavaj: Meme başı aspirasyonun en önemli defekti inceleme için yeterli sayıda hücre elde edilememesidir. Bu amaçla duktal lavaj uygulanabilir. Duktal lavajda MBA sının olduğu duktus kanüle edilerek SF verilmekte ve aspire edilmektedir. Minimal invaziv bir yöntemdir. Amaç sitolojide daha fazla sayıda hücre elde ederek değerlendirmektir.

Duktografi: Zor bir tekniktir, akıntının olduğu duktus kanüle edilerek kontrast madde verilerek yapılır. Tecrübe gerektirir ancak cerrahi girişim için lokalizasyona yardım eder.

Duktoskopi: Duktoskopi kullanımı ile meme başı akıntısı ve papillomaların tedavisinde yüksek yararlılık, lezyonun tam olarak lokalizasyonunu, duktal lavaj imkanı, lezyonun direkt vizüalizasyonunu sağlar. İntraoperatif lokali-



zasyona kılavuzluk eder (ductoscopy-guided minimally invasive surgery). Aynı duktus içindeki birçok lezyonu tespit edebilir. Hem tanı hem de tedaviyi birlikte yapabilmektedir. Duktoskopi kılavuzluğunda intraduktal biyopsi hem tanısal hem de küratif olabilir. Potansiyel duktus eksizyonu operasyon sayısını ve ekstensif duktus rezeksiyonu cerrahisini azaltmaktadır.

Duktoskopide; sadece bir veya 2 duktus değerlendirilebilmekte, teknik nedenle periferik küçük kanallara ulaşılamamakta - Malignitenin sıklıkla orijin aldığı terminal dukto-lobüler alana ulaşmakta yetersiz kalmakta ve lezyon lümeni tam tıkıyorsa duktoskopi akıntı tedavisinde yetersiz olmaktadır.[15-17]

Biyopsi (vacuum-assısted)

Papilloma tanısı konulmuşsa hem diagnostik hem de de küratif amaçlı kullanıbilen bir tekniktir. Minimal invaziv, güvenli bir yöntemdir. Doğru tanı için yeterli materyal sağlar ve yüksek olasılıkla meme başı akıntısını sonlandırır (18).

MBA larında cerrahi tedavi endikasyonu hasta için çok can sıkıcı olabilen MBA semptomuu ve altta yatan meme karsinomu olasılığını ortadan kaldırmak için tanısal amaçlıdır ve bu tedavi algoritması yukarıda verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hussain AN, Policarpio C, Vincent MT. Evaluating nipple discharge. Obstet Gynecol Surv. 2006,61:278-83.
2. Lang JE, Kuerer HM. Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. Cancer Control. 2007;14:350-9.
3. Sakorafas GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. Cancer Treat Rev. 2001 ;27:275-82.
4. Leis HP Jr. Management of nipple discharge. World J Surg. 1989;13(6):736-42.
5. Dixon JM, Mansel RE. ABC of breast diseases. Symptoms assessment and guidelines for referral. BMJ. 1994;309:722-6.
6. Dawes LG, Bowen C, Venta LA, Morrow M. Ductography for nipple discharge: no replacement for ductal excision. Surgery. 1998;124:685-91.
7. Al Sarakbi W, Salhab M, Mokbel K. Does mammary ductoscopy have a role in clinical practice? Int Semin Surg Oncol. 2006 Jun 30;3:16.
8. Krämer SC, Rieber A, Görich J, Aschoff AJ, Tomczak R, Merkle EM, Müller M, Brambs HJ. Diagnosis of papillomas of the breast: value of magnetic resonance mammography in comparison with galactography. Eur Radiol. 2000;10 (11):1733-6.
9. Ohuchi N, Abe R, Kasai M. Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3-D reconstruction study of 25 cases. Cancer. 1984; 15;54(4):605-11.
10. Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast: a study of 78 cases. Cancer. 1977;39(4):1689-92.
11. Dixon JM. Periductal mastitis/duct ectasia. World J Surg. 1989;:715-20.

12. Masood S, Khalbuss WE. Nipple fluid cytology. Clin Lab Med. 2005;(4):787-94.
13. West KE, Wojcik EM, Dougherty TA, Siziopikou KP, Albain KS, Gabram SG. Correlation of nipple aspiration and ductal lavage cytology with histopathologic findings for patients before scheduled breast biopsy examination. Am J Surg. 2006;191:57-60.
14. Pritt B, Pang Y, Kellogg M, St John T, Elhosseiny A. Diagnostic value of nipple cytology: study of 466 cases. Cancer. 2004;102:233-8.
15. Escobar PF, Crowe JP, Matsunaga T, Mokbel K. The clinical applications of mammary ductoscopy. Am J Surg. 2006;191(2):211-5. Review.
16. Mokbel K, Escobar PF, Matsunaga T. Mammary ductoscopy: current status and future prospects. Eur J Surg Oncol. 2005;31(1):3-8.
17. Jacobs VR, Paepke S, Schwarz-Boeger U, Fischer T, Pildner von Steinburg S, Plattner B, Schmalfeldt B, Schaaf H, Kiechle M. Development of a thinner and more flexible type of minihysteroscope with a controlled 90-degree bendable tip for vision-guided endometrium biopsy. J Minim Invasive Gynecol. 2005;12(5):426-31.
18. Dennis MA, Parker S, Kaske TI, Stavros AT, Camp J. Incidental treatment of nipple discharge caused by benign intraductal papilloma through diagnostic Mammotome biopsy. AJR Am J Roentgenol. 2000;174(5):1263-8.

4.4 Mastalji

Mastalji, çok sık karşılaşılan bir yakınma olmasına rağmen halen değerlendirilmesi ve tedavisi tartışmalıdır. Kadınların %21'inde şiddetli olmak üzere %66'sında mastalji semptomu mevcuttur. 55 yaş altında %70 civarında görülmektedir.[1]

Mastalji hastasının değerlendirmesini yaparken mastaljinin ağrı şiddetine ve mensturel siklusla ilişkisine göre gruplara ayrılır. En az 2 mensturel siklus süresi içinde, ağrı şiddeti için Vizüel Analog Skala (VAS) skoru kullanılır. Eğer VAS değeri ≥3 ve siklus öncesi 5 günden az süren ağrı söz konusu ise mastalji normal olarak değerlendirilir. Yaklaşık %15'lik hasta grubunda görülen ve günlük aktiviteyi etkileyen ağrı ise şiddetli ağrı olarak kabul edilmelidir. Değerlendirme; hikaye, fizik muayene, mamografi ve meme ultrasonografisi birlikte yapılması gerekli kılmaktadır.[2-4]

Ağrı yoğunluğu ile ağrı süresi birlikte değerlendirildiğinde;

A. Süre 7 günden az ve ağrı yoğunluğu da %30'dan az ise hafif, %30-70 arası yoğunluk var ise yine hafif, eğer %70'den fazla orta şiddetli ağrı.
B. 8 ile 15 gün arası devam edip ağrı yoğunluğu %30'dan az ise hafif, %30-70 arası orta, %70'den fazla ise şiddetli ağrı.
C. 15 günden fazla ağrı yoğunluğu %30'dan az ise orta, %30-70 arası şiddetli, %70'den fazla ise şiddetli olarak kabul edilmektedir.[5]

Üzerinde vurgulanması gereken noktalardan bir tanesi ise hastaların sabırla öykülerinin dinlenmesidir. Yapılan değerlendirme sonrası hastaların meme kanseri olmadıklarına ikna edilmesi ile yaklaşık %85 hastanın kendiliğinden iyileştiği gözlenmektedir. Cardiff Mastalji Kliniği tarafından yapılan araştırmada %7 kanserli hastada tek semptomun mastalji olduğu bildirilmiştir.[1,6]

Mastaljilerin sınıflandırmasında, siklik mastalji, siklik olmayan mastalji, meme dışı- göğüs duvarı ağrısı olarak 3 ana grub yer almaktadır.

1. grup - Siklik Mastalji: Hastaların %67'sinde görülür,3. dekatta en sıktır, yanma, sızlama tarzındadır. Bir tarafta daha şidddetli ve keskin olabilir, mensturel siklustan 5 gün önce başlar ve üst dış kadran yerleşimlidir. Menapoz öncesi dönemlerde alevlenme olabilir. %22 hastada menapozla birlikte siklik mastaljilerde spontan gerileme görülür.

2. grup - Siklik Olmayan Mastalji: Hastaların %26'sında görülür,4. dekatta daha sıktır ve bu grubtaki mastalji genellikle tek taraflıdır.%50 spontan gerileme görülebilir.

3. grup – Meme dışı- Göğüs Duvarı Ağrısı: Hastaların %7'sinde vardır ve ağrı sebebi olarak kostokondrit, servikal radikülopati sorumlu olabilir. Muskuloskletal ağrıda analjezik veya lokal anestezik enjeksiyonu kullanılabilir. Bu tür nörojenik ağrıya tanı koyulması ve tedavisi (Amitriptiline, Karbamazepin) zordur.[4]

Mastaljinin Patogenez ve Etyolojisi

Siklik mastaljinin fibrokistik değişiklikler ile ilişkili olduğu söylenmesine rağmen siklik mastaljili, siklik olmayan mastaljili ve asemptomatik hastaların meme biyopsilerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kistik değişiklikler de mastaljisi olan hastalarda görülen değişikliklerdendir. Hastalarda periduktal inflamasyon ve fibrozis nedeniyle duktuslarda daralmayı takiben proksimalde ise dilatasyon medyada gelmesinden sonrası hastada ağrı şikâyeti ortaya çıkar.

Endokrin Etmenler: Mastalji sebebi olarak, progesteron eksikliği, östrojen fazlalığı, progestin/östrojen oranında değişiklik, reseptör sensitivitesinde değişiklik, FSH ve LH sekresyonunda değişiklik, düşük androjen düzeyi, yüksek PRL seviyesi gibi ispatı tam yapılamamış ve hormonal tedaviyle azaltılamayan teoriler mevcuttur.[3,4]

Bu sebeplere ilave olarak mastaljisi olan hastalarda TRH, anti dopaminerjik ilaçlar ve strese bağlı olarak yüksek prolaktin (PRL) seviyelerine rastlanılmıştır. Siklik mastaljisi olan kadınlarla, asemptomatik olanların serum PRL seviyeleri karşılaştırıldığında mastaljisi olan grubun anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Serum PRL seviyesindeki artış meme dokusuna su ve elektrolit geçişine sebep olarak meme dokusunun gerginliğini arttırmakta ve ağrıya sebep olmaktadır. Bu teoriyi destekleyen bir başka bulgu da PRL supresyon tedavisi alan hastaların memesinin tedavi öncesine göre küçülmesi, yumuşaması ve daha az gergin hale gelmesidir.[7]

Endokrin Dışı Etkenler: Metilksantinler ya fosfodiestraz enzimini inhibe ederek ya da katekolamin salınımını arttırarak cAMP? ve memede hücresel proliferasyona yol açmaktadır. Mastaljili hastalarda ,-adrenerjik reseptörlerin asemptomatik hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Buda meme dokusunu katekolaminlere karşı hipersensitif hale getirmektedir. Mastaljili kadınlarda esansiyel yağ asitlerinin (gamma-linoleic asit) daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu durum esansiyel yağ asidi eksikliğinin hücre duvar reseptörlerinin fonksiyonunu etkileyerek hücreyi süpersensitif hale getirdiği hipotezini doğurmuştur. Bu nedenle semptomatik hastalara verilen "Evening primrose oil (EPO)" (%9 GLA) formundaki esansiyel yağ asidi ile meme dokusunun sensitivitesi azalmaktadır.[3-6]

Tedavi

Meme ağrısı spontan düzelebildiği gibi %19'luk hasta grubunda da plasebo tedaviler etkili olmaktadır. Bu sebeple tedavide kullanılacak ilaçların belirlenmesi için çift kör, plasebo kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Metilksantin kısıtlanması: Kafein, teofilin ve teobromin bu grup maddelerdir ve kahve, çay, çikolata ve kola içeren içeceklerle bronkodilatatör ilaçlarda bulunur. Diyetten çıkarılması ile %78-82.5 oranında etkinlik bildirilmektedir. Ek maliyet getirmemesi, yan etkisinin olmaması nedeniyle kullanılmaktadır.

Yağdan Fakir Diyet: Eskimo ve Uzak Doğu ülkelerinde düşük yağ oranlı diyete bağlı meme kanseri ve mastalji daha az görülmektedir. Diyetteki yağ oranının günlük kalori ihtiyacının %15'ine düşürüldüğünde siklik mastaljide belirgin düzelme tespit edilmektedir.

EPO (Çuha çiçeği yağı): İlk tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. Siklik mastaljide %58 etkili olduğu, siklik olmayan mastaljide ise %38 oranında olumlu cevap alınabildiği bildirilmiştir. 3 gr/gün 4 ay kullanımı ile ağrıda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Yan etki azdır.linoleik asit ve linolenik, esansiyel yağ asitlerini içerir. Periferde prolaktin aktivasyonu inhibasyonudur, prostoglandin E1 sentezini arttırabilir.[8]

Vitex Agnus Castus: Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, plaseboya göre etkin olduğu gösterilmiştir.[9]

Flaxseed (Keten Tohumu) Fitoöstrojen: Kanada çalışmasında diyet programında ekmek içinde keten tohumu yiyenlerde kontrol grubuna göre etkili olduğu gösterilmiştir.[10]

Testosteron derivesi (Danazol): Mastaljide ilk kullanılan hormonal tedavilerdendir. Hirsutizm, seste değişiklik, akne, amenore, karaciğer fonksiyon testi. bozukluğu yapabilir. Yan etkilerinin fazlalığı kullanımını kısıtlamıştır.

Danazol, kompetetif olarak meme, hipotalamus ve hipofizdeki östrojen ve progesteron reseptörlerini kompetetif inhibe eder. Mastaljide kesin etki mekanizması bilinmiyor. FDA tarafından onaylı tek ilaçtır. 200 mg/gün kullanımı ile siklik mastaljide %70, siklik olmayan mastaljide %30 cevap sağlanmıştır. İki ay 200mg/gün dozunda cevap olumlu ise sonraki iki ay 100mg/gün dozunda devam edilir.Daha sonra da günaşırı 100mg veya menstruel siklusun ikinci yarısında 100mg verilir. Yan etki (amenore, kilo alımı, akne, sıcak basması, vb) doz arttıkça artmaktadır.[4,11]

LHRH Agonisti: Antigonadotropik etkilidir. Ovaryan steroidogenezis üzerine direk inhibitör etki ile neredeyse tam bir ovaryan ablasyon sağlanır. Aylık depo kullanımlarda cevap %80 oranındadır. Pahalı bir tedavi seçeneğidir. Sıcak basması, miyastenia, vajinal atrofi, depresyon, libido kaybı, görme kusuru ve hipertansiyon gibi fazla yan etkisileri vardır. Akut ve şiddetli vakalarda önerilir.

Bromokriptin: Hipotalamo-hipofizer aksda dopaminerjik agonist olarak etki eden bir ergo alkoloididir. Siklik mastaljili hastalarda PRL seviyesinde düşüşü ve semptomlarda düzelme saptanırken, siklik olmayan mastaljili hastalarda etkisizdir. Bromokriptin kullanımı sonucunda felç,

inme ve ölüm görülmesi FDA'nın listesinden çıkarılmıştır.[1-4]

Analjeziklerin oral veya krem formlarının kullanıldığı tespit edilmiştir. Prospektif nonrandomize bir çalışmada nimesulid oral formu kullanılmış ve %97 cevap alınmış, bunların %47'sinde ağrının tamamen düzeldiği saptanmıştır. Topikal NSAI ilaçların hem siklik hemde non-siklik mastaljide etkin ve yan etkilerinin az olmasında ötürü kullanımı yararlı oldukları önerilmiştir.[12]

Tamoksifen: Östrojen kompetetif antagonisti bir ajandır. Östradiolun memedeki etkilerini inhibe eder.20 mg/gün 3 ay süreyle kullanımında hastaların %75'inde ağrının azaldığı tespit edilmiştir ve ancak seçilmiş vakalarda kısıtlı süre (3-6 ay) kullanımı önerilir.[13]

Psikiatrik Yaklaşım: Mastaljinin tedavisinin olmadığı yaygın bir inanıştır. Sir Astley Cooper sebebi açıklanamayan tüm meme ağrılarının nörotik kadınlarda görülen psikosomatik şikâyetler olduğunu iddia etmektedir. Ciddi ve inatçı mastaljisi olan hastalara yapılan anketler sonucu anksiyete, panik atak, somatizasyon bozuklukları ve major depresyon saptanmıştır.[3]

Cerrahi: Subkutan mastektomi veya eksizyonel biyopsi son çare olarak hastaya sunulması bir tedavi yöntemi kesinlikle olmamalıdır. Bu tedavi sonucunda ağrıyan odak yerine ağrılı bir skar dokusunun geride kalmasına sebep olunabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

Etkisi İspatlanmamış Tedaviler: Diüretikler, progesteron ve vitaminler (Vitamin E, A, B1 ve B6) ile yapılan kontrollü, çift kör randomize çalışmalar, bu ilaçların mastalji tedavisinde anlamlı etkilerinin olmadığını göstermektedir.[1]

Mastalji yaklaşık olarak her 3 kadından birinde görülüyor olması nedeni ile etkin tedavi için mastalji tipinin belirlenmesi gerekir. Hastaların %15'inde tedavi gereklidir. Tedavi edilenlerin de %20'sinde cevap yoktur. Tedavide; Meme kanseri olmadığı güvencesi hastaya verilmelidir, sonrasında metilksantin kısıtlaması, diyetteki yağın azaltılması,EPO, Vitex Agnus Castus keten tohumu, Danazol, Bromokriptin,Tamoksifen ve LH-RH analogları ve topikal NSAI merhemler kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. J Reprod Med. 2005;50:933-9.
2. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. Breast. 2007;16:503-12.
3. BeLieu RM. Mastodynia. Obstet Gynecol Clin North Am. 1994; 21:461-77.
4. Gumm R, Cunnick GH, Mokbel K. Evidence for the management of mastalgia. Curr Med Res Opin. 2004;20:681-4.
5. Preece PE, Mansel RE, Bolton PM, Hughes LM, Baum M, Gravelle IH. Clinical syndromes of mastalgia. Lancet. 1976,2:670-3
6. Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE. Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. J R Soc Med. 1992:851:12-5.
7. Miltenburg DM, Speights VO Jr. Benign breast disease. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008; 35:285-300.
8. Stonemetz D. A review of the clinical efficacy of evening primrose. Holist Nurs Pract. 2008 May-Jun;22:171-4.
9. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. Drug Saf. 2005;28:319-32.
10. Basch E, Bent S, Collins J, Dacey C, Hammerness P, Harrison M, Smith M, Szapary P, Ulbricht C, Vora M, Weissner W; Natural Standard Resource Collaboration. Flax and flaxseed oil (Linum usitatissimum): a review by the Natural Standard Research Collaboration. J Soc Integr Oncol. 2007;5:92-105.
11. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA.Evaluation and management of breast pain. Mayo Clin Proc. 2004:79:353-72.
12. Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z, Aydin S. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. J Am Coll Surg. 2003,4:525-30.
13. Fentiman IS. Tamoxifen and mastalgia. An emerging indication. Drugs. 1986;32(6):477-80.

Bölüm 5 Memede Benign Değişiklikler

Dr. Zafer Utkan, Dr. Mustafa Dülger

FİBROKİSTİK DEĞİŞİKLİKLER

Memenin en sık rastlanan lezyonu olan fibrokistik değişiklikler, klinik belirti ve bulguları ile histolojik değişiklikleri içeren bir durumdur. Bu değişiklikler genellikle 20 ile 50 yaşları arasındaki adet gören kadınları etkiler, hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda nadirdir. Kesin patogenezi net olarak bilinmese de hormonal dengesizliğin, özellikle progestrona karşılık östrojenin üstünlüğünün, oluşumunda önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Östrojen varlığı semptomların oluşması için gerekli görülmektedir. Her iki memede de görülmesi, menopoz öncesi yaş grubunda artması ve endokrin tedaviye yanıtı östrojenin etkisini desteklemektedir.[1,2,3,4]

Fibrokistik değişiklik yıllarca, kistik mastopati, kronik kistik değişiklik, mazoplazi, Reclus hastalığı gibi farklı isimlerle tanımlanmasına rağmen kadınların %50'sinde klinik, %90'ında ise histolojik olarak gözlemlendiği için günümüzde 'fibrokistik değişiklikler' olarak tariflenmektedir.[1,5]

İnsidans

Fibrokistik değişikliklerin tam insidansı bilinmemektedir. Ancak klinik olarak normal memesi olanlara yapılan otopsilerin %54'ünde, meme biyopsilerin %34'ünde ve kanser nedeni ile mastektomi yapılmış meme dokusunda da %40 oranında fibrokistik değişikliklere rastlanır. Tarama yapılan bir çalışmada olguların %1'inde yeni bir kist geliştiği görülmüştür.[4,6]

Histopatolojik Özellikler

Fibrokistik değişiklikler; hem makro ve mikro kistleri hem de adenozis, atipili ya da atipisiz epitelyal hiperplazi, apokrin metaplazi, radyal skar ve papillom gibi solid lezyonları içerir. Ancak patolojik olarak üç predominant morfolojik özelliğe sahiptirler. Bunlar; kist formasyonu, fibrozis ve adenozistir.

Kistler; sıvı ile dolu, yuvarlak ya da oval oluşumlardır. Kadınların yaklaşık %7'sinde makroskopik, %40'a yakınında da mikroskopik ve palpe edilemeyen kistler oluşur. 35 ile 50 yaş arasındaki kadınların üçte birinden fazlasında bulunurlar. Reclus, mikroskopik kistlerin sıklıkla bilateral ve tüm glandı tuttuğunu göstermiştir. Mikrokistler, normal involüsyon sürecinin bir parçası olarak görülmüşlerdir. Makro ve palpe edilen meme kistleri ise daha büyük oluşumlardır ve normal involüsyon sürecinden sapmalarla oluştukları düşünülür.[3,4,7,8,9]

Terminal duktal lobuler ünitelerden gelişen pek çok kistte epitel hattı yassılaşmış ya da tamamen kaybolmuştur. Kistlerin az bir kısmında bir apokrin epitelyal hat gözlenir. Makro kistlerin karsinom gelişme riski ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir, günümüzde, makro kistler ek bir tedavi yapılmadan rutin takip edilir.[10]

Bu lezyonlar için en önemli sorunlardan biri meme kanseri gelişmesi açısından bir risk faktörü olup olmadığıdır. Eğer, benign meme lezyonları nonproliferatif, atipisiz proliferatif ve atipili proliferatif lezyonlar (atipik hiperplazi) şeklinde sınıflandırılırsa fibrokistik değişiklikleri nonproliferatif lezyonlar altında değerlendirmek uygun olur (Tablo 5-1).[11] Değişik çalışmalarda da görüldüğü gibi meme biyopsilerinin %70'ten fazlası kistleri de içeren nonproliferatif lezyonlardır. Aslında, fibrokistik değişikliğin tanısı (malignite ekarte edildiğinde) çok az klinik önem taşır ancak önemli oranda anksiyeteye neden olur.[12,13]

Kist sıvısının analizi: Araştırmacılar kist sıvısının elektrolit ve protein içeriğini incelemişlerdir fakat bu fibrokistik değişikliğin klinik takibinde çok az öneme sahiptir. Sodyum/Potasyum oranı kist alt gruplarının ayırımını yapmada kullanılan bir belirteçtir.[87] Tipler 2 alt tipte incelenebilir. Ya yüksek potasyum, düşük sodyum konsantrayonu (Na+/K+ <3), yüksek hormon veya steroid konsantrasyonuna sahip ve apokrin epitelle döşelidir (Tip I) ya da; Na+/K+ >3 oranına ve daha yüksek konsantrasyonda albümin, CEA, CA125 ve steroid hormon bağlayan globülin konsantrasyonuna (Tip II) sahip ve düzleşmiş lobül epiteli ile döşenmiştir.[85,8] Apokrin kistler büyük miktarlarda prostat spesifik antijen (PSA) üretir ve salgılarlar.[88] Bu serin proteazın proliferatif meme hastalığın-

Tablo 5-1: Aile Öyküsü Olmayan Hastalarda Meme Kanseri Rölatif Riski ile İlişkili Benign Meme Lezyonlarının Histolojik Sınıflaması

Histolojik Sınıflama	Rölatif Risk
Nonproliferatif lezyonlar Kistler Hafif hiperplazi Kolumnar hücre değişikliği	1
Atipisiz proliferatif lezyon Sklerozan adenozis Orta veya florid duktal hiperplazi Radyal skar İntraduktal papillom, Fibroadenom	1,3-1,9
Atipik hiperplazi Atipik duktal hiperplazi Atipik lobuler hiperplazi	3.9-13,0

daki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Meme kanseri gelişmesi açısından histolojik risk faktörlerine tip I kistlerde daha çok rastlanmaktadır.[4,14,15,16]

Klinik Bulgular

Fibrokistik değişiklikler düzgün ve hareketli, baskı uygulanınca ezilebilir asemptomatik kitle oluşturabilir lezyonlardır. Fibrokistik değişikliklere sıklıkla ağrı, hassasiyet ve bazen de meme başı akıntısı eşlik eder. Meme ağrısı klinik pratikte en çok karşılaşılan sorunlardan biridir. Meme ağrısı, ABD'de 2400 kadında 10 yıl boyunca yapılan değerlendirmede %47 ile en sık saptanan semptom olmuştur.[17,18,19,20,21] Birçok olguda rahatsızlık kistin büyüme eğiliminde olduğu siklusun premenstruel fazında gelişir. Memedeki kitlenin hızla ortaya çıkması veya kaybolması sıktır. Kitleler çoğu zaman çok sayıda veya her iki memede ortaya çıkar ve pek çok hasta memede geçici kitle veya siklik meme ağrısı öyküsü verir.

Siklik Meme Ağrısı: Fibrokistik değişikliklerin en sık görülen semptomudur. Tüm meme ağrılarının yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Tipik olarak luteal fazda hastalık en şiddetli seyreder ve mensin başlangıcında hafifler. Bazen siklus boyunca daha az şiddette olmak üzere devam edebilir. Hastalar ağrıyı genellikle 'acı duyma' şeklinde tarif ederler. Çoğunlukla bilateraldir, tipik olarak memenin üst kadranındadır ve diffüz nodülarite ile birliktedir. Ağrının şiddeti ile nodülaritenin yaygınlığı arasında korelasyon yoktur. Ağrı aksillaya ve kola yayılabilir.[22,23]

Siklik meme ağrısı, tipik olarak üçüncü ve dördüncü dekadlarda görülür. Semptomlar dirençlidir. Remisyon ancak gebelik ya da menopoz sırasında sağlanır. Ağrısı olanların yalnızca %14'ünde ağrı kendiliğinden geçer.[19] Çalışmalar, şiddetli meme ağrısının hastaların %48'inde seksüel aktiviteye, %36'sında fiziksel aktiviteye, %13'ünde sosyal aktiviteye ve %62'sinde ise çalışma ya da okul aktivitesine engel olduğunu göstermektedir.[22] Menstrüel siklusla birlikte olan meme ağrısının hormonal kökenli olduğu düşünülse de birçok çalışmada östrojen, progesteron, LH, FSH ve tiroid hormonları gibi hormon seviyeleri normal sınırlarda bulunmuştur. Prolaktin seviyeleri de normal olmakla birlikte meme ağrısı nedeni ile yapılan hormon araştırmalarında yalnızca prolaktin sekresyonunu uyaran tirotropinde artış olduğu gösterilmiştir.[24,25]

Siklik meme ağrısı olan kadınlarda yağ asidi esterlerinin kontrol grubundan farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Palmitik ve stearik satüre yağ asitlerinin plazma oranları artmış, enoleik, dihomogamalinolenik ve araşidonik poliansatüre yağ asitleri ise azalmıştır. Bu esansiyel yağ asitleri ve metabolitleri hücre membranının önemli komponentleridirler. Ayrıca tüm reseptörler protein tanıma alanları ile ilişkili bir lipit kısmına sahiptirler. Reseptör davranışları da satüre yağ asitleri oranı ile değişiklikler gösterir. Artmış satürasyon afinitenin artışı ile birliktedir. Meme ağrısı olan hastada eğer satüre yağ asitleri oranı artmış ise normal hormon seviyelerine daha yüksek oranda hedef organ yanıtı sağlandığı düşünülür. Düşük yağlı diyet, prolaktin biyo elde edilebilirliğini azaltır, geriye kalan prolaktin seviyeleri etkisiz kalır.

Meme ağrısı olan hastalara yapılan doku biyopsilerinde tanımlayıcı değişiklikler görülmemiştir. Meme ağrısı, hassasiyet ve nodülarite bulguları ile birlikte ise fibrokistik meme histolojisi ile bir tutulurdu. Ancak meme ağrısı ile fibrokistik histoloji arasındaki ilişki çelişkili gibi gözükmektedir. Çeşitli çalışmalarda, siklik meme ağrısı olan hastalarda fibrokistik değişiklikler görülmekle birlikte nonsiklik ya da semptomu olmayan gruplarda yapılan biyopsilerde de benzer histoloji ile karşılaşıldığı rapor edilmiştir. Otopsi çalışmalarında da meme spesmenlerinin %58-89'unda değişik derecelerde fibrokistik histoloji ile karşılaşılmıştır. O nedenle memenin fibrokistik değişiklikleri hem asemptomatik hem de semptomatik kadınlardaki çeşitli histolojik bulguları kapsar. Artmış kanser riski taşıyan proliferatif değişiklikler veya atipi dışındaki histolojik bulgular memede normal ya da hastalıksız patern olarak kabul edilirler.[4,26,27,28]

Bazı çalışmalarda menstrüel siklusun luteal fazında meme hacminin 100 ml'den daha fazla arttığı ileri sürülmüştür. Bu durum meme mikrokistlerinde siklik ağrılı gerginliğe yol açan, prolaktinle ilişkili sıvı ve elektrolit dengesindeki değişikliğe bağlanmıştır. Ancak vücut ağırlığı ve total vücut suyu ölçümlerinin siklik meme ağrısı olan kadınlarda artmadığı ve meme ağrısı tedavisinde diüretik kullanımının da önerilmediği belirtilmektedir.[29,30]

Nonsiklik Meme Ağrısı: Menstrüel siklusla ilişkisi saptanamayan meme ağrısıdır. Siklik meme ağrısından daha az oranda karşılaşılır. Bir ay boyunca sürekli olabildiği gibi düzensiz aralıklarla şiddetlenmeler gösterebilir. Nonsiklik meme ağrısı premenopozal kadınlarda da görülebilirse de semptomların başlangıcı pek çok kadında postmenopozal dönemdedir. Siklik meme ağrısından daha ileri

yaşlarda, dördüncü ya da beşinci dekadda görülür. Meme ağrısı bir kaç yıldan daha uzun sürerse menopozda da devam edebilir.[26]

Klinik Özellikler: Ağrı bir kadranda ya da diffüz olabilir. Aksilla ya da kola yayılabilir. Fizik muayenede hastaların yaklaşık yarısında yaygın nodülarite artışı vardır.[26]

Etiyoloji: Başvuru semptomu yalnızca ağrı olan ve ağrısı lokalize edilebilen kadınlarda kanser bulunma oranı %7 ile 10'dur. O nedenle siklik meme ağrısı olan kadınlarda da olduğu gibi hikâye, fizik muayene ve uygun radyolojik tetkikler büyük bir dikkatle yapılmalıdır. Nonsiklik meme ağrısının hormonal sebeplerle oluşması olasılığı siklik meme ağrısına göre çok daha az olduğu için radyolojik bulgular çoğu kez normal meme dokusunu gösterse de histolojik bulguların varlığı özenle araştırılmalıdır. Literatürde östrojen ve kombine hormon tedavisi alan kadınların %16 ile 32'sinde bu ilaçların yan etkisi olarak ağrı oluştuğu rapor edilmiştir.[31]

Meme Başı Akıntısı: Meme başı akıntısı meme ile ilgili yakınması olan hastaların %4,8'inde görülür, %48'i kendiliğinden %52'si sıkmakla oluşur.[32]

Meme başı akıntısı kendiliğinden oluşmuyorsa patolojik öneme sahip değildir. Sıkmakla olan meme başı akıntısı hastaya güven verilerek ve manüplasyona engel olunması öğretilerek yönetilir. Kendiliğinden olan meme başı akıntısı altta yatan patoloji ile ilişkilidir. Sıkıntılı bir bulgu olmasına rağmen, kendiliğinden olan meme başı akıntısı sıklıkla kanser belirtisi değildir, birlikte bulunma oranı %4 ile %10'dur.[32,33,34] Meme başı akıntısı neoplastik ya da neoplastik olmayan nedenlerle oluşur.[35] Neoplastik olmayan durumlar; galaktore, mekanik manüplasyonlar sonucu oluşan fizyolojik değişiklikler, periduktal mastit, subareolar apse, fibrokistik değişiklik ve duktal ektazidir. Laktasyonda olmayan kadınlardaki neoplastik nedenler; soliter intraduktal papillom, karsinom, papillamatozis, squamöz metaplazi ve adenozisdir. Meme dışı sebepler hormon ve ilaçlara bağlıdır.[32,35,36]

Akıntının önemli özellikleri ve öykü ve fizik muayene ile irdelenen diğer faktörler aşağıdaki gibidir:[36]

1. Akıntının niteliği (seröz, kanlı veya sütlü)
2. Kitle ile ilgisi
3. Tek veya iki taraflı olması
4. Tek veya çok sayıda duktusa ait olması
5. Kendiliğinden (sürekli veya aralıklarla) veya tek bir alandan veya tüm memeyi sıkmakla ortaya çıkması
6. Mentruasyon ile ilişkisi
7. Premenopozal veya postmenopozal olması
8. Hormonal tedavi (kontraseptif ilaçlar veya östrojen)

Premenopozal kadınlarda, tek veya iki taraflı, kendiliğinden, çok sayıda duktusu ilgilendiren akıntı çoğu kez menstrüasyon öncesi belirginleşir. Buna sıklıkla fibrokistik değişiklikler neden olur. Tek taraflı, kendiliğinden, tek duktustan, kanlı veya seroanjinöz akıntı genellikle intraduktal papillom veya nadiren intraduktal kanserler nedeniyle meydana gelir. Her iki durumda da kitle palpe edilemeyebilir. Tutulan duktus, meme başı çevresi ve areola kenarında farklı alanlara basılarak tanımlanabilir. Kanlı akıntı kanseri daha fazla çağrıştırır, fakat genellikle duktustaki benign papillom buna sebep olur. Akıntı yeşil veya kahverengi olabilir. Papillomatozis ve duktal ektazi nedeni ile olabilir.

Meme başı akıntısının ya da kist sıvısının sitolojik muayenesi nadiren yapılır. Genellikle değerli değildir (yanlış negatifliği yüksektir) ancak malign hücreler belirlenirse anlamlı olur.[34] Özellikle 50 yaşının üzerindeki kadınlarda negatif bulgular kanseri ekarte ettirmez. Herhangi bir olguda tutulan duktus ve bir kitle bulunursa mutlaka eksize edilmelidir.[33,34,36,37]

Hastalıklı duktal sistemin tam histolojik değerlendirmesi tanı için önerilen yöntemdir. Kronik tek taraflı meme başı akıntısı özellikle kanlı ise tutulan duktusun rezeksiyonu için endikasyon oluşturabilir. Birlikte bir kitle olup olmadığını ekarte etmek için mamografi ve ultrasonografi yapılır. Ultrasonografi kanal içi patolojileri göstermede oldukça başarılıdır. Duktografi ile dolma defekti (papillom) araştırılması nadiren kullanılır.[34]

Yeni bir teknoloji olan fiberoptik duktoskopi meme başı akıntısı olan hastaları değerlendirmek için kullanılmaktadır.[38] Meme başı akıntısı olan 259 hastanın 92'sinde (%36) intraduktal papiller lezyon fiber optik duktoskop ile saptanmıştır.

Tanı

Kistik değişikliği olan kadınlar klinik bulgularla kanserden kolayca ayırt edilemeyen bir fibrokistik kitleye sahip olabilir. Yaşına uygun radyolojik tetkik ile başlanmalıdır. Eğer 35 yaşın altında ise öncelikle ultrasonografi yapılmalıdır, 35 yaşın üzerinde ise mamografi ve ultrasonografi birlikte yapılabilir. Ultrasonografi kitlenin solid ya da kistik olup olmadığının anlaşılmasında yararlıdır. Ultrasonografide kistler; basit, komplike ve kompleks olmak üzere üç şekilde değerlendirilir.[39,40]

Basit kistler, klinik olarak palpe edilen kitleleri olan kadınlardaki lezyonların dörtte biridir.[41]

Ultrasonografide basit kistler için karakteristik bulgular; ince duvar, düzgün yuvarlak şekil, internal eko olmaması ve posterior akustik gölgelenmedir.[39]

Komplike kistler, hastanın pozisyonu ile değişen düşük seviyeli internal ekolar ya da intrakistik debrisler içerir. Bu kistler, kalın duvar ve kalın septa içermezler. Komplike kistlerde malignite oranı %2'nin altındadır. Komplike kistler semptomatik, yeni gelişmiş ya da büyümüş ise aspirasyon endikasyonu vardır.

Kompleks kistler ise hem kistik hem de solid komponentleri içerir. Dolayısıyla benign, atipik ve malign pato-

lojik tanılarla ilişkilidirler. Kompleks kistik meme kitlelerinin malign olma olasılığının %23 ile 31 arasında olduğu rapor edilmiştir.[13,39]

Kompleks kistlerin meme ultrasonografilerinde %5.5 oranında tanımlandığı tahmin edilmektedir. Kompleks kistler ultrasonografide; kalın duvar, kalın septa, intrakistik kitleler ya da diğer farklı solid komponentlere sahip olarak tariflenirler. Bu nedenle BIRADS kategori 4 olarak sınıflandırılırlar. Çünkü kompleks kistik meme kitleleri, fibrokistik değişiklikler gibi benign meme kitlelerini temsil edebileceği gibi yüksek risk taşıyan atipik ya da malign lezyonları da temsil edebilirler. Bu nedenle kesin tanıya ulaşmak için biyopsi yapılmalıdır.[39,41,42]

Kompleks meme kistlerinin ultrasonografik özellikleri ve malignite oranları Tablo 5-3'de, mamografik özellikleri ve malignite oranları da Tablo 5-4'te gösterilmiştir.[41]

Memenin kompleks kistik kitlelerinden biyopsi yapmak için; ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi veya cerrahi biyopsi teknikleri kullanılabilir. Kistik kitle palpabl ise perkutan biyopsi palpasyon kılavuzluğunda yapılabilir. Buradaki zor nokta, solid komponente odaklanmaktaki güçlüktür. Kompleks kist için ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılabilir. Kistin lokal anesteziye gerek duyulmadan 21 ya da 22 numara ince iğne ile aspirasyonu minimal invazif bir uygulamadır ve önemli risk ya da komplikasyon taşımaz. Kanlı aspirat geldiyse sitolojik inceleme yapılmalıdır. Aspirat kan elemanları içermiyor ya da pürülan değilse ve aspirasyon sonrası kitle tamamen ortadan kalktı ise aspiratı sitolojik olarak incelemeye gerek yoktur.[43,44] Eğer lezyon; ultrasonografide kesin solid komponent içeriyorsa ya da küme yapmış mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği ya da yapısal deformasyon gibi şüpheli mamografik bulgulara sahipse öncelikle ince iğne aspirasyonu yerine kor biyopsi uygulanmalıdır.[13]

Ancak her zaman biyopsilerin yanlış negatif sonuç verme riskinin olabileceği akılda tutulmalıdır. Ultrasonografi kılavuzluğunda kor biyopsi yapılmış hastalardaki yanlış negatif ve pozitiflik oranları Tablo 5-5'de gösterilmiştir.[41]

Hastaların %30'unda kistler tekrar oluşur, bu anksiyete yaratır ve değerlendirmenin tekrar yapılmasını gerektirir.[45]

Meme kistlerine yaklaşım algoritması Şekil 5-1'de gösterilmiştir.[46]

Doku biyopsisi aşağıdaki bulguların varlığında mutlaka uygulanmalıdır:

- Beklemiş kanlı sıvı
- İntrakistik kitle
- Aspirasyon sonrası kitle kaybolmuyorsa

Ayırıcı Tanı

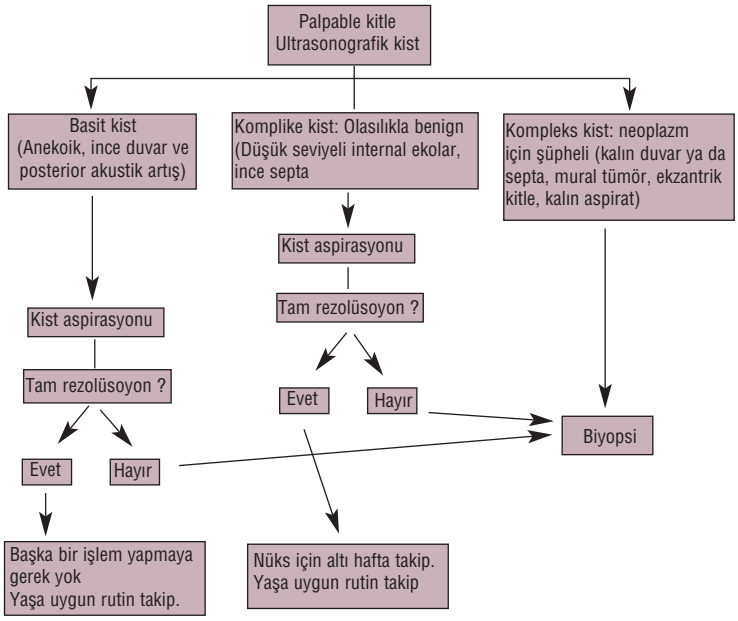
Ağrı, fluktasyon ve lezyonun her iki memede yaygın ve çok sayıda olması kanserden ayırt etmek için yardımcıdır. Kistin tam aspirasyonu sonrasında kitle kaldıysa biyopsi ile ya da meme görüntülemesi ile aksi ispatlanıncaya kadar kanser tanısı göz ardı edilmemelidir. Mikroskobik bulgular; kist (makro ve mikro), papillomatozis, adenozis, fibrozis ve duktal epitelyal hiperplaziyi içerir.[1]

Fibrokistik Değişiklik ve Meme Kanseri Riski

Fibrokistik değişiklikte atipili ya da atipisiz epitelyal proliferatif değişiklikler bulunmadıkça meme kanseri için risk taşımaz.[47,48,49,50,51,52] Aynı memede fibrokistik değişiklik ve malignite görülme olasılığı sıktır. Biyopsilerin yaklaşık %80'inde fibrokistik değişiklik görülür. 1950'den 1968'e kadar yapılan ve ortalama 17 yıl takip edilen 10366 kadında meme kanseri ile fibrokistik değişiklik arasındaki ilişki değerlendirildiği çalışmada; biyopsilerin %70'inde nonproliferatif meme hastalığı, %30'unda ise proliferatif meme hastalığı gösterilmiştir.[50] Sitolojik atipi ise %3,6'sında görülmüştür. Proliferatif meme hastalığı ve atipisiz hiperplazi olan kadınlarda meme kanseri iki kat daha yüksek oranda görülürken nonproliferatif hastalıkta meme kanseri riski yoktur. İnvazif meme kanseri gelişmesi olasılığı biyopsi sonucu atipik duktal ya da lobüler hiperplazi gelen kadınlarda nonproliferatif hastalık gelenlere göre yaklaşık beş kat daha fazladır. Karsinoma in situ olan hastalarda ise meme kanseri gelişme riski 8 ile 10 kat daha yüksektir. Bu risk lobüler lezyonlarda bilateral, duktal lezyonlarda ise tek taraflıdır. Aile öyküsü non proliferatif hastalığı olan kadınlarda küçük bir risk artışına yol açar. Aile öyküsü ve atipi birlikte ise meme kanseri riski 11 kat artar. Tek başına kistlerin bulunması riski arttırmaz fakat kistlerle birlikte aile öyküsü varsa risk yaklaşık üç kat artar.[2,47,48,49,50,51,52] Bu risk faktörü olan kadınlar

Tablo 5-2: Palpabl Meme Kisti Olan Kadınlarda Meme Kanseri İnsidens oranı

Çalışma	Yıl	Hasta Sayısı	Ortalama Takip (yıl)	Kanserli Hasta Sayısı	İnsidens Oranı
Chardot ve ark	1970	206	5	6	7.5
Haagensen ve ark.	1982	2511	5-10	72	2.48
Roberts ve ark.	1984	428	10-15	3.5	3.5
Jones ve Bradbeer	1980	332	5	7	2.5
Harrington ve Lesnick	1981	596	5-6	19	3.5
Ciatto ve ark.	1990	3809	1-7	34	1.77
Bundred ve ark.	1991	352	5-12	14	4.4
Bruzzi ve ark.	1997	802	6	17	1.69
Dixon ve ark.	1999	1374	9-4	65	2.81



Şekil 5-1: Meme kistlerine yaklaşım algoritması.

(meme kanseri aile öyküsü ve proliferatif meme hastalığı) fizik muayene ve mamografi ile dikkatlice takip edilmelidirler. Aile öyküsü ile birlikte proliferatif meme hastalığı bulunan kadınlarda 10 yıl içinde yaşa bağlı meme kanseri gelişme olasılığı 20 yaşında 2000'de bir, 30 yaşında 256'da bir, 40 yaşında 67'de bir, 50 yaşında 39'da bir, 60 yaşında ise 29'da birdir.[93] Meme kanseri gelişmesi için relatif risk tanı konmuş proliferatif lezyonun tipine bağlıdır.

Palpabl meme kisti olan kadınlarda meme kanseri görülme sıklığı Tablo 5-2'de verilmiştir.[14]

Tablo 5-3: Kompleks Kistlerin Ultrasonografik Özellikleri ve Kanser Oranları.

Sonografik Özellikler	Benign Lezyonlar	Kanser	p	OR (%95 CI)
Hipoekoik	10	2	. 9	1.1 (.2-5,3)
Hiperekoik	14	7	. 04	3.6 (1,2-1,8)
Duvar kalınlığı	25	11	. 006	4.2 (1,5-11,6)
Septasyon	65	7	. 04	.3 (1-9)
Lobulasyon	3	5	. 01	8.7 (1,8-42.8)
Solid kitle	15	4	.5	1.5 (.5-5,2)

Tedavi Yaklaşımı

Fibrokistik değişiklikler memenin gelişimindeki normal sürecin bir parçasıdır ve iyi bir klinik meme muayenesi ve yaşa uygun mamografik tarama ya da semptomlara yönelik görüntüleme yöntemlerinden başka tedavi gerektirmez. Fibrokistik değişikliklere sahip hastaların hekime başvurma gerekçeleri sıklıkla meme ağrısı, memede kitle ve meme başı akıntısıdır.

Hastanın hikâyesinden meme ağrısının özellikleri, şiddeti ve lokalizasyonu, fiziksel aktivitelerle ilişkisi ve memeye ait diğer semptomların varlığı öğrenilmelidir. Özellikle hastanın kendisinin fark ettiği kitle, infeksiyon belirtileri ya da meme başı akıntısı olup olmadığı sorulmalıdır. Ayrıca ağrının menstrüel siklusla ilişkisi, gebelik, kontraseptif kullanımı ve aldığı hormonal tedaviler belirlenmelidir.

Fizik muayenede her iki meme, meme başı-areola kompleksi ve aksilla dikkatlice muayene edilmelidir. Hastanın otururken, sırtüstü yatarken ya da yan yatarken muayenesi ile hassasiyetin memeden mi yoksa göğüs duvarından mı olduğu ayırıcı tanısı sağlanabilir. Bilinmelidir ki muayene için ayrılan süre memedeki kitleyi bulmayı sağlayan en önemli faktördür. 10-15 dakika boyunca yapılacak muayene hastanın korkularını giderecek ve şikayetlerini azaltan plasebo etkisi yaratacaktır.[23]

Özenle alınan hikâye ve yapılan tatmin edici fizik muayene sonrasında gerekiyorsa hastanın yaşına uygun olarak mamografi ya da ultrasonografi ve yine doku tanısı sağla-

Tablo 5-4: Kompleks Kistlerin Mamografik Özellikleri ve Kanser Oranları

Mamografik Özellikler	Benign Lezyonlar	Kanser	p	OR (%95 CI)
Lezyon (non spesifik)	66	15	. 1	2.4 (.9-6,6)
Spikülasyon	1	2	. 05	13.6 (1,2-157,1)
Mikrokalsifikasyon	14	3	. 7	1.4 (.4-5,3)
Mastopati	7	0	.6	0.9 (0,8-9)
Normal	42	1	.01	1 (0,1-8)

Tablo 5-5: Biyopsi Sonuçları

Biyopsi Sonucu	Benign Histoloji	Malign Histoloji
Gerçek negatif	21	0
Gerçek pozitif	0	2
Yanlış negatif	2	0
Yanlış pozitif	0	0

mayı gerektiren lezyon varsa biyopsi işlemleri yapılmalıdır. Mamografi, meme ağrısı olan kadınlarda en sık kullanılan tetkiklerden biridir. Genç yaştaki kadınlarda ise ultrasonografi meme ağrısının değerlendirilmesinde tek başına yeterlidir. Ailede meme kanseri öyküsü olması ya da meme kanseri için diğer riskleri taşıyan genç kadınlarda mamografi de düşünülmelidir. Laboratuvar çalışmalarının siklik meme ağrısında yararları çok sınırlıdır. Östrojen, progestron, prolaktin ve FSH seviyeleri normaldir.[26,52,53,54]

Tedavide; mekanik destek, fiziksel aktivite, diyet, endokrin ve endokrin olmayan tedaviler ile psikiyatri konsültasyonu yer almaktadır.

Mekanik destek sağlanması meme ağrısını hafifletebilir. Semptomatik kadınlarda gerek uyku gerekse sportif aktiviteleri sırasında uygun boyutlarda yumuşak destekli sütyenlerin kullanılması yarar sağlanmaktadır.[54,55]

Meme ağrısı olan hastaların %80'inin sedanter yaşam sürdürüldüğü rapor edilmiştir. Bu kadınlarda fiziksel aktivitelerin arttırılması endorfin salgılanması yolu ile kronik ağrıların giderilmesini sağlayabilir.[56]

Düşük yağ oranına sahip diyet kullanımı, metilksantin (kahve, çay, çikolata ve kolalı içecekler) tüketiminin kısıtlanması gibi beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin meme ağrısını azalttığı ileri sürülmüştür. Diyette yağ oranının azaltılması dolaşan östrojen seviyesini ve mamografideki meme dansitesini azaltmaktadır. Metilksantin ile ilgili bilgiler literatürde daha çok memenin fibrokistik değişiklikleri ile ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır. Kafeinin kısıtlanması ile fizik muayene bulgularının, mamografik ya da histolojik bulguların düzeldiğini gösteren kanıt yoktur.[57,58,9]

Evening primrose oil (Çuha çiçeği yağı/EPO), akşam saatlerinde çiçekleri açan ve bir prostaglandin E1 prekürsörü olan gammalinolenik asitten zengin bir bitkidir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte meme ağrısında etkilidir ve yan etkileri azdır. Gammalinolenik asitin, yağ asidi profili bozulmuş ve siklik meme ağrısı olan kadınlarda, satüre/unsatüre yağ asiti dengesini yeniden sağladığı ve steroid hormonlara duyarlılığı azalttığına inanılır. Yavaş etki gösterdiği için uzun süreli (4-6 ay) kullanılması önerilir. Tavsiye edilen, en az 4 ay boyunca 2 ile 8 saatte bir 500 mg'dır. Daha çok siklik meme ağrısı olan kadınlarda yararlıdır. Tekrarlayan ağrılarda tedavi tekrarlanabilir.[53,60,61] Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kronik meme ağrısı olan hastalarda gerek EPO'nun gerekse balık yağının etkilerinin beklendiği kadar olmadığı, ağrıyı en çok %10-15 oranında azalttığı rapor edilmiştir.[62] Bir başka bitkisel ajan Vitus agnus-castus'dur. Bununla ilgili literatürde az sayıda etkinlik araştırması yapmış çalışma vardır. Etki mekanizması bilinmemektedir. Bir çalışmada üç mestrüel siklus boyunca kullanımı ile kadınların %93'ünde semptomların düzeldiği bildirilmiştir.[63] Fibrokistik değişiklikler konusunda çuha çiçegi yağı (EPO), vitamin E ya da pridoksinin etkisini değerlendiren bir derleme yazısında etkinleri ile ilgili bilgilerin yetersiz olduğu öne sürülmüştür.[64]

Endokrin tedavide kullanılan pek çok ilaç olmakla birlikte üzerinde fikir birliği sağlanan yoktur. Ancak bromokriptin, danazol ve tamoksifenin özellikle siklik meme ağrısı olanlarda daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hormonal tedaviler genel olarak 2 ile 6 ay boyunca kullanılırlar.

Danazol, bir 17-alfa etiltestosteron türevidir. Bu ilaç gonadotropin sekresyonunu suprese eder, LH artışını ve ovaryal steroid oluşumunu önler. Kontrollü klinik çalışmalarda meme ağrısı ve hassasiyetini azalttığı gösterilmiştir. Başlangıç dozu olarak 200 mg/gün önerilir. Hastaların %60 ile 90'ında şikayetlerin gerilediği bildirilmektedir. Üçte bir hastada yan etkilerin tarif edildiği, yaklaşık %15'inde de ilacın kesilmesini gerektiren yan etkiler geliştiği rapor edilmiştir. Günlük 200 ile 400 mg dozunda kullanıldığında hastaların yarısından fazlasında adet düzensizliği ya da amenore gelişebileceği bildirilmiştir. İlacın luteal fazda düşük dozda kullanılması halinde premenopozal meme ağrısını daha az yan etki ile giderebildiği görülmüştür.[65,66]

Bromokriptin, bir ergo alkoloidi olup hipotalamik-pituiter aks üzerinde dopaminerjik agonist etkiye sahiptir. Bu etkinin bir sonucu olarak da prolaktin salınmasını baskılar. Standart dozlarda bu ilaca yanıt %50 ile 65 oranındadır. Hastaların yarısında yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle diüretik ya da hipotansif etki yapan ilaç kullananlarda kontrendikedir. Meme ağrısı olanlarda ilk kullanılacak ilaç olarak seçilmesi önerilmez.[17,67]

Tamoksifen, bilindiği gibi selektif östrojen reseptör modülatörü olarak meme kanserinin önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Siklik meme ağrısı olan kadınlarda %71 ile 96, nonsiklik meme ağrısı olan kadınlarda ise %56 oranında ağrıyı azalttığı rapor edilmiştir. Günde 10 mg dozunda 3 ile 6 ay süre ile kullanılması önerilmektedir. Bu doz ile daha az yan etki gözlenmektedir. Yine bilindiği gibi tamoksifenin en ciddi potansiyel yan etkisi derin venöz tromboz ve endometrial kanserdir.[26]

Gonadotropin salgılatan hormon agonisti ilaçlar, başlangıçta LH ve FSH'ın pituiter salınmasını uyarırlar ancak devam eden tedavi sürecinde hem pituiter hem de ovaryal hormon üretimini baskılarlar. Bu ilaçlar, kadınlarda güvenilir bir şekilde östrojen düzeylerini azaltırlar. Hem siklik hem de nonsiklik meme ağrısı olanlarda kullanılan gonadotropin salgılatan hormon agonistlerinin, tedaviye dirençli ya da nüks eden meme ağrısı olan kadınlarda kulla-

nılabilecekleri rapor edilmiştir. Östrojen azalmasına bağlı yarattığı sorunlar bazen tolere edilemeyebilirse de ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu ilaçların klinik kullanımlarının meme ağrısının tedavisinde cesaret verici olduğunu göstermektedir.[26,68]

Meme ağrısı tedavisinde; diüretikler, progestron, vitaminler, antibiyotikler, narkotikler ve oral kontraseptiflerin etkili olmadığı bilinmektedir.[18]

Orta ve şiddetli meme ağrısının yönetimi ve tedavisine yaklaşıma yönelik bir algoritma Tablo 5-2'de gösterilmiştir.[18]

Fibrokistik değişiklikleri olan bir hastaya menstrüasyondan sonraki her ay memesini muayene etmesi ve kitle fark ederse hekimine bilgi vermesi tavsiye edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Guray M and Sahin AA: Benign breast classification, diagnosis and management. The Oncologist, 2006; 11: 435-449.
2. McDivitt R, Stevens J, Lee N, et al. Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. Cancer, 1992; 69:1408 –1414.
3. Dixon J. Cystic disease and fibroadenoma of the breast: natural history and relation to breast cancer risk. Br Med Bull, 1991;47:258–271.
4. Marchant DJ: Benign breast disease. Obstet Gynecol Clin N Am, 2002; 29 (1): 1-20.
5. Brenner R, Bein M, Sarti D, et al. Spontaneous regression of interval benign cysts of the breast. Radiology, 1994;193:1331–1336.
6. Donegan WL: Common benign condition of the breast. In: Donegan WL,Spratt JS, eds. Cancer of the Breast, 5th ed. St Louis, MO: Saunders, 2002; 67 110.
7. Fitzgibbons PL, Hensen DE, Hutter RV: Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer:an update of the 1985 Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med, 1998; 122 (12): 1053-1055.
8. Shaaban AM, Sloane JP, West CR et al: Histopathologic types of benign breast lesion and the risk of breast cancer: case-control study. Am J Surg Pathol, 2002; 26 (4): 421-430.
9. Santen RJ, Mansel R: Benign breast disorder. N Engl J Med, 2005; 353: 275-285.
10. Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med, 1985; 312: 146-151.
11. Dixon JM, McDonald C, Elton RA, Miller WR: Risk of breast cancer in women with palpable cysts: a prospective study. Lancet, 1999; 353: 1742-1745.
12. O'Malley FP, Bane AL: The spectrum of apocrine lesions of the breast. Adv Anat Pathol, 2004; 11: 1-9.
13. Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF: Complex cystic breast masses: diagnosis approach and imaging-pathologic correlation. RadioGrapgics, 2007; 27: 53-64.
14. Gizienski T, Harvey J, Sobel A.: Breast cyst recurrence after postaspiration injection of air. Breast J, 2002; 8:34–37.
15. Bradlow H, Fleisher M, Breed C, et al.: Biochemical classification of patients with gross cystic breast disease. Ann N Y Acad Sci, 1990; 586: 12–16.
16. Mannello F, Bocchiotti G, Bianchi G, et al.: Quantification of prostate-specific antigen immunoreactivity in human breast cyst fluids. Breast Cancer Res Treat, 1996; 38:247 –252.
17. Millet AV, Dirbas FM.: Clinical management of breast pain: a review. Obstet and Gynecol Surv, 2002; 57: 451- 461.
18. Ader DN, Shriver CD: Cyclical mastalgia: Prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample. J Am Coll Surg, 1997; 185: 466-467.
19. Davies EL, Gateley CA, Miers M, Mansel RE: The long term course of mastalgia. J R Soc Med, 1998; 91: 462-464.
20. Ader DN, South-Paul J, Adera T et al: Cyclical mastalgia: Prevalence and associated health and behavioral factors. J Psychosom Obstet Gynecol, 2001; 22: 71-76.
21. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW: Breast symptoms among women enrolled in a health maintance organization: frequency, evaluation and outcome. Ann Intern Med, 1999; 130: 651-657.
22. Ader DN, Browne MW.: Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. Am J Obstet Gynecol, 1997; 177: 126-132.
23. BeLieu RM, Mastodynia. Obstet Gynecol Clin North Am, 1994; 21: 461-477.
24. Watt-Boolsen S, Andersen AN, Blitchert-Toft M: Serum prolactin and oestradiol levels in women with cyclical mastalgia. Horm Metab Res, 1981; 13: 700-702.
25. Kumar S, Mansel RE, Scanlon MF, et al: Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotropin releasing hormone/gonadotropin releasing hormone stimulation in cyclical mastopaty. Lancet, 1988; 2: 128-132.
26. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA: Evaluation and management of breast pain. Mayo Clin Proc, 2004; 79: 353-372.
27- Jorgensen J, Watt-Boolsen S: Cyclical mastalgia and breast pathology. Acta Chir Scand, 1985; 151: 319-321.
28. Hughes LE: Benign breast disorders-introduction: fibrocystic disease? Non-disease? or ANDI? World J Surg, 1989; 13: 667-668.
29. Miligan D, Drife JO, Short RV: Changes in breast volume during normal menstrual cycle and after oral contraceptives. BMJ, 1975; 4: 494-496.
30. Cole EN, Sellwood RA, England PC, Griffiths K: Serum prolactin concentrations in benign breast disease throughout the menstrual cycle. Eur J Cancer, 1977; 13: 597-603.
31. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L Jr, Lakshmanan M: Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. Obstet Gynecol, 1999; 93: 558-565.
32. Goksel H, Yagmurdur M, Demirhan B, et al. Management strategies for patients with nipple discharge. Langenbecks Arch Surg, 2005; 390:52–58.
33. Gulay H, Bora S, Kilicturgay S, et al.: Management of nipple discharge. J Am Coll Surg, 1994; 178:471–474.
34. King T, Carter KM, Bolton JS, et al.: A simple approach to nipple discharge. Am Surg, 2000; 66:960–966.
35. Sakorafas G. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. Cancer Treat Rev, 2001; 27: 275–282.

36. Florio M, Manganaro T, Pollicino A, et al. Surgical approach to nipple discharge: a ten-year experience. J Surg Oncol, 1999; 71:235–238.
37. Wahner-Roedler D, Reynolds C, Morton M. Spontaneous unilateral nipple discharge: when screening tests are negative—a case report and review of current diagnostic management of a pathologic nipple discharge. Breast J, 2003; 9: 49–52.
38. Shen K, Wu J, Lu JS, et al.: Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. Cancer, 2000; 89: 1512–1519.
39. Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB: Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. Radiology, 2003; 227 (1): 183-191.
40. Mendelson EB, Berg WA, Merritt CR: Toward a standardized breast ultrasound lexicon, BI-RADS: ultrasound. Semin Roentgenol, 2001; 36 (3): 217-225.
41. Tea MM, Grimm C, Fink-Retter A, Bikas D, Kroiss R, Kubista E, Wagner T: The validity of complex breast cysts after surgery. Am J Surg, 2009; 197: 199-202.
42. Houssami N, Irwing L, Ung O: Review of complex breast cysts implication for cancer detection and clinical practice. Aust N Z J Surg, 2005; 75: 1080-1085.
43. Berg WA: Image-guided breast biopsy and management of high risk lesions. Radiol Clin North Am, 2004; 42(5): 935-946.
44. Smith DN, Kaelin CM, Korbin CD, Ko W, Meyer JE, Carter GR.: Impalpable breast cysts: utility of cytologic examination of fluid obtained with radiologically guided aspiration. Radiology, 1997; 204 (1): 149-151.
45. Mansel R, Harrison B, Melhuish J, et al.: A randomized trial of dietary intervention with essential fatty acids in patients with categorized cysts. Ann N Y Acad Sci, 1990; 586:288–294.
46. Vargas HI, Vargas MP, Gonzalez RN, Eldrageely K, Khalkhali I.: Outcomes of sonography-based management of breast cysts. Am J Surg, 2004; 188: 443-447.
47. Hutter R: Consensus Committee. Is fibrocystic disease of the breast precancerous?(Consensus Meeting). Arch Path Lab Med, 1986; 110:171–173.
48. Fitzgibbons P, Henson DE, Hutter RV: for the Cancer Committee of the College of American Pathologists. Benign breast changes and the risk of subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Arch Pathol Lab Med, 1998; 122:1053–1055.
49. London S, Connolly JL, Schnitt SJ, et al.: A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. JAMA, 1992; 267:941–944.
50. Page D, Dupont WD. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. Cancer, 1990; 66:1326–1335.
51. Page D. The woman at high risk for breast cancer: importance of hyperplasia. Surg Clin North Am, 1996; 76:223–230.
52. Tavaf-Motamen H, Ader DN, Brown MW et al: Clinical evaluation of mastalgia. Arch Surg, 1998; 133: 211-213.
53. Goodwin PJ, Miller A, Del Giudice ME et al: Breast health and associated premenstrual symptoms in women with severe cyclic mastalgia. Am J Obstet Gynecol, 1997; 176: 998-1005.
54. Maddox P, Mansel R: Management breast pain and nodularity. World J Surg, 1989; 13: 699- 705.
55. Dixon JM: Managing breast pain. Practitioner, 1999; 243: 484-486.
56. Wetzig NR: Mastalgia, a 3 year Australian study. Aust NZ J Surg, 1994; 64: 329-331.
57. Minton JP, Abou-Issa H: Non endocrine theories of etiology of benign breast disease. World J Surg, 1989; 13: 680-684.
58. Rose DP, Boyar A, Haley N, Cohen C, Lahti H, Strong LE: Low fat diet fibrocystic disease of the breast with cyclical mastalgia: a feasibility study. Am J Clin Nutr, 1985; 41: 856.
59. Steinbrunn BS, Zera RT, Rodriguez JL: Mastalgia, tailoring treatment to type of breast pain. Postgrad Med, 1997; 102: 183-184.
60. Gateley CA., Maddox PR, Pritchard GA et al: Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders. Br J Surg, 1992; 79: 407-409.
61. Blommers J, De Lange-De Klerk ES, Kuik DJ, Bezemer PD, Meijer S: Evening primrose oil and fish oil for severe chronic mastalgia: a randomized, double-blind, controlled trial. Am J Obstet Gynecol, 2002; 187: 1389- 1394.
62. Loch EG, Selle H, Boblitz N: Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. J Women Health Gend Based Med, 2000; 9: 315- 320.
63. Horner N, Lampe J.: Potential mechanisms of diet therapy for fibrocystic breast conditions show inadequate evidence of effectiveness. J Am Diet Assoc 2000; 100: 1368–1380.
64. Maddox PR, Harrison BJ, Mansel RE: Low dose danazol for mastalgia. Br J Clin Pract Suppl, 1989; 68: 43-47.
65. O'Brien PM, Abukhalil IE: Randomized controlled trial of the management of premenstrual syndrome and premenstrual mastalgia using luteal phase-only danazol. Am J Obstet Gynecol, 1999; 180: 18-23.
66-. Mansel RE, Dogliotti L: European Multicenter Trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. Lancet, 1990; 335: 190-193.
67. Sismondi P, Biglia N, Giai M, Defabiani E: GnRH analogs in benign breast disease and breast cancer chemoprevention: a challenge fro the year 2000. Eur J Gynaecol Oncol, 1994; 15: 108-114.

Bölüm 6

Memenin İltihabi Hastalıkları

Dr. Ayhan Koyuncu, Dr. Şahande Elagöz, Dr. Atilla Kurt,
Dr. Ali Kağan Gökakın, Dr. Mustafa Atabey

Memenin iltihabi hastalıkları eskiden olduğu kadar sık görülen durumlar değildir. Yenidoğan da nadir görülmekle birlikte en çok 18-50 yaş arasında görülmektedir. Bu yaş grubu içinde laktasyon ile ilgili olan ve laktasyonla ilgili olmayan şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Meme enfeksiyonları primer olarak memeyle ilgili olabileceği gibi sebase kist veya hidroadenitis süppürativa gibi cilt enfeksiyonlarına sekonder olarak da gelişebilir.

GRANÜLOMATÖZ MASTİT

Klinik ve radyolojik özellikleri meme kanseri ile benzerlik gösteren, memenin granülomatöz inflamasyon ile seyreden bir hastalığıdır. Granülomatöz mastit spesifik ve non spesifik olmak üzere ikiye ayrılır. Non spesifik granülomatöz mastite idiopatik granülomatöz mastit veya granülomatöz lobüler mastit de denilmektedir. İdiopatik granülomatöz mastit tanısı için spesifik granülomatöz mastit sebeplerinin olmadığının gösterilmesi gerekir. İGM (İdiopatik Granülomatöz Mastit) tanısını koyabilmek için histolojik olarak granülom oluşturan bir inflamasyonun olması, ancak bu inflamasyonun tüberküloz, lepra veya mantarlar gibi organizmalara, sarkoidoz gibi sistemik bir granülomatöz hastalığa veya yağ nekrozu ve periduktal mastit gibi durumlara bağlı olmadığının ispatlanması gereklidir.

İGM ilk defa Kessler ve Woolloch tarafından 1972'de tarif edilmiştir.[1] Lobüllerin ve duktusların etrafında granülomatöz değişiklikler ile seyreden spesifik bir enfeksiyondur, travmaya veya sarkoidoza bağlı olmayan bir hastalıktır.[2]

Memenin histopatolojik olarak tanımlanmış inflamasyonları içinde kronik granülomatöz inflamasyon, vakaların %24'ünü oluşturur. İGM tanısıyla 2009 yılında yayınlanan bir makaleye göre İngilizce medikal literatüründe toplam 271 hasta yayınlanmıştır. Bu hastalar 11–80 yaşları arasında olup yaş ortalamaları ise 35 olarak tespit edilmiştir.[3]

Hastalık çoğunlukla premenopozal kadınlarda görülmektedir. Klinik olarak fokal ya da diffüz, bazen tümör gibi kitle veya endürasyon yapan inflamasyon bulguları (hiperemi, ağrı) ve galaktore oluşturur. Her iki meme eşit oranda etkilenir.[4-6]

İyi huylu bir durum olmasına rağmen klinik ve radyolojik olarak kanseri taklit eder. Uzun süre takip gerektiren ve %16-50'lere varan nüks oranları ile seyreden bir hastalıktır.

Daha çok 3. ve 4. dekatlarda ortaya çıkar. Genellikle son doğumdan birkaç yıl sonra görülür.[5]

Klinik olarak palpabl, bazen de hassas kitle meydana getirir. Bazen ciltte fistül görülebilir. Meme kanseri veya apsesiyle aynı klinik bulgulara yol açabilir,[5] sistemik semptom (ateş) yapmaz.

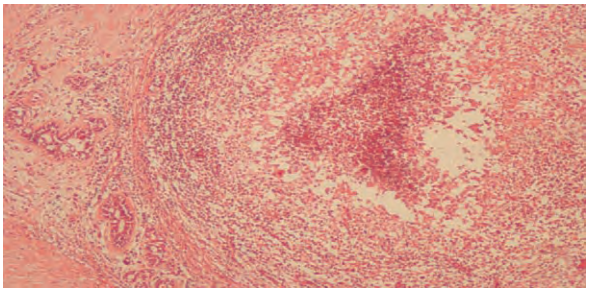
ETYOLOJİ

Granülomatöz, Galaktostatik, Destrüktif Mastitis

İntaduktal inflamasyonla (galaktoporitis) oluşan yoğun ve özel bir mastit formudur. Memede non puerperal bir sekresyon oluşur. Bu sekresyonun ve inflamasyonun sebebinin östrojen- progesteron oranın sapmasıyla meydana gelen bir hormonal dengesizlik ve hiperprolaktinoma olabileceği düşünülmektedir. Bu olay yüksek doz östrojen tedavisi, psikiyatri ilaçları, tiroid disfonksiyonu veya prolaktinoma ile de olabilir. İlk önce intraduktal olarak meydana gelir. Sekresyonun birikmesiyle duktal ektazi oluşmaktadır. Daha sonra duktusların perforasyonu ve sekresyonun stromal hücreler ile teması, sonrasında da stromal hücrelerin sürekli inflamasyonu meydana gelmektedir. Sekresyonun birikmesi, duktal ektazi, galaktoporitis ve kronik granülomatöz mastitis patofizyolojik süreçlerin basamaklarıdır ve gizli ya da semptomatik sekresyon, retansiyonunun sonucunda oluşur. Lobüllerden ekstravaze olan sekresyona karşı otoimmünitenin bu olaya yol açtığı düşünülmektedir.[6]

Doğurmak, emzirme ve oral kontraseptif kullanımı suçlanmış ama herhangi bir kesin ilişki bulunamamıştır.[4] Spesifik bir bakteri bulunmaz. [7]

Bir çalışmada Corynebacterium spp ile İGM arasında ilişki gözlendiği bildirilmiştir.[8] Alfa bir antitiripsin eksikliği olan bir hasta da literatürde bildirilmiştir.[9] İGM; eritema nodosum, sarkoidozun bir sonucu olan lenfositik alveolitis, Wegener granülomatozisi, dev hücreli arterit ve periarteritis nodosa gibi otoimmun hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir.[10-12]



Resim 6-2: Santralde yoğun polimorf nüveli lökositlerin izlendiği abseleşme odağı, bunun çevresinde epiteloid histiyositler ve lenfositlerden oluşan meme lobulüne sınırlı granülom (Hematoksilen eozin; X20).

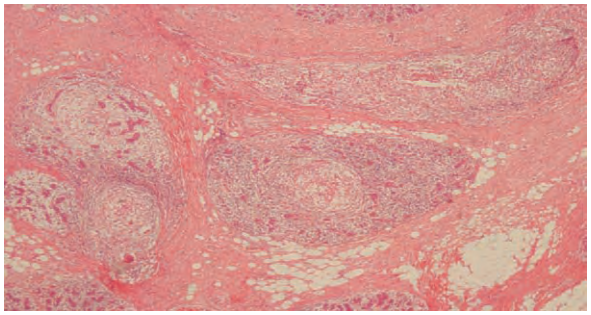
PATOLOJİ

Makroskopik olarak, palpabl farklı kitleler içeren sert meme parankimi tipik bulgusudur. Kesit yüzeyinde sınırları net seçilemeyen, gri-kahverenkli nodüler yapılar görülür. Sıklıkla küçük abse odakları içerir yaygın abse formasyonları İGM'in tipik bulgusu değildir. Mikroskobik olarak; lobüllerin merkezinde non-kazeifiye granülomatöz reaksiyon ile karakterli kronik inflamatuar proçes görülür. İnflamasyon genellikle lobüllere sınırlı kalmakla birlikte ileri dönemde çevre stromaya ve komşu duktuslara kadar ilerleyebilir. Birbirleri ile birleşen, santrallerinde geniş likeifikasyon alanları ve herhangi bir yabancı cisim ve sekresyon içermeyen abseleşmelerin görüldüğü yaygın granülomlar şekline dönüşebilir. İnflamasyonun lobülleri ve duktusları harabiyeti nedeni ile lezyonun başlangıçtaki lobülosantrik özelliği ortadan kalkar (Resim 6-1). Granülomlar, epiteloid histiyositler, Langhan's tipi dev hücreler, yabancı cisim dev hücreleri, lenfositler, pazma hücreleri ve eozinofil lökositlerin de izlendiği polimorf nüveli lökositlerden oluşur (Resim 6-2). Lökositler özellikle granülomların santralinde ve dar bir zon olarak granülomların çevresinde görülür (Resim 6-3). Çevre dokuda vaskülit, duktus epitelinde skuamöz metaplazi gibi sekonder değişiklikler görülebilir. Histopatolojik görünümün temel nedeninin; enfeksiyon, travma veya inflamasyon etkili kimyasal ajanların etkisiyle duktus epitel hücrelerinin hasara uğraması ve bunun sonucunda luminal sekresyonun stroma yayılmasına sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bazı duktusların dilatasyonu ve yapısının bozulması ile stromada florid inflamatuar hücre retansiyonu görülebilir.[13] Ayırıcı tanıda granülomatöz reaksiyon oluşturan diğer nedenler ile karsinomlara eşlik edebilen granülomatöz reaksiyonlar düşünülmelidir. Özellikle granülomatöz reaksiyonla maskelenmiş invaziv ve non-invaziv karsinom odakları dikkatle incelenmelidir. Sitolojik tanı zordur ve genellikle tanısal bilgi sağlamaz. Nekrozun olmaması ve daha çok nötrofil infiltrasyonunun olması tanı için avantaj sağlar ancak bu belirtiler tüberküloz gibi diğer etyolojiler ile karışabilir. Kor biyopsilerle tanı konabilir, kor sayısının 5'den fazla olması yeterli materyal elde etmek için faydalıdır.

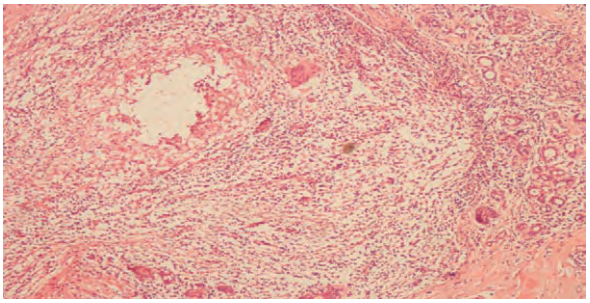
TANI

Tanısı genellikle cerrahi olarak çıkarılmış doku örneğinin histopatolojik incelenmesi ile konulur (Resim 6-4).

Histopatolojik tanı hastalığın yönetimi açısından son derece önemlidir. Tanı, ince iğne aspirasyon biyopsisi, tru-cut veya açık cerrahi biyopsi ile konabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi kolay, minimal invaziv bir yaklaşım olmakla birlikte, tanıdaki doğruluk oranlarının doku biyopsilerine göre düşük olması, idiopatik granülomatöz mastit ile memenin diğer granülomatöz hastalıkları ara-



Resim 6-1: Meme dokusunda lobüllere sınırlı, lobül santralinde non-kazeifiye granülomların izlendiği inflamatuvar reaksiyon (Hematoksilen eozin; X10).



Resim 6-3: Granülom santralinde lilefaksiyon, çevrede multinükleer dev hücreler ile epiteloid histiyositler ve matür lenfositler (Hematoksilen eozin; X40).

Resim 6-4: Granulomatöz mastit tanısı almış hastanın eksizyon sonrası görüntüsü.

sında ayırıcı tanıya yardımcı olmaması ve nadir de olsa meme kanseri ile karışması açısından sınırlamalara sahiptir.[14] Patolojik tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanıda doğruluk oranı %50 olarak bildirilmiştir.[15] Literatürde ince iğne biyopsisi malign olarak değerlendirilip mastektomi yapılan olgularda bulunmaktadır.[14,16,17]

RADYOLOJİK BULGULAR

Mamografide nodüler opasiteler, US'de ise hipoekoik nodüller olarak görülürler. Meme kanserini taklit edebilir.[18,19]

Mamografide en sık rapor edilen görüntü non spesifik asimetrik dansite artışdır. Bu dansite artışları sınırları belli olmayan ve kitle görünümü olmayan dansite artışları şeklindedir.[20] Ayrıca iyi sınırlanmamış kitle ya da yağlı bir memede sınırları ayırt edilebilen kitle olarak da karşımıza çıkabilir. Dens memesi olanlarda mamografi negatiftir.[21]

Ultrasonografik olarak tübüler birleşimleri olan düzensiz kitleler şeklinde görülür. Tek ya da multiple hipoekoik tübüler/nodüler fokal ya da segmenter parankimal heterojenite ve hipoekojenite olarak görünebilir. Apseler'e cilde uzanan fistül traktları eşlik edebilir. Doppler US incelemede lezyonların etrafında bazı hastalarda arteriyel ve venöz kan akımının artışını tespit edilmiştir.[22]

MR kullanımı giderek artmaktadır. Kocaoğlu ve ark.[22] göre granülomatöz mastit, MR'da segmental heterojen multiple ring benzeri apse formasyonları, heterojen kontrast güçlenmesi olan alanlar şeklinde görülmektedir.

Shelfout ve ark.[8] ise non spesifik düzensiz sınırlı heterojen düzensiz kitleler olarak tanımlamaktadır

TEDAVİ

İGM tedavisi için genel kabul görmüş bir yöntem yoktur. Birçok yayında önerilen tedavi komplet cerrahi eksizyon ve oral steroid tedavisidir.

Apse varlığında drenaj yapılmalıdır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmemiş ise antibiyotik tedavisinin katkısı yoktur.[23] Steroid tedavisi ilk defa DeHertogh ve ark. tarafından önerilmiştir.[24] Bundan sonra İGM tedavisinde cerrahi tedavi sonrası komplet eksizyon yapılamayanlara ve nüks edenlere steroid tedavisi önerilmiştir.

Hala steroid tedavisi ile ilgili değişik görüşler vardır. Bazı otörler mutlaka cerrahi olarak eksize edildikten sonra steroid tedavisi verilebileceğini vurgularken, hastalığın natüründen dolayı kliniği İGM düşündüren hastalarda öncelikle iğne biyopsileri ile tanı konulup steroid tedavisi verilmesinin yeterli olabileceği de savunulmaktadır.

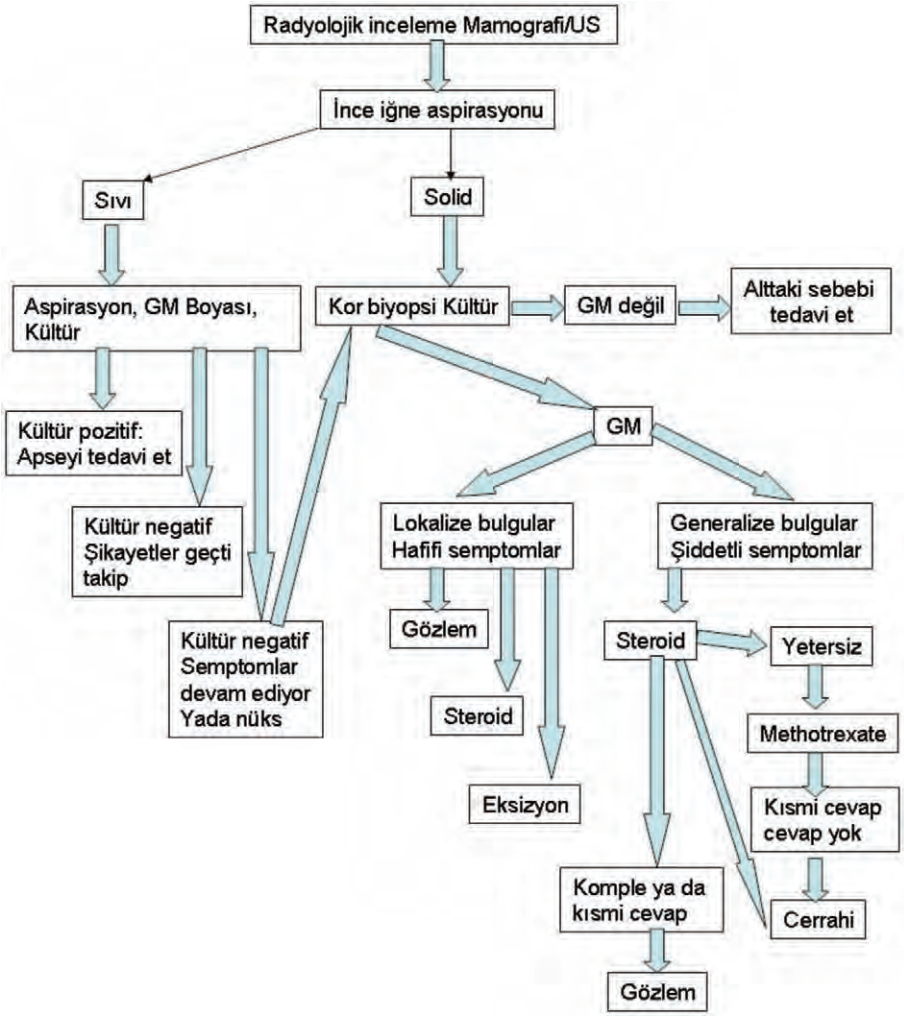
Kobe ve ark. vakum yardımlı biyopsi ile tanı konulan İGM'li 3 hastasını düşük doz steroid tedavisiyle tedavi etmişlerdir.[3] Yine başka bir otör kor biyopsi ile tanı konulduktan sonra ilk tedavinin steroid tedavisi olduğunu savunmaktadır. Steroid tedavisi ile daha sonra yapılacak cerrahi tedavinin daha sınırlı olacağı vurgulanmaktadır. İGM tedavisi ile ilgili bir algoritm (Şekil 6-1) önerilmektedir.[25]

İngilizce literatürde uygun olan 248 İGM hastası incelenmiş, 172 hasta eksizyon ya da geniş eksizyon ile tedavi edilirken 31 hasta sadece steroid tedavisiyle tedavi edilmiştir. Tedavilerinin sonuçları bulunan hastaların değerlendirmelerinde 144 eskizyon veya geniş eksizyon yapılan hastanın %23,6'sında tekrarlama olurken 10 hastada komplikasyon ortaya çıkmıştır. Yalnız steroid tedavisi yapılan hastalarda yineleme ise %25,8 oranında görülmüş ve tedavinin tekrar verilmesiyle düzelmişlerdir.[3]

Eğer apse formasyonu varsa steroid tedavisinden önce apsenin drenajı ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Steroid tedavisi prednisolon ile 2x30 mg, 6 hafta boyunca verilmekle birlikte komplet düzelmeye kadar da devam edilebilir, hastalar steroid tedavisinin yan etkileri açısından dikkatli takip edilmelidir.

Steroid tedavisi sırasında ya da sonrasında nüks oranı %50'ler civarındadır. Tekrar steroid tedavisi ile remisyon



Şekil 6.1: İdiopatik Granülomatöz Mastit olabileceği düşünülen hastada tanı ve tedavi algoritması.[25]

oranları artar. Komplet remisyon için 6 hafta ila 11 ay gerekebilir. Bu nedenle uzun süreli takip gerektirir.[5]

Metotreksat tedavisi de otoimmun hastalıklarda hastalık düzenleyici ajan olarak tartışılmıştır. 12-24 ay prednison tedavisiyle birlikte düşük doz Metotreksat tedavisi (10-15 mg/hafta) %100 remisyon sağlamaktadır.[30]

Granülomatöz mastit tedavisi zordur. Sabır ve uzun süre takip gerektirebilir. Temel amaç meme kanserinden ayrımının yapılması olmalıdır. Spesifik enfeksiyonlar için spesifik tedaviler verilmelidir.[31]

SPESİFİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTLER

Özellikle Afrika ve Asya ülkelerinde tüberküloz mastit daha sıklıkla bildirilmektedir. Cerrahi olarak tedavi edilmiş meme hastalıklarında insidansı %0.025'dir. Tüberküloz inflamasyonu hem histopatolojik olarak hem de bakteriyolojik ve kültür sonucu ile gösterilebilir. Meme tüberkülozu primer ve sekonder olarak ayrılmaktadır. Primer hastalıkta tüberkülozun tek manifestasyonu memedir. Sekonder tüberkülozda ise hastada meme dışında primer bir tüberküloz odağı vardır ve göğüs duvarı veya etkilenen aksiller lenf nodları yoluyla meme tutulumu ortaya çıkar.[26] Tüm tüberküloz olgularının yaklaşık %0.1'inde meme tutulumu gözlenebilir.[27] Primer meme tüberkülozunun yıllık insidansın %0.025-0.4 oranında olduğu bildirilmektedir.[28,29]

Tüberkülin testi pozitifliği kişinin immün sisteminin daha önce aktif veya pasif bir şekilde tüberküloz basiliyle karşılaştığını gösteren non-spesifik bir testtir. Tanı kriterlerinden en önemlisi olarak gösterilen taze doku kültüründe aside dirençli basil (ARB) tespiti günümüzdeki yöntemlerle bile oldukça güçtür.

Biyopsi spesmenlerinde histopatolojik olarak kazeifikasyon nekrozu ile birlikte Langhans tipi dev hücreler ve akut inflamatuar hücreler tespit edilmesi tanıyı koydurmaktadır. Ancak bazı araştırmacılar, tüberküloz mastit tanısı için dokuda özel boyalar kullanılarak aside dirençli basilin gösterilmesi gerektiğini iddia etmektedir. Aksilla veye meme içi lenf nodlarında nekrotizan granülomların

varlığında "kedi tırmığı hastalığı" ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Birçok İGM vakası Corynebacterium enfeksiyonu olarak rapor edilmiştir. Corynebacterium kroppenstedtii, Corynebacterium amycolatum ve Corynebacterium tuberculostearicum en sık 3 patojendir.[7,32]

Memenin sarkoidozisi sistemik sarkoidozun klinik olarak okkült ve malignensi ilişkili bir manifestasyonu olabilir.

Bunlarda tedavi ve prognoz hasalığın formuna bağlıdır. Generalize olanlarına steroid tedavisi uygulanır. Lokalize olanlara cerrahi uygulanır.[6]

Tüberküloz mastitte cerrahi olarak lumpektomi yeterlidir. Çok yaygın destrüksiyon olmuş memelerde masteketomi gerekebilir.[33] Medikal tedavide anti tüberküloz ilaçlar rifampisin, ethambutol ve isoniasid kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Kessler E, Woolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. Am J Clin Pathol 1972; 58: 642–646.
2. Tavassoli FA Pathology of the Breast, 2nd Edition, New York, McGraw-Hill,1999; p 793
3. Kuba S, Yamaguchi J, Ohtani H, Shimokawa I, Maeda S, Kanematsu T.Vacuum-assisted biopsy and steroid therapy for granulomatous lobular mastitis: report of three cases.Surg Today. 2009;39:695-699.
4. Diesing D, Axt-Fliedner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M. Granulomatous mastitis.Arch Gynecol Obstet. 2004;269:233-236.
5. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. World J Surg2003; 27:515–518
6. Bassler R (1997) Die Mastitis. Pathologe 18:27–36
7. Carmalt HL, Ramsey-Stewart G Granulomatous mastitis. Med J Aust 1981;356–359
8. Taylor GB, Paviour SD, Mussad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. Pathology 2003; 35: 109–119
9. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;97:260-262.
10. Donn W, Rebbeck P, Wilson C, Gilks CB Idiopathic granulomatous mastitis. A report of three cases of review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1994;118:822–825
11. Petit M, Wassermann K, Vierbuchen M, Schell-Frederick E, Fischer R, Bolte A, Diehl V Die non-puerperale granulomatse Mastitis: Sarkoidose oder unspezifische Entz_ndungsreaktion. Med Klin 1992 ; 87:663–666
12. Pouchot J, Foucher E, Lino M, Barge J, Vinceneux P Granulomatous mastitis: an uncommon cause of breast abscess. Arch Intern Med 2001; 161:611–612
13. Bhaskaran CS, Prasad KR, Rao G, Kameshwari R, Saheb DA, Aruna CA Chronic granulomatous mastitis: review of 26 cases with special reference to chronic lobular mastitis. Indian J Pathol Microbiol 1992;35:38–43
14. Coşkun T, Kara E, Kaya Y, Güler Y, Kandiloğlu AR, Göktan C. Granülomatöz mastit: Cerrahi Tedavi-Rekürrens İlişkisi Meme Sağlığı Dergisi 2006; 2:1 26-30
15. Tse GM, Poon CS, Law BK, Pang LM, Chu WC, Ma TK. Fine needle aspiration cytology of granulomatous mastitis. J Clin Pathol 2003;56:519-521.
16. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. Breast J 2004;10:318-322.
17. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, Hasebe T, Mukai K. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. Jpn J Clin Oncol 1997;27:274–277
18. Han BK, Choe YH, Park JM, Moon WK, Ko YH, Yang JH, Nam SJ Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. Am J Roentgenol 1999 ;173:317–320
19. Sakurai T, Oura S, Tanino H, Yoshimasu T, Kokawa Y, Kinoshita T, Okamura Y A case of granulomatous mastitis mimicking breast carcinoma. Breast Cancer 2002; 9:265–268
20. Heer R, Shrimankar J, Griffith CDM. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological or cytological examination: a cautionary tale. Breast 2003; 12:283–286.
21. Ozturk M, Mavili E, Kahriman G, Akcan AC, Ozturk F. Granulomatous mastitis: radiological findings. Acta Radiol. 2007 ;48:150-155.
22. KocaogluM, Somuncu I, Ors F, Bulakbasi N, Tayfun C, Ilkbahar S. Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis: a review with emphasis on magnetic resonance imaging. J Comput Assist Tomogr 2004;28:635–641.
23. Kok KY, Telisinghe PU.Granulomatous mastitis: Presentation, treatment and outcome in 43 patients. Surgeon. 2010;8:197-201.
24. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG Prednisone management of granulomatous mastitis. N Engl J Med 1980;303 :799–800
25. Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G.Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. AJR Am J Roentgenol. 2009;193:574-581.
26. Haagensen CD. Infections in the breast. Diseases of The Breast 3th ed. WB Saunders Company; 1986 : 384-394
27. Thompson KS, Donzelli J, Jensen J, et al. Breast and cutaneous mycobacteriosis: diagnosis by fine-needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathology 1997 ;17:45-49
28. Al-Marri MR, Almosleh A, Almoslmani Y. Primary tuberculosis of the breast in Qatar: ten year experience and review of the literature. Eur J Surg 2000 ;166:687-690
29. Akinola DO, Adejuyigbe O, Odesanmi WO. Primary tuberculous mastitis in a Nigerian woman. West Afr J Med 1989;8:209-212
30. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. Aust N Z J Surg 2003; 73:247–249
31. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, Memmi N, Celik AS, Celebi F, Guzey D, Kaplan R.Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat. 2010;123:447-452.
32. Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, Lang S, Holland D Corynebacterium species isolated from patients with mastitis. Clin Infect Dis 2002 ;35:1434–1440
33. Tuli R, O'Hara BJ, Hines J, et al. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol.* 2007;4:21–24.

SUBAEROLAR APSE

Meme ile ilgili herhangi bir şikayeti olan hastayı değerlendirmenin ilk amacı semptomların kanser kaynaklı olmadığının ispatlanmasıdır.[1] Mastitisin klinik pratikte sıkça karşılaşılan bir şikayet nedeni olup daha çok laktasyonel dönemdeki bayanları ilgilendirdiği bilinse de bu kliniği ortaya çıkaran anatomik, fizyolojik ve patolojik bileşenlerin bilinip ortaya konması oldukça önemlidir.[2]

Genel olarak mastitis "enfeksiyon kaynaklı olsun ya da olmasın" meme dokusunun inflamasyonunu ifade eder. Ancak mastitis kavramı çoğu zaman meme duktusu enfeksiyonu ile eşanlamlı olarak kullanılır. Günümüzde genel kabul ise sebepten bağımsız olarak meme dokusu inflamasyonu şeklindedir.[3]

Genel kural olarak mastitin kanser riskini artırmadığı bilinse de inflamatuar meme kanseri ile olan benzer semptomları yanlış tanı ve tedaviye sebebiyet verebilir. Genel yaklaşımda gerekli tedavi sonrası klinik iyileşmenin 10 günü geçmesini açıklayacak bir sebep bulunamadığında biyopsi seçeneği mutlaka değerlendirilmelidir.

Modern cerrahi pratikte laktasyonel mastitin gölgesinde kalmasından dolayı intraduktal patolojilerin akut ve kronik manifestasyonlarını ortaya koymak ve subaerolar abse patogenezini açıklamak oldukça önemlidir.

Akut enfeksiyoz mastitis, non laktasyonel memede, düşünülenin aksine daha sık oranda görülmektedir. Muhtemelen pek çok vakada enfeksiyoz ajanlar memede mevcut olan bir kistten, enfekte olan meme cildinden veya dilate olan bir duktustan orjin almaktadır. [4]

Scholfield ve ark.'nın 1987 yılında meme apselerini içeren tek merkezli retrospektif bir çalışması "meme absesinin puerperal dönemde olmaktan ziyade duktal ektazi ile ilişkili bir durum" olduğunu ortaya koymuştur. [5]

Subareolar meme abseleri retro ve periareolar alanlarda lokalize olur. Non puerperal dönemde oluşan mastitlerin yaklaşık olarak %90'lık kısmı bu gruptadır. Olguların %25'inde bilateral iken %92'sinde nüks görülür. Temel olay; Duktuslardaki glandüler epitelin total olarak metaplastik skuamöz epitele dönüşmesidir. Laktiferöz duktusların aşırı skuamöz epitele dönüşmesini takiben duktusun sellüler debrisler ile tıkanması sonucu duktusun kistik dilatasyonu, fistülizasyonu veya rüptürü ile sonuçlanabilir. Klinik olarak inflamatuar meme karsinomu ile karışabilen bu tablonun tanısında, ince iğne aspirasyon sitoloji materyalinde çok sayıda nötrofil, makrofaj, keratinöz içerik, kolesterol kristalleri, parakeratotik ve nükleus içermeyen skuamöz hücreler görülür. Yoğun inflamasyona sekonder olarak ortaya çıkan duktus epitel hücrelerindeki ve skuamöz hücrelerdeki atipi tanı güçlüğü yaratabilir.

Laktasyonel dönemdeki memede süt akışkanlığındaki bozulmayı takip eden memenin derin veya yüzeyel kısımlarında oluşan puerperal mastitin aksine subareolar apse aeorola kenarında meydana gelir.[7] Genellikle nonlaktasyonel premenopozal dönemdeki kadınlarda görülürken, yavaşça ilerleyen bir gerginlik bunu takip eden apse ve apse rüptürünün devamında periareoalar alanda oluşan fistül traktları ile karekterize bir hastalıktır. Ciltte mutat olarak görülen mikroorganizmaların etken olduğu sekonder enfeksiyona sıklıkla rastlanırken ilginç olarak bazı vakalarda steril abseler tespit edilebilir.[8] İnflamasyon bulgularının olmadığı olgularda tanı zordur. Mamografide sınırları net seçilemeyen fokal dansite artışı şeklinde görülür. Olguların çoğunda konjenital veya kazanılmış meme başı inversiyonu veya retraksiyonu vardır.

Mevcut absenin drenajı nadiren enfeksiyonu elimine ederken genellikle kronik subaerolar kitle veya areolar sınırda drenajın devam ettiği bir sinüse progresyon söz konusu olur. Lokal anestezi altında ince bir lacrimal prob yardımıyla çoğu zaman bu sinüs ile duktal sistem arasında bağlantı kolayca ortaya konabilir. Atkins bu fenomeni 1953 yılında "mamiller fistül" olarak tanımlamıştır.[9]

Mamiller duktus fistülü; periareolar cilt ile hastalıklı meme duktusu arasında bağlantı kuran anormal trakt olarak tanımlanır. Vakaların pek çoğunda altta yatan periduktal mastit bulunur.[1] Bu durumun patogenezi ilk kez Zuska tarafından ortaya konmuş ancak mamiller fistül kavramını ile kez Atkins tanımlamıştır.[9,10]

Daha sonraları Hughes subepidermal glandların enfeksiyonu neticesinde ortaya çıkan süperfisyal fistülü dışarıda bırakan mamiller duktus fistülü terimini ortaya koymuş ve patogenezi daha ayrıntılı biçimde açıklamıştır. Zira süperfisyal fistüllerin etyolojileri, patogenezleri, tedavi ve prognozları tamamen farklıdır.[11,12]

Adkins ve diğer araştırmacıların yaptığı çalışmalar sonucunda bugünkü genel kabul gören mekanizma ortaya konmuştur. Bu mekanizmaya göre; terminal ductustaki hastalık viskositenin artışında blokaja neden olarak enfektif ajanların üremesi için uygun bir vasatın oluşmasına neden olur aynı pueperal mastit te olduğu gibi kaynak genelde nipple aerolar komplekstir. İnsizyon ve drenaj yapıldığında yalnızca %75 oranında kür sağlanabilir çünkü altta yatan duktal patoloji devam etmektedir.[5] Nüks oranı oldukça yüksek olup yapılan insiziyonda enfeksiyoz ajanların girişi için ayrıca bir kolaylık sağlar.

Pek çok farklı mikroorganizma izole edilirken başlıcaları; Bacteroides, ve anaerobic streptokolar, enterokoklar ve anaerobic organismalar ayrıca S.aureus ve koagulaz negatif stafilokoklarda sık görülür.[13]

Retrospektif derlemeler ve vaka kontrol çalışmaları sigara kullanımının hastalık gelişiminde kofaktör olabileceğini göstermiştir. Bundred ve Dover yaptıkları 11 yılı içeren retrospektif çalışmada ağır sigara içicilerinde, içmeyenlere göre daha fazla oranda nüks non laktasyonel abse geliştiğini ortaya koymuştur.[14]

Mamiller fistülün tedavisinde literatür incelendiğinde pek çok değişik yaklaşım olduğu görülebilir. Atkins fistülotomi yapılmasını, Patey fistülektomiyi, Dixon fistülek-

tomi ve beraberinde iştiraki olan duktusun eksziyonunu Hadfield ise fistülektomi ve beraberinde majör duktal sistemin eksizyonunu önermiştir.[11,15] Bazı otörler ise mikrodalga ile ultrasaund kombinasyonunu alternatif olarak savunmaktadır.[12]

Subarerolar abse nipple areolar kompleksin tam laterealinde sert hassas bir kitle ile presente olur. Tedavide antibiyoterapi eşliğinde insizyon ve drenaja mutlaka olması muhtemel bir karsinomayı dışlamak amacı ile biyopsi eklenmelidir. Tüm lokulasyonlara ulaşılmalı ve kavite tamamıyla debride edilmelidir. İnsizyona sekonder iyileşmeye bırakılmalıdır. Şayet kitlenin tamamı çözülmemiş ise veya kronik fistül gelişirse fistül kanüle edilmeli ve lakrimal probe üzerinden ilişkili olan duktusun üzeri açılmalıdır. Eğer iyi epitelize olmuş bir traktla karşılaşılırsa mutlak eksize edilmelidir. Refrakter vakalarda subaerolar diseksiyon ile yine antibiyoterapi altında iken ilişkili tüm duktusları tamamen eksziyonu gererkir.[16] Dixon ve Thompson bu starteji ile 42 hastayı ortalama 2.5 yıl takip etmiş ve hiç nüks saptamamışlardır.[10]

Ciddi vakalarda nipple ın total eksziyonu gerekebilir, rekonstruksiyon için basit methodlar tarif edilmiştir.[17]

KAYNAKLAR

1. Morrow M. Evaluation of common breast problems. Am FamPhysician 2000;61:2371–85.
2. Fetherston C. Mastitis in lactating women: physiology and pathology. Breastfeed 2001;9:21.
3. Inch S, Von Xylander S. Mastitis: Causes and Management.Geneva: WHO, Department of Child and Adolescent Health and Development, 2000.
4. Zuska, J. Z., Crile, G. Jr., and Ayres, W. W.: Fistulasof lactiferous ducts, Amer. Jour. Surg., 81:312-317, March 1951.
5. Scholefield JH, Duncan JL, Rogers K. Review of a hospitalexperience of breast abscesses. Br J Surg 1987;74:469–470.
6. Versluijs-Ossewaarde FN, Roumen RM, Goris RJ (2005) Subareolar breast abscesses: characteristics and results of surgical treatment. Breast J 11(3):179–182
7. Problems in General Surgery Surgical InfectionsVol. 19, No. 1, pp. 1–6© 2002 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia
8. Rosen PP (2008) Invasive lobular carcinoma. In: Rosen PP (ed)Rosen's breast pathology, 3rd edn. LWW, Philadelphia, pp 33–45
9. Bland KI. Inflammatory, infectious, and metabolic disordersof the mamma. In: Bland KI, Copeland E, eds. The Breast. Philadelphia: WB Saunders; 1998:87–112.
10. Dixon JM, Thompson AM. Effective surgery treatmentfor mammary duct fistula. Br J Surg 1991;78:1185–1186
11. Lambert ME, Betts CD, Sellwood RA. Mammillary fistula. Br. J. Surg. 1986; 73: 367–8.
12. Berna JD, Sanchez J, Madrigal M, Rodenas J, Berna JD Jr. An alternative approach to the treatment of mammary duct fistulas: a combination of microwave and ultrasound. Am. Surg. 2002; 68:897–9.
13. Aitken RJ, Hood J, Going JJ et al. Bacteriology ofmammary duct ectasia. Br J Surg 1988;75:1040–1.
14. Furlong AJ, Al-Nakibh L, Knox WF, Parry A, BundredNJ. Periductal inflammation and cigarette smoking. JAmer Coll Surg 1994;179:417–420.
15. Bundred NJ, Dixon JM, Cherty U, Forrest APM. Mammillary fistula. Br. J. Surg. 1987; 74: 46–68.
16. Hartley MN, Stewart J, Benson EA. Subareolar dissectionfor duct ectasia and periareolar sepsis. Br J Surg 1991;78: 1187–1188.
17. Golden GT, Fisher JC, Wangensteen SL. Areolarreconstruction for chronic subareolar abscess of thebreast. Surg, Gynecol, Obstet 1974;138:609–610.

LAKTASYON MASTİTİ (PUERPERAL MASTİT)

Geçtiğimiz 10 yılda bebeklerin anne sütü ile beslenmesi için tüm dünyada dikkate değer bir çaba gösterilmiştir.[1] Bu çabalar sonunda doğum sonrası emziren kadınların oranı %60'a çıkmıştır.[2] Hastaneden taburcu olan bayanların %50'si ilk 6 ay %25'i de ilk 1 yıl emzirmeye devam etmektedir.[3] Emzirme süresi ve emziren anne sayısı arttıkça laktasyon mastiti de bu oranda artış göstermiştir.[4]

Laktasyon mastiti meme dokusu içindeki interlobüler yumuşak dokunun sellülitidir. Genellikle doğum sonrası ilk 6 haftada oluşur.[5,6] Klinik olarak fokal inflamasyondan apse ve septisemi gibi ciddi sonuçlara kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkar. Etkilenen bayanların %11'inde apse gelişme riski vardır.[5] Ağrı ve rahatsızlık hissi veya tedavide kullanılacak antibiyotiklerin süte geçmesi nedeniyle bazı bayanlar emzirmeyi kesmek zorunda kalabilirler.

Birçok araştırma klinik tecrübe ve anektodal raporlara göre mastit memeden yeterli sütün boşalamaması sonucu oluşmaktadır. Emzirme tekniğinin etkinleştirilmesi mastiti önlemede yararlı olduğu kabul edilmektedir.[7] Bununla birlikte yapılan bir çalışmada 30 dakika yapılan emzirme eğitiminin mastit insidansını anlamlı oranda azaltmadığı gösterilmiştir.[8] Buradan yola çıkarak süregelen devamlı eğitimin daha iyi sonuç vereceği bu yüzden laktasyon konsültanlarının bu süreçte çok değerli olduğu vurgulanmaktadır.[7] Ayrıca postpartum annelerin el dezenfeksiyonunun mastit insidansını azalttığı gösterilmiştir.[9]

Risk Faktörleri

Meme başı hassasiyeti postpartum annelerde önemli bir predispozan faktördür. Emzirmenin erken haftalarında bebeğin meme başını tutmaktaki zorluğu hassasiyetin en sık nedenidir. Kullanılan memebaşı pedleri meme başı irritasyonuna sebeb olabilir. [10]

Meme başı çatlakları ağrıya sebeb olabilirler. Bakterilerin bu çatlaklardan girmesi ile mastit gelişebilir. Laktasyon mastitinde Staphylococcus aureus ve koagülaz (-) staphlococci sütte en sık bulunan bakterilerdir.[11,12] Diğer

bilinen patojen Streptococcal infeksiyonlar özellikle her iki memeyi tutarlar.[12] Diğerleri Bacteroides spp, Escherichia Coli, grup A ve B hemolitik streptokoklar, peptostreptococ spp, mycobacter tuberkulosis (nadir) ve Candida spp.'lardır (nadir).[11,12] Miks enfeksiyonlar da görülebilir. Bir çalışmada staphylococcus aureus saptanan emzirme eğitimi verilmiş anneler, meme başı çatlağı olan anneler randominize edilerek, topikal %2'lik mupirosin veya fusidic asid uygulanmış olanlar ve oral cloxacillin veya eritromisin verilmiş olanlar olarak iki gruba randominize edilmiş oral tedavi edilenlerde anlamlı derecede iyileşme saptanmıştır.[13]

Meme başı çatlakları ve süt stazı mantar enfeksiyon riskini de arttırır. Mantar enfeksiyonu hastada şiddetli ağrıya neden olabilir. Bu ağrı meme başından göğüs ön duvarına doğru yanıcı bir ağrı olarak tariflenir. Anne sütünün ve bebeğin ağzından alınan kültürler nadiren yararlı olurlar. Meme başı çatlakları Staph. aureus kolonizasyonu için risk faktörüdür.[14] Meme başına S. Aureus transmisyonu çoğu zaman hastaneden ayrılmadan oluşur veya annenin kendi nazal veya cilt florasından bulaşır.[11,12,15] Annede var olan ekzema S. Aureus'a bağlı mastit için diğer bir risk faktörüdür.[16,17]

Bebek ağız anomalileri meme başı travmalarına neden olarak mastit için risk oluşturabilir. Kısa frenilum bebeğin sütü ememesine neden olur. Frenotomy ile tedavi edilmelidir.[18]

Metisiline rezistans Staphylococcus aureus (MRSA) riski sezeryan doğumlarda, gebelikte ve doğumda alınan antibiyotik tedavi öyküsü varsa, multiple gestasyonda daha fazladır.[19] İn vitro fertilizasyon, anne yorgunluğu, stres, zayıf beslenme diğer predispozan faktöreleri oluşturur.[11,20]

Tanı

Mastit tanısı genellikle klinik olarak konur. Hastalar tipik olarak lokalize olmuş, tek taraflı meme hassasiyeti, eritem, 38.5°C ateş, keyifsizlik, bitkinlik, vücut ağrıları ve baş ağrısı yakınması ile başvururlar. [10,21] Süt kanallarının tıkanması, hassasiyet ve yetersiz süt boşalması olarak kendini gösterir. Sert, kırmızı, hassas, ağrılı bir meme olarak karşımıza çıkar. Beyaz yaklaşık 1mm kabarcıklar meme başında oluşabilir. Bu kabarcıkların steril bir iğne ile boşaltılması veya üstünün soyularak çıkarılması faydalı olur.[22] Diğer tedavilerde sıcak kompres uygulaması ve etkilenen alana sık sık masaj yapılması yardımcı olur.

Alınacak olan kültürler nadir olarak sütte bakteriyel enfeksiyonu belirler çünkü pozitif sonuçlar normal bakteriyel floradan dolayı gerçekleşebilir. Aynı zamanda kültürlerin negatif olması mastit olmadığı anlamına gelmez.[21-23] Kültür ancak ciddi enfeksiyon durumunda ve hastaneye yatış gerektiren durumlarda, antibiyotik tedavisine 2 gün içinde cevap alınamazsa gönderilmelidir.[22] Patolojik ajanlar sıklıkla Stapylococcus aureus veya koagülaz (-) staphylococcuslardır.[24,25]

Tedavi

Metilksantin ve yağsız diyetin anektodal olarak yararlı olduğu düşünülmektedir. Diyet çalışmalarında inekler-deki mastitlerde selenyum, vitamin E, vitamin A ve β karotenden eksik beslenme ile mastit oluşumu arasında ilişki saptanmıştır.[26] Takip eden çalışmalarda annelere retinol, vitamin A veya β karoten verilmesinin subklinik mastit oluşumundan korumadığı ortaya çıkmıştır.[26-28] Bir tek vitamin E alımının yararlı olabileceği bildirilmektedir.[28] Annelerde ağrı, ciddi semptomların varlığı, antibiyotik tedavisine gerek gösterir. Ağrı için önerilen tedavi parasetamol'den daha güvenli olan ibuprofendir. İbuprofen 1.6 gr/gün dozuna kadar anne sütüne geçmez.[29]

Antibiyotik tedavisi, pozitif kültür sonuçları, ve lökositoz varlığında başlanmalıdır. Önerilen standart bir tedavi süresi olmasa da bir çok otör 10-14 gün antibiyotik tedavisi önerir.[11,14] Meme başı çatlağı olan kadınlarda antibiyotik tedavisi önerilmektedir.[11] Bebekler emzirmeye devam etmelidir. Eğer kültürlerde stapylococcal enfeksiyon bulunursa bebeğe de antibiyotik tedavisi gerekebilir.[11] Eğer streptococcal enfeksiyon bulunursa bebek mutlak tedavi edilmelidir.[11,12] Bununla birlikte sütün tadının değişmesi sonucu bazı bebekler anne sütünü içmek istemeyebilirler.[30] Bu durumda süt mutlak bir pompa aracılığı ile boşaltılmalıdır.

HIV'in (Human immunodeficiency virus) vertikal transmisyon yoluyla mastit esnasında anneden bebeğe geçebileceği bildirilmektedir.[22,31] Dünya sağlık örgütü (WHO) HIV pozitif hastalara emzirme eğitiminin verilmesini, mastit durumunda emzirmenin iyileşene kadar kesilmesini önermektedir.[22]

REKÜRREN MASTİTLER VE APSELER

Tedavinin gecikmesi veya yetersiz tedavi tekrarlayan mastitlere neden olur.[11,12] Rekürren mastit oluşumunda öncelikle gelecekte olabilecek epizodların önlenmesi için altta yatan etyoloji belirlenmelidir. En sık görülen etyolojik faktör süt stazı, infeksiyon seyri ve annenin sağlık durumudur. Duktus anomalileri, meme kitleleri, süt stazının bilinen nedenleridir. Unutulmamalıdır ki, meme kitleleri mastit gibi davranabilirler.[11,12]

İnfeksiyon etyolojilerinden, sekonder funguslar ve maya enfeksiyonları yetersiz veya gecikmiş antibiyotik tedavisi, kronik bakteriyel enfeksiyonlar, kontamine olmuş meme başı için kullanılan merhemlerin sürülmesi, son olarak da altta yatan anneden kaynaklı bitkinlik, anemi, stres gibi faktörler düşünülmelidir. Yapılan bir çalışmada Ig A, kompleman 3 ve laktoferrin'in rekürran mastitli annelerde düşük seviyede olduğu gösterilmiştir.[12,32]

Tablo 6-1: Rekurran Mastit ve Apselerde Antibiyotik Tedavisi

Kullanılacak Antibiyotik	Doz	Sıklık
Amoksisilin/Klavulonat	875 mg	2*1
Cephalexan	500 mg	4*1
Ciproflaksasin	500 mg	2*1
Klindamisin	300 mg	4*1

Etyoloji ne olursa olsun, rekürren mastit tam bir tedavi gerektirir. Aksi halde lezyonun yayılması, ciddi doku hasarına, memede şekil bozukluğuna neden olabilir.[11,12] Geciken veya yarım kalan tedavi aynı zamanda apsenin oluşmasına neden olur.[12]

Rekurran Mastit ve Apselerin Tedavisi

Rekürren mastitlerin nedeni olarak en sık 14 günden az uygulanmış antibiyotik tedavisi gösterilir.[12] Eğer sadece bir memede rekürran enfeksiyon varsa anne etkilenmiş olan taraftaki memeden emzirmeye ara vererek sağlam memeden emzirme devamını sağlayabilir.

En az 2 veya 3 kez aynı alanda rekürrens varsa alttaki etyolojiyi aydınlatmak gerekir. Ultrasonografi (USG) gerekirse altta yatan bir kitle şüphesinde mammografi çekilmelidir. Hastalarda anne sütü ve bebeğin oro-farinksinden kültür alınmalıdır.[11,12] Eğer staphylococcal taşıyıcılık fark edilirse hem anne hem de bebek tedavi edilmelidir.

Bazı meme apseleri çok belirgin olurken bazıları ancak USG ile anlaşılabilir. Şüphe halinde mutlak USG yapılmalı ve apse tespit edilirse Genel Cerrahi tarafından konsülte edilmelidir. Bu hastalarda cerrahi, drenaj uygulanacaktır. Parenteral antibiyotik gerekebilir. Annenin emzirmesi mümkün olduğunca kesilmemelidir, ancak besleneceği bölgenin yatpılan cerrahi insizyondan uzak olduğundan emin olunmalı ve bebek kontamine edilmemelidir. Tedavide memenin drenajı ve antibiyotik tedavisi gereklidir (Tablo 6-1).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization/United Nations Children's Emergency Fund (UNICEF). Innocenti declaration on the protection, promotion, and support of breastfeeding. In: Breastfeeding in the 1990's: a global initiative meeting in Florence, Italy and New York. Geneva, Switzerland: World Health Organization, United Nations International Children's Emergency Fund, 1990.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Healthy People 2010 objectives for the nation. htpp:// cdc.gov/breastfeeding/policies /policy-hp2010.htm. Accessed October 23, 2007. United States Department of Health and Human Services. Healthy people 2010. (Conference edition, in two volumes). Washington, DC: United States Department of Health and Human Services, 2000.
3. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession. Sixth ed. St Louis, MO: C. V. Mosby, 1999. Marshall BR, Heppa JK, Zirbel CC. Sporadic puerperal mastitis: an infection that need not interrupt lactation. JAMA 1975; 233:1377–9.
4. Devereux WP. Acute puerperal mastitis: evaluation of its management. Am J Obstet Gynecol 1970;108:78–81.
5. Jeanne P. Spencer. Management of Mastitis in Breastfeeding Women. American Family Physician 2008; 78: 6: 727-732
6. De Oliveira LD, Giugliani ER, do Espírito Santo LC, et al. Effect of intervention to improve breastfeeding technique on the frequency of exclusive breastfeeding and lactation- related problems. J Hum Lact. 2006;22(3):315-321.
7. Peters F, Flick-Filliés D. Hand disinfection to prevent puerperal mastitis. Lancet. 1991;338(8770):831.
8. Lawrence RA, Lawrence RM. Management of the mother-infant nursing couple. In: Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession. 6th ed. St. Louis, Mo.: Mosby; 2005:255-316.
9. World Health Organization 2000 Website. Mastitis: Causes and management. Geneva, Switzerland: Department of Child and Adolescent Health and Development, 2000.
10. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: A guide for the medical profession, 6th ed. St. Louis, MO: Mosby, 2005.
11. Livingstone V, Stringer LJ. The treatment of Staphyloccocus aureus infected sore nipples: a randomized comparative study [published correction appears in J Hum Lact. 2000;16(2):179]. J Hum Lact. 1999;15(3):241-246.
12. The Academy of Breastfeeding Medicine Website. Clinical protocol number 4: Mastitis. Available from: www.bfmed.org/acefiles/protocol/mastitis.pdf [Accessed September 10, 2006].
13. Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, Foxman B. Lactation mastitis. JAMA 2003; 289: 1609 –12.
14. Amir L. Breastfeeding and Staphylococcus aureus: Three case reports. Breastfeed Rev 2002; 10: 15– 8.
15. Noble W. Skin bacteriology and the role of Staphylococcus aureus in infection. Br J Dermatol 1998;139(suppl 53):9 –12.
16. Ballard JL, Auer CE, Khoury JC. Ankyloglossia: assessment, incidence, and effect of frenuloplasty on the breastfeeding dyad. Pediatrics. 2002;110 (5): 63.
17. Morel A, Wu F, Dell-Latta P, Cronquist A, Rubenstein D, Saiman L. Nosocomial transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from a mother to her preterm quadruplet infants. Am J Infect Control 2002;30:170 –3.
18. The Academy of Breastfeeding Medicine Website. Clinical protocol number 4: Mastitis. Available from: www.bfmed.org/acefiles/ protocol/mastitis.pdf [Accessed September 10, 2006].
19. Wambach KA. Lactation mastitis: a descriptive study of the experience. J Hum Lact. 2003;19(1):24-34.
20. Department of Child and Adolescent Health and Development. Mastitis: causes and management. Geneva, Switzer-

land: World Health Organization; 2000. http:// whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.13. pdf. Accessed June 15, 2008.
21. Walker M. Mastitis and the Lactating Woman. Schaumburg, Ill: La Leche League International; 2004. Unit 2 Lactation Consultant Series Two. No. 1603-19.
22. Lawrence RA. Breastfeeding: a guide for the medical profession. St Louis, MO: C. V. Mosby, 1989.
23. Matheson I, Aursnes I, Horgen M, et al. Bacteriological findings and clinical symptoms in relation to clinical outcome in puerperal mastitis. Acta Obstet Gynecol Scand 1988;67:723–6.
24. Fetherston C. Mastitis in lactating women: Physiology or pathology? Breastfeed Rev 2001;9:5–12.
25. Filteau SM, Rive AM, Ball JJ, Chakrborty J, Stoltzfus R, de Francisco A. Breastmilk immune factors in Bangladeshi women supplemented postpartum with retinol or B-carotene. Am J Clin Nutr 1999;69:953– 8.
26. Filteau SM, Leitz G, Mulokozi G, Bilotta S, Henry CJK, Tomkins AM. Milk cytokines and subclinical breast inflammation in Tanzanian women: Effects of dietary red palm oil or sunflower oil supplementation. Immunology 1999;97:595– 600.
27. Hale T: Medications and Mother's Milk, 9th ed. Amarillo, TX, Pharmasoft Medical Publishing pp 345–346.
28. Amir L. Breastfeeding and Staphylococcus aureus: Three case reports. Breastfeed Rev 2002;10:15– 8.
29. Michie C, Lockie F, Lynn W. The challenge of mastitis. Arch Dis Child. 2003;88(9):818-821.
30. Fetherston C. Mastitis in lactating women: Physiology or pathology? Breastfeed Rev 2001;9:5–12.

MEMEDE NADİR GÖRÜLEN ENFEKSİYONLAR

Meme dokusunda nadir görülen enfeksiyonların başlıcaları; tüberkülozis, fungal enfeksiyonlar, parazitozlar olarak söylenebilirse de yine Herpes Simplex ve idiyopatik granülomatöz mastitis (ayrı bir konu başlığı olarak ele alınacaktır) de bu grup içinde kabul edilebilir. Bu enfeksiyonların önemi ise karsinomu taklit edebilme ve yaklaşımlarında güçlükler olabilmesinden kaynaklanmaktadır.[1] Ayrıca meme cildinde hidroadenitis süppirativa ve enfekte sebase kistte görülebilir.

Tüberküloz

Meme Tüberkülozu günümüz Batı dünyasında oldukça nadir görülürken Hindistan gibi bazı üçüncü dünya ülkelerinde genel nüfusun %40 gibi oldukça yüksek bir oranda enfekte olduğu düşünüldüğünde halen ciddi bir problemdir.[2]

Bildirilen izole vakalarda kesin tanı konması sonrası cerrahi drenaj veya eksizyonu müteakip yeterli antitüberkülöz tedavisinin gerekliği üzerinde durulmaktadır.[2,3]

Meme tüberkülozu ve diğer kronik granülomatöz proseslerin meme karsinomunu taklit edebildiği Haagensen tarafından yayınlanmıştır.[4]

Tanımlanan beş histolojik tipin 3'ü cerrahların primer olarak ilgi alanlarına girer.[1,5]

- Nodüler tüberküloz mastiti: Nodüle veya kronik meme apsesine neden olan lokalize enfeksiyon şekli
- Disemine tüberküloz mastiti: Daha jeneralize bir proses olup meme içinde multipl nodüller ve sinüsler mevcuttur
- Sklerozan tüberküloz mastiti: Kronik skar kitle oluşumuna neden olarak malignite görünümüne neden olabilir

HIV(+) hastalarda veya tüberkülozun sık görüldüğü toplumlarda herhangi bir meme lezyonu nedeniyle yapılan biyopsi veya İİAB'sinde kazeifikasyon ve granulamatöz reaksiyon tespit edilirse tanıda tüberküloz mastitinden özellikle şüphelenilmelidir. Tabiki tanın doğrulanması için histolojik çalışmalar ve kültür yapılmalıdır.[2] İhmal edilmiş veya yeterli tedavi görmemiş bazı pulmoner infeksiyonların progresyonu sonucu göğüs tutulumu olan izole vakalarda bildirilmiştir.[6]

Mikobakteryum Apsesi

Toplumda hemen hiç görülememesine rağmen kozmetik amaçlı meme piersingi kullanan 17 yaşında bayan bir hastada bildirilmiştir.[7]

Funguslar

Granülamatöz meme apsesine neden olan oldukça geniş spektrumda fungal organizma tespit edilmiştir. Kutanöz travma veya immün süpresyon varlığında sık görüleceği rahatlıkla söylenebilir. Tanı İİAB veya cerrahi drenaj esnasında alınacak biyopsi ile konulabilir. Özellikle annede bulunan vajinal kandiyazis sonrası yeni doğanda bulunan oral kandiazis (pamukçuk) bulunması durumunda Candida laktosyon esnasında akkiz olarak görülür.[8]

Parazitler

Parazitik infestasyonların sık görüldüğü toplumlarda yumuşak dokular ve meme de burumdan etkilenebilir. Nepal ve Kuzey İtalya dan pek çok filiarzis vakası bildirilmiştir.[9,10] Şistostomomiazis mamografide kalsifikasyona neden olabilir.

Hidatik hastalıkta bazı sanayileşmemiş ülkelerde görülebilir.

Nadir Organizmalar

Teorik olarak tüm enfeksiyoz ajanlar meme cildini veya memeyi tutabilir. Bu duruma örnek olarak; yengeç tüketen bir kadında gastrointestinal hastalık sonrası oluşan meme apsesinde Salmonella enterica izole edilirken, im-

mün kompremize bir bayanda genellikle virulan olmayıp normal cilt florasında bulunan Helkokokus Kunzii meme apseseinde izole edilmiştir.[11,12]

KAYNAKLAR

1. Bland KI. Inflammatory, infectious, and metabolic disorders of the mamma. In: Bland KI, Copeland E, eds.*The Breast*. Philadelphia: WB Saunders; 1998:87–112.
2. Gupta D, Rajwanshi A, Cupta SK, Nijhawan R, Saran RK, Singh R. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous mastitis. Acta Cytologica 1999;43:191–194.
3. Gach O, Corhay JL, Lousberg L, Bartsch P. Breast abscess and pregnancy toxemia revealing multidrug resistanttuberculosis. Revue des Maladies Respiratoires 1999;16:842–844.
4. Hughes LE, Webster DJT, Mansel RE. Operations. In:Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT, eds. Benign Disorders and Diseases of the Breast. Concepts and Clinical Management. 2nd ed. London: WB Saunders; 2000:265–289.
5. McKeown KC, Wilkinson KW. Tuberculous disease of the breast. Br J Surg 1952;39:420–429.
6. Mathlouthi A, Ben M'Rad S, Merai S, et al. Tuberculosis of the thoracic wall. Presentation of four personal cases and review of the literature. Revue de Pneumologie Clinique 1998;54:182–186.
7. Trupiano JK, Sebek BA, Goldfarb J, et al. Mastitis due to Mycobacterium abscessus after body piercing. Clin Infect Dis 2001;33:131–134
8. Amir LH. Candida and the lactating breast: predisposing factors. J Hum Lact 1991;7:177–181.
9. Gupta A, Mukherji AL, Harischandra AB. Breast filariasis–an unusual presentation. *J* Indian Med Assoc 1998;96: 320–321.
10. Sehri P, Krishnanad G, Gupta A, Mukherjee A. Breastfilariasis–a case report. *Indian J* Pathol Microbiol 2000;43: 363–364.
11. Razeq JH, Glenn A, Thomas G, Sholes A. First human case of Salmonella enterica serotype Landasser recovered from breast fluid. J Clin Microbiol 2000;38:4300
12. Chagla AAH, Borczyk AA, Facklam RR, Lovgren M.Breast abscess associated with Helcococcus kunzii. J Clin Microbiol 1998;36:2377–2379.

Kısım III

Benign Meme Tümörleri

Bölüm 7
Fibroadenom

Bölüm 8
İntraduktal Papillom

Bölüm 9
Jinekomasti

Bölüm 10
Meme Lipomu

Bölüm 11
Meme Hamartomu

Bölüm 12
Yağ Nekrozu

Bölüm 13
Radyal Skar

Bölüm 14
Granüler Hücreli Tümör

Bölüm 7 Fibroadenom

Dr. Serdar Saydam

Fibroadenomlar genellikle 1-2 cm boyutunda, hareketli, iyi sınırlı, kauçuk kıvamında, düzgün şekilli, daha çok genç bayanlarda ve özellikle siyah ırkta görülen ve sık rastlanan iyi huylu meme kitleleridir. Çok hareketli olmaları nedeniyle meme fareleri olarak da adlandırılmışlardır.[1]

Daha sık genç yaş grubunda tanı konulmasına karşın, 50 yaş civarında tarama mamografilerinde kalsifiye bir lezyon olarak da ilk kez saptanabilir.[1]

Fibroadenomun patogenezi net değildir. Genç yaş ve doğum kontrol hapı kullanma önemli faktörlerdir. Ayrıca bazı çalışmalar, hızlı büyüyen fibroadenomlarda Epstein-Barr virüsü saptandığını göstermektedir. Ancak, bu tümörlerin hormonal etkiler altında olduğu bilinmektedir.[1-3]

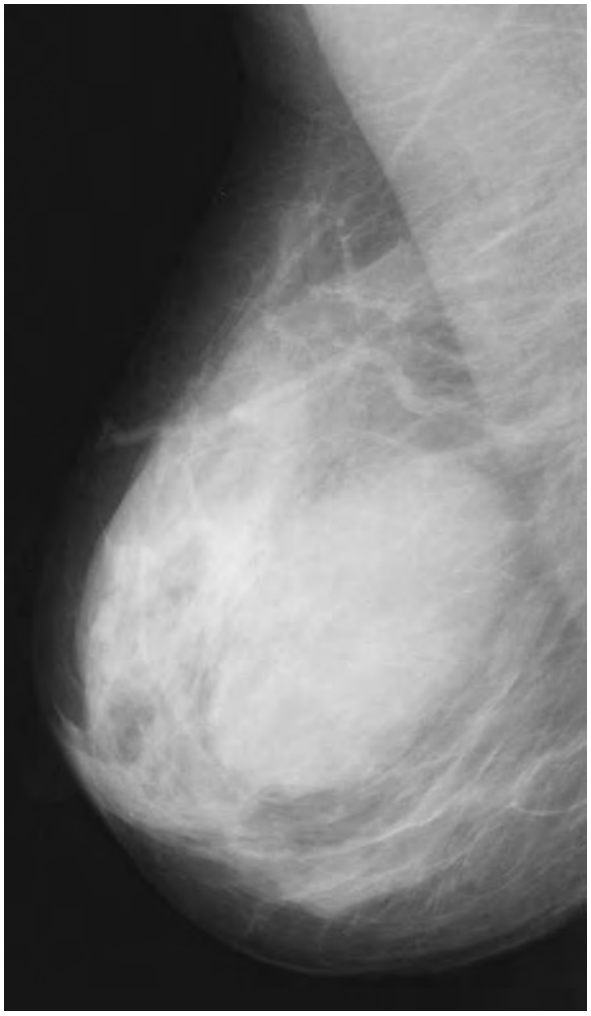
Hughes'e göre fibroadenom normal gelişim ve involüsyondan sapmanın bir parçasıdır. Normal gelişim ve involüsyondan sapma kavramının temel özelliği, çoğu benign meme patolojilerinin, normal meme gelişimi, siklik değişiklikler ve involüsyon temelindeki düzensizlik nedeniyle olduğudur. Bu meme patolojilerinin her biri çeşitli fazlarda hakimiyet gösterirler. Her bir anomali için normal, ılımlı anomali ve hastalığa giden bir yelpaze söz konusudur (Tablo 7-1). Bu kavram klinik ile bağlantısı olmayan, sık oluşan benign histolojik değişiklikleri de açıklar. Kavram patogenez, histoloji, klinik bulgular ve tedavi ilkelerini de içermektedir.[1]

Fibroadenomlar, atipi içermeyen proliferatif lezyonlardır. Meme lobüllerinin tümünden köken alırlar (epiteliyal ve stromal komponent). Mikroskopik hipertrofik bir lobülden, makroskopik fibroadenoma değişen bir yelpazede görülürler. Lezyon, lobül asinüslerinin bir hücresinden ziyade tüm lobülden geliştiği için, gerçek bir neoplazi olarak da düşünülmemektedir. Büyümenin devam etmesi nadirdir. 2 cm civarında büyümeleri durur. Bu da fibroadenomun gerçek bir neoplazi olmadığının kanıtı olarak ileri sürülür. 5 yıl içinde yarısının kaybolduğunu bildiren yayınlar da vardır.[1,3]

Tablo 7-1: Sık Görülen Benign Lezyonların Sınıflandırılması: İnvolüsyon ve Normal Gelişimden Sapmalar

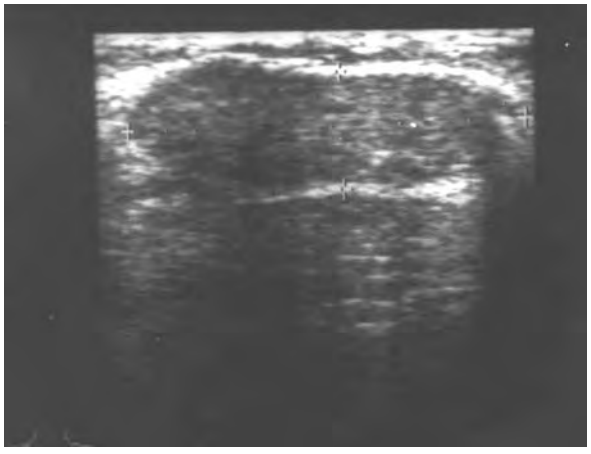
Evre	Normal Süreç	Benign Meme Düzensizliği veya Sapma	Benign Meme Hastalığı
Gelişme	Lobül gelişimi	Fibroadenom	Dev fibroadenom
	Stroma gelişimi	Adolesan hipertrofi	Şiddetli hipertrofi
Siklik değişiklik	Hormonal siklik değişiklik	Mastalji	Şiddetli mastalji ve nodülarite
	Epitelyal aktivite	Nodülarite	
		Fokal	
		Diffüz	
Gebelik ve laktasyon	Laktasyon	Benign papillom	
İnvolüsyon	Lobüler involüsyon (mikrokist, apokrin değişikliler, adenozis, fibrozis	Galaktosel	Büyük ve yineleyen kist
		Makrokist	
		Sklerozan adenozis	
	Duktal involüsyon	Meme başı çekilmesi	Süpürasyonlu periduktal mastit
	Fibrozis	Duktal ektazi	
	Dilatasyon		
	Mikropapillamatozis	Basit hiperplazi	Atipik lobüler hiperplazi
			Atipik duktal hiperplazi
			İntrakistik papillom

Hughes LE, Mansell RE, Webster PJT. Benign disorders and diseases of the breast. London: Balliere-Tindall; 1989:23.



Resim 7-1: Medyolateral oblik mamogramda oval şekil ve keskin kenarları ile dev fibroadenom izlenmekte.

Hormonal etkiye bağımlılık gösterme eğilimindedirler ve menopozda involüsyon görülür. Tanıdan sonra genellikle boyutları aynı kalır. Ender olarak çift taraflı ve çoğul olabilirler.[1-4]



Resim 7-2: Resim 7-1'deki olguya ait ultrasonografide düzgün sınırlı, oval, horizontal yerleşimli izoekoik solid kitle mevcut.

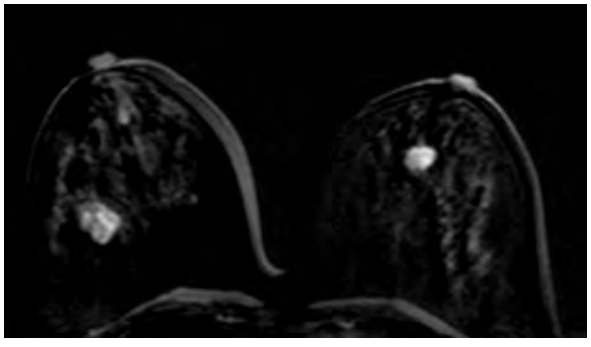
Basit fibroadenomlarda meme kanseri riski artışı yoktur. Moleküler çalışmalarda da risk artışı saptanamamıştır. Sadece kompleks fibroadenomlarda risk artışı vardır. Ancak bunun kompleks fibroadenomdan mı yoksa etraf meme dokusunda var olan riskten mi olduğu açık değildir.[2]

Klinik olarak fibroadenomlara güvenli bir şekilde tanı konabilir. Fakat tüm kitlelerin fibroadenom olarak düşünülmesi de hataya neden olur.

Fibroadenomlar, mamografide yuvarlak, oval veya lobule şekilli; iyi sınırlanan lezyonlardır (Resim 7-1). Keskin kenarlı oluşları ve çevre doku ile arasında gözlenen radyolusent "halo" bulgusunun gözlenmesi tipiktir. Yaşlı fibroadenomlar da şekil bozukluğu gösterebilmektedirler. Bu fibroadenomlar, kısmen veya tamamen kalsifiye olabilmektedirler. Genellikle 2 mm'den büyük çapta, kaba, "patlamış mısır" şeklinde garip şekilli kalsifikasyonlardır.[5-7]

Fibroadenomlar sonografik olarak ovoid,yuvarlak şekilli,düzgün sınır, keskin kenar özelliği gösteren, homojen iç yapıda, hipoekoik yapılardır. Arka duvar ses geçirgenliği artmış veya orta düzeyde izlenir. Göğüs duvarına paralel yerleşimli, probun altında hareketli ve sıkıştırılabilir lezyonlardır.Enleri derinlik çaplarından daha büyüktür (Resim 7-2). Nadiren fibroadenomlar atipik olarak makrolobule şekilde,göğüs duvarına dik yerleşimli olabilirler. Fibröz doku içeriği yüksek lezyonlar sınırları düzensiz, heterojen iç yapıda olabildikleri gibi akustik gölge de verebilirler.[8]

Fibroadenom kuşkulu olguya MRG incelemesi yapılması gereksizdir. Genelde dinamik incelemelerde düşük veya orta derecede kontrastlanan ve farmakokinetik değerlendirmede tip 1 eğri (Sıklıkla benign lezyonlarda) gösteren düzgün kenarlı kitlelerdir. Miksoid tip fibroadenomlar ise malign lezyonlardan daha hızlı ve fazla sinyal intensite artış göstermeleri ile dikkat çekicidirler. Fibröz septaları simgeleyen düşük yoğunlukta bantlar içermeleri, fibroadenomlar için tipik kabul edilmekte ve saptandığında BI-RADS 2 olarak yorumlanmaları önerilmektedir. (Resim 7-3).[9]



Resim 7-3: MRG incelemesinde dinamik sekanslarda her iki memede hafif lobulasyon gösteren fibroadenomlar. Hipoekoik fibröz bantlara dikkat ediniz.

Yuvarlak veya oval, keskin kenarlı, "patlamış mısır" şeklinde kalsifikasyon gibi tipik bulgular taşıyan lezyonlar görüntülemede benign lezyon olarak sınıflanırlar. BI-RADS sınıflamasında kategori 2'de yer alırlar. İzlemleri gereksizdir.

Tipik kalsifikasyon göstermeyen iyi sınırlı solid kitleler ise, olasılıkla benign lezyonlardır (BI-RADS 3). Altıncı aydan başlanarak ilk bir yıl 6 ayda bir, daha sonra yıllık izlemler ile 3 yıl değişmediğinin gözlenmesi güvenlidir.

İzlemde büyüyen düzgün sınırlı kitleler biyopsi gerektirirler. Lezyon diğer bulgular ile az da olsa malignite yönünden kuşku taşımaktaysa biyopsi düşünülmelidir (BI-RADS 4).[10] Gereksiz cerrahi eksizyonu da minimale indirmek için keskin iğne biyopsisi yapmak daha iyi olacaktır. Yine fibroadenom ve filloides tümör ayrımını İİAB ile yapmak zor olacağı için, bunlarda da keskin iğne biyopsisi yapmak gerekir.[1-3]

Eksizyonel biyopsinin skar dokusu gelişimi, kozmetik deformite, meme duktal sisteminin hasara uğratılması, mamografik incelemenin zorlaşması (yapısal distorsiyon, deri kalınlaşması, fokal dansite artışı) gibi dezavantajları nedeniyle dondurma (kriyo ablasyon) ve perkutanöz vakumlu aspirasyon gibi teknikler geliştirilmesine karşın, bunlar yaygın olarak kullanılmamaktadır.[1,3]

Juvenil fibroadenom, adölesan (10-18 yaş) çağda ortaya çıkar ve hızlı büyüme eğiliminde olur. Hem epiteliyal hem de stromal elemanlardan zengindir. Çoğul olabilir. Eğer büyürse (>5 cm) küçük bir insizyonla sadece kitle çıkartılır ve kozmetik deformite oluşmaz. Çıkarıldıktan sonra da nükslerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.[2,11]

Dev fibroadenom: Büyüklüğü 5 cm üzerinde olan fibroadenomlara bu ad verilir. Afrika kıtasında daha çok görülür. Filloides tümörle ayrımı yapmak problem yaratır. Genellikle hem hasta hem de hekim tarafından çıkarılma eğilimi vardır.[1,3,11]

Kompleks fibroadenom tanısı, ancak histopatolojik inceleme sonrası konur. Sklerozan adenozis, duktal epiteliyal hiperplazi, epiteliyal kalsifikasyon ve papiller apokrin değişiklikler içerir. Etraf dokuda multisentrik proliferatif değişiklikler ile birlikte ve ailesel risk faktörü taşıyan kadınlarda minimal meme kanseri riskinde artışa neden olacağı (kesin kanıtlar olmasa bile) daha kabul görmektedir.[1-4]

KAYNAKLAR

1. Saydam S (çev.), Meme kitleleri. Terzi C (çeviri editörü). Probleme dayalı öğrenim yaklaşımıyla temel cerrahi bilimler. 1. baskı İzmir: Dokuz Eylül Yayınları;2002 p 347-63.
2. Tafra L. Management of benign breast lesions. In :Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN eds.Advanced therapy of breast disease. 2 nd ed. London: BC Decker Inc;2004. P 50-57
3. Chagpar AB. Overview of benign breast disease 2010. Available from: URL: http:// www.uptodate.com.
4. Singh B. Pathology of breast disoerders. In: Spear SL, Willey SC, Robb GL eds. Surgery of the breast .2 nd ed. Philadelpia: Lippincott Williams & Wilkins Inc;2006. P. 66-81.
5. Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, de Paredes ES, Trivedi A. Fibrous lesions of the breast: imaging-pathologic correlation. Radiographics. 2005 Nov-Dec;25(6): 1547-59.
6. Sickles EA. Management of probably benign lesions of the breast. Radiology. 1994;193(2):582-3.
7. Sickles EA. Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. Radiology. 1994;192(2):439-42.
8. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology. 1995;196(1):123-34.
9. Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. : In Kaiser WA. Signs in MR-Mammography. 1 st ed. Springer – Verlag Berlin Heidelberg. 2008. P. 44-45
10. American Collage of Radiology. Breast imaging raporting and data system (BI-RADS).4. edition.Reston (VA): American College of Radiology; 2003.
11. Drutz JE, Middleman AB. Overwiew of breast masses in children and adolescents 2010. Available from: URL: http:// www.uptodate.com.

Bölüm 8 İntraduktal Papillom

Dr. Mehmet Ali Koçdor, Dr. Merih Güray Durak

Memenin papiller neoplazileri, duktal sistem içerisinde benign, atipik ve malign birçok alt türleriyle birlikte, bir dizi makroskopik ve mikroskopik lezyon grubunu kapsamaktadır. Bu morfolojik spektrum içerisinde soliter papillom, multipl intraduktal papillomlar (papillomatozis) bunların atipik hiperplazili ya da atipisiz hiperplazi içeren formları, benign papiller neoplaziler olarak adlandırılır.[1] Malign papiller lezyonlar: papillom'dan gelişen in situ duktal karsinom (DKİS), papiller DKİS, intrakistik papiller karsinom, solid papiller karsinom ve intrakistik papiller karsinomdan gelişen invaziv karsinom şeklinde sınıflandırılmaktadır.[2] Genel olarak oldukça iyi prognozları olan bu malign tümörler, bu bölümün anlatımı dışında yer almaktadır.

Benign papiller neoplaziler, memede biyopsi yapılan tüm lezyonların %1-5'ini ve tüm benign meme lezyonlarının da %10'dan azını oluşturmaktadır.[2,3] Her bir histolojik tür farklı derecede kanser geliştirme riskine sahip olduğu gibi, birkaç duktal sistemde çok sayıda olabilir. Bu nedenle lezyonların tam olarak çıkarılması, tanısal olduğu kadar tedavi açısından da anlam taşımaktadır. Çoğu zaman küçük boyutta olduklarından, lezyonların görüntülenmesinde, eksizyonunda ve hatta takibinde önemli zorluklar vardır.

KLİNİK BULGULAR

Özellikle areloya yakın ya da başka bir deyişle major süt kanallarında lokalize olan soliter papillomlarda ana semptom, patolojk meme başı akıntısıdır. Palpasyon bulgusu genellikle saptanmaz. Yaygın kabul görüldüğü üzere, tek memede, tek bir kanal sisteminden gelen, spontan nitelikte, çoğunlukla da seröz, serözanjinöz veya hemorajik akıntılar "patolojik" nitelik olarak kabul edilmektedir.[5,6] Tüm patolojik meme başı akıntılarının %40-70'ini papiller neoplaziler oluşturmaktadır.[6,7] Papillom tanısı alan olguların da yaklaşık yarısında, kanlı-patolojik meme başı akıntısı gelişmektedir.[8] Görüntüleme tekniklerinde saptanamayan, patolojik meme başı akıntılarında da hemen hemen benzer oranlar söz konusudur. Örneğin, Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılan bir araştırmada "patolojik" meme başı akıntısı ile başvuran ve palpasyon bulgusu vermeyen olguların %42'sinde standart görüntüleme tekniklerinde bulgu saptanmamıştır. Cerrahi explorasyon uygulanan bu olguların da %44'ünde papiller neoplazi saptanmıştır.[9]

Bu lezyonlar makroskopik olarak, meme başından 5 cm'lik mesafede ve genişlemiş bir duktus içerisinde, birkaç mm'lik oval kitleler şeklinde gözlenir. Buna karşın, derin ve periferik yerleşimli papillomatoz lezyonlar, daha az semptom verirler. Ancak büyük boyutlara ulaştıklarında (>2 cm) palpasyon bulgusu belirginleşir.[2,10] Bu tipte lezyonlar tarama mamografilerinde, ultrasonografide ya da meme-MR incelemelerinde de sıklıkla saptanmaktadır. Çok daha nadiren başka amaçlı biyopsilerde rastlantısal olarak saptanmaktadır.[11]

Soliter intraduktal papillomlar, gerçekte çok nadir lezyonlar değildir. Örneğin 800 olguluk bir otopsi serisinde %1,6 oranında duktal papilloma rastlanmıştır.[12] Hemen her yaş grubunda gözlenmekle birlikte, sıklıkla 40-55 yaşlarında görülürler. Daha yaşlı hasta grubunda, tek bir genişlemiş duktal segmentte birkaç ayrı papillom görülebilmektedir.[10] Bilateral görülme sıklığı oldukça düşüktür. Haagensen'in[13] 173 olguluk serisinde, sadece 7 olguda (6 sı farklı zaman diliminde) bilateral lezyona rastlanmıştır.

Papillomatozis ise, biraz daha genç hasta grubunda ve soliter papillomlara göre 7-8 kat daha nadir gözlenmektedir.[10] Bu olgularda karsinom gelişme sıklığı, soliter papillomlardan yüksektir. Jüvenil papillomatozis ya da 'İsviçre peyniri hastalığı' denilen bir alt tür, 30 yaş altında ve ortalama 20 yaş civarında gözlenmektedir. Bu olgular, meme başı akıntısından çok, sınırları belirgin olmayan kitle ile kliniğe başvurmaktadır. Mültikistik kitleler şeklinde görülür. Apokrin metaplazi, skleroze adenozis, radiyal skar, fibroadenomatoid nodül gibi proliferatif lezyonlar sıklıkla eşlik eder. Juvenil papillomatozlu olguların yaklaşık %25-58'inde ailede meme kanseri öyküsü vardır.[10,11]

GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

Soliter papillomlar, genellikle konvansiyonel **mamografik incelemede** bulgu vermezler. Görünür kitle formuna ulaştıklarında, basit kistten biraz daha yoğun, oval, düzgün sınırlı nodüller şeklinde gözlenirler. Bu lezyonlara kümeleşmiş mikrokalsifikasyonlar eşlik edebilir. Dijital mamografi, heterojen ve dens meme yapısında daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir.[14]

Galaktografi, meme başı akıntısı olan olguların görüntülenmesinde kuşkusuz en önemli seçeneklerden birisidir. Özellikle lezyonların çokluğunu, derinliğini belirlemekte ve fizik muayenede farklı lokalizasyonlardan patolojik akıntı gözlendiğinde oldukça yararlı görüntüleme bilgileri sağlamaktadır.[9] Soliter papillomalar 'ani kesilme' bulgusu gösterirken; kistik genişlemeler içerisinde doluş defektleri şeklinde de bulgu verebilmektedir.

Ultrasonografi, palpabl kitle varlığında oldukça yararlıdır. İntrakistik kitle ya da intraduktal solid kitle şeklinde bulgu yaygındır. Lezyonlara, duktal dilatasyonlar ve kalsifikasyonlar eşlik edebilir.[15]

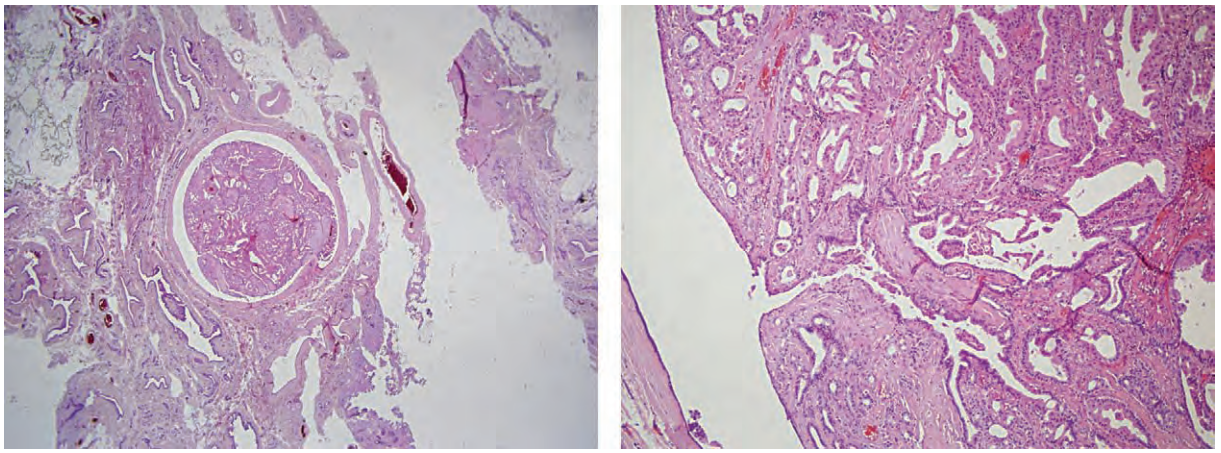
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve son dönemlerde özellikle **MR-galakrografi,** diğer görüntüleme yöntemlerinden belirgin üstünlük göstermektedir. Ancak maliyetinin yüksekliği ve yeterince özgül olmadığından kullanımı yaygınlaşmamıştır.[16]

Duktoskopi ise, son dönemlerdeki en kayda değer gelişmedir. Çapları 0,55-1,2 mm arasında değişen fiberoptik mikro-endoskoplar, lezyonun ve duktal epitelin doğrudan gözlenmesini sağladığı gibi; çalışma kanalları sayesinde insuflasyon, duktal lavaj ve intraduktal neoplazinin endoskopik eksizyonuna izin vermektedir. Lezyonlar çok daha doğru lokalize edilebilmektedir.[17] Periferik ve derin yerleşimli lezyonlarda duktoskopik inceleme güçleşmektedir. Duktoskopik lavajın sitolojik incelenmesinde oldukça tatminkar sonuçlar elde edilmektedir.[18] Yöntemin maliyeti henüz yüksek olup, deneyimler sınırlı düzeydedir.

PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Makroskopik olarak, sıklıkla santralde yerleşim gösteren soliter intraduktal papillomlar birkaç mm'den 2-3 cm'e kadar değişen büyüklüklerde olabilir. Periferal yerleşimli, multipl papillomlardan oluşan tümörler ise tipik olarak 2 cm'in üzerindedir. Papillomlar, yumuşak ya da içerdikleri skleroz derecesine göre sert kıvamda olabilirler. Özellikle büyük lezyonlarda fokal hemoraji ve nekroz odakları görülebilir.[19]

Histolojik incelemede papillomlar, duktus lümenine doğru gelişim gösteren, fibrovasküler stroma içeren, çift sıralı (epitelyal/miyoepitelyal) hücre tabakası ile döşeli çok sayıda dallanan papiller yapılardan oluşurlar. Apokrin değişiklikler, sıklıkla bu lezyonlara eşlik eder (Resim 1A,B). Bazı papillomlarda izlenen stromal aşırı büyüme ve/veya lüminal epitel hiperplazisi, papiller yapıların birleşmesine, dolayısıyla daha kompleks solid papillomlara neden olabilir. Sitolojik atipi içermeyen lüminal epitel hücreleri üst üste dizilim gösterir ve düzensiz yarık benzeri boşluklar oluşturur ise, papillom içerisinde atipisiz hiperlaziden söz edilir. Papillom içindeki atipik hücre proliferasyonu, miyoepitelyal hücre içermeyen monoton duktal epitelyal hücre proliferasyonu olarak tanımlanır. Atipi, periferal papillomlarda santral papillomlara göre daha sıklıkla gözlenmektedir. Bugün, atipik duktal hiperplazi içeren papillom ya da atipik papillomu, duktal karsinoma in situ gelişen papillomdan ayırmak için kullanılan kriterler konusunda görüş birliği yoktur. Tavassoli,[20] atipik hücre proliferasyonu lezyonun üçte birinden azını oluşturan papillomları atipik papillom, üçte birinden fazla olmakla birlikte %90'ından azını oluşturan pa-



Şekil 8-1: Mikroskopik olarak kistik genişlemiş duktus lümeninde, fibrovasküler çatı etrafında epitelyal ve miyoepitelyal hücre proliferasyonu gösteren, dallanan papiller yapılardan oluşan soliter intraduktal papillom (H&E, x20) (**A**), Büyük büyütmede, genişlemiş duktus lümenindeki papillom yapısında apokrin değişiklik gösteren epitel hücre proliferasyonu izlenmektedir (H&E, x200) (**B**).

pillomları ise papillom içerisinde karsinom gelişimi şeklinde değerlendirmektedir. Page ve ark.[21] ise atipik hücre proliferasyonu 3 mm'den küçük lezyonları papillom içinde gelişen atipik duktal hiperplazi, 3 mm'den büyük lezyonları papillom içinde gelişen duktal karsinoma insitu olarak değerlendirmektedir. Atipi içermeyen intraduktal papillomlar, hafif derecede artmış invaziv meme karsinomu gelişme riski gösterirler. Çeşitli çalışmalarda bu risk, çevre meme dokusunda eşlik eden proliferatif değişiklikler bulunup bulunmamasına bağlı olmak üzere %0.4 ile %8 arasında değişmektedir.[20,22-24] Atipik papillom bulunan kadınlarda invaziv karsinom gelişme riski ise, atipi içermeyen papillomu bulunan kadınlara göre yaklaşık 4 ile 7.5 kez artmıştır.[21,23-25]

Papillom içerisindeki miyoepitelyal hücreler, immunhistokimyasal boyama ile gösterilebilir. Miyoepitelyal hücreler düz kas aktini, p63, kalponin, miyosin ağır zinciri, CD10 ve sitokeratin 5/6 gibi immünboyalar ile pozitif boyanma gösterirler. Bunlar içerisinde p63 nükleer, diğerleri ise sitoplazmik boyanma göstermektedir. Papillom içindeki atipik hiperplazinin değerlendirilmesinde, immunhistokimyasal olarak şüpheli bölgede miyoepitelyal hücrelerin bulunmadığının gösterilmesi, tanısal açıdan değerlidir.[19]

Palpabl meme lezyonlarında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), özellikle uygun fizik muayene ve mammografi ile birlikte değerlendirildiğinde (üçlü test) yüksek sensitivite ve spesifisitesi olan bir yöntemdir. İntraduktal papillom olgularında, yayma preparatlarda tipik olarak benign görünümlü hücrelerden oluşan ve fibrovasküler çatı içeren üç boyutlu papiller kümelerin yanı sıra, değişen miktarlarda stromal, apokrin, inflamatuvar hücreler ve histiyositler izlenir. Yaymalarda monoton hücre popülasyonunun bulunması, duktal karsinoma insitu içeren bir papillom ya da intrakistik non-invaziv papiller karsinom olasılığını düşündürür. Ancak, İİAB papillomda karsinom gelişimini güvenli bir şekilde ayırt edemediği için, tanısal amaçlı kor iğne biyopsileri daha çok tercih edilebilir. Kor iğne biyopsi ile eksizyonel biyopsi sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda kor iğne biyopside atipi içermeyen papillom tanısı verilen olgularda bile, sonraki eksizyonel biyopsi spesimenlerinde %5 ile %15 arasında intraduktal ya da invaziv karsinom saptanmıştır.[19]

TEDAVİ

Patolojik meme başı akıntısı varlığında, akıntının kaynağı durumundaki lezyon ya da lezyonların eksizyonu tanısal olduğu kadar, hastada rahatsızlık yaratan akıntı semptomunun da ortadan kalkmasını sağlar. Bu işlem öncesinde dikkatli bir fizik muayene ile akıntının geldiği duktal sistemi belirlemek çok önemlidir. Areola kenarında akıntıyı uyaran basınç noktası, saat kadranı olarak kaydedilir. Akıntı, palpasyon bulgusu veren ve radyolojik değerlendirmelerde de doğrulanan soliter bir oluşumdan kaynaklanıyorsa klasik cerrahi eksizyon yeterli olacaktır. Ancak çoğu zaman, memede palpabl kitle saptanmaz. Bu durumda etkilenen duktal sistem, duktusun izole eksizyonu (microdochectomy), ana kanal eksizyonu (major ductal excision) ya da özellikle papillomatozis öngörülen olgularda segment eksizyonu (ductolobular segmentectomy) yöntemleriyle çıkarılır. Bu işlemler genel olarak "sub-areolar explorasyon" olarak adlandırılabilir. Hedef, genişlemiş ve lezyon içeren duktal ağacı, geride lezyon kalmayacak şekilde, dikkatli bir diseksiyonla tamamen çıkarmaktır. Özellikle genç hasta grubunda uygulanan duktal cerrahi, ilerideki emzirme fonksiyonunu etkileyeceğini göz önüne alınarak planlanmalıdır.[8,26]

Akıntı semptomu olmayan olgularda, radyolojik kuşku varlığında görüntüleme eşliğinde stereotaktik biyopsi, vakumlu biyopsi ya da işaretli eksizyon (iğne tel yöntemi ya da ROLL- radioguided occult lesion localization) alternatifleri düşünülebilir. Vakumlu biyopsi teknikleri (örneğin Mammotom) ile 1 cm'den küçük lezyonların total eksizyonu yapılabilmektedir.[27]

Son dönemlerde geliştirilen duktoskopik eksizyon ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmektedir.[17] Özellikle soliter, ana kanal papillomlarında iyi bir seçenek oluşturmaktadır. Ancak, periferik yerleşimli ve papillomatozisli olgularda kullanım oldukça kısıtlıdır.

KAYNAKLAR

1. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papilllary neoplasms of the breast. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:893-907
2. Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast. Adv Anat Pathol 2007;14(2):108-119
3. Mercado CL, Hamele Bena D, Singer C et al. Papillary lesions of the breast: Evaluation with sterotactic directional vacuum assisted biopsy. Radiology, 2001; 221:650-655
4. Liberman L, Bracero N, Vuolo MA, et al. Percutaneous large core biopsy of papillary breast lesions AJR Am J Roentgenol, 1999;172: 331-337
5. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SA, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. J Am Coll Surg 2003;196:354-364
6. Hussain AN, Policarpio C, Vincent MT. Evaluating nipple discharge. Obstet Gynecol Surg 2006;61: 278-283
7. Dietz JR, Cowe JP, Grundfest S, et al. Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patient with pathologic nipple discharge. Surgery 2002;132:582-587.
8. Al Sarakbi W, Worku D, Escobar PF, Mokbel K. Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. Int Semin Surg Oncol 2006;3:1-8
9. Kocdor MA, Sevinc AI, Canda T, et al. Pathologic nipple dischargein patients with radiologically invisible mass: Review of 28 consecutive sub-areolar explorations. Breast J 2009;15(3):230-235

10. Nipple discharge. In Benign Disorders and Diseases of the Breast. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM (Eds). Third edition. Elsevier, China, 1990, p205-225
11. Ibarra JA. Papilary lesions of the breast. Breast J 2006;12(3):237-251
12. Sandison AT. An autopsy study of the human breast. National Cancer Institute Monograph No:8, US Dept Health, Education and Welfare, 1962
13. Haagensen CD. Diseases of the Breast. 3rd Edition. Philadelphia: WB Saunders; 1986
14. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. The digital mammographic imaging screening trial (DMIST) investigators group: Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer. N Engl J Med 2005
15. Ganesan S, Karthik G, Joshi M, Damodaran V. Ultrasound spectrum in intraductal papillary neoplasms of breast. Brit J Radiol 2006;79:843-849
16. Kramer SC, Rieber A, Gorich J, et al. Diagnosi of papillomas of the breast: value of magnetic resonance mammography in comparison with galactography. Eur Radiol 2000;10(11): 1733-1736
17. Mokbel K, Escobar PF, Matsunaga T. Mammary ductoscopy: Current status and future prospects. Eur J Surg Oncol 2005;31:3-8
18. Matsunaga T, Ohta D, Misaka T, et al. Mammary ductoscopy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. Breast Cancer 2001;8:13-21
19. Rosen PP, ed. Papilloma and related benign tumors. In: Rosen's Breast Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.85-100.
20. Tavassoli FA, ed. Papillary lesions. In: Pathology of the Breast. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1999. p.325-54.
21. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. Cancer 1996;78:258-66.
22. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-51.
23. Ibarra JA. Papillary lesions of the breast. Breast J 2006;12:237-51.
24. Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM, et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. Am J Surg Pathol 2006;30:665-72.
25. Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. Adv Anat Pathol 2007;14:108-19.
26. Abe R. The operative management of intraductal papilloma of the breast. Japanese J Surg 1990;20(2): 240-245
27. Dennis MA, Parker S, Kaske TI, et al. Incidental treatment of nipple discharge caused by benign intraductal papilloma through diagnostic mammotome biopsy. Am J Roentgenol 2000;174(5):1263-1268

Bölüm 9 Jinekomasti

Dr. Ali İbrahim Sevinç

GİRİŞ

Jinekomasti, erkek meme dokusunun fizyolojik yada patolojik nedenlerle iyi huylu proliferasyonu ve kadın memesine benzer bir görünüm kazanmasıdır.[1] Gyne (kadın) ve mastos (meme) kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Genellikle fizik muayenede meme başının altında palpabl bir kitle olarak tespit edilir. Diğer klinik özellikleri ise; areola çapında artış, erkek toraks profilini bozan meme hacminde artış, anormal inframamarian katlantı varlığı, meme ucu-areola kompleksinin inframamarian katlantı ya da daha aşağıya sarkması ve memeler arasında asimetrinin olmasıdır.[2]

Jinekomasti genellikle çocuklukta, ergenlikte ve ortaileri yaştaki erkeklerde görülür. Psödojinekomasti, genellikle şişman erkeklerde görülür ve glandular proliferasyon olmaksızın yağ birikimi ile karakterlidir. Jinekomasti, az görülse de, mutlaka meme karsinomundan ayırd edilmelidir. Erkekte meme kanseri, daha az görülür. Genellikle tek taraflı olur. Meme bası çevresinden daha sık olarak diğer lokalizasyonlarda yerleşir. Kitle serttir ve sıklıkla meme basında akıntı, çekinti ve aksiller lenfadenopati ile birliktedir.[3]

Meme büyümesine sebep olan daha nadir diğer durumlar nörofibrom, lenfanjiom, hematom, lipom ve dermoid kistlerdir.

PATOGENEZ

Jinekomastinin esas nedenleri, androjen üretiminde azalma, östrojen üretiminde artma veya artmış östrojen prekürsörleridir. Androjen reseptör blokajı ve androjenlerin seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanmasındaki artış ise diğer nedenlerdir.

Erkek ve kadın memesinin glandüler dokusu, hormonal uyarıya yanıt farkı göstermemektedir. Glandüler proliferasyon ve duktal diferansiyasyon miktarı, hormonal uyarının süresi ve devamlılığı, hormonal ortam ve meme dokusunun duyarlılığı gibi bireysel etkenlere bağlıdır.

Östrojenler, duktal epitelyal hiperplaziyi, duktus uzaması ve dallanmasını, periduktal fibroblastların proliferasyonunu ve vaskülarite artışını uyarırlar. Erkek ve kadın memesinde östrojen ile karşılaşma sonrası histolojik görünüm birbirine benzerdir. Fark olarak kadınlarda; luteal faz progesteronu, erkeklerde görülmeyen asiner gelişimi meydana getirir.[4]

Jinekomasti ile ilişkili değişkenliklere östrojenin uyarıcı etkisi ile androjenin inhibe edici etkisi arasındaki dengesizliğin sebep olduğu düşünülmektedir.[5,6]

Östrojen androjen dengesini sağlayan faktörler:

- Plasenta, adrenal bezler ve testislerde steroid ve prekürsörlerinin üretimi
- Yağ dokusunda olduğu gibi ekstraglandular androjen-östrojen dönüşümü
- SHBG nin dolaşımdaki konsantrasyonu
- Hormon hedef hücrelerinin yanıt yeteneği

Gebelik

Gebelik sırasında plasenta dehidroepiandrosteron ve dehidroepiandrosteronsulfatı östron ve östradiol'e dönüştürür. Bu ikisi fetal dolaşıma katılarak memenin glandular proliferasyonunu uyararak geçici yenidoğan jinekomastisine sebep olurlar.

Erkeklerde Östrojen

Yetişkin erkeklerde testislerden dolaşımdaki testosterunun %95'i, östradiolun %15'i ve östronun %5'ten azı direkt olarak salgılanır. Adrenal bez tarafından salgılanan ana androjen androstenadion'dur. Dolaşımdaki östradiol ve östronun çoğunluğu testesteron ve andrestenadionun ekstraglandular değişimi ile oluşur. Bu dönüşüm karaciğer, deri, yağ dokusu, kas dokusu, kemik ve böbrek gibi aromataz enzimi içeren dokularda meydana gelir. Aynı zamanda testesteron ile androstenadion, östradiol ile östron arasında 17 hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi aracılığı ile dönüşümlerde olur.[4,7,8]

SHBG (Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin)

Dolaşıma katılan androjen ve östrojenlerin çogu SHBG'e sıkı, albumine gevsek olarak bağlanır. SHBG androjenlere östrojenlere göre daha yüksek afinite gösterir. Bu da östrojenlerin SHBG den dolaşıma daha kolay salınmasına neden olur. Zayıf olarak bağlı veya bağlı olmayan androjen ve östrojenler hedef hücrelerde hormon etkisinin oluşmasına sebep olur.[9,10]

Östrojen Androjen Dengesizliği

Serbest östrojenlerde artış, serbest androjenlerin endojen üretiminde azalma, serbest östrojen/serbest androjen oranında artış, androjen duyarsızlığı veya östrojen benzeri etki gösteren ilaç alımı östrojen-androjen dengesizliğine yol açabilir. Jinekomastili bazı hastalarda dolaşımda normal androjen konsantrasyonları varken meme dokularında artmış östrojen duyarlılığı mevcuttur. Bu meme dokusunun kendisinde androjenlerin östrojenlere artmış aromatizasyonunu yansıtıyor olabilir. Jinekomastide pubik bölge deri fibroblastlarında artmış aromataz aktivitesi saptanmıştır.[11]

JİNEKOMASTİ SEBEPLERİ

Fizyolojik Jinekomasti

Genellikle çocuklarda ve ergenlik döneminde görülür. Çoğu vakada kendiliğinden çözüme ulaşan bir durumdur.[12]

Yenidoğan Dönemi

Bu dönemdeki jinekomastinin %60-90'ının sebebi anne karnında maruz kalınan yüksek östrojen miktarıdır.[13] Doğum sonrası jinekomasti 2-3 hafta içinde geriler.

Ergenlik Dönemi

İkinci pik ergenlik esnasında görülür. Görülme sıklığı %4-69 arasında değişir.[12,14-19] Bu geniş aralığın sebebi normal subareolar glanduler doku, gözlemci farklılıkları ve daha önemli olarak değerlendirilen ergenlerdeki yaş dağılımı arasındaki farklılıklardır. Jinekomastisi olan ergenlik dönemindeki çocuklar ile normal çocuklar karşılaştırıldığında; testosteron, östradiol, östron veya gonadotropin düzeylerinin aynı olduğu birçok çalışmada görülmüştür.[15,17,20,21] Bununla beraber bazı çalışmalarda jinekomasti gelişen çocuklarda, ergenliğin başlangıcında östradiol konsantrasyonunda geçici yükseklik olduğuda gösterilmiştir.[15] Bu çocuklardaki östradiol seviyelerindeki değişikliğin sebebi adrenal androjenlerin östrojene dönüşümündeki artışa bağlı olarak 24 saatlik östradiol konsantrasyonunda kesin artışlar olabilir.[18,22] Adrenal androjen sekresyonu hipotalamik-pituiter-gonadal yolun (gonadarş) olgunlaşmasından önce ve bundan bağımsız olarak adrenarş sırasında artar.

Ergenlik döneminde, serum östradiol konsantrasyonları testosteron konsantrasyonundan önce erişkin düzeyine ulaşır. Buna bağlı olarak ergenlik jinekomastisinin sebebi olarak östrojen/androjen oranındaki geçici dengesizlikde gösterilebilir.[18,21,23,24]

Ergenlik jinekomastisi genellikle 10-12 yaş arasında başlar, 13-14 yaşta pik yapar. Tanner evrelemesi 3 ve üstüdür. Başlangıçtan itibaren 6 ay-2 yıl arasında kendiliğinden düzelir, genellikle 18 ay içinde geriler. Bazı durumlarda dirençli ergenlik jinekomastisi olarak erişkin dönemlerede uzanabilir. 17 yaş sonrası direnç nadirdir.

Erişkinlik Dönemi

Üçüncü pik orta ve ileri yaştaki erkeklerde görülür. En yüksek görüldüğü dönem 50-80 yaşları arasıdır. %24-65 oranında etkilenme görülür.[23,25-29]

Erişkin hastalarda ise jinekomastinin sebepleri şunlar olabilir:[12]

- Dirençli ergenlik jinekomastisi %25
- İlaçlar %10-25
- Herhangibir anormallik tespit edilemeyen durumlar %25
- Siroz veya malnütrisyon %8
- Primer hipogonadizm %8
- Sekonder hipogonadizm %2
- Testis tümörleri %3
- Hipertiroidizm %1.5
- Kronik böbrek yetmezliği %1

Patolojik Jinekomasti

Neoplazmlar

Testiküler Tümörler

Testiküler tümörlerin %95'ini germ hücreli tümörler oluşturur Bu tümörlerin başlangıcında %2.5-6 arasında hastada jinekomasti gözlemlenir.[30] Jinekomasti human koryonik gonadotropinin (hCG) koryokarsinomdan veya tümördeki trofoblastik hücrelerden salgılanmasıyla bağlantılıdır.

hCG'nin yüksek düzeyleri testislerde 17,20-liyaz ve 17-hidroksilaz aktivitelerini düzenleyen sitokrom p450c17 enziminin, leydig hücre disfonksiyonu yüzünden inhibe edilememesinden kaynaklanır.[31] hCG ayrıca androjen prekürsörlerini östron ve östradiole çeviren leydig hücre aromataz aktivitesini uyarır. Net sonuç ise östradiol düzeyinde testosteron üretimine göre rölatif bir artıştır.

Jinekomasti, tümörün teşhisi esnasında zayıf bir belirtidir. Başarılı bir cerrahi tedavi, kemoterapi veya radyasyon tedavisinden sonra da %15 oranında görülebilir, fakat sağkalım üzerine etki etmez.[32,33]Bu tür jinekomasti kemoterapi veya radyasyona sekonder hipogonadizm se-

bebi ile oluşur ve serumda hiç hCG bulunmaz. Genellikle bir yıl içerisinde kendiliğinden düzelir.[33]

Jinekomasti ayrıca tüm testis tümörlerinin %2 sini oluşturan leydig hücreli tümörlere sahip hastaların %20-30 unda görülebilir.[34] Bu tümörler 6-10 yaşlarında erken ergenliğe girmiş çocuklar ile 26-35 yaşlarında testiküler kitle, jinekomasti, impotans ve libido kaybı şikayeti ile gelen erişkin hastalarda görülür. Bu tümörlerin yaklaşık %10 u malignndir. Leydig hücreli tümörler, artmış miktarda östradiol salgılarlar ve androjen prekürsörlerini östrojene aromatize ederler.[35,36] Erişkinlerde artmış östradiol düzeylerinin gonadotropin salgısını inhibe ederek sekonder hipogonadizme yol açması sonucu testosteron üretimi azalır.

Testisin sertoli hücreli tümörlerinde artmış aromataz aktivitesi olur. Böylece androstenedionun, östron ve östradiole çevrilmesi sonucunda jinekomasti ve feminizasyon oluşur. Bu tümörler otozomal dominant olan Peutz-Jegher's sendromu ve Carney kompleksinin sporadik olarak veya manifestasyonu sonucu olarak çıkabilir.

Feminizan Adrenakortikal Tümörler

Oldukça nadir görülen, vakaların %75'i malign ve ortalama 1.5 yıllık sağkalım oranları olan tümörlerdir. 52 hastalık bir seride %98 oranında jinekomasti, %58 oranında palpabl tümör ve %50 oranında testiküler atrofi olduğu görülmüştür.[37] Dehidroepiandrostenedion sülfat,17-hidroksiprogesteron ve östradiolün serum düzeyleri artmışken, total ve serbest testosteron düzeyleri azalmıştır. Üriner 17-ketosteroid düzeyi genellikle belirgin derecede artar. Gonadotropin düzeyleri ise genellikle normal veya düşüktür. Tümör tarafından östrojenlerin artmış sekresyonu ve adrenal androjenlerin periferal aromatizasyon ile östrojene dönmesinin birleşimi sonucunda jinekomasti oluşur.

Ektopik hCG Salgılanması

Nontrofoblastik neoplazmların %18'inde, immunreaktif hCG serum düzeyinde artış gözlenir.[38] hCG düzeyi genellikle ılımlı olarak yükselir ve hastaların çoğunda biyolojik olarak aktif olan hCG'nin serbest beta alt grubu, biyolojik olarak aktif intakt moleküle göre arttığı için kliniğe hCG'nin artışına yönelik bulgu yansımaz. Bununla beraber birkaç istisnai durum vardır:

- hCG salgılayan hepatoblastomalar nedeni ile çocuklarda erken ergenlik olabilir.[38]
- Erişkinlerde akciğerin büyük hücreli karsinomu, mide kanseri, renal hücreli karsinom ve bazen hepatomalarda jinekomasti ve serum hCG düzeylerinde belirgin yükseklikler görülebilir.

Jinekomastinin patogenezi testisin hCG salgılayan germ hücreli neoplazmı ile benzerdir.

Erkek Hipogonadizmi

Primer Hipogonadizm

Klenifelter sendromu gibi konjenital bir anomaliye bağlı olabileceği gibi, testosteronun biyosentetik yolunda oluşan enzimatik bir defekte veya testiküler travmaya, enfeksiyona, infiltratif bozukluklara, vasküler yetmezliğe ve yaşlılığa bağlı oluşabilir. Testosteron oluşumundaki azalma nedeniyle serum testosteron konsantrasyonunda azalma ve bunu telafi etmek için LH salgısında artış olur. LH düzeyindeki artış, 17-20- liyaz ve 17 hidroksilaz aktivitelerinde inhibisyonla birlikte leydig hücrelerinde uyarılmaya ve testosteronun östradiole aromatizasyonunda artışa sebep olur. Net sonuç ise testosteron sekresyonuna göre östradiolün daha fazla artmasıdır.[30]

Sekonder Hipogonadizm

Hipotalamik veya pituiter anormallikler sonucu oluşur ve jinekomasti ile bağlantılı olabilir. Bu hastalarda testislerden düşük testosteron oluşum oranı ve düşük östradiol oluşumuna yol açan LH yetersizliği vardır. Bununla beraber adrenal korteks ekstraglandüler dokuda aromatize edilecek östrojen prekürsörlerini üretmeye devam eder ve sonuçta östrojen/androjen dengesizliği oluşur.

Hiperprolaktinemili erkeklerde, prolaktinin gonadotropinlerin salgılanmasını azaltıcı etkisi sebebi ile sekonder hipogonadizme yol açarak jinekomasti gelişebilir. Prolaktin meme dokusunda süt üretimini uyarır fakat tek başına jinekomastiye yol açmaz.

Aşırı Aromataz Sendromu

Ailesel ergenlik öncesi jinekomasti, aromataz aktivitesinin artması sonucu aşırı östrojen salgılanmasına neden olan nadir bir durumdur. Bu bozukluk p450 aromataz geninin (CYP19) heterozigot bozukluklarına veya polimorfizmine bağlıdır. Otozomal dominant olarak kalıtılır.[39-43]

Jinekomastinin diğer sebeplerine bağlı tedavilerinde sınırlı başarısı olan aromataz inhibitörleri bu bozuklukta kullanılabilir.[43]

Androjen Duyarsızlık Sendromları

Androjenin hedef dokularındaki intraselüler androjen reseptörlerinin defektine veya yokluğuna bağlı olarak oluşan bir grup bozukluktur.[44]

Gerçek Hermafroditizm

Gerçek hermafroditler hem testiküler hemde ovaryan doku barındırırlar. Jinekomasti ovaryan dokudan salgılanan aşırı östrojen sekresyonuna bağlıdır.[45] Buna ek olarak artmış östrojen üretimi, intratestiküler p450c17 aktivitesi kadar LH sekresyonunu da baskılar ve böylece testosteron üretimini azaltır.

Siroz

Sirotik hastalarda jinekomasti %67 oranında görülmekle birlikte aynı popülasyondaki kontrol hastalarından belirgin derecede farklı değildir.[46,47] Androstenedionun adrenal bezlerden artmış üretimi, androstenedionun östrona artmış aromatizasyonu, sirozlu hastalarda jinekomasti gelişmesini açıklayabilir.[48] Buna ek olarak pek çok hasta yüksek dozda spironolakton kullanmaktadır.

Açlık

II. dünya savaşı sonrasında serbest kalan esir Amerikan askerleri üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Bunların %10'nunda açlık sırasında jinekomasti gelişirken, serbest kalıp beslenmeye başladıktan 2-3 ay sonra %5-50 arasında memede hassasiyet, ağrı ve büyüme olduğu görülmüştür.[49] Beslenmeye başlamadan önce %80 impotans, %85 azalmış libido, %73 testiküler atrofi olduğu gözlemlenmiştir.[50]

Açlık sırasında gonadotropin ve testosteron düzeyleri azalırken, adrenal prekürsörlerden normal östrojen üretiminin devam etmesine bağlı olarak jinekomasti gelişimi görülür. Beslenme sırasında gonadotropin artışı, testosteron sekresyonunda ve östradiol üretiminde artışa sebep olarak normal ergenliği taklit eder.[50] Böylece tekrar beslenmeye bağlı jinekomasti gelişen hastaların "ikinci ergenlik" e girdikleri söylenebilir.

Kronik Böbrek Yetmezliği

Jinekomasti hemodiyaliz tedavisi olan hastaların %50 sinde görülür.[51] Jinekomastinin primer sebebi leydig hücreleri disfonksiyonudur. Serum testosteron düzeyleri düşüktür, gonadotropinler artmıştır, ayrıca LH ın metabolik temizlenmesi azalmıştır.[52] Jinekomasti, renal transplantasyondan sonra, gonadal fonksiyonların gelişimi ile ve/veya siklosporin gibi transplantasyon sonrası ilaç kullanımı ile de oluşabilir.

Hipertiroidizm

Graves hastalığına bağlı hipertiroidizmli erkeklerde jinekomasti %25-40 oranında bildirilmekle birlikte sadece bir çalışmada esas görülme sıklığının %10'dan az olduğu söylenmiştir.[53-56] Leydig hücrelerinde testosterona göre artmış östradiol üretimi ile birlikte serum LH düzeyleri genellikle yüksektir. Ayrıca ekstraglandüler dokularda testosteronun östradiole ve androstenedionun östrona artmış aromatizasyonu da olur.[57] Bu durum artmış SHBG konsantrasyonuna yol açar. Serbest testosteron düzeyinin yükselmesine rağmen normal veya düşük olarak görülür. Böylece azalmış serbest androjen düzeyi ve östrojenlerin aşırı üretiminin birleşimi ile jinekomasti oluşur.

Bitkisel Ürünler

Çay ağacı yağı ve lavanta yağı gibi bitki türevli yağlar cilt koruyucu ürünlerde (losyon, sabun ve şampuan) bulunur ve jinekomasti ile bağlantılıdır. Jinekomasti gelişen ergenlik öncesi üç çocukta bu yağları içeren cilt koruma ürünlerinin defalarca kullanıldığı gösterilmiştir.[58] Yapılan in vitro çalışmalarda bu yağların zayıf östrojenik ve antiandrojenik özellikleri olduğu ve kullanımının kesilmesi ile jinekomastinin düzeldiği görülmüştür. Toplumdaki bu komplikasyonun oranı tam olarak bilinmese de bu ürünlere düzenli olarak maruz kalmaktan kaçınılması gerektiğini önerebiliriz.

HAART

Yüksek derecede aktif retroviral tedavi (HAART) alan HIV li erkek hastalarda memenin büyümesi, genellikle lipodistrofiye bağlı lipomasti veya psödojinekomastiye bağlı olur.[59]

İlaçlar

Jinekomasti ile bağlantılı pek çok ilaç vardır (Tablo 9-1). Östrojen ve antiandrojenler gibi ilaçların patofizyolojik mekanizmaları tam olarak aydınlatılmıştır. Bununla beraber spironolakton gibi diğer ilaçlarda mekanizma daha karışıktır. Spironolakton testosteronun, östradiole aromatizasyonunu arttırır, testislerdeki testosteron üretim oranını azaltır, SHBG den testosteronu çıkartır ve böylece onun metabolik temizlenme oranını arttırır. Spironolakton ayrıca androjen reseptörlerine bağlanan antiandrojen gibi davranarak testosteron ve dehidrotestosteronun yerine geçer veya bağlanmasını engeller.[60,61]

Kalp yetmezliği için düşük doz spironolaktonun (25-50 mgr/gün) kullanıldığı plasebo-kontrollü bir çalışmada, endokrin yan etkiler (jinekomasti, meme ağrısı, impotans ve azalmış libido) plasebo grubunda %3 oranındayken, çalışma grubunda %10 oranında saptanmıştır.[62]

Jinekomasti; karaciğer yetmezliği veya aldosteron fazlalığı nedeni ile yüksek doz spironolakton (≥100 mg/gün) alan her erkekte görülür.[63]

Bunun tersine, yeni bir selektif aldosteron antagonisti olan epleronone ile kalp yetmezliği olan 6500 hastada yapılan bir araştırmada; jinekomasti, impotans veya meme ağrısının kontrol grubu ile eşit olduğu görülmüştür.[64]

Tabloda listelenen ilaçlar ile jinekomasti arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır. Varsayılan ilişki epidemiyolojik çalışmalara veya az sayıda hasta üzerinden yapılan çalışmalara dayanmaktadır.[61]

Aynı sınıftaki ilaçlar aynı derecede jinekomastiye sebep olmaz. Kalsiyum kanal blokerleri içerisinde jinekomastiye nifedipin en fazla sebep olurken, diltiazem en az sebep olur.[61,65]

H2 reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri içinse; jinekomasti görülme sıklığı simetidin ve ranitidinde en yüksek iken omeprazolde en düşüktür.[66]

Tablo 9-1: Jinekomasti ile Bağlantılı İlaçlar

Antiandrojenler/Androjen Sentez İnhibitörleri
- Siproteron asetat
- Flutamid, bikalutamid, nilutamid
- Finasterid, dutasterid
- Spironolakton
- Ketokanazol
- Lavanta yağı
- Çay ağacı yağı

Antibiyotikler
- Etiyonamid
- İzoniyazid
- Ketokanazol
- Metronidazol

Antiülser İlaçları
- Simetidin
- Ranitidin
- Omeprazol

Kemoterapötik İlaçlar
- Alkali edici ajanlar
- Metotreksat
- Vinka alkoloidleri
- Kombine kemoterapi
- İmatinib

Kötüye Kullanılan İlaçlar
- Alkol
- Amfetaminler
- Eroin
- Marijuana
- Metadon

Hormonlar
- Androjenler
- Anabolik steroidler
- Koryonik gonadotropin
- Östrojenler
- Büyüme hormonu

Psikoaktif İlaçlar
- Diazepam
- Haloperidol
- Fenotiazin
- Trisiklik antidepressanlar

Diğerleri
- Auranofin
- Dietilproprion
- Domperidon
- Etretinat
- HAART tedavisi
- Metoklopramid
- Fenitoin
- Penisilamin
- Sulindak
- Teofilin

Kardiyovasküler İlaçlar
- ACE inhibitörleri: kaptopril, enalapril
- Amiodarone
- Kalsiyum kanal blokerleri: diltiazem, nifedipin
- Digitoxin
- Metildopa
- Reserpin

Jinekomasti, prostat kanseri sebebi ile östrojen veya antiandrojen tedavi alan hastaların %50'sinde görülür.

İdiyopatik

Erişkinlerde jinekomasti genellikle multifaktöryel sebeplere bağlıdır. Yaş ilerledikçe vücuttaki yağ oranı giderek artar. Yağ dokusu testosteronun, östradiole; androstenedionun östrona ekstraglandüler aromatizasyonunun yapıldığı aktif bir yerdir. Buna ek olarak testislerin yaşlanmasıyla testosteron üretimindeki azalma ile SHBG düzeyindeki artış, serbest testosteron düzeylerinde düşüşe ve LH düzeyinde artışa sebep olur.[67,68] Bu iki faktör "idiyopatik" jinekomastiye sahip olan pek çok hastayı açıklar. Yaşlı erkekler, gençlere göre jinekomastiye yol açabilecek pek çok ilaç kullanırlar.

HİSTOLOJİ

Histolojik çalışmalar etyolojiden bağımsız olarak glanduler proliferasyonun hormonal uyarının süresi ve devamlılığına bağlı olduğunu göstermiştir. Histolojik tablo zamanla değişiklik göstermektedir.

Başlangıçta belirgin duktal epitelyal hiperplazi, proliferasyon ve duktuslarda uzama, stromal ve periduktal bağ dokuda artış ve periduktal inflamatuvar hücrelerde proliferasyon vardır. Ayrıca yaygın periduktal ödem ve stromal fibroblastik proliferasyon görülür. Bu durum jinekomastinin erken veya florid evresidir. Genellikle başlangıçtan sonraki ilk 6 ayda görülür, ağrı ve hassasiyet ile ilişkilidir.[25,69-71]

12 veya daha fazla ay sonra meme dokusu geç evreye girer. Bu evrede duktusların sayısında hafif artış, duktuslarda belirgin dilatasyon var iken epitelyal hücre proliferasyonu çok azdır veya yoktur. Aynı zamanda stroma miktarında artış stromal fibrozis görülür. İnflamatuvar reaksiyon ortadan kalkmıştır. Bu evrede ağrı ve hassasiyet nadirdir.

Geç fibrotik evrede herhangi bir medikal tedavinin belirgin gerileme sağlaması beklenmez. Bu nedenle medikal tedavi erken evrede denenmelidir.

Jinekomastinin Sınıflaması

Sınıf I: Çap ve protrüzyon artışı areolaya sınırlı kalmıştır.

Sınıf II: Tüm meme yapılarının hipertrofisi, meme ucu-areola kompleksi inframamarian katlantıdan yukarıdadır.

Sınıf III: Tüm meme yapılarının hipertrofisi, meme ucu-areola kompleksi inframamarian katlantı hizasında , erkek tüberöz memesi de dahildir.

Sınıf IV: Tüm meme yapılarının hipertrofisi, meme ucu-areola kompleksi inframamarian katlantıdan 1cm den daha fazla aşağıdadır.[72]

JİNEKOMASTİ TEDAVİSİ

Genel Prensipler

Jinekomastinin tedavisi, etyolojisine, devam süresine, şiddetine ve memede hassasiyet olup olmamasına göre değişir. Birçok vakada jinekomasti herhangibir tedavi uygulamaksızın geriler.

Spontan Regresyon

Erişkinlerde ve gençlerde 6 aydan kısa süre önce ani olarak ortaya çıkan jinekomasti genellikle kendiliğinden geriler.[73] Birçok hastada yalnızca takip etmek uygun bir yaklaşımdır.

Ergenlik Jinekomastisi

Genellikle 10-12 yaşları arasında gelişen, 13-14 yaşlarında %65 oranı ile en sık görülme sıklığına ulaşan ve %85-90 oranında 6 ay-2 yıl arasında kendiliğinden gerileyen benign fizyolojik bir durumdur.

Erişkinler

Erişkinlerde jinekomastinin kendiliğinden gerilemesi sık görülür. Bir yayında çeşitli sebeplerden jinekomasti gelişen hastaların %85'inin kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir.[73]

Ağrı genellikle şiddetli değildir. Kıyafetle temas sonucunda çeşitli derecelerde memenin duyarlılığı ve memebaşının hassasiyetine sık rastlanır. Eğer bu durum şiddetli ise erken dönemde medikal tedaviye başlanabilir.

İlaca veya altta yatan tedavi edilebilir bir bozukluğa (hipogonadizm, hipertiroidizm) bağlı olarak oluşan jinekomastide ilaç tedavisi kesilerek ve/veya altta yatan hastalık tedavi edilerek meme muayenesi ile birlikte kontrol uygun tedavi yaklaşımıdır (Tablo 9-2).

Jinekomastinin Devam Süresi

İlk yaklaşımı etkileyecek en önemli faktördür. Histolojik çalışmalar, memedeki glandüler değişikliklerin etyolojiden bağımsız olarak birbirinin aynı olduğunu ve glandüler proliferasyonun genişliğinin uyaranın şiddetine ve süresine bağlı olduğunu göstermiştir. Erken evrede, (ilk 6 ay) zaman içinde histolojik görünüm duktal hiperplazi ve periduktal inflamasyona doğru değişir. Bu zaman içerisinde jinekomasti en fazla semptomatik ve en tedavi edilebilir durumdadır. 12. aydan sonra inflamatuvar reaksiyonun kaybolduğu ve geç fibrozisin oluştuğu görülür.

Geç fibrotik dönemde medikal tedavi çok etki göstermez. Onun için eğer uygulanacaksa erken evrede uygulanmalıdır.

İlaçlardan Uzak Durmak

Jinekomastiden korunma ve tedavi etmek için en basit yol buna sebep olabilecek ilaçlardan uzak durmaktır. Bu ilaçlara bağlantılı riskler değişkendir. Jinekomasti 25 mgr/gün spironolakton alan hastaların %10 nunda oluşurken,[62] ileri evre prostat kanseri için antiandrojen tedavi alan hastaların %50'sinden fazlasında oluşur.

Aynı sınıf ilaçlarda jinekomasti görülme oranı değişir.

- Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve nifedipinde en yüksek sıklıkta görülürken diltiazemde en az sıklıkta görülür.[74]
- H2 reseptör blokerlerinden simetidinde en sık görülürken ranitidinde en az görülür.
- Proton pompa inhibitörlerinden omeprazolde lansoprole göre daha sık görülür.[75]

Tedavi

İzlem

Jinekomasti genellikle kendiliğinden gerilediği için birçok ergen ve erişkin dönemdeki hasta için uygulanan tedaviler kesildikten ve/veya altta yatan hastalıklar tedavi edildikten sonra tek başına izlem ilk seçenektir. Bununla beraber ciddi meme büyümesi sonucu şiddetli ağrısı, hassasiyeti ve/veya rahatsızlığı olan hastalarda medikal tedavi uygulanmalıdır.

Dirençli jinekomastilere de müdahale etmek gerekir. İlaç tedavisi ve memenin glandüler dokusunun cerrahi olarak çıkarılması tedavi seçenekleridir.[76,77] Medikal tedavi jinekomastinin aktif fazında erken evrede etkilidir, fibrotik dönemlerde etki etmez. Fibrotik döneme ulaşıldığında cerrahi tedavi uygulanır.

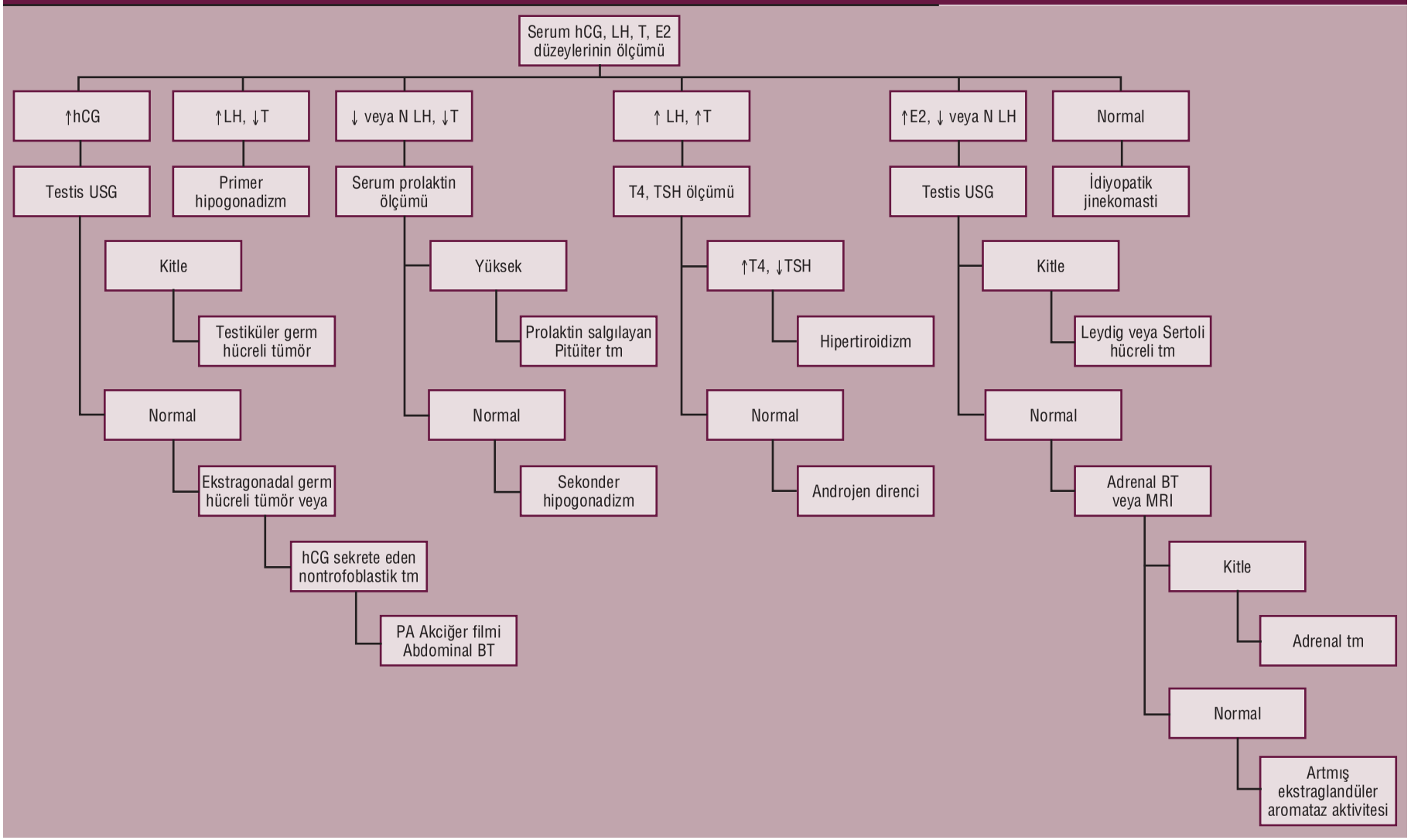
İlaç Tedavisi

Androjenler, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ve araomataz inhibitörleri olarak üç tip ilaç tedavisi denenebilir fakat bunların her biri için klinik çalışma verileri sınırlıdır. Bu ilaçların hiçbiri jinekomastiyi tam olarak geriletmez fakat kısmi gerileme yapar ve hassasiyeti giderir.

Androjenler

Hipogonadal erkeklerde testosteron uygulaması jinekomastiyi düzeltir.[76,78,79] Fakat ögonadal erkeklerde kullanımı testosteronun östrodiole aromatizasyonu sebebi ile jinekomastinin ağırlaşmasına yol açacağı için kullanılmaz. Çeşitli kontrollü olmayan çalışmalarda aromatize edilemeyen androjen olan dehidrotestosteron (DHT) un, jinekomastinin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir ve bazı ülkelerde uygulanmaktadır.[80,81]

Tablo 9-2: Jinekomastinin Değerlendirilmesi



N, Normal; hCG, Human koryonik gonadotropin; LH, Luteizan hormon; T, Testosteron; E2, Östradiol; T4, Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon (Braunstein,GD. N Engl J Med 1993;328:490).

Selektif Östrojen Reseptör Düzenleyicileri

Klinik çalışma verilerinin yetersiz olmasına rağmen tamoksifen ve raloksifen gibi selektif östrojen reseptör düzenleyicilerinin (SERM) jinekomastide adolesan ve erişkinlerde meme volümünü azalttığı görülmüştür. Bununla beraber tam bir meme küçülmesi mümkün olmamıştır.

Ergenlik Jinekomastisi

SERM tedavisi hassasiyetle giden ciddi jinekomastisi olan ergenlik dönemindeki çocuklarda kullanılır. Tamoksifen 10-20 mgr/ gün, raloksifen 60 mgr/gün olarak kullanılır.

Erişkinlerde Jinekomasti

Tamoksifen (günde 2 kez 10 mgr) veya plasebo uygulanan 16 hastalık 2 randomize çalışmanın sonucunda memenin hassasiyetinde ve büyüklüğünde tamoksifen grubunda bir azalma olduğu fakat tam bir gerileme olmadığı saptanmıştır.[82,83] Bu çalışmalarda epigastrik sıkıntı hissi ve bulantı gibi birkaç yan etki bildirilmesine rağmen yan etkilerin minimal olduğu görülmüştür.

Özet olarak SERM'lerin meme dokusunda tam bir gerilemeye yol açamamakla birlikte jinekomastili hastalarda etkili olduğu söylenebilir. SERM'ler içinde ise en çok çalışma yapılan ve daha iyi tolere edilebilen tamoksifen genellikle kullanılır.

Aromataz İnhibitörleri

Teorik olarak aromataz inhibitörlerinin östrojen biyosentezini bloke ederek östrojen-androjen oranını azaltması sonucu jinekomastide etkili olacağı düşünülür.[84] Bununla beraber klinik çalışmalarda bu ilaçların ergenlikte ve prostat kanserli erkeklerde olan jinekomastide önemli bir klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Bunun sebebi bilinmemektedir.

Aromataz inhibitörleri ile ilgili en iyi veri ergenlik jinekomastisi olan 80 çocuk üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır (anastrazol 1 mgr/gün- 6ay kullanılmış).[85] Bu çalışmanın sonucunda, anastrazol ve plasebo grubunda, meme hacmindeki azalma ve hassasiyette rahatlama aynı olarak bulunmuştur.

Bu verilere dayanılarak ergenlik jinekomastisinde aromataz inhibitörlerinin kullanılması önerilmez.

Cerrahi

Cerrahi tedavi spontan olarak veya ilaç tedavisi ile gerilemeyen, önemli derecede rahatsızlık veren, fizyolojik sıkıntı yaratan, 12 aydan uzun süren jinekomastili hastalarda önerilir.[77,86] Bununla beraber, ergenlik dönemindeki hastalarda meme dokusunda tekrar bir büyümeye yol açabileceği için erişkin testis büyüklüğüne ulaşana ve ergenlik dönemi tamamlanana dek cerrahi pek önerilmez.

Cerrahi tedavinin amaçları şunlardır:

1. Toraksın düzleştirilmesi
2. İnframamarian katlantının ortadan kaldırılması
3. Meme ucu-areola kompleksinin doğru pozisyona ve boyuta getirilmesi
4. Deri fazlasının giderilmesi
5. Her iki hemitoraksın ve areolanın simetrisinin sağlanması
6. Skarların gizlenmesi

Cilt eksizyonu, belirgin jinekomastide veya kilo kaybı sonucu ortaya çıkan meme dokusu sarkmasında uygulanır.[86,87,88] Fazla cilt dokusu transvers elips olarak yağ ve glandüler doku ile birlikte çıkarılır. Meme ucu-areola kompleksi tam kat greft olarak alınır ve uygun anatomik pozisyona yerleştirilir. Alternatif olarak meme ucu-areola kompleksi etrafındaki cilt ve kan kaynağı ile kalır ve fazla dokular çıkarıldıktan sonra uygun anatomik pozisyona yerleştirilir.[87]

Bunun dışında eksizyon, liposuction, deri küçültülmesi ameliyatları hastalığın evresine göre uygulanabilinir.[77,86,89]

Cerrahi tedavinin potansiyel komplikasyonları, ciltte oluşabilecek beslenme bozuklukları, kontür düzensizlikleri, hematom-seroma oluşumu, meme ucu-areola bölgesinde hissizlik olabilir.[77,87-91] Bununla beraber deneyimli bir cerrahi ekip tarafından yapılan olgularda bu oran oldukça düşer.[87]

Prostat Kanseri

Erişkin jinekomastisinin en sık sebeblerinden biri prostat kanseri tanısı ile androjenden yoksun bırakılma tedavisinin uygulanmasıdır.

Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri ile kombine antiandrojen tedavi uygulanan hastalarda yaklaşık %15 oranında jinekomastiye rastlanır. Antiandrojen tedavi tek başına uygulandığında daha yüksek dozlarda verildiğinden bu oran %75'lere çıkar.[92]

İlaç tedavisi ve radyoterapi jinekomasti oluştuktan sonra sınırlı fayda sağlar, bu nedenle tedavinin temel amacı jinekomasti oluşmasını engellemek olmalıdır. Koruma için farmakolojik tedavi (antiandrojenler veya aromataz inhibitörleri) veya radyoterapi kullanma stratejileri uygulanmaktadır.[92-94] Veriler tamoksifen kullanımının, RT'nin daha kolay uygulanmasına neden olduğunu ve tamoksifenin androjenik etkisini değiştirme riskinin olmasına rağmen RT'ye göre daha üstün olduğunu göstermektedir.

Tamoksifen

Tamoksifenin antiandrojen bağlantılı jinekomastiden korunmada etkili olduğunu üç klinik çalışma göstermiştir.[94-96] Tamoksifen antiandrojen tedavi sırasında kullanılmalıdır. İlaç kesildikten sonra etkisi devam etmez.[97]

Anastrazol

Anastrazol antiandrojen bağlantılı jinekomastiyi azaltır fakat etkisi tamoksifenden daha azdır.[96]

Radyoterapi

Proflaktik radyoterapi antiandrojen bağlantılı jinekomastiyi tüm erkeklerde değil bazılarında azaltır.[93]

Tamoksifen ve RT

Radikal prostatektomiden sonra tek başına proflaktik radyoterapiye göre tamoksifenle birlikte yapılan konkomitant tedavinin yüksek doz antiandrojen tedavi alan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür.[94,95]

ÖZET

- Jinekomasti histolojik olarak memenin glanduler dokusunun benign proliferasyonu ve klinik olarak meme başından kaynaklanan sert veya lastik kıvamında konsantrik bir kitlenin varlığı olarak tanımlanır. Glanduler proliferasyon olmadan yağ depolanması olarak tanımlanan psödojinekomasti sıklıkla obez erkeklerde görülür.
- Jinekomasti yenidoğanlarda ve ergenlik döneminde yaygındır. Yenidoğanlardaki jinekomastinin %60-90'ının sebebi anne karnında maruz kalınan yüksek östrojen miktarıdır. İkinci pik ergenlik döneminde görülür. Ergenlik dönemindeki erkeklerin yaklasık %65'ini etkiler, vakaların hemen tümünde spontan regresyon görülür.
- Jinekomastinin temel mekanizmaları androjen üretiminde azalma östrojen üretiminde artma veya artmış östrojen prekürsorlerinin östrojene periferal dönüşümünün artmasıdır. Androjen reseptör blokajı ile karşılanmamış östrojen aktivitesinin artması da diğer bir mekanizmadır.
- Jinekomasti ile ilişkili değişkenliklere östrojenin uyarıcı etkisi ile androjenin inhibe edici etkisi arasındaki dengesizliğin sebep olduğu düşünülmektedir.
- Jinekomastinin, meme yağ dokusundaki artışa bağlı olarak oluşan psödojinekomastiden ayırd edilmesi gerekir.
- Buna ek olarak jinekomastinin diğer meme kitlelerinden, özellikle meme kanserinden ayırd edilmesi gerekir.
- Eğer bu ayırım fizik muayene ile yapılamıyorsa mamografi çekilebilir.
- Dikkatli bir öykü alımı, fizik muayene ve birkaç tanısal test ile hastaların çoğunda jinekomasti sebebi anlaşılabilir.
- Eğer hasta gençse ve normal fiziksel ve genital muayene bulguları varsa, bu yüksek oranda ergenlik jinekomastisidir. 6 aylık aralarla yapılacak fizik muayeneler ile bu durumun kalıcı olup olmadığı anlaşılır.
- Hastaya jinekomastiye sebep olabilecek herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı sorulmalıdır.
- Karaciğer, böbrek ve hipertiroidizm (kilo kaybı, taşikardi, guatr, tremor, egzoftalmus) hastalığı semptomları sorgulanmalıdır. Ayrıca hipogonadizm bulguları (impotans, azalmış libido, testis büyüklüğünde değişiklik) de sorgulanmalıdır.
- Abdominal kitle, adrenokortikal karsinomu; testiküler kitle veya testisin büyüklüğünde veya kıvamındaki değişiklikler ise neoplazmı düşündürebilir.
- Eğer jinekomasti yakın zamanda ortaya çıkmışsa veya ağrılı ve hassas ise, klinik değerlendirmede sebep net olarak açıklanmıyorsa, hCG, LH, testosteron ve östradiolün serum düzeyleri ölçülmelidir.
- Yaşlı hastalarda hipogonadizm sık olarak bulunduğu için sabah testosteron düzeyi ölçülmelidir. Eğer düşükse serbest testosteron ve LH düzeyine bakılmalıdır.
- Fizik muayene esnasında ortaya çıkan asemptomatik jinekomastide Tablo 9-2'deki patolojik durumlar araştırılmalıdır.
- Histolojik çalışmalar, etyolojiden bağımsız olarak glanduler proliferasyonun hormon uyarısının süresi ve devamlılığına bağlı olduğunu göstermiştir. Histolojik tablo zamanla degişiklik göstermektedir. Başlangıçta proliferasyon ve inflamasyon ön plandayken sonrasında fibrozis gelişir. Geç fibrotik evrede herhangi bir medikal tedavinin belirgin regresyon sağlaması beklenmez.
- Jinekomastinin tedavisi, etyolojisi, süresi, şiddeti ve memede hassasiyetin olup olmaması gibi birçok faktöre bağlıdır. Jinekomasti 12 aydan uzun sürerse, meme dokusu fibrotik hale gelerek medikal tedavinin etki edemeyeceği bir hal alır.

Ergenlik Dönemi

- Jinekomasti, ergenlik dönemindeki pek çok hastada spontan gerileyeceği için 3-6 ay arası takip önerilir.
- Glandüler dokudan kaynaklanan ciddi meme büyümesi olan ve buna bağlı ciddi ağrı ve hassasiyeti olan hastalarda üç aylık SERM tedavisi önerilir. Raloksifen ile yeterli deneyim olmadığı için tamoksifen (10 mgr/günde iki kez) kullanılır.
- Etkili olmadığı gösterildiği için aromataz inhibitörleri kullanılmaz.

Erişkinler

- Jinekomastisi olan erişkinlerde ilaca bağlı olanlarda ilaç kesilerek ya da altta yatan hipogonadizm, hipertiroidizm gibi hastalıklar tedavi edilerek hasta takibe alınır.
- Sebebi bulunamayan, üç aydan fazla süren, semptomatik jinekomastilerde hassasiyetin giderilmesi için SERM kullanılabilir. Raloksifen ile yeterli deneyim olmadığı için tamoksifen (10 mgr/günde iki kez) kullanılır.
- Etkili olmadığı gösterildiği için aromataz inhibitörleri kullanılmaz.
- Dirençli jinekomastili hastalarda (<1-2 yıl) meme dokusu fibrotik olduğu ve ilaca yanıt vermeyeceği için cerrahi tedavi önerilir.

Prostat Kanserli Hastalar

- İleri evre prostat kanseri sebebi ile yüksek doz antiandrojen tedavi alacak hastalarda jinekomastiden korunmak için tamoksifen önerilebilir.
- Korunma için etkisi olmadığı gösterildiğinden aromataz inhibitörleri önerilmez.

KAYNAKLAR

1. Braunstein, GD. Pubertal gynecomastia. In: Pediatric Endocrinology, Lifshitz, F (Ed), Marcel Dekker, New York, 1996, p. 197.
2. Braunstein, GD. Gynecomastia. N Engl J Med 2007; p.357:1229.
3. Moore, MP. Male breast cancer. In: Diseases of the Breast, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Hellman, S (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996, p. 859.
4. Wilson, JD, Aiman, J, MacDonald, PC. The pathogenesis of gynecomastia. Adv Intern Med 1980; 25:1.
5. Rochefort, H, Garcia, M. The estrogenic and antiestrogenic activities of androgens in female target tissues. Pharmacol Ther 1983; 23:193.
6. Edmondson, HA, Glass, SJ, Soll, SN. Gynecomastia associated with cirrhosis of the liver. Proc Soc Exp Biol Med 1939; 42:97
7. Smals, AG. Gynaecomastia. Neth J Med 1987; 31:47.
8. Weinstein, RL, Kelch, RP, Jenner, MR, et al. Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the normal and abnormal human testis before and after human chorionic gonadotropin. J Clin Invest 1974; 53:1.
9. Rose, LI, Underwood, RH, Newmark, SR, et al. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. Ann Intern Med 1977; 87:398.
10. Grosso, DS, Boyden, TW, Pamenter, RW, et al. Ketoconazole inhibition of testicular secretion of testosterone and displacement of steroid hormones from serum transport proteins. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23:207.
11. Bulard, J, Mowszowicz, I, Schaison, G. Increased aromatase activity in pubic skin fibroblasts from patients with isolated gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64:618.
12. Braunstein, GD. Gynecomastia. N Engl J Med 1993; 328:490.
13. Schmidt-Voigt, J. Brustdruenschwellungen bei mannlichen Jugendlichen des Pubertatsalters (Pubertatsmakromastie). Z Kinderheilkd 1941; 62:590.
14. Nydick, M, Bustos, J, Dale, JH Jr, Rawson, RW. Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 1961; 178:449.
15. Lee, PA. The relationship of concentrations of serum hormones to pubertal gynecomastia. J Pediatr 1975; 86:212.
16. Fara, GM, DelCorvo, G, Bernuzzi S, et al. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. Lancet 1979; 2:295.
17. Harlan, WR, Grillo, GP, Cornoni-Huntley, J, Leaverton, PE. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: The U.S. Health Examination Survey. J Pediatr 1979; 95:293.
18. Moore, DC, Schlaepfer, LV, Paunier, L, Sizonenko, PC. Hormonal changes during puberty: V. Transient pubertal gynecomastia: Abnormal androgen-estrogen ratios. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58:492.
19. Biro, FM, Lucky, AW, Huster, GA, Morrison, JA. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia. J Pediatr 1990; 116:450.
20. Knorr, D, Bidlingmaier, F. Gynaecomastia in male adolescents. Clin Endocrinol Metab 1975; 4:157.
21. Bidlingmaier, F, Knorr, D. Plasma testosterone and estrogens in pubertal gynecomastia. Z Kinderheilkd 1973; 115:89.
22. Large, DM, Anderson, DC. Twenty-four hour profiles of circulating androgens and oestrogens in male puberty with and without gynaecomastia. Clin Endocrinol 1979; 11:505.
23. Nuttall, FQ. Gynecomastia as a physical finding in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48:338.
24. LaFranchi, SH, Parlow, AF, Lippe, BM, et al. Pubertal gynecomastia and transient elevation of serum estradiol level. Am J Dis Child 1975; 129:927.
25. Williams, MJ. Gynecomastia. Its incidence, recognition and host characterization in 447 autopsy cases. Am J Med 1963; 34:103.
26. Carlson, HE. Gynecomastia. N Engl J Med 1980; 303:795.
27. Niewoehner, CB, Nuttall, FQ. Gynecomastia in a hospitalized male population. Am J Med 1984; 77:633.
28. Murray, NP, Daly, MJ. Gynaecomastia and heart failure — Adverse drug reaction or disease process? J Clin Pharm Ther 1991; 16:275.
29. Georgiadis, E, Papandreou, L, Evangelopoulou, C, et al. Incidence of gynaecomastia in 954 young males and its relationship to somatometric parameters. Ann Hum Biol 1994; 21:579.
30. Tseng, A Jr, Horning, SJ, Freiha, FS, et al. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. Cancer 1985; 56:2534.
31. Forest MG, Lecoq A, Saez JM. Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response of the human testis. II. Plasma 17-alpha-hydroxyprogesterone, delta-4-androstenedione, estrone, and 17-beta-estradiol: Evidence for the action of human chorionic gonadotropin on intermediate enzymes implicated in steroid biosynthesis. J Clin Endocrinol Metab 1979; 49:284
32. Turner, AR, Morrish, DW, Berry, J, MacDonald, RN. Gynecomastia after cytotoxic therapy for metastatic testicular cancer. Arch Intern Med 1982; 142:896.
33. Gabrilove, JL, Nicolis, GL, Mitty, HA, Sohval, AR. Feminizing interstitial cell tumor of the testis: Personal observations and a review of the literature. Cancer 1975; 35:1184.
34. Bercovici, J-P, Tater, D, Khoury, S, et al. Leydig cell tumor with gynecomastia: Hormonal effects of an estrogen-producing tumor. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:1291.

35. Bercovici, J-P, Nahoul, K, Ducasse, M, et al. Leydig cell tumor with gynecomastia: Further studies - the recovery after unilateral orchidectomy. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61:957.
36. Braunstein, GD. Aromatase and gynecomastia. Endocr Relat Cancer 1999; 6:315.
37. Gabrilove, JL, Sharma, DC, Wotiz, HH, Dorfman, RI. Feminizing adrenocortical tumors in the male. a review of 52 cases including a case report. Medicine (Baltimore) 1965; 44:37.
38. Braunstein, GD. Placental proteins as tumor markers. In: Immunodiagnosis of Cancer, Herberman, RB, Mercer, DW (Eds), Marcel Dekker, New York 1990, p. 673.
39. Hemsell, DL, Edman, CD, Marks, JF, et al. Massive extraglandular aromatization of plasma androstenedione resulting in feminization of a prepubertal boy. J Clin Invest 1977; 60:455.
40. Berkovitz, GD, Guerami, A, Brown, TR, et al. Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma C19-steroids. J Clin Invest 1985; 75:1763.
41. Stratakis, CA, Vottero, A, Brodie, A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:1348.
42. Shozu, M, Sebastian, S, Takayama, K, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. N Engl J Med 2003; 348:1855.
43. Binder, G, Iliev, DI, Dufke, A, et al. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:484.
44. Quigley, CA, De Bellis, A, Marschke, KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. Endocr Rev 1995; 16:271.
45. van Niekerk, WA. True hermaphroditism. In: The Intersex Child, Josso, N (Ed), Karger, Basel 1981, p. 80.
46. Edmondson, HA, Glass, SJ, Soll, SN. Gynecomastia associated with cirrhosis of the liver. Proc Soc Exp Biol Med 1939; 42:97.
47. Cavanaugh, J, Niewoehner, CB, Nuttall, FQ. Gynecomastia and cirrhosis of the liver. Arch Intern Med 1990; 150:563.
48. Gordon, GG, Olivo, J, Fereidoon, R, Southren, AL. Conversion of androgens to estrogen in cirrhosis of the liver. J Clin Endocrinol Metab 1975; 40:1018.
49. Jacobs, EC. Gynecomastia following severe starvation. Ann Intern Med 1948; 28:792.
50. Smith, SR, Chhetri, MK, Johanson, AJ, et al. The pituitary-gonadal axis in men with protein-calorie malnutrition. J Clin Endocrinol Metab 1975; 41:60.
51. Freeman, RM, Lawton, RL, Fearing, MO. Gynecomastia: An endocrinologic complication of hemodialysis. Ann Intern Med 1968; 69:67.
52. Holdsworth, S, Atkins, RC, de Kretser, DM. The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. N Engl J Med 1977; 296:1245.
53. Chopra, IJ, Tulchinsky, D. Status of estrogen-androgen balance in hyperthyroid men with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38:269.
54. Ashkar, FS, Smoak WM, 3rd, Gilson, AJ, Miller, R. Gynecomastia and mastoplasia in Graves' disease. Metabolism 1970; 19:946.
55. Chan, WB, Yeung, VT, Chow, CC, et al. Gynaecomastia as a presenting feature of thyrotoxicosis. Postgrad Med J 1999; 75:229.
56. Bercovici, JP, Mauvais-Jarvis, P. Hyperthyroidism and gynecomastia: metabolic studies. J Clin Endocrinol Metab 1972; 35:671.
57. Olivo, J. Gordon, GG, Rafii, F, Southren, AL. Estrogen metabolism in hyperthyroidism and in cirrhosis of the liver. Steroids 1975; 26:47.
58. Henley, DV, Lipson, N, Korach, KS, Bloch, CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. N Engl J Med 2007; 356:479.
59. Gewurz, BE, Dezube, BJ, Pantanowitz, L. HIV and the breast. AIDS Read 2005; 15:392.
60. Rose, LI, Underwood, RH, Newmark, SR, et al. Pathophysiology of spironolactone-induced gynecomastia. Ann Intern Med 1977; 87:398.
61. Thompson, DF, Carter, JR. Drug-induced gynecomastia. Pharmacotherapy 1993; 13:37.
62. Pitt, B, Zannad, F, Remme, WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341:709.
63. Ghose, RP, Hall, PM, Bravo, EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. Ann Intern Med 1999; 131:105.
64. Pitt, B, Remme, W, Zannad, F, Neaton, J. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348:1309.
65. Tanner, LA, Bosco, LA. Gynecomastia associated with calcium channel blocker therapy. Arch Intern Med 1988; 148:379.
66. Garcia Rodriguez, LA, Jick, H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. BMJ 1994; 308:503.
67. Smals, AG. Gynaecomastia. Neth J Med 1987; 31:47.
68. Swerdloff, RS, Wang, C. Androgen deficiency and aging in men. West J Med 1993; 159:579.
69. Andersen, JA, Gram, JB. Gynecomasty: histological aspects in a surgical material. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A] 1982; 90:185.
70. Nicolis, GL, Modlinger, RS, Gabrilove, JL. A study of the histopathology of human gynecomastia. J Clin Endocrinol Metab 1971; 32:173.
71. Bannayan, GA, Hajdu, SI. Gynecomastia: Clinicopathologic study of 351 cases. Am J Clin Pathol 1972; 57:431.
72. Cordova A.,Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. J.Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2008:61(1):41-9.
73. Treves, N. Gynecomastia; the origins of mammary swelling in the male: an analysis of 406 patients with breast hypertrophy, 525 with testicular tumors, and 13 with adrenal neoplasms. Cancer 1958; 11:1083.
74. Eckman, A, Dobs, A. Drug-induced gynecomastia. Expert Opin Drug Saf 2008; 7:691.
75. Carvajal, A, Macias, D, Gutierrez, A, et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. Drug Saf 2007; 30:527.
76. Gruntmanis, U, Braunstein, GD. Treatment of gynecomastia. Curr Opin Investig Drugs 2001; 2:643.
77. Gikas, P, Mokbel, K. Management of gynaecomastia: an update. Int J Clin Pract 2007; 61:1209.

78. Dobs, AS, Meikle, AW, Arver, S, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3469.
79. Testosterone treatment of men with alcoholic cirrhosis: a double-blind study. The Copenhagen Study Group for Liver Diseases. Hepatology 1986; 6:807.
80. Kuhn, J-M, Roca, R, Laudat, M-H, et al. Studies on the treatment of idiopathic gynaecomastia with percutaneous dihydrotestosterone. Clin Endocrinol (Oxf) 1983; 19:513.
81. Eberle, AJ, Sparrow, JT, Keenan, BS. Treatment of persistent pubertal gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. J Pediatr 1986; 109:144.
82. Parker, LN, Gray, DR, Lai, MK, Levin, ER. Treatment of gynecomastia with tamoxifen: A double-blind crossover study. Metabolism 1986; 35:705.
83. McDermott, MT, Hofeldt, FD, Kidds, GS. Tamoxifen therapy for painful idiopathic gynecomastia. South Med J 1990; 83:1283.
84. Braunstein, GD. Aromatase and gynecomastia. Endocr Relat Cancer 1999; 6:315.
85. Plourde, PV, Reiter, EO, Jou, HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:4428.
86. Cordova, A, Moschella, F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008; 61:41.
87. Gioffre Florio, MA, Alfio, AR, Fama, F, et al. [Evaluation of complications and long-term results after surgery for gynaecomastia]. Chir Ital 2004; 56:113.
88. El-Khatib, HA. A single stage liposuction and dermopexy for grade 3b and grade 4 pseudogynecomastia after massive weight loss: an observational study. Int J Surg 2007; 5:155.
89. Tashkandi, M, Al-Qattan, MM, Hassanain, JM, et al. The surgical management of high-grade gynecomastia. Ann Plast Surg 2004; 53:17.
90. Steele, SR, Martin, MJ, Place, RJ. Gynecomastia: complications of the subcutaneous mastectomy. Am Surg 2002; 68:210.
91. Mentz, HA, Ruiz-Razura, A, Newall, G, et al. Correction of gynecomastia through a single puncture incision. Aesthetic Plast Surg 2007; 31:244.
92. Di Lorenzo, G, Autorino, R, Perdona, S, De Placido, S. Management of gynaecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2005; 6:972.
93. Dicker, AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynaecomastia caused by antiandrogen monotherapy. Lancet Oncol 2003; 4:30.
94. Di Lorenzo, G, Perdona, S, De Placido, S, et al. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: the role of tamoxifen and radiotherapy. J Urol 2005; 174:2197.
95. Perdona, S, Autorino, R, De Placido, S, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005; 6:295.
96. Boccardo, F, Rubagotti, A, Battaglia, M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. J Clin Oncol 2005; 23:808.
97. Fradet, Y, Egerdie, B, Andersen, M, et al. Tamoxifen as prophylaxis for prevention of gynaecomastia and breast pain associated with bicalutamide 150 mg monotherapy in patients with prostate cancer: a randomised, placebo-controlled, dose-response study. Eur Urol 2007; 52:106.

Bölüm 10 Meme Lipomu

Dr. Ali İbrahim Sevinç

Lipomlar olgun yağ hücresinden oluşan, yavaş büyüyen, kanser olmayan kitlelerdir. Oluşum sebebi bilinmemektedir. Fizik muayenede iyi sınırlı, düzgün, süngersi yapıda, hareketli olarak hissedilen, hassas olmayan yumuşak veya lobüler kitleler olarak karşımıza çıkar. Belirgin bir görülme yaşı yoktur, fakat orta yaşlı kadınlarda daha sık gözlemlenmiştir. Literatürde de meme lipomunun görülme sıklığı konusunda net bir bilgi yoktur.[1,2]

Memedeki lipomlar çeşitli büyüklüklerde olabilirler ve hiçbir rahatsızlığa yol açmazlar. Kilo kaybı ile birlikte büyüklükleri azalmaz.

"Ailesel multipl lipoma" olarak bilinen hastalıkta yağ hücreleri yağ kitlelerine doğru büyür ve gelişir. Genetik olarak gelişen bir durumdur ve çoğunlukla ağrısızdır. Memenin dışında kollarda, koltukaltında, ayaklarda, kaba etlerde, başta, boyunda ve gövdede gelişebilir. Bazen bu kitleler oldukça büyük boyutlara ulaşabilir. Bu durum sıkıntıya yol açsa da zararlı değildir.[3]

Kanseröz olan tipleri liposarkom olarak bilinir. Bunlar yumuşak doku sarkomudurlar ve lipomlardan gelişmezler.[4]

Memenin lipomu iyi huylu bir durum olduğu için literatürde ve temel kaynak kitaplarda az yer verilen durumdur. Sıradan bir durum olmasına rağmen tam bir tanı konulamaması nedeni ile tedavi stratejilerinde sıkıntıya yol açar.[5,6]

Bu belirsizlik, tanısal işlemin herhangibir aşamasında ortaya çıkabilir. Klinik olarak lipomu belirgin olarak saptanan bir yağ lobülünden veya başka bir benign veya malign kitleden ayırmak zordur. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde (İİABx) yağ hücreleri veya lipom tanısında şüpheye yol açan yağ hücreleri ile birlikte normal epitelyal hücreler görülebilir.[7] Görüntülenebildiği durumlarda mamografide kitlenin yağ densitesinde olduğu ve yaklaşık 1 mm. kalınlığında bir kapsülle çevrili olduğu görülür. Kapsülün büyüklüğü daha da az olabilir. Kapsüllü yağ dokusu etrafındaki dokuları sıkıştırır. Fakat pekçok vakada mamografi ve USG ile inceleme genellikle negatif olarak gelir. Üçlü tanıdaki bu yetersizlik fizyolojik ve ekonomik olarak hastayı sıkıntıya sokabilecek bir gereksiz tümör eksizyonu işlemi ile sonuçlanabilir.[8-11]

Memenin lipomuna yaklaşım şu şekilde olmalıdır:

1. Lipomun klinik tanısı, yapılan İİABx ve kor biyopsi de yağ hücreleri veya yağ hücreleri ile birlikte normal epitelyal hücrelerin gösterilmesi ile desteklenmelidir.
2. Mamografi ve USG'nin lipomu göstermesi şart değildir, fakat bu alanda malignite şüpheli herhangibir şeyi göstermemesi gerekir. MMG+USG genellikle bu alanda normal yağ dokusunu gösterir.

Bu kriterler mevcutsa hasta opere edilmez ve 6 aylık kontrollere alınır. Diğer durumlarda ve tanı şüpheli ise tümörün çıkarılması gerekir.[1,2]

Lipomun çıkarılması için diğer şartlar:

1. Hastanın isteği,
2. Büyüklüğe bağlı kozmetik deformite,[10,11]
3. Enfeksiyona bağlı olarak büyüklük artışı,
4. Takipte hızlı büyümedir.[5,9]

Makroskopide yağ dokusuna benzerler, lastik kıvamındadırlar ve kitlenin etrafını ince fibröz bir kapsülün sardığı görülür. Kitle iyi huylu olduğu için ek tedavi gerekmez.[2]

Lipomlarla bağlantılı olarak sonradan meme kanserine dönüşüm arasında artmış bir risk yoktur.[2]

KAYNAKLAR

1. Lanng C., Eriksen BO., Hoffmann J.Lipoma of the breast: a diagnostic dilemma. The Breast.2004;13:408-411.
2. Güray M., Sahin AA. Benign breast diseases: Classification,diagnosis, and management. The Oncologist. 2006;11:435-449.
3. Keskin D.,Ezirmik N., Çelik H.Familial multıplelipomatosis. IMAJ.2002;12(4):1121-1123.
4. Otte TH, Kleinasser O. Liposarcoma of the head and neck. Arch Otorhinolaryngol 1981;232(3):285-91.
5. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Miscellaneous conditions. In: Webster DJT, Hughes Le, authors. Benign disor-

ders and diseases of the breast, 2nd ed. London: Saunders; 2000. p. 234.
6. Schnitt SJ, Connolly JL. Benign disorders. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellmann S, editors. Diseases of the breast. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 37.
7. Perry NM. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. Eur J Cancer 2001;37:159–72.
8. Kapila K, Pahtan SK, Al-Mosawy FA, George SS, Haji BE, Al-Ayadhy B..Fine needle aspiration cytology of breast masses in children and adolescents:experience with 1404 aspirates. Acta Cytol 2008;52(6):681-6.
9. Donegan WL. Common benign conditions of the breast. In: Donegan WL,Spratt JS, eds. Cancer of the Breast, Fifth Edition. St. Louis, MO: Saunders,2002:67–110.
10. Rodriquez LF, Shuster BA, Milliken RG. Giant lipoma of the breast. Br J Plast Surg 1997;50:263–5.
11. Grossman J, Menes T, Lahat G, Gur E, Weiss J, Barnea Y. Use of the oncoplastic reduction pattern technique following removal of a giant breast lipoma.Ann Plast Surg 2011 Mar 14.

Bölüm 11 Meme Hamartomu

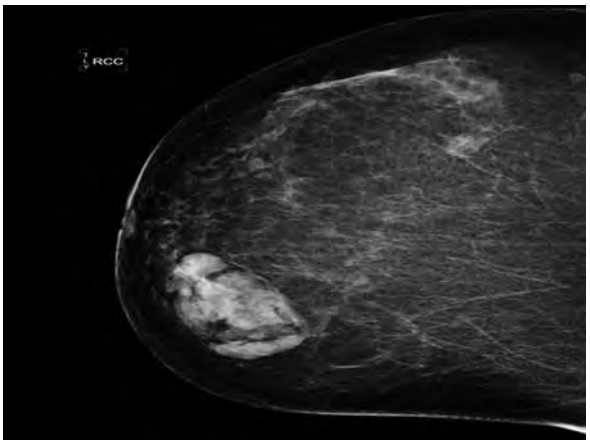
Dr. Ali İbrahim Sevinç

Meme hamartomları, nadir görülen, iyi huylu, yavaş büyüyen meme lezyonlarıdır. Klinik ve histopatolojik açıdan nadir bir durumdur. Kadınlardaki iyi huylu meme tümörlerinin %0.7'sini oluşturur. Bu düşük oran tümörün genellikle ele gelmemesi ve spesifik histolojik özelliklerinin bulunmaması nedeniyle daha az tanınmasına bağlanmıştır. Bununla beraber günümüzde mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve core biyopsi gibi tanı koydurucu tetkiklerin artan kullanımı ile birlikte bu lezyonlara rastlama oranı da artmıştır.[1,2]

Hamartomlar ilk kez 1928'de Pryn tarafından mastoma olarak tariflenmiştir. Daha sonra adenolipoma, fibroadenolipoma veya lipofibroadenoma olarak birkaç vaka daha bildirilmiştir.[1,3] Bu lezyonlar 1971'de Arrigoni ve Albrecht tarafından ilk kez hamartom olarak tanımlanmıştır.[4] 1981'de ise WHO sınıflandırmasına girmiştir.[3,5]

Hastalar kliniğe memede ağrısız kitle, bir memenin diğerine göre daha büyük olması şikayetleri ile ya da tarama mamografilerinde tesadüfen kitle saptanması nedeni ile başvururlar. Literatürde de %8 hastada mamografik tarama ile tanı konulduğu bildirilmektedir.[3] Fizik muayenede ise cilde veya kasa invaze olmayan, ağrısız, mobil, ele gelen kitleler olarak karşımıza çıkar. Ancak iyi sınırlı, yumuşak, mobil, normal meme dokusu ile aynı kıvamda olduğu için fizik muayenede ele gelmeyebilir.[6-8] Pek çok seride hamartomlara rastlama yaşı 13-88 arasında, ortalama 45 olarak bildirilmiştir.[3,6]

Hamartomlar mamografide karakteristik olarak değişik derecelerde opasite gösteren, yuvarlak veya ovoid, keskin sınırlı ve düzgün konturlu, nonhomojen, iç yapısı salam dilimine benzer, normal meme dokusundan kolaylıkla ayrılabilen, stromal meme lezyonları olarak görülür ve BIRADS kategorisinde 2 yada 3 olarak sınıflandırılırlar (Resim 11-1). Opasitenin derecesi parankim içerisindeki yağ dokusunun oranı ile bağlantılıdır. Yağ doku miktarı fazla ise lipom, az ise fibroadenom ile karıştırılabilir. Ultrasonografide ise konturları düzgün, içerdiği yağ ve glandüler komponentlere bağlı olarak değişik heterojen eko-



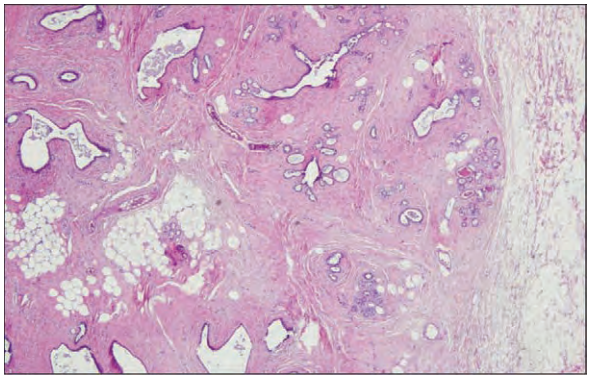
Resim 11-1: Sağ memenin mamografik görünümü: Ovoid, miks densitede, iyi sınırlı, kistik alanlar içeren hamartom.

paternlerde izlenirler. Bu nedenle zaman zaman tanı koymada güçlükler yaşanabilir.[9,10] Belirsiz mamografi ve ultrasonografik bulguları değerlendirmede ya da radyolojik ve klinik bulgular arasında uyumsuzluk olduğu durumlarda, manyetik rezonans görüntüleme ayırıcı tanıda kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntülemede lezyon genelde meme dokusu ile intens ve iyi sınırlı düzgün bir kapsülle çevrelenmiş olarak görülür.[11] Hamartomlarda tipik mamografik desen görüldüğü sürece başka görüntüleme yapmak gerekmez. Radyolojik olarak karakteristik bulgulara sahip olmayan olgulara tanı için core biyopsi yapılabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur.[3,12-14]

Karakteristik radyolojik görünüm içermekle birlikte patolojik özellikleri ayırt edici değildir.

Makroskopik olarak iyi sınırlı, fibröz stroma ve değişik oranlarda yağ içeren, bazen pseudokapsüler görünümde olan kitlelerdir.[15]

Histolojik olarak dört ayrı tipi tarif edilmiştir. En sık görülen tipi, ince fibröz bir kapsül ile sınırlanmış ve fibrokistik değişiklikler ile karakterize meme dokusundan oluşan tipidir. İkinci sıklıkta bildirilen histolojik tip, fibroadenomanın tipik özelliklerini gösteren, ancak matür yağ

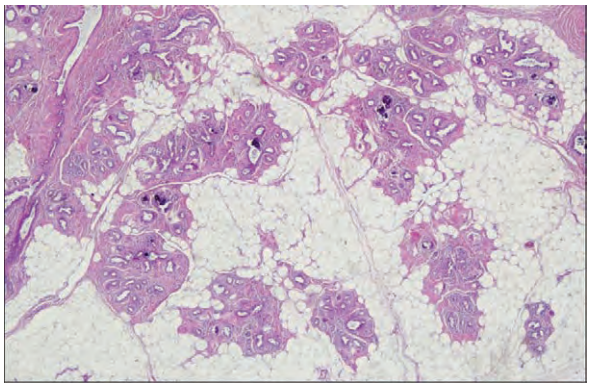


Resim 11-2: Çevre dokudan iyi sınırla ayrılmış, fibroadipöz stroma içerisinde benign meme duktus ve asinuslarından oluşan hamartom.

dokusunu da içeren tipidir. Üçüncü tip ise fibroadenomaya benzemekle birlikte, tümör içinde normal meme lobülleri de içermektedir. Dördüncü sıklıkta bulunan ve en seyrek rastlanan tip, yağ dokusu içinde dağınık olarak yerleşmiş meme kanal ve lobüllerinden oluşan iyi sınırlı adenolipomlardır. Bu gruplar içinde en sık görülen fibrokistik değişikliklerin kapsül ile sınırlanmış tipi daha çok reprodüktif ve postmenopozal yaşlarda ortaya çıkar. Genç hastalarda ise fibroadenom benzeri tiplere daha çok rastlanır[16] (Resim 11-2 ve 11-3).

Hamartomların ortalama çapı 1-4 cm arasında bildirilmiştir.[6]

Hamartomlar sitolojik ve histolojik olarak normal meme dokusu yapısı gösterdiği için patolojik incelemede tanınamayabilir. Bu sebeple tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisi ve core biyopsinin yeri sınırlıdır.[9] Çeşitli yayınlarda klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguların korelasyonu ile hamartom tanısını almış, hastada rahatsızlık yaratmayan ve memede deformite oluşturmamış küçük boyuttaki hamartomların takip edilebileceği söylenmektedir.[14,17] Kesin tanı ise, ancak eksizyonel biyopsi ile konulabilir. Cerrahi eksizyon sonrasında meme dokusu genişleyerek boşluğu doldurur ve asimetri kaybolarak meme normal haline döner.[17,18] Hamartomların sitolojik ve yapısal özelliklerinin eksikliği sebebi ile klinik tanı ancak fizik muayene, görüntüleme teknikleri ve histolojinin birbiri ile korele edilmesi ile konulabilir.[1]



Resim 11-3: Adipöz doku içerisinde, yer yer mikrokalsifikasyon odakları içeren benign meme duktus ve asinusları ile arada fibrotik alanlardan oluşan hamartom.

Hamartomların glandüler dokusundan malignite gelişebilir. Literatürde çekilen mamografilerinde düzensiz mikrokalsifikasyonlar ve doku değişikleri görülerek malignite şüphesi uyandıran vakalarda yapılan eksizyonel biyopsi sonucunda lobüler karsinoma insitu ve invaziv karsinomlara rastlandığı bildirilmiştir.[12,19] Ayrıca Coyne , Kurodo, Campins ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda mamografide şüpheli bir lezyon olmamasına rağmen eksizyonel biyopsi sonucu malign olan üç vaka bildirilmiştir.[19] Bildirilen olguların %5'inde belirgin hiperplaziye rastlanmıştır.[3] Hogeman ve Ostberg, yaptıkları çalışmalarda hamartomların laktasyonla bağlantılı olabileceğini bildirmişler, fakat pek çok seride hamilelik veya laktasyonla herhangibir bağlantı kurulamamıştır.[6]

Meme hamartomları premalign lezyon değildir. Ancak meme dokusunun glandüler yapılarını içerdiklerinden normal meme dokusunda olduğu gibi bu lezyonlardan da ender olarak malign değişim görülebilir. Bu nedenle histopatolojik tanı konulması önemlidir. Ayrıca hamartomlardan potansiyel rekürrens oluşabilme ihtimali de göz önünde tutularak lezyonun bütün olarak çıkarılması gerekir.[9] Karsinom gelişen vakalarda ise tedavi yaklaşımı eşlik eden maligniteye yöneliktir.

KAYNAKLAR

1. Altermatt HJ, Gebbers JO, Laissue JA. Multiple hamartomas of the breast. Appl Pathol. 1989;7(2):145-8.
2. Herbert M, Sandbank J, Liokumovich P. Breast hamartomas:clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. Histopathology 2002; 41:30-34.
3. Wahner-Roedler DL, Sebo T, Gisvold J. Hamartomas of the breast: clinical, radiologic, and pathologic manifestations. The Breast Journal 2001; 7(2): 101-105.
4. Riveros M, Cubilla A, Perotta F, Solalinde V. Hamartoma of the breast. J Surg Oncol. 1989;42(3):197-200.
5. Çakmak GK, Taşçılar Ö, Gün BD. Meme hamartomu dokusunda ağır displazi: premalign bir lezyon? J Turkısh German Gynecol Assoc. 2005;6(1): 54-56.
6. Weinzweig N, Botts J, Marcus E. Giant hamartoma of the breast. Plastic and Reconstrictive Surgery 2001; 107(5): 1216-20.
7. Tse GM, Law BK, Ma TK. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. J of Clinical Pathology 2002; 55(12): 951-54.
8. Puı MH, Movson IJ. Fatty tissue breast lesions. Journal of Clinical Imaging 2003; 27:150-55.
9. Paraskevopoulos JA, Hosking SW, Stephenson T: Breast within a breast: A review of breast hamartomas. Br J Clin Pract. 1990;44:30.
10. Sanal H, Ersöz N, Altınel Ö. Giant hamartoma of the breast. The Breast Journal 2006;12(1): 84-5.

11. Tovar JR, Callejas M, Alaez A. İnfiltrating ductal carcinoma and ductal carcinoma insitu associated with mammary hamartoma. The Breast Journal 2006;12(4):368-70.
12. Silva B, Rodrigues JS, Borges US. Large mammary hamartoma of axillary supernumerary breast tissue. The Breast 2006; 15:135-136.
13. Gatti G, Mazzarol G, Şimsek S.Breast hamartoma: a case report. Breast cancer research and Treatment 2005; 89: 145-47.
14. Kuroda N, Goıshı K, Ohara M. Bilateral hamartoma arising in axillary accesory mammary glands. APMIS 2006; 114:77-8.
15. Tse GM, Law BK, Pang LM, Cheung HS. Ductal carcinoma *in situ* arising in mammary hamartoma. J Clin Pathol 2002;55(7):541-2.
16. Wong KW, Ho WC, Wong TT. MRI of muscular hamartoma of the breast.Austalasian Radiology 2002; 46:441-3.
17. Park YM, Kim EK, Lee JH, Ryu JH, Han SS, Choi S, Lee SJ, Yoon HK. Palpable breast masses with probably benign morphology at sonography: can biopsy be deferred? Acta Radiologica 2008; 49(10): 1104-11.
18. Berna JD, Nieves FJ, Romero T, Arcas I. A multimodality approach to the diagnosis of breast hamartomas with atypical mammographic appereance. The Breast Journal 2001; 7(1):2-7.
19. Latifoğlu O, Ayhan S, Ünal ., Cömert M, Yenidünya S, Çenetoğlu S, Atabay K. Asimetrik Meme Nedeni Olarak Hamartom: iki Olgu Sunumu. Tür Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi 1997;5(3):87-93.

Bölüm 12 Yağ Nekrozu

Dr. Pınar Balcı

Memenin yağ dokusunda gelişen ,iltihap oluşturmayan benign lezyonudur. İlk kez 1920'de tanımlanmıştır.Radyolojik ve klinik yönden meme kanserini taklit etmesi ve öte yandan var olan bir maligniteyi gizleyebilmesi nedeniyle tanınması önem taşımaktadır.[1] Memede görülme sıklığı %0.6 olarak bildirilmektedir. Sıklıkla perimenopozal olgularda görülen lezyon, tüm benign meme lezyonlarının %2.75'ini oluşturur. Meme tümörlerinde %0.8, meme küçültme cerrahisi geçiren olgularda %1 oranında bulunur.[1,2]

ETYOLOJİ

Ana neden travmadır (%21-70).[1] Radyoterapi, antikoagülasyon, kist aspirasyonu, biyopsi, meme koruyucu cerrahi, meme küçültme cerrahisi, implant çıkarılması, doku transferi yoluyla meme rekonstrüksiyonu, duktal ektazi ve meme enfeksiyonu da diğer nedenlerdir. Poliarteritis nodoza, Weber- Christian Sendromu ve granülomatöz anjiopannikülit de ender nedenler arasında bildirilmekte, bazı olgularda ise neden saptanamamaktadır.[1,3,4]

Resim 12-1: Medyolateral mamografide alt kadranda sınırları düzensiz ovoid kitle ve çevre dokuda ödem bulgusu olan trabeküler kabalaşma izlenmekte.

PATOLOJİ BULGULARI

Makroskopik olarak gelişiminin erken dönemlerinde yağ nekrozu, endure yağ dokusu içersinde hemoraji şeklinde izlenir. Birkaç hafta sonra ise bu alan kendini sınırlandırarak gri-sarı renkli bir kitle oluşturur. Sıklıkla fibrozis bu görünüme eşlik eder. Kitlenin ortasında, kaviteye neden olabilecek ve yağlı sıvı ya da nekrotik yağ içeren kistik dejenerasyon gelişebilir. Kist duvarında kalsifikasyon sık izlenen bir bulgudur.[5]

Mikroskopik Bulgular değerlendirildiğinde, yağ nekrozunda görülen ilk değişiklik yağ hücrelerinde parçalanma ile buna eşlik eden hemoraji ve histiyosit infiltrasyonudur. Lezyon geliştikçe multinükleer dev hücreler, hemosiderin birikimi, bazen kolesterol yarıkları ve kalsifikasyon görülür (Resim 12-1). Bu dönemde lenfosit, plazma hücre infiltrasyonu, bazen eozinofil ve lökositler eşlik eder. Lezyonun kendini sınırlandırmasıyla birlikte perifeerinde fibrozisin yanı sıra bazen ortasında nekrotik yağ ve hücresel artık içeren kistik boşluk gelişir. Geç dönem lezyonlarda fibrozis ile yer değiştiren reaktif inflamatuvar hücreler, skar dokusu oluşturup daha sonra ossifikasyona neden olabilir.[5,6] İzlenen değişiklikler, aylar ya da yıllar boyunca kalabilir. Eğer yağ nekrozu, radyoterapiye sekonder gelişmişse, radyasyona bağlı epitelyal atipi ve vasküler değişiklikler de bulunabilir.[6]

Ayırıcı tanıda genellikle yağ nekrozunun histolojik tanısı güçlük oluşturmaz. Ancak bazen, özellikle de iğne biyopsilerinde, yağ dokuyu infiltre edip minimal fibrozis oluşturan memenin invaziv lobüler karsinomu yağ nekrozu ile karışabilir. Bu durumda immunhistokimyasal olarak makrofajların CD68 ekspresyonu göstermesi ve sitokeratin ile boyanmaması tanıda yardımcı olur.[5,6]

KLİNİK BULGULAR

Klinikte bu lezyonlar benign bulgulardan meme kanserine dek uzanan geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilmektedirler. Olguların çoğu klinik olarak gizlidir. Bununla birlikte tek veya birden fazla yuvarlak sert nodül veya düzensiz yüzeyli kitle olarak da belirlenebilir. Ekimoz, eritem, inflamasyon, ağrı , deri çekintisi veya kalınlaşması ve lenf nodları birlikteliğinde kanseri taklit ederek de gözlenebilir.[1,7-9] Travma sonrası olgular genellikle ele gelen kitle birlikteliğindedir. Bu olgularda kitle travma lokalizasyonunda iken, travma tanımlamayan olgularda üst dış kadranda olma eğilimindedir. Üst iç kadran lezyonları ise "emniyet kemeri" travmasının ardından gelişmektedirler.[10] Obez ve sarkık memelerde ise yağ nekrozu yüzeyel veya subareolar bölgede olma eğilimindedir.[1,9]

GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Mamografi

Yağ nekrozu düzgün sınırlı nodüler yağ kistleri (%27), deri veya subkutan dokuda düzensizlik ve kalınlaşma (%16), fokal kitle (%13), düzensiz kenarlı ve ışınsal kitle (%4), yumurta kabuğu kalsifikasyon gösteren yağ kisti (%27) şeklinde olabildiği gibi, malignite yönünden kuşku taşıyan çok sayıda kümeleşen pleomorfik kalsifikasyonlar (%4) tarzında da karşımıza çıkabilirler[11] (Resim 12-1 ve 12-2). Radyolojik görüntü aslında fibröz doku miktarını yansıtmaktadır. Fibröz doku az ise, daha çok yağ kistleri izlenir. Arttıkça düzensiz şekil ve kenarlı kitleler gözlenecektir. Deri ve deri altı bulgularıyla düzensiz hatta ışınsal kitleler ve kümeleşen mikrokalsifikasyonlar ile bazı olgularda meme kanseri ayırımında ciddi güçlük bulunmakta ve olgular BI-RADS 4 veya 5 tanısı ile biyopsiye alınmaktadırlar.[7,9,11,12]

Ultrason

Yağ nekrozunun US bulguları da histopatolojik evrimini yansıtmaktadır. Bu nedenle arka duvar gölgelenmesi gösteren solid nodülden, kompleks intrakistik kitlelere kadar farklı görünümler sergileyebilir. Lezyon hem kistik hem de solid izlenebilir. Kistik lezyonlar intramural nodül veya iç ekojen bantlar içerebilirler. Solid lezyonlar da düzgün veya düzensiz sınırlı olup, çevre dokunun distorsiyonuna yol açabilirler[11,12] (Resim 12-3).

Resim 12-2: Bir diğer yağ nekrozu olgusunda yumurta kabuğu benzeri kalsifikasyon mevcut.

En sık bulgu deri altı dokuda artmış ekojenitedir (%27). Arka duvar eko artışı gösteren anekoik kistler %17, arka duvar gölgelenmesi gösteren hipoekojen kitleler %16, solid lezyonlar %14, iç ekolar gösteren kistler

Resim 12-3: Malign olguyu taklit eder şekilde düzensiz sınırlı solid kitle görünümü. BI-RADS 5 olarak biyopsiye alınan olguda tanı yağ nekrozu.

%11, kistik mural nodül formu ise %4 oranındadır. Olguların %11'inde ise bulgular tümüyle olağandır.[11,12]

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Fazla miktarda demir içeren siderofajlar, hem T1 hem de T2 ağırlıklı serilerde sinyal azalmasına yol açarlar. T2 ağırlıklı serilerde ise, fokal ödem hiperintens bir alan oluşturur. Kaba kalsifikasyonlar sinyal yokluğu gösterirken,ince olanlar ayırt edilemez. Fibrozis ışınsal kitle birlikteliğinde veya olmaksızın doku distorsiyonu oluşturmaktadır. Yağ nekrozu farklı miktarlarda yağ kisti ve lipofajik granülomdan oluşmaktadır. Pür yağ kisti düzgün sınır ve T1 ağırlıklı serilerde hiperintens alanlar şeklinde izlenirken, lipofajik granülomları malign kitlelerden ayırmak güçtür. Dinamik incelemede yağ baskılama önem taşımaktadır. Farmakokinetik değerlendirmede tip 1 eğri gösteren yani giderek artan kontrastlanma gösteren lezyonların yanı sıra hızlı yıkanma gösteren eğriler de (Tip 3 eğri) izlenebilmektedir. Bu olgular özellikle meme koruyucu tedavi sonrası izlemde sorunlara yol açmakta; özellikle taze nedbe dokusu hipervasküler olabildiğinden tümör yinelemesi ile karışmaktadır. Bu nedenle cerrahi veya travma sonrası ilk 6 ay MRG önerilmemektedir.[11,12]

SONUÇ

Yağ nekrozu klinik ve görüntülemede geniş bir spektrumdaki bulgular ile karşımıza çıkmaktadır. Tanıda, özellikle öyküden başlayarak dikkatli ve klinik-radyolojik ortak bir yaklaşım gerektirmektedir. Mamografi ve US, ilk seçilecek yöntemler olmakla birlikte MRG'de seçilmiş olgularda kullanılabilir. Rijid bir protokol bulunmamakla birlikte malignite kuşkusu mutlaka histopatolojik tanıyı gerektirir. Özellikle kesici iğne biyopsisi bu olgular için uygun olacaktır. Koruyucu meme cerrahisi ve radyoterapi sonrası tümör yinelemesi ile karışabilecek bu lezyonlar özel dikkat gerektirmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Tan PH, Lai LM, Carrington EV. Fat necrosis of the breast-a review.Breast 2006 Jun;15(3):313-8.
2. Pullyblank AM, Davies JD, Basten J, Rayter Z. Fat necrosis of the female breast- Hadfield re-visited. Breast. 2001 Oct;10(5):388-91.
3. Clarke D, Curtis JL, Martinez A, Fajardo L, Goffinet D. Fat necrosis of the breast simulating recurrent carcinoma after primary radiotherapy in the management of early stage breast carcinoma. Cancer. 1983 Aug 1;52(3):442-5.
4. Rostom AY, el-Sayed ME. Fat necrosis of the breast: an unusual complication of lumpectomy and radiotherapy in breast cancer. Clin Radiol. 1987 Jan;38(1):31.
5. Rosen PP. Inflammatory and reactive tumors. In Rosen PP, ed. Rosen's Breast Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.33-4.
6. Lee AHS. Inflammatory lesions, infections and silicone granulomas. In O'Malley FP, Pinder SE, Goldblum JR, eds. Breast Pathology. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p.76-9.
7. Evers K, Troupin RH. Lipid cyst: classic and atypical appearances. AJR Am J Roentgenol. 1991 Aug;157(2):271-3.
8. Bassett LW, Gold RH, Cove HC. Mammographic spectrum of traumatic fat necrosis: the fallibility of "pathognomonic" signs of carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 1978 Jan;130(1): 119-22.
9. Hogge JP, Robinson RE, Magnant CM, Zuurbier RA. The mammographic spectrum of fat necrosis of the breast. Radiographics. 1995 Nov;15(6):1347-56.
10. DiPiro PJ, Meyer JE, Frenna TH, Denison CM. Seat belt injuries of the breast: findings on mammography and sonography. AJR Am J Roentgenol. 1995 Feb;164(2):317-20.
11. Tan PH, Lai LM, Carrington EV. et al. Fat necrosis of the breast—a review. Breast. 2006 Jun;15(3):313-8
12. Taboada JL, Stephens TW, Krishnamurthy S, Brandt KR, Whitman GJ. The many faces of fat necrosis in the breast.AJR Am J Roentgenol. 2009 Mar;192(3):815-25.

Bölüm 13 Radyal Skar

Dr. Tülay Canda

TANIMLAMA

Radyal skar (RS), ilk kez 1928'de Hamperl tarafından tariflenmiş,[1-3] 1970'den bu yana çeşitli isimlendirmeler ile rapor edilmiştir. Eusebi ve ark. 4 olgunun mamografik, makroskopik, mikroskopik özelliklerini rapor etttiklerinde, meme karsinomuna benzeyen memenin fokal skleroelastotik lezyonu olarak tanımlamışlardır.[3]

Radyal skar (RS), radial sklerosing lesion,. (RSL) fibrozis ve elastozis gösteren bir merkez çevresinde dışa doğru duktus ve lobüllerin ışınsal dizilimi ile karakterize yıldızsı görünümlü benign meme lezyonudur.[1-11] RS, spiküler uzanımları nedeniyle radyolojik ve histolojik olarak meme kanserine benzer.[1,4,9,11]

İSİMLENDİRME

Radyal skar, önceden değişik isimler ile adlandırılmıştır. Bunlar, radyal sklerozan lezyon, kompleks skleroze lezyon, skleroelastotik lezyon, indurativ mastopati, kapsülsüz sklerozan lezyon, sklerozan papiller proliferasyon, skleroze papillomatozis, infiltratif epiyeliyozis, skleroze duktal proliferasyon.[4,5,8]

Bu lezyon 1 cm'den küçük olduğunda radyal skar, 1 cm'den büyük olduğunda kompleks radyal skar (KRS) olarak isimlendirilmektedir.[2,4,5,10]

PATOGENEZİ

Bilinmemektedir, inflamatuvar süreç ya da kronik iskeminin proliferatif değişiklik alanında sekonder fibrozise yol açabileceği olasılığı ile açıklanmaktadır.[11] Skar sözcüğü stromadaki reparatif süreci tanımlamaktadır.[1] Travma ya da geçirilmiş cerrahi girişimin RS gelişiminde rol oynamadığı ileri sürülmektedir.[7]

GÖRÜLME YAŞI

25-97 arasındaki yaşlarda görüldüğü bildirilmiştir.[3,4,6,7,9] 30 yaşından önce oldukça az görülür, en sık görüldüğü yaşlar 40-60 arası yaşlardır.[1]

GÖRÜLME SIKLIĞI

Tarama amaçlı mamografilerden önce cerrahi materyelde insidental olarak görülürken, mamografinin tarama amaçlı kullanılmasından sonra görülme sıklığı artmış ve %0.9 olarak bildirilmiştir.[2,6] Asemptomatiktirler,[9] sıklıkla herhangi bir nedenle çıkartılan meme dokularında mikroskopik olarak tanınırlar.[11] Gerçek görülme sıklığı bilinmemektedir.[2]

Otopsi serilerinde görülme sıklığının %28'e dek ulaştığı bildirilmektedir.[2,4] Nielson ve ark., ardışık 83 kadın otopsisinden 23'ünde RS saptamışlar, bunların %67'si mültisentrik, %43'ü bilateral yerleşim göstermiştir.[3] Görülme sıklığı ile ilgili geniş serili çalışmalarda; Sanders ve ark. 9556 kadındaki benign meme lezyonları içinde %9.2,[3] Berg ve ark. 9.262 benign meme lezyonunda %4.7,[8] Andersen ve ark. ardışık 1862 benign meme biyopsilerinin %1.7'sinde, Jacobs ve ark. prospektif olarak 1396 benign meme biyopsisinde %7.1 sıklıkta RS saptamışlardır.[3] Inoue ve ark. 2 yıl içinde incelenen 108 meme ameliyat materyeli içinde RS görülme sıklığını %5.6 (6 olgu) olarak bildirmişlerdir.[6] Meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılmış olgularda %4'den %26'ya dek değişen sıklıklarda bildirilmektedir.[1]

EŞLİK ETTİĞİ PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Fibrokistik değişiklikler, diğer benign meme hastalıkları ya da meme karsinomlarında değişik oranda birliktelik gösterirler.[4]

TANINMA YÖNTEMİ

Olguların çoğu küçük boyutludur ve insidental olarak mikroskopik incelemede tanınır,[4] palpasyon ve mamografik olarak tanınmazlar.[1]

GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Bu lezyon görüntülemede ışınsal sınırlar ile belirlenerek malignite ile karışabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır. Işınsal sınır gösteren lezyonlar BI-RADS sınıflamasında kategori 5'e girmekte ve biyopsi önerilmektedir. Bununla birlikte radyal skara %29-35 oranında karsinom (DKİS, tubuler karsinom, invaziv duktal karsinom) eşlik edebildiğinden tanınması önemlidir.[12]

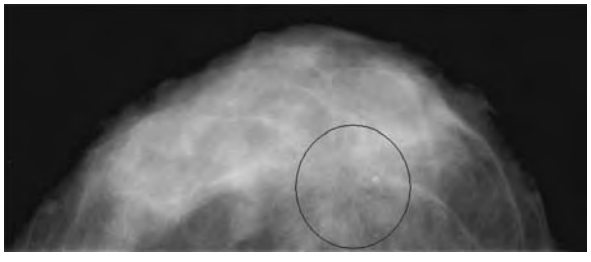
Mamografide doku distorsiyonunun yol açtığı ışınsal lezyon izlenir. Lezyonun merkezinin radyolusent görünümü ve çevreleyen ince uzun ışınsal uzanımlar en önemli tanı ipucudur. Lezyon, farklı projeksiyondaki görüntülerde şekil değişikliği gösterebilir. Santral kitlenin bulunmaması ve bu ışınsal çizgilere eşlik eden yağ dokusuna ait radyolusent bantlar ile lezyon "siyah yıldız" olarak adlandırılmaktadır[6,12] (Resim 13-1 ve 13-2).

Ultrasonografik olarak belirsiz şekil ve düzensiz kenar özelliği gösteren, hipoekoik kitlelerdir (Resim 13-3). Malign lezyon ile ayırt edici ultrasonografik özellik tanımlanmamıştır. Arka duvar akustik gölgelenmesi bulgulara eşlik eder. Cooper ligamanları sıklıkla kesintiye uğramış olarak izlenir. Sadece doku distorsiyonu ile gelen olgular da mevcuttur.[13]

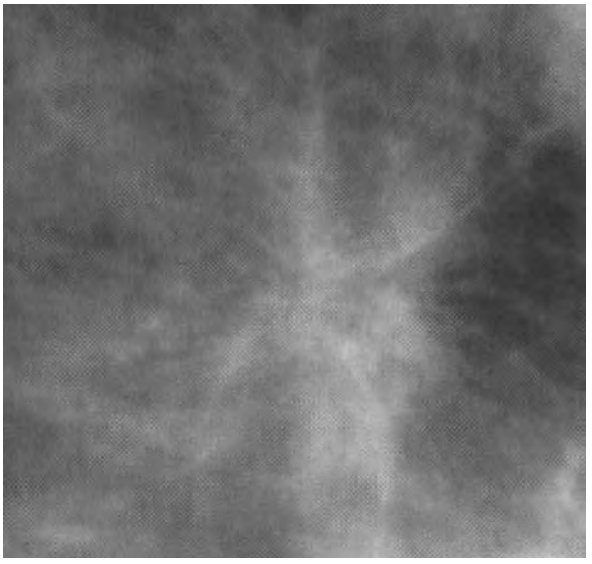
Manyetik rezonans görüntülemede, karsinom olgularında olduğu gibi dinamik incelemede sinyal artışı gösteren, düzensiz kenarlı solid yapılar olarak belirlenir. Lezyon farmakokinetik değerlendirmede tip 2 (plato) ve 3 (Hızlı yıkanma) eğri gösterebilmektedir.[12]

BOYUTLARI VE MAKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

Mikroskopik bir kaç mm ile palpabl 34 mm olabilen, çoğunlukla 5 mm'den küçük, yıldızsı görünümlü lezyonlardır.[3,4,6-10] Sert, spiküler, bazen de nodüler olabilir, ortası soluk, kirli beyaz, kremsi elastik çizgilenmeli fibrozis alanını içerir, ışınsal bantlar ortadaki bağ dokusundan yağ dokuya doğru uzanır.[1,2,4] Bazı olgularda küçük kistleri içerebilir.[1]



Resim 13-1: CC mamogramda siyah yıldız görünümü.

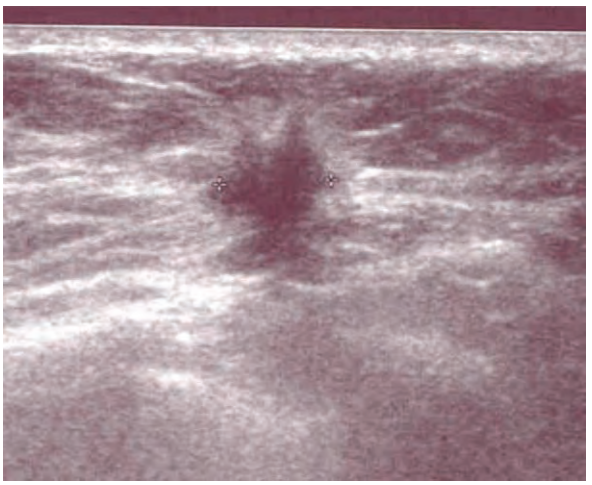


Resim 13-2: Bir başka olguda magnifikasyon görüntüsünde ışınsal lezyon. Merkezdeki radyolusent görünüm dikkat çekmekte.

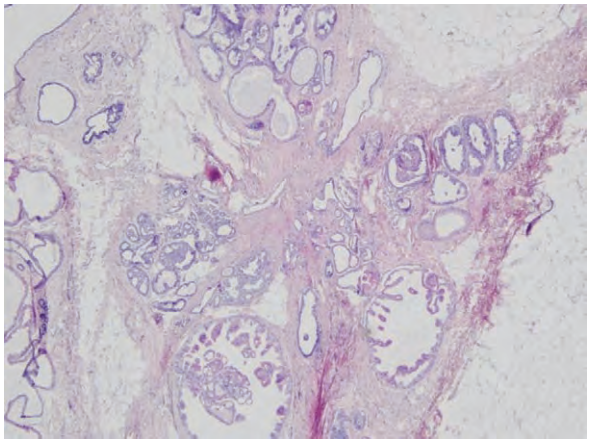
RS, birden çok sayıda olabilir, Berg ve arkadaşlarının serisinde, %87 tek, %9.6 2, %2 3, %1.4 4 ya da daha çok sayıda bulunmuştur.[8] Doyle ve ark., RS olgularının %16.8'inde birden çok sayıda RS saptamıştır.[10] Bir başka çalışmada, RS olgularının %67'si multisentrik, %43'ü bilateral olarak görülmüştür.[4]

MİKROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

Küçük büyütmede değişmez özelliği yıldızsı, radyal, ışınsal yapıdır. Ortada sıklıkla asellüler, sklero-hiyalin, elastozis gösteren fibröz doku bulunur.[2,3,6,8,10] Ortadaki alan bazen oldukça dar, bazen de çok geniş olabilir, içerdiği elastozis, fibröz doku miktarı değişiktir, arada sıkış-



Resim 13-3: Ultrason incelemesinde düzensiz şekil ve açılı kenar özelliği gösteren kitle eksizyon sonrası patolojik tanı; radyal skar.



Resim 13-4: Radyal skar mikroskopik görüntü. Ortada fibroelastozis gösteren stroma, çevrede ışınsal yerleşmiş duktal hiperplazi, apokrin metaplazi, kolumnar hücre değişiklikleri.

mış, şekilleri bozulmuş duktal, tübüler yapılar yer alır, bunları epitelial ve miyoepitelial hücreler çevreler.[2,3,4,8] Lezyonun merkezinde bazen yağ hücreleri sıkışıp kalır, MG'de santral lusent görünüme neden olabilir.[7] Bu skleroelastotik, sklerohiyalin merkez yuvarlak ya da oval plak şeklinde lezyondur.[3] Fibroelastik merkezden çevreye doğru gelişen ışınsal bantları benign prolifere epitel çevreler,[2,3,6,8,10,11] çevrede bazen kistik dilate duktuslar yer alır ve "çiçek başlık-taç" olarak da adlandırılan görünüm oluşturur,[1,7,8] radyal olarak görülen proliferasyonlar asimetriktir.[1] Verhoeff ya da van Gieson boyası ile ortadaki sklerotik alanda artmış elastik lifler ve bağ dokusu daha belirginleşir.[1]

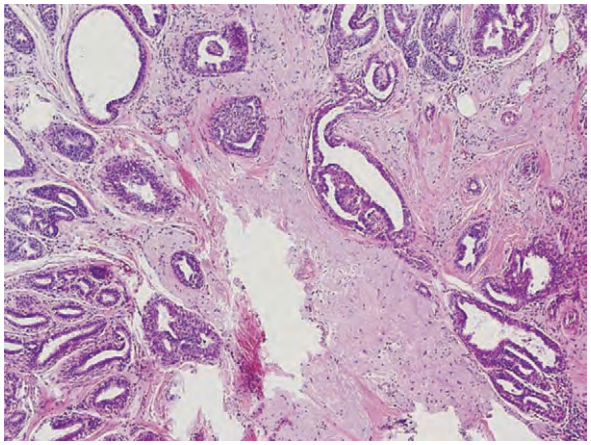
RS/KRS'da epitel proliferasyonu duktal ve lobüllerde görülen değişik proliferasyonları içerir, bunlar skleroze adenozis, adenozis, dilate küçük duktuslar,[1,3,4,6,9,10] intraduktal papillomatozis,[11] apokrin kistler, sklerozis ve florid adenozis,[1,9,10] kolumnar hücre değişiklikleri,[10] seyrek de olsa saydam hücre "clear cell" metaplazisi, skuamöz metaplazi görülebilir.[1] Bunlar içinde en sık görülen proliferatif değişiklik duktal hiperplazi, skleroze adenozis, kistlerdir.[1]

RS'ın erken gelişim döneminde, ortadaki alanda dallanmalar ve tomurcuklanmalar gösteren duktuslar görülebilir, stroma daha sellüler ve iğsi hücreleri içerir ve duktal yapıların çevresinden perifere doğru ışınsal olarak uzanır, stromada az sayıda lenfositik infiltrasyon ve plazma hücreleri bulunabilir.[1] RS'ın geç dönemlerinde, stromal hücreler azalır, kollajenizasyon ve elastozis artar.[1]

Epitel proliferasyonlarında atipik epitelyal hiperplazi[2,3,9] lobüler intraepitelyal neoplazi görülebilir. Duktal hiperplazi olgularının yaklaşık %10'unda fokal nekroz bildirilmiştir.[1] Tür ayrımı yapılmadan atipik lezyon gelişimi RS içinde %28.3, olarak bildirilmektedir.[8] Doyle ve ark., RS'da %22.4 atipik hiperplazi (ADH, ALH), %24.8 malignite saptamışlar (%12'si DKİS, %4'ü DKİS+LKİS, %4'ü invaziv duktal, %2.4'ü tübüler, %1.6'sı invaziv lobüler, %0.8'i tübülo-lobüler karsinom).[10] Küçük kalsifikasyonlar görülebilir,[9,10] çok seyrek olarak sinir lifleri/nöral hiperplazi, perinöral invazyon,[10] yine çok seyrek olarak bazen de nöral lifler yanısıra vasküler proliferasyon görülebilir, bu bulgular klinik olarak önem göstermezler.[4]

ÖNEMİ

Radyal skarın patolojik incelenmesinde sıklıkla epitelyal hiperplazi.[4,5,8] Adenozis,[5,8] papillomatozis,[5,8] atipik epitelyal hiperplazi, in situ duktal karsinom, erken evre invaziv meme karsinomu görülebilir.[5] RS içinde DKİS, LN ya da her ikisi birlikte görülebilir.[9] Lezyonun kompleks özelliği, bazı glandüler yapıların disorganizasyonu ve infiltratif görünümü, özellikle küçük büyütmede RS/KSL kolayca infiltratif karsinom sanılabilir.[4-8] Büyük büyütmede tübüler ve uzamış hücre kordonları çevresinde miyoepitelyal hücrelerin olması lezyonun benign olduğunu gösterir.[4]



Resim 13-5: Radyal skar mikroskopik görüntü. Ortada fibrotik ve geniş elastozis gösteren stroma, çevrede ışınsal yerleşmiş duktal hiperplazi, genişlemiş duktuslar.

MEME KARSİNOMU İLE RADYAL SKAR BİRLİKTELİĞİ

Radyal skar, benign olmakla birlikte olguların önemli bir kısmında atipi ve malignite ile birliktelik gösterir.[10] RS çevresinde meme karsinomu birlikteliği, meme karsinomu olgularının %0-40 arasında değişen sıklığında bildirilmektedir.[2,5-7,9] Bazı araştırıcılar, radyal skar ile önemli ölçüde meme kanseri birlikteliğini bildirmekle birlikte, bazıları meme kanserlerinde radyal skar görülme sıklığının benign ve normal memede görülme sıklığı ile karşılaştırıldığında artış göstermediğini ileri sürmektedir.[7] Sloane ve ark., radyal skarda malign değişikliklerin büyük boyutlularda daha fazla görülebildiğini, sıklıkla da tübüler karsinom olduğunu belirtmişlerdir.[7] Radyal skar içinde ya da

çevresinde meme karsinogenezisin tüm evrelerinin olması bazı araştırıcıların radyal skarın invaziv karsinom evresini temsil ettiği spekülasyonuna neden olmuştur.[5]

KARSİNOM GELİŞME RİSKİ

Duktal ve lobüler proliferasyonlar atipik olmadığında karsinom riski bulunmaz. Jacobs ve ark., RS tanılı 99 olguda rölatif kanser riskini, proliferatif değişiklik olmayan 4 mm'den büyük lezyonlarda 3.5, 4 mm'den büyük atipik hiperplazili RS'da ise 8.8 bulmuşlardır.[8] Berg ve ark., 9.262 benign meme lezyonunda meme kanseri rölatif riskini atipisiz proliferatif meme lezyonlarında ve RS 1.88; atipik hiperplazi ve RS'da 2.81, atipik RS olmayan meme lezyonlarında ise 3.97 bulmuşlar ve RS'ın meme kanseri riskini arttırmadığını ileri sürmüşlerdir.[8]

PERKUTAN KOR BİYOPSİ/TRU-CUT/BYOPSİ, İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ/FROZEN KESİTİ İLE TANI

Perkutan biyopside radyal skarın görülmesi, lezyonun periferinde malign odağın bulunmadığını dışlamaz.[5,6] Glandüler yapıların düzensiz yerleşimi ve sklerotik değişiklikler, kor biyopside RS/KSL invaziv karsinom ile karışabilir.[1,4] Kor biyopsi sonrası eksizyon önerilmektedir,[4] eksizyon materyelinde ADH, DKİS saptanabilmektedir.[5] İnce iğne aspirasyon biyopsisi, malignite ile birliktelik gösteren radyal skar tanısında güvenilir olmamaktadır. Mamografide görülen yıldızsı lezyonlarda kesin tanı için eksizyon[7] ve kor biyopsi yapılması ve RS tanısı alan olguların izlenmesi önerilmektedir.[10,11]

Frozen kesiti tanısında, RS, meme karsinomu ile karışabilir.[4]

AYIRICI TANI VE İMMUNHİSTOKİMYASAL İNCELEME

Tübüler karsinom, mikroglandüler adenozis, skleroze adenozisden ayırıcı tanıyı gerektirebilir, fibrokollajenize santral zon ve ışınsal özelliği RS için önemlidir, diğerlerinde lezyon lobüle, organoid özellik gösterir.[4]

Miyoepitelial hücrelerin gösterilmesi, lezyonun benign olduğunu gösterir, immunhistokimyasal tanı için başlıca, düz kas aktini, düz kas miyozin (ağır zincir), calponin, CD10, p63 kullanılır.[1,4] Bazen bu immun belirteçlerin bir kısmında zayıf ya da negatiflik olduğunda diğerlerini uygulamakta yarar vardır ve bunlarda güçlü boyanma olabilir.[4]

KSL'da, intraduktal proliferasyonlarda, DKİS florid hiperplazi ayrımında HMW-CK (CK34BE12 ya da CK5/6) çok yararlıdır, florid hiperplazide HMW-CK kuvvetli pozitif immunreaktivite gösterir.[4]

Radyal skar içinde lobüler intraepitelial neoplazi (ALH, LKİS) gelişebilir, bu olgularda E kaderin negatif, HMW-CK pozitiftir.[4]

KAYNAKLAR

1. Rosen P: Rosen's Breast Pathology. 3rd ed. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p.100-107.
2. Pattersona JA, Scottb M, Andersonb N, Kirka SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer. Analysis of 175 cases in Northern Ireland. EJSO 2004;30: 1065–1068.
3. Eusebi V, Millis RR. Epitheliosis, infiltrating epitheliosis, and radial scar. Seminars in Diagnostic Pathology 2010;27:5-12.
4. Moinfar F: Essentials of diagnostic breast pathology. A practical approach. Berlin:Springer; 2007. p.32-33.
5. Linda A, Zuiani C, Furlan A, Londero V, Girometti R, Machin P, Bazzocchi M. Radial Scars Without Atypia Diagnosed at Imaging-Guided Needle Biopsy: How Often Is Associated Malignancy Found at Subsequent Surgical Excision, and Do Mammography and Sonography Predict Which Lesions Are Malignant?. AJR 2010;194:1146–1151.
6. Inoue S, Inoue M, Kawasaki T, Takahashi H, Inoue A, Maruyama T, Matsuda K, Kunitomo K, Murata S, Fujii H. Six cases showing radial scar/complex sclerosing lesions of the breast detected by breast cancer screening. Breast Cancer 2008;15:247–251.
7. Mokbel K, Price RK, Mostafa A, Williams N, Wells CA, Perry N, Carpenter R. Radial scar and carcinoma of the breast: microscopic findings in 32 cases. The Breast 1999; 8: 339-342.
8. Berg JC, Visscher DW, Vierkant RA, Pankratz S, Maloney SD, Lewis JT, Frost MH, Ghosh K, Degnim AC, Kathleen KR, Vachon CM, Reynolds CA, Hartmann LC. Breast cancer risk in women with radial scars in benign breast Biopsies. Breast Cancer Res Treat 2008;108:167–174.
9. Manfrin E, Remo A, Falsirollo F, Reghellin D, Bonetti F. Risk of neoplastic transformation in asymptomatic radial scar. Analysis of 117 cases. Breast Cancer Res Treat 2008; 107:371–377.
10. Doyle EM, Banville C, Quinn CM, Flanagan F, Doherty AO, Hill, ADK, Kerin MJ, Fitzpatrick P, Kennedy M. Radial scars _complex sclerosing lesions and malignancy in a screening programme: incidence and histological features revisited. Histopathology 2007;50: 607–614.
11. King TA, Scharfenberg JC, Smetherman DH, Farkas EA, MD, Bolton JS, Fuhrman GM. A Better Understanding of the Term Radial Scar. Am J Surg 2000;180:428–433.
12. Perfetto F, Fiorentino F, Urbano F, Silecchia R. Adjunctive diagnostic value of MRI in the breast radial scar. Radiol Med. 2009;114(5):757-70.
13. Lee E, Wylie E, Metcalf C. Ultrasound imaging features of radial scars of the breast. Australas Radiol. 2007 Jun;51(3):240-5.

Bölüm 14 Granüler Hücreli Tümör

Dr. Merih Güray Durak

Granüler hücreli tümör, Schwann hücrelerinden köken aldığı düşünülen, nadir görülen bir tümördür. İlk kez 1926 yılında Abrikossoff tarafından bir antite olarak tanımlandığında, çizgili kas hücrelerinden köken aldığı düşünülüp "granüler hücreli miyoblastom" olarak isimlendirilmiştir.[1] Sonraki yıllarda yapılan gerek immunhistokimyasal gerekse ultrastrüktürel çalışmalar, tümörün periferik sinir kılıfı hücrelerinden geliştiğini öne sürse de kesin histogenezi hala bilinmemektedir.[2,3] Granüler hücreli tümör, vücudun hemen her organında görülebilmekle birlikte en sık baş boyun bölgesinde, özellikle dil ve oral kavitede, ayrıca deri ve subkutanöz yağ dokusunda bildirilmiştir.[4] Tüm granüler hücreli tümör olgularının yaklaşık %5-6'sı memede izlenmekte olup, tüm meme tümörleri içersinde görülme sıklığı ise %0.1'dir.[5-8]

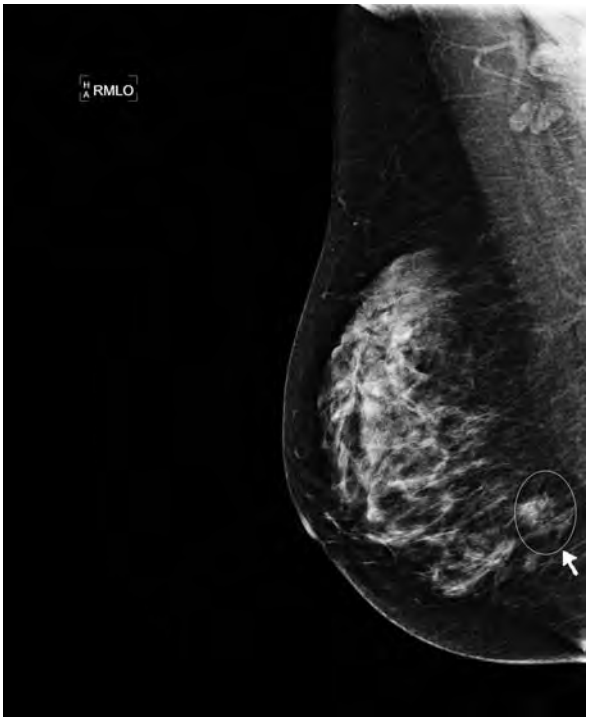
KLİNİK BULGULAR

Memenin granüler hücreli tümörü, sıklıkla 30-50 yaş arası kadınlarda görülmekle birlikte, adolesan dönemden ileri yaş kadınlara değin geniş bir yaş aralığında izlenebilir. Olguların yaklaşık %10'u erkek memesinde bildirilmiştir.[9,10]

Hastaların en sık başvuru yakınması, genellikle yavaş büyüme gösteren, memede ele gelen sert, ağrısız, immobil kitle varlığıdır. Klinisyenin palpasyonla muayene bulgusu sıklıkla malignite lehinedir. Genellikle soliter unilateral bir lezyon şeklinde izlenen tümör, nadiren multipl ve bilateral de olabilmektedir. Kimi hastalarda ise memedeki tümör, vücudun diğer lokalizasyonlarındaki çok sayıda granüler hücreli tümöre eşlik etmektedir.[4,10,11]

GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Memenin granüler hücreli tümörü, gerek mammografik gerekse ultrasonografik görünüm özellikleri ile malignite ile çok karışabilen bir tümördür. Mammografik olarak bu tümörler düzensiz sınırlı, çevre yağ dokuya doğru yıldızsı uzantıları olan infiltratif kitle şeklinde izlenebileceği gibi (Resim 14-1) bazen de iyi sınırlı görünüm verirler.[12] Mikrokalsifikasyon genellikle beklenen bir bulgu değildir. Ultrasonografik incelemede sıklıkla posterior akustik gölgelenme gösteren hipoekoik solid kitle şeklinde izlenirler.[13] Manyetik rezonans görüntüleme, meme tümörü düşünülen olgularda rutin inceleme olarak kullanılmamakla birlikte, diğer görüntüleme yöntemleri ile şüpheli bulgu veren olgularda lezyonun özelliklerini açığa çıkarmak için kullanılabilir. Scaranelo ve ark'nın, memenin granüler hücreli tümörlerinde magnetik rezonans görüntüleme özelliklerini derledikleri yazılarında, genellikle düzensiz sınırlı yuvarlak bir kitle şeklinde izlenen tümö-



Resim 14-1: Medyolateral oblik mamogram'da okla gösterilen alanda, memenin alt dış kadranına yerleşim gösteren küçük, sınırları düzensiz kitle lezyonu.

rün, özellikle T1 ağırlıklı görüntüleme ile heterojen izointens görünüm verdiği belirtilmiştir.[14]

MAKROSKOPİK PATOLOJİ

Memenin granüler hücreli tümörü, genellikle en büyük boyutu 3 cm'yi aşmayan düzensiz sınırlı nodül şeklinde izlenir. Kesit yüzü tipik olarak soluk sarı-kahverenkli ya da gri-sarı renklidir.[9] Memenin tüm kadranlarında görülebilmesine karşın, en sık supraklaviküler sinir tarafından innerve edilen üst iç kadranda yerleşim gösterir.[5] Özellikle yüzeyel yerleşim gösteren lezyonlar meme başı ya da deride çekilmelere neden olabilir. Göğüs duvarına yakın lezyonlar ise meme parenkimini infiltre edip pektoral fasyaya fikse olabilir.[15] Komşu yapıların bu tür infiltrasyonu, hem klinik hem de makroskopik olarak bu tümörlerin malign lehine yorumlanmasına neden olur.

MİKROSKOPİK PATOLOJİ

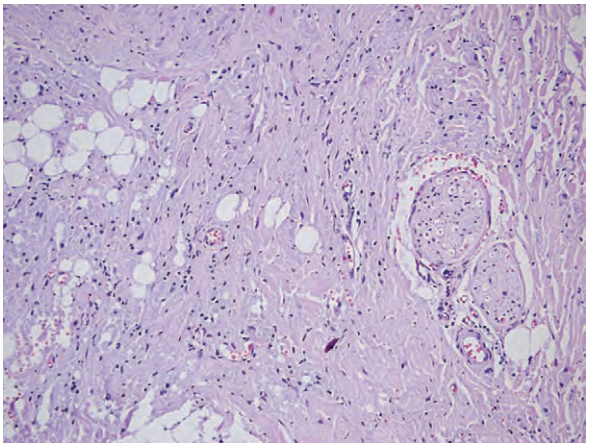
Memenin granüler hücreli tümörü, solid adalar ya da tabakalar oluşturmuş yuvarlak, poligonal ya da hafifçe iğsi görünümde hücrelerden oluşur. Genellikle lezyonun sınırları düzensiz, infiltratif görünümdedir. Tümör hücrelerinin nukleusları küçük, koyu boyanan nukleuslardan büyük, veziküle kromatinli nukleuslara kadar değişir. Hafif ya da orta derecede nükleer atipi olması, malignite göstergesi değildir. Tümör hücrelerinin geniş eozinofilik sitoplazması, PAS pozitif, diastaz rezistan, fagolizozomları temsil ettiği düşünülen granüller içerir. Genellikle mitoz çok az sayıdadır, ya da hiç yoktur.[4,9,10] Uzun süreli lezyonlarda sıklıkla belirgin desmoplazi izlenir. Histolojik olarak sınır düzensizliği ve belirgin fibrozis görülmesi, bu tümörlerin yanlışlıkla malign olarak değerlendirilmesinin temel nedenidir.[16]

Granüler hücreli tümörün histogenetik olarak önemli bir özelliği, granüler hücreleri ile periferik sinir hücreleri arasındaki yakın ilişkidir (Resim 14-2). Kimi olgularda granüler hücreler küçük sinirleri çevreleyip, hatta tamamen onların yerini alabilir.[4]

Ultrastrüktürel olarak granüler hücreli tümör, miyelin cisimciklerinin yanı sıra çok sayıda lizozomlar içerir. Mittal ve ark'nın çalışmasında, içeriye doğru kıvrılan hücre membranının lizozomlar tarafından fagosite edilen miyelin cisimciklere neden olduğu, bunların granülleri oluşturduğu öne sürülmektedir.[17]

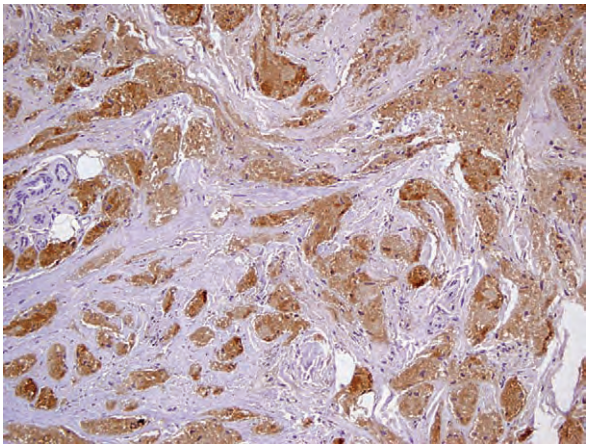
AYIRICI TANI VE İMMUNHİSTOKİMYA

Granüler hücreli tümörün ayırıcı tanısında inflamatuvar yağ nekrozu, skleroze adenozis gibi benign lezyonların yanı sıra, apokrin karsinom, sekretuvar karsinom gibi malign lezyonlar ve metastatik lezyonlar yer alır. Pleomorfik lobüler karsinom da, apokrin ya da histiyositoid diferansiyasyon gösterebileceği için ayırıcı tanıda yer alması gereken bir antitedir.[9]



Resim 14-2: Mikroskopik olarak, periferik sinir kesitleri komşuluğunda infiltratif görünümde, geniş soluk eozinofilik sitoplazmalı, monoton görünümde hücrelerden oluşan granüler hücreli tümör (H&E, x100).

Ayırıcı tanıda genellikle immunhistokimyasal boyalar yardımcı olur. Granüler hücreli tümör S-100 protein (Resim 14-3), vimentin, nöron-spesifik enolaz, karsinoembriyonik antijen (CEA), laminin ve çeşitli miyelin proteinleri ile immunreaktivite gösterir.[4,10,18,19] Sitoplazmada izlenen tipik granüllerin natürü lizozomal olduğu için, tümör hücrelerinde panmakrofaj antijen CD68 ile de güçlü boyanma izlenir.[20] Ancak sitokeratin, epitelyal membran antijen (EMA) gibi epitelyal hücre belirleyicileri ile boyanma görülmez. İnvaziv meme karsinomu olgularının bir kısmının S-100 protein ve CEA ile pozitif boyandığı göz önüne alınır ise, epitelyal hücre belirleyicilerinin mutlaka immunhistokimyasal panelde yer alması uygun olur.[21]



Resim 14-3: İmmunhistokimyasal olarak granüler hücreli tümör hücrelerinde S-100 protein ile sitoplazmik ve nükleer pozitif boyanma (S-100, x100).

Morfolojik olarak memenin granüler hücreli tümörünün apokrin karsinomdan ayırımı kimi olgularda çok zordur. İn situ duktal karsinomun tümöre eşlik etmesi, tümör hücrelerinde belirgin pleomorfizm varlığı apokrin karsinom tanısını desteklemesine karşın, in situ karsinomun bulunmadığı, morfolojik olarak ayırımın yapılamadığı olgularda immunhistokimyasal boyalardan yararlanılır. Tümör hücrelerinde sitokeratin, androjen resöptör, çoğu olguda izlenen EMA pozitifliği apokrin karsinomu düşündürür.[9,10]

Granüler hücreli tümörün hücreleri ile histiyositler arasındaki benzerlik, tümörün granülomatöz inflamatuar reaksiyon ya da histiyositik bir tümör ile karışmasına neden olabilir. Hem histiyositler hem de granüler hücreli tümör S-100 protein ile pozitif boyanma gösterir. Ancak granüler hücreli tümör, CD68 ile pozitif boyanma göstermekle birlikte alfa-1 antitripsin, alfa-1 antikimotripsin, muramidaz gibi histiyosit ilişkili antijenler ile boyanma göstermez.[2,9]

Granüler hücreli tümör ile en çok karışabilecek metastatik tümörler, renal hücreli karsinom, malign melanom, alveoler soft part sarkom gibi onkositik ya da berrak hücre değişikliği gösteren tümörlerdir.[9,10]

PROGNOZ VE TEDAVİ

Memenin benign granüler hücreli tümörü, geniş lokal eksizyon ile tedavi edilir. İnkomplet eksizyon sonrası lokal nüks görülebilir, ancak nüks ile asenkron mültifokal lezyonların ayırımı zaman zaman güçlük gösterebilmektedir.[9]

Memedeki lezyonlar dahil, tüm granüler hücreli tümörlerin %1'den azı malign özellik göstermektedir. Benign ve malign granüler hücreli tümör ayırımı, hem birbirlerine histolojik benzerlikleri hem de tümör davranışını öngörebilen güvenilir kriterlerin olmaması nedeniyle oldukça zordur. Benign granüler hücreli tümörlerin çoğunda düzensiz ya da infiltratif sınır ile belirgin tümöral fibrozis bulunduğu için, bu özellikler tümörün malignite potansiyelini değerlendirmede kullanılmamalıdır.[16] Çeşitli yayınlarda malign granüler hücreli tümör tanısını destekleyen klinik/histolojik özellikler, tümör boyutunun 5 cm'in üzerinde olması, hızlı büyüme ya da agresif lokal invazyon göstermesi, hücresel pleomorfizm, nükleer hiperkromazi, belirgin nükleollerin bulunması, artmış mitoz ve nukleus/sitoplazma oranı ile nekroz varlığı şeklinde bildirilmiştir.[6,15,22]

Yumuşak doku granüler hücreli tümörlerinde malignite kriterlerini değerlendiren, en fazla sayıda hasta serisine sahip Fanburg-Smith ve ark ise, değerlendirilmesi gereken 6 histolojik kriter üzerinde durmaktadır: tümör hücrelerinde iğsileşme, veziküle nukleus, belirgin nükleoller ve pleomorfizm varlığı, nekroz, artmış nukleus/sitoplazma oranı ve artmış mitoz sayısı (>2 mitoz/10 büyük büyütme alanı).[23] Çalışmaya göre, bu özelliklerden 3 ya da daha fazlasını içeren tümörler malign kabul edilir. Bir ya da 2 kriter içeren tümörler atipik, hiçbir kriteri içermeyen ya da sadece fokal pleomorfizm içeren tümörler ise benign kabul edilir. Üçten az sayıda kriteri içeren atipik granüler hücreli tümörlerin klinik gidişinin oldukça iyi olduğu, ve bu olgularda metastaz izlenmediği belirtilmiştir.[23]

Granüler hücreli tümörün malign formu, genellikle metastaz yapmadan önce 1 yıldan daha kısa süre içersinde nüks gösterir. Metastaz, hem lenfatikler hem de kan damarları yoluyla olabilir. Bölgesel lenf düğümleri ile akciğer, karaciğer ve kemik en sık metastazın görüldüğü yerlerdir.[4] Memenin malign granüler hücreli tümörünün tedavisi için de geniş lokal eksizyon önerilmekte olup, kemoterapi ya da radyoterapinin etkinliği henüz belirlenmemiştir.[10]

Literatürde memenin granüler hücreli tümörüne eşlik eden, senkron ya da asenkron gelişim gösteren çok az sayıda invaziv ve in situ duktal karsinom olgusu da bildirilmiştir.[5,24-27]

KAYNAKLAR

1. Abrikossoff A. Ueber Myome ausgehened von der quergestreiften, willkuerlichen Muskulatur. Virchows Arch (Pathol Anat) 1926;260:215-33.
2. Buley ID, Gatter KC, Kelly PM, Heryet A, Millard PR. Granular cell tumours revisited. An immunohistological and ultrastructural study. Histopathology 1988;12:263-74.
3. Ordonez NG, Mackay B. Granular cell tumor: a review of the pathology and histogenesis. Ultrastruct Pathol 1999;23:207-22.
4. Weiss SW, Goldblum JR. Granular cell tumor. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p.878-88.
5. Tran TA, Kallakury BVS, Carter J, Wolf BC, Ross JS. Coexistence of granular cell tumor and ipsilateral infiltrating ductal carcinoma of the breast. South Med J 1997;90:1149-51.
6. Adeniran A, Al-Ahmadie H, Mahoney MC, Robinson-Smith TM. Granular cell tumor of the breast: a series of 17 cases and review of the literature. Breast J 2004;10:528-31.
7. İlvan Ş, Üstündağ N, Calay Z, Bükey Y. Benign granular cell tumor of the breast. Can J Surg 2005;48:155-56.
8. Mariscal A, Perea RJ, Castella E, Rull M. Granular cell tumor of the breast in a male patient. AJR 1995;165:63-4.
9. Rosen PP, ed. Granular cell tumor. In: Rosen's Breast Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.859-62.
10. O'Malley FP, Bane A, Mulligan AM, Pinder SE. Benign stromal lesions of the breast. In: O'Malley FP, Pinder SE, Goldblum JR, eds. Breast Pathology. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p.125-37.
11. Pressoir R, Chung EB. Granular cell tumor in black patients. J Natl Med Assoc 1980;72:1171-5.
12. Vos LD, Tjon A Tham RT, Vroegindeweij D, Vrints LW. Granular cell tumor of the breast: mammographic and histologic correlation. Eur J Radiol 1994;19:56-9.
13. Yang WT, Edeiken-Monroe B, Sneige N, Fornage BD. Sonographic and mammographic appearances of granular cell

tumors of the breast with pathological correlation. J Clin Ultrasound 2006;34:153-60.
14. Scaranelo AM, Bukhanov K, Crystal P, Mulligan AM, O'Malley FP. Granular cell tumor of the breast: MRI findings and review of the literature. Br J Radiol 2007;80:970-4.
15. Patel A, Lefemine V, Yousuf SM, Abou-Samra W. Granular cell tumour of the pectoral muscle mimicking breast cancer. Cases J 2008;1:142.
16. Kragel PJ, Fiorella RM. Tumoral fibrosis and lack of circumscription in granular cell tumor of the breast. South Med J 1995;88:1146-8.
17. Mittal KR, True LD. Origin of granules in granular cell tumor. Intracellular myelin formation with autodigestion. Arch Pathol Lab Med 1988;112:302-3.
18. Dhillon AP, Rode J. Immunohistochemical studies of S100 protein and other neural characteristics expressed by granular cell tumor. Diagn Histopathol 1983;6:23-8.
19. Stafansson K, Wollman RL. S100 protein in granular cell tumors. Cancer 1982; 49:1834-8.
20. Le BH, Boyer PJ, Lewis JE, Kapadia SB. Granular cell tumor: Immunohistochemical assessment of inhibin-alpha, protein gene product 9.5, S100 protein, CD68, and Ki-67 proliferate index with clinical correlation. Arch Pathol Lab Med 2004;128:771-5.
21. Nakajima T, Watanabe S, Sato Y, Kameya T, Hirota T, Shimosato Y. An immunoperoxidase study of S100 protein distribution in normal and neoplastic tissues. Am J Surg Pathol 1982;6:715-27.
22. DeMay RM, Kay S. Granular cell tumor of the breast. Pathol Annu 1984;19:121-48.
23. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol 1998;22:779-94.
24. Al-Ahmadie H, Hasselgren PO, Yassin R, Mutema G. Colocalized granular cell tumor and infiltrating ductal carcinoma of the breast: A case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2002;126:731-3.
25. Tai G, D'Costa H, Lee D, Watkins RM, Jones P. Case report: coincident granular cell tumor of the breast with invasive ductal carcinoma. Br J Radiol 1995;68:1034-6.
26. Mulcare R. Granular cell myoblastoma of the breast. Ann Surg 1968;168:262-8.
27. Gordon AB, Fisher C, Palmer B, Greening WP. Granular cell tumor of the breast. Eur J Surg Oncol 1985;11:269-73.

Kısım IV

Memenin Görüntülenmesi

Bölüm 15
Mamografi

Bölüm 16
Meme Hastalıklarının Tanısında Ultrasonografi

Bölüm 17
Meme Radyolojisi-MRG

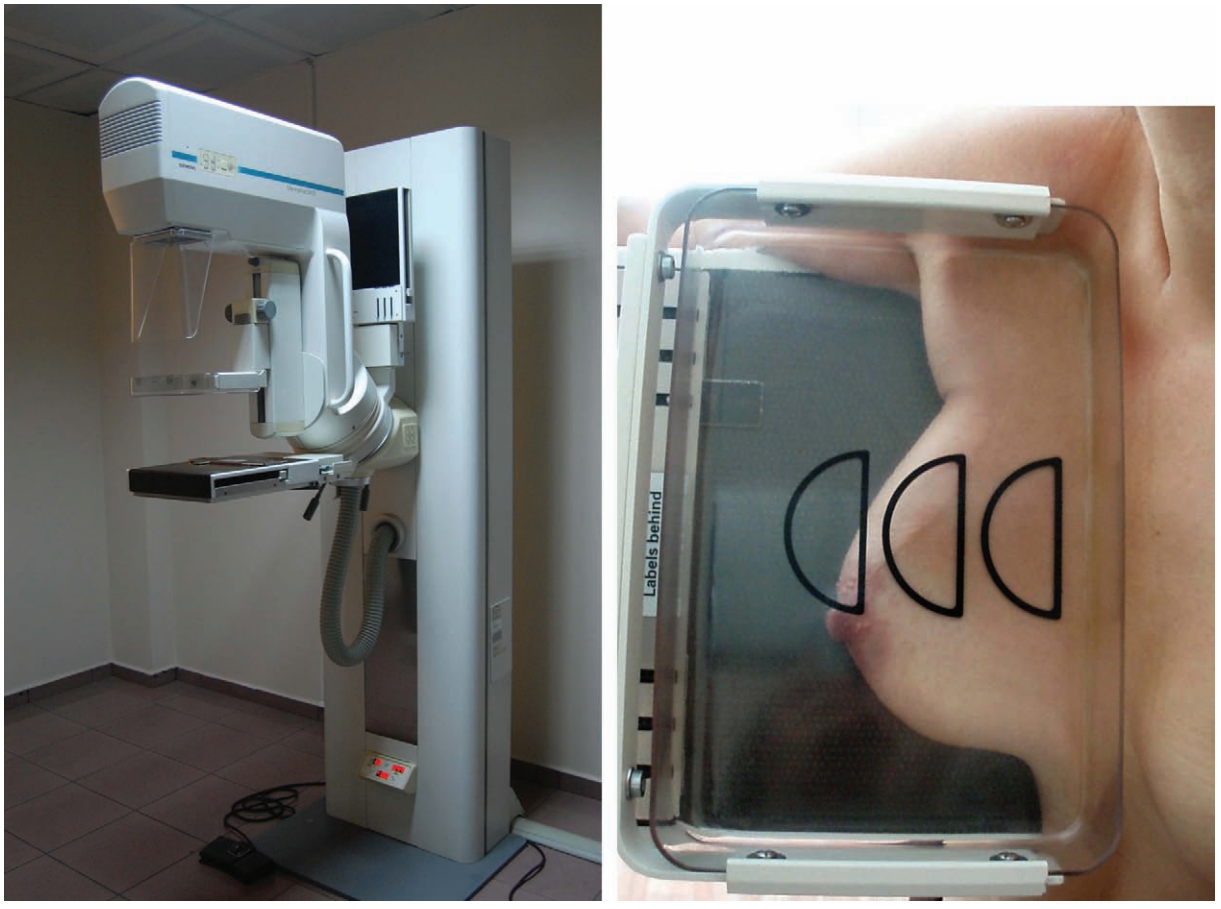
Bölüm 18
Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Bölüm 15 Mamografi

Dr. Ayşenur Oktay

Mamografi meme hastalıklarının tanısında ve meme kanserinin erken saptanmasında etkinliği kanıtlanmış, günümüzde de yaygın olarak kullanılan temel meme görüntüleme yöntemidir.

Mamografi, memenin x ışını kullanılarak özel yumuşak doku tekniği ile elde olunan film görüntüsüdür. Meme özel plakalarla komprese edilerek sabitlenir ve görüntü alınır (Resim 15-1A,B). İlk kez 1967'de memeye dedike mamografi cihazı geliştirilmiştir ve son birkaç dekatdaki yeniliklerle düşük doz ile yüksek kalite görüntülerin elde edildiği teknik düzeye ulaşmıştır.[1,2] Günümüzde halen yaygın olarak kullanılan konvansiyonel ekran film sistemler yanısıra dijital teknolojideki gelişmeye paralel kompüterize radyografi (CR) ve tüm alan dijital mamografi (FFDM) tekniklerinin kullanımı günden güne artmaktadır.



Resim 15-1: (**A**) Mamografi cihazı. (**B**) Memenin plaka ile komprese edilmiş görüntüsü.

Kullanım amacına göre:

- Meme yakınması olan (kitle, ağrı ya da meme başı akıntısı gibi) kadınlarda problem çözücü yöntem olarak *tanısal mamografi*,
- Asemptomatik kadınlarda meme kanserinin saptanması için kullanımında *tarama mamografisi* olarak adlandırılır.[1,3]

TARAMA MAMOGRAFİSİ

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanser türüdür ve tüm kadın kanserlerinin %18'ini oluşturmaktadır. Her yıl dünyada 1 milyon yeni meme kanseri olgusu ortaya çıkmaktadır. Meme kanserinde erken tanı prognozu etkileyen en önemli etkendir. Hastalığın erken evrede yakalanması ile tedavi başarısı ve yaşam oranı artar. Tümör boyutu ve daha önemlisi lenf bezi durumu meme kanserinde yaşam süresini belirleyen primer göstergelerdir. BCDDP'nin 280 bin kadın üzerinde yapılan çalışmasında, lenf bezine yayılım göstermeyen lokalize evre hastalıkta 20 yıllık yaşam oranının %82.9 iken, aksiller lenf bezlerine bölgesel yayılım olduğunda %66.8'e düştüğü gösterilmiştir. Bu oran insitu evredeki karsinomlarda ise %95.8 olarak bildirilmektedir.[4]

Meme kanserinde erken tanıyı sağlayacak yöntemler çok büyük önem taşır. Yapılan çalışmalarda, erken evre nonpalpabl lezyonların saptanmasında mamografi diğer noninvaziv tekniklerle karşılaştırıldığında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir görüntüleme yöntemidir. 1 cm ve altındaki küçük çaplı tümörleri, insitu duktal karsinom evresindeki lezyonları saptama gücüne sahiptir. Bu nedenle asemptomatik olgularda meme kanserini ele gelmediği küçük boyutlarda yakalayabilmek için başvurulan en önemli tanı aracı TARAMA MAMOGRAFİSİ'dir. Mammografik taramanın etinliğini araştırmak için yapılan randomize kontrollü çalışmalarda mamografik tarama ile saptanan meme kanseri olgularında mortalitenin ortalama %20-30 oranında düştüğü ortaya konmuştur.[1]

Mamografi tarama yönteminden beklenen aşağıdaki özellikleri karşılar:[1,5]

- Yöntemin yaygınlığı ve kolay uygulanabilmesi,
- Tekrarlanabilir olması,
- Yüksek sensitivite/spesifite,
- Sağlıklı kadınların zarar görmemesi,
- Morbidite ve mortalitede azalma,
- Düşük maliyet.

Tarama mamografisi standart olarak, kraniokavdal ve mediolateral oblik iki pozisyonda elde edilir. Taramalara, meme kanser prevalansının artmaya başladığı 40 yaşından sonra başlanması önerilmektedir. Ancak tarama programları uygulayan ülkelerin ulusal rehberlerinde ve farklı organizasyonlar tarafından yapılan önerilerde 40-50 yaş arasındaki uygulamalarda kesin bir fikir birliği yoktur, 50 yaş üzerinde ise tüm kadınlara tarama yapılması önerilmektedir.[6] Bu önerilerin geliştirilmesinde ülkelerin sağlık harcamalarındaki gücü ve insan kaynaklarının yeterliliği önemli bir etkendir. Tarama periyodları farklı önerilerde 1-2 yıl arası sürelerde değişmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi tarafından, toplum bazlı tarama 50 yaş üzerinde kadınlara iki yılda bir önerilmektedir.[7]

Amerikan Kanser Derneği'nin asemptomatik kadınlarda meme kanser tarama rehberindeki önerilerinde ise 40 yaş ve üzeri kadınlar için her yıl meme muayenesi ve her yıl mamografik inceleme yaptırılması yer almaktadır:[8]

TANISAL (PROBLEM ÇÖZÜCÜ) MAMOGRAFİ

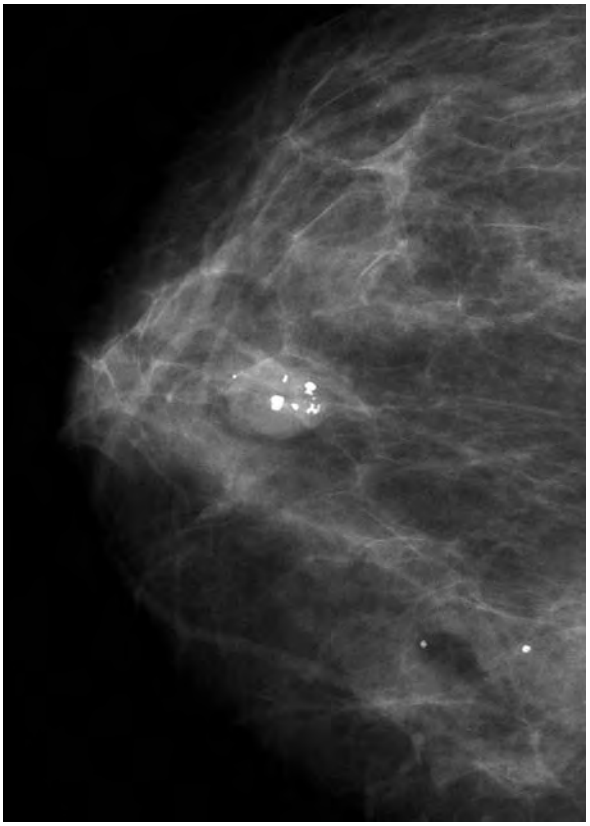
Klinik bulgu, yakınma ya da görüntülemede bir değişiklik saptandığında mamografi problem çözücü yöntem olarak işlev görür. Burada en önemli amaç olası bir malignitenin varlığını yüksek olasılıkla doğrulamak ya da ekarte etmektir. Tanısal amaçlı incelemelerde standart tarama pozisyonlarına ek görüntüler (spot kompresyon, magnifikasyon grafisi gibi) ya da ek başka tetkikler istenebilir. En sık kullanılan ek inceleme yöntemi ultrasonografi olmaktadır.

Yağlı memelerde mamografinin duyarlılığı çok yüksektir, bu tip memede bir bulgu yoksa malignite ekarte edilebilir. Bazı lezyonlar mamografide tipik özellikleri ile tanınabilirler; yağ kisti, lipom, hamartom, kalsifiye fibroadenom gibi. Bu olgularda mamografik değerlendirme sonrası ek incelemelere gerek kalmaz. Ancak kuşkulu bir bulgu saptanırsa ileri inceleme ya da biyopsi gerekir.

Mamografinin diğer bir rolü klinik olarak negatif ikincil lezyonları saptamaktır. Mamografi, lezyonların uzanım ve boyut değerlendirmesinin yanısıra multifokal-multisantrik özeliklerini ve karşı memede olabilecek gizli odakları saptamada etkin tanısal bir yöntem olarak kullanılır (Resim 15-2). Mamografi ile ilgili bilinmesi gereken özellikler vardır. Bunlar:

1. Mamografi duyarlılığı yüksek bir tarama yöntemi olmakla beraber tüm kanserleri saptayamaz. Ancak bu durum mamografinin önemini düşürmez. Mamografi, bazı sınırlılıkları bulunmasına karşın meme kanserinin erken saptanmasında halen en etkin görüntüleme yöntemidir.
2. Mamografi lezyonun tipik özellikleri olmadığında gerçek tanısal bir inceleme değildir. Saptanan bir lezyon kanser açısından kuşku taşıyorsa, biyopsi ile patolojik tanı elde etmek gerekir.
3. Yöntemin başarısı yüksek oranda görüntü kalitesi ve değerlendiricinin deneyimine bağlıdır.

Resim 15-2: Sağ memede alt kadranda tek kitle ele gelen olguda, mamografide birden fazla sayıda odaklar izlenmektedir (multifokal karsinom).



Resim 15-3: İçinde tek kaba kalsifikasyon bulunan, yuvarlak şekilli ve düzgün sınırlı, kalsifiye fibroadenom ile uyumlu kitle opasitesi. Kitlede kalsifikasyon varlığı spesifik olarak kalsifiye fibroadenom tanısına götüren bulgudur.

SENSİTİVİTE

Fizik muayene bulguları olmaksızın yöntemin duyarlılığı %85-90 oranlarındadır. Tümör boyutu, tümör tipi ve meme parankim yapısıyla ilişkili olarak %10-15 olguda meme kanseri mamografik olarak saptanamayabilir. Bu nedenle yüksek kalitede mamografik incelemelere dikkatli bir klinik bakıyı eklemek meme kanser taraması için en yararlı yaklaşım olur.

Mamografinin sensitivitesi yağlı meme dokusuna sahip memelerde çok yüksektir (%100'e yakın), meme dansitesi arttıkça yöntemin duyarlılığı düşer. Bu nedenle dens memelerde ele gelen kuşkulu ya da natürü anlaşılmayan kitle varlığında, mamografinin negatif olması ileri inceleme gereğini ortadan kaldırmaz.

Mikrokalsifikasyon varlığında mamografinin kanser saptamada duyarlılığı yüksektir. Tüm kanserlerin yaklaşık yarısında, insitu kanserlerin ise %85-90'ında mikrokalsifikasyon görülür. İzole mikrokalsifikasyonların görüldüğü nonpalpabl lezyonların saptanmasında mamografi önemli role sahiptir.[3]

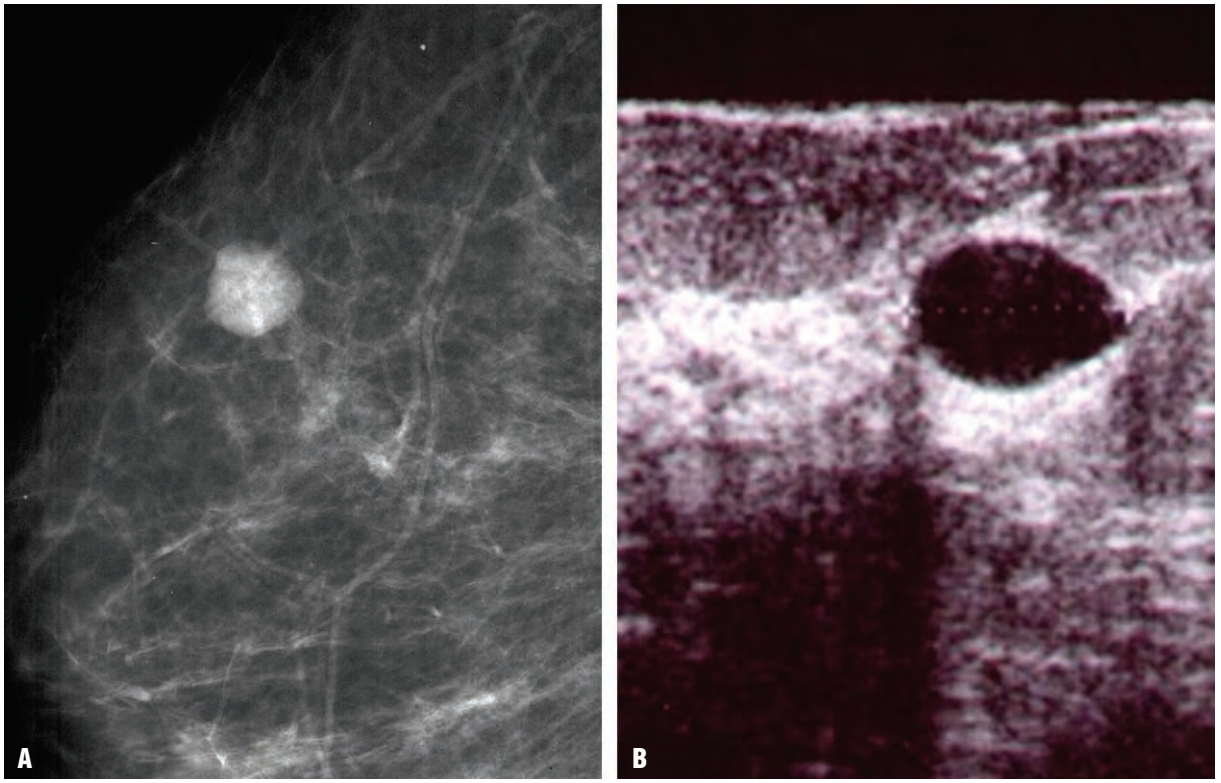
SPESİFİTE

Mamografi ile yağ dokusundan zengin patterndeki memelerde malignite olmadığı güvenle söylenebilir.

Mamografide tipik özellikler gösteren benign lezyonlarda kesin tanı mümkündür. Bunlar yağ kisti, lipom, hamartom gibi yağ içeren lezyonlar, tipik intramammer lenf bezi ya da kalsifiye fibroadenom (Resim 15-3) olarak sayılabilir.

Mamografide çok düzgün sınırlı bir kitle varlığında da kitlenin yüksek olasılıkla banign olduğu düşünülebilir, ancak ultrasonografi bu lezyonlarda kist solid ayırımı için gereklidir (Resim 15-4A,B). Az oranda da olsa bazı malign lezyonlar iyi sınırlı solid kitle olarak karşımıza çıkabilir. Tersine spiküle düzensiz konturlu kitlelerde ya da polimorf özellikteki mikrokalsifikasyonlarda malignite tanısı için spesifite çok yüksektir. Ancak bazı benign lezyonların da bu bulgularla karşımıza çıkacağı unutulmamalıdır. Sonuçta mamografide saptanan bulguların çoğu nonspesifiktir, bu nedenle bulgular kuşku derecesine göre sınıflandırılırlar. Spot grafi, US gibi ek incelemeler değerlendirmede yardımcıdır. Kuşkulu olgularda kesin tanı biyopsi ile mümkün olabilir.[3]

Meme kanserini mümkün olan en erken evrede yakalayabilmek için yapılan biyopsilerde, pek çok benign lezyonun da saptanabileceği bir gerçektir. Tarama mamografisiyle saptanan lezyonlara uygulanan biyopsilerde ideal benign-malign oranını saptamak oldukça güçtür, ancak



Resim 15-4: (**A**) Mamografide düzgün konturlu, yuvarlak şekilli nodüler opasite izlenmektedir. (**B**) Kistik/solid ayırımı için yapılan US bakıda nodülün kiste ait olduğu anlaşılmıştır.

literatürde kanser saptanması ile ilgili bildirilen pozitif prediktif değerler ortalama %20-40 oranında değişmektedir.[9,10] Günümüzde görüntüleme rehberliğinde iğne biyopsileri, lezyon lokalizasyonu ve açık biyopsilere alternatif olarak kullanıldığı için, cerrahi biyopsilerde elde edilen bu oranlar artmıştır.

MAMOGRAFİDE TEKNİK KALİTE

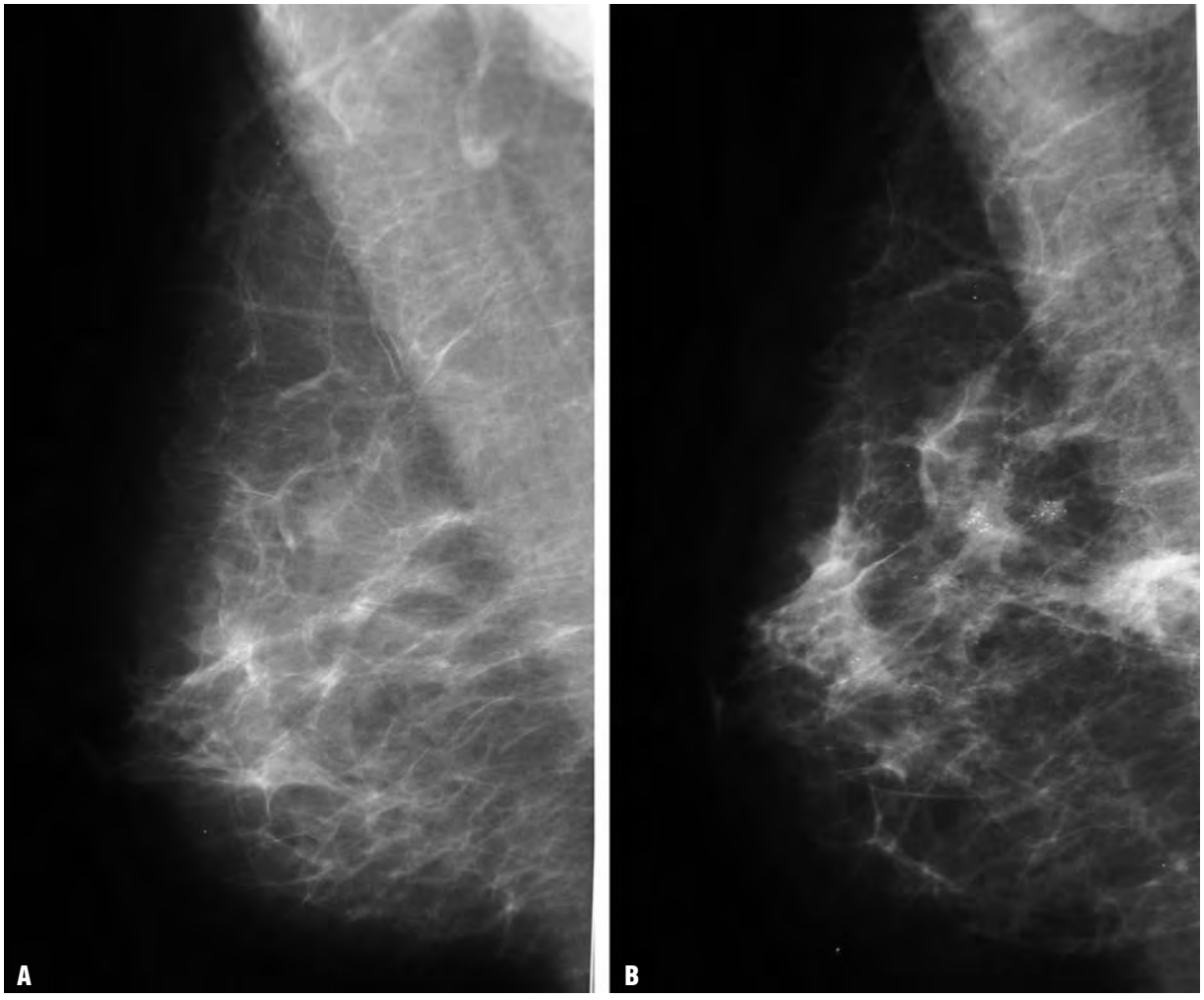
Mamografi, tetkik ve değerlendirme aşamalarında üst uzmanlık isteyen bir görüntüleme yöntemidir. Tarama ile ilgili önemli noktalardan birisi, tetkikin özel eğitilmiş teknik personel tarafından gerçekleştirilmesi gereği ve yorumlanmasında da ileri eğitim ve deneyime gerek duyulmasıdır. Mamografi tetkikini yapan teknisyen ve değerlendirme yapan radyologun deneyim ve bilgi birikimi yöntemin başarısında büyük önem taşır.

Taramanın etkinliği ve başarısı için, mamografik incelemelerin iyi teknik kalitede elde edilmiş olması ve görüntülerin doğru yorumlanması şarttır. Yetersiz kalitedeki grafiler mamografiye olan güveni sarsar ve yanlış değerlendirmelere, gereksiz incelemelere yol açabilir. Bunun için meme görüntüleme merkezlerinde düzenli kalite kontrol programı sürdürmek gereklidir. Klinik uygulamada, mamografi filmlerinde şu parametrelerin değerlendirilmesi ve optimize edilmesi gereklidir: *Pozisyonlama, kompresyon, ekspojur, kontrast, görüntü keskinliği, gürültü, artefaktlar* ve *etiketleme*.[11-13] Pozisyonlama mamografi teknisyeninin uygulamada ortaya koyduğu bir sanattır. Uygun pozisyonda elde edilmeyen mamogramlarda lezyonlar görüntü alanı dışında kalabilir ve atlanabilir. Kompresyon memeyi sabitlemek ve iyi görüntü kalitesi sağlamak için gereklidir. Yeterli ekspojur ve kontrast, özellikle düşük dansiteli lezyonları fibroglandüler dokudan ayırt etmek ve kanserin erken bulgularını saptayabilmek açısından çok önemlidir. Mamografilerde gürültünün az ve artefaktlardan arındırılmış olması istenir. Artefaktlar lezyonları gizleyebilir ya da taklit edebilir. Bir diğer önemli parametre de filmlerin etiketlenmesi, yani film üzerinde yazılması gerekli isim, tarih, protokol numarası, merkez adı gibi bilgilerdir.

Mevcut eski grafilerin saklanması da son derece önemlidir. Takipte gelişen lezyonları tanımlamada ya da tedavi takibindeki değişiklikleri izlemede eski mamogramlarla karşılaştırma yapılması yardımcı olmaktadır (Resim 15-5A,B). Arşiv olmayan merkezlerde yapılan incelemelerde, kişilerin filmlerini çok iyi korumaları ve her tetkikte hazır bulundurmaları önerilir.

MAMOGRAFİDE LEZYON DEĞERLENDİRME

Mamografik görüntü lezyonun patolojik görüntüsünün bir yansımasıdır. Mamografide saptanan ve inceleme gereken en önemli bulgular kitle ve kalsifikasyonlardır.



Resim 15-5: (**A**) Sağ memenin oblik mamogramında patolojik bulgu izlenmezken, (**B**) 2 yıl sonra yapılan takibinde asimetrik opasite ve eşlik eden az sayıda kalsifkasyonların geliştiği dikkati çekmektedir (Patoloji: intraduktal komponenti belirgin DKİS).

Bunun dışında yapısal distorsiyon, asimetrik opasite ve diğer bazı bulgular görülebilir.

Mamografide saptanan meme lezyonlarına yaklaşımda lezyonların doğru karakterizasyonu, malignite olasılığının belirlenmesi ve buna göre hastanın yönlendirilmesi kanserin erken tanısı için önemli basamakları oluşturur. Mamografi bulgularının değerlendirme ve raporlanmasında standardizasyon sağlamak, radyologlarla klinisyenler ve hastalar arasında ortak dil oluşturmak üzere Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından BİRADS kısaltması ile Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi başlığında bir rehber hazırlanmış ve terminoloji sunulmuştur. Bu sistem uluslararası literatürde kabul görmüş yaygın kullanılan bir sistemdir.[13,14]

Bu sistemde öncelikle memenin parankim yapısı değerlendirilir. Mamografide saptanan kitle, kalsifikasyon ve diğer bulgular başlığı altındaki lezyonlar morfolojik özellikleri ile tanımlanarak kuşku derecelerine göre kategorize edilir. Mamografi raporlarında kısaca bu lezyon tanımlamalarının yapılması ve kuşku dereceleri ile birlikte önerilerin sunulması istenmektedir, böylece mamografi raporlarında da standardizasyon oluşacaktır.

Meme Parankim Yapısı

Meme yapısı heterojen özelliktedir ve kişiden kişiye belirgin farklılık gösterir. Memede tek bir "normal" tanımı yoktur, bu da değerlendirmeyi güçleştiren ve bazen patolojnin algılanmasını zorlaştıran etkendir. Karsinom çevresinde eşdeğer dansitede fibroglandüler doku ile sarılı olduğunda gizlenebilir. Küçük farklılıkları saptayabilmek için görüntülerde yüksek kontrast gereklidir.

Mamografik değerlendirmede meme parankim yapısının tanımlanması mamografinin lezyon saptamadaki duyarlılığını ortaya koyar. BİRADS sistemine göre 4 tip meme yapısı tanımlanmaktadır.[14]

- **Tip 1:** Yağ dokusundan zengin parankim yapısı (%25 altında glandüler).
- **Tip 2:** Yağ ve dağınık fibroglandüler doku elemanları içeren parankim yapısı (%25-50 glandüler).

Tip 3: Heterojen dens meme yapısı (%50-75 glandüler).

Tip 4: Çok dens meme yapısı (%25 üzerinde glandüler).

Mamografinin sensitivitesi tip 1 ve tip 2 memelerde yüksektir, tip 3 ve tip 4 yapısındaki memelerde ise duyarlılık daha sınırlıdır.

BİRADS Sistemine Göre Lezyon Sınıflaması

BİRADS sistemine göre lezyonlar kitle, kalsifikasyon ve diğer bulgular olarak sınıflandırılır.[14]

Kitle

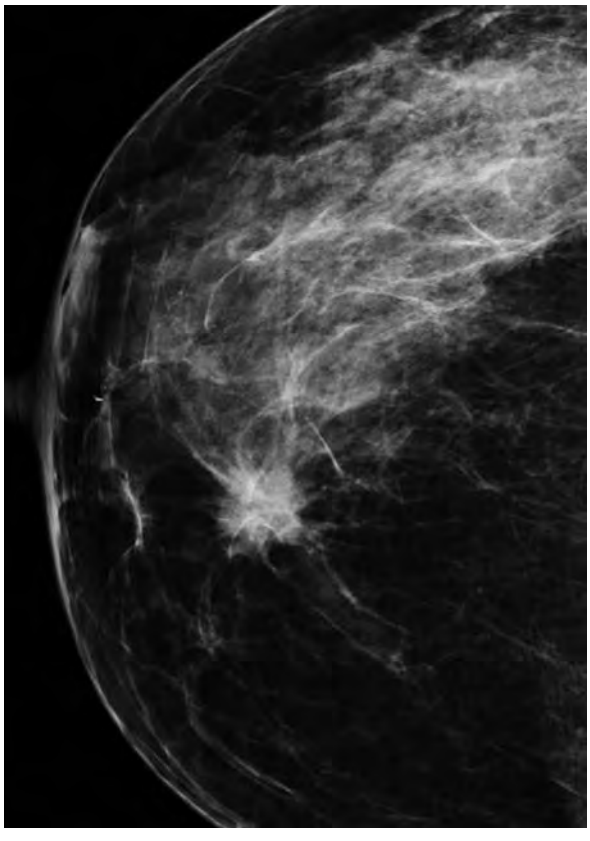
Mamografide saptanan kitleler şekil, kontur ve dansitelerine göre değerlendirilir. Şekil yuvarlak, oval, lobüler ya da irregüler olabilir. Kontur tanımlaması iyi sınırlı, mikrolobüle, örtülü (glandüler dansite ile), belirsiz ya da spiküler olarak yapılır. Dansite ise kitlenin glandüler dokuya göre yüksek, eşit ya da düşük dansitede olmasını veya yağ içeriğini tanımlar. Kitlenin kontur özelliği maligniteolasılığını belirlemede en önemli kriterdir.

İyi sınırlı, keskin konturlu kitlelerde kistik ya da solid ayırımı için ultrasonografi çok yardımcıdır. Keskin konturlu kitleler genellikle benign lezyonlarda görülmekle beraber medüller karsinom, sarkom ve intrakistik karsinom benzer bulgular gösterebilir. Değerlendirmede kuşkulu bulgular her zaman ön planda tutulmalıdır. Mikrolobüle kontur ve belirsiz kontur tümörün çevre meme dokusuna infiltrasyon kuşkusunu yansıtır. Spiküle kontur ise maliginte için en çok kuşku uyandıran kontur özelliğidir (Resim 15-6).

Kitle dansitesi yağ kisti, lipom, galaktosel ve fibroadenolipom gibi yağ içerikli lezyonların tanınmasında yardımcıdır. Kanserler genellikle meme dansitesine eşit ya da yüksek dansitede izlenir.

Kalsifikasyon

Mamografide kalsifikasyonlar önemli bir bulgudur. Kalsifikasyonlar morfoloji ve dağılım paternine göre tanımlanır ve kategorize edilirler. Morfolojik olarak tipik benign, orta derecede kuşkulu ve yüksek olasılıkla malign olarak gruplandırılırlar. Tipik benign kalsifikasyonlar grubunda cilt, vasküler, fibroadenom içindeki kaba kalsifikasyonlar, büyük çubuk şeklinde (Resim 15-7), yuvarlak, santrali lusent (Resim 15-8), yumurta kabuğu, kalsiyum sütü, sütür, distrofik ve yuvarlak (punktat) kalsifikasyonlar yer alır. Orta derecede kuşkulu grupta amorf



Resim 15-6: Düzensiz şekilli ve spiküle konturlu kitle lezyonu, malignite için yüksek kuşku taşımaktadır (Sonuç: inv duktal karsinom).

Resim 15-7: Meme parankiminde büyük çubuk şeklinde kalsifikasyonlar izlenmektedir, benign duktal kalsifikasyonlarla uyumlu olup tipik benign kategoride yer alırlar (BİRADS 2).

Resim 15-8: Daha önce biyopsi uygulanan olguda, biyopsi lojunda santrali radyolusent lezyon ve cidar kalsifikasyonu izlenmektedir. Kalsifikasyon benign kategoridedir ve yağ nekrozuna bağlı gelişmiştir (BİRADS 2).

Resim 15-9: Memenin ön kadranında ince çizgisel ve dallanan morfolojide, segmental dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Dağılım ve morfolojileri ile malignite için yüksek kuşkulu kategoridedir (BİRADS 5).

veya belirsiz kalsifikasyonlar, yüksek olasılıkla malign grupta ise pleomorfik veya heterojen kalsifikasyonlar ve ince çizgisel ya da ince dallanan morfolojide mikrokalsifikasyonlar (Resim 15-9) bulunmaktadır. Kalsifikasyonlar dağılımlarına göre diffüz, dağınık, bölgesel, grup ya da küme yapmış, lineer, segmental ve bölgesel olarak kategorize edilir. Lineer ve segmental dağılım tipi maliginite için en yüksek kuşkuyu yansıtmaktadır.

Özel Durumlar

Özel olgular yapısal distorsiyon, soliter dilate duktus, intramammer lenf bezi ve asimetrik opasite olarak gruplandırılır. Asimetri tarama mamogramlarında %3 gibi sık görülen asimetrik doku opasitelerinden ayırt edilmelidir.[15] Değerlendirmede eski mamogramlarla karşılaştırma önemlidir. Eşlik eden fizik bakı bulgusu varsa not edilmelidir.

Eşlik Eden Bulgular

BIRADS sisteminde bunlar cilt lezyonları, cilt ya da meme başı çekintisi, cilt kalınlaşması, trabeküler kalınlaşma (Resim 15-10) ve aksiller lenfadenopati olarak tanımlanmaktadır.

Lezyon Yerleşimi

Lezyonların doğru lokalizasyonu yapılmalıdır. Taraf (sağ, sol ya da bilateral), saat kadranına ya da kadrana göre yerleşim (üst dış, üst iç, alt dış, alt iç, subareoler, santral ya da aksiller kuyruk), ve derinlik (anterior, orta, posterior) rapor edilmelidir.

Sonuç Değerledirme Kategorileri

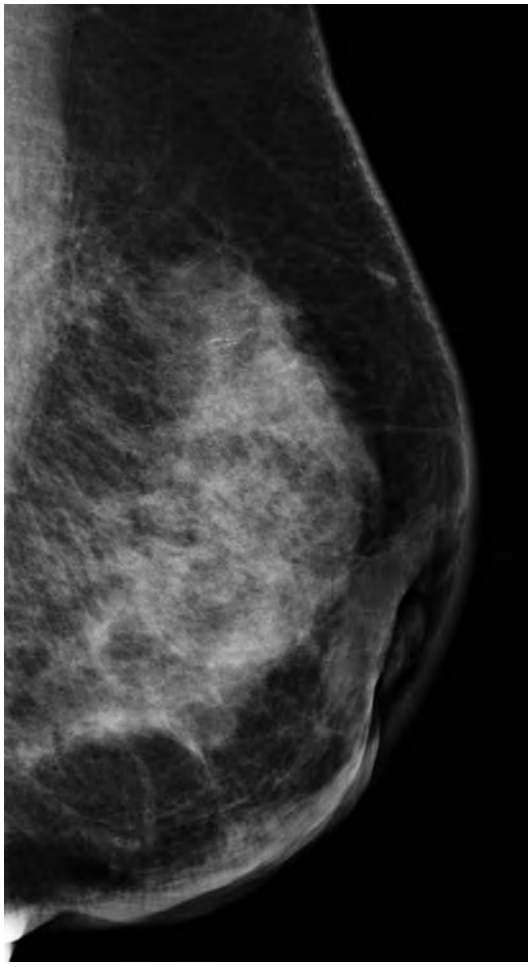
BİRADS sistemine göre mamografide saptanan lezyonlar kuşku derecesine göre kategorize edilmelidir. Bir mamografi raporunda, lezyon tanımlaması yapıldıktan sonra sonuç kategorisi belirtilmeli ve buna göre öneri yazılmalıdır. Değerlendirme kategorileri şöyledir:[14]

Kategori 0

Tamamlanmamış değerlendirmeyi tanımlar. Ek pozisyon ve US gibi ek incelemeler ya da önceki tetkiklere gereksinim vardır.

Kategori 1: Negatif

Memelerde mamografik olarak lezyon ya da kuşkulu bulgu saptanmamıştır.



Resim 15-10: Memede diffüz sertlik ele gelen olguda, mamografide artmış dansite ve üst kadranda mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Eşlik eden bulgu olarak meme başında çekinti ve cilt kalınlaşması mevcuttur (Sonuç: İnflamatuar karsinom).

Kategori 2: Benign Bulgular

Maliginite kuşkusu taşıyan bir bulgu yoktur. Kalsifik fibroadenom, yağ içerikli lezyonlar (lipom, galaktosel, yağ kisti, hamartom gibi), sekretuar kalsifikasyonlar gibi karakteristik görünümleri olan benign lezyonların saptanması durumunda bu kategori kullanılır. İntramamer lenf bezi ve ameliyata bağlı yapılsal bozulma da bu kategoride yer alır.

Kategori 3: Yüksek Olasılıkla Benign bulgular.

Malignite olasılığı çok düşük olan (%2'den az) lezyonları tanımlar. Kalsifiye olmamış keskin sınırlı solid kitle, fokal asimetri ve küme yapmış yuvarlak kalsifkasyonlar bu grupta yer almaktadır. Bu kategoride değerlendirilen lezyonlara 6 aylık kısa aralıklı takip önerilir. Lezyon 2-3 yıllık takipte stabil ise kategori 2 lezyon kabul edilir ve rutin takibe geçilir. Takip sırasında lezyonun boyut ya da yaygınlığında değişiklik olursa biyopsi önerilir.

Kategori 4: Kuşkulu Bulgular

Bu kategorideki lezyonlarda maliginite olma olasılığı kategori 3(den fazladır ve biyopsi endikasyonu vardır. Malign olma olasılıklarına göre 4A, 4B ve 4C olarak alt gruplara ayrılabilir.

Kategori 5: Yüksek Olasılıkla Malign Bulgular

Bu grup lezyonların malig olma olasılıkları çok yüksektir (%95'in üzerinde). Biyopsi ve uygun tedavi yaklaşımı gereklidir.

Kategori 6: Bilinen Malignite

Bu kategori biyopsi ile malignite tanısı konmuş ve kesin tedavi öncesi inceleme yapılan hastalar için kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Feig SA. Screening results, controversies, and guidelines. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS. Diagnosis of diseases of the breast. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 371-387
2. Gold RH. The history of breast imaging. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS. Diagnosis of diseases of the breast. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 3-27
3. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging. Thieme, Stuttgart. 2001; 14-70
4. Smart CR, Byrne C, Smith RA, et al. Twenty-Year Follow-up of the Breast Cancers Diagnosed During the Breast Cancer Detection Demonstration Project. Cancer J Clin 1997; 47: 134-149
5. Berg WA. Beyond standard mammographic screening: Mammography at age extremes, ultrasound, and MR imaging. Rad Clin North Am 2007; 45: 895-906
6. Sickles EA. Breast Imaging: RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology 2005; pp 217–220
7. http://www.ukdk.org/pdf/mevzuat/Ulusal_Meme_tarama_standartlari.pdf
8. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for beast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53: 141-169
9. Rubin E, Demsey PJ, Pile NS, et al. Needle localization biopsy of the breast: impact of a selective core needle biopsy program on yield. Radiology 1995; 195: 627-631
10. Franchesci D, Crowe JP, Lie S, et al. Not all nonpalpable breast cancers are alike. Arch Surg 1991; 126: 967-971
11. Bassett LW. Clinical image evaluation. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS. Diagnosis of diseases of the breast. Elsevier Saunders, Philadelphia 2005: 3-27
12. American College of Radiology: Mammography quality control manual. Reston, VA, American College of Radiology, 1999.
13. Mamografi kalite sandartları. Türk Radyoloji Derneği, Ankara, 2005
14. American College of Radiology. ACR BI-RADS: mammography. 4th ed. In: ACR BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System: breast imaging atlas. Reston, Va: American College of Radiology, 2003
15. Kopans DB, Swann CA, White G, et al. Asymmetric breast tissue. Radiology 1989;171 (3):639–643

Bölüm 16 Meme Hastalıklarının Tanısında Ultrasonografi

Dr. Gülden Acunaş, Dr. Artur Salmaslıoğlu

Mamografi, meme hastalıklarının tanısında uzun yıllar boyunca kullanılan tek modalite olmuştur. Ultrasonografinin görüntüleme alanına girmesi, mamografide saptanan lezyonların solid-kistik ayrımının yapılabilmesi olanağını sağlamıştır.[1] 1970'lerin sonu, 1980'li yılların başında mamografide saptanan kitlelerin solid-kistik ayrımının ultrasonografi ile yapılabilmesi, biopsi sayılarının azalmasına yol açmış ancak yapılan çalışmalarda solid lezyonların benign-malign özellikleri arasında yer alan farkların birbirleriyle fazla miktarda örtüşebildikleri görüldüğü için ultrasonografi ile bulunan her solid kitleye biyopsi yapılmasının gerektiği yönünde sonuçlar ortaya çıkmıştır.[2,3] Ancak bu çalışmalarda bazı sorunlar mevcuttu. Bunlardan biri, ultrasonografi (US) teknolojisinin henüz başlangıç evrelerinde olması sebebiyle, yeterli çözünürlüğe sahip olmaması idi. Taramada kullanılan sistemler genellikle düşük frekansa sahip problar kullanmaktaydı. Ayrıca bu yeni teknolojiden gereğinden fazla yüksek beklentiler mevcuttu. Bu beklentiler arasında sadece tek bir sonografik kriter ile benign ve malign lezyonların ayırt edilebilmeleri ve ultrasonografinin mamografi yerine primer tarama yöntemi haline gelmesi yer almaktaydı. Son on yıl içerisinde meme ultrasonografisinin endikasyonları genişlemiştir.[4] Günümüzde meme ultrasonografisi mamografi gibi kitle araştırılması ve lezyon karakteri beliremede vazgeçilmez tanısal bir yöntem olarak ilk sırada yerini almıştır.[5-7] (Diğer meme görüntüleme tekniklerindekine benzer şekilde US'da özellikle küçük lezyonların karakterlerinin belirlenmesinde tekrarlanabilme eksikliği ile sorgulanmıştır.[8-13]) BI-RADS kriterlerinin geliştirilip 1998'de mamografi için ilk kriterlerin yayınlanmasından sonra 4. baskısında ultrasonografi için de kriterler belirlenmiştir.[14] Lezyonların belirli risk kategorilerine sokulmaları ve her risk kategorisinde nasıl bir izlem veya girişim yapılacağının objektif kriterlere bağlı hale gelmesi mamografinin başarısını daha da arttırmıştır. Meme ultrasonografisinin de başarılı bir yöntem haline gelmesi, benzer kriterlere bağlı kalınması ve raporlamanın standart dile kavuşması sonucunda mümkün olmuştur.[15] Daha sonra yapılan çalışmalar BI-RADS terminolojisi ile kitlelerin US değerlendirmelerinde uygulayıcılar ve değerlendiriciler arasındaki farklara dikkat çekmektedir.[16-18]

BI-RADS solid-kistik ayrımının ötesinde solid kitlelerin karakterize edilebilmeleri için kitlelerin belli özelliklerinin araştırılıp tanımlanması, bu özelliklere göre lezyonun kanser açısından ne kadar şüpheli olduğunun belirlenmesini ve buna göre izlenmesi gereken yolu belirler.

BI-RADS kriterlerine göre lezyon tanımlamada kriterler Tablo 16-1'de özetlenmiştir.[16] Buna göre lezyonu tanımlamadan önce lezyonun arka planındaki dokunun eko yapısı tanımlanmalıdır. Meme dokusunun yapısı incelemenin duyarlılığını belirler.[19] Homojen bir arka plan, eko yapısı daha yüksek bir ultrasonografik duyarlılık belirlerken, hipoekoik-hiperekoik fokal alanlar ve gölgelenmeler içeren heterojen bir arka plan daha düşük bir duyarlılığa işaret eder. Saptanan lezyonun kitle olarak tanımlanması için lezyonun iki planda görüntülenmesi gerekir.Kitlelerin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken özellikler lezyonda araştırılır. BI-RADS kriterlerine göre son değerlendirme yapılır.

Kitlenin şekli oval, yuvarlak veya düzensiz olarak belirlenir. Bu sıralama kanser olasılığı artışı ile uygun bir sıralamadır. Düzensiz şekilli, vertikal yerleşimli bir kitlenin kanser olması ihtimali yüksektir. Oval şekilli kitleler cilt hattına paralel yerleşimli, keskin kenarlı ve 3 taneden az lobülasyonlu olduklarında yaklaşık %85'i selimdir. Yuvarlak kitleler oval olanlara göre daha kuşkuludurlar. Uzun aksı cilde paralel oryantasyondaki kitlelerin yaklaşık %77'si selimdir. Rahbar'a göre paralel yönelimli, keskin kenarlı, homojen iç eko yapılı 3 taneden az , hafif lobülasyonlu kitlelerin neredeyse %100'ü selimdir.[3] Doğal olarak yuvarlak kitlelerin cilde paralel olması söz konusu değildir. Cilde göre yerleşimine bakıldığında vertikal yerleşimli yani derinliği fazla olan lezyonların malign olma olasılığı yaklaşık %70'dir.

Kitle kenar özelliği açısından lezyona bakıldığında keskin ya da keskin olmayan kenarlar vardır . Keskin olmayan kenarlar belirsiz olabilir, açılanma yapabilir, mik-

Tablo 16-1: BI-RADS Kriterlerine Göre Lezyon Tanımlamaları

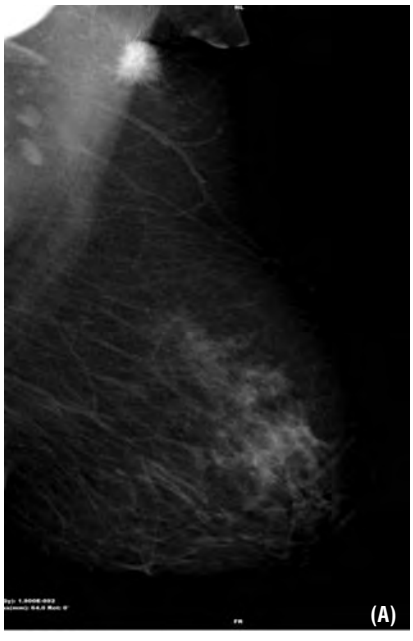
Özellik	Seçenekler
Yönelim	Paralel
	Paralel değil
Şekil	Oval
	Yuvarlak
	Düzensiz
Lezyon sınırları	Ani sonlanma
	Ekojenik halo
Eko patterni	Anekoik
	Hiperekoik
	Kompleks
	Hipoekoik
	İzoekoik
Posterior akustik özellikler	Yok
	Şiddetlenme
	Gölgelenme
	Kombine patern
Çevre doku	Duktal değişiklikler
	Cooper ligamentlerinde değişiklikler
	Ödem
	Yapısal distorsiyon
	Cilt kalınlaşması
	Cilt retraksiyonu veya düzensizliği
Kalsifikasyonlar	Makrokalsifikasyonlar
	Kitlede mikrokalsifikasyonlar
	Kitle dışında mikrokalsifikasyonlar
Özel durumlar	Kümeleşmiş mikrokistler
	Cilt içi veya üstünde kitle
	Yabancı cisim
	İntramammar lenf nodu
	Aksiller lenf nodu
Vaskülarite	Vasküler değil veya değerlendirilmemiş
	Vasküler lezyon

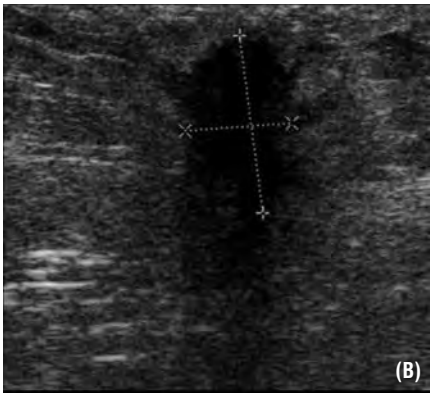
rolobüle veya spiküle olabilir. Belirsiz kenarlar çevre doku ile lezyon arasında beligin bir demarkasyon olmaması durumudur. Yaklaşık %45'i maliğndir. Mikrolobüle sık ondülasyonlu konturda maliğnite olasılığı yaklaşık %50'dir. Açılanma yapan kenarlarda bu olasılık %60'dır. Spiküle kenarlarda malignite olasılığı %86'ya çıkar (Resim 16-1a,b,c ve Resim 16-2a,b). Spikülasyon gösteren kenarları olan selim lezyonlar postoperatuar skar dokusu , fibrozis ve radial skardır.

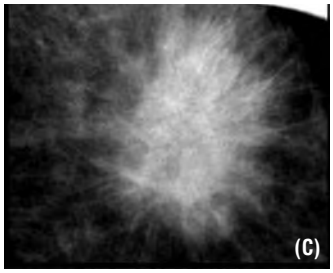
Lezyonun çevre doku ile ilişkisi, çevre dokuda yaptığı değişiklikler de değerlendirmede önemlidir. Hiperekojen halo kadar önemli bir bulgu da çevre dokunun lezyon çevresinde kesintiye uğramasıdır.

Ekojenik halo %70 oranında kanserle birlikte görülür. Ancak yağ nekrozu, abse ve fibroadenomla da görülebilir.

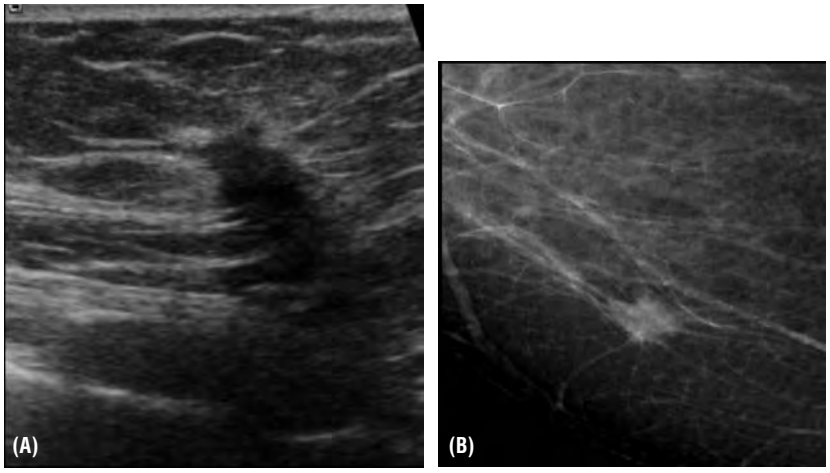
Kitlenin iç eko yapısı da ayırıcı tanıda önemlidir. Kistler anekoik iç yapıları ile kolayca ayrılabilir olmalarına karşın anekoik solid kitlelerin de olabileceği unutulmamalıdır (medüller karsinomlar, yüksek gradlı invaziv duktal karsinomlar ve lenfomaların anekoik görülebilip kistlerle karışltırılabilecekleri akılda tutulmalıdır). Basit kistler anekoik olup ince ekojenik kenarları kenar gölgeleri ve posterior ses güçlenmesi ile tipik görünümleri olduğunda internal ince septalar ve sıvı seviyeleri gösterseler dahi BI-RADS 2 olarak sınıflanırlar. Ancak kalın septalı kalın duvarlı solid komponent içeren kompleks kistler (Resim 16-3a,b,c,d) BI-RADS 4b olarak sınıflandırılmalıdırlar. Maliğn lezyonların büyük çoğunluğu hipoekoiktir. İsoekoik lezyonlar yağla aynı ekojenitede olan lezyonlardır.Bu nedenle saptanmaları güçlük arzeder. İsoekoik lezyonların %85'i selimdir. Ancak müsinöz karsinomların (Resim 16-4a,b) isoekoik lezyonlar oluşturdukları bilinmektedir. Hiperekoik lezyonlar tümü ile hiperekoik olduklarında selimdirler (yağ nekrozları, lipomlar, abseler gibi). Ancak hiperekoik lezyon içerisinde hipoekoik yıldız şeklindeki alan (dark star) maliğniteyi düşündürmelidir. Kompleks eko yapısı yani anekoik ve ekoik alanlar içeren



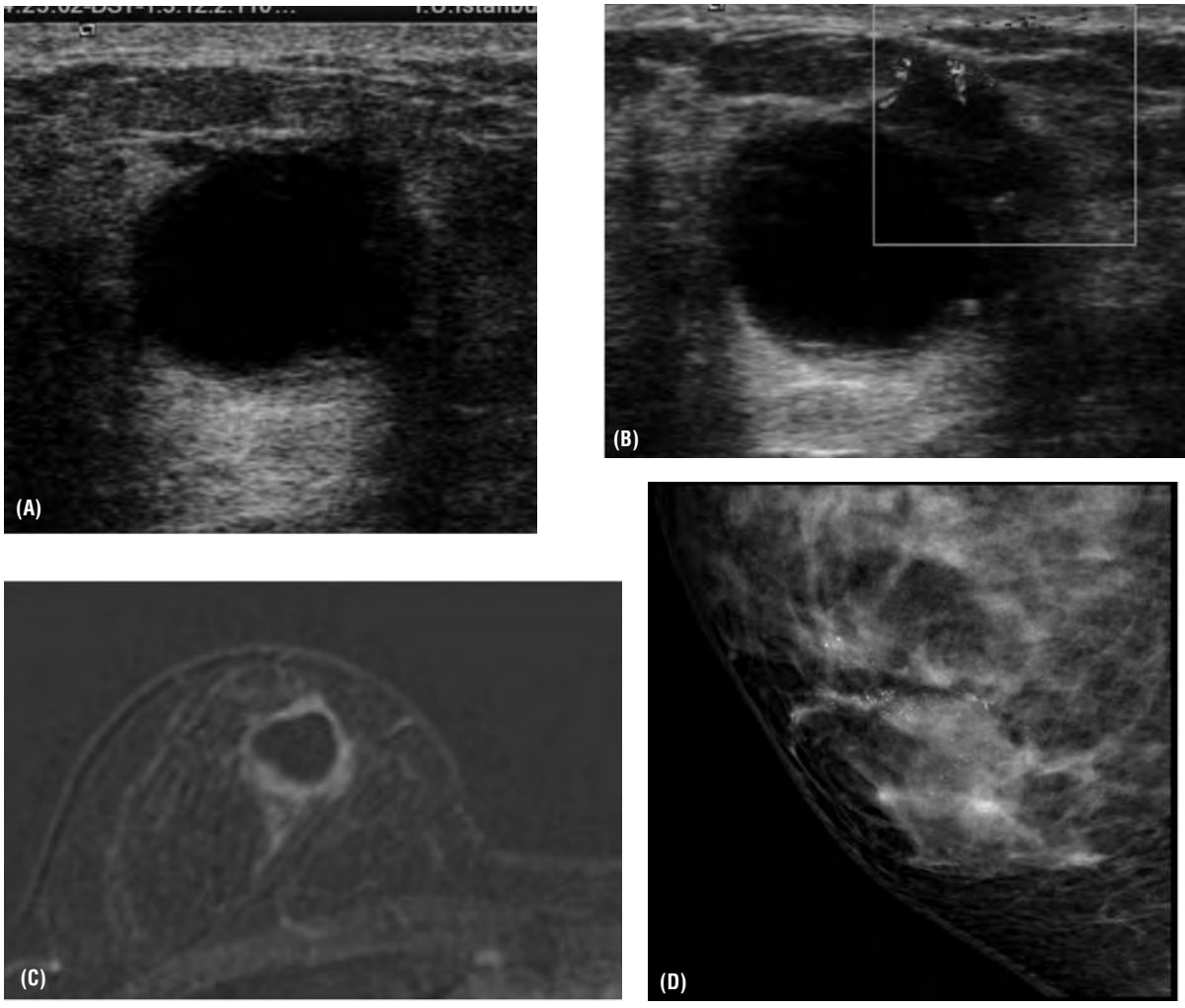




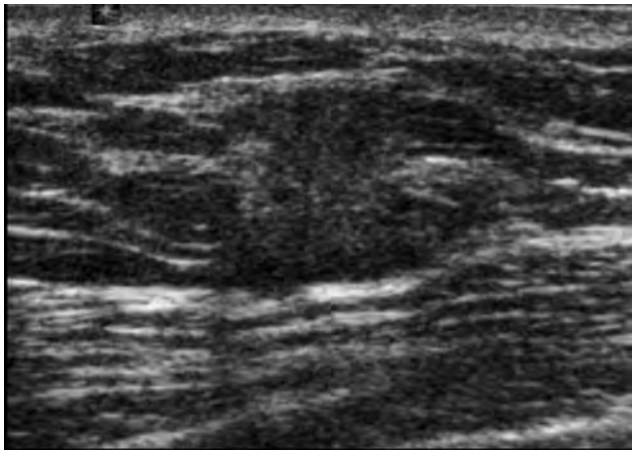
Resim 16-1A,B,C: (A) Sol Mediolateral oblik grafide aksiler bölgede lokalize spiküle kenarlı kitle lezyon; **(B)** Ultrasonografisinde mamografidekine benzer şekilde çevreye spiküler uzanımlar ve posterior gölgelenmesi olan hipoekoik kitle lezyon; **(C)** Spot magnifiye mamografide lezyonun ışınsal uzanımlar gösteren kenarları daha belirgin görülüyor.



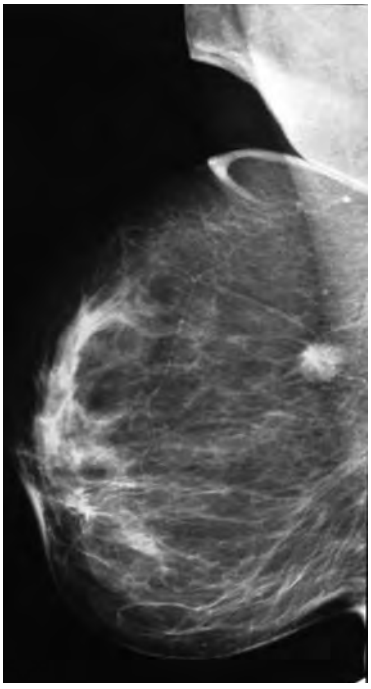
Resim 16-2A,B: (A) Ultrasonografide tipik maliğn özellikler gösteren kitle.Düzensiz şekil, spiküler uzanımlar ,hiperekojen halo ve posterior gölgelenme **(B)** Aynı kitle mamografide de spiküler uzanımları ile yüksek şüpheli görülüyor.BI-RADS 5.



Resim 16-3A,B,C,D: (a) 30 yaşında memesindeki şişlik ve ağrı nedeni ile hekime başvuran hastaya ince iğne aspirasyonu yapıldıktan bir süre sonra yapılan ultrasonografisinde anekoik kistin anterior kenarında duvar kalınlaşması görülüyor.Aspirasyon sonrası kistin iç basıncı düştükten sonra da kist duvarı kalın görülebilir. Ancak duvar kalınlaşmasının görüldüğü bölgede Dopplerle vaskülarizasyonda artış **(b)** görülüyor. **(c)** Dinamik Manyetik rezonans incelemenin subtrakte görüntülerinde kist duvarlarında ve çevresinde insitu karsinom için yüksek şüpheli düzensiz ve lineer erken kontrastlanmalar görülüyor. **(d)** Yüksek şüphe nedeni ile çekilen mamografide keskin kenarlı kiste ait kitle görünümünün anterior kenarları silik görülüyor. Kistik kitle çevresinde yaygın yüksek şüpheli mikrokalsifikasyonlar saptanıyor. Tanı: Grade3 İnvaziv duktal karsinom ve insitu karsinom.



(A)



(B)

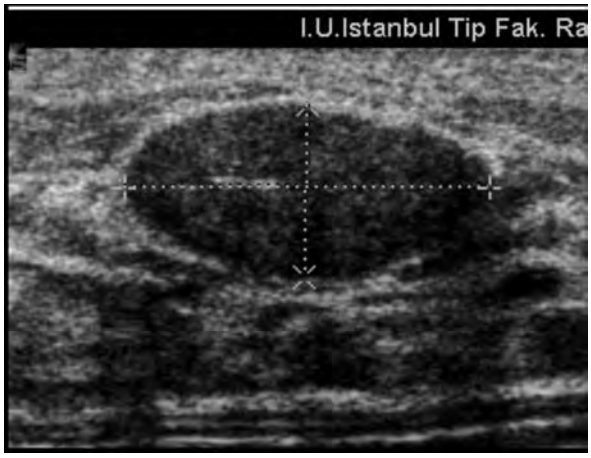
Resim 16-4A,B: (A) İzoekoik kitle lezyonun kenarları belirgin değil.Lezyon daha çok çevre dokuya ait hatlarda yaptığı distorsiyon ve kesilmelerle belirlenebiliyor. **(B)** Aynı hastanın mamografisinde glandüler doku involüsyonda olduğu için lezyon yüksek dansiteli silik kenarlı bir kitle olarak çok belirgin görülüyor. Tanı: Müsinöz karsinom.

lezyonlar komplike kist değil , kompleks kistlerdir. Kist içi solid komponentli lezyonlar diğer değişle kompleks kistler biyopsi endikasyonu olan lezyonlardır. Biyopsi solid olan kısımdan yapılmalı ve kistik içerik aspire edilmemelidir. Bu lezyonlar invaziv duktal karsinom olabileceği gibi papiller lezyon , hematom veya abse de olabilirler. Komplike kistler posterior akustik güçlenme olmaksızın homojen düşük iç ekoları olan düzgün konturlu yapılar şeklinde görülürler (Resim 16-5). Aspirasyon yapılabilir.Bu tip lezyonlarda malignite olasılığı %0.3 olarak bildirilmiştir.[20] Mikrokist kümesi şeklinde görülen lezyonlarda düşük de olsa DCIS olasılığı nedeni ile kısa aralıklı (6 ay) takip uygun olur.[21]

Lezyonların posterior akustik özellikleri lezyonu değerlendirmede en az yardımcı olan ve en fazla yanılgıya neden olan özelliktir. Posterior ses güçlenmesi olan solid kitle, oval, keskin kenarlı olduğunda fibroadenom olma ihtimali yüksektir (Resim 16-6 ve Resim 16-7). Kolloid karsinomların da böyle görüntüler oluşturduğu göz önünde tutulmalıdır. Posterior akustik gölge gösteren lezyonların yaklaşık %50'si kanser iken skar, fibrozis, diabetik mastopati, fibroadenomda da görülebilir. Posteriorunda akustik değişiklik olmayan lezyonların yaklaşık %80'i selimdir.

Resim 16-5: Kalın cidarlı kistik lezyon posterior parlaklık, hiperekojen kalın cidarında Dopplerde vaskülarizasyon olmaması ile komplike kist olarak belirleniyor.

Resim 16-6: Ultasonografik olarak selim solid kitlenin tüm özelliklerini gösteren lezyon.Lezyonun uzun aksı cilde paralel uzanıyor.Keskin kenarlar,ince hiperekojen kapsül,homojen iç ekosu ve probla uygulanan kompresyonla lezyonun ön arka ölçümünde belirgin azalma lezyonun selim olduğunu işaret ediyor.



Resim 16-7: Ultrasonografik selim kitle özellikleri gösteren kitle lezyon. Oval şekil, Keskin ve düzgün kenarlar ,ince hiperekojen kapsül,cilde paralel yönelim, posteriorunda parlaklık ve kenar gölgesi görülüyor. Tanı: Fibroadenom BI-RADS 3.

Çevre doku özellikleri de değerlendirmede önemlidir. Çevre dokudaki duktal yapılardaki anormal dallanma, çaplarında artış ve içlerinde ekojen materyel DCIS olabileceği gibi duktus içi papiller lezyonlar veya debris de olabilir. Çevre dokuda aşırı hiperekojenite ve içerisinde hipoekoik anguler lineer dallanma yapan ağsal yapılar ödemi işaret eder. Aksillayı kontrol etmek gerekir. Cooper ligamanında kalınlaşma ve gerilme nadir olmakla birlikte görüldüğünde çok şüpheli olarak işaretlenmelidir. Ciltde kalınlaşma, cilt kalınlığının 2 mm'nin üzerine çıkması vasküler obstrüksüyon, lenfatik obstrüksyon, inflamatuar kanser, mastit, radyoterapi ve cilt lezyonları nedeni ile olabilir.

Mikrokalsifikasyonlar ultrasonografi ile çok iyi görülmezler. Mamografide görülen kitle ile birlikte olmayan kalsifikasyonların ancak %25'i ultrasonografi ile görülebilirler.[22] Mikrokalsifikasyonların kitle içinde olanları hiperekojen odaklar halinde görülürler.

Lezyonların vasküler özellikleri de tanıya yardımcı olabilir. Spesifik değildir. Ancak komplike kisti solid bir lezyondan ayırmaya yardımcı olabilir.

Raporlarda bulgular tanımlanmalı, değerlendirme yapılırken yüksek şüpheli bulgular göz önüne alınarak BI-RADS sınıflamasında lezyonun yeri belirlenmeli ve öneriler buna göre yapılmalıdır (Tablo 16-2).

Palpabl, mamografide kolaylıkla belirlenebilen, BI-RADS 5 kategorisinde yer alan bir kitlenin ultrasonografisi büyük bir teknik problem oluşturmaz ancak bu kategorideki bir lezyonun tanısına ultrasonografinin katkısı da fazla değildir. Ancak parankim dansitesi yüksek memede kanser saptanmış ise multifokalite-multisentrisite araştırılması, aksillaların detaylı incelenmeleri ve biyopsi işlemine rehberlik etmek ultrasonografinin meme kanseri çalışmalarında yerini belirler. Benzer bir şekilde, mamografide kesin olarak benign kriterler taşıyan bir kitlenin de sonografik incelemesinin hastanın takip ve tedavi stratejisine katkısı sınırlıdır. Ultrasonografi ile yakalanması umulan kanserler erken meme kanseri kategorisinde yer alan 1 cm'nin altında çapa sahip, aksiller tutulumu negatif ve uzak yayılımı bulunmayan lezyonlardır. Ayrıca mamografide BI-RADS 3 kategorisine giren lezyonların değerlendirilerek daha aşağı veya daha yukarı bir BI-RADS kategorisine sokulmaları, hastaların gereksiz yere 6 aylık takip periyodlarına sokulmalarını önleyebilir. Maliginte gelişimi riskini normal popülasyona göre birkaç kat arttıran bir faktör olan dens meme dokusuna sahip hastalarda da memenin değerlendirilmesi amacıyla ultrasonografiden faydalanılabilir.

MEME KİTLELERİNDE MALİGNİTEYİ İŞARET EDEN SONOGRAFİK KRİTERLER

Meme maligniteleri, birbirinden çok farklı histopatolojik özellikleri bulunan, heterojen bir hastalık grubunu oluşturur. Bu grubun büyük bir yüzdesini karsinomlar meydana getirmektedir. Karsinomlar in situ veya invaziv nitelikte olabilirler ancak karsinomun in situ olması küçük olacağı anlamına gelmez: İn situ yayılım çok geniş olabilir veya multisentrik-multifokal bir başlangıç gösterebilir.

İn situ kanserlerden lobüler karsinoma in situ (LKIS) genellikle patoloji raporunda yer alan bir patoloji olup klinik, mamografik veya sonografik olarak tipik bir bulguya sahip değildir. Duktal karsinoma in situ (DKIS) ise geniş bir biyolojik davranış spektrumuna sahip olduğundan görüntüleme bulguları lezyondan lezyona değişiklik gösterebilir.[23]

Tablo 16-2: Amerikan Radyoloji Birliği BI-RADS Ultrason'dan Modifiye Risk Sınıfları

BI-RADS Kategori	Tanımlama	Maliğnite Riski (%)	Öneri
1	Normal	0	Klinik kitle takibi, rutin tarama
2	Selim bulgular	0	Klinik kitle takibi, rutin tarama
3	Olası selim	<2	Hasta tercihi biopsi veya takip
4a	Düşük şüpheli	>2-<50	Biopsi veya ilave inceleme?
4b	Orta derecede şüpheli	>50-<90	Biopsi
5	Habis	>90	Biopsi

DKIS'in tanısı genellikle mikrokalsifikasyonlar sayesinde gerçekleştirilebildiğinden mamografi bu alanda daha başarılıdır ancak ultrasonografinin de faydalı olabildiği alanlar mevcuttur.[24] Bu grup içerisinde DKIS'nun yumuşak doku kitlesi şeklinde olabildiği, tüm DKIS'larin %10'unu oluşturan grup yer alır. Bazı hastalarda DKIS meme başı akıntısına sebep olabilir. Bu grubun değerlendirilmesinde de USG faydalıdır. İntrakistik papiller DKIS formunun da tanısı ve biyopsisi USG eşliğinde gerçekleştirilebilir.

İnvaziv kanserler biyolojik davranış patlernlerine göre düzgün sınırlı veya spiküle sınırlı kitleler şeklinde olabilirler. Düzgün sınırlı kitleler genellikle üniform hipersellüler ve yüksek gradlı, hızlı büyüyen, çevrelerinde enflamatuar bir reaksiyona yol açan, hipervasküler kitleler olma eğilimindedirler. Spiküle kitleler ise genelde hücreden fakir, düşük gradlı, belirgin dezmoplastik reaksiyona yol açan, iyi damarlanma göstermeyen kitlelerdir. Dezmoplastik reaksiyonun sebebi, yavaş büyüyen kitleye karşı vücudun bir savunma mekanizması geliştirmesidir .Yüksek gradlı tümörlerde vücut bu tip bir reaksiyon geliştirecek vakti olmadığından sadece enflamatuar yanıt oluşurmaktadır Meme kanserinin davranış paternleri sonografide nasıl bir görüntü oluşturabileceğini belirleyen ana kriterdir.

İyi Sınırlı Meme Kanserleri

Bu kanserler çok hücresel olduklarından ve hızlı bir büyüme gösterdiklerinden, spiküle kanserlere göre daha *düzgün sınırlara* sahiptirler. Hiperselüler iç yapıları, ses dalgasının tümör içerisinden geçerken çok fazla attenüasyona uğramamasına yol açar. Bu sebeple tümörün posteriorunda bazen akustik gölgelenme değil *akustik şiddetlenme* izlenebilir. Yine bu tip tümörler, içerdikleri çok sayıda hücrenin beslenme ihtiyaçlarını karşılayabilmek için neoangiogenetik faktörler salgılarlar ve hipervaskülerdirler. Bu durum *Doppler ultrasonografide artmış damarlanma* paterni şeklinde kendisini gösterir. Elastografik incelmelerde bu lezyonlar belirgin fibrozis içermediklerinden daha yumuşak kodlanırlar.

Spiküle Konturlu Meme Kanserleri

Bu tip kanserler az sayıda tümöral hücre ve çok sayıda fibrotik komponentten oluşur. Fibrozis ses dalgalarının yönünü değiştirerek farklı açılarda saçılmasına yol açar. Bu durumda bu tip kitlelerin posteriorunda genellikle *akustik gölgelenme* oluşur. Dezmoplazi dokularda çekilme ve distorsiyonlara yol açtığından kitlenin tipik *spiküle görünümü* ortaya çıkar. Hücre sayısı az olduğundan damarlanma ihtiyacı da azdır. Bu sebeple *Doppler* ile belirgin bir vaskülarite *varlığı saptanmayabilir*. *Elastografik* özellikler göz önünde bulundurulduğunda, fibrotik doku içerikleri nedeniyle bu lezyonlar genellikle *sert özellikte* görüntülenirler.

Yukarıda tanımlanan genel özellikler 2 uç noktayı tarif etmekle birlikte lezyonların büyük çoğunluğu her zaman bu kadar net ayrım kriterlerine sahip olmayıp, bu karakteristiklerin belirli oranlarda karışımlarını sergilerler. Bu sebeple memede yer alan bir kitle değerlendirildiğinde şüpheli olabilecek tüm kriterler akla getirilmeli ve bunlardan herhangi birinin varlığı daha ileri tetkik yapılması için bir gerekçe olarak kabul edilmelidir.

Meme lezyonlarının kenar yapıları malign lezyonların benign lezyonlardan ayırımında önem taşımaktadır. Kenar yapısı aşağıdaki özellikleri gösteriyorsa mutlaka ileri tetkik yapılmalıdır:

- Spikülasyon, kalın ekojenik halo varlığı
- Mikrolobülasyon
- Angüler kenarlar

Spikülasyon, yukarda da belirtildiği gibi, lezyonun çevre dokuya yaptığı invazyonun bir bulgusudur. İnceleme esnasında lezyonun tüm konturları normalken tek bir odakta dahi spikülasyon bulunması lezyonu şüpheli hale sokar. İnceleme mutlaka hem lezyona paralel, hem de lezyon planına dik 2 açıdan gerçekleştirilmelidir, tek planda inceleme ile spikülasyonların gözden kaçırılabilmeleri mümkündür. *Kalın ekojenik halo* varlığı da tıpkı spikülasyonlar gibi, malignite bulgusu olarak kabul edilir. Ekojenik halo ultrasonografi cihazının rezolüsyonunun gösteremeyeceği kadar küçük spikülasyonlar tarafından oluşturuluyor olabilir veya bu bölgede mevcut enflamasyona bağlı yaygın ödem sebebiyle benzer bir görüntü oluşabilir.

Mikrolobülasyon, tümörün mikronodüler bir patternde yayılmasına bağlı olabileceği gibi, kanserleşmiş hücrelerin intraduktal uzanım göstermelerine bağlı da saptanabilir. Ancak mikrolobülasyon fibrokistik değişikliklerin de bir komponenti olabileceğinden çok spesifik bir bulgu değildir.

Angüler kenarlar, malignite tanısı açısından en yüksek doğruluk değerini taşıyan bulgular arasındadır. Kenarlar genellikle tümörün en kolay yayılabildiği dokunun yönüne doğru açılanma gösterirler. Yağ dokusu çok dirençli bir doku olmadığından açılanma her yöne doğru olabilir. Fibröz dokunun hakim olduğu durumlarda ise açılanma dokuya paralel yönde olur.

Kenar yapısı dışında lezyonun şekli de malignite açısından önem taşımaktadır. Eğer bir lezyonun ön arka çapı medio-lateral çapından geniş ise bu durum o lezyonu şüpheli bir konuma getirir. Bu durum, benign lezyonların aksine, malign lezyonların çevre doku planlarına riayet etmeden genişlemelerine bağlıdır.

HİSTOLOJİK ALT TİPLERİNE GÖRE MEME KANSERLERİNDE SONOGRAFİK BULGULAR

İnvaziv Duktal Karsinom

İnvaziv duktal karsinomlar, memede en sık izlenen invaziv kanser türleridir. Sonografik görünümleri tamamen

histolojik özelliklerine bağlı olup 2 ayrı tümör arasında, hatta aynı tümörün farklı bölgelerinde değişik özellikler sergileyebilir. Periferik yerleşimli küçük kanserler mikrolobüle kitleler şeklinde izlenebilirken daha merkezi yerleşimli kanserler duktal yapıları daha erken invaze ederek spiküle konturlu, ön-arka çapı mediolateral çapından daha büyük, kalın bir ekojenik halosu bulunan bir kitle şeklinde ortaya çıkabilirler. Kenar özelliklerine bakıldığında invaziv duktal karsinomların 2/3'ünün spiküle konturlu, 1/3'ünün de düzgün konturlu oldukları dikkati çekmektedir. Düzgün konturlu lezyonlarda dikkatli bir inceleme yapıldığında küçük spiküler odakların varlığı dikkati çekebilir veya kenarda akut angülasyon varlığı saptanabilir. Bu bulgular mevcut olmadığında mikrolobülasyon ve duktal yayılım gibi özellikler aranmalıdır. Tümör yüksek gradlı ise akustik şiddetlenme, düşük gradlı ise akustik gölgelenme izlenme olasılığı daha yüksektir ancak çapı 1,5 cm'nin altında olan lezyonlar kendilerinden beklenen akustik şiddetlenme veya gölgelenme gibi bulguları göstermeyebilirler.

İnvaziv Lobüler Karsinom

İnvaziv lobüler karsinom en sık görülen meme kanserleri arasında ikinci sırayı almaktadır. Tümöral hücreler belirgin kitleler oluşturmak yerine tek sıra halinde dokuların arasında yayılmayı tercih ederler. Bu sebeple klinik muayenede genellikle palpabl bir anormallik saptanmaz. Mammografinin de invaziv lobüler karsinom olgularında yalancı negatif olma ihtimali, diğer patolojilere kıyasla daha yüksektir. Bu sebeple ultrasonografi invaziv lobüler karsinom tanısında önemli bir rol oynar.[25] Ancak sonografik bulgular da hiç bulgu izlenmemesinden başlayıp invaziv duktal karsinomdan ayırt edilemeyecek kadar benzer bulgular izlenmesine kadar gidebilen, geniş bir spektrum içerisinde yer alır.[26] Bu durum lezyonun merkezi bir kitle oluşturup oluşturmadığına bağlıdır. Merkezi bir kitle var ise sonografik tesbiti daha kolaydır. İnvaziv lobüler karsinomda akustik gölgelenme izlenebilir ancak bu durum genellikle dezmoplaziden çok tümörün stromal dokuda distorsiyonlara yol açmasına bağlıdır. Çevre dokuların invazyonuna bağlı halo bulgusu da mevcut olabilir ancak çevre doku invazyonu genellikle nondestrüktif karakterde olduğundan halo çok keskin sınırlarla ayırt edilmeyebilir. Tümör kitle oluşturmak yerine diffüz infiltratif bir karakteristik gösteriyorsa sonografik bulguların saptanması daha güçtür. Bu durumda tek bulgu çevre parenkime göre daha hipoekoik, sınırları net ayırt edilemeyen bir alan veya akustik gölgelenmeye yol açan bir bölge varlığı olabilir.

Medüller Karsinom

Medüller karsinomlar genellikle büyük kısmı iyi sınırlı olan, mobil, sert (invaziv duktal karsinom kadar sert değil) kitleler şeklinde prezente olurlar. Hızlı büyüme eğilimindedirler ve enflamatuar bir yanıt oluşturduklarından bazen hasta ağrı şikayetiyle başvurabilir. Meduller karsinomlarda ultrasonografide izlenebilen en güvenilir özellik akustik şiddetlenme varlığıdır.[27] Bunun sebebi sellüler bir yapısının olması, dezmoplazi miktarının çok düşük olması, enflamatuar hücre varlığı ve tümör içi kistik dejenerasyon alanlarının varlığıdır. Lezyonlar genellikle belirgin hipoekoik eko patternine sahip olup, lenfomalarda izlenen psödokistik görünümü taklit edebilirler. Lezyonun kenarlarının büyük kısmı iyi sınırlı olup fibroadenomu taklit edecek biçimde ince ekojenik bir kapsül ile çevrilmiş olabilir. Bu kapsül dikkatli bir şekilde incelenirse bir noktadan invazyona veya mikrolobülasyona yol açmış olduğu farkedilecektir. Peritümöral enflamatuar infiltrasyon sebebiyle tümörün çevresinde kalın ekojenik bir halo vizüalize edilebilir. Benzer sonografik özellikleri nedeniyle yüksek gradlı invaziv duktal karsinomlar, lenfomalar, filloides tümörleri ve büyük fibroadenomlar meduller karsinom ile karıştırılabilirler.[28]

Kolloid (Müsinöz) Karsinoma

Nadir izlenen meme tümörleri arasında yer alırlar. Özellikleri, saf formlarının %50 ile %75'lik kısımlarının kolloid bir madde (müsin) salgılamalarıdır. Lezyon küçükken (1,5 cm'nin altında), ekojenitesi yağ dokusu ekojenitesine çok yakın olduğundan, sonografide tespit edilmeleri veya tespit edilseler bile fibroadenomlardan ayırt edilmeleri güçtür. Ön-arka çapları genellikle mediolateral çaplarından büyüktür ve mikrolobülasyon içerebilirler. Spikülasyon yapmaları veya akustik gölgelenmeye yol açmaları beklenmez. 1,5 cm'den büyük kitlelerde akustik şiddetlenme beklenen bir özelliktir.[29] Yağ dokusuna benzer ekojenitede olmalarına rağmen yağ dokusu veya fibroadenomlar kadar kompresibl değillerdir. Kistik dejenerasyon göstermeleri beklenmez.

Tubuler Karsinoma

İyi differansiye, tubuler yapılar oluşturması ve belirgin dezmoplastik reaksiyon oluşturması ile karakterize, ender görülen bir tümördür. Fizik muayenede genellikle sert, immobil, küçük bir kitle şeklinde izlenir. Ultrasonografik incelemede 1,5 cm'nin altındaki kitleler genellikle spiküle konturlu veya kalın ekojenik bir haloyla çevrili kitleler şeklinde izlenirler. Spikülasyonların ve ekojenik halonun boyutu ana kitlenin boyutuna göre orantısız bir şekilde büyük olabilir. Akustik gölgelenme mevcut olabilir ancak yeterli dezmoplazi gelişmemişse net vizüalize edilemeyebilir.[30] Lezyon 1,5 cm'den büyük ise görünümü daha karakteristiktir. Bu lezyonlar daha hipoekoiktirler, daha güçlü bir akustik gölgelenmeye neden olurlar, spikülediler veya kalın bir ekojenik haloları mevcuttur ve ke-

narları açılanma yapabilir. Akustik şiddetlenme tubuler karsinomlarda beklenen bir özellik değildir.

KAYNAKLAR

1. Goldberg BB, Lehman JS. Some observations on the practical uses of A-mode ultrasound. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1969;107:198-205.
2. Teixidor HS, Kazam E. Combined mammographic-sonographic evaluation of breast masses. AJR Am J Roentgenol 1977;128:409-17.
3. Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. Radiology 1999;213:889-94.
4. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995;196:123-34.
5. Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. Radiology 1999;213:413-22.
6. Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. Radiology 2000;214:59-66.
7. Skaane P. The additional value of US to mammography in the diagnosis of breast cancer. A prospective study. Acta Radiol 1999;40:486-90.
8. Skaane P, Engedal K, Skjennald A. Interobserver variation in the interpretation of breast imaging. Comparison of mammography, ultrasonography, and both combined in the interpretation of palpable noncalcified breast masses. Acta Radiol 1997;38:497-502.
9. Berg WA, Campassi C, Langenberg P, Sexton MJ. Breast Imaging Reporting and Data System: inter- and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. AJR Am J Roentgenol 2000;174:1769-77.
10. Baker JA, Kornguth PJ, Soo MS, Walsh R, Mengoni P. Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. AJR Am J Roentgenol 1999;172:1621-5.
11. Elmore JG, Wells CK, Lee CH, Howard DH, Feinstein AR. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. N Engl J Med 1994;331:1493-9.
12. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. Radiology 2006;241:355-65.
13. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Madsen EL. Lesion detection and characterization in a breast US phantom: results of the ACRIN 6666 Investigators. Radiology 2006;239:693-702.
14. American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS© - Ultrasound In ACR Breast Imaging and Reporting Data System, Breast Imaging Atlas. Reston, VA. American College of Radiology; 2003.
15. Mendelson EB, Berg WA, Merritt CR. Toward a standardized breast ultrasound lexicon, BI-RADS: ultrasound. Semin Roentgenol 2001;36:217-25.
16. Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koelliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. Radiology 2006;239:385-91.
17. Lee HJ, Kim EK, Kim MJ, et al. Observer variability of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) for breast ultrasound. Eur J Radiol 2008;65:293-8.
18. Abdullah N, Mesurolle B, El-Khoury M, Kao E. Breast imaging reporting and data system lexicon for US: interobserver agreement for assessment of breast masses. Radiology 2009;252:665-72.
19. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225:165-75.
20. Venta LA, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M. Management of complex breast cysts. AJR Am J Roentgenol 1999;173:1331-6.
21. Stavros AT. Breast Ultrasound. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

2004; 288, 510.

22. Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. AJR Am J Roentgenol 2003;180:941-8.
23. Lennington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL. Ductal carcinoma in situ of the breast. Heterogeneity of individual lesions. Cancer 1994;73:118-24.
24. Gufler H, Buitrago-Tellez CH, Madjar H, Allmann KH, Uhl M, Rohr-Reyes A. Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications. Acta Radiol 2000;41:217-21.
25. Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1999;172:325-30.
26. Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. Radiology 1995;195:231-4.
27. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. Radiology 1989;170:79-82.
28. Cheung YC, Chen SC, Lee KF, Wan YL, Ng SH. Sonographic and pathologic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. J Clin Ultrasound 2000;28:325-31.
29. Conant EF, Dillon RL, Palazzo J, Ehrlich SM, Feig SA. Imaging findings in mucin-containing carcinomas of the breast: correlation with pathologic features. AJR Am J Roentgenol 1994;163:821-4.
30. Mitnick JS, Gianutsos R, Pollack AH, et al. Tubular carcinoma of the breast: sensitivity of diagnostic techniques and correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol 1999;172:319-23.

Bölüm 17 Meme Radyolojisi-MRG

Dr. Mehtap Tunacı

Meme görüntülemesinde kullanılan primer yöntemler mamografi ve ultrasonografidir. Manyetik Rezonans (MR) inceleme ise hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi vermesi ile diğer yöntemlerden ayrılır. 1990'lı yılların başından itibaren standart görüntüleme yöntemlerine ilave olarak giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanmıştır. İnvaziv meme kanserinde duyarlılığı en yüksek yöntemdir.

TEKNİK

İncelemenin optimum kalitede olması için meme MR inceleme en az 1 Tesla gücünde MR cihazlarında, memeye özel yüzeyel sarmallar kullanılarak, prone pozisyonda ve bilateral olarak uygulanmalıdır. İnceleme aksiyal ya da sagital planlarda yapılabilir.

Çekim Zamanı

Premenopozal kadınlarda kontrast maddenin meme dokusu tarafından tutulması menstrüel siklusun fazlarına göre değişir. İnceleme siklusun 2. haftasından sonra yapılırsa normal meme dokusu, tümör izlenimi verecek biçimde kontrast tutulumu gösterebilir. Meme MR inceleme için optimal çekim zamanı, siklusun başlamasından itibaren 5-14. günler arasıdır.[1] Postmenopoze olgularda ya da cerrahi öncesi kanser evrelemesi yapılacaksa zamanlama sorun değildir. Önceki cerrahi girişime bağlı skar ya da palpabl anormallik varsa deriye balık yağı kapsülü veya E vit. tableti gibi marker konması önerilir.

IV kontrast madde kullanımı için işlem öncesi iv kanülasyon yapılır. 0.1 mmol/kg (2 ml/sn)kontrast madde tercihen otomatik enjektör ile bolus tarzda verilmelidir.

Çekim Sekansları

Meme MR incelemesi öncelikle kontrast verilmeden T2 A sekansın alınması ile başlar. T2 Ağırlıklı sekansta kist, miksoid fibroadenom, meme içi lenf ganglionu, hemoraji gibi su içeren ya da ödematöz lezyonlar yüksek sinyal göstererek kolaylıkla tanınır.

Çoğu kanser bu sekansta yüksek sinyal göstermez. Bu nedenle T2A sekans benign lezyonların ayırıcı tanısında ve malignlerden ayrımında kullanılan bir sekanstır.[2]

İkinci sekans ise T1 Ağırlıklı Gradient Eko (3D ya da 2D) sekansıdır. Önce kontrast vermeden uygulanıp, kontrast verilimi sonrası 5 kez tekrar edilen bir sekanstır. Her bir sekans 60-120 sn arasında tamamlanır. 5 mm ve daha büyük lezyonların değerlendirilmesi için kesit kalınlığı 2.5 mm den kalın olmamalıdır. Değerlendirme kontrastlı görüntülerden kontrastsız görüntülerin çıkartılması ile elde edilen subtraksiyon görüntülerinden yapılır.

DEĞERLENDİRME

Morfolojik ve kinetik değerlendirme olmak üzere iki ana başlıkta yapılır. Raporlamada standardizasyonun sağlanması amacı ile ACR breast imaging reporting and data system (BIRADS)'in önerdiği kategorizasyon sisteminin kullanılması tavsiye edilir.[3]

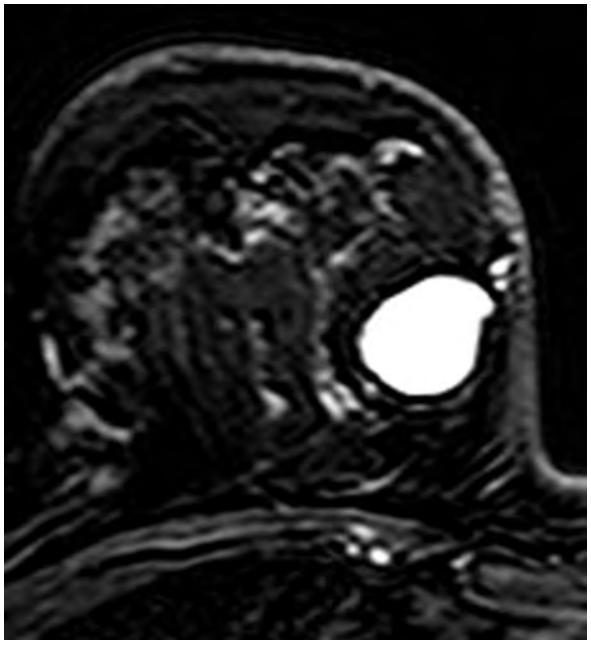
Morfolojik Değerlendirme

Lezyonlar kitle lezyon, kitlesel olmayan kontrast tutulumu ve fokus olmak üzere üç ana başlıkta incelenir.

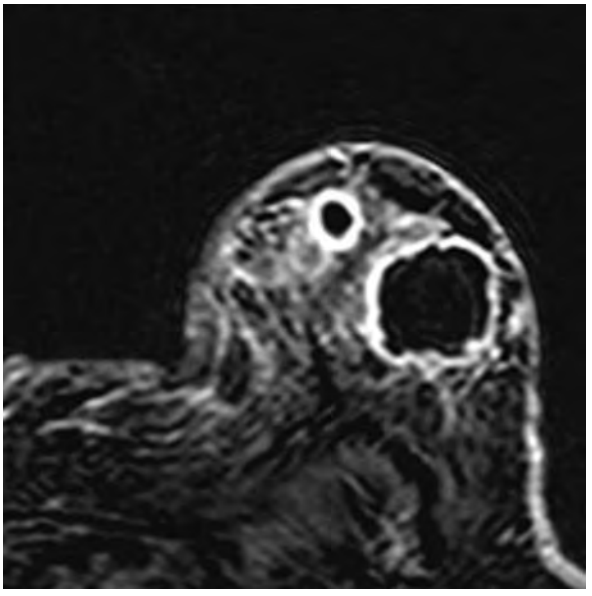
Kitle Lezyon

Üç boyutu bulunan yer kaplayan lezyondur. Meme karsinomu ya da benign kitle lezyon ile uyumlu olabilir.

Kitle lezyonlar biçim, kontur ve internal kontrast tutulum özelliklerine göre değerlendirilir. Kitle biçimleri yuvarlak, oval, lobule ya da irregüler, konturları ise; düzenli, irregüler ya da spiküle olarak ayrılır (Resim 17-1 ve 17-2). İnternal kontrast tutulum özellikleri homojen, heterojen, halkasal formda kontrast tutulumu, santral kontrastlanma şeklinde olup, kontrast tutmayan internal septasyon ya da kontrast tutan internal septasyonlar bulunabilir (Resim 17-3, 17-4 ve 17-5).



Resim 17-1: Düzgün konturlu, ovoid biçimli, homojen kontrast tutan fibroadenom olgusu.

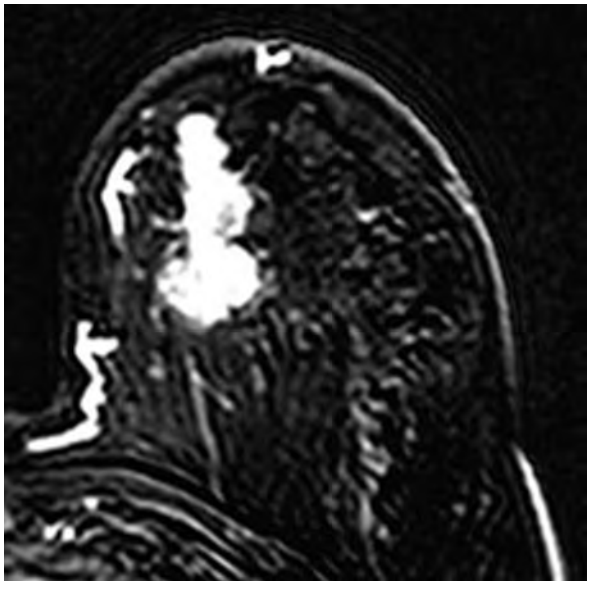


Resim 17-3: Düzgün konturlu, yuvarlak biçimli, halkasal kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonlar. Granülomatöz mastit olgusu ve abse odakları.

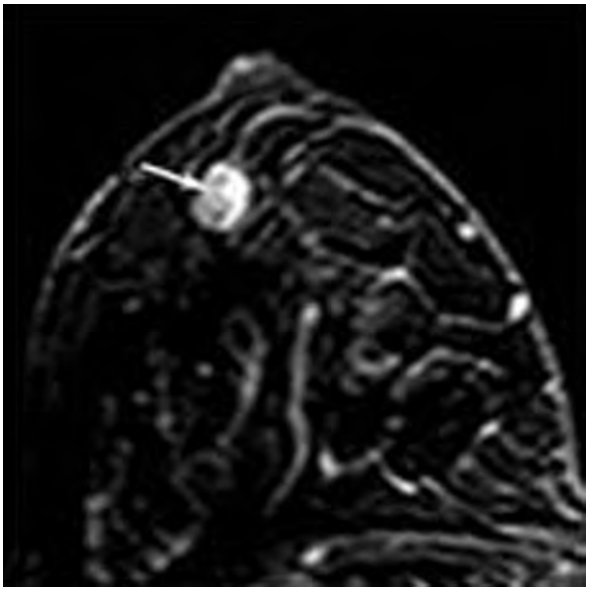
Kitlesel Olmayan Kontrast Tutulumu

Yer kaplayıcı kitle özelliği olmayan fokal parenkimal kontrast tutulumu şeklindedir. In situ duktal karsinom (İSDK) ya da diffüz lobuler karsinom ile uyumlu olabileceği gibi fibrokistik değişiklikler, inflamatuar değişiklikler ya da hormonal stimülasyona bağlı parenkimal kontrast tutulumları ile de uyumlu olabilir.

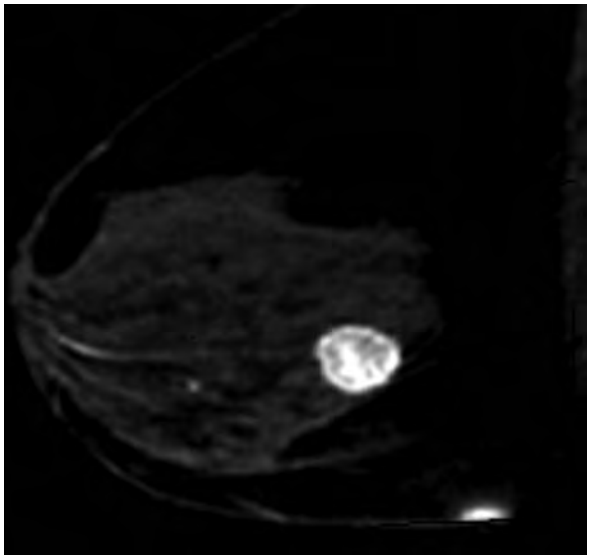
Kontrast tutulum paternleri fokal, duktal, segmental, bölgesel, diffüz, simetrik ve asimetrik kontrastlanma olarak tanımlanır. Tek kadranın %25'inden azında görülen kontrastlanma fokal, çizgisel tarzda duktus trasesine uymayan kontrastlanma lineer, duktus trasesini izleyen kontrastlanma duktal, duktus ve dallarının kapladığı alana uyan apeksi meme başına bakan üçgen biçimli kontrastlanma segmental , tek ya da multipl segmentte geniş alanı kaplayan tutulum bölgesel, kaldırım taşına benzeyen kontrastlanma kesintili nodüler ve ağsı tutulum da retiküler kontrast tutulumu şeklinde tanımlanır (Resim 17-6, 17-7, 17-8 ve 17-9).



Resim 17-2: Düzensiz biçimli, düzensiz konturlu, heterojen kontrast tutulumu gösteren invaziv duktal karsinom olgusu.



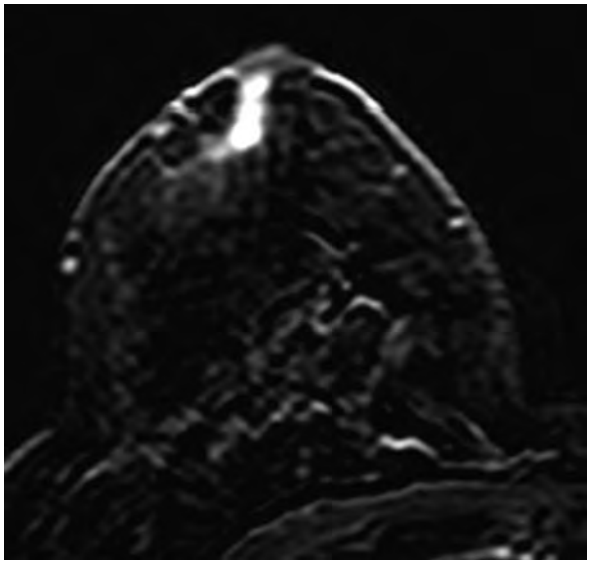
Resim 17-4: Ovoid biçimli, düzgün konturlu fibroadenom olgusunda kitle lezyon içi kontrast tutmayan septasyonlar izlenmekte.



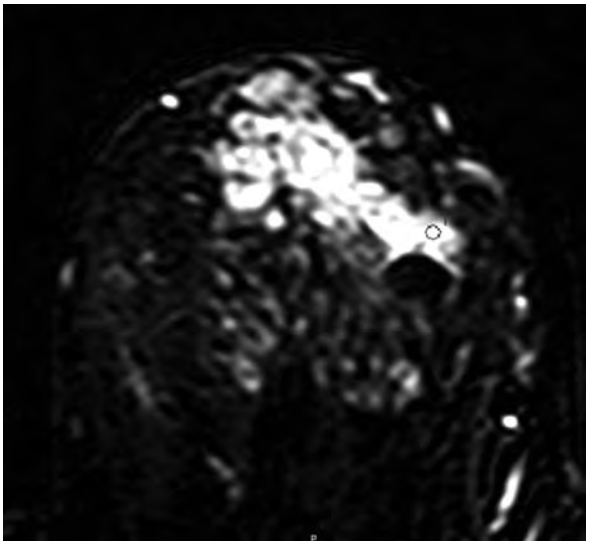
Resim 17-5: Yuvarlak biçimli, düzgün konturlu, halkasal kontrast tutulumu gösteren ve internal septal kontrast tutulumu bulunan invaziv duktal karsinom olgusu.

Fokus

5mm'den küçük kontrast tutulumlarıdır. Olguların çoğunda glandüler dokunun fokal proliferasyonu-fokal adenozis- ile uyumludur. Liberman ve arkadaşlarının lezyon boyutu ile malign olma olasılığı üzerine yaptıkları çalışmalarında; bu görüşü destekler tarzda lezyon boyutu ile malign olma olasılığı arasında doğru orantı olduğu ve saptanan 37 fokusten sadece birinde malignite bulunduğu bildirilmiştir.[4] Ancak 5 mm'den küçük fokuslerin fokal adenozis, küçük fibroadenom, meme içi lenf ganglionu olabileceği gibi küçük invaziv karsinom ya da İSDK olabileceği de unutulmamalıdır.



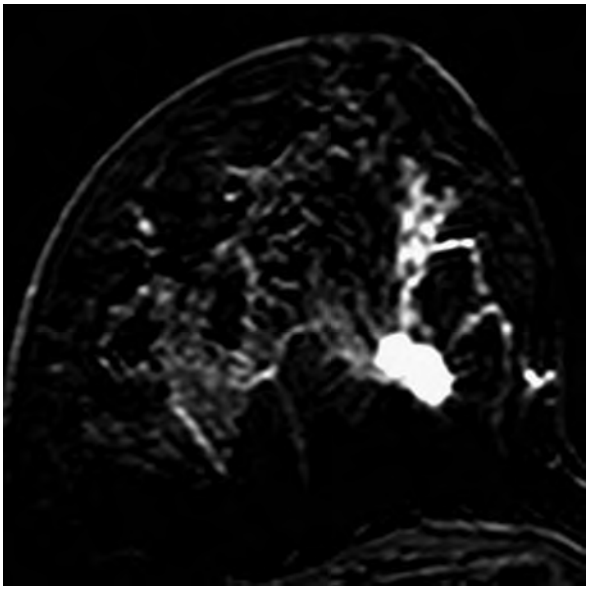
Resim 17-6: Retroareoler bölgede duktal traseye uyan kontrast tutulumu gösteren İSDK.



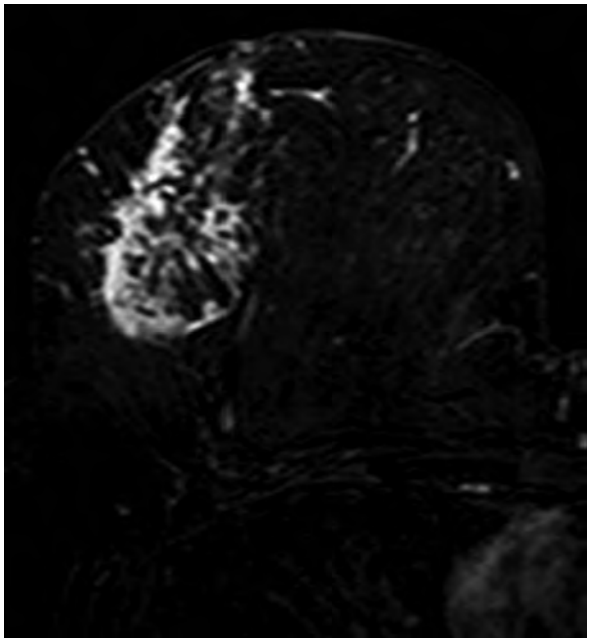
Resim 17-7: Sağ meme retroareoler bölge ve iç kadran düzeyinde apeksi meme başına doğru bakan üçgensi formda segmental kontrast tutulumu gösteren papiller karsinom olgusu.

Kinetik Değerlendirme

Kontrast tutulumu gösteren alanın en yoğun kontrast tutan kısmından yapılan ölçüm ile. lezyonların erken ya da geç kontrast tutumları ve kontrastdan yıkanma zamanlamaları görsel olarak ya da zaman-sinyal intensite eğrisi elde edilerek yapılır. Erken kontrast tutulumu sonrası sinyal intensitesinde azalma Tip 3 eğri, sinyal intensitesi plato tarzında devam ediyorsa Tip 2 eğri, erken faz sonrası kontrastlanma ve buna bağlı olarak sinyal artışı görülüyorsa Tip 1 eğri olarak tanımlanır (Resim 17-10). Tip 2 ve



Resim 17-8: Sağ meme iç kadran düzeyinde irregüler konturlu kitle lezyon anteriorundan meme başına doğru uzanan kesintili nodüler formda kontrast tutulumu. İnvaziv duktal karsinom ve anteriorunda devamlılık gösteren İSDK infiltrasyonu.



Resim 17-9: Dış kadran düzeyinde septal tarzda retiküler kontrast tutulumu gösteren invaziv lobuler karsinom olgusu.

Tip 3 eğri daha çok malign lezyonlarda, Tip 1 eğri ise daha çok benign lezyonlarda görülür.[5]

MEME KANSERİNDE MR BULGULARI

İnvaziv Kanser

Tipik olarak invaziv kanser irregüler biçimli ve irregüler ya da spiküle konturlu kitle olarak görüntülenir (Resim 17-11 ve 17-12). İnternal kontrast tutulumu heterojendir. Halka biçiminde kontrastlanma sık görülür. Kanserler erken fazda (kontrast enjeksiyonundan sonra 1-3. dakika) hızlı ve yoğun kontrast tutarlar, sonrasında ya kontrastlarını hızla kaybederler (Tip 3) ya da plato tarzında aynı yoğunlukta kontrast tutmaya devam ederler (Tip 2). T2 ağırlıklı imajlarda fibroglandüler dokuya göre ya hipointens ya da izointens'tirler.

Meme kanserinin medüller, müsinöz, lobuler kanser gibi daha nadir görülen tipleri tipik morfolojik özellikleri göstermeyebilir. Diffüz büyüme paternine sahip olan lobuler kanserler %31-43 oranda spiküle konturlu irregüler biçimli kitle lezyon olarak görülseler de; daha sık bir oranda kitlesel olmayan kontrast tutulumu şeklinde görülürler. Birbirlerine kontrast tutan septalarla bağlı multipl küçük fokusler, yapısal distorsiyon, bölgesel ya da fokal kitlesel olmayan kontrast tutulumu, retiküler tarzda kontrastlanan septalar lobuler karsinomların MR bulguları arasında sayılır.[6] Kontrastlanma dinamiği Tip 1 paternde olabilir. Bu nedenle kitlesel olmayan kontrast tutulumları değerlendirilirken kinetik özellikler çok belirleyici olmamalıdır.

İSDK

Tipik İSDK asimetrik kitlesel olmayan kontrast tutulumu biçiminde görülür. Kontrast tutulumu duktal sisteme uyacak tarzda kesintili nodüler "clumped" morfolojide olup, duktal, segmental ya da bölgesel dağılım gösterir tarzdadır (Resim 17-13 ve 17-14). İnternal kontrastlanma heterojendir. Pür ISDK olgularının %59'u kitesel olmayan kontrast tutulumu, %14'ü kitle lezyon şeklinde gözlenirken, %14'ünde ise kontrast tutulumu gözlenmez. Olguların %12'sinde ise fokusler tarzında kontrast tutulum mevcuttur. Ancak, invaziv ve İSDK birlikteliğinde ise en sık saptanan lezyon şekli (%76) spiküle ya da irregüler konturlu kitledir.[7] Kontrastlanma kinetiğine bakıldığında ise %70'i erken kontrast tutulum gösterir. Geç fazda ise tipik bir özellik göstermeyip her üç eğri tipi de ISDK'da gözlenebilir.

Fibroadenom

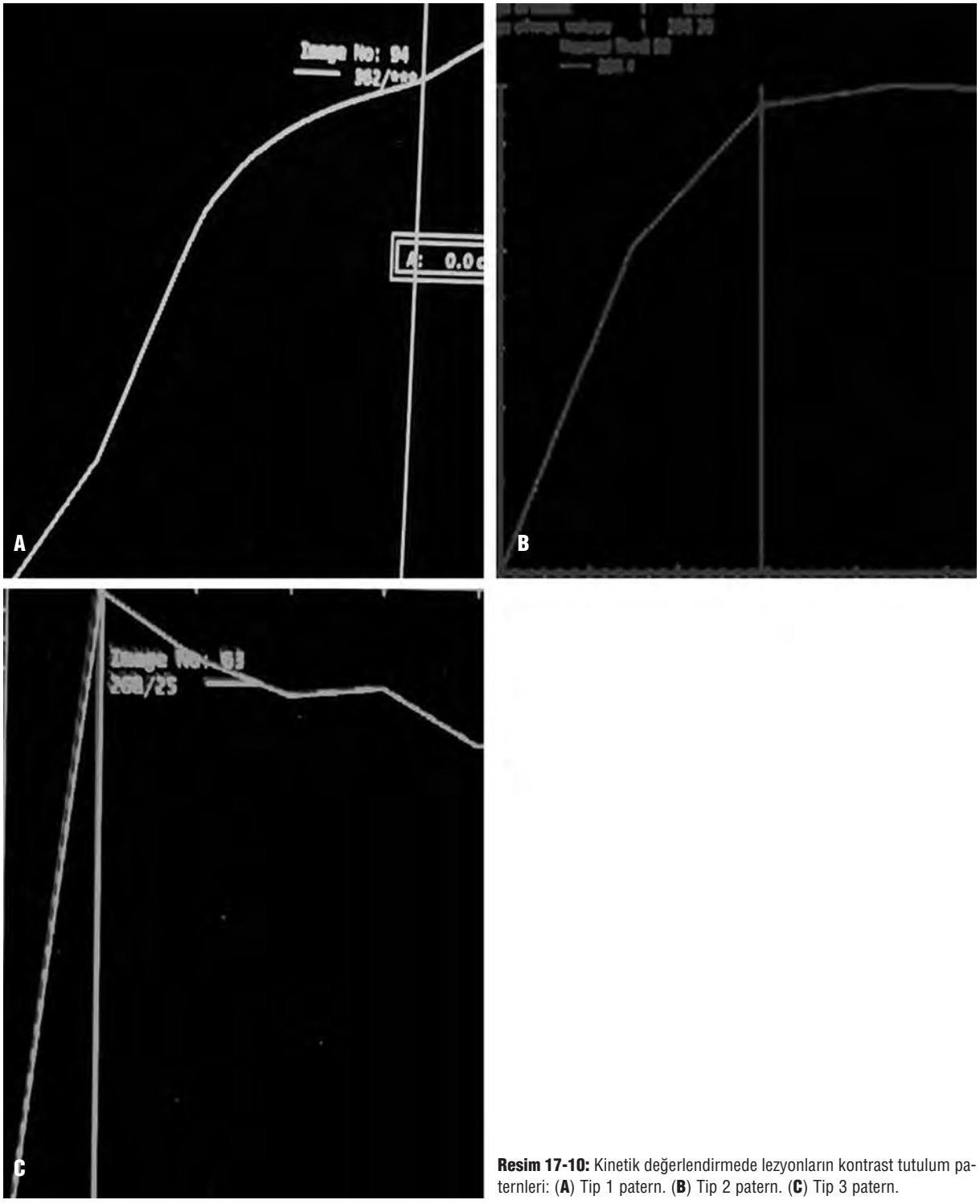
Yuvarlak ya a oval şekilli, düzgün konturlu solid kitle olarak görüntülenirler. İnternal kontrast tutulumu ya homojendir ya da kontrast tutmayan internal septasyonlar içerirler. Skleroz ve fibrozis oranlarına bağlı olarak kontrast tutulum yoğunlukları değişir. Miksoid fibroadenomların kontrast tutulumları hızlı ve yoğundur. Dinamik analizde Tip1 ya da Tip 3 patern gösterirler. T2ağırlıklı imajlarda yüksek sinyallidirler. Sklerotik fibroadenomler ise T2ağırlıklı imajlarda düşük sinyal özelliğinde olup, daha az kontrast tutulumu gösterirler[5] (Resim 17-15A,B).

Fibrokistik Değişiklikler

Benign fibrokistik değişiklikler ve adenozis alanları İSDK ile karışacak biçimde kontrast tutulumu gösterebilirler. Fokus ya da kitlesel olmayan kontrast tutulumları gözlenir. Ancak genellikle duktal sisteme uymayan, tercihen simetrik kontrast tutulumu mevcuttur. Dinamik analiz ayırt edici özellik göstermez.[5]

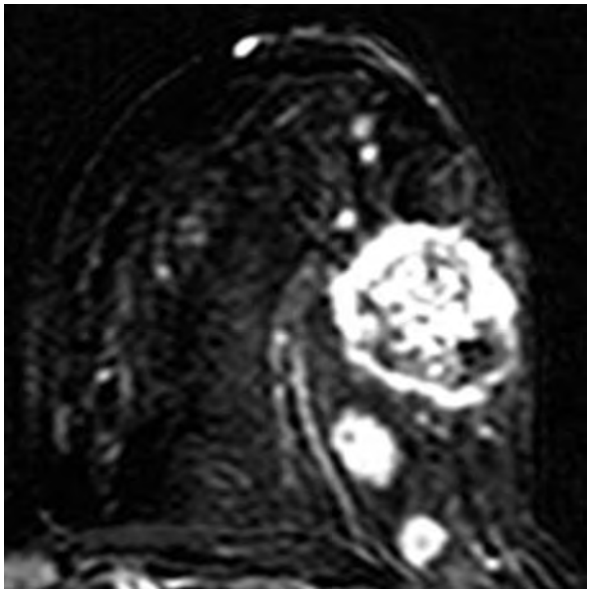
MR İNCELEMENİN MEME KANSERİNDE ÖZGÜLLÜK VE DUYARLILIĞI

İnvaziv meme kanseri için günümüzde kullanılan tüm meme görüntüleme yöntemleri arasında duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemi MR'dır. Yapılan çalışmalarda MR duyarlılığı %93-100 arasında bildirilmektedir. Ancak MR incelemenin özgüllüğü duyarlılığı kadar yüksek olmayıp %33-97'dir.[5] Atipik hiperplazi, proliferatif fibrokistik değişiklikler, yağ nekrozu, adenozis, ya da fibroadenom olgularında bazen malign lezyonlarla karışan kontrast tutulumları gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda en sık yanlış pozitif olguların kitlesel olmayan kontrast tutulumları olduğu bildirilmektedir[8] (Resim 17-16A,B ve 17-



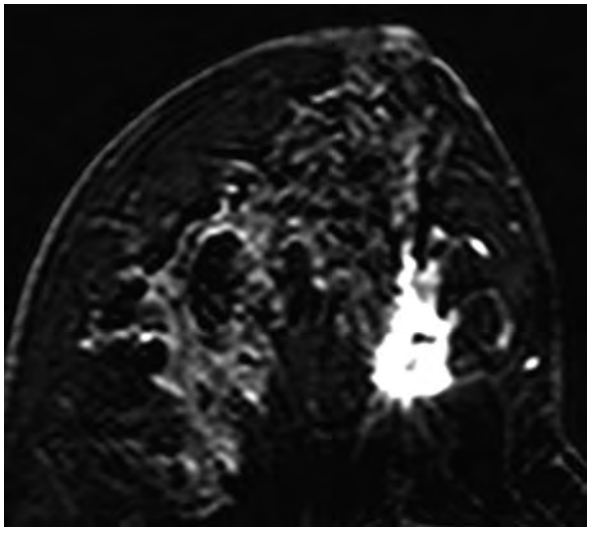
Resim 17-10: Kinetik değerlendirmede lezyonların kontrast tutulum paternleri: (**A**) Tip 1 patern. (**B**) Tip 2 patern. (**C**) Tip 3 patern.

17). Bir diğer neden ise küçük tümör boyutudur. Olguların %3.4-8.4'ünde ise MR ile yanlış negatif sonuç alınabilir.[9] MR'ın yanlış negatifliğinin nedeni olguların çoğunda özellikle hormon aktif dönemde normal fibroglandüler dokunun da erken ve yoğun kontrast tutulumu göstererek, kanseri saklayabilmesidir. Bu durumda MR dens meme paterninden bahsedilir ki; bu olgularda MR duyarlılığının düşük olduğu bilinmelidir. MR'ın yanlış negatiflik nedenlerinden bir diğeri ise tümör boyutlarının küçük olmasıdır. MR ile meme kanseri taraması yapılan yüksek riskli olgularda MR'ın pozitif öngörü değeri %35-64 olarak bildirilmektedir. Buradan da anlaşıldığı üzere MR rehberliğinde biopsi ile değerlendirme yapılabilmeli, MR incelemenin yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır.

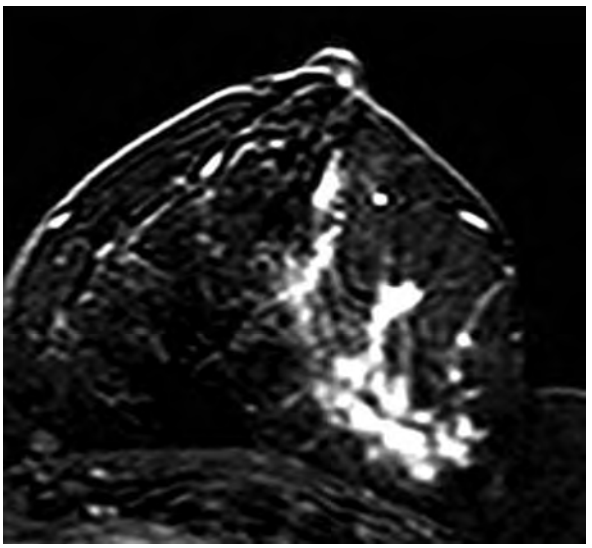


Resim 17-11: Düzensiz konturlu, halkasal formda ve heterojen kontrast tutulumu gösteren malign kitle lezyon ve posteriorunda iki ayrı odak halinde düzensiz konturlu multifokal odaklar.

İSDK olgularında MR duyarlılığı %60-100'dür. İSDK olgularında yanlış negatiflik nedenleri küçük tümör boyutları ile tümör anjiogenezinin henüz oluşmamış olması, histopatolojik özellikler (düşük grade) olabileceği gibi, cihaz ve uygulayıcıya bağlı faktörler ve MR bulgularını yorumlamadaki farklılıklardır. Yapılan çalışmalarda İSDK olgularının %10'unda MR da patolojik kontrast tutulumu görülmezken, olguların %40'ında İSDK tanısının sadece MR ile konduğu bildirilmektedir.[7] Henüz bu konuda kesin bir görüş birliğine varılamamıştır. İSDK olgularında MR bulguları mamografi bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. Mamografide saptanan mikrokalsifikasyonların ayırıcı tanısı için MR kullanılmamalı, iğne biopsi yöntemleri ile histopatolojik tanıya gidilmelidir. Biopsi ile İSDK tanısı alan olgularda ise infiltrasyon boyutlarını belirlemek amacı ile MR uygulanabilir. Ancak MR İSDK olgularında tümöral infiltrasyon boyutlarını olduğundan büyük gösterebilir.[10]



Resim 17-12: Düzensiz ve yer yer spiküle konturlu invaziv duktal kanser olgusu.

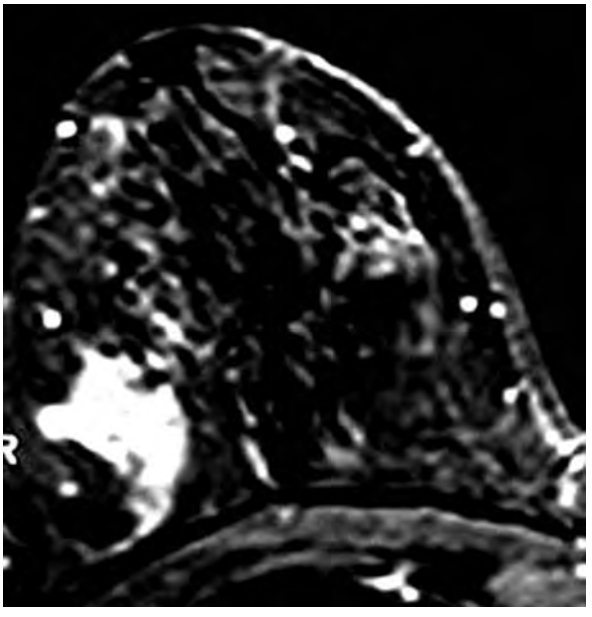


Resim 17-13: Duktal morfolojide segmental dağılımlı kontrast tutulumu gösteren İSDK.

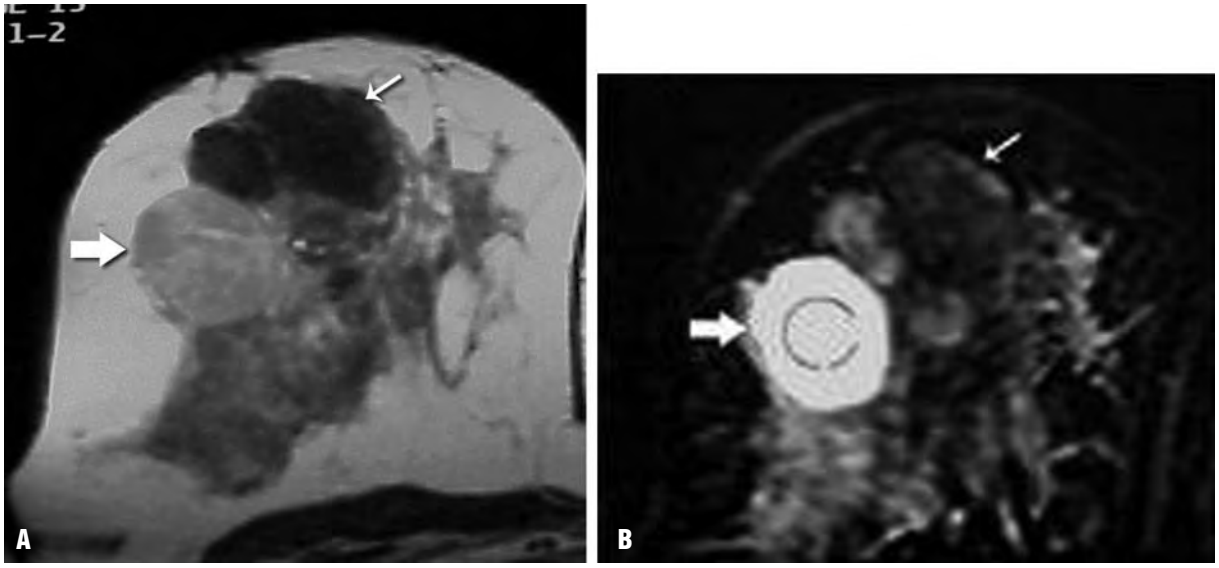
MEME MR ENDİKASYONLARI

Meme lezyonlarında MR kullanım endikasyonları iki ana başlık altında incelenebilir:

A. Meme kanserinde MR endikasyonları
B. Meme Kanseri Dışı MR endikasyonları



Resim 17-14: Fokal kontrast tutulumu biçiminde gözlenen İSDK.



Resim 17-15: (**A**) T2 ağırlıklı incelemede miksoid fibroadenom yüksek sinyal özelliği gösterirken (kalın ok), sklerotik fibroadenom düşük sinyal özelliği göstermekte (ince ok). (**B**) Kontrastlı incelemelerde miksoid fibroadenom yoğun kontrast tutulumu gösteren düzgün konturlu, homojen iç yapılı kitle lezyon olarak görüntülenirken (kalın ok), sklerotik fibroadenomda kontrast tutulumu izlenmiyor (ince ok).

Meme Kanserinde MR Uygulamaları

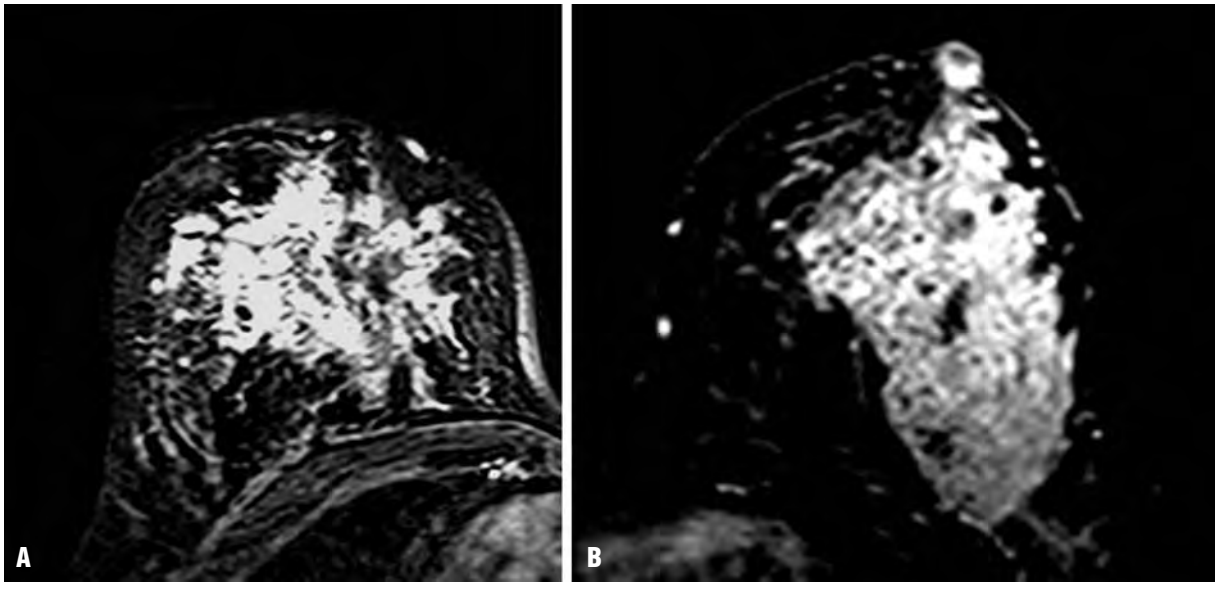
Meme Kanserinde Evreleme

MR inceleme meme kanseri tanısı konan olgularda cerrahi öncesi;

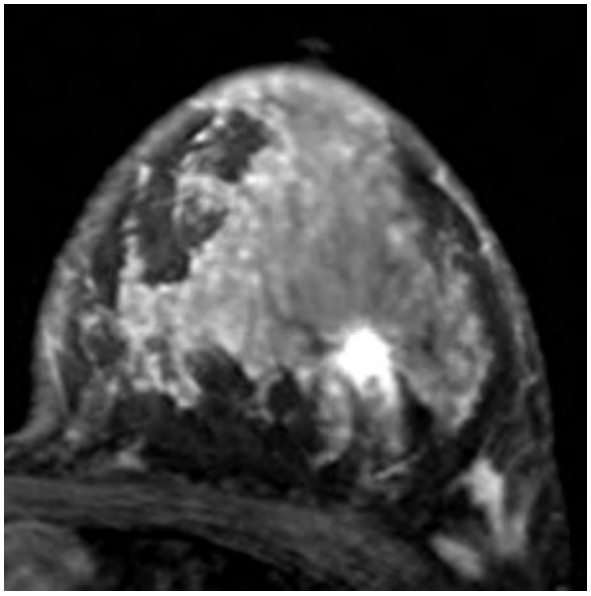
1. Tümörün saptanması ve tümör boyutlarının değerlendirilmesi,
2. Multisentrik ya da multifokal ek odakların gösterilmesi,
3. Pektoral kas ve göğüs duvarı invazyonunun belirlenmesi
4. Kontralateral meme glandında tümör olup olmadığının belirlenmesi amacı ile kullanılabilir.

Tümörün Saptanması ve Boyutlarının Değerlendirilmesi

Mamografinin duyarlılığının özellikle dens meme glanlarında %30-48 oranlarına kadar düşebileceği gösterilmiştir.[11] Berg ve arkadaşları klinik muayene, mamografi, meme ultrasonografisi ve MR incelemeyi karşılaştırdıkları meme kanseri tanısı alan 111 olguluk çalışmalarında 177 malign kitleyi incelemişlerdir.[12] Araştırmacılar özellikle dens meme paterni olan invaziv kanser olgularının değerlendirilmesinde US ve MR incelemeyi en duyarlı yöntem olarak bulmuşlardır. İnvaziv lobuler, invaziv duktal ve in situ duktal kanserlerin birlikte değerlendirildiği grupta ise en duyarlı yöntem mamografi, klinik muayene ve MR incelemenin birlikte değerlendirilmesidir.



Resim 17-16: (**A**) Sağ memede diffüz kitlesel olmayan kontrast tutulumu gösteren granülomatöz mastit olgusu. (**B**) Sol memede diffüz, kitlesel olmayan kontrast tutulumu gösteren İSDK olgusu.

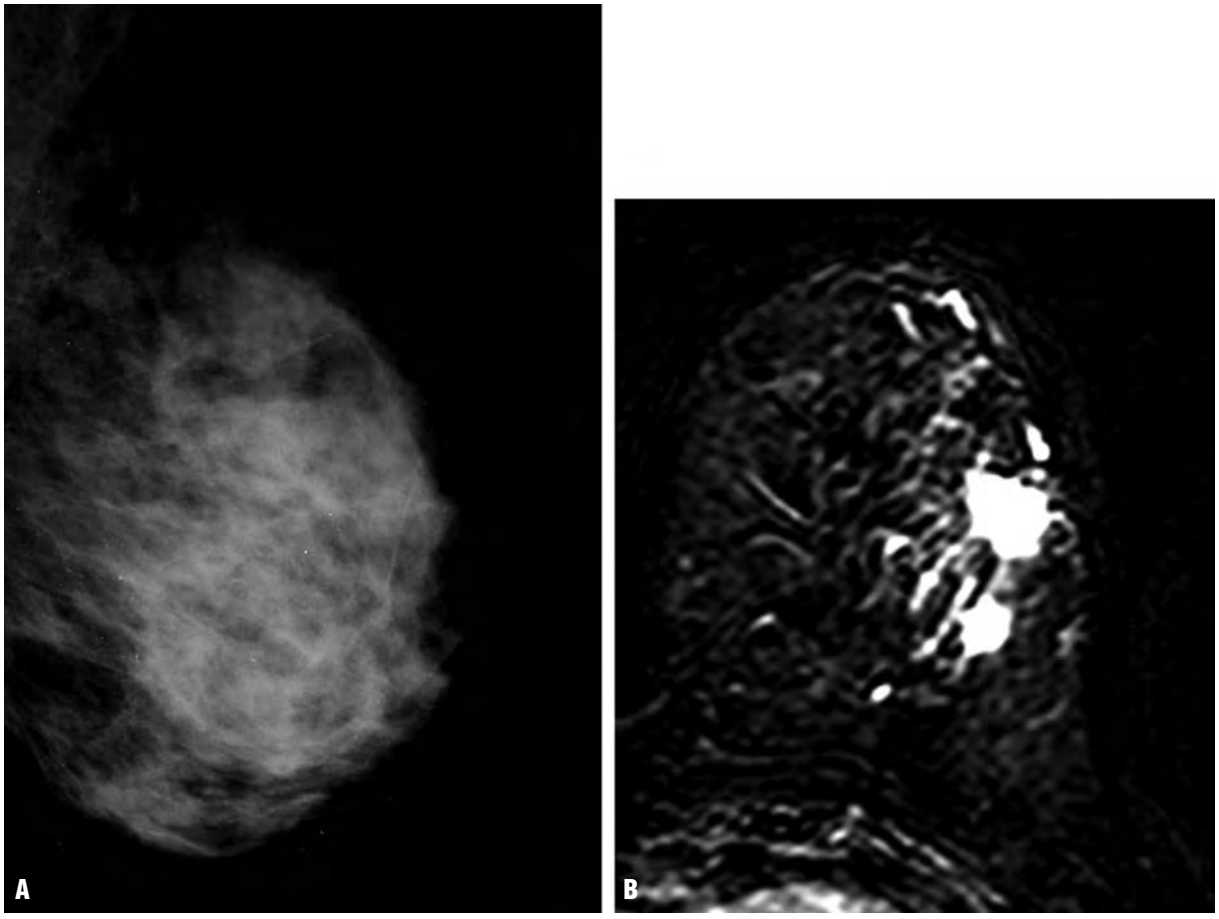


Resim 17-17: MR incelemede malign lezyon olarak değerlendirilen düzensiz konturlu kitle lezyon. Histopatolojik tanı radyal skar.

Tümör boyutlarını en iyi belirleyen modalite MR incelemedir. Böylece hastalara en uygun cerrahi yöntemin seçimi kolaylaşır[13] (Resim 17-18A,B). Araştırmacılar özellikle lobuler kanser olgularında mamografiye oranla MR inceleme ile tümör boyutlarının daha iyi değerlendirildiğini ve re-eksizyon oranının azaldığını bildirmişlerdir. Bazı araştırmalarda tümörlerin intraduktal uzanımlarının belirlenmesinde de MR incelemenin diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstün bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır.[12,14]

Multisentrik ve Multifokal Tümör Odaklarının Saptanması

Meme kanserlerinde tümör çapı arttıkça multisentrik ve multifokal ek odakların bulunma olasılığı artar. Holland ve arkadaşları T1 ve T2 evre meme kanseri tanısı alan 314 olgunun mastektomi spesmenleri ile yaptıkları çalışmalarında; 2 cm'den küçük kanserlerde ek odak bulunma olasılığı %20 iken, 2 cm'den büyük tümörlerde bu oranın %43'e yükseldiğini vurgulamışlardır.[15] Operasyon sonrası radyoterapi yapılmayan olgularda lokal nükslerin %40'lara yükseldiği de bilinmektedir.[16] Dolayısıyla cerra-

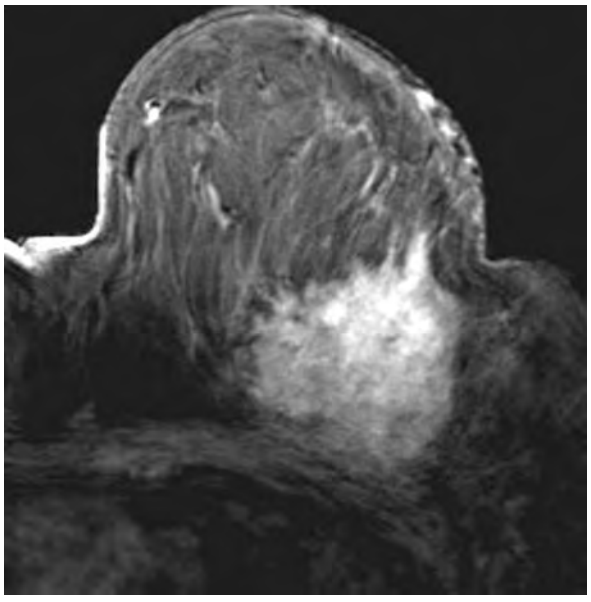


Resim 17-18: (**A**) Sol memede ele gelen kitle nedeni ile başvuran olguda sol MLO grafide dens meme paterni nedeni ile kitle sınırları net olarak seçilemiyor. Alt kadran derin planda ise düşük dansiteli ,duktal morfolojide mikrokalsifikasyonlar mevcut. (**B**) MR incelemede ise sol meme dış kadranda iki adet spiküle konturlu malign kitle lezyon ve periferinde insitu duktal karsinom infiltrasyonu ile uyumlu duktal kontrast tutulum alanları mevcut. MR incelemede tümör boyutlarını objektif olarak değerlendirmek ve cerrahi yöntemi önceden planlamak mümkün olmakta.

hi öncesi ek odakların varlığının belirlenmesi önemlidir. Cerrahi öncesi MR yapılan olguların %15-27'sinde diğer yöntemlerle gösterilemeyen ek odakların MR ile saptandığı bildirilmektedir.[16] MR ile olguların %20-30'unda cerrahi tedavinin değişebildiği, MR sonrası daha geniş eksizyonun ya da meme koruyucu cerrahi yerine mastektominin tercih edilebildiği gösterilmektedir. Ancak MR ile saptanan her odak biopsi ile değerlendirilmelidir. MR sonrası yapılan ikincil US incelemede lezyon saptanıyorsa biopsi US rehberliğinde, saptanamıyorsa MR rehberliğinde yapılmalıdır. De Martini ve arkadaşlarının çalışmasında; MR'da saptanan 201 lezyon, ikincil US ile kontrol edilmiş ve 167 lezyon US ile tespit edilebilmiştir. 167 olgunun 76'sı (%47) US ile de saptanabilmiştir.[18] Bu olguların %36'sı biopsi ile malign tanısı almıştır. Sadece MR ile görülebilen, ikincil US ile de gösterilemeyen olguların ise sadece %22'sinde malignite bulunmuştur. Dolayısıyla lezyonun US incelemede saptanamaması malign olmadığını göstermez. Bu nedenle lezyon US ile saptanamasa bile; MR incelemenin özgüllüğünün düşük olduğu unutulmamalı, mutlaka biopsi ile ek odakların histopatolojik tanısına gidilmelidir.

Göğüs Duvarı ve Pektoral Kas İnvazyonunun Araştırılması

Özellikle derin yerleşimli lezyonlarda tümörlerin pektoral kas invazyonunun değerlendirilmesinde hem mamografi hem de US'nin tanıya katkısı kısıtlıdır. MR incelemede tümörün pektoral kasa invazyonu, pektoral kas düzeyinde patolojik kontrast tutulumu şeklinde görülür ki; bu bulgunun duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %93-100 olarak bildirilmektedir[19] (Resim 17-19). Pektoral kasta patolojik kontrast tutulumu olmadan sadece tümör ile kas ile arasındaki yağ planının oblitere olması ise pektoral kas invazyonunu göstermez.



Resim 17-19: Sol meme dış kadran derin planda izlenen malign kitle lezyonun pektoral kas invazyonu, pektoral kas ile aradaki yağ planının kesintiye uğraması ve pektoral kasta kontrast tutulumu şeklinde izlenmekte.

Eş Zamanlı Olarak Karşı Memede Tümör Araştırılması

Meme kanserli hastalarda eş zamanlı olarak karşı memede klinik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile %1-7 oranında tümör saptanabildiği bildirilmektedir. Olguların %3-6'sında mamografi ve US ile gösterilemeyip sadece MR ile senkron olarak karşı memede tümör saptanabildiği gösterilmiştir.[17] Cerrahi öncesi kontralateral tümör varlığının araştırıldığı American College of Radiology Imaging Network 6667 çalışmasında meme kanserli 969 olgu incelenmiş ve mamografik ve klinik olarak gösterilememiş 30 tümör odağının (%3.1) sadece MR ile gösterilebildiği bildirilmiştir.[20] Bu çalışmada pozitif öngörü değeri %24.8, negatif öngörü değeri %99.8 olup, negatif MR incelemenin gereksiz kontratateral mastektomileri önleyebileceği vurgulanmıştır.

Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası MR Uygulamaları

Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası MR inceleme,

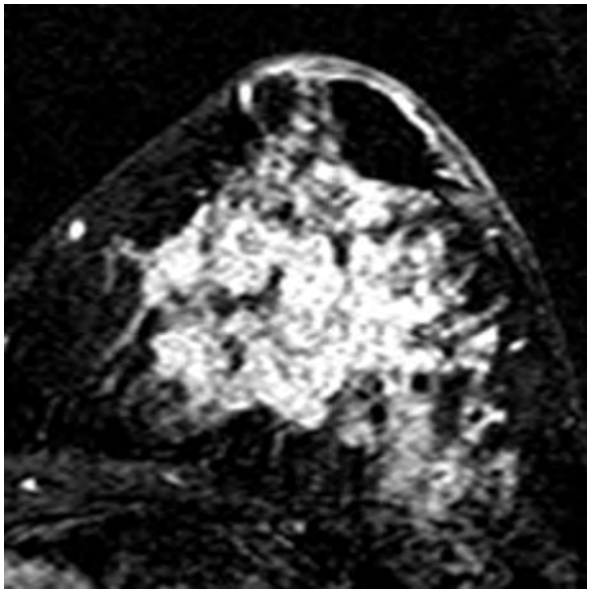
1. Pozitif cerrahi sınır varlığında rezidü tümörün değerlendirilmesi,
2. Lokal nükslerin değerlendirilmesinde uygulanabilir.

MKC Sonrası Rezidü Tümörün Değerlendirilmesi

MR incelemede erken post-operatif değişiklikler kontrast tutulumu göstererek rezidü tümörün saptanmasını zorlaştırabilir. MR biopsi kavitesini değerlendirmekte başarılı değildir. Ancak cerrahi sınır pozitifliği kuşkusu mevcut ise zaten daha geniş rezeksiyon uygulanacaktır. MR inceleme ile kavite çevresindeki rezidü tümörün yaygınlığı değerlendirilerek; geniş tümöral infiltrasyon varlığında geniş eksizyon yerine mastektomi tercih edilip cerrahi planlamaya önceden imkan sağlanmış olur[21] (Resim 17-20). Ayrıca MR ile opere olmuş meme glandında daha önce saptanamamış olan multisentrik ve multifokal odaklar saptanabilir.

Lokal Nüksün Değerlendirilmesi

Lokal nükslerin çoğu cerrahiden sonraki 5 yıl içinde görülüp, yıllık saptanma riski %1-2 arasında bildirilmektedir.[22] MKC uygulanan olgularda nüksün değerlendirilmesinde mamografinin tanı değeri kısıtlıdır. MR inceleme ile ise nüks tümörler aynı primer tümörler gibi yoğun kontrast tutulumu göstererek, kontrast tutmayan skar dokusundan ayırt edilebilirler. Bir çok çalışmada lokal nükslerin saptanmasında en duyarlı ve en özgül yöntemin MR olduğu ve MR inceleme ile gereksiz biopsilerin önlenebileceği vurgulanmaktadır.[23]

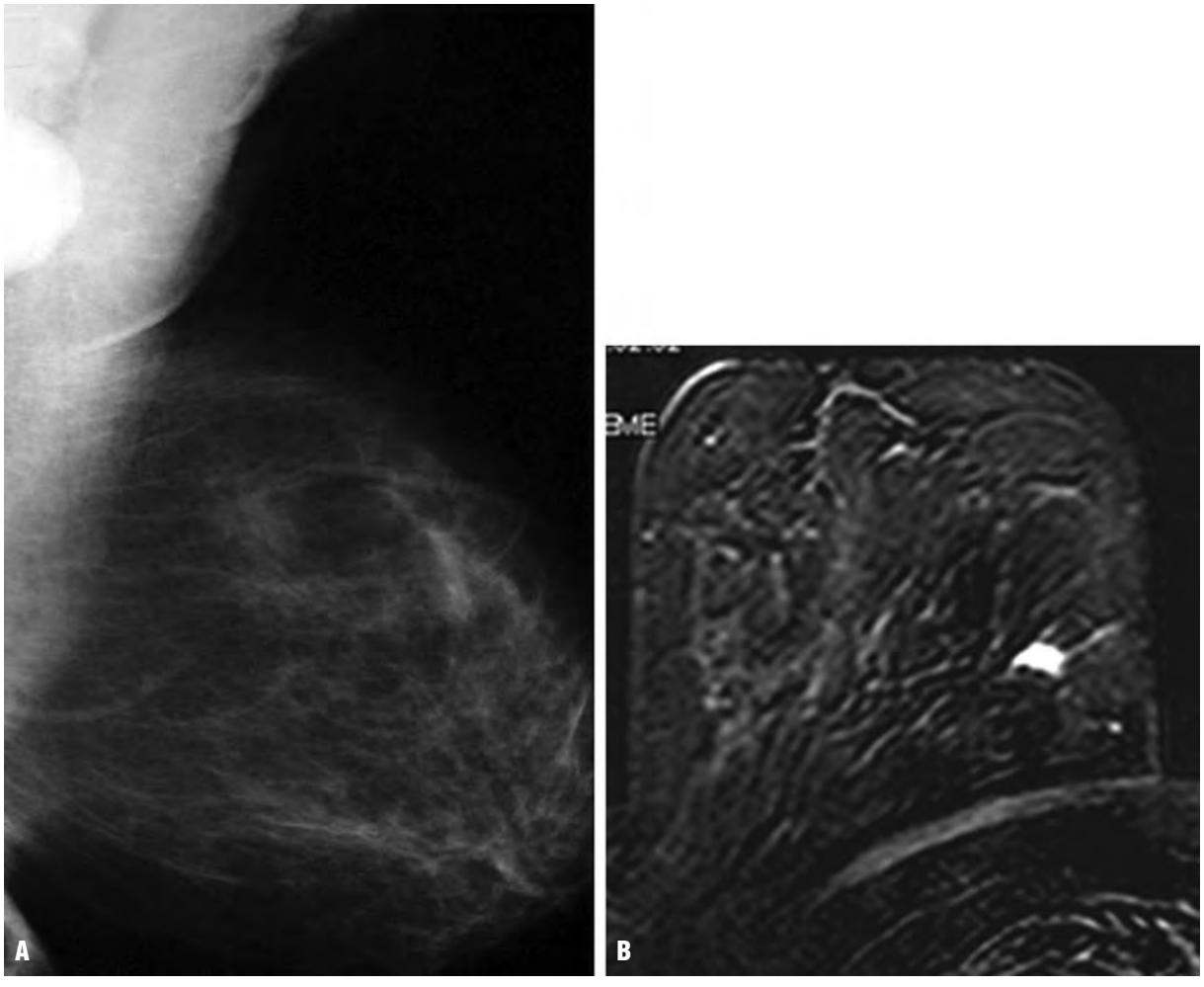


Resim 17-20: Eksizyonel biopsi sonucu invaziv duktal kanser tanısı alan olgunun re-eksizyon öncesi MR incelemesinde; kavite posteriorunde kitlesel olmayan kontrast tutulumu şeklinde gözlenen yaygın tümöral infiltrasyon alanı. MR incelemeden sonra yapılacak 2. Cerrahi girişim re-eksizyondan mastektomiye çevrildi.

Ancak halen MKC uygulaması sonrası rutin tarama amaçlı MR kullanımını destekleyen bir çalışma yoktur. Lokal nükslerin değerlendirilmesinde tarama amaçlı önce mamografi ve US, kuşkulu bulgular mevcut ise MR uygulanması önerilmektedir.

Primeri Bilinmeyen Aksilla Metastazı Olan Olgular

Klinik ve mamografik olarak saptanamayıp, aksilla metastazı ile başvuran meme kanserli olgular tüm meme kanserlerinin %1'inden azdır. Bu tür olgularda geleneksel yöntem mastektomi ve aksiler diseksiyondur. Mastektomilerden sonra bile olguların sadece üçte birinde patolojik olarak tümör saptanabilir. Yapılan çalışmalarda da mastektominin surviye katkısı gösterilememiştir. Primer tümörü saptanamayan aksilla metastazı olan olgularda MR incelemenin duyarlılığı %25-100 arasında bildirilmektedir[24,25] (Resim 17-21A,B). Bu konuda yayınlanan en geniş seri 162 olgu ile Buchanan ve arkadaşlarına aittir. Bu çalışmada MR ile tümör saptanma oranı %59 olarak bildirilmiştir.[25] Eğer tümör MR ile saptanabilirse hastaya meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Tümör odağı MR



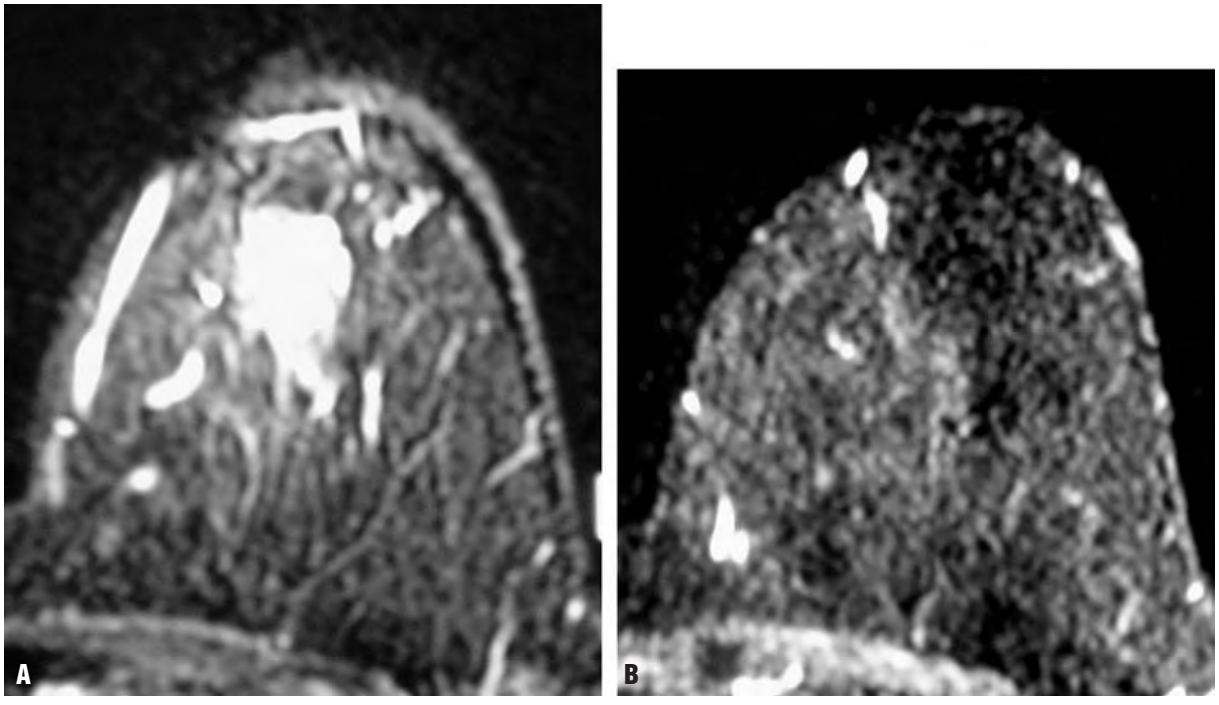
Resim 17-21: (**A**) Aksiller kitle şikayeti ile başvuran olguda sol MLO grafide aksillada lenf adenomegali mevcut. Mamografik olarak meme içi tümör odağı izlenmiyor. (**B**) Aynı olgunun MR incelemesinde iç kadranda hafif düzensiz konturlu malign kitle lezyon izlenmekte.

ile de saptanamıyorsa mastektomi ya da tüm meme ışınlaması ve sonrasında sistemik tedavi uygulanabilir.

Neoadjuvan Kemoterapiye Cevabın Değerlendirilmesi

Lokal ileri meme kanserinde meme cerrahisi öncesi tümörü küçültmek amacı ile uygulanan neoadjuvan kemoterapi sonrasında tedaviye cevabı değerlendirmek ve rezidüel tümörü saptayabilmek amacı ile MR uygulanabilir. Kemoterapiye cevap iyi değilse tedavi rejiminde değişiklik yapılabilir. Tedaviye bağlı olarak gelişen fibrozis nedeni ile klinik muayene, mamografi ya da ultrasonografi ile kemoterapiye cevabı değerlendirmek zor olabilir. MR görüntüleme tümör vasküleritesine bağlı olduğu için nekrotik doku kontrast tutmayacaktır. Dolayısıyla kemoterapi yanıtının değerlendirilmesinde MR inceleme; klinik muayene, mamografi ve ultrasonografiye oranla üstün bir görüntüleme yöntemidir[26] (Resim 17-22A,B). Tedaviye cevap değişik morfolojik paternlerde olabilir. Tek büyük kitle şeklinde olan meme kanserinde tedaviye cevap konsentrik tarzda küçülme şeklinde olup modifiye mastektomi yerine lümpektomiyi mümkün kılarken; multipl kontrast tutan kitleler ya da kontrast tutan alanlar şeklinde olan tümöral infiltrasyonda tedaviye cevap, multipl küçülen tümör odakları şeklindedir. Özellikle bu olgularda uygun cerrahi tedavinin planlanmasında MR incelemenin önemi büyüktür. MR incelemenin negatif olması her zaman komplet patolojik cevabı göstermeyip küçük tümör odakları kontrast tutulumu göstermeyebilir. Bu durumda meme koruyucu cerrahi uygulanacaksa, kemoterapi öncesi tümörün klipsle işaretlenmesi ve sonrasında klinik olarak ya da MR ile tümör gösterilemese de klipsin işaretlenerek eksizyonun yapılması ile tümör yatağının etkin eksizyonu sağlanmış olur.

Araştırmacılar özellikle infiltratif ya da multifokal-multisentrik tümörlerde daha belirgin olmak üzere tedaviye cevabın değerlendirilmesinde; tümör boyutlarının ölçümünden ziyade bilgisayar destekli volümetrik analizin daha güvenilir sonuçlar verebileceğini ancak, volümetrik analizin bile erken cevabın değerlendirilmesinde güvenilir olmayacağını bildirmektedirler.[26] Kemopterapi sonrası tümörün gerilemesi en az birkaç kemoterapi siklusu sonrasında olur. Tedavinin zararları ve maliyeti göz önüne alındığında etkili olup olmadığının mümkün olduğu kadar kısa sürede tercihen ilk siklus sonrası saptanması önem taşır. Erken dönemde tedaviye cevabın araştırılmasında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin amacı; tümör boyutlarındaki küçülmeden ziyade metabolik cevabın gösterilmesidir. Bu da ancak tümör perfüzyonunun değerlendirilmesi ile mümkün olabilir. Bu konuda Pozitron Emisyon Tomografi (PET) kullanılarak yapılan çalışmaların yanı sıra MR spektroskopi ve/veya difüzyon ağırlıklı MR inceleme ile de tümörün kemoterapiye metobolik olarak cevabını araştıran çalışmalar mevcuttur. 1. kür kemoterapiden 24 saat sonra Proton MR spektroskopi ve difüzyon ağırlıklı MR görüntülemede sellüler proliferasyonu gösteren bir marker olan kolin pikinde azalma mevcut ise tedaviye cevaptan söz edilebilir.[27] Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.



Resim 17-22: (**A**) Sol meme üst kadran düzeyinde malign kitle lezyon: neoadjuvan kemoterapi öncesi MR inceleme. (**B**) Neoadjuvan kemoterapi sonrasında malign kitle lezyonda tamamen regresyon mevcut.

Yüksek Riskli Olgularda MR Tarama

Mamografi, dijital mamografi, meme ultrasonografisi ve MR incelemenin karşılaştırıldığı yüksek riskli 609 olguluk bir çalışmada kanser saptanma oranı sırasıyla %1, %1.2, %0.5 ve %2.1 olarak bulunmuştur.[28] Çalışmacılar MR incelemeye mamografinin ilavesiyle birlikte en yüksek kanser saptanma oranına ulaştıklarını vurgulamaktadırlar. Yapılan bir çok çalışmaya bakıldığında; yüksek riskli olgularda MR incelemenin duyarlılığı %71-100 iken, mamografinin duyarlılığı sadece %16-40 olarak bulunmuştur.[29] Ancak MR inceleme ile meme kanseri taramasında bazı çekinceler vardır. Bir yöntemin tarama yöntemi olabilmesi için ucuz, kolay ulaşabilen,ve biopsi yapılabilen bir yöntem olması gerekir. MR incelemenin yüksek duyarlılığı biopsi sayısını ve maliyeti artırmaktadır. MR ile tarama yapıldığında survinin arttığını gösteren bir çalışma da henüz mevcut değildir.

Mevcut bilgilerin ışığında; BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olduğu bilinen olgularda ve yaşam boyu meme kanseri riski %20-25 olan olgularda meme kanseri taramasında MR kullanılması önerilmektedir. Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba, ya da Li-Fraumeni sendromu olan olgularda, 10-30 yaşları arasında göğüs bölgesine radyoterapi alan kadınlarda da meme kanseri taramasında MR önerilebileceği bildirilmektedir. Meme kanseri, lobuler karsinoma in situ, atipik lobuler karsinom, atipik duktal karsinom öyküsü olan kadınlarda, dens meme paterninde ve yaşam boyu riski %15-20 olan kadınlarda ise taramanın MR inceleme ile yapılması hakkında güçlü deliller mevcut değildir. Yaşam boyu riski %15'den az olan kadınlarda ise MR inceleme önerilmez.[29]

Meme Kanseri Dışında MR Uygulamaları

Mamografi ve US ile Karar Verilemeyen Olgularda Problem Çözücü Yöntem Olarak MR Kullanımı

Fokal parankimal asimetrilerin değerlendirilmesi, sadece bir poz mamografide saptanan ve sonografik karşılığı bulunmayan dansitelerin yorumlanması, özellikle BRCA 1 mutasyonu olan olgularda komplike kistlerin fibroadenomlardan ayrımı, multipl solid lezyonu olan olgularda fibroadenomların karsinomdan ayrımında MR problem çözücü yöntem olarak uygulanabilir. Moy ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen en sık tamamlayıcı MR inceleme endikasyonu fokal asimetrilerdir. Bu olgularda malignite saptanma oranı %5.2 olup MR incelemenin pozitif öngörü değeri %40 olarak bildirilmiştir.[30] MR incelemede kontrast tutulumu saptanırsa biopsi öncelikle planlanmalıdır. Bazı araştırmacılar biopsi yöntemlerindeki gelişmeleri göz önüne alarak,karar verilemeyen olgularda MR inceleme yapmaktansa biopsi ile doku tanısına bakılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğunu savunmaktadırlar. MR ile yapılan ilk çalışmalarda MR incelemenin negatif öngörü değeri %98 olarak bildirilirken, 2004 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada bu oran %85.4 olarak bildirilmektedir.[31] Dolayısıyla MR incelemede lezyonun kontrast tutmaması malign olmadığını göstermeyip, diğer görüntüleme yöntemlerinde kuşku mevcut ise biopsi yapılması gereklidir. Solid lezyonların ve mikrokalsifikasyonların ayırıcı tanısı amacı ile de MR kullanılması önerilmez. İn situ duktal karsinom olgularında MR incelemenin yanlış negatif olabileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda da tanıyı koymak amacı ile öncelikle biopsi planlanmalıdır.

Meme Başı Akıntısının Değerlendirilmesi

Tek kanaldan gelen spontan kanlı ya da berrak akıntı meme kanseri belirtisi olabilir. Hastanın yaşına bakılarak 40 yaş sonrası olgularda mamografi ilk kullanılacak görüntüleme yöntemi olup kitle ya da mikrokalsifikasyon olup olmadığını gösterir. US inceleme ile genellikle meme başının birkaç santimetrilik çevresinde olan intraduktal lezyonlar görüntülenebilir ancak sıklıkla inceleme negatiftir. Galaktografi invaziv bir yöntem oluşu ve yanlış pozitiflikleri nedeni ile günümüzde çok tercih edilmemektedir. Sitolojik inceleme ise yanlış negatiflikleri ve yanlış pozitiflikleri nedeni ile güvenilir bir yöntem değildir. Bir çok çalışmada diğer görüntüleme yöntemleri ile tanı konamayan benign ve malign intraduktal lezyonların MR inceleme ile saptanabildiği gösterilmiştir.[32] Morrogh ve arkadaşlarının çalışmasında meme başı akıntısı olan olgularda galaktografinin pozitif öngörü değeri %19 iken; MR incelemenin ki %56 olarak bulunmuştur.[33] MR incelemenin negatif öngörü değeri ise %87'dir. Ancak bu çalışmada da MR inceleme tüm malign olguları göstermekte başarılı olmayıp cerrahi duktal eksplorasyona gerek duyulduğu vurgulanmaktadır. MR incelemenin galaktografiye göre avantajları; tek duktal sistemi değil tüm duktal sistemleri görüntüleyebilmesi, kontrast tutulumu göstermeyen intraduktal debrisi kontrast tutulumu gösteren intraduktal papillom ya da in situ duktal karsinomdan ayırt edebilmesidir. Ancak tüm in situ duktal kanserlerin de kontrast tutmadığı unutulmamalıdır.

Meme İmplantlarının Değerlendirilmesi

MR inceleme meme implantlarında rüptürün değerlendirilmesi amacı ile iv kontrast verilmeden uygulanabilir. Kapsül rüptürünün değerlendirilmesinde mamografi ve US incelemeye göre daha üstün bir yöntemdir. İmplant rüptürünün değerlendirilmesinde MR incelemenin duyarlığı %80-90 ve özgüllüğü %90 iken mamografinin duyarlığı sadece %25'dir.[34] Ayrıca implantlı olgularda meme kanseri araştırılması amacı ile de uygulanabilir ki, bu durumda iv kontrast verilmesi gereklidir.

MEME MR İNCELEMEYE KARŞIT GÖRÜŞLER

Bazı araştırmacılar yanlış pozitiflik oranının yüksek olması, gereksiz biopsilere yol açması, MR inceleme ile saptanan ek odakların biyolojik açıdan öneminin bilinmemesi nedeni ile MR incelemeye karşı çıkmaktadırlar. Lokal nükslerin MR kullanımı ile azalıp azalmayacağını sorgulamakta ve MR inceleme ile mastektomi oranında gereksiz yere bir artış olabileceğine dikkati çekmektedirler.[35] 1990 sonrası mastektominin oranında bir artış gözlemlenmiştir. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada 1997 yılında mastektomi oranı %45, 2003 yılında %31 iken; 2006 yılında cerrahi öncesi MR yapılan grupta %54, cerrahi öncesi MR yapılmayan grupta ise %36 olarak bulunmuştur.[36] Ancak mastektomideki bu artışın sadece MR'ın kullanımı ile ilgili olamayacağı açıktır. Son yıllarda BRCA1 ve BRCA 2 gen testlerinin daha fazla uygulanması ile profilaktik mastektominin artmasının, mastektomi sonrası plastik cerrahi yöntemlerindeki gelişmelerin de mastektomiye karar vermede etken olduğu sonucuna varılmaktadır.

Meme kanserli hastalarda MR kullanımının iki ana hedefi mevcuttur. Birincisi; MR kullanımı ile re-eksizyon oranının azalması, ikinci hedef ise MR ile lokal nükslerin azalması ve surviye olumlu katkıdır. MR kullanımının re-eksizyon oranı üzerine etkisini incelemiş olan çok fazla çalışma mevcut değildir. Ancak son zamanlarda yayınlanan randomize çok merkezli bir çalışmada cerrahi öncesi MR incelemenin re-eksizyon oranını etkilemediği sonucuna varılmıştır.[37]

6 randomize çalışmanın sonucuna göre meme kanserli hastalarda survi; meme koruyucu cerrahi+Radyoterapi uygulananlar ile mastektomi yapılanlar arasında fark göstermemektedir. Meme koruyucu cerrahi+RT tedavisi alan, cerrahi sınırı negatif olan olgularda 10 yıllık lokal nüks oranı %10'dan düşüktür.[38] Bu çalışmalar sonucunda tüm meme ışınlamasının mikroskopik rezidüel hastalığı kontrol ettiği sonucuna varılmaktadır. Meme MR incelemenin lokal nüksler üzerine etkisini araştıran retrospektif çalışmada, MR kullanımı ile lokal nükselerin azaldığı vurgulanmaktadır.[39] Henüz cerrahi öncesi MR kullanımının uzun dönem lokal nükse etkisini araştıran bir prospektif bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle MR kullanımının önemi henüz yeteri kadar açık değildir. Ancak meme koruyucu cerrahi sonrası parsiyel meme ışınlamasının giderek artan oranda kullanılmaya başlanması ile birlikte, MR'ın radyoterapinin planlanmasında daha büyük bir rol oynayacağı açıktır.

MR yorumlayıcıları arasında yapılan çalışmalarda, aynen mamografi yorumlayıcılarında olduğu gibi yorumlamada farklılıklar olduğu ve MR özgüllünün etkilendiği gösterilmiştir. MR deneyiminin artması, teknik ve yorumlamada standardizasyon sağlandıkça; yanlış negatiflik oranının azaldığı ve azalacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healty premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. 1997; 203:137-144
2. Kelcz F. Quantitative Assessment of T2 imaging information in differantial diagnosis of enhanceing breast lesions. Eur Radiol 2006; 16 (suppl 5): E51-E53
3. American College of Radiology BI-RADS® MRI. BI-RADS Atlas. 1ed Reston: American College of Radiology, 2003.
4. Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. AJR Am J Roentgenol 2006; 211: 101-110.
5. Kuhl C. Current status of Breast MR Imaging. Part 1. Choise of technique, image interpretation, diagnostic accuracy and transfer to clinical practice. Radiology 2007; 244:356-378.
6. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, BoetesC. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. Breast Cancer Res Treat 2008;107 (1):1–14.
7. Rosen EL, Smith-Foley SA, DeMartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS MRI enhancement characteristics of ductal carcinoma in situ. Breast J 2007;13 (6):545–550
8. Baltzer TA, Benndorf M, Dietzel M, M Gajda, Runnebaum IB, Kaiser WA. False-Positive Findings at Contrast-Enhanced Breast MRI: A BI-RADS Descriptor Study. AJR Am J Roentgenol 2010; 194:1658–1663
9. Shimauchi A, Jansen SA, Abe H, Jaskowiak N, Schmidt RA, Newstead GA. Breast Cancers Not Detected at MRI: Review of False-Negative Lesions. AJR Am J Roentgenol 2010; 194:1674–1679
10. Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Brogi E, Liberman L. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. Breast J 2005;11 (6):382–390.
11. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002; 225:165-175.
12. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination,US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004;233 (3):830–49.
13. Mann RM, Veltman J, Barentsz JO, Wobbes T, Blickman JG, Boetes C. The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumour extent in invasive lobular carcinoma of the breast. Eur J Surg Oncol 2008;34 (2):135–42.
14. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, et al. MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. Eur J Radiol 2007;62 (2):273–282.
15. Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendricks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer 1985;56 (5):979–90.
16. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years

of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995; 333 (22):1456–61.
17. Kuhl CK. Current Status of Breast MR Imaging Part 2: Clinical Applications Radiology. 2007; Vol 244 (3):672-691
18. DeMartini WB, Eby PE, Peacock S, Lehman CD. Utility of Targeted Sonography for Breast Lesions That Were Suspicious on MRI. Am. J. Roentgenol.,2009; 192: 1128– 1134
19. Kazama T, Nakamura S, Doi O, Suzuki K, Hirose M, Ito H. Prospective evaluation of pectoralis muscle invasion of breast cancer by MR imaging. Breast Cancer 2005;12 (4):312–6.
20. Lehman CD, Blume JD, Thickman D, Bluemke DA, Pisano E, Kuhl C, et al. Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) Trial. J Surg Oncol 2005;92 (1):9–15 discussion: 15–6].
21. Weinstein S, Rosen M. Breast MR Imaging: Current Indications and Advanced Imaging Techniques. Radiol Clin N Am 2010; 48:1013–1042
22. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Jeong JH, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. J Clin Oncol 2006; 24 (13):2028–37.
23. Preda L, Villa G, Rizzo S, Bazzi L, Origgi D, Cassona E, et al. Magnetic resonance mammography in the evaluation of recurrence at the prior lumpectomy side after conservative surgery and radiotherapy. Breast Cancer Res 2006; 8: R53.
24. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, et al. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. Radiology 1999;212 (2):543–9.
25. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, Borgen PI, Van Zee KJ. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2005;12 (12):1045–53.
26. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Tripathy D, Wolverton DS, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. AJR Am J Roentgenol 2005;184 (6):1774–81.
27. Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, Bliss RL, Gulbahce E, Everson LI, et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy -a pilot study at 4 T. Radiology 2004;233 (2):424–31.
28. Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, Rosen M, Thomas KM, Schnall MD. Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2009;27:6124–8.
29. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57 (2):75–89.
30. Moy L, Elias K, Patel V, Lee J, Babb JS, Toth HK, et al. Is breast MRI helpful in the evaluation of inconclusive mammographic findings? AJR Am J Roentgenol 2009;193 (4):986–93.
31. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. MR imaging prior to breast biopsy: results of the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial. JAMA 2004;292:2735–2742.
32. Nakahara H, Namba K, Watanabe R, Furusawa H, Matsu T, Akiyama F, et al. A comparison of MR imaging, galactography and ultrasonography in patients with nipple discharge. Breast Cancer 2003;10 (4):320–9.
33. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, Borgen PI, King TA. et al. The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. Ann Surg Oncol 2007;14 (12):3369–77.
34. Ikeda DM, Borofsky HB, Herfkens RJ, Sawyer-Glover AM, et al. Silicon breast implant rupture?: pitfalls of magnetic resonance imaging and relative efficacies of magnetic resonance, mammography, and ultrasound. Plast Reconstr Surg 1999;104:2054-2062
35. Morrow M. Magnetic resonance imaging in breast cancer: one step forward, two steps back? JAMA 2004;292:2779–2280.
36. Katipamula R, Degnim AC, Hoskin T, Boughey JC, Loprinzi C, Grant CS, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2009;27 (25): 4082–8.
37. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375 (9714):563–71.
38. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, Jeffrey S, Carlson RW, Stockdale FE,et al. The importance of the lumpectomy surgical magrin status in long-term results of breast conservation. Cancer 1995;76 (2):259–67.
39. Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. Eur Radiol 2004;14 (10):1725–31.

Bölüm 18 Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Dr. Gül Esen İçten

Meme kanseri taramasında mamografinin etkinliği tartışılmaz şekilde kanıtlanmıştır. Yıllardan beri konvansiyonel mamografi ile yapılan birçok randomize çalışmada ve topluma yönelik uygulamada meme kanserine bağlı mortalitenin %19-64 oranında azaltılabildiği gösterilmiştir.[1] Ancak mamografinin meme kanserini saptamada mükemmel bir yöntem olduğu söylenemez. Klinik uygulamada konvansiyonel mamografinin duyarlılığı %70-75 civarındadır. Meme parankimi yoğun olan kadınlarda duyarlılık %30'a kadar düşer. Üstelik meme kanserlerinin %10-15'i klinik olarak bulgu verse bile mamografi ile gösterilemez. US ve MR meme görüntülemesinde sıklıkla kullanılmakla birlikte onların da çeşitli dezavantajları bulunmaktadır.

Mevcut görüntüleme yöntemlerinin çeşitli sınırlılıkları nedeniyle, tanıda hem duyarlılığı hem de özgüllüğü arttırmaya yönelik yeni arayışlar gündeme gelmiştir. Dijital mamografi başta olmak üzere bu yeni yöntemlerden bazıları hızla rutin klinik uygulamada yerini almakla beraber bazıları henüz araştırma safhasındadır. Bu bölümde ağırlıklı olarak dijital mamografi ve dijital teknolojiye bağlı diğer gelişmeler değerlendirilecek, henüz çalışmaları devam eden bazı yöntemlere de kısaca değinilecektir.

DİJİTAL MAMOGRAFİ

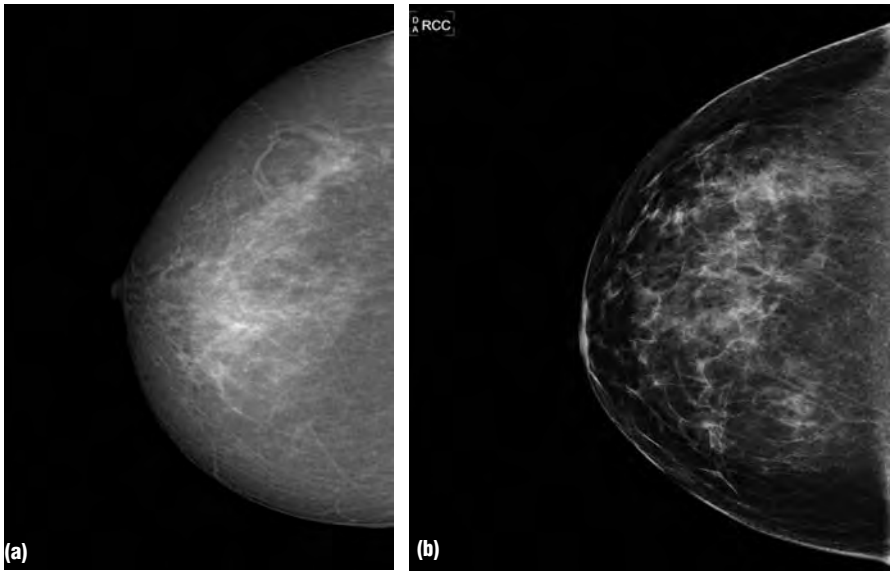
Dijital mamografinin ilk prototipi 1991 yılında Fisher Imaging tarafından kendi çalışanları üzerinde denenmiş, ancak uygulamalar sonraki 10 yıl boyunca sadece klinik çalışmalarla sınırlı kalmıştır. İlk FDA onaylı cihaz 2000 yılında General Elektrik firması tarafından piyasaya sürülmüş, ancak klinik kullanımda yaygınlaşması yine oldukça yavaş olmuştur. Bunun en önemli nedeni dijital mamografi cihazlarının yüksek maliyeti ve ilk çalışmalarda bu yüksek maliyete katlanmayı gerektirecek bir üstünlük gösterilememiş olmasıdır.[2-4]

Spasyal rezolüsyonun konvansiyonel mamografiye göre daha düşük olması, uzun yıllar dijital cihazların görüntü kalitesi ile ilgili endişe yaratmıştır. Ancak memede görüntülenebilecek en küçük oluşum olan mikrokalsifikasyonlar için gerekli spasyal rezolüsyon zaten dijital cihazlar ile karşılanabilmektedir. Üstelik düşük uzaysal rezolüsyona rağmen, kontrast rezolüsyonun yüksek olması görüntü kalitesi açısından bu dezavantajı fazlasıyla kapatmaktadır (Resim 18-1). Frachebound ve ark. tarafından yapılan, konvansiyonel ve dijital mamografinin görüntü kalitesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; konvansiyonel mamografi görüntülerinin %74'ü iyi, %20'si orta, %4'ü kötü olarak değerlendirilmştir. Buna karşın, dijital mamografi görüntülerinin %99'u iyi, sadece %1'i kötü bulunmuştur.[5]

Dijital mamografi cihazları çok çeşitli olmakla birlikte başlıca iki sistemden söz edilebilir. Off-line sistemlerde konvansiyonel mamografi cihazları ile birlkte kaset bazlı çıkarılabilir dedektörlerden yararlanılır. Mevcut sisteminizi kullandığınız için maliyet avantajı vardır. Bunlara CR (computed radiography) sistemleri adı verilir. CR'da kaset dedektörler özel cihazlar üzerinde okunur. En önemli dezavantajları diğer sistemlere yakın kalitede görüntü elde edilebilmesi için oldukça fazla radyasyon dozuna ihtiyaç olması ve pekçok sistemde özellikle mamografi imajlarını okumak için özel bir algoritm bulunmamasıdır. Bu nedenle özellikle yoğun memelerde görüntü çok gürültülüdür (noise) ve mikrokalsifikasyonlar gösterilemeyebilir. Tam alan dijital mamografi cihazlarında ise dedektörler cihazın bir parçasıdır. Görüntü hızla elde edilir, hasta daha düşük dozda radyasyon alır, görüntü kalitesi CR sistemlerine göre üstündür. Bu sistemler de dedektör tipine, anod materyal cinsine, görüntü elde etme ve oluşturma yöntemlerine göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle farklı sistemlerin radyasyon dozları arasında da fark vardır.

Klinik Çalışmalar

Konvansiyonel ve dijital mamografiyi karşılaştıran ilk çalışma Colorado-Massachusetts tarama çalışmasıdır.[2,3] Bu çalışmada 6768 kişi hem dijital hem konvansiyonel ma-



Resim 18-1: Aynı hastanın konvansiyonel (1a) ve dijital (1b) CC mamogramları. Dijital mamogramda kontrast rezolüsyonu ve görüntü kalitesi daha iyi. Hem cilt hem fibroglandler doku ve ince detaylar rahatlıkla değerlendirilebiliyor.

mografi ile taranmış, iki yöntem arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Hatta konvansiyonel mamografi ile daha fazla sayıda kanser tespit edilmiştir. Finlandiya'da 3683 kişi üzerinde yapılan Oslo I çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.[4] Her iki çalışma da detaylı incelendiğinde, hem kullanılan iş istasyonlarının ve prototip dijital mamografi cihazlarının günümüzdekilere kıyasla oldukça yetersiz olduğu, hem de araştırmacıların dijital mamografileri değerlendirmede deneyimsiz olduğu anlaşılmaktadır. Elde edilen başarısız sonuçlar genel olarak bu iki nedene bağlanmıştır. Dijital teknolojinin konvansiyonele göre üstün olabileceğini ilk gösteren çalışma Oslo II çalışmasıdır.[6] Bu çalışmada kanser saptama oranı konvansiyonel mamografi için %0.41, dijital mamografi için %0.59 olup 50-69 yaş grubunda bu fark daha da belirginleşmektedir (%54 ve %0.83). Ancak yine de iki yöntem arasında istatistiksel açıdan anlamlı frak gösterilememiştir.

Dijital teknolojinin gerçekten klinik uygulamaya girmesi ancak 2005 yılında, DMIST çalışmasının sonuçları açıklandıktan sonra gerçekleşmiştir.[7] Bu çalışmada Amerika Birleşik Devletlerinde 33 farklı merkezde toplam 49,528 kadın hem konvansiyonel hem dijital mamografi ile taranmış, sonuçlar farklı araştırmacılar tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir. Altı farklı dijital mamografi cihazı kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre genel popülasyonda iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmamıştır; ancak bazı subgruplarda dijital mamografi daha üstün bulunmuştur. Elli yaşın altındaki kadınlarda, pre ve perimenopozal kadınlarda ve meme parankimi yoğun olan kadınlarda dijital mamografi taramada anlamlı olarak üstündür. Bu sonuçlar radyoloji camiasında büyük ses getirmiş ve hızla dijital teknolojiye geçiş başlamıştır. ABD'de DMIST öncesi dijital mamografi oranı %7 iken, DMIST sonrası ilk 1 yıl içinde %52'ye yükselmiştir.[8] 10 yıl içinde ABD'de konvansiyonel mamografi cihazı, hatta mamografi filmi satacak firma kalmayacağı öngörülmektedir. Ülkemizde de bu değişime hızla ayak uydurulmuş olup dijital cihazların sayısı giderek artmaktadır.

Öte yandan bu çalışmanın sonuçları ileri yaş grubundaki kadınlarda, özellikle tümüyle involüsyondaki memelerde dijital mamografinin performansının daha düşük olabileceğini de düşündürmektedir.[8]

Avantaj ve Üstünlükleri

Radyolog Açısından

Dijital mamografinin radyoloji klinikleri açısından en önemli avantajları iş akışı ile ilgili olanlardır. Bunların hemen hepsi dijital teknolojinin getirdiği avantajlardır:

Dijital cihazlarda görüntü daha hızlı elde edilir. Bu nedenle iş akışı hızlanır ve gün içinde daha fazla hasta çekime alınabilir. Biyopsi ve işaretleme işlemleri çok hızlanır; bu sayede hastanın kompresyonda kaldığı süre kısalır ve komplikasyon oranı düşer.

Görüntüler dijital ortamda arşivlenebilir ve hasta tekrar geldiğinde eski görüntüler kolayca geri çağrılarak karşılaştırılabilir. Film kaybolma sorunu ortadan kalkar. Görüntüler farklı merkezlere gönderilebilir ve aynı anda birden fazla değerlendirici ya da klinisyen hekim tarafından incelenebilir; gerekirse konsülte edilebilir.

Görüntü kontrastı ekran üzerinde düzeltilebilir; yetersiz ya da aşırı ışınlama gibi nedenlerle çekimi tekrarlamaya gerek kalmaz. Mikrokalsifikasyon sahaları görüntü büyütülerek daha kolay fark edilebilir; ancak ekran üzerinde sadece elektronik magnifikasyon yapılabilir. Kalsifikasyonların şeklini ve tipini değerlendirebilmek için yeterli değildir. Bunun için yine konvansiyonel mamografide olduğu gibi hastaya magnifikasyon grafisi çekilmesi gerekir.

Meme parankimi,cilt ve silikon implant gibi değişik kontrast rezolüsyonlarında değerlendirilebilen farklı dokular aynı imaj üzerinde kolaylıkla incelenir.

Kalite kontrolü konvansiyonel mamografiye kıyasla daha kolaydır. Konvansiyonel mamografide görüntü kalitesini en fazla etkileyen faktör banyo faktörüdür ve onu sürekli optimal durumda tutmak oldukça zordur. Dijital teknolojide banyo olmadığı için her zaman standart görüntüler elde edilebilir.[8-12]

Hasta Açısından

Radyasyon dozu cihazdan cihaza değişmekle birlikte, konvansiyonel mamografi ile karşılaştırıldığında %30-50 oranında azdır. Özellikle meme parankimi yoğun (daha fazla radyasyon gerektiren), genç kişilerde uzun yıllar içinde birikecek radyasyon düşünüldüğünde bu çok önemli bir avantajdır.

Ek çekimler için hastaların geri çağrılma oranı azalır. Dolayısıyla daha az endişe ile işlem sonlandırılabilir.

Görüntü kontrastı ekran üzerinde düzeltilebildiği için kompresyon bir miktar azaltılabilir. Ancak bu hastaların beklediği oranda olmayabilir; çünkü hala süperpozisyonu önlemek, harekete bağlı görüntü bulanıklığını engellemek ve doku kalınlığını azaltmak için kompresyona ihtiyaç vardır.[8-11]

Klinik İmaj Değerlendirme Açısından

Dijital mamografi mikrokalsifikasyonların saptanmasında konvansiyonel mamografiye göre üstündür. Fischer ve ark'nın 2002 yılında yayınlanan çalışmasında, mikrokalsifikasyonların saptanması ve karakterizasyonu açısından her iki yöntem karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada duyarlılık ve özgüllük sırasıyla dijital mamografi için %95.2 ve %41.4, konvansiyonel mamografi için %91.9 ve %38.3 olarak tespit edilmiştir. Hollanda'da yapılmış bir fantom çalışmasında radyasyon dozu %25 oranında düşürüldüğünde konvansiyonel mamografiye eş değer sonuçlar alındığı, aynı doz verildiğinde saptama oranında %10-25 artış sağlanabildiği gösterilmiştir.[13] Yine bu çalışmada farklı anod-filtre kombinasyonlarının kullanıldığı ve günümüzde daha yaygın olarak kullanılan yeni cihazlarda, klinik performansta kayıp olmadan dozun düşürülmesinin mümkün olabileceği de belirtilmektedir.

Kitleler açısından bakıldığında doz avantajı daha da belirginleşmektedir. Yine fantom çalışmalarında eşit radyasyon dozu verildiğinde kitlelerin saptanma oranı dijital mamografide 0.95 iken konvansiyonel mamografide 0.82'dir. Aynı yakalama oranı istenirse dijital cihazlarda dozu %40 oranında azaltmak mümkün olabilmektedir.[10]

Bu avantajlar özellikle genç kadınlarda ve yoğun memelerde daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. DMIST çalışması özellikle 50 yaşın altındaki kadınlarda, pre ve perimenopozal kadınlarda ve meme parankimi yoğun olan kadınlarda dijital mamografinin taramada üstün olduğunu göstermiştir.[7]

Dijital mamografinin özellikle tercih edilmesi gereken gruplar DMIST çalışmasında ortaya çıkan ve aşağı yukarı birbiri ile örtüşen üç subgrubun yanısıra, yüksek riskli kadınlar, meme implantı olan kadınlar ve daha önce opere olmuş ya da tedavi görmüş kadınlardır. Yüksek riskli kadınlarda tarama genel popüsyona göre daha erken başlar. Dolayısıyla büyük çoğunluğunda parankim yoğundur ve radyasyonun olası riskleri daha yüksektir. Bu grupta dijital mamografinin hem tanısal avantajı hem de toplam kümülatif radyasyon dozu açısında avantajı olacaktır. Diğer iki grupta ise tek imajla farklı kontrast yapıdaki dokuların değerlendirilmesi mümkün olacağı ve ekran üzerinde kontrast ayarı yapılarak meme daha kolay değerelendirilebileceği için dijital mamografi tercih edilmelidir.[9-12]

Dezavantajları

Dijital mamografinin başlıca dezavantajı yüksek kurulum maliyetidir. Bazı tarama çalışmalarında geri çağırma oranı konvansiyonel mamografiye göre daha yüksek bulunmuştur ancak bunun tersini gösteren çalaışmalar da vardır. Ayrıca radyolog açısından bir incelemeyi değerlendirme süresi dijital mamografide belirgin olarak uzar.[10,11]

BİLGİSAYAR DESTEKLİ TANI (CAD-COMPUTER AİDED DETECTİON)

Bilgisayar destekli tanı esas olarak dijital cihazlar üzerine yüklenebilen ve tek bir tuşa basarak kolayca ulaşılabilen çeşitli software programlarıdır. Her firmanın özel olarak kullandığı ya da kendi geliştirdiği farklı programlar mevcuttur. Konvansiyonel mamografi filmleri de özel cihazlardan geçirilerek dijitalize edilebilir ve CAD ile taranabilir ancak çok pratik bir işlem olmadığı için rutin kullanıma girmemiştir. Lezyon saptamada radyoloğa destek olmak amacıyla geliştirilmiş programlardır. Amaç lezyon karakterizasyonu değildir. Ancak son yıllarda geliştirilen bazı programlarda, saptanan lezyonda kuşku oranı belirtilebilmekte ya da programın hassaslığı istenilen kuşku düzeyine göre ayarlanabilmektedir.[14]

Mamografide duyarlılık değerlendiriciye göre oldukça değişkenlik gösterir. Sickles ve ark'nın çalışmasında, taramada kanser saptama oranı deneyimli meme radyologları için 6/1000, buna karşın genel radyologlar için 3.4/1000'dir.[14] CAD bu değişkenliği azaltmak için gündeme gelmiştir. CAD ile kanser saptama oranı %4.7-19.5 oranında arttırılabilmektedir.[14-21] Gur bu artışın özellikle deneyimsiz radyologlar için bir avantaj olduğunu, deneyimli radyolgların kanser saptama oranında anlamlı değişiklik görülmediğini ortaya çıkarmıştır.[16]

CAD mikrokalsifikasyonların tanısında oldukça başarılı olup duyarlılık %79-91 arasında bildirilmektedir.[14-21] Gözden kaçabilecek düşük yoğunluklu ya da küçük kalsifikasyon kümelerinin saptanmasını kolaylaştırır. Ancak kitlelerin tanısında hem duyarlılığı hem de özgüllüğü daha düşüktür (%70-90). Duyarlılığı maksimuma ayarlan-

mış CAD programları bile insan gözünün yakalayabildiği kitlelerin %10'unu atlamaktadır. CAD daha çok spiküle konturlu lezyonları yakalayabilmektedir. Düzgün konturlu ya da büyük kitlelerde duyarlılık azalır.[11]

CAD sistemlerinin önemli dezavantajı yanlış pozitif işaretlerdir. Her bir film başına 2-3 alan işaretlenmekte ve bu alanların tekrar gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hastaların geri çağrılma oranı artmakta ve gereksiz ek çekimler yapılabilmektedir. CAD ile işaretlenen her 100 alandan birinde kanser tespit edildiği belirlenmiştir.[11]

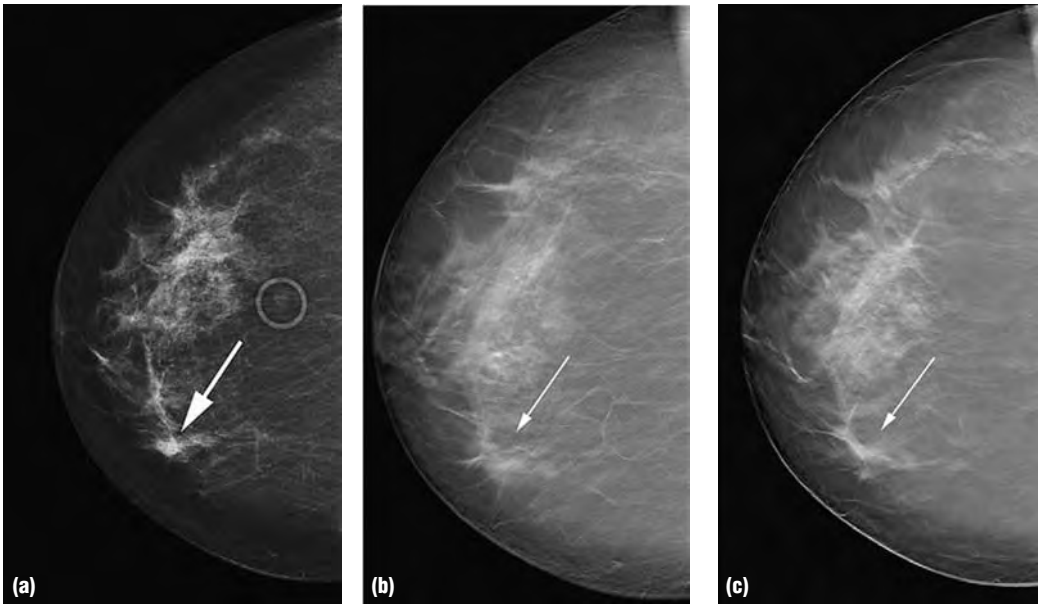
TOMOSENTEZ

Mamografinin en önemli dezavantajı iki boyutlu fotografik bir görüntüleme yöntemi olmasıdır. Birbiri üzerine süperpoze olan dokular hem küçük kanser odaklarının gizlenmesine neden olur hem de zaman zaman gerçek olmayan şüpheli görünümlere neden olabilir. Bu nedenle, özellikle meme parankimi yoğun olan kadınlarda kanser saptama oranı oldukça düşüktür. Öte yandan zaman zaman mamografideki yanlış imajlar nedeniyle hastaya ek çekimler yapılmakta, meme MR veya iğne biyopsisi gerekebilmektedir. Tomosentez, mamografinin bu dezavantajları nedeniyle gündeme gelmiştir.

Tomosentez üç boyutlu mamografi olarak da adlandırılmaktadır. Esas olarak dijital mamografi cihazına uygulanan bir modifikasyondur. Mamografiden farkı; ışın kaynağı hareketlidir ve tüp bir ark boyunca hereket ederken, memenin farklı açılardan düşük dozlu seri görüntüleri elde edilir. Elde edilen üç boyutlu data, daha sonra ince kesitler şeklinde incelenir. Cihazdan cihaza ark genişliği değişir. Memenin kompresyonda kalma süresi yaklaşık 10 saniyedir ancak cihazdan cihaza yine farklılık olabilmektedir. Sadece tek pozda ya da hem CC hem MLO projeksiyonda tomosentez yapabilen cihazlar vardır. Aynı cihazla hem mamografi hem tomosentez yapılabilir. Tomosentezde memenin düşük dozlu seri görüntüleri alınmakta olup toplam doz bir konvansiyonel mamogram dozuna yakındır. Ancak yine firmadan firmaya radyasyon dozu değişebilmektedir. Tomosentezde, mamografiye göre daha az kompresyon gerekir çünkü dokuların süperpozisyonu daha az sıkıntı yaratır.[22-24]

Tomosentez ile kitlelerin sayısı ve konturu daha iyi değerlendirilir. Dilate duktuslar, damarlar ya da mikrokalsifikasyonlar gibi eşlik eden bulgular daha iyi görülür. Bu nedenle malign-benign ayrımının daha iyi yapılması, dolayısıyla ek çekimler için hastaların geri çağrılma oranının azalması beklenir. Ayrıca alınan seri imajlar üç boyutlu rekonstrükte edildiği için tek projeksiyonda görülen lezyonların da kesin lokalizasyonunu belirlemek mümkün olur. Klinik uygulamada tomosentezin en önemli avantajlarından biri de şüpheli opasitelerin gerçek bir lezyona ait olup olmadığının anlaşılabilmesidir (Resim 18-2). Tomosentez ile biyopsi sayısının azalacağı ve biyopsi önerilen hastalarda pozitif prediktif değerin artacağı ön görülmektedir.[22-24]

Tomosentez, mamografi alanında heyecan verici bir gelişme olmakla birlikte henüz çok yeni bir teknik olması nedeniyle birçok belirsizlik barındırmaktadır. Hangi açı arkında, kaç görüntü alınacağı, görüntülerin hangi kalınlıkta kesitlerde rekonstrükte edileceği henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu teknik faktörlere bağlı olarak hastanın alacağı doz ve duyarlılık değişebilmektedir. Ayrıca imaj sayısı arttıkça inceleme zamanı da çok uzayabilir. Bunlar bu tekniğin rutin olarak her hastada kullanılması-



Resim 18-2 a) Dijital mamogramda sağ memede içte şüpheli opasite. b ve c) Bu bölgenin tomosentez kesitlerinde bu opasitenin fibroglandüler dokuya ait olduğu görülüyor. Şüpheli kitle imajı yok.

nı sınırlayabilecek faktörlerdir. Öte yandan bu yöntemin rutin tarama amaçlı mı, yoksa sınırlı sayıda olguda sadece tanısal amaçlı mı kullanılacağı da henüz belirsizdir.[22,24] Bu konuda çok merkezli, çok olgu sayılı geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tomosentezle yapılan klinik çalışmalar oldukça yeni ve sınırlı sayıda olup, farklı olgu gruplarına uygulanmıştır.[22,25-29] Bu çalışmalarda potansiyel avantajlar sıralanmakla birlikte, henüz duyarlılıkta anlamlı artış gösterilememiştir. Hafif bir artış olduğunu gösteren çalışmalar olsa da ek fayda sağlamadığını belirten araştırmalar da vardır.[28,29] Genel olarak değerlendiriciler tomosentezle birlikte değerlendirdikleri mamografilerde kendilerini daha güvende hissetmiş, ve görüntüleri daha tatmin edici bulmuşlardır. Lezyon karakterizasyonu daha doğru olarak yapılabilmiştir Geri çağırma oranı azalmış, buna karşın değerlendirme süresi belirgin olarak uzamıştır.[22,25-27] Elimizdeki bilgiler henüz tomosentezin tek başına güvenlikle yapılabileceğini göstermemiştir. Bu nedenle mamografi ile birlikte uygulanması önerilmektedir.[22] Özellikle izole mikrokalsifikasyon kümelerinin tespitinde tomosentezin başarısız olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.[22,26,29]

KONTRASTLI DİJİTAL MAMOGRAFİ

Tümöral neoangiogenez meme kanseri tanısında önemli kriterlerden biridir ve meme MR tetkiklerinde ayırıcı tanı başlıca bu kritere dayanır. Meme MR inceleme, yumuşak doku kontrastı yüksek, radyasyon içermeyen, kesitsel bir tanı yöntemidir. Bu nedenle mamografiye üstün olmakla birlikte bazı dezavantajları da vardır. Özgüllüğü ve DCIS'te duyarlılığı nispeten düşüktür. Pahalılığı, her yerde bulunmaması, kapalı yer korkusu olanların yaptıramaması diğer dezavantajlarıdır. Standart bir inceleme olmaması nedeniyle sıklıkla uygulama tekniğinde ve yorumlanmasında hata olabilmektedir. Her merkezde MR rehberliğinde biyopsi ya da işaretleme imkanı yoktur. En önemli dezavantajı ise spasyal rezolüsyonunun yetersiz olmasıdır. Mamografideki imaj detayı MR ile elde edilemez.

Hem tümöral anajiogenezden faydalanarak lezyonları belirginleştirip fark edilmelerini kolaylaştırmak, hem de mamografideki detayı yakalamak için kontrastlı dijital mamografiler gündeme gelmiştir. MR'a göre avantajları mamografi ünitelerinin yaygınlığı ve hastalar tarafından daha iyi kabul görmüş olmalarıdır. Ücret de daha düşük olabilir. Ancak rutin bir mamografi incelemesi ile kıyaslandığında; dezavantajlar kontrast maddeye bağlı yan etkiler, inceleme zamanının uzaması, ve ücretin nispeten artmasıdır.[22,23] Henüz araştırma safhasında olan bir yöntem olup meme MR'ın ispatlanmış başarısı göz önüne alındığında, klinik uygulamaya girmesi zor olabilir.

İki farklı şekilde uygulanabilir. Birincisinde MR'a benzer şekilde enjeksiyon sonrası seri görüntüler elde edilir ve subtraksiyon yapılır. Bu yöntemde MR'a benzer şekilde kontrastlanma eğrileri elde edilebilir. Ancak yeterli kompresyon yapılamaz ve ardışık düşük dozlu çekimler yapılır bu nedenle görüntü detayı yetersizdir ve hereket değerlendirmeyi zorlaştırır. Sadece tek projeksiyonda çekim yapılabileceği için evreleme amaçlı ve tanısal incelemeler için uygun, ancak tarama için yetersizdir. Bu nedenle dual enerji kontrastlı dijital mamografi gündeme gelmiştir. Bu teknik için modifiye edilmiş dijital mamografi cihazları gerekir. Kontrast enjeksiyonu sonrası hem düşük hem yüksek enerjili görüntüler alınır ve bu görüntüler birbirinden çıkarılır. Bu yöntemde kinetik analiz yapılamaz ancak her iki meme iki farklı projeksiyonda görüntülenebildiği için taramaya uygundur.[22,23] Erken çalışmalarda kontrastlı mamografinin duyarlılığı %80-91 arasında değişmektedir.[30-32] Daha yeni çok merkezli bir çalışmada tek başına dijital mamografi ve kombine dijital mamografi ve kontrastlı dijital mamografi kombinasyonu karşılaştırılmış, duyarlılığın %81'den %86'ya yükseldiği gösterilmiştir.[32]

MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME

Teknesyum 99m Scintimamografi

Nükleer ajanların, klasik radyolojik görüntüleme yöntemlerinde elde edilen anatomik bilgiden farklı olarak fizyolojik değişiklikleri gösterme şansı vardır. Tc 99m sestamibi meme kanseri tanısında en sık kullanılan ajandır. Kolay ulaşılabilen gama kameralar aracılığıya görüntü elde edilir. Bu ajan 90'lı yıllardan itibaren çeşitli tümörlerin tanısında kulanılmaktadır. Meme kanserinde duyarlılık ilk çalışmalarda %82-94 arasında değişmektedir.[33] Ancak bu çalışmaların çoğunda palpabl ve metastatik kanserler dahil edilmiştir. Maffioli ve ark. 1 cm'den küçük tümörlerde duyarlılığın %50'ye düştüğünü göstermiştir. Çok merkezli başka bir çalışmada, Tc-99m scintimamografinin duyarlılık ve özgüllüğü palpabl lezyonlarda %87 ve %76 iken,[34] nonpalpabl lezyonlarda %61 ve %87 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlardan anlaşıldığı gibi meme kanserinin tanı ve takibinde bu yöntemin yeri sınırlıdır. Yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle bazı hastalara biyopsi yapılmasına gerek kalmayabilir ancak klinik uygulamaya girmiş bir uygulama değildir. Yeni teknoloji ve teknik gelişmeler sonucu duyarlılık bir miktar artmakla birlikte,[33,35] meme MR gibi mevcut tekniklere üstünlüğü gösterilememiştir. Postoperatif memenin değerlendirilmesi, PET olmayan merkezlerde neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi sınırlı endikasyonlarda başarılı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır ancak halen klinik uygulamada belirgin bir yer edinememiştir.[33] En önemli dezavantajlarından biri de yüksek radyasyon dozudur. Nükleer ajanlarla yapılan scintimamografi ve pozitron emisyon mamografi (PEM) gibi tetkiklerde, tek bir çekimde verilen radyasyon dozunun 40-80 yaş kadınlarda

dijital mamografik taramada alınan dozun 20-30 katı olduğu bildirilmektedir.[36]

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET günümüzde daha çok PET ile bilgisayarlı tomografinin bileşiminden meydana gelen bir füzyon tanı yöntemi olan PET-CT şeklinde uygulanmaktadır. Füzyon tekniklerin avantajı her iki yöntemin avantajlarının kombine edilebilmesidir. Burada da PET'in sunduğu moleküler bilgilere BT'nin sunduğu detaylı anatomik bilgi eklenmektedir. PET'de nükleer ajan olarak fluro-2-deoxy-D-glucose (FDG) kullanılır. Meme kanseri başta olmak üzere metabolik aktif tümörlerin çoğunda FDG tutulumu olur.

FDG tutulumu her tür enflamasyonda da görülebilir. Bu nedenle meme koruyucu tedavi sonrası takipte PET'yanlış pozitif olabilir. PET ile yağ nekrozu ve nüksün birbirinden ayırt edilmesi veya enflamasyon ile enflamatuar tümörlerin ayırt edilmesi güçtür. Benign proliferatif değişikliklerde de orta düzeyde tutulum görülebilir.[33]

On üç çalışmanın incelendiği bir metaanalizde PET'in primer tümörü göstermede duyarlılığı %89 (%79-100) olarak belirlenmiştir. Ancak bu çalışmalarda tümör büyüklüğü 2-4 cm arasında değişmektedir.[33,37] Bir cm ve daha küçük boyuttaki primer tümörlerin gösterilmesinde PET-CT başarılı değildir.

PET'in esas avantajı tüm vücut uygulamalarında ortaya çıkar. İlk evrelemede ve tedavi sonrası takipte lokal nüks ve uzak metastazların saptanmasında oldukça başarılıdır. 2004 yılında yapılan bir çalışmada 125 olguda PET'in klinik uygulamada yeri araştırılmış ve diğer yöntemlerle karşılaştırılmıştır.[38] PET ile tümör yayılımı olguların %43'ünde daha fazla, %33'ünde aynı, %24'ünde daha az bulunmuştur. Tedavi planı %43 olguda değişmiş, %27 olguda doğrulanmış, %41 olguda etkilenmemiştir. En önemli etkisi fark edilmeyen uzak metastazların belirlenmesidir. Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de başarılıdır. MR'da saptanan değişikliklerden daha önce, hatta ilk kürden sonra sonuç alınabilmesi bir avantaj olabilir.

Pozitron Emisyon Mamografi (PEM)

Mamografi ile birlikte kullanıldığında PET mamografi olarak (PEM) adlandırılmaktadır. PEM henüz araştırma safhasında olup çok sınırlı klinik çalışma vardır.[33] 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada PEM'in duyarlılığı %96.4, özgüllüğü %59.5 olarak bildirilmektedir.[39] Gösterilebilen en küçük invaziv ve insitu tümörlerin boyutu 1 mm'dir. PEM, mamografi ve US ile gösterilemeyen 6 tümörü göstermiştir. Buna karşın yukarıda da belirtildiği gibi radyasyon dozu mamografiye göre çok yüksektir. Henüz sadece PEM ile saptanan şüpheli lezyonların biyopsisi ya da işaretlemesi mümkün değildir.

KAYNAKLAR

1. Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish two-county trial twenty years later: Updated mortality results and new insights from long-term follow up. Radiol Clin N Amer 2000; 38(4)
2. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations. Radiology 2001; 218(3):873-80
3. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen film mammography fordetection of breast cancer. AJR Am J Roentgenol 2002; 179:671-7
4. Skaane P, Young K, Skjennald A. Population based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading – Oslo I study. Radiology 2003; 229:877-884
5. Frachebound J, OttoSJ. Groenewoud JH, et al. National evaluation of breast cancer screening in Netherlands, 10th evaluation report, Rotterdam 29003.
6. Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft copy reading: randomized trial in a population based screening program – the Oslo II study. Radiology 2004; 232:197-204
7. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. DMIST Investigators group. Diagnostic performance of digital vs film mammography for breast cancer screening. N Engl J Med 2005; 353(17):1773-83
8. Pisano ED, Zuley M, Baum JK, Marques HS. Issues to consider in converting to digital mammography. Radiol Clin N Am 2007; 45(5):813-30
9. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE. Digital mammography Radiol Clin N Am 2004; 42(5):871-84
10. Fischer U, HermannKP, Baum F. Digital mammography: current state and future aspects. Eur Radiol 2006; 16:38-44
11. Bick U, Diekmann F. Digital mammography: what do we and what don't we know? 2007; 17:1931-42
12. Zuley M. The basics and implementation of digital mammography Radiol Clin N Am 2010; 48:893-910
13. Evertsz CJG, Bödicker A, Roelofs AAJ, et al. Softcopy reading in screening mammography: European projects SCREEN and SCREEN-TRIAL. Electromedica 2002; 70:157-64
14. Helvie M. Improving mammographic interpretation: double reading and computer-aided detection. 2007; 801-11
15. Freer TW, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. Radiology 2001; 220:781-6
16. Gur D, Sumkin JH, Rockette HE, et al. Changes in breast cancer detection and mammography recall rates after the introduction of a computer-aided detection system. J Natl Camcer Inst 2004; 96:185-90
17. Cupples TE, Cunningham JE, Reynolds JC. Impact of computer-aided detection in a regional screening mammography program. Am J Roentgenol 2005; 185:944-50
18. Morton MJ, Whaley DH, Brandt KR, et al. Screening mammograms: interpretation with computer-aided detection – prospective evalution. Radiology 2006; 239:375-83
19. Dean Jc, Ilvento CC. Improved cancer detection using computer-aided detection with diagnostic and screening mammography: prospective study of 104 cancers. AJR Am J Roentgenol 2006; 187:20-8
20. Ko JM, Nicholas MJ, Mendel JB, et al. Prospective assessment of computer-aided detection in interpretation of

screening mammography. AJR Am J Roentgenol 2006; 187: 1483-91
21. Gromet M. Comparison of computer aided detection to double reading of screening mammograms: review of 231,221 mammograms 2008; AJR Am J Roentgenol 190(4):854-859
22. Helvie MA. Digital mammography imaging: Breast tomosynthesis and advanced applications. Radiol Clin N Am 2010; 48:917-29
23. Rafferty EA. Digital Mammography: Novel applications. Radiol Clin N Am 2007; 45(5):831-43
24. Park Jm, Franken EA, Garg M, et al. Breast tomosynthesis: Present considerations and future applications. Radiographics 2007; 27:231-40
25. Poplack SP, Tosteson Td, Kogel CA, et al. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. AJR Am J Roentgenol 2007; 189:616-23
26. Good WF, Abrams GS, Catullo VJ, et al. Digital breast tomosynthesis: a pilot study. AJR Am J Roentgenol 2008; 190:865-9
27. Andersson I, Ikeda D, Zckrisson S, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. Eur Radiol 2008; 18:2817-25
28. Gur D, Abrams GS, Chough DM, et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. AJR Am J Roentgenol 2009; 193:586-91
29. Teerstra H, Loo C, van den Bosch M, et al. Breast tomosynthesis in clinical practice: initial results. Eur Radiol 2010; 20(1):16-24
30. Jong R, Yaffe M, Skarpathiokis M, et al. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical ezperience. Radiology 2003; 228:842-50
31. Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. Radiology 2003; 229:261-8
32. Chen SC, Carton AK, Albert M, et al. Initial clinical experience with contrast-enhanced digital breast tomosynthesis. Acad Radiol 2007; 14:229-38
33. Brenner JR, Parisky Y. Alternative breast imaging approaches. Radiol Clin N Am 2007; 45(5):907-24
34. Khalhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL. Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi imaging: multicenter rial results. J Nucl Med 2000; 41:1973-9
35. Brem RJ, Rapelyea A, Zisman G, et al. Occult breast cancer: scintimammography with high resolution breast-specific gamma camera in women at high risk for breast cancer. Radiology 2005; 232: 274-9
36. Hendrick RE, Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. Radiology 2010; 257(1):246-53
37. Smith MF, Majewski S, Weisenberger AG, et al. Analysis of factors affecting positron emission mammography (PEM) image formation. IEEE Trans Nucl Sci 2003; 50:53-9
38. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. AJR Am J Roentgenol 2004; 183:479-86
39. Brem RF, Floerke AC, Rapelyea JA, et al. Breast-specific Gamma imaging as an adjunct imaging modality for thr diagnosis of breast cancer. Radiology 2008; 247:651-7

Kısım V

Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Bölüm 19
Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Bölüm 20
Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Bölüm 19 Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Dr. Serdar Özbaş, Dr. Şükrü Boylu, Dr. Aykut Soyder

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %23'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur.[1] Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinin arkasından 2. sırada gelmektedir, ancak 40-59 yaş arası kadın ölümlerinin ana nedenidir. ABD'de 2010 yılı içerisinde 207.090 kadında meme kanseri tahmin edilmektedir. Aynı yıl içerisinde 39.840 kadının ise meme kanseri nedeniyle öleceği ön görülmüştür.[2] Her 8 kadından birinde hayatı boyunca invaziv meme kanseri gelişeceği düşünülmektedir.

1992-1998 yılları arasındaki SEER veritabanı incelendiğinde, östrojen (ER) ve/veya progesteron (PR) negatif tümörlerde azalma olurken, ER/PR pozitif tümörlerde artış olduğu görülmektedir.[3] Bu değişiklikte, 1980 ve 1990 yılları arasında hormon replasman tedavisinin yaygın kullanımının etkisi olduğu düşünülmektedir.[4] SEER veritabanına ait diğer veriler incelendiğinde 1987-1999 yılları arasında lobüler kanser oranlarında artış olduğu, duktal kanser görülme sıklığında ise değişiklik olmadığı görülmektedir.[5]

Yıllar içerisinde meme kanseri görülme sıklığında artış olmakla birlikte, erken tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmeler sayesinde mortalite oranlarında düşüş görülmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde meme kanseri insidansındaki artış 2001 yılından sonra azalmaya başlamıştır; 2004 yılından sonra ise bu azalma yavaşlayarak devam etmektedir.[2,6] Sağlık Bakanlığı'nın verileri incelendiğinde ise, Türkiye'de meme kanseri insidansının kadınlar arasında 35/100.000 oranında olduğu görülmektedir.[7]

Tüm dünyada çeşitli ülkeler arasında meme kanseri insidansı açısından 10 katlık bir farklılık vardır. Daha az endüstrileşmiş ülkelerde yaşayan kadınlarda meme kanseri insidansı, endüstrileşmiş ülkelerde yaşayanlara göre daha düşük olma eğilimindedir, ancak Japonya bir istisnadır. Japonya ve Çin'in yoksul bölgelerinde meme kanseri insidansında artış görülürken, 1970'ten bu yana Japonya, Singapur ve Çin'de ekonomideki batı tarzı gelişim ve doğurganlığın batıya benzemesi nedeniyle meme kanseri görülme oranında artış izlenmektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan mamografi ile tarama çalışmaları sonucunda, 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesinde %35'e varan azalma saptanmıştır. Tarama sonucu mortalitede azalma, tümörlerin daha küçük olarak tespit edilmesi ve in situ dönemde tanı konulan hasta oranının artması (%25) ile ilgilidir.[8] Ancak bu düşüş bütün alt gruplar için aynı değildir. Zenci kadınlarda insidans daha düşük olmasına rağmen, ölüm oranları daha fazladır (tanı anında ileri evre). Ölüm oranlarındaki azalma 50 yaşın altındaki kadınlarda daha belirgindir (sırasıyla yıllık %3,8 ve %2,2). ER/PR pozitif hastalar ER/PR negatif olgularla karşılaştırıldığında, meme kanserine bağlı ölümlerdeki azalmanın daha fazla olduğu görülmektedir.[9]

Meme kanseri olgularının yaklaşık %50'sinde tanımlanmış olan risk faktörlerinin geçerli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108. (PMID: 15761078).
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277-300.
3. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. J Clin Oncol 2003;21:28-34.
4. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, , Rosner BA, Holmes MD, Colditz GA. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. Cancer 2004;101:1490-500.
5. Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. JAMA 2003; 289:1421-4.
6. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 2007; 356:1670-4.
7. Tuncer M. Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies. In: Tuncer M eds. Cancer Control in Turkey, Onur Press, Health Ministry Publication; 2008.p.5-9.

8. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, Alexander FE, Huggins A, Muir BB, et al. Comparative pathology of breast cancer in a randomized trial of screening. Br J Cancer 1991;64:108-113 (PMID: 1854609).

9. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnosis. J Clin Oncol 2007;25:1683-90.

Bölüm 20 Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Dr. Serdar Özbaş, Dr. Şükrü Boylu, Dr. Aykut Soyder

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür:[1]

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma, kürtaj)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [BMI])

Demografik Özellikler

Kadın cinsiyeti, en büyük risk faktörüdür ve 100 kat artmış riski ifade eder. Kadın cinsiyeti kadar yaşın ilerlemesi de en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir. Günümüzde bir kadının hayat boyu riski, non invaziv meme kanseri açısından 6'da 1 ve invaziv meme kanseri bakımından 8'de 1'dir. Bu riskin büyük bölümü yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkar.

Meme kanseri ile ilgili önemli paradokslardan bir tanesi de beyaz kadınlarda görülme sıklığının, zencilere oranla %20 daha fazla olmasına rağmen, mortalite oranlarının zenci ırkında daha fazla olmasıdır. Etnik farklılıkların büyük oranda yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sağlık Bakanlığı'nın verileri ve Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun veri tabanındaki olgular incelendiğinde de ülkemizin batısında meme kanseri insidansının doğusuna oranla yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmektedir. Ülkenin batısı ile doğusu arasındaki sıklık farkının, Türkiye'nin batı bölgelerindeki yaşam tarzının batı toplumlarındakine benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.[2]

Reprodüktif Öykü

Östrojen subtiplerinin (östradiol, östriol, östron) modülasyonu over fonksiyonları ile sağlanır (menarş, gebelik ve menopoz). Menopozdan sonra ise, östrojenin ana kaynağı adrenal bezlerden salgılanan dehidroepiandrosteron'dur (DHEA) ve periferik yağ dokusunda metabolize edilerek östradiol ve östrona dönüşür. Östrojen hormonuna maruz kalınan sürede artış olması, meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilidir (erken menarş [12 yaşından önce], geç menopoz [55 yaşından sonra]); östrojene maruz kalınan sürenin azalmasının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir (Rölatif Risk [RR]:1,5-3,4).[3-5] Tam dönem gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonu da koruyucudur, dolayısıyla ilk canlı doğumun daha ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak, meme kanseri riskinde artışla ilişkilidir. Nulliparite, meme kanseri rölatif riskinde 1,2-1,7 artışa neden olur.[6] Multiparitenin meme kanserinden koruyucu etkisi ise tartışmalıdır.

- İnfertilitenin meme kanseri riskini azalttığı yönündeki veriler ve infertilite tedavisinin meme kanseri riskini ne yönde etkilediği çelişkilidir.[7,8]
- İndüklenmiş veya spontan düşük yapmanın meme kanseri ile bir ilişkisi gösterilememiştir.[9-14]
- Laktasyon meme kanseri riskini azaltmaktadır.[15-19] Bu etki beklendiği üzere özellikle premenopozal kadınlarda daha belirgindir.

Ailesel/Genetik Risk Faktörleri

Farklı kanserlerde yapılan aile çalışmaları; etkilenmiş olan hasta bireyin birinci ve ikinci derece yakınlarında kanser riskinin normal popülasyona göre artmış olduğunu göstermektedir. Kanserin kalıtsal formu; tanı yaşının erken olması, yüksek penetranslı olması, çift olan organlarda bilateral görülmesi, her iki ebeveynden de kalıtılabilmesi ve diğer tip tümörlerle birlikte görülmesi ile karakterizedir.[20-21] Ailede aynı tip kanserin görülmesi duru-

munda kalıtsal kanser, farklı tip kanserlerin görülmesi durumunda ise, kanser ailesi olarak tanımlanmaktadır.

Moleküler genetik alanındaki gelişmelerle, kansere yatkınlığın kalıtılmasına yol açan farklı genler tanımlanmıştır. Bu genlere ait mutasyonları taşıyan ailelerin/bireylerin yüksek kanser riski taşıdığı bilinmektedir.

Özellikle gelişmiş ülkelerde genel popülasyon riski %10–12 olan meme kanserinde, cinsiyet, yaş, menarş ve menopoz yaşı, nulliparite, meme biyopsisinde atipik hiperplazi, obesite, hormon replasmanı, oral kontraseptif kullanımı olarak bilinen genel risk faktörlerinin yanı sıra yüksek penetranslı ve düşük penetranslı genler, modifiye edici genler ile epigenetik etkenlerin de önem taşıdığı bilinmektedir.[20-21] Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili tanımlanmış genler arasında en önemlileri HBOC sendromundan sorumlu *BRCA1/BRCA2*, LiFraumeni sendromundan sorumlu *TP53* ve Cowden sendromundan sorumlu *PTEN* genleridir.

Meme kanseri olgularında genetik yaklaşım; olgunun değerlendirilmesi, risk tahmini, genetik test öncesi danışmanlık, genetik test ve genetik test sonrası danışmanlık aşamalarından oluşmaktadır.

Aile öyküsü meme kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür. Bir adet birinci derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1.80 kat artırır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise bu risk 2,9 kat artar. Meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaşından önce tanı almış ise risk 2,9 kat, 60 yaşından sonra tanı konmuş ise risk 1,5 kat artar.[22]

Kalıtsal Meme/Over Kanseri Sendromu (HBOC=Hereditary Breast/Ovarian Cancer): 1990 yılında ilk meme kanseri yatkınlık geni olarak bilinen BRCA1 17q12-21'e lokalize edilmiştir.[23] Majör etkili kanser yatkınlık genlerinden olan BRCA1 mutasyonları yalnızca meme kanseri olan ailelerin %45'inde, meme ve over kanserini birlikte gösteren ailelerin %90'ında ve tüm meme kanseri olgularının %3.5-6'sında saptanmaktadır.[24] Genel popülasyonda BRCA1 mutasyonu sıklığı ise 6/10.000'dir. Rölatif oran BRCA1 için 5-8 olarak verilmektedir. BRCA1 pozitifliği olan bir kadında hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %85, over kanserine yakalanma riski ise %40-60'dır.

13. kromozomda bulunan diğer major etkili gen olan BRCA2 mutasyonları ise, yalnızca meme kanseri olan ailelerin %35'inde ve tüm meme kanseri olgularının %2-3.5'unda saptanmaktadır.[25-27] Genel popülasyonda BRCA2 mutasyonu sıklığı ise 2,2/10.000'dir. Bunun yanında BRCA2'nin erkek meme kanseri ve prostat kanseri ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. BRCA2 pozitifliği olan bir kadında hayat boyu meme kanserine yakalanma riski %40-45, over kanserine yakalanma riski ise %15'dir.

Bu majör etkili kanser yatkınlık genleri önemli risk faktörleri arasında olup, mutasyon taşıyan bireylerde kanser görülme riski topluma göre önemli derecede artmış görülmektedir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme/over kanseri kümülatif riskleri yaşa göre değişiklik göstermektedir.

Aşağıdaki maddelerden birisinin varlığı BRCA1/BRCA2 testi için endikasyon oluşturur:[28]

1. Ailede BRCA1/BRCA2 mutasyonu olan birey varlığı
2. Meme kanseri olan hastada aşağıdakilerden bir ya da fazlasının varlığı
   a. 45 yaş ve altında tanı almış olmak
   b. 50 yaş altında tanı almış olmak ve ailede en az bir yakın akrabanın 50 yaş altında meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması
   c. Kişide biri 50 yaş ve altında olmak üzere iki primer meme kanseri varlığı
   d. Herhangi bir yaşta tanı almış olmak ve ailede en az iki yakın* akrabanın herhangi bir yaşta meme kanseri ve/veya over/fallop tüpü/primer peritoneal kanser olması
   e. Ailede meme kanseri olan 1., 2. ve 3. derece erkek akraba öyküsü
   f. Kendisinde over/fallop tüpü/primer peritoneal kanseri varlığı
   3. Erkek meme kanseri olgusu
4. Over/fallop tüpü/primer peritoneal kanseri olgusu
5. Yukarıdaki koşulları taşıyan bir 1., 2. ve 3. derece akraba varlığı

Çevresel Faktörler

Sosyoekonomik Düzey: Yüksek sosyoekonomik düzey meme kanseri gelişimi açısından 2 kat artmış riski ifade eder. Ancak bu durum bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmez; reprodüktif alışkanlıklardaki değişiklik nedeniyle ortaya çıktığı düşünülür.[29]

Radyasyona Maruz Kalma: Özellikle 10-14 yaş arasında, memenin aktif olarak geliştiği dönemde, radyasyona maruz kalma, meme kanseri riskini artırmaktadır. Hayatın ilk 3 dekatında toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de aynı şekilde meme kanseri riskini artırmaktadır. Kırkbeş yaşından sonra radyasyona maruz kalma veya radyoterapi meme kanseri riskini etkilememektedir.[30]

Tanısal amaçla yapılan işlemlere bağlı olarak oluşan radyasyonu almanın ise, meme kanseri riski ile ilişkisi tartışmalıdır. Genetik geçiş riski olanlar dışında, bu risk yok veya dikkate alınmayacak kadar düşük olarak kabul edilir.[31,32]

Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Oral Kontraseptif Kullanımı: Gerek WHI gerekse de Bir Milyon Kadın Çalışması'nda, HRT alan kadınlarda, verilen tedavinin tipinden ve yönteminden bağımsız olarak hayatı tehdit eden meme kanserine yakalanma riskinin arttığı ortaya konmuştur.[33,34] HRT kullanımı sonucu oluşan meme kanseri riski, alkol kullanımı, aşırı kilo (BMI >30 kg/m^2),

30 yaşından sonra yapılan ilk doğum, geç menopoz gibi risk faktörlerinden daha farklı değildir.

Epidemiyolojik çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. Geniş katılımlı bir çalışmada 1.24'lük bir rölatif risk artışı gösterilmiş olmakla birlikte,[35] yakın tarihli iki çalışmada da bu ilişki ortaya konamamıştır.[36,37]

İnfertilite tedavisinin meme kanseri riskinde artışa neden olup olmadığı yönünde net veriler yoktur.

Alkol Kullanımı: Çalışmalar alkol tüketim miktar ve süresinin de meme kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Birçok çalışmada orta düzeyde alkol alımının (her gün 1-2 kadeh), meme kanseri insidansında %30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir.[38] Yakın geçmişte yapılan bir toplumbazlı çalışmada, artmış alkol alımının östrojen reseptör pozitif meme kanseri gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir.[39]

Egzersiz: Fiziksel aktivitede artış, özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir.[40-45] Bu konu çok tartışmalı olmakla birlikte, düzenli egzersiz yapılmasının anovulatuvar siklusların sayısını artırarak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir.

Beslenme Alışkanlığı: Yağ içeriği yüksek yiyeceklerin uzun süreli tüketiminin de, serum östrojen düzeylerini yükselterek meme kanseri riskinde artışa katkıda bulunduğunu düşündüren bazı kanıtlar vardır. Ancak konuyla ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

Haftada 5 kez kırmızı et yenilmesi ile meme kanseri riskinde artış olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.[46]

Soya yağı tüketiminin artırılması ile meme kanseri riskinde azalma arasındaki ilişki belirsizdir. Bu nedenle batılı toplumlarda yaşayan kadınlara meme kanserini önlemek amacıyla soyadan zengin diyet önerilmesi konusunda güçlü kanıtlar yoktur. Ancak bir zararı olduğu da düşünülmemektedir.

Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D'nin meme kanserine karşı koruyucu bir rolü olabileceğini ortaya koymuştur.[47,48]

Vitamin E, C veya beta-karoten gibi antioksidanların alımının, meme kanseri riskini azalttığı yönünde güçlü bir kanıt yoktur,[49] vitamin A ile ilgili veriler ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda düşük selenyum düzeyinin riski artırdığı gösterilmekle birlikte, yüksek düzeylerinin koruyucu etkisi gösterilememiştir.[50]

Yapılan çalışmalarda kafein ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir.[51,52]

Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki de çelişkilidir. Çalışmalarda çok değişik sonuçlar elde edilmekle birlikte, eşlik eden bazı diğer faktörlerle birlikte riski artırdığı düşünülmektedir.[53-57]

Diğer Faktörler

Vücut Kitle İndeksi (BMI): Şişman kadınlarda (BMI>30kg/m^2) postmenapozal meme kanseri daha sık görülmektedir.[38] HRT kullanmayan postmenopozal kadınlar menopozdan sonra 10 kg veya daha fazla kilo verdiklerinde, kilo vermeyenlere oranla daha az risk taşırlar.[58] Premenopozal aşırı kilolu kadınlarda ise, risk olmayanlara oranla daha düşüktür.[40]

Proliferatif Meme Lezyonları (Atipi içermeyen ve içeren): Benign meme değişiklikleri, geniş bir patolojik yelpazeye sahiptir. Tek non-proliferatif lezyonlarda (fibrokistik değişiklik, soliter papillom, fibroadenom) meme kanseri riskinde artış olmaz. Birden çok sayıda non-proliferatif lezyon varlığında ise, meme kanseri riskinde hafif bir artış olur.

Proliferatif meme lezyonlarından özellikle sitolojik atipi içerenler, hem non invaziv hem de invaziv meme kanseri için risk faktörüdürler. Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, orta düzeyde veya florid hiperplazi, sklerozan adenozis, intraduktal papillom) hafif bir artış söz konusu iken (RR:1.3-2); atipi içeren proliferatif lezyonlarda (atipik lobular hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) risk daha yüksektir (RR: 4-6). Atipi multifokal olduğunda ise risk 10 kat artar.[59]

Kişisel Meme Kanseri Öyküsü: Kişisel invaziv veya in situ meme kanseri öyküsü kontralateral memede invaziv kanser gelişme riskini artırır. In situ lezyonlarda kontralateral invaziv meme kanseri riski 10-yıllık %5'dir.[60] İnvaziv meme kanseri olanlarda ise kontralateral meme kanseri gelişme riski premenopozal kadınlarda yıllık %1 ve postmenopozal kadınlarda yıllık %0.5 artar.

Yoğun Meme Yapısı: Mamografi değerlendirmesini güçleştirmesinin yanı sıra, bağımsız bir faktör olarak artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda mamografik olarak dens meme yapısına sahip olan kadınlarda riskin 4-5 kat artmış olduğu saptanmıştır.[61-63] Mamografi değerlendirilmesi ile ilgili kılavuzlarda meme yoğunluğunun rutin olarak bildirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yoğun meme yapısının ne şekilde meme kanseri riskini artırdığı yönünde çok net bulgular yoktur, ancak hem östrojen reseptörü pozitif hem de negatif tümörlerde benzer etkiye sahiptir.

NSAID (Non-steroid anti-inflamatuvar) Kullanımı: Aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar kolonda hem benign hem de malign tümör oluşumunu inhibe etmektedirler; ancak meme kanseri riskini azalttıkları yönündeki bilgiler çelişkilidir. Sadece bir randomize çalışmada düşük doz aspirinin meme kanserinden koruyucu etkisi gösterilebilmiştir.[64] Gözlemsel çalışmalar arasında belirgin bir heterojenite olmakla birlikte, 38 çalışmadan elde edilen bir meta-analizde NSAID kullanımı meme kanseri riskinde belirgin azalmaya neden olmuştur.[65]

Gece Çalışma: En az 3 çalışmada ve bir meta-analizde gece ışığa maruz kalma ile meme kanseri riski arasında ilişki gösterilmiştir.[66-69] Ancak bu ilişkinin gücü hakkında şüpheler vardır. Gece boyunca ışığa maruz kalmanın normal nokturnal melatonin oluşumunu suprese ettiği hipotezi ileri sürülmüştür. Melatonin ile meme kanseri riski arasındaki primer mekanizma bilinmemektedir.

MEME KANSERİ RİSKİNİN HESAPLANMASI

Her bir kadın için kişisel meme kanseri riskinin hesaplanması oldukça zordur ve yukarıda örneği sunulan risk faktörlerinden, kadın cinsiyeti ve yaş dışında, çok azı meme kanseri gelişiminden direkt olarak sorumlu tutulabilir. Bu risk faktörlerinden bazılarında değişiklik olması mümkünken, bazıları ise değiştirilemeyen risk faktörleridir.

Aslında bütün bu risk faktörlerini her anamnezde önemle sorgulamamıza rağmen, biliyoruz ki meme kanserlerinin %50'den fazlasında bu risk faktörlerine rastlanmamaktadır. En yüksek risk grubuna giren kadınlar, kuvvetli aile öyküsü ile birlikte atipik duktal hiperplazisi, tanımlanmış genetik mutasyonu veya lobüler karsinoma in situ (LKIS) olanlardır.

Meme kanseri riskinin belirlenmesi gelecekte bu hastalığa yakalanma riski yüksek olan sağlıklı kadınların seçilmesi demektir. Ancak, meme kanseri risk faktörlerinin birçoğu değiştirilemez faktörlerdir. Kişisel meme kanseri riskinin belirlenmesinde öncelikle yukarıda bahsedilen risk faktörlerinin iyi sorgulanması gerekir. Bunlar arasında özellikle bilinen BRCA 1/2 öyküsü, meme veya over kanseri olan birinci derece akraba varlığı, daha önce toraks bölgesine radyoterapi, LKIS öyküsü ve aile öyküsü ile birlikte atipik hiperplazi varlığı özellikle yüksek riski ifade eder ve bu kadınlarda risk azaltıcı tedaviler gündeme gelmelidir.

Risk Faktörlerinin Risk Değerlendirme Modelleri İçerisinde Değerlendirilmeleri

Günümüzde kullanılan risk değerlendirme modelleri, risk faktörlerinin kombinasyonları üzerine kuruludur ve hesaplanan meme kanserinin belli bir süre ve/veya hayat boyu riskini tahmin eder. Bu amaçla kullanılmak üzere bazı modeller geliştirilmiştir ve en sık kullanılan modeller Tablo 1'de özetlenmiştir.[70] Bu modellerin hepsinin önemli kısıtlamaları olduğu unutulmamalıdır.

Gail Modeli. Meme kanseri riskinin değerlendirilmesi için en fazla kullanılan model Gail modelidir.[71] Bu model ilk olarak 1989 yılında Meme Kanseri Saptama ve Demonstrasyon Projesi (Breast Cancer Detection and Demonstration Project – olgu kontrol çalışması) kapsamında, 1973-1980 yılları arasında tarama yapılan 300.000 kadından elde edilen bilgiler ışığında geliştirilmiştir. Gail modeli, bilgisayarla yapılan bir çok değişkenli lojistik regresyon analizidir. Bu model daha sonra Hemşireler Sağlık Çalışması'nda (Nurses' Health Study) geçerli bulunmuş.[72] 1999 yılında ise değiştirilmiştir.[73]

Hem orijinal hem de modifiye Gail modeli 6 meme kanseri risk faktörünü kullanır: yaş, ırk, menarş yaşı, ilk tam dönem hamilelik yaşı veya nulliparite, meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı, daha önceki meme biyopsilerinin sayısı ve sonucu. Gail modeli, popülasyon bazlı 3 büyük çalışmada kabul görmüş olmasına rağmen,[72-74] son yıllarda yapılan ve 13.000 hastayı karşılaştıran 8 çalışmadan elde edilen bir derleme çalışmasında bu modelin yüksek riskli popülasyonda ve atipik duktal hiperplazisi olanlarda yeterli olmadığı görülmüştür.[75]

Claus Modeli. Bu model 1980-1982 yılları arasında 8 SEER bölgesinde kayıt yapılan meme kanseri hastalarını içeren Kanser ve Steroid Hormon Çalışması (Cancer and Steroid Hormone Study – populasyon bazlı olgu–kontrol çalışması) verileri ile oluşturulmuştur.[76] Orijinal model, sadece meme kanseri aile öyküsünü içermekte iken, son güncellenen şeklinde over kanseri ile ilgili veriler de eklenmiştir.[77] Claus modeli daha detaylı bir aile öyküsü içerir; etkilenmiş olan 1. ve 2. derece akraba sayısı ve tanı konma yaşı dikkate alınır. Baba tarafındaki kanserler de sorgulanır. Claus modeli henüz bağımsız bir veritabanında doğrulanmamıştır. Claus modelinin rutin kullanımını engelleyen 3 önemli eksiği mevcuttur. Birincisi, model hiçbir genetik dışı risk faktörünü içermemektedir. İkincisi, Claus hayat boyu risk tabloları, 1980'lerde Kuzey Amerika'da yaşayan kadınların risklerini ifade etmektedir (Bugün bu risklerin daha fazla olduğu düşünülmektedir).[78,79] Üçüncüsü ise, yayınlanmış olan tablolar ve modelin kompüterize formu değişik sonuçlar verebilmektedir.[80] Tablolarda kompüter modeline oranla her zaman daha yüksek risk görülmektedir.

Gail ve Claus modelleri arasındaki uyum da oldukça zayıftır. Risk belirlemede en büyük farklılıklar nullipar, multiple benign meme biyopsileri ve güçlü paternal veya birinci derece aile öyküsü olan kadınlarda görülür.[81,82]

BRCAPRO Modeli. Bu model başlıca BRCA gen mutasyon taşıma riskini hesaplamaktadır.[83] Bu modelin bir avantajı hem etkilenmiş hem de etkilenmemiş olan akrabalardan bilgiyi içerir. Ancak bu modelin de bazı kısıtlamaları vardır. Örneğin bu modelde hiçbir genetik dışı risk faktörü yer almamaktadır ve dolayısıyla bu tip risk faktörleri olan kadınlarda mevcut riski olduğundan daha düşük hesaplamaktadır.

Jonker Modeli. Jonker ve ark.[84] meme kanseri riskini tahmin etmede, meme ve over kanseri aile öyküsü üzerine dayanan bir genetik model yayınlamışlardır. Bu model, aslında Claus modeli ile BRCAPRO modelinin birleştirilmesine dayanır. Jonker modeli, kişisel risk faktörleri hakkında bilgi içermez. Bu model, genişlemiş Claus modeli-

Tablo 20-1: Risk Değerlendirme Modelleri ve Bilinen Risk Faktörleri

Değişken	Rölatif Risk	Gail	Claus	BRCAPRO	IBIS	BOADICEA	Jonker
Kişisel Özellikler							
Yaş	30	+	+	+	+	+	+
Vücut kitle indeksi	2	-	-	-	+	-	-
Alkol alımı	1.24	-	-	-	-	-	-
Hormonal ve Reprodüktif Faktörler							
Menarş yaşı	2	+	-	-	+	-	-
İlk canlı doğum yaşı	3	+	-	-	+	-	-
Menopoz yaşı	4	-	-	-	+	-	-
Hormon replasman tedavisi kullanımı	2	-	-	-	+	-	-
Oral kontraseptif kullanımı	1.24	-	-	-	-	-	-
Emzirme	0.8	-	-	-	-	-	-
Plazma östrojen düzeyi	5	-	-	-	-	-	-
Kişisel Meme Hastalığı Öyküsü							
Meme biyopsileri	2	+	-	-	+	-	-
Atipik duktal hiperplazi	3	+	-	-	+	-	-
Lobuler karsinoma in situ	4	-	-	-	+	-	-
Meme yoğunluğu	6	-	-	-	-	-	-
Meme ve/veya Over Kanseri Aile Öyküsü							
Meme kanserli 1. derece akraba	3	+	+	+	+	+	+
Meme kanserli 2. derece akraba	1.5	-	+	+	+	+	+
Meme kanserli 3. derece akraba	1.3	-	-	-	-	+	-
Akrabada meme kanserinin görülme yaşı	3	-	+	+	+	+	+
Bilateral meme kanserli akraba	3	-	-	+	+	+	+
Akrabada over kanseri varlığı	1.5	-	-	+	+	+	+
Erkek meme kanseri	3–5	-	-	+	-	+	+

nin (Claus extended model) oluşmasına da neden olmuştur.[85]

IBIS veya Tyrer–Cuzick Modeli. Bugüne kadar aile öyküsünü, endojen östrojene maruz kalma parametreleri ve benign meme hastalıkları ile birleştirmeyi başaran tek, geniş bir model oluşturulamamıştır. Tyrer–Cuzick modeli olarak da bilinen IBIS modeli,[86] Uluslararası Meme Girişim Çalışması (International Breast Intervention Study) ve diğer epidemiyolojik verilerden yola çıkarak, tüm modellerdeki en geniş bilgileri kullanarak risk tahmininde bulunmaya çalışmıştır. Ayrıca Claus ve BRCAPRO modellerinden farklı olarak, değişik penetrans gösteren multiple genlerin varlığına olanak tanımaktadır.

BOADICEA Modeli. BOADICEA modelinin ilk doğrulanma çalışmaları, sadece germline mutasyonların olasılığı dikkate alınarak yapılmaktayken;[87] son yıllarda kanser risk tahmini de dahil edilmektedir.[88]

Yukarıda bahsedilen tüm modellerin kendi içlerinde bazı avantaj ve dezavantajlar içerdiklerini bir kez daha hatırlatmakta fayda vardır. Örneğin en çok kullanılan modifiye Gail modeli, gen mutasyonu olan veya güçlü meme veya over kanseri aile öyküsü olan hastalarda riski olduğundan daha az olarak hesaplar, toraks bölgesine radyoterapi almış olanlarda da riski değerlendirmede yetkin değildir.

Bu hesaplamalara göre risk azaltıcı tedavilere yönlendirilecek olan hastalarda etkinlik- yarar analizinin yapılması gerekir.

YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA RİSK AZALTICI TEDAVİLER

Meme kanseri açısından yüksek risk grubuna giren kadınlar için bazı risk azaltıcı yöntemler tanımlanmış ve uygulanmaktadır. Risk azaltıcı tedavilerin genel amacı; i) Kanserden korunma, ii) Sağkalım avantajı ve iii) Hayat kalitesinde artış sağlamaktır.

Bu amaca yönelik olarak tanımlanmış olan yaklaşımlar:

1. Yakın izlem (Tarama)
2. İlaçla önleme (Kemoprevansiyon)
3. Cerrahi
   a. Risk azaltıcı mastektomi
   b. Risk azaltıcı ooferektomi

Bazı yaşam tarzı özelliklerinin (obezite, fazla alkol alımı ve bazı tip hormon replasman tedavileri gibi) meme kanseri açısından risk faktörleri veya artmış risk için belirteçler olduğu yönünde kanıtlar vardır. Ancak, yaşam tarzında yapılacak değişiklikler ile meme kanseri riskinde azalma olması arasındaki ilişki kesin olarak gösterilememiştir.

Risk azaltıcı tedaviler ile ilgili detaylı bilgiler, ilgili konu başlıklarında ayrıntılı olarak yer alacaktır.

KAYNAKLAR

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009. www.nccn.org
2. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol Ü, Dede İ, Göker E, ve ark. Türkiye'de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması: "Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu". Meme Sağlığı Dergisi, 2009;5:125-34.
3. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. Int J Cancer 1990;46:796-800.
4. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 2000;152:950-64.
5. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997;350:1047-59.
6. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1994;139:819-35.
7. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. Gynecol Oncol 1996;60:3-7.
8. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Am J Epidemiol 1998;147: 1038-42.
9. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83,000 women with breast cancer from 16 countries. Lancet 2004;363:1007-16.
10. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997;336:81-5.
11. Erlandsson G, Montgomery SM, Cnattingius S, Ekbom A. Abortions and breast cancer: record-based case-control study. Int J Cancer 2003;103:676-9.
12. Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. Int J Cancer 2003;106:270-6.
13. Reeves GK, Kan SW, Key T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. Int J Cancer 2006;119:1741-5.
14. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: A prospective cohort study. Arch Intern Med 2007;167:814-20.
15. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. Arch Intern Med 2009;169:1364-71.
16. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, et al. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. Br J Cancer 2001;84:1472-6.
17. Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. Am J Epidemiol 2001;154:37-42.
18. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002;360:187-95.
19. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2004;96:1094-98.
20. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA. Family history, age, and risk of breast cancer. JAMA 1993;270:338-43.
21. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah population data-base. JAMA 1993;270: 1563-8.
22. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet 2001;358:1389-99.
23. Hall J, Lee M, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990;250:1684-9.
24. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. Am J Hum Genet 1993;52:678-701.
25. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. Nature Genet 1997;15:103-5.
26. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 1994; 265:2088-90.
27. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, et al. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res 2004;10:2918-21.
28. NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.1.2009: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian.
29. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1981;67:327-33.
30. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. Epidemiol Rev 1993;15:157-62.
31. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. Breast Cancer Res 2005;7:21-32.
32. John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. Int J Cancer 2007;121:386-94.

33. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. JAMA 2003;289:3243-53.
34. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet 2003;362:419-27.
35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347:1713.
36. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. Cancer Causes Control 1997;8:65-72.
37. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002;346:2025-32.
38. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. Ann Epidemiol 2006;16:230-40.
39. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, Saji S, Colditz GA, Wolk A. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status:a prospective cohort study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1601-8.
40. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. CA Cancer J Clin 2008; 58:347-71.
41. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, Freedman DM. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologists cohort. Cancer Causes Control 2009;20:323-33.
42. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16:36-42.
43. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:57-64.
44. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. J Natl Cancer Inst 2005;97:1671-9.
45. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. Arch Intern Med 2006;166:2253-9.
46. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade, JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. Br J Cancer 2007;96:1139-46.
47. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. J Natl Compr Canc Netw 2007;5:711-8.
48. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1991-7.
49. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2009;101:14-23.
50. Kushi LH, Fee RM, Sellers TA, Zheng W, Folsom AR. Intake of vitamins A, C, and E and postmenopausal breast cancer. The Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol 1996;144:165-74.
51. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, et al. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. Int J Cancer 2008;122:2071-6.
52. Ishitani K, Lin J, Manson JE, Buring JE, Zhang SM. Caffeine consumption and the risk of breast cancer in a large prospective cohort of women. Arch Intern Med 2008;168:2022-31.
53. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. J Natl Cancer Inst 2004;96:29-37.
54. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. Breast Cancer Res Treat 2006;100:293-9.
55. Al-Delaimy WK, Cho E, Chen WY, Colditz G, Willet WC. A prospective study of smoking and risk of breast cancer in young adult women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:398-404.
56. Lissowska J, Brinton LA, Zatonski W, Blair A, Bardin-Mikolajczak A, Peplonska B, et al. Tobacco smoking, NAT2 acetylation genotype and breast cancer risk. Int J Cancer 2006;119:1961-9.
57. McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2006;98:869-73.
58. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006;296:193-201.
59. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. J Clin Oncol 2007;25:2671-7.
60. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. Lancet 1999;353:1993-2000.
61. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007;356: 227-36.
62. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Lancet Oncol 2005;6:798-808.
63. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1159-69.
64. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized

controlled trial. JAMA 2005; 294:47-55.
65. Takkouche, B, Regueira-Mendez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2008;100:1439-47.
66. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. Epidemiology 2001;12:74-7.
67. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurses' Health Study. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1563-8.
68. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkula E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2005; 41:2023-32.
69. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1557-62.
70. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: A review of risk assessment models. J Natl Cancer Inst 2010;102:680-91.
71. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989;81:1879–86.
72. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1994;86:600–7.
73. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1541–8.
74. Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, Ross E, Vogel VG. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history. J Natl Cancer Inst 1994;86:620–5.
75. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv, E., et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. J Natl Cancer Inst 2009;101:384–98.
76. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 1991;48:232–42.
77. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. Breast Cancer Res Treat 1993;28:115–20.
78. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71–96.
79. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74–108.
80. Tischkowitz M, Wheeler D, France E, Chapman C, Lucassen A, Sampson J, et al. A comparison of methods currently used in clinical practice to estimate familial breast cancer risks. Ann Oncol 2000;11:451–4.
81. McGuigan KA, Ganz PA, Breant C. Agreement between breast cancer risk estimation methods. J Natl Cancer Inst 1996;88:1315–7.
82. McTiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, Bowen D, Burke W, Culver JB, et al. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001;10:333–8.
83. Parmigiani G, Berry DA, Aquilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. Am J Hum Genet 1998;62:145–8.
84. Jonker MA, Jacobi CE, Hoogendoorn WE, Nagelkerke NJ, de Bock GH, van Houwelingen JC. Modeling familial clustered breast cancer using published data. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:1479–85.
85. van Asperen CJ, Jonker MA, Jacobi CE, van Diemen-Homan JE, Bakker E, Breuning MH, et al. Risk estimation for healthy women from breast cancer families: new insights and new strategies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:87–93.
86. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors.. Stat Med 2004;23:1111–30.
87. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. Br J Cancer 2004;91:1580–90.
88. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. Br J Cancer 2008;98:1457–66.

Kısım VI

Meme Kanserinden Korunma ve Tarama

Bölüm 21
Meme Kanserinden Korunma

Bölüm 22
Meme Kanserinde Tarama

Bölüm 21 Meme Kanserinde Korunma

Dr. Zafer Cantürk

Kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanseri kadınlardaki kanserlerin tümünün %24'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur. Meme kanseri gelişiminde etkili olduğu düşünülen pek çok risk faktörü üzerinde durulmuştur. Bu risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür:

1. Cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi demografik özellikler,
2. Reprodüktif öykü,
3. Ailesel/genetik özellikler,
4. Çevresel faktörler,
5. Meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi gibi diğer faktörler.[1]

Meme kanserinden korunma üç önemli başlık altında incelenmelidir. Bunlar sırası ile şunlardır:

1. Korunma yöntemlerinin seçiminde hangi faktörler dikkate alınmalıdır?
2. Korunmada hedef grup olarak kimler seçilmelidir?
3. Son olarak ta korunma amaçlı var olan veya araştırılan yöntemler hangileridir?

Korunma yöntemlerinin seçiminde; elde edilebilecek yarar oranı, riskte beklenen azalma, diğer kanserlerin veya kardiyovasküler hastalıkların önlenmesine katkısı, kısa ya da uzun dönem yan etkilerinin olup olmadığı, uygulanabilirliği ve maliyeti dikkate alınmalıdır. Korunma için seçilen yüksek riskli hedef gruplarda korunmadan yararlanma oranı daha yüksektir. Hastaların büyük kısmında herhangi bir risk faktörü saptanamamasına rağmen, yukarıda işaret edildiği gibi çok sayıda bilinen risk faktörü vardır. Örneğin yaş önemli bir risk faktörüdür ve her geçen on yıl ile hastalık insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Bu arada meme kanserli hastaların sadece %5'inde BRCA1 gen mutasyonu saptanmasına rağmen; BRCA1 ve BRCA2 geni mutasyonu yaşam boyunca %80'e varan oranda meme kanseri ve %20-40 oranında over kanseri gelişimine neden olabilen bir faktördür.[2,3] Başka risk faktörleri de vardır. Bunlar arasında aile öyküsü, doğurganlık özellikleri ve dışarıdan hormon kullanımı sayılabilir. Dolayısı ile meme kanserinden korunmada önlenebilir risk faktörlerinin (fertillite ve hormon kullanımının düzenlenmesi, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri, kemoprevensiyon ve profilaktik mastektomi gibi) kontrolü bugün için bilinen önemli yöntemlerdendir ve halen üzerlerinde çalışılmaktadır.

En iyi bilinen teori, mutajen ve mitojen faktörlerin etkisi olmasına rağmen; meme kanserinin patogenezi hala çok iyi bilinememektedir.[4] Meme epitel hücreleri östrojen ve progesteronun etkisi ile prolifere olur ya da kaybedilir. Terminal duktus lobüler ünitelerindeki hücreler; luteal fazda progesterona çok duyarlıdır ve progesteron üretimi düşerse bölünme sona erer ve apopitoza girer. Prolifere olan hücreler mutasyona daha duyarlıdır. Zaten hormonların etkisi ile ilgili olarak; erken menopozun koruyucu etkisi, meme kanseri riskini azaltmada gebeliğin çok yönlü etkisi, erken menarş, geç menopoz gibi uzun süreli overyan siklüs ve menopoz sonrası kandaki yüksek östrojen düzeyinin olduğu durumlarda meme kanseri risk ilişkisi bilinen gerçeklerdir.[5-9]

Gebelik, erken dönemde meme kanseri riskini artırıyor gibi görünse de daha sonra uzun süreli koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir.[7] Yapılan çalışmalar da tek doğum yapmış kadınlarda hiç doğum yapmamış kadınlara göre 15 yıldan daha uzun süre daha fazla riski olduğu bilinmektedir. Eğer ilk doğum 25-35 yaş arasında olmuş ise, bu süre 10-15 yıla iner, eğer ilk gebelik 20 yaş civarında olursa erken dönemde riskde artış olmadan meme kanseri riskinde uzun süreli azalma olmaktadır. 30 yaş ve öncesi ikinci doğum yapan kadınlarda kısa sürede riskte artış olmadan koruyucu etki oluşur. Bu ilişki gebeliğin malign transformasyon gösteren hücrelerde hızlı büyümeyi uyarmak sureti ile erken dönem riski artırması, neoplastik potansiyeli olan undiferansiye normal memeli stem hücrelerinin diferansiasyonunu uyararak uzun vadede koruma sağladığını düşündürmektedir.[7,10]

Bazı araştırmacılar da önce sıçanlarda yaptıkları çalışma ile gebeliğin memede tam diferansyasyonu sağlayarak, meme dokusunu malign gelişime dirençli hale getirebildiğini görüp, insan memesindeki lobülleri incelediğinde dört tip lobül olduğunu göstermişlerdir.[11,12] Çoğu indiferansiye olan tip 1 lobüllerden malign dönüşümün olduğu iddia edilmiştir. Bu çalışma ile, sadece gebelikte görülen tip 3 lobüllerin özellikle yirmi yaş öncesi gebeliklerde arttığı ve lobül involüsyona uğrayıncaya kadar kaldığını dolayısı ile erken yaş gebeliği ile meme kanseri riskinin yaklaşık yüzde otuz oranında azaltılabileceği varsayımı ileri sürülmüştür.

Pek çok çalışmada emzirmenin özellikle premenopozal ve uzun süreli yapıldığında meme kanseri riskinde küçük, ancak anlamlı bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.[13,14] Deney hayvanlarında laktasyon ile kimyasal karsinojenlere direncin arttırıldığı, epitelyal proliferasyon oranının azaltıldığı ve meme bezlerinden karsinojenlerin elimine edildiği gösterilmiştir.[15]

Erken yaşta gebelik, çok sayıda doğum ve emzirme koruyucu ise de, sosyal gerekçelerle bunu uygulamak her kadın için uygun olmayınca kadınlar gebe kalmamak için kontrasepsiyon yapmaktadır. Bu durumda overyan supresyon amaçlı GnRH agonistleri kullanımı, eksojen östrojen ve progesteron ile düşük doz hormon replasman tedavisinin ovulayonu ve meme epitelinin uyarılmasını azaltarak etki ettiği için, 10-15 yıllık kullanımının yaşam boyu meme kanseri riskini %50-70 azaltabildiği iddia edilmiştir; ancak vaka sayısının azlığı bu iddianın geçerliliğini azaltmaktadır.[16]

Çeşitli çalışmalar, premenopozal yapılan bilateral ooferektomi ile meme kanseri riskinde azalma olduğunu düşündürmektedir.[17,18] Yine de ortalama bir riski olan kadında böyle bir işlem oldukça radikal bir yaklaşım olur; ancak BRCA1 ve BRCA2 geninde mutasyon varlığında hem over hem de meme kanseri riski arttığı için, bilateral ooferektomi mantıklı bir uygulama olarak yapılmaktadır.[19]

Risk azaltıcı tedavilerin genel amacı kanserden korunma, sağkalım avantajı ve hayat kalitesinde artış sağlamaktır. Bu amaca yönelik olarak tanımlanmış olan yaklaşımlar şunlardır:

1. Yaşam şekli değişiklikleri yardımı ile korunma,
2. Çevresel faktörlerle teması azaltarak korunma,
3. Kimyasal korunma,
4. Hedef organın ortadan kaldırılması yolu ile koruma,
   a. Risk azaltıcı mastektomi,
   b. Risk azaltıcı bilateral salpingooferektomi,
5. Yakın izlem (Tarama).

YAŞAM ŞEKLİ DEĞİŞİKLİKLERİ YARDIMI İLE KORUNMA

Diyet Değişikliği

Yapılan çalışmalar sebze meyve tüketiminin, diğer bazı kanserlerde olduğu gibi meme kanserinde de koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.[20] Bu arada bazı çalışmalarda soya tüketimi ile ters ilişki bildirilmesine rağmen, bazı diğer çalışmalarda ise, yağ tüketimi ile meme kanseri arasında pozitif ilişki üzerinde durulmuştur.[21,22] Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar tipik Amerikan tarzı yüksek yağ içeren beslenme şeklinin Japon diyetinde olduğu gibi düşük yağ oranı içeren diyet ile karşılaştırıldığında memede tümör oluşumunu kolaylaştırıcı olduğu ve özellikle doymamış yağ tüketiminin doymuş yağ tüketimine göre tümör insidansını artırdığı ya da memede tümör görülme süresini kısalttığı gösterilmiştir.[23-25] Öte yandan zeytinyağı gibi tekli doymamış yağların kanser tetikleyici etkisinin daha az olduğu da iddia edilmiştir.[26] Akdeniz kadınlarında nispeten daha yüksek yağ tüketimi olmasına rağmen, zeytinyağı tüketimi fazla olduğu için Amerikan kadınına göre daha az meme kanseri görülmektedir.[27] Soya fasulyesi ve ürünleri, içerdiği izoflavonoid nedeniyle fizyolojik konsantrasyonlarda meme kanseri geliştirici etki açısından östrojen ile karşılıklı yarışa girmektedir.[28] Pek çok çalışmada soya tüketimi ile meme kanseri arasında ters ilişki üzerinde durulmaktadır. Ancak yine de batı tarzı beslenme de suplemental soyanın meme kanseri gelişimini önlediğine dair veri yoktur.[29,30] Lifli gıdaların tüketilmesinin biliyer sistem tarafından itrah edilen östrojenin emilimini inhibe ettiği için barsaklardan östrojen emilimini azaltmak sureti ile meme kanseri gelişiminde, koruyucu olabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.[31] On vaka kontrol çalışmasının incelendiği bir meta analizde diyetteki lifin 20 g/gün artırılması ile rölatif risk 0.85 olarak bulunmuştur.[32] 1439 vakalık bir seride total diyet lifi ile izleyen meme kanseri arasındaki ilişki sıfıra yakın bulunmuştur.[33] İnsanlarda düşük yağlı diyet ile ovülasyona etki etmeden endojen östrodiol ve östron düzeyinin düşürülebileceği gösterilmiştir.[34] Asya ülkelerinde az yağlı ve lifli gıda tüketimi ile batıya göre daha az meme kanserinin görüldüğünü bildirilen çalışmalar olmasına rağmen, yağ içeriğini değiştirmeden sadece lif tüketiminin östrojen metabolizmasına etkisi olmadığı da iddia edilmiştir.[35] Bir meta analizde postmenopozal kadınlarda doymuş yağ tüketimi ile meme kanseri gelişimi arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.[32] Diğer bir çalışmada ise premenopozal kadınlarda diyetteki yağ miktarı ile meme kanseri arasında hafif artmış riskten söz edilmektedir. "Nurses' Health Study II"'de premenopozal kadınlarda yapılan bu çalışmada artışın özellikle hayvansal yağ içeren gıdaların tüketimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[36] Bu çalışmaların sonuçlarından diyetteki yağ oranının düşürülmesinin meme kanserine karşı koruyucu

olabileceği ve özellikle çocukluk ve ergenlikte bu tüketimin düzenlenmesinin önemli rol oynayabileceği düşünülebilir.

Bilimsel veriler, ek vitamin alımının diğer kanserlerde olduğu gibi meme kanseri riskini de azalttığını düşündürmektedir. Özellikle A,C ve E vitamini içeren meyve ve sebze tüketiminin kanser riskini azalttığı bilinmektedir.[37,38] A vitamini meme epitelinde proliferatif kapasiteyi azaltmakta ve diferansiyasyonu uyarmaktadır.[39] Meme kanseri ile kalsiyum ve D vitamini alımı arasında ilişki olduğu üzerinde durulmaktadır. Güneş ışınlarına maruz kalma ile meme kanseri arasında ters yönlü ilişki söz konusudur.[40] Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda yüksek yağlı diyet alan hayvanlarda oluşan düşük kalsiyum ve D vitamini alımı ile kanseri uyarıcı etkinin arttığı suplemental kalsiyum uygulaması ile bunun önlenebildiği gösterilmiştir.[41] Yine benzer şekilde vitamin D ve sentetik analoglarının laboratuvarda geliştirilen meme kanseri hücrelerinin ölümünü uyardığı gösterilmiştir.[42] Özellikle puberte ve adölesanda olmak üzere günlük önerilen dozda kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanarak, hem meme kanseri hem de osteoporoz gelişimi önlenebileceği iddia edilebilir.

Biyolojik temeli ortaya konamamasına rağmen yapılan çok sayıda çalışma ve meta-analiz ile alkol tüketiminin meme kanseri gelişme riskini orta derecede artırdığı gösterilmiştir. Biyolojik etkisi ile ilgili olarak ta, gonodotropin ile uyarılan östrodiol düzeyinde artışı uyarması sorumlu tutulmuştur.[43] Buradan yola çıkarak alkol tüketiminin azaltılmasının meme kanserinde korunma açısından önemli olduğu düşünülmektedir.[44]

Obezitenin Önlenmesi

Meme kanserli hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen ve nükste artışa neden olduğu düşünülen obezite, özellikle postmenopozal dönemde olmak üzere meme kanserinde artışa neden olabilmektedir.[45,46] Özellikle ergenlikte kilo alımından kaçınmak sureti ile postmenopozal meme kanseri gelişimi riskinin azaltılabileceği ileri sürülmektedir.[47] Ayrıca yapılan çalışmalarda, vücut kitle indeksi (VKI) arttıkça meme kanserinden mortalite için rölatif risk artmakta; VKI 25-30 arasında olanlarda bu oran %1,34 iken VKI'i 40'ın üzerinde olanlarda %2.12'ye kadar çıkmaktadır.[48]

Egzersiz

Bazı sonuçlar hala net değilse de, fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Bir vaka kontrol çalışmasında, invaziv ya da in situ duktal karsinoma tanısı alan kadınlar ve özellikleri uyumlu kontrol olguları ile mülakat yapılmış, egzersiz alışkanlıkları sorgulanmıştır. Özellikle fertil dönemde menarşdan tanı konmadan 1 yıl öncesine kadar ortalama egzersiz süresi meme kanseri riskini azaltmak için önemli bir prediktör olarak belirlenmiştir.[49] Bir başka çalışmada ise 55-69 yaş arası altmış binin üzerinde kadına bir anket aracılığı ile egzersiz ve diyet bilgileri sorulmuş ve olgular yaklaşık yedi yıl izlendiğinde çok sayıda meme kanseri vakası saptanmıştır. Bu çalışmada bazal miktarda egzersiz yapan postmenopozal kadınlarda egzersiz ve meme kanseri arasında ters ilişki olduğu iddia edilmiştir.[50]

Egzersiz yapmayan kadınlarda fiziksel aktivite; östrodiol ve progesteron düzeylerinde akut artışa, ancak düzenli yapıldığında, luteal faz süresinde azalmaya ve luteal faz progesteron düzeyinde düşüşe neden olur.[51,52] Yorucu aktiviteler, adolesanlarda sekonder amenoreye neden olabilmektedir.[53] Bu da düzenli egzersiz yapan kızlarda menarşın neden geciktiğini ve fizik aktivitenin ergenlik çağındaki kızlarda neden anovulatuvar siklüse sebep olduğunu açıklar.[54] Bunlara rağmen egzersizin koruyucu etkisinin ovulatuvar siklüs azlığı, menarşın gecikmesi, erken menopoz veya kilo almama ve yağ tüketiminin azalması gibi diğer faktörlere bağlı olup olmadığı açık değildir. Ancak diyabeti, koroner arter hastalığını, osteoporoz gibi çok sayıda hastalığı önleyici etkisi dikkate alındığında puberteden itibaren düzenli egzersiz korunma amaçlı önerilmelidir.[55-57]

ÇEVRESEL FAKTÖRLERLE TEMASI AZALTARAK KORUNMA

Elektrik ile ilgili işlerde çalışan kişilerde meme kanseri riski olup olmadığı konusunda tartışmalar vardır. Bazı yazarlar riskin arttığını söylerken diğerleri düşük frekans elektrik kullanılan işlerde böyle bir riskin olmadığını savunmuştur.[58,59] Tedavi ya da tanı amaçlı olarak iyonize radyasyona maruz kalınması meme kanseri riskini artırmaktadır.[60,61] Özellikle pubertede böyle bir iyonize radyasyon teması daha risklidir.[62] Tanısal amaçlı radyasyona maruz kalındığında heterozigot ataxia-telenjektezia geni olanlarda meme kanseri risk artışı olduğu gösterilmiştir; ancak toplumun bu gen açısından taranması yararlı değildir. Bu arada homozigot olup lenfoid veya epitelyal neoplazi saptanan kişilerin akrabalarında düşük doz ışın kullanılması meme kanseri gelişme şansızlığını azaltır.[63,64]

KİMYASAL KORUNMA

Kimyasal korunma; spesifik doğal veya sentetik kimyasalları kullanarak premalign lezyonların invaziv karsinoma dönüşümünü geri çeviren ya da önleyen kimyasal ajanların kullanımı olarak tanımlanabilir.[65,66] Epidemiyolojik çalışmalar östrojene maruz kalmanın meme kanseri gelişiminde esas faktör olduğunu göstermektedir.[66] Östrojen bu etkiyi hücrelerin proliferasyonunu uyararak yapmaktadır.[12,68] O halde meme kanserine karşı kimyasal koruma

hücrelerin proliferasyonunu azaltarak sağlanabilir. Ooferektomi ya da radyoterapi ile over ablasyonu meme kanseri gelişimini 3/4 oranında azaltabilmektedir.[69] Bunun yanında bir takım hormonal modülatörler ile de bu hücre proliferasyonu azaltılarak, meme kanserine karşı koruma sağlanıp sağlanamayacağı sorusu akla gelmektedir. Tamoksifen ilk jenerasyon selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Meme kanseri tedavisi için kullanılırken sağlıklı kadınlarda koruyucu ajan olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. Tamoksifen ve diğer selektif östrojen modülatörü ilaçlar, östrojen gibi steroid yapısı olmayan ancak östrojen reseptörlerine bağlanabilen, agonist ya da antagonist etkisi ve farklı kimyasal yapısı olan maddelerdir.[70] Özellikle tamoksifen ve raloksifen, iyi kimyasal koruma sağlayan maddelerdir. Tamoksifen yıllardır premenopozal ve postmenopozal erken ya da ileri evre meme kanserlerinde karşı taraf ikinci primer meme kanseri gelişme sıklığını azaltmak için kullanılan ajanlardır.[71] Öte yandan raloksifen, postmenopozal kadınlarda osteoprozu önlemek ve tedavi etmek için kullanılmakta olan bir ilaçtır.[72] Bir meta analizde, tamoksifenin %50'ye yakın oranda karşı memede meme kanseri görülme riskini azalttığı, bu arada diğer bir çalışma da ise raloksifenin osteopeni veya osteoporozu olan hastalarda meme kanseri riskini azalttığı iddia edilmiştir.[73,74] Bu bulgular SERM'lerin kimyasal koruma için araştırılması gereken ajanlar olduğunu düşündürdü. Yeni bir kimyasal koruma amaçlı değerlendirilecek ajanın değerlendirme safhalarında ele alınması gereken üç konu vardır. Bunlar hedef popülasyonun özellikleri, ajanın yan etkilerinin ciddiyeti ve sıklığı ve ajanın kullanılabileceği süre olarak sıralanabilir.[75]

Tamoksifen

İlk kez 1966'da keşfedilen tamoksifen, deney hayvanlarında kimyasal metodlar ile oluşturulan meme tümörlerini suprese edebilmektedir. Tamoksifen bu etkiyi meme kanseri proliferasyonunu düzenleyen TGF alfa ve beta üretimini modüle ederek, sitoplazmada antiöstrojen bağlanma yerine bağlanarak, seks hormonu bağlayıcı globülin ve natürel killer hücrelerin düzeyini artırarak yada dolaşımdaki insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) düzeyini azaltarak yapabilmektedir[76-81] (Tablo 21-1).

Tablo 21-1: Tamoksifenin Etki Mekanizmaları

Transforming growth faktör alfa (TGF-α) ve Transfroming growth faktör beta (TGF-β) üretimini etkileyerek,
Meme kanseri hücre kinetiğinin hormonal düzenlemesini sağlayan insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) düzeyini azaltarak,
Natürel killer hücreleri artırarak
Seks hormonu bağlayıcı globulin düzeylerini artırarak
Sitoplazmadaki antiöstrojen reseptörlerine bağlanarak

Bugüne kadar tamoksifenin risk azaltıcı etkisi ile ilgili yayınlanan dört çalışma vardır.[82-85] Bu çalışmaların sonucunda tamoksifenin meme kanseri insidansını %38 azalttığı gösterilmiştir. Bu risk azalması Östrojen reseptörü (ER) pozitif hastalarda %48 iken, ER negatif olanlarda anlamlı bir azalma sağlanamamıştır.[86] Bu çalışmalardan NSABPP-1 çalışması her hangi bir yaşta lobuler karsinoma in situ tanısı almış, en az 60 yaşında olan ya da Gail modeli kullanılarak risk hesaplandığında 60 yaşında kadın hastanın riskine eşit olacak kriterlere sahip 35-59 yaş arası sağlıklı kadının seçildiği ve 5 yıl 20 mg/gün tamoksifen uygulanan plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmadır. Bu kadınların %77'sinde 1. derece akrabalarında meme kanseri öyküsü vardı. Hastaların %61'i 50 yaşın üzerinde idi. Bu hastalar yıllık fizik muayene ve mamografi ile izlendiler. Medyan 3,5 yıllık takip sonucunda bu hastalarda tamoksifen kolunda %49 risk azalması olduğu hesap edildi. Bu çalışmada ayrıca plasebo grubundaki invaziv kanser gelişen %4 hasta seçim kriterlerinin doğruluğunu, tamoksifenin özellikle ER(+) meme kanseri gelişme riskini azalttığı, ER(-) meme kanseri gelişme riskini değiştirmediği hem invaziv hem de in situ kanser riskini azalttığı ve tamoksifenin tüm yaş gruplarında aile öyküsü olan tüm hastalarda, Lobüler karsinoma in situ veya atipik duktal hiperplazi tanılı hastalarda meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir.[82] Bu çalışmada 54.6 aylık takipte de invaziv meme kanseri overall riskinde %49 azalma vardı. İnvaziv ve ya noninvaziv meme kanseri tanısı alan 368 kişiden invaziv kanser tanısı olanların plasebo grubunda 175 tamoksifen grubunda ise 89 kişi olduğu gösterilmiştir (RR=0.51, (CI)=0.39-0.66 $p<0.00001$). Meme kanseri için yıllık olay oranı tamoksifen grubunda %0,34 plasebo grubunda %0.68 idi. Noninvaziv kanserlerde ise risk azalması %50 idi. Bu gruptaki olgulardan 69 olgu plasebo grubunda, 35 tanesi ise tamoksifen grubunda idi. Öte yandan yedi yıllık takip ile invaziv meme kanserinin kumilatif olarak plasebo grubunda %4,25 tamoksifen grubunda ise %2.48 azaldığı görüldü; noninvaziv kanserler için ise bu oran plasebo grubunda %1,58 tamoksifen için ise %1,02 idi.[87] Bu çalışma sonucunda Amerikan Federal İlaç Ajansı (FDA) tamoksifeni hastalık gelişimi için yüksek risk altında olan kadınlarda meme kanseri gelişiminde risk azaltıcı ajan olarak onayladı. Ancak yukarıda söz ettiğimiz dört çalışmanın sonucu, bu çalışma ile uyum göstermemektedir. IBIS-I çalışmasında tamoksifen %33 risk azalmasına neden olurken; Royal Marsden ve Italyan çalışmasında risk azalması anlamsız bulundu. Bu çalışmaların meta-analizinde azalmanın özellikle ER(+) hastalarda olduğu bildirilmiştir.[86] IBIS-I çalışmasının ön çalışması olarak gerçekleştirilen Royal Marsden Hastanesi Kimyasal Korunma Çalışmasının amacı, aile öyküsü ile artmış meme kanseri riski olan sağlıklı kadınlarda tamoksifenin meme kanserini önlemede etkinliğini değerlendirmekti. Bir gruba 20 mg/gün tamoksifen, diğer gruba ise plasebo

verilen toplam 2494 hastada 70 aylık takip neticesinde toplam invaziv ve noninvaziv 70 meme kanseri saptandı. Her iki grupta da meme kanseri sıklığı eşitti (tamoksifen 34, plasebo 36 RR=1.06 %95 CI=0.7-1.7).[83,88] Medyan 13 yıllık takip ile ise ER(+) tümörlerde azalma bildirilmiştir.[89] IBIS-I çalışmasında ise 7139 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada ortalama 50 aylık medyan takip ile 170 meme kanseri saptandı. Tamoksifen grubunda plaseboya göre %32 azalma vardı. Bu çalışmada ER(+) invaziv tümörlerde risk azalması %31 iken, ER(-) tümörlerde böyle bir azalma sağlanmadı.[85] Bu sonuçlar NSABP-P1 çalışması ile uyumlu idi. Doksan altı aylık medyan takipte ise, meme kanseri riskinde %27 azalma saptanmıştır. Tüm izlem süresinde tamoksifen ile sağlanan risk azalması sabit idi. Randomizasyondan sonraki 10 yıla kadar yarar oranında değişme olmaz iken, 5 yıllık tedavi sonrası yan etkilerin devam etmediği gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca hiç hormon replasman tedavisi (HRT) kullanmayanlar ile çalışma öncesi kullanmış olanlar karşılaştırıldığında, tamoksifen grubunda ER(+) meme kanserinde anlamlı bir azalma söz konusu idi. Öte yandan çalışma sırasında HRT kullananlarda tamoksifenle meme kanseri risk azalmasında yarar saptanmamıştır.[85] "The Italian Tamoxifen Prevention Study" 35-70 yaş arası sağlıklı ancak histerektomi yapılmış kadınlarda gerçekleştirildi.[84] 5378 kadın tamoksifen ve ya plasebo kolunda yer aldı. Bu çalışmada HRT'ye izin verildi. Kırk altı aylık medyan takip ile gruplar arasında meme kanseri gelişme riski açısından istatistiki bir fark saptanmadı. Ancak yine 81.2 aylık uzatılmış medyan takipte istatistiki olarak anlamsız %24 azalma bildirilmiştir. Bu çalışmada bu uzatılmış veriler ile tamoksifenin meme kanserini önlemede bir miktar yararı var ama bu istatistiki olarak anlamsızdır sonucuna varılmıştır.[84,90,91] NSABP-P1 çalışması ile tamoksifen alanlarda plasebo grubuna göre endometrium kanseri riski 2.5 kat daha fazla bulunmuştu.[82] Bu risk artışı özellikle yaşı 50 üzerinde olanlarda belirgin olup kanser genellikle Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu sınıflamasına göre evre 0 veya 1 idi. Yedi yıla uzanan takipte ise bu risk artışı 3 kata kadar çıkmıştı; ancak olgular genelde evre 1 olarak kalmıştır.[87] IBIS-I çalışmasında da bu tür kanser gelişen olguların çoğu postmenopozal idi. "The American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Panel" 5 yıllık süre içinde %1.66 daha fazla artmış kanser riski taşıyan hastalarda 5 yıl süre ile 20 mg/gün tamoksifen kullanımını risk azaltmak için önerirken raloksifen, aromataz inhibitörü veya retinoid kullanımını önermemektedir.[92] Bu konuda "Canadian Task Force of Preventive Health Care" ve "National Comprehensive Cancer Network" 'de aynı sonucu önermektedir.[93,94] NASBP-P1 çalışmasında hastalar seçilirken Gail modeli kullanılmıştır.[82] Gail modeli ile ilgili bilgiye http://bcra.nci.nih.gov/brc web sitesinden ulaşılabilir. Gail modeli özellikle daha önce meme kanseri olmayan BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olduğu için risk sahibi olanlar dışında kullanılabilir. Aile üyelerinde 50 yaşından önce meme kanseri tanısı konmuş kişilerde, Claus modeli kullanılabilir.[95] Gençlerde değilse de 50 yaş üzerinde tamoksifen kullanımı 2.5 kat fazla endometrium kanseri ve yaklaşık 2 kat fazla tromboemboli riski yaratmaktadır. Çok az hastada katarakt tanısı konabilir. Sıcak basması ve vajinal akıntı gibi semptomların prevalansında artış olmaktadır.[82] Her iki grupta seksüel aktivite oranlarında değişiklik yoksa da bu ilacı alanlarda seksüel fonksiyon problemleri bildirilmiştir.[96]

Gail ve arkadaşlarınca risk azaltmak için tamoksifen kullanan kişilerde risk yarar oranının tahmini için modeller geliştirildi. Bu modeller de genç, yüksek riskli ve daha önce histerektomi geçiren kadınlarda tamoksifen için risk yarar oranının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tamoksifen profilaksisi düşünülen kişilerde rutin olarak risk yarar oranı değerlendirilmelidir.[97] Yapılan çalışmalarda birinci derece yakınlarında en az bir meme kanseri olanlarda meme kanseri riskini azaltmada tamoksifen etkilidir, ancak meme kanserine predispozisyona neden olan mutasyonu olduğu bilinen kişilerde etkisi ile ilgili bilgi azdır. BRCA1 mutasyonu olup meme kanseri gelişen hastaların çoğunda ER negatiftir. Böyle hastalarda salpingo-ooferektomi meme kanseri riskini azaltmaktadır.[98] Öte yandan NSABP P-1 çalışmasına katılan meme kanseri gelişen hastaların çok az bir kısmında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları söz konusudur. Bu çalışmadaki örneklem büyüklüğü ile bir sonuca varmanın mümkün olmadığı iddia edilmiştir.[99] Bu arada kanıta dayalı tıp açısından değeri düşük bir vaka kontrol çalışmasında, tamoksifenin BRCA1 gen mutasyonu olanlarda BRCA2 gen mutasyonu olanlara göre karşı meme kanseri gelişimini daha fazla önlediği öne sürülmüştür.[100]

Raloksifen

Son 10 yılda osteoporoz ve kırıklarda ikinci nesil bir selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifenin yararını anlayabilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır.[101-105]

"Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation" (MORE) çalışmasında, postmenopozal ancak 31-80 yaş arası ve radyolojik olarak osteoporoz verisi olan 7705 kadın çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların hiç biri son 6 ayda östrojen almamış ve HRT kullanımı çalışma sırasında yasaklanmıştır. Kırk aylık medyan takip sonucunda osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda raloksifen invaziv meme kanseri riskini %76 azaltmaktadır. Bu durum özellikle ER (+) olanlarda daha fazla, oysa ER (-) olanlarda söz konusu değildi. Bu çalışmada raloksifen kolundaki 5129 hastanın 13'ünde plasebo kolundaki 2576 hastanın 27'sinde meme kanseri saptanmıştır. Olgular çok çeşitli alt gruplara ayrıldığında en fazla risk azalması Gail modeli ile birinci derece akrabalarında pozitif aile öyküsü olan

kadınlarda saptanmıştır.[102,103] Raloksifen vertebra fraktürü riskini azaltırken, LDL kolesterol düzeyini de düşürmektedir. Raloksifen endometrium kanseri riskini artırmaz, ancak tromboembolik olay riskini 3 kat artırmaktadır.[102,103]

MORE çalışmasına katılan hastaların 4 yıl daha raloksifen verilerek izlendiği primer sonlanım noktası olarak meme kanseri gelişim riski olan "Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)" çalışmasında, raloksifen grubunda plasebo grubuna göre riskte %59 azalma bildirilmiştir. Yine bu hastalarda ER (+) kanser insidansında %66 azalma saptanmıştır. ER (-) olgularda böyle bir etki saptanmamıştır. İnvazivlik dikkate alınmadığında tüm meme kanseri riskinde %50 azalma söz konusu olmuştur (104). Bu 8 yıllık sürede raloksifen grubunda 40, plasebo grubunda 58 invaziv meme kanseri görülmüştür. Raloksifen grubunda invaziv meme kanseri insidansın da %66 azalma söz konusu iken ER (+) kanser insidansında azalma ise %76 idi. ER (-) meme kanseri insidansında ise bir değişiklik söz konusu değildi.[104,106]

Bu konu ile ilgili diğer bir çalışmada koroner olayları ve meme kanseri insidansını araştıran "Raloxifene Use for the Hearth (RUTH)" çalışmasıdır. Koroner kalp hatalığı olan yada yüksek riski bulunan on binin üzerinde hasta 60mg/gün raloksifen alan ve almayan iki grup olarak medyan 5.6 yıl izlendi. Raloksifen kolunda kardiyovasküler olaylarda azalma saptanmazken İnvaziv meme kanseri insidansında %44 azalma bildirildi. ER (-) olgularda değişiklik yaratmamasına rağmen ER (+) olanlarda invaziv meme kanseri sıklığında %55 azalma olduğu bildirilmiştir.[101]

Diğer bir çalışma ise "Study of Tamoxifen and Raloksifen Trial (STAR)"'dır.[105] Kuzey Amerika'da 200 merkezin katıldığı bu çalışmaya 19747 hasta alınmıştır. Hastalar her iki ilaç koluna rastgele dağıtılmıştır. 20 mg/gün tamoksifen veya 60 mg/gün raloksifen kullanmışlardır. Medyan 3.2 yıl tedavi ile tamoksifen kolunda 163, raloksifen kolunda 168 invaziv meme kanseri saptandı. İnsidans %0.43'e karşın %0.44 iken RR=1.02 (%95 CI 0.82-1.28) idi. Yetmiş iki ay boyunca kumilatif insidans tamoksifen grubunda %0.25 raloksifen grubunda ise %0.248 idi. Meme kanseri için 5 yıl öngörülen risk, Gail modeli ile incelendiğinde her iki ilacın etkileri arasında fark saptanmamıştır. Ancak noninvaziv meme kanseri olgusu tamoksifen kolunda 57 vaka, raloksifen kolunda ise 80 vaka idi. Altı yılda kumilatif insidans, raloksifen kolunda %1.16 tamoksifen kolunda ise %0.81 idi.[8,107]

Diğer SERM'ler

Bunlardan bir tanesi 8556 osteoporozlu kadında 0.5 mg/kg yada 0.25 mg/kg dozunda kullanılan lazofofoksifendir. Bu hastalarda bu ilaçlar osteoporoz riskini azaltırken, 0.5 mg/gün kolunda meme kanseri riskini azalttığı (HR 5 0.15; 95% CI 0.04-0.50) gösterilmiştir.[108] Diğer üzerinde çalışılan SERM "the Generations Trial" 'da kullanılan arzoksifendir. Postmenopozal 9254 osteoporoz saptanan kadının katıldığı çalışmada 20 mg/gün dozunda kullanılan ilaç kolunda 22 meme kanserine karşın plasebo kolunda 53 meme kanseri ile karşılaşıldığı bildirilmiştir (HR 5 0.14; 95% CI 0.25-0.68, P<.001).[109]

Aromataz İnhibitörleri

Tamoksifen hem güvenilirliği hem de etkinliğindeki yetersizlik gibi çok çeşitli nedenlerden dolayı meme kanseri insidansını azaltmak için ideal bir ajan değildir. Raloksifen de pek çok postmenopozal kadın için kabul edilebilir bir alternatifse de o da ideal değildir. Bu nedenle çok sayıda ajan üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Postmenopozal kadınlarda östrojenin esas kaynağı, adrenal bezden salınan androstenedionun periferde aromataz enziminin de kullanıldığı bir kimyasal olay ile ostrojene dönüştürülmesidir.[110] Bu aşamada kullanılan aromataz inhibitörleri aromatazı inaktive ya da inhibe ederek plazma östrojen düzeyini düşürürler. Premenopozal kadınlarda yüksek düzeydeki androstenedion östrojen sentezinin tamamen bloke edilemediği durumlarda enzim kompleksindeki aromataz inhibitörleri ile yarışa girer ve östrojen düzeyinin başta düşmesi refleks olarak gonodotropin düzeyinde artışa neden olur. Anastrozol ve letrozol reversible, steroid olmayan exemestan ise irreversible steroid inhibitörlerdir. "Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) " çalışmasına 9366 hasta dahil edilmişti.[111,112] Medyan 33 aylık ilk takipte hastalıksız sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Anastrozol ile tamoksifende görülen komplikasyonlar daha az görülmüş sadece kas iskelet sistemi ile ilgili yakınmalar bildirilmiştir. Aromataz inhibitörü kullanılan grupta kontrolateral memede kanser oranı tamoksifene göre %58 daha az görülmüştür. Bu çalışmanın 47 ve 100. ay sonuçlarında anastrozol daha iyi olarak değerlendirilmiştir; ancak kontrolateral memede kanser riskinde azalma %40 olarak belirlenmiştir.[113] Letrozolun olarak kullanıldığı MA-17 çalışması ile yeni primer kontrolateral meme kanseri gelişimi riski için %46 azalma elde edilmiştir.[114] Aromataz inhibitörleri Amerika Birleşik Devletleri'nde halen kimyasal koruma için onaylanmamakla birlikte ExCel ve IBIS-II çalışması ile kimyasal korunmada kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmaktadır. Exemestanın kullanıldığı "North American MAP3 veya ExCel" çalışmasında ve anastrozol kullanılan IBIS II çalışmasında ise anastrozol yüksek riskli hastalarda kimyasal koruma için plasebo ile karşılaştırılmıştır.[115] Aromataz inhibitörü letrozol ile raloksifen'in karşılaştırılmak istendiği tek çalışma olan NSBAP-P4 için gerekli fon sağlanamadığından çalışma yürütülememiştir.[116] Halen süren bu çalışmalar tamamlanıncaya kadar postmenopozal ka-

dınlarda dahi aromataz inhibitörleri kimyasal koruma için önerilecek ajan durumunda görünmemektedir.

Aspirin

COX-2 inhibisyonu ile nonsteroid antiinflamatuvarların polip oluşumunu engelleyerek kolon kanserlerinde koruyucu etkisi olduğu bilindiği için, benzer etkinin meme kanserlerinde de olup olamayacağı düşünülmüştür. 2001 yılında 6 kohort ve 8 vaka kontrol çalışmasının irdelendiği bir meta analiz ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların meme kanseri riskini %20'ye kadar azaltabileceği iddia edilmiştir.[117] Ancak aynı meta analizde altı prospektif çalışmadan bir olan "Nurses Health Study"; nonsteroid antiinflamatuvarların meme kanserinde koruyucu olmadığını göstermiştir.[118] Bu meta-analizden sonra yayınlanan yedinci kohort çalışma sonuçları, aspirin ve diğer nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı ile rölatif riskin %80 olduğu bildirilmişse de bunun 50 yaş üstü kadınların oluşturduğu alt gruptaki etkisi ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür.[119] Bu sırada düşük doz günlük aspirin kullanımı pek çok sağlık problemi için koruyucu iken, bu konuda bir kanıt ortaya konamamıştır.[120]

Statinler

Statinler kolesterol düşürücü ajan olarak kullanılmaktadır. Statinlerin pek çok kanser türünde kemopreventif potansiyeli olduğu ileri sürülmüştür.[121] Çoğu retrospektif olan çalışmalarda statinlerin meme kanseri insidansını düşürdüğü gösterilmişse de doz, süre ve tip açısından analiz yapıp değerlendirmek zordur. Hatta bazı yayınlarda statin kullanımı ile meme kanseri riskinin arttığı düşünülmektedir. Bir meta analizde statinlerin meme kanseri riskini etkilediğine dair kanıt olmadığı iddia edilmiştir.[122] "Women's Health Initiative" çalışmasının verileri statinler sayesinde daha düşük meme kanseri insidansının söz konusu olduğuna işaret etmiştir.[123] Bu arada "Nurses Health Study"'ye ait retrospektif veriler statin kullanımının meme kanseri riskinde değişiklik yapmadığını göstermiştir.[124] Laboratuvar çalışmalarında antikanser etkileri olduğu gösterilse de randomize plasebo kontrollü çalışmalar yapılıp tamamlanıncaya kadar meme kanserine karşı koruyucu olarak önerilemez.

Retinoidler

Meme kanserine karşı klinik çalışmalarda en çok kullanılan retinoid olan fenretinid bir apopitozis indükleyici etkiye sahiptir. Bir İtalyan çalışmasında fenretinid ile 40 yaşından genç hastalarda risk azalması tanımlanırken, 55 yaşın üzerindeki hastalarda bu durumun söz konusu olmadığı bildirilmiştir. Diğer organlarda kanser, uzak metastaz ve sağkalımda farklılık sağlanmadı. Fenretinid postmenopozal kadınlarda ikinci meme kanserinde anlamlı azalmaya yol açmaktadır.[125] Retinoid X reseptör selektif retinoidler östrojen reseptörü negatif meme kanserini önlemede daha etkili ve tolere edilebilir ajanlardır.[126]

HEDEF ORGANIN ORTADAN KALDIRILMASI YOLU İLE KORUNMA

Yüksek riskli hastalarda profilaktik mastektomi ve profilaktik ooferektomi ilk kez 20. yüzyılın son çeyreğinde tartışılmaya başlanmıştır.[127,128] Tüm dünyada yaygın olarak "profilaktik mastektomi" terimi kullanılıyor olsa da meme kanseri riskini azaltmak için hedef organ olan memeyi ortadan kaldırmaya yönelik yapılan operasyon "risk azaltıcı mastektomi" olarak tanımlanmalıdır. Bu meme kanseri riski yüksek hastalarda bilateral risk azaltıcı mastektomi ve bir memesinde kanser olan hastalarda karşı memeye yönelik yapılan risk azaltıcı mastektomi olarak iki şekilde uygulanmaktadır. BRCA1/2 taşıyıcıları ve diğer yüksek risk altında olan kadınlarda risk azaltıcı cerrahi önemli bir opsiyondur. Bilateral risk azaltıcı mastektomi meme kanseri saptanmayan yüksek risk altında olan kadınlarda önerilirken; bir memesinde kanser saptanan yüksek riskli meme kanserinin iki taraflı olabileceği düşünülen kadınlarda karşı meme için risk azaltıcı mastektomi yapılması bir opsiyon olarak kabul görmüştür.[129] Ayrıca bilateral risk azaltıcı ooferektomi ise, hem over hem de meme kanseri riskini azaltmak için yapılabilir. Bu kısımda bu konuları irdeleyeceğiz.

Risk Azaltıcı Mastektomi

Risk belirlemesi yapılmayan bir grupta profilaktik mastektomi spesmeninde %5'e varan oranda okkült kanser odaklarına rastlanmıştır.[130] Meme kanseri dışında bir nedenden ölen genç ve orta yaş kadınlarda yapılan otopsilerde %20 okkült kansere rastlanmıştır.[131] Bu nedenle herediter meme kanseri riski yüksek olan kadınların bir kısmı taramaya alternatif olarak ya da taramaya ek olarak önleyici girişimleri seçebilir. Meme kanserini önlemek için çok radikal bir yaklaşım gibi görünse de meme kanseri riski yüksek olan ailelere mensup kişilerde risk azaltıcı bilateral mastektomi düşünülebilir bir seçenektir. Ancak işe yarayacak bir yöntem midir? Hasta tarafından kabul edilebilir bir yöntem midir? Hekim tarafından önerilen bir yöntem midir? Sosyal güvenlik kurumu işlemin masrafını karşılar mı? Gerçekten morbidite ve mortaliteyi azaltır mı? gibi sorular nedeniyle halen risk azaltıcı mastektomi yine de tartışmalı bir konudur. Profilaktik mastektomi yapılan hayvanlarda meme tümörüne rastlanabilmektedir ve risk azalması ne kadar doku çıkarıldığı ile ilişkili değildir.[132,133] Meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılanlarda rezidü meme dokusu daha çok aksilla ve pektoral faysa arkasında kalmaktadır.[134] Koruma amaçlı yapılacak cerrahide meme başı ve areola dahil aksillaya uzanan tüm meme dokusu-

nun çıkarılması önerilmektedir. Burada aksiler lenf bezlerinin çıkarılması uygun bir yaklaşım değildir ve önerilmez. Basit mastektomi ile implant yada miyokütan flep kullanılıp erken rekonstrüksiyon yapılabilir. Son zamanlarda meme başının korunduğu cerrahi yaklaşım üzerinde durulmaya başlanmıştır.[135] Basit mastektomiye göre meme başı areola kompleksi altında, deri flepleri altında ve aksillada daha fazla glandüler doku kalabildiği için subkütan mastektominin koruma amaçlı girişim olmadığı iddia edilmektedir.[136] Bu nedenle subkütan mastektomi sonrası yeni primer odakların olma olasılığı nedeniyle ve uzun dönem sonuçları elde edilemediği için halen tartışmalı bir yaklaşım olmaya devam etmektedir.[137]

Risk azaltıcı bilateral mastektomi için kesin endikasyonlar söz konusu değildir. Yakın izlem ve mamografik takip yüksek riskli hastalarda dahi önemli bir seçenek olup, önemli bir grubu cerrahinin riskinden koruması avantaj olarak kabul edilebilir. Ancak yakın takibe rağmen yükse riskli hastalarda ileri evre tümörler ile karşılaşılabilmektedir. Bu yüzden risk azaltıcı mastektomi seçeneğinin tercih edilebileceği hastaları belirlemek için "Society of Surgical Oncology" tarafından risk azaltıcı mastektomi endikasyonları özetle şöyle sıralanmıştır.[138]

1. BRCA1 ve BRCA2 geni veya diğer genetik yatkınlık sağlayan genlerde mutasyonu olanlar,
2. Mutasyon gösterilemeyen ancak ailesel yatkınlığı olanlar,
3. Histolojik bazı risk faktörleri olanlar,
4. Takip güçlüğü olanlar.

Hartmann ve arkadaşlarının BRCA1 ve BRCA2 taşıyıcıları ve güçlü aile öyküsü olan kadınlarda yaptıkları bir çalışmada mortalitede %94 düşüş ve meme kanseri riskinde "yüksek risk grubunda %90-94; orta derece risk grubunda %89.5 azalma saptanmıştır. Meme kanseri gelişen olgular subkütan mastektomi yapılan grupta olup, total mastektomi yapılanlarda tümör ile karşılaşılmamıştır.[137] Bu çalışmacılar, BRCA1 ve BRCA2 geni mutasyonu taşıyanlarda risk azaltıcı mastektominin %85-100 arasında risk azalmasına neden olarak daha etkin olduğunu sonraki diğer bir çalışmalarında göstermişlerdir.[139] Mutasyon söz konusu olan hastalarda risk azaltıcı mastektominin rolünün araştırıldığı Meijers ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmaya dahil ettikleri hastalarda hiç ölüm olmaması nedeni ile bu yaklaşımın meme kanserini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.[140] "Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group (PROSE)" çalışmasında mutasyonu olan hastalarda medyan 6.4 yıllık izlem sonrası cerrahi kolundaki 105 hastanın 2 tanesinde (%1.9) kanser görülürken cerrahi yapılmayan 378 hastanın 184'ünde (%48.7) meme kanseri geliştiği gösterilmiştir.[141] Bir başka çalışmada ise bilinen genetik mutasyonu olan ya da herediter meme kanseri riski olan 358 hastaya deri koruyucu mastektomi ve derhal rekonstrüksiyon yapılıp medyan 4.5 yıl izlenmiştir. Böyle bir cerrahi girişim yapılan, öncesinde kanser saptanmayan bir olguda metastatik meme kanseri geliştiği bildirilmiştir. Bu olgularda mastektomi spesmenleri de detaylı incelendiğinde çalışmaya alınan 358 hastanın 10'unda üç tanesi invaziv kanser olmak üzere okkült odak belirlenmiştir. Bu olguların çalışmanın iki kolunda da eşit olarak dağıldığı gösterilmiştir.[142] Meijers-Heijboer ve arkadaşlarının yukarıda işaret edilen çalışmalarında da çalışmaya dahil edilen 139 hastanın 76 tanesine risk azaltıcı mastektomi yapılırken 63 tanesi izlenmiştir. 2.9 yıllık bir takip ile ameliyat grubunda meme kanseri saptanmaz iken, ameliyat yapılmayan grupta ise ortalama 3 yıllık takip sonucunda sekiz meme kanseri geliştiği gösterilmiştir.[140] Her iki grup karşılaştırıldığında; mastektomi grubunda premenopozal ooferektomi yapılanlarda izlem grubuna göre olası koruyucu etkisinin daha fazla olduğu iddia edilmiştir.[143] Araştırmacılar yüksek risk grubunda olup regüler izlemi tercih edenlerin %25'inde on yıl içinde meme kanseri gelişeceğini iddia etmektedir.[140] Bu gruptaki olguların %10-20'sinin ise 20 yıl içinde bu hastalıktan öleceği özellikle %35-50'sinin uzak organ metastazı ile kaybedilebileceği iddia edilmiştir.[144,145] Dolayısı ile böyle gen mutasyonu olan ancak izlemi tercih edenlerde daha iyi görüntüleme teknikleri ile daha sık tarama önerilmektedir.[140]

Risk azaltıcı mastektomi ve implant kullanılarak rekonstrüksiyon yapılan olgularda, erken postoperatif komplikasyonlar, kozmezis ile ilgili sorunlar nedeni ile %34-49 oranında ikinci operasyona gereksinim duyulduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir.[146,147] Bir memesinde kanser saptanan hastalarda çoğunlukla hastalıklı memeye yapılacak girişim karşı memeye yapılacak girişimi de belirler. Ya her iki tarafa da mastektomi ve eş zamanlı rekonstrüksiyon yada hasta tarafın tedavisi bittikten sonra oraya rekonstrüksiyon yapılacağı zaman karşı memeye mastektomi ve rekonstrüksiyon yapılır. Karşı memeye risk azaltıcı mastektomi sınırlı bir hasta grubuna önerilmelidir. Bu hastalar güçlü aile öyküsü olan ya da karşı memede prekanseröz lezyonu ya da mamografide yüksek riske işaret eden bulgular olan genç, hayatı tehdit eden başka sağlık sorunu olmayan erken evre kanseri olan hastalarda düşünülmelidir.[148] İki çalışmada kontrolateral mastektomi sonrası 15 yıllık izlem neticesinde mortalitede anlamlı azalma ve sağkalım avantajı bildirilmiştir.[149,150] Oysa diğer bir çalışmada 5 yıl sonunda sağkalımın değişmediği iddia edilmiştir.[151] Mc Donnell ve arkadaşları, karşı memeye risk azaltıcı mastektomi yapmanın premenopozal kadınlarda %96, postmenopozal olanlarda ise %94.4 oranında meme kanserini azalttığını bildirmişlerdir.[152]

Bilateral Risk Azaltıcı Salpingo-Ooforektomi

Çok sayıda çalışmada BRCA1 ve BRCA2 genlerinde mutasyon olan ve risk azaltıcı salpingo-ooferektomi yapılan hastalarda bu girişimin meme kanseri riskini azaltıcı etkisi araştırılmıştır.[19,153,154]

Bir çalışmada BRCA1 gen mutasyonu olan kadınlarda bilateral ooferektomi yapılarak hormonal teması azaltmak sureti ile bu tip yüksek riskli bir grupta riskin azaltılıp azaltılamayacağı test edilmiştir. Bu çalışmada anlamlı risk azalması olduğu bildirilince, araştırmacılar bu etkinin over kaynaklı hormonlara maruz kalmama ile ilgili olduğunu iddia etmişlerdir.[143] Aynı yazarlar bir başka çalışmalarında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu saptadıkları 551 hastayı sırası ile 259 ooferektomi yapılan ve 292 kontrol grubu olarak ayırmak sureti ile iki kola ayırarak izlemişlerdir. Sekiz yıllık izlem neticesinde, kontrol grubunda 142, ooferektomi grubunda ise 99 meme kanseri olgusu ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir.[153] Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde yapılan bir prospektif çalışmada BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan 170 hastanın medyan 2 yıllık izlemi sonrası ooferektomi yapılan grupta 98 hastanın üçünde ve izlemi tercih eden 72 hastanın 8 tanesinde meme kanseri ile karşılaşıldığı ve bununda istatistiki olarak anlamlı bir fark yarattığı bildirilmiştir.[19] Bu çalışmada Kaplan-Meier analizi ve Cox metodu kullanıldığında kanserlerin salpingo-ooferektomi grubunda daha geç ortaya çıktığı gösterilmiştir. Kauff ve arkadaşlarının daha yeni bir çalışmasında risk azaltıcı bilateral salpingo ooferektominin BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyanlar arasında dahi meme ve jinekolojik kanserlere karşı farklı oranlarda koruyucu olabileceği ve olguların spesifik gen mutasyonuna göre sınıflandırılarak değerlendirilmesi gerektiği iddia edilmiştir.[155] Bu çalışmada 368 BRCA1 mutasyonu olan hastada %72 risk azalması olduğu halde 229 hastadan oluşan BRCA2 grubunda ise %39 risk azalması saptanmıştır. Bir başka çalışmada meme kanseri gelişen 1439 BRCA1 ve 2 mutasyonu olan hasta ile kanser gelişmemiş ancak mutasyon olan 1866 hasta incelendiğinde öncesine ait ooferektomi öyküsü olan hastalardan BRCA1 grubunda %56 risk azalmasına karşın BRCA2 mutasyonu olan grupta %46 risk azalması olduğu bildirilmiştir.[156] Bu arada risk azaltıcı bilateral ooferektomi yapılanlarda zamanla depresyon, osteoporoz, çarpıntı, konstipasyon, kardiyovasküler sorunlar ve buna bağlı mortalitede artış olabileceği de iddia edilmiştir.[155]

KAYNAKLAR

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009. www.nccn.org
2. King MC, Marks JH, Mandel JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 .Science 2003; 302:643-46.
3. Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer. JAMA 1993; 270:338.
4. Spicer DV, Pike MC. Sex steroids and breast cancer prevention. Monogr Natl Cancer Inst 1994; 16:139-147.
5. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. The menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst.1972; 48:605-613.
6. Ries LAG, Eisner MP, Kasary CL (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999 Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2002.
7. Lambe M, Hsieh CC, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO.. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. N Engl J Med 1994; 331:5-9.
8. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1879-1886.
9. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 1995; 87:190-197.
10. Janerich DT, Hoff MB. Evidence for a crossover in breast cancer risk factors. Am J Epidemiol 1982; 116:737-742.
11. Russo J, Russo IH, van Zwieten MJ, et al. Classification of neoplastic and non-neoplastic lesions of the rat mammary gland. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD (Eds). Integument and Mammary Glands of Laboratory Animals, Berlin, Springer-Verlag, 1989, pp.275-304.
12. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3:353-364.
13. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. N Engl J Med 1994; 330:81-87.
14. Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J. Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. Am J Epidemiol 1985; 12:664-674.
15. Dao TL, Bocl FG, Greiner MJ. Mammary carcinogenesis by 3-methyl cholanthrene. II. Inhibitory effect of pregnancy and lactation on tumor induction. J Natl Cancer Inst 1960; 25:991-1003.
16. Spicer DV, Urskin G, Parisky YR, Pearce JG, Shoupe D, Pike A, et al. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 431-436.
17. Meijer WJ, van Lindert ACM. Prophylactic oophorectomy. Eur J Obstet Gynecol Report Biol 1992; 47:59-65.
18. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. Int J Cancer 1997; 70:150-154.
19. Kauff ND, Satagopan JM, Rabson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk reducing salpingooophorectomy women with a BRCA1 or BRCA3 mutation. N Eng J Med 2002; 346:1609-1615.
20. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 1992; 18:1-29.
21. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. Ne Eng J Med 1995; 333:276-282.
22. Howe GR. Dietary fat and breast cancer risks. Cancer 1994; 74: 1078-1084.

23. Etkind PR, Qiu L, Lumb K. Dietary fat: Gene expression and mammary tumorigenesis. Nutr Cancer 1995; 24:13-21.
24. Welsch MA, Cohen LA, Welsch CW. Inhibition of growth of human breast carcinoma xenografts by energy expenditure via voluntary exercise in athymic mice fed a high fat diet. Nutr Cancer 1995; 23:309-318.
25. Welsch CW. Interrelationship between dietary lipids and calories and experimental mammary gland tumorigenesis. Cancer 1994; 74: 1055-1062.
26. Cohen LA, Thompson DO, Chio K, Karmali RA, Rose DP. Dietary fat and mammary cancer. II. Modulation of serum and lipid tumor composition and tumor prostaglandin by different dietary fats: Association with tumor incidence patterns. J Natl Cancer Inst 1986; 77:43-51.
27. Trichopoulous A, Toupadaki N, Tzonou A, Katsouyanni K, Manousos O, Kada E, et al. The macronutrient composition of the Greek diet: Estimates derived from six case control studies. Eur J Clin Nutr 1993; 47:549-558.
28. Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S.Soy intake and cancer risk: A review of the in vitro and in vivo data. Nutr Cancer 1994; 21:113-131.
29. Lee HP, Gourley L, Duffy SE, Estéve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. Lancet 1991; 337:1197-1200.
30. Yamamota S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Japan Public Health Center-based protective study on cancer and cardiovascular disease group. J Natl Cancer Inst 2003; 95:906-913.
31. Cohen LA, Kendall ME, Zang E, Meschter C, Rose DP. Modulation of N-Nitrosomethylurea-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. J Natl Cancer Inst 1991; 83:496-501.
32. Howe GR; Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. J Natl Cancer Inst 1990; 82:561-569.
33. Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, Manson JE, Spiegelman D, et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8 year follows up. JAMA 1992; 268:2037-2044.
34. Goldin BR, Woods MN, Spiegelman DL, Longcope C, Morrill-LaBrode A, Dwyer JT, et al. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. Cancer 1994; 74:1125-1131.
35. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Woods MN, Dwyer JT, Conlon T, et al. The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. Am J Nutr 1986; 44:945-953.
36. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1079-1085.
37. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 1992;18:1-29.
38. Bala DV, Patel DD, Duff SW, Cherman S, Patel PS, Trivedi J, et al. Role of dietary intake and biomarkers in risk of breast cancer: A case control study. Asian Pac J Cancer Prev 2001; 2:123-130.
39. Moon RC; MvCormick DL, Mehta RG. Inhibition of carcinogenesis by retinoid. Cancer Res 1983; 42:2469S-2475S.
40. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States. A hypothesis involving exposure to solar irradiation. Prev Med 1990; 19:614-622.
41. Jacobson EA, James KA, Newmark HL, et al Effects of dietary fat, calcium, and vitamin D on growth and mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenzanthracene in female Sprague-Dawley rats. Cancer Res 1989, 49:6300-6303.
42. Prianov G, Calston KW. Interactions of vitamin D analogue CB1093, TNF alpha and ceramide on breast cancer cell apoptosis. Mol Cell Endocrinol 2001; 172:69-78.
43. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of moderate alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. J Natl Cancer Inst 1993; 85:722-727.
44. Schatzkin A, Longnecker MP. Alcohol and breast cancer: Where are we now and where do w ego from here? Cancer 1994; 74:1101-1110.
45. Kelsey JL, Berkowitz GS, Breast cancer epidemiology. Cancer Res 1988; 48:5615-5623.
46. Wasserman L, Flatt SW, Natarajan L, Laughlin G, Matusalem M, Faerber S, et al. Correlates of obesity in postmenopausal women with breast cancer: Comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28:49-56.
47. Willet WC. Dietary fat and breast cancer. Toxicol Sci 1999; 52:127-146.
48. Calle EE, Rodriquez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N Eng J Med 2003; 348:1625-1638.
49. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1403-1408.
50. Dirx M, Voorips L, Goldbhon R, vandenBrandt P. Baseline recreational physical activity, history of sports participation and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. Cancer 2001; 92:1638-1649.
51. Bonen A, Long WY, MacIntyre KP, Neil R, McGrail JC, Belcastro AN. Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone and estradiol. Eur J Appl Physiol 1979; 42:15-23.
52. Ellison PT, Larger C. Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. Am J Obstet Gynecol 1986; 143:1000-1003.
53. Bernstein L, Ross RK, Lobo RA, Hanisch R, Krailo MD, Henderson BE. The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: Implications for breast cancer prevention. Br J Cancer 1987; 55:681-685.
54. Russel JB, Mitchell D, Musey PI, Collins DC. The relationship of exercise to anovulatory cycles in female athletes. Hormonal and physical characteristics. Obstet Gynecol 1984; 63:452-456.
55. Powel KE, Casperson CJ, Koplan JP, Ford ES. Physical activity and chronic diseases. Am J Clin Nutr 1989;49:999-1006.
56. Stenfeld B. Cancer and protective effect of physical activity: The epidemiologic evidence. Med Sci Sports Med 1992; 24: 1195-1209.
57. Levi F, LaVecchia C, Negri E. Selected physical activities and the risk of endometrial cancer. Br J Cancer 1993; 67:846-851.

58. Loomis DP, Savitz DA, Ananth CV. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. J Natl Cancer Inst 1994; 86:921-925.
59. Guenel P, Rasmah P, Anderson JD, Lynge E. Incidence of cancer in persons with occupational exposure to electromagnetic fields in Denmark. Br J Ind Med 1993; 50:758-764.
60. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. N Eng J Med 1989; 321:1285-1289.
61. Tokunaga M, Lind LE, Yamamato T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. Radiat Res 1987; 112:243-272.
62. Fletcher SW, Black W, Haris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of international Workshop on Screening for Breast Cancer . J Natl Cancer Inst 1993; 85:1644-56.
63. Swift M. Ionizing radiation, breast cancer, and ataxia-telangiectasia. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1571-1572.
64. Meyn MS. Ataxia-telangiectasia and cellular responses to DNA damage. Cancer Res 1995:55:5991-6001.
65. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention of cancer. Carcinogenesis 2000; 21:525-530.
66. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2:537-543.
67. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer e4pidemiology. Cancer Res 1988; 48:5615-5623.
68. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. Science 1993; 259:633-638.
69. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande T. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. Cancer Res 1982; 42:3232-3239.
70. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators: Mechanisms of action and application to clinical practice. N Eng J Med 2003; 348:618-629.
71. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. Ann Intern med 1999; 20:253-278.
72. Cumming SR, Eckert S, Krueger KA. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. JAMA 1999; 281:2198
73. Early Breast Cancer Trialists' Colloborative Group. Tamoxifen for early stage breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 351:1451-1467.
74. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Cummings SR, Vogt MT, Weissfeld JL, et al Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: The study of osteoporotic fractures. JAMA 1996; 276:1404-1408.
75. Palomares MR, Machia JRB, Lehman CD, Daling JR, McTiernan A. Mammographic density correlation with Gail model breast cancer risk estimates and component risk factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1324-1330.
76. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Down regulation of transfoming growth factor alpha by tamoxifen in human breast cancer. Cancer 1993; 72:131-136.
77. Butta A, Maclennan K, Flanders KC, Sacks NP, Smith I, McKinna A, et al. Induction of transforming growth factor beta 1in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. Cancer res 1992; 52:4261-64.
78. Murphy LC, Sutherland RL. Antitumor activity of clomiphene analogs in vitro: Relationship to affinity fort he estrogen receptor and another high affinity fort he estrogen receptor and another high affinity antiestrogen-binding site JCEM 1983; 57:373-379.
79. Jordan VC, Fritz NF, Tormey DC. Long term adjuvant therapy with tamoxifen: Effects on sex hormone binding globulin and antithrombin III. Cancer Res 1987; 47:4517-19.
80. Berry J, Green BJ, Matheson DS. Modulation of natural killer cell activity by tamoxifen in stage I postmenopausal breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23:517-520.
81. Pollak MN, Huymh HT, Lefebre SP. Tamoxifen reduces serum insulin like growth factor I (IGF-I). Breast Cancer Res Treat 1992; 22:91.
82. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-1388
83. Powles T, Ecles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer: The Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. Lancet 1998; 352:98-101.
84. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary finding from the Italian randomized trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet 1998; 352:93-97.
85. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomized prevention trial. Lancet 2002; 360:817-24.
86. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. Lancet 2003; 361:296-300.
87. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1652-1662.
88. Powles TJ. The Royal Marsden Hospital(RMH) trial : key points and remaining questions. Ann NY Acad Sci 2001;949:109-112.
89. Powles TJ. Twenty-Year follow up of The Royal Marsden Randomized, Doubled Blinded Tamoxifen Breast cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2007; 99:283-90.
90. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchinni V, Rotmensz N, Boyle P. Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomized women. Lancet 2002; 359:1122-1124.
91. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone dependent breast cancer in high risk women. J Natl Cancer Inst 2003; 95:160-65.
92. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, Collyar DE, Cummings SR, Vogel VG 3rd, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibitors. J Clin Oncol 2002; 20:296-300.
93. Levine M, Moutquin JM, Walton R, Feightner J. Chemoprevention of breast cancer :A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. CMAJ 2001; 164:1681-1690.

94. NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guideline. The complete Library of NCCN Oncology Practice Guidelines. Rockledge PA. National Comprehensive Cancer Network, 2002. Available at www.nccn.org
95. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: Implications for risk prediction. Cancer 1994; 73:643-651.
96. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: A report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Clin Oncol 1999; 17:2659-2669.
97. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the risk and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1829-1846.
98. Etkind PR, Sparano JA. Prevention of Breast Cancer.In:Roses DF (ed).Breast Cancer 2nd Ed.Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005, pp.58-73.
99. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 or BRCA2 mutations: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (P-1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001; 286:2251-2256.
100. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet 2000; 356:1876-1881.
101. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Raloxifene Use for the Hearth (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Eng J Med 2006; 355:125-137.
102. Cummings SR; Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. JAMA 1999; 281:2189-2197.
103. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene. 4-year results from the MORE trial. Breast Cancer Res Treat 2001; 65:125-134.
104. Martino S, Cauley JA, Barreett-Connar E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1751-1761
105. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006; 295:2727-2741.
106. Mershon J, Yeo A, Qu Y. Cumulative effects of raloxifene on the incidence of breast cancer over 8 years in postmenopausal women with osteoporosis. San Antonio Breast Cancer Symposium2007. Breast Cancer Res Treat 2007; 106(Suppl1): S180.
107. Gail MH, Constattino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93:334-335.
108. LaCroix AZ, Cummings SR, Delmas P, et al. Effects of 5 years of treatment with lasofoxifene on incidence of breast cancer in older women [abstract 11]. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio (TX), December 11, 2008, General Session I. Cancer Res 2009;69:11.
109. Powles T, Diem S, Wickerham L, et al. Effects of arzoxifene on breast cancer incidence in postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass[abstract 51]. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio (TX),December 11, 2009, General Session IV.
110. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase cytochrome P450 , the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. Endocr Rev 1994; 15:342-355.
111. Baum M, Buzdar A, Cuzik M, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early stage breast cancer.: results of the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer 2003; 98:1802-1810.
112. Howel A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365:60-62.
113. The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer:100 month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9:45-53.
114. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrazole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349:1793-1802.
115. Goss PE, Strasser-Weippl K. Aromatase inhibitors for chemoprevention. Best Practice res Clin Endocrinol Metabol 2004; 18:113-130.
116. Rastogi P, Lo SS, Vogel VG. Chemoprevention In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M,Osborne CK (Eds.) Clinical aspects.Disease of The Breast 4th ed. Lippincott Williams &Wilkins.,New York, 2010, PP.302-319.
117. Khuder SA, Mutgi AB. Breast Cancer and NSAID use: a meta-analysis. Br J Cancer 2001, 84:1188-92
118. Egan KM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Rosner BA, Colditz GA. Prospective study of regular aspirin use and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996, 88:988-93
119. Johnson TW, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatorry drug use with breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev2002; 11:1586-91
120. Eliassen AH, Chen WY, Spiegelman D, Willett WC, Hunter DJ, Hankinson SE. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and risk of breast cancer among premenopausal women in the Nurses' Health Study II. Arch Intern Med. 2009 Jan 26;169(2):115-21.
121. Vogel VG. Can statin therapy reduce the risk of breast cancer? J Clin Oncol 2005;23:8553-8555.
122. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. J Clin Oncol 2005;23:8606-8612.
123. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL,et al. Statin use and breast cancer:

prospective results from the Women's Health Initiative. J Natl Cancer Inst 2006;98:700-707.
124. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. Arch Intern Med 2005;165:2264-227
125. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, Formelli F, Camerini T, Miceli R, et al. Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. Ann Oncol 2006;17:1065-1071.
126. Li Y, Zhang Y, Hill J, Shen Q, Kim HT, Xu X, et al. The rexinoid LG100268 prevents the development of preinvasive and invasive estrogen receptor-negative tumors in MMTV-erbB2 mice. Clin Cancer Res 2007;13:6224-6231.
127. Lynch HT, Krush AJ. Genetic predictability in breast cancer risk: Surgical implications. Arch Surg 1971; 103:84-88
128. Lynch HT, Lynch PM, Albano WA, Edney J, Organ CH, Lynch JF. Hereditary cancer: Ascertainment and management. CA Cancer J Clin 1979; 29:216-232.
129. Haris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: Risk to the contralateral breast. J Natl Cancer Inst 60:955-960.
130. Penisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: A final statistical analysis of 1500 patients. Aesthetic Plast Surg 1989; 13:15-21
131. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA.. Breast cancer and atypia among young and middle aged women. A study of 110 medicolegal autopsies. Br J Cancer 1987; 56:814-19.
132. Nelson H, Miller SH, Buck D, Demuth RJ, Fletcher WS, Buehler P.. Effectiveness of prophylactic mastectomy in the prevention of breast carcinomas in C3H mice. Plast Reconstr Surg 1989; 83:662-669.
133. Jackson CF, Palmquist M, Swanson J, Wong J, Miller SH, Demuth RJ, et al. The effectiveness of prophylactic subcutaneous mastectomy in Sprague-Dawley rats induced with 7,12-dimethylbenzathracene. Plast Reconstr Surg 1984; 73:249-255.
134. Temple WJ, Lindsay RL, Magi E. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. Am J Surg 1991; 161:413-415.
135. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction. Oncologic or technical problem? J Am Coll Surg 2006; 203:704-14.
136. Bilimoria MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: Evaluation and management strategies. CA Cancer J Clin 1995; 45:263-278.
137. Hartman LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Eng J med 1999; 340:77-84.
138. Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A, Kuerer H, Leitch AM, Morrow M.. Society of Surgical Oncology: Position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council. March 2007, Ann Surg Oncol 2007; 14:2425-27.
139. Hartman LC, Sellers TA, Schaid DJ. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1633-37.
140. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. N Eng J Med 2001;345:159-164.
141. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22:1055-1062.
142. Hemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. Ann Surg Oncol 2007; 14:3335-3344.
143. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1475-1479.
144. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve CC, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, et al. Survival and tumor characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1. Lancet 1998; 351:31621.
145. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve CC, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC, et al. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. J Clin Oncol 1999; 17:3396-3402.
146. Zion S, Slezak J, Schaid D, et al. Surgical morbidities following bilateral prophylactic mastectomy. ASCO Abstract No: 1730 Category: Health Services. 2000.
147. Gabriel S, Woods J, O'Fallon M, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ 3rd. Complications leading to surgery after breast implantation. N Engl J Med 1997; 336: 677-682
148. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. Eur J Surg Oncol 1999; 25: 584-589.
149. Peralta E, Ellenhorn J, Wagman L, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ.. Contralateral prophylacticmastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. Am J Surg 2000; 180:439-445.
150. Lee JS, Grant CS, Donohue JH, Crotty TB, Harmsen WS, Ilstrup DM.. Arguments against routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. Surgery 995; 118 (4): 640-7.
151. Babiera GV, Lowy AM, Davidson BS, Singletary SE. The role of contralateral prophylacticmastectomy in invasive lobular carcinoma. Breast Journal 1997; 3: 2-6
152. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2001; 19(19): 3938-3943.
153. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346:1616-22
154. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oopherectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005:23:7804-7810.
155. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1 and BRCA2 associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008; 26:1331-1337.
156. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oopherectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : an international case control study. J Clin Oncol 2005; 23:7491-7496.

Bölüm 22 Meme Kanserinde Tarama

Dr. Zafer Cantürk

Fırsatçı veya toplum tabanlı meme kanseri tarama programlarının amacı, hastalığın görülme olasılığı yüksek olanlarla olmayanları ayırmaktır. Ancak tarama yapmak için hastalığın önemli bir sağlık problemi olması, hastalığın asemptomatik olduğu ancak yakalanabileceği bir dönemin olması, erken yakalamanın tedavi açısından avantaj sağlaması, tarama testinin etkili ve doğru, aynı zamanda hastalarca kabul edilebilir bir yöntem olması gerekmektedir. Meme kanseri taraması bu kriterlere uygun bir durumdur. Öte yandan taramaya başlama yaşı, tarama aralıkları ve maliyet halen tartışılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan kanserdir.[1] Ayrıca yaşa özgü insidansta yaş ile artmaktadır. Meme kanseri 25 yaşından önce nadirdir; sonra yavaş yavaş insidans artarken menopozdan sonra hızla artar.[2] Mamografik tarama için önerilen en erken yaş 40'tır.[3]

Lezyonun saptanabildiği preklinik dönem "sojourn" zamanı olarak tanımlanır.[4] Bu süre hastanın özelliklerine ve tümörün histolojisine göre değişmektedir.[161] Ortalama "sojourn" zamanı 40-49 yaş arası 2-2.4 yıl iken 60-69 yaş arası 3.5-4.2 yıldır.[162] Ancak bir tarama programında semptom ortaya çıkmadan önce tarama ile kazanılan zaman ise "lead time" olarak bilinir. Ortalama "sojourn" zamanı tarama aralıklarını belirlemek için önemlidir. Ortalama zaman uzar ise aradaki kanserlerin (interval kanserler) sıklığı artar.[160]

Meme kanseri taraması daha önce saptanamayan hastalığı belirlemek için kadınlarda periyodik olarak,birlikte ya da tek tek yapılan muayene ile görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile sağlanır. Bir tarama programının başarısı randomize kontrollü çalışmalarda istatistiki olarak anlamlı oranda mortaliteyi azaltması ile değerlendirilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada geniş bir hasta grubunda mamografinin erken evre olguları saptamada en duyarlı yöntem olduğu gösterilmiştir.[163] Bugün mamografi tekniklerindeki gelişme lezyonların daha erken dönemde yakalanmasına olanak vermektedir. Dijital mamografinin, konvansiyonel mamografiye göre daha özgül ve duyarlı olduğu bilinmektedir.[159] Mamografi ile atlanan bazı lezyonlar, hem ultrason hem de magnetik rezonans ile ilave tarama yaparak saptanabilmektedir.

Mamografik Tarama

Mamografik tarama için çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta analizler yapılmıştır.[164-172] Bu çalışmalar ile ilgili veriler Tablo 22-1'de özetlenmiştir. Bu çalışmalardan 3 tanesinde mortalitede azalma istatistiki olarak anlamlı idi.[164-166] Kanada'da gerçekleştirilen "Natio-

Tablo 22-1: Mamografik Tarama ile İlgili Meta-Analizler

Çalışma	Yaş	Mamografi Sıklığı (ay)	Mamografik Görüntü Sayısı	Tarama Tekrarı	Takip Süresi (yıl)	Mortalite Azalma (%)
HIP	40-64	12	2	4	18	23
Malmö	45-69	18-24	1-2	5	12	19
Edinburgh	45-64	24	1-2	4	14	29
Two-county	40-74	24	1	4	20	32
Stockholm	40-64	28	1	2	8	20
Gothenburg	39-59	18	2	5	12-13	23
CNBSS1	40-49	12	2	4-5	11-16	-7
CNBSS2	50-59	12	2	4-5	13	-2
UK Age Trial	39-41	12	1	—	10	17

nal Breast Screening Study-2 (NBSS-2)"'de ise mamografinin yararı gösterilememiştir.[171] Bu çalışmalar kullanılan cihazların kalitesinin yetersizliği, çalışmalarda her meme için tek görüntü alınmış olması, hastaların uyumsuzluğu, kontrol gurubu oluşturmadaki başarısızlık, tarama aralıklarındaki uzunluk ve yetersiz tarama tekrarı nedeniyle bugün için beklenen yarara göre daha başarısız sonuçlar göstermektedir.

Yaş Gruplarına Göre Tarama

"Health Insurance Plan of New York (HIP)" çalışması 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalite oranında çalışma grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı fark saptarken; 40-49 yaş grubunda böyle bir fark olmadığını 7-8 yıllık takip sonrası göstermiştir.[164] Bir başka çalışma ile araştırıcılar bu yaş grubunda olup HIP çalışmasına katılan hastalarda %24 mortalite azalması bildirmişlerdir.[173] 1993 yılından beri yukarıda Tablo 22-1'de gösterilen çalışmalar ile ilgili çok sayıda meta analiz yapıldı. 1992 yılında 7 yıllık izlem sonrası "National Breast Screening Study-1 (NBSS-1)" ile 40 49 yaş arası kadınlarda taramanın yararına ait herhangi bir kanıt ortaya konamadı.[171] Bu çalışma dışında tüm çalışmalar için Smart ve arkadaşları 40-49 yaş grubunda mortalitede %23 anlamlı azalma bildirdi.[174] 1996'da İsveç'den yapılan bir randomize olmayan toplum tabanlı çalışma da 7 yıllık sağkalım 50 yaş altı ve üstü kadınlarda karşılaştırıldığında %92'ye karşın %87 olduğu için 50 yaş altında taramayı desteklemiştir.[175] 1997'de yapılan bir meta-analizde ise 40 yaşından itibaren tarama mamografisine tabi tutulan hastalar için NBSS-1'de dahil olmak üzere yukarıdaki çalışmalar incelendiğinde %18, beş İsveç çalışması incelendiğinde %29 mortalite azalması bildirilmiştir.[176] Taramanın 39-49 yaş grubunda gerçekleştirildiği Gothenburg çalışması ile mortalitede %45, 45-49 yaş grubunda yapılan Malmö, İsveç çalışması ile %36 mortalite azalması bildirilmesi yeni meta-analizlere gereksinimini ortadan kaldırmıştır.[177,178]

Yaşlı nüfusun her geçen gün artması ve hastalığın evresine göre sağkalım oranlarının yaşlı grupta daha iyi olmasına rağmen bu yaş grubu herhangi bir randomize kontrollü çalışmaya katılmadığı için taramanın gerçekten yararlı olup olmayacağı kanıta dayalı hale getirilememiştir. Bu hastalarda mamografinin duyarlılığı daha fazla olup, eğer hastanın sağlık durumu ve yaşam beklentisi iyi ise tarama mamografisi 75 yaş ve üstü kadınlara yapılmalıdır.[159,179]

Kılavuzlar ve Risk Temelli Tarama

Tüm kılavuzlar ortalama risk altındaki kadınlarda taramaya başlama yaşını maliyet, yarar-zarar dengesi ve sınırlı kanıt nedeni ile eskiden üzerinde durulan 50 yaş yerine 40 yaş olarak önermektedir. Meme kanserlerinin %0.3'den daha azı 30 yaş öncesi görülürken, %5'den azı 40 yaşından önce saptanmaktadır. Oysa %19'u 40-49 yaşları arasında görülmektedir. Bu yüzden tarama mamografisi erken yaşta meme kanseri gelişme riski olan yüksek riskli kadınlar hariç 40 yaşına kadar çoğu kadına önerilmemektedir.[159] "American Cancer Society (ACS)" her yıl ve "US Preventive Service Task Force (USPSTF)" ise 1-2 yılda bir olacak şekilde regüler mamografik taramaya başlama yaşını 40 yaş olarak önermektedir. ACS bu önerisini 40-49 yaş grubunda "sojourn" zamanının daha kısa ve 12-24 aylık arada görülen kanserlerin daha fazla olmasına dayandırmaktadır[180,181] (Tablo 22-2). 20-39 yaş grubunda tarama için ACS isteğe bağlı olarak kendi kendine muayene ve 3 yılda bir klinik muayene önerirken; National Cancer Institute (NCI), "American College of Radiology (ACR)" ve USPSTF'nin bir önerisi söz konusu değildir. ACS, ve ACR 40 yaşından itibaren yıllık mamografi ve klinik meme muayenesini önerirken, NCI ve USPSTF ortalama riskteki kadınlara 40 yaş sonrası her 1-2 yılda bir mamografi önermektedir. Öte yandan ACS, ACR ve NCI mamografik tarama için sağlıklı kadınlarda üst sınır belirlemezken USPSTF 70 yaş sonrası kullanıma karşı olmak için gerekli kanıt olmaması nedeni ile 70 yaş sonrası sağlıklı kadınlarda tarama mamografisinin sürdürülmesini önermektedir (Tablo 22-2).

Birinci derece akrabalarında premenopozal olarak tanısı konmuş meme ve over kanseri öyküsü gibi güçlü aile öyküsü olan ya da kendisi ya da çok yakın akrabasında meme kanserine yatkınlığa neden olacak genlerde mutasyon olduğu gösterilen yüksek riskli kadınlarda daha sıkı tarama önerilmektedir.[182-184] ACS, BRCA mutasyonu taşıyan ya da birinci derece akrabalarında mutasyon saptanan veya genetik soy ağacı analizi ile yaşam boyu %20 ve üzeri risk taşıyanlarda 30 yaşından itibaren yıllık mamografi ve magnetik rezonans görüntüleme önermektedir. Aynı öneri 30 yaş öncesi toraksa radyoterapi uygulanan ya da diğer yüksek risk faktörleri taşıyanlara da yapılmak-

Tablo 22-2: Meme Kanseri Tarama Kılavuzları

	20-39 Yaş	40 Yaş Üzeri	Tarama Sonlanma Yaşı	Yüksek Risk Grubu
ACR	—	Mamografi/1-2yıl	Üst sınır yok	40 yaş öncesi hekiminin önerisi ile 40 yaş sonrası yıllık mamografi
ACS	KKM-Muayene/3yıl	Mamografi ve muayene/yıl	Üst sınır yok	Hekimi önerisi ile gerekirse 40 yaş öncesi olacak şekilde Mamografi ve gerekirse MR

ACR, American Coolage of Radiology; ACS, American Cancer Society; KKM, kendi kendine muayene.

tadır. Yine yüksek riskli histolojik tanısı olan hastalar (Atipik duktal hiperplazi, Lobüler karsinoma in situ, Duktal karsinoma in situ ve diğerleri) için ise daha yakın izlem önerilmektedir.[184]

Bu yüksek risk kategorisine girmeyen kadınlar için tarama nedeni ile söz konusu olan maliyet artışı, gereksiz biyopsi endikasyonları ve yaratacağı anksiyete gibi riskler ve yararları anlatılarak tarama önerilmelidir.[181,182] Yani hasta meme kanseri riskini, taramanın yararını ve taramanın yaratacağı ekstra zararlar dahil taramadan ne beklendiği konusunda iyice aydınlatıldığında gereksiz olabilecek işlemlerden kaçınmak için; tarama yapılmasını, daha az sıklıkla tarama yapılmasını yada taramaya başlama yaşını ertelemeyi isteyebilir.[185] Bu tercihlerin her birinin ileri evre meme kanseri ile karşılaşma olasılığını rutin tarama yapılan hastalara göre artırdığı unutulmamalıdır. Yaşla görülme riski artan meme kanseri için 50 yaş altı kadınlarda tarama gerekip gerekmediğine karar vermek için kadınların risk faktör profili çıkarılmalıdır. Kırklı yaşlarda önceye ait meme kanseri öyküsü, önceki biyopside atipik duktal hiperplazi çıkmış olması, BRCA1 ve BRCA2 genleri gibi genlerde bilinen mutasyonların olması, anne, kardeş veya kızı gibi birinci derece yakınlarında meme kanseri öyküsü olması yada 45-49 yaşa arası meme hala %75 dens ise düzenli tarama önerilir. Bunların dışında menarş yaşı, önceki meme biyopsisi sayısı ve ilk doğum yaşı dikkate alınarak tarama önerilir.[185] "National Cancer Institute" tarafından geliştirilen bir diğer yöntem ise hastalara kendi risklerini belirlemek için interaktif bir bilgisayar programı sunmaktadır.[186] Yaklaşık 17500 hastalık bir toplum bazlı taramada aile öyküsü, biyopsi geçmişi, menstrüel düzeni, gebelik ve laktasyon öyküsü ile hormon kullanımı gibi risk faktörlerine göre değerlendirildiğinde 246 kanser vakası saptanmıştır. Eğer bu tarama sadece önceki meme biyopsisi öyküsü ya da aile öyküsü dikkate alınarak yapılmış olsaydı, düzenli taramaya göre yarıya yakın olgu atlanacaktı.[187] Buradan önemli risk faktörlerine konsantre olunduğunda asemptomatik toplumda yeni kanserlerin çoğunu saptamakta başarısız olunabileceği söylenebilir. İleri yaşta doğum, doğurmamış olmak, yüksek sosyo-ekonomik durum ve aile öyküsü gibi faktörler Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanserlerinin yaklaşık %40'ında risk faktörlerini oluşturduğu için, böyle risk faktörleri dikkate alınarak risk temelli tarama yapılarak meme kanserlerinin yarısına yakının belirlenebileceğini iddia eden çalışmalarda mevcuttur.[188]

Ultrason ile Tarama

Mamografinin duyarlılığı memenin radyografik dens yapısı ile ilişkili olarak %48-98 arasında değişmektedir. Bu durumda eskiden beri ultrason (US) mamografide kolay ve tam olarak gösterilemeyen lezyonları ayırt etmek ya da dens fibroglandüler özellik taşıyan bir memeden daha kaliteli görüntü elde edebilmek için kullanılmaktadır.[189-191] Ultrason ile tarama yeni bir kavram değilse de klinik olarak okkült ve mamografik olarak gösterilen lezyonların ancak 2/3'ü ultrason ile gösterilebilmektedir.[192] Ultrasonografinin tarama programlarında mortalite üzerine etkisi ile ilgili randomize çalışma yoktur. US, meme kanseri taramasında öncelikle pozitif olguların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Yüksek riskli olgularda mamografiyle birlikte US kullanımı ile ilgili çalışmalardan kanıt değeri en yüksek olan çalışma ACRIN çalışmasıdır.[193] Bu çalışmada 2809 yüksek riskli yoğun meme dokusu olan kadına mamografi ile beraber US inceleme yapılmıştır. Toplam 40 kadına meme kanseri tanısı konmuş olup bunların 8'i US ve mamografi ile 12'si yalnızca mamografi ile 12 si US ile tanı almış, 8 olguda iki yöntemde başarılı olamamıştır. Doğruluk mamografi için %78, mamografi ve US için %91'dir. Özgüllük sadece US için %91.8 iken kombine kullanımda %89.4 olarak rapor edilmiştir. US eklenerek 1000 kişide 1.1-7.2 daha çok kanser yakalanabilir ancak yalnış pozitiflik oranı artmaktadır.[193] US'nin mortaliteye katkısı bilinmemektedir. US taramada yarattığı güçlüklerden biri kişiye dayalı bir inceleme olması ve kriterlerinin üniform olmamasıdır. Genelde çalışmalarda hasta grupları heterojendir ve uzun dönem takip sonuçları yoktur. US incelemelerde biyopsi oranı artmaktadır. Mamografi ile biyopsi %1-2 istenirken, US ile %2.3-4.7 arasında bildirilmektedir. Pozitif Öngörü Değeri mamografide ortalama %38 US de ise %10.3 olarak bildirilmektedir.[193,194] Maliyet etkinliği belli değildir ve toplum tarama programlarına tek başına uygulanması için yeterli veri yoktur. US ile taramada gerekecek ekstra zaman da maliyet açısından dikkate alınmalıdır. Örneğin ACRIN çalışmasında bilateral US ile değerlendirme için ortalama 19 dakika gerektiği bildirilmiştir.[193] Buna rağmen yoğun meme yapısına sahip yüksek riskli kadınlarda mamografinin yetersiz performansı yüzünden yüksek duyarlılık sağlamak için mamografi ile birlikte US'nin kullanımı yüksek yanlış pozitiflik oluşmasına rağmen önerilmektedir.[195]

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Tarama

Meme MRG'nin meme kanserini saptamada duyarlılığı %94-100, özgüllüğü ise %37-97 arasında olarak bildirilmiştir.[196] MRG bulgularına dayanarak biyopsi yapılan kadınların %24'ünde meme kanseri saptandığı bildirilmiştir.[197] MRG kullanılarak yapılan taramalarda okkült lezyonlar gösterilebilse de, fiyat, kontrast kullanımı gerekmesi, pacemaker kullananlar gibi kullanımının sınırlandığı hastaların olması ve diğer yöntemlerle görüntülenemeyen lezyonlarda biyopside güçlük gibi nedenlerle yakın zamana kadar meme MRG'si sınırlı olarak kullanılırken artık aşağıda sıraladığımız yüksek riskli gruplarda kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. 1990'larda BRCA1 veya

Tablo 22-3: Mamografiye Ek Olarak Meme MRG ile Tarama Önerileri

Kanıta dayalı yıllık MRG tarama önerileri
- BRCA mutasyonu
- Test ile gösterilmemişse de 1. derece akrabaları BRCA taşıyıcısı
  BRCAPRO'ya ya da aile öyküsünü dikkate alan diğer modellerle göre
- Yaşam boyu riski %20-25 olanlar

Uzman uzlaşı görüşlerine dayanan yıllık MRG tarama önerileri
- 10-30 yaşları arası toraksa radyoterapi öyküsü
- Li–Faumen sendromu ve 1. derece akrabaları
- Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu ve 1. derece akrabaları

MG ile tarama için kanıt değeri düşük öneriler ya da karşıt görüşler
- BRCAPRO'ya yada aile öyküsünü dikkate alan diğer modellerle göre yaşam boyu riski %15-25 olanlar
- Lobüler karsinoma in situ veya atipik duktal hiperplazi
- Mamografide heterojen ve çok dens meme
- Meme kanseri öyküsü olan kadınlar

Uzman uzlaşı görüşlerine dayanan MRG tarama karşıtı öneriler
- Yaşam boyu riski %15'de az olanlar

Saslow D, Boates C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57:90–104.

BRCA2 geni taşıyıcıları ya da yaşam boyunca %20-25 meme kanseri gelişme riski bulunan kişilerde meme MRG'nin mamografiye üstünlüğünü ele alan yapılan nonrandomize çalışmalara dayanarak ACS ve "European Society of Breast Imaging" yaşam boyu riski %20-25 olan hastalarda MRG ile taramayı önermiştir.[198,199] MRG'nin kullanımının önerildiği gruplar (Tablo 22-3):

- Kişisel meme kanseri öyküsü;
- Radyal skar, in situ karsinoma ya da atipik duktal hiperplazi gibi bir meme biyopsisi öyküsüne;
- Mediyastinal ışınlama öyküsü;
- Ailesel 1 meme ve/veya ovaryan kanser öyküsü olanlardan oluşmaktadır.

Bu gruplarda, sadece son grup için kanıta dayalı prospektif çalışma söz konusu ise de, bunlar da mamografik ve ultrasonografik olarak lezyon saptanamadığında MRG başarıyla kullanılmaktadır.[200-202] Ailesel ya da kalıtsal meme kanseri için tarama güç bir iştir. Çünkü ailesel meme kanseri kişinin yaşamında erken gelişen bir durumdur; dolayısı ile, tarama meme yoğunluğunun yüksek olduğu 30 yaş ya da daha genç yaşlarda başlatılmalıdır. Bu grup genç olgularda memenin yoğun yapısı lezyonların saptanmasını güçleştirecektir. Ayrıca genetik mutasyonlara bağlı olgularda nadiren mikrokalsifikasyon gibi tanı koydurucu bulgulara rastlanır. Böyle olgularda kanserin fibroadenom gibi benign natürdeki lezyonlardan mamografi ve USG ile ayırımını yapmakta güçlük yaşanabilir.[203-205] Bu duruma ilaveten ailesel meme kanseri olgularında lezyonların saldırgan biyolojik davranışları nedeniyle tarama aralıklarının kısa tutulması gerekmekte ve taramaya erken başlamak gerektiği için yaşam boyu doz birikimine karşın özellikle BRCA1 mutasyonlu olgularda iyonize radyasyonun son derece özenli kullanımı öğütlenmektedir. Tüm bu öğeler, ailesel meme kanseri mamografik taramasında başarı oranını etkileyecektir. Ailesel meme kanserli olgularda mamografik tarama sonuçlarında duyarlılığının düşük oluşu ve interval kanser oranı (%43-60) uyarıcı olmuştur. MRG'nin rolünü değerlendiren tek ya da çok merkezli birkaç prospektif çalışma aynı anda yürütülmüştür. Tüm bu çalışmaların sonuçları, MRG ile taramada kullanıldığında kanserde erken tanının kolaylaştığı sonucu ile uyumludur.Bu çalışmalarda kanserler, duyarlılık oranları %79-98 arasında değişmek üzere prognostik olarak arzulanan bir evrede tanınmıştır.[206] Sonuç olarak, MRG günümüzde ailesel meme kanseri kuşkusu olan kadınlarda tarama programının bütünleyici bir parçası olarak kabul edilmektedir. Taramada MRG için bazı çalışmalarda yüksek oranda yanlış pozitif tanı bildirilmiştir. Warner ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada ilk yılda yanlış pozitifliğin yüksek olmasını deneyimsizlikle açıklamıştır.[207] Bir çalışmada MRG'de yanlış negatif olan ama yalnızca mamografik anormalliklere dayanarak tanınan meme kanserleri olduğu iddia edilmiş olsa da bu diğer çalışmalarla teyit edilmemiştir. Günümüzde yüksek riskli kadınlar için taramada mamografi ilk seçenektir.[208] Burada tek istisna, mamografide duyarlılığın düşük olduğu BRCA1 mutasyonu belirlenmiş olgulardır. Yinede yüksek riskli olgularda mamografi ve MRG'nin birlikte kullanımının daha doğru değerlendirme olanağı verdiği gösterilmiştir.[209]

KAYNAKLAR

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009.www.nccn.org
2. King MC, Marks JH, Mandel JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 .Science 2003; 302:643-46.
3. Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer. JAMA 1993; 270:338.
4. Spicer DV, Pike MC. Sex steroids and breast cancer prevention. Monogr Natl Cancer Inst 1994; 16:139-147.
5. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. The menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst.1972; 48:605-613.
6. Ries LAG, Eisner MP, Kasary CL (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999 Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2002.
7. Lambe M, Hsieh CC, Trichopoulos D, Ekbom A, Pavia M, Adami HO.. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. N Engl J Med 1994; 331:5-9.
8. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being

examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1879-1886.
9. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 1995; 87:190-197.
10. Janerich DT, Hoff MB. Evidence for a crossover in breast cancer risk factors. Am J Epidemiol 1982; 116:737-742.
11. Russo J, Russo IH, van Zwieten MJ, et al. Classification of neoplastic and non-neoplastic lesions of the rat mammary gland. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD (Eds). Integument and Mammary Glands of Laboratory Animals, Berlin, Springer-Verlag, 1989, pp.275-304.
12. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3:353-364.
13. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. N Engl J Med 1994; 330:81-87.
14. Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J. Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. Am J Epidemiol 1985; 12:664-674.
15. Dao TL, Bocl FG, Greiner MJ. Mammary carcinogenesis by 3-methyl cholanthrene. II. Inhibitory effect of pregnancy and lactation on tumor induction. J Natl Cancer Inst 1960; 25:991-1003.
16. Spicer DV, Urskin G, Parisky YR, Pearce JG, Shoupe D, Pike A, et al. Changes in mammographic densities induced by a hormonal contraceptive designed to reduce breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 431-436.
17. Meijer WJ, van Lindert ACM. Prophylactic oophorectomy. Eur J Obstet Gynecol Report Biol 1992; 47:59-65.
18. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. Int J Cancer 1997; 70:150-154.
19. Kauff ND, Satagopan JM, Rabson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk reducing salpingooophorectomy women with a BRCA1 or BRCA3 mutation. N Eng J Med 2002; 346:1609-1615.
20. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 1992; 18:1-29.
21. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. Ne Eng J Med 1995; 333:276-282.
22. Howe GR. Dietary fat and breast cancer risks. Cancer 1994; 74: 1078-1084.
23. Etkind PR, Qiu L, Lumb K. Dietary fat: Gene expression and mammary tumorigenesis. Nutr Cancer 1995; 24:13-21.
24. Welsch MA, Cohen LA, Welsch CW. Inhibition of growth of human breast carcinoma xenografts by energy expenditure via voluntary exercise in athymic mice fed a high fat diet. Nutr Cancer 1995; 23:309-318.
25. Welsch CW. Interrelationship between dietary lipids and calories and experimental mammary gland tumorigenesis. Cancer 1994; 74: 1055-1062.
26. Cohen LA, Thompson DO, Chio K, Karmali RA, Rose DP. Dietary fat and mammary cancer. II. Modulation of serum and lipid tumor composition and tumor prostaglandin by different dietary fats: Association with tumor incidence patterns. J Natl Cancer Inst 1986; 77:43-51.
27. Trichopoulous A, Toupadaki N, Tzonou A, Katsouyanni K, Manousos O, Kada E, et al. The macronutrient composition of the Greek diet: Estimates derived from six case control studies. Eur J Clin Nutr 1993; 47:549-558.
28. Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S.Soy intake and cancer risk: A review of the in vitro and in vivo data. Nutr Cancer 1994; 21:113-131.
29. Lee HP, Gourley L, Duffy SE, Estéve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. Lancet 1991; 337:1197-1200.
30. Yamamota S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Japan Public Health Center-based protective study on cancer and cardiovascular disease group. J Natl Cancer Inst 2003; 95:906-913.
31. Cohen LA, Kendall ME, Zang E, Meschter C, Rose DP. Modulation of N-Nitrosomethylurea-induced mammary tumor promotion by dietary fiber and fat. J Natl Cancer Inst 1991; 83:496-501.
32. Howe GR; Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. J Natl Cancer Inst 1990; 82:561-569.
33. Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, Manson JE, Spiegelman D, et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8 year follows up. JAMA 1992; 268:2037-2044.
34. Goldin BR, Woods MN, Spiegelman DL, Longcope C, Morrill-LaBrode A, Dwyer JT, et al. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. Cancer 1994; 74:1125-1131.
35. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Woods MN, Dwyer JT, Conlon T, et al. The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. Am J Nutr 1986; 44:945-953.
36. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95:1079-1085.
37. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 1992;18:1-29.
38. Bala DV, Patel DD, Duff SW, Cherman S, Patel PS, Trivedi J, et al. Role of dietary intake and biomarkers in risk of breast cancer: A case control study. Asian Pac J Cancer Prev 2001; 2:123-130.
39. Moon RC; MvCormick DL, Mehta RG. Inhibition of carcinogenesis by retinoid. Cancer Res 1983; 42:2469S-2475S.
40. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States. A hypothesis involving exposure to solar irradiation. Prev Med 1990; 19:614-622.
41. Jacobson EA, James KA, Newmark HL, et al Effects of dietary fat, calcium, and vitamin D on growth and mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenzanthracene in female Sprague-Dawley rats. Cancer Res 1989, 49:6300-6303.
42. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of moderate alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. J Natl Cancer Inst 1993; 85:722-727.
43. Schatzkin A, Longnecker MP. Alcohol and breast cancer: Where are we now and where do w ego from here? Cancer 1994; 74:1101-1110.

44. Kelsey JL, Berkowitz GS, Breast cancer epidemiology. Cancer Res 1988; 48:5615-5623.
45. Wasserman L, Flatt SW, Natarajan L, Laughlin G, Matusalem M, Faerber S, et al. Correlates of obesity in postmenopausal women with breast cancer: Comparison of genetic, demographic, disease-related, life history and dietary factors. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28:49-56.
46. Willet WC. Dietary fat and breast cancer. Toxicol Sci 1999; 52:127-146.
47. Calle EE, Rodriquez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. N Eng J Med 2003; 348:1625-1638.
48. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1403-1408.
49. Dirx M, Voorips L, Goldbhon R, vandenBrandt P. Baseline recreational physical activity, history of sports participation and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. Cancer 2001; 92:1638-1649.
50. Bonen A, Long WY, MacIntyre KP, Neil R, McGrail JC, Belcastro AN. Effects of exercise on the serum concentrations of FSH, LH, progesterone and estradiol. Eur J Appl Physiol 1979; 42:15-23.
51. Ellison PT, Larger C. Moderate recreational running is associated with lowered salivary progesterone profiles in women. Am J Obstet Gynecol 1986; 143:1000-1003.
52. Bernstein L, Ross RK, Lobo RA, Hanisch R, Krailo MD, Henderson BE. The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: Implications for breast cancer prevention. Br J Cancer 1987; 55:681-685.
53. Russel JB, Mitchell D, Musey PI, Collins DC. The relationship of exercise to anovulatory cycles in female athletes. Hormonal and physical characteristics. Obstet Gynecol 1984; 63:452-456.
54. Powel KE, Casperson CJ, Koplan JP, Ford ES. Physical activity and chronic diseases. Am J Clin Nutr 1989;49:999-1006.
55. Stenfeld B. Cancer and protective effect of physical activity: The epidemiologic evidence. Med Sci Sports Med 1992; 24: 1195-1209.
56. Levi F, LaVecchia C, Negri E. Selected physical activities and the risk of endometrial cancer. Br J Cancer 1993; 67:846-851.
57. Loomis DP, Savitz DA, Ananth CV. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. J Natl Cancer Inst 1994; 86:921-925.
58. Guenel P, Rasmah P, Anderson JD, Lynge E. Incidence of cancer in persons with occupational exposure to electromagnetic fields in Denmark. Br J Ind Med 1993; 50:758-764.
59. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. N Eng J Med 1989; 321:1285-1289.
60. Tokunaga M, Lind LE, Yamamato T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. Radiat Res 1987; 112:243-272.
61. Fletcher SW, Black W, Haris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of international Workshop on Screening for Breast Cancer . J Natl Cancer Inst 1993; 85:1644-56.
62. Swift M. Ionizing radiation, breast cancer, and ataxia-telangiectasia. J Natl Cancer Inst 1994; 86:1571-1572.
63. Meyn MS. Ataxia-telangiectasia and cellular responses to DNA damage. Cancer Res 1995:55:5991-6001.
64. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention of cancer. Carcinogenesis 2000; 21:525-530.
65. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2:537-543.
66. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer e4pidemiology. Cancer Res 1988; 48:5615-5623.
67. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. Science 1993; 259:633-638.
68. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande T. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. Cancer Res 1982; 42:3232-3239.
69. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators: Mechanisms of action and application to clinical practice. N Eng J Med 2003; 348:618-629.
70. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. Ann Intern med 1999; 20:253-278.
71. Cumming SR, Eckert S, Krueger KA. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. JAMA 1999; 281:2198
72. Early Breast Cancer Trialists' Colloborative Group. Tamoxifen for early stage breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998; 351:1451-1467.
73. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Cummings SR, Vogt MT, Weissfeld JL, et al Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: The study of osteoporotic fractures. JAMA 1996; 276:1404-1408.
74. Palomares MR, Machia JRB, Lehman CD, Daling JR, McTiernan A. Mammographic density correlation with Gail model breast cancer risk estimates and component risk factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1324-1330.
75. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Down regulation of transfoming growth factor alpha by tamoxifen in human breast cancer. Cancer 1993; 72:131-136.
76. Butta A, Maclennan K, Flanders KC, Sacks NP, Smith I, McKinna A, et al. Induction of transforming growth factor beta 1in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. Cancer res 1992; 52:4261-64.
77. Murphy LC, Sutherland RL. Antitumor activity of clomiphene analogs in vitro: Relationship to affinity fort he estrogen receptor and another high affinity fort he estrogen receptor and another high affinity antiestrogen-binding site JCEM 1983; 57:373-379.
79. Jordan VC, Fritz NF, Tormey DC. Long term adjuvant therapy with tamoxifen: Effects on sex hormone binding globulin and antithrombin III. Cancer Res 1987; 47:4517-19.
80. Berry J, Green BJ, Matheson DS. Modulation of natural killer cell activity by tamoxifen in stage I postmenopausal breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 1987; 23:517-520.
81. Pollak MN, Huymh HT, Lefebre SP. Tamoxifen reduces serum insulin like growth factor I (IGF-I). Breast Cancer Res Treat 1992; 22:91.
82. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-1388

83. Powles T, Ecles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer: The Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. Lancet 1998; 352:98-101.
84. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary finding from the Italian randomized trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet 1998; 352:93-97.
85. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomized prevention trial. Lancet 2002; 360:817-24.
86. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. Lancet 2003; 361:296-300.
87. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1652-1662.
88. Powles TJ. The Royal Marsden Hospital(RMH) trial : key points and remaining questions. Ann NY Acad Sci 2001;949:109-112.
89. Powles TJ. Twenty-Year follow up of The Royal Marsden Randomized, Doubled Blinded Tamoxifen Breast cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2007; 99:283-90.
90. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchinni V, Rotmensz N, Boyle P. Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomized women. Lancet 2002; 359:1122-1124.
91. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone dependent breast cancer in high risk women. J Natl Cancer Inst 2003; 95:160-65.
92. Chlebowski RT, Col N, Winer EP, Collyar DE, Cummings SR, Vogel VG 3rd, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibitors. J Clin Oncol 2002; 20:296-300.
93. Levine M, Moutquin JM, Walton R, Feightner J. Chemoprevention of breast cancer :A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. CMAJ 2001; 164:1681-1690.
94. NCCN Breast Cancer Risk Reduction Guideline. The complete Library of NCCN Oncology Practice Guidelines. Rockledge PA. National Comprehensive Cancer Network, 2002. Available at www.nccn.org
95. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer: Implications for risk prediction. Cancer 1994; 73:643-651.
96. Day R, Ganz PA, Costantino JP, Cronin WM, Wickerham DL, Fisher B. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: A report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Clin Oncol 1999; 17:2659-2669.
97. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, et al. Weighing the risk and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:1829-1846.
98. Etkind PR, Sparano JA. Prevention of Breast Cancer.In:Roses DF (ed).Breast Cancer 2nd Ed.Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005, pp.58-73.
99. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 or BRCA2 mutations: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (P-1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001; 286:2251-2256.
100. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet 2000; 356:1876-1881.
101. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Raloxifene Use for the Hearth (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Eng J Med 2006; 355:125-137.
102. Cummings SR; Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. JAMA 1999; 281:2189-2197.
103. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene. 4-year results from the MORE trial. Breast Cancer Res Treat 2001; 65:125-134.
104. Martino S, Cauley JA, Barreett-Connar E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1751-1761
105. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006; 295:2727-2741.
106. Mershon J, Yeo A, Qu Y. Cumulative effects of raloxifene on the incidence of breast cancer over 8 years in postmenopausal women with osteoporosis. San Antonio Breast Cancer Symposium2007. Breast Cancer Res Treat 2007; 106(Suppl1): S180.
107. Gail MH, Constattino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93:334-335.
108. LaCroix AZ, Cummings SR, Delmas P, et al. Effects of 5 years of treatment with lasofoxifene on incidence of breast cancer in older women [abstract 11]. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio (TX), December 11, 2008, General Session I. Cancer Res 2009;69:11.
109. Powles T, Diem S, Wickerham L, et al. Effects of arzoxifene on breast cancer incidence in postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass[abstract 51]. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio (TX),December 11, 2009, General Session IV.
110. Simpson ER, Mahendroo MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, et al. Aromatase cytochrome P450 , the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. Endocr Rev 1994; 15:342-355.
111. Baum M, Buzdar A, Cuzik M, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus alone for adjuvant treatment of postmeno-

pausal women with early stage breast cancer.: results of the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer 2003; 98:1802-1810.
112. Howel A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365:60-62.
113. The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer:100 month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9:45-53.
114. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrazole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349:1793-1802.
115. Goss PE, Strasser-Weippl K. Aromatase inhibitors for chemoprevention. Best Practice res Clin Endocrinol Metabol 2004; 18:113-130.
116. Rastogi P, Lo SS, Vogel VG. Chemoprevention In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M,Osborne CK (Eds.) Clinical aspects.Disease of The Breast 4th ed. Lippincott Williams &Wilkins.,New York, 2010, PP.302-319.
117. Khuder SA, Mutgi AB. Breast Cancer and NSAID use: a meta-analysis. Br J Cancer 2001, 84:1188-92
118. Egan KM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Rosner BA, Colditz GA. Prospective study of regular aspirin use and the risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1996, 88:988-93
119. Johnson TW, Anderson KE, Lazovich D, Folsom AR. Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatorry drug use with breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev2002; 11:1586-91
120. Eliassen AH, Chen WY, Spiegelman D, Willett WC, Hunter DJ, Hankinson SE. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and risk of breast cancer among premenopausal women in the Nurses' Health Study II. Arch Intern Med. 2009 Jan 26;169(2):115-21.
121. Vogel VG. Can statin therapy reduce the risk of breast cancer? J Clin Oncol 2005;23:8553–8555.
122. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. J Clin Oncol 2005;23:8606–8612.
123. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, Bauer DC, Margolis KL,et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. J Natl Cancer Inst 2006;98:700–707.
124. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. Arch Intern Med 2005;165:2264–227
125. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, Formelli F, Camerini T, Miceli R, et al. Fifteen-year results of a randomized phaseIII trial of fenretinide to prevent second breast cancer. Ann Oncol 2006;17:1065–1071.
126. Li Y, Zhang Y, Hill J, Shen Q, Kim HT, Xu X, et al. The rexinoid LG100268 prevents the development of preinvasive and invasive estrogen receptor–negative tumors in MMTV-erbB2 mice. Clin Cancer Res 2007;13:6224–6231.
127. Lynch HT, Krush AJ. Genetic predictability in breast cancer risk: Surgical implications. Arch Surg 1971; 103:84-88
128. Lynch HT, Lynch PM, Albano WA, Edney J, Organ CH, Lynch JF. Hereditary cancer: Ascertainment and management. CA Cancer J Clin 1979; 29:216-232.
129. Haris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: Risk to the contralateral breast. J Natl Cancer Inst 60:955-960.
130. Penisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: A final statistical analysis of 1500 patients. Aesthetic Plast Surg 1989; 13:15-21
131. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA.. Breast cancer and atypia among young and middle aged women. A study of 110 medicolegal autopsies. Br J Cancer 1987; 56:814-19.
132. Nelson H, Miller SH, Buck D, Demuth RJ, Fletcher WS, Buehler P.. Effectiveness of prophylactic mastectomy in the prevention of breast carcinomas in C3H mice. Plast Reconstr Surg 1989; 83:662-669.
133. Jackson CF, Palmquist M, Swanson J, Wong J, Miller SH, Demuth RJ, et al. The effectiveness of prophylactic subcutaneous mastectomy in Sprague-Dawley rats induced with 7,12-dimethylbenzathracene. Plast Reconstr Surg 1984; 73:249-255.
134. Temple WJ, Lindsay RL, Magi E. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. Am J Surg 1991; 161:413-415.
135. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, Luini A, Pluchinotta A, Pinotti M, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction. Oncologic or technical problem? J Am Coll Surg 2006; 203:704-14.
136. Bilimoria MM, Morrow M. The woman at increased risk for breast cancer: Evaluation and management strategies. CA Cancer J Clin 1995; 45:263-278.
137. Hartman LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Eng J med 1999; 340:77-84.
138. Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A, Kuerer H, Leitch AM, Morrow M.. Society of Surgical Oncology: Position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council. March 2007, Ann Surg Oncol 2007; 14:2425-27.
139. Hartman LC, Sellers TA, Schaid DJ. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1633-37.
140. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. N Eng J Med 2001;345:159-164.
141. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22:1055-1062.
142. Hemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. Ann Surg Oncol 2007; 14:3335-3344.
143. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1475-1479.

144. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve CC, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, et al. Survival and tumor characteristics of breast cancer patients with germline mutations of BRCA1. Lancet 1998; 351:31621.
145. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve CC, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC, et al. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. J Clin Oncol 1999; 17:3396-3402.
146. Zion S, Slezak J, Schaid D, et al. Surgical morbidities following bilateral prophylactic mastectomy. ASCO Abstract No: 1730 Category: Health Services. 2000.
147. Gabriel S, Woods J, O'Fallon M, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ 3rd. Complications leading to surgery after breast implantation. N Engl J Med 1997; 336: 677–682
148. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. Eur J Surg Oncol 1999; 25: 584-589.
149. Peralta E, Ellenhorn J, Wagman L, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ.. Contralateral prophylacticmastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. Am J Surg 2000; 180:439–445.
150. Lee JS, Grant CS, Donohue JH, Crotty TB, Harmsen WS, Ilstrup DM.. Arguments against routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. Surgery 995; 118 (4): 640–7.
151. Babiera GV, Lowy AM, Davidson BS, Singletary SE. The role of contralateral prophylacticmastectomy in invasive lobular carcinoma. Breast Journal 1997; 3: 2–6
152. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2001; 19(19): 3938–3943.
153. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346:1616-22
154. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oopherectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: PROSE Study Group. J Clin Oncol 2005:23:7804-7810.
155. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1 and BRCA2 associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008; 26:1331-1337.
156. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oopherectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : an international case control study. J Clin Oncol 2005; 23:7491-7496.
157. Ries L, Melber D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, Bethesda. MD:National Cancer Institute, 2008.
158. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Res 2004; 6:229-239.
159. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003.CA Cancer J Clin 2003; 53:141-169.
160. Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Day NE. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markow chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. Stat Med 1995; 14:1531-1543.
161. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Tumour development , histology and grade of breast cancers: prognosis and progression. Int J Cancer 1996; 66:413-19.
162. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening :what have we learned? Radiol Clin North Am 2004; 42:793-806.
163. Seidman H, Gelb SK, Stilverberg E, LaVerda N, Lubera JA. Survival experience in the breast cancer detection demonstration Project CA Cancer J Clin 1987; 37:258-90
164. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. JAMA 1971;215:1777–1785
165. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomized trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. Lancet 1985;1:829–832
166. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. BMJ 1988;297:943–948
167. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Follow-up after 11 years—update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. Breast Cancer Res Treat 1997;45:263–270.
168. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39–49 years at randomization [comments]. Cancer 1997;80:2091–2099
169. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Forrest AP, Hepburn W, Huggins A, et al. The Edinburgh randomized trial of screening for breast cancer: description of method. Br J Cancer 1984;50:1–6.
170. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years [published erratum appears in Can Med Assoc J 1993;148(5):718] [comments]. Can Med Assoc J 1992;147:1459–1476
171. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years [published erratum appears in Can Med Assoc J 1993;148(5):718] [comments]. Can Med Assoc J 1992;147:1477–1488
172. Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. Trial Steering Group. J Med Screen 1999;6:144–148.
173. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age fort he Health Insurance Plan clinical trial. J Natl Cancer Inst 1998; 80:1125-1132.
174. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH III, Smith RA. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years. Cancer 1995; 75:1619-1626,
175. Thurfjell EL, Lindgren JA. Breast cancer survival rates with mammographic screening: Similar favorable survival rates for women younger and those older than 50 years. Radiology 1996; 201:421-426.
176. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH III, Smart CR.. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years.

A new meta-analysis of randomized controlled trials. Monogr Natl Cancer Inst 1997; 33:87-92.
177. Anderson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under 50: Updated results from the Malmö Mammographic Screening Program Monogr Natl Cancer Inst 1997, 22:63-68.
178. Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW The Gothenburg Breast Screening Trial: First results on mortality, incidence, mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. Cancer; 20:2091-2099.
179. Feig SA. Mammographic screening of elderly women. JAMA1996; 276:446.
180. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Gebretsadik T, Newman J. Is screening mammography effective in elderly women? Am J med 2000; 108:112-119.
181. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; 137:344-46.
182. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:27–43
183. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA 1997;277:997–1003
184. Saslow D, Boates C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57:90–104.
185. Gail M, Rimmer B. Risk-based recommendations for mammographic screening for women in their forties. J Clin Oncol 1998; 16:3105-3114.
186. National Cancer Institute (NCI) and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Breast Cancer Risk Assesment Tool. Breast Cancer risk assesment tool. Available at http://bcra.nci.nih.gov/brc/. January 10, 2003.
187. Solin L, Schwartz G, Feig S. Risk factor as criteria for inclusion in breast Cancer screening programs. In Ames F, Blumenschein G, Montague E, eds. Current contraversies in breast Cancer. Austin: University of Texas Pres, 1984, p.563-573.
188. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well risk factors. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1681-1685.
189. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography [comments]. JAMA 1996;276(1):33–38.
190. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MT, Taplin SH, Malvin K, et al. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. Ann Intern Med 2000;133(11):855–863
191. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225(1):165–175
192. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Breast cancer detection with sonography and mammography: comparison using state-of-the-art equipment. AJR Am J Roentgenol 1983;140(5):843–845
193. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs. mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008;299:2151-63.
194. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. BMC Cancer. 2009 20;9:335.
195. Kuhl CK. The "coming of age" of nonmamographic screening for breast cancer . JAMA 2008; 299:2151-2163.
196. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast fort he detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology 2001; 220:13-30.
197. Morris EA, Lieberman L, Balon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerdt A, et al. MRI of occult breast carcinoma in the high risk population. AJR Am J Roentgenol 2003; 181:619-626
198. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57:75–89.
199. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol 2008;18:1307–18.
200. Bedei L, Falcini F, Sanna PA, et al. Atypical ductal hyperplasia of the breast: The controversial management of a borderline lesion: experience of 47 cases diagnosed at vacuum assisted biopsy. Breast 2006;15(2):196–202.
201. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol 2005;23:5534–5541.
202. Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer: analysis of 175 cases in Northern Ireland. Eur J Surg Oncol 2004;30:1065–1068.
203. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. Cancer 1998;83:2335–2345.
204. Lakhani SR, Jacquemire J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst 1998;90:1138–1145.
205. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. Radiology. 2008;246:58-70.
206. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. Cancer 1977;39:2772-82.
207. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004;292:1317–1325.
208. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004;351:427–437.
209. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. Ann Intern Med. 2008; 148:671-9.

Kısım VII

İn-Situ Meme Kanserleri

Bölüm 23
Duktal Karsinoma İn Situ

Bölüm 24
Lobüler Karsinoma İn Situ (Lobüler Neoplazi)

Bölüm 23 Duktal Karsinoma İn Situ

Dr. Abdullah İğci, Dr. Sibel Özkan Gürdal

Bazal membrana invazyonu olmayan memenin duktal-lobüler sistemi ile sınırlı malign epitel hücrelerin proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. Lobüler karsinoma in situ, 1919'da Ewing tarafından asiner hücrelerin atipik proliferasyonu olarak tarif edilmiştir.[1] 1941'de ise Foote ve Stewart Lobüler karsinoma in situ ve in sitü duktal kanseri tarif ettiler.[2] İn situ lobüler ve duktal kanserlerin klinik seyirleri ve tedavi yaklaşımları farklıdır. Lobüler karsinoma in sitular, meme kanseri oluşumunda risk faktörü olarak görülürken, duktal karsinoma in situ cerrahi tedavi gerektiren bir kanser olarak değerlendirilmektedir. İn sitü lobüler ve duktal kanserlerin klinik ve patolojik özellikleri Tablo 23-1'de gösterilmektedir.[3]

1. Duktal karsinoma in situ (DKIS)
2. Lobüler karsinoma in situ (LKIS)

DUKTAL KARSİNOMA IN SİTU (DKIS)

Duktal karsinoma in sitular, malign değişim gösteren memenin duktal epitel hücrelerinin bazal membranı aşamadığı ve dolayısıyla stromaya, kan ve lenf dolaşımına geçemediği kanserlerdir. Bu nedenle bu kanserlerin invazyon yeteneğinin olmaması ve metastaz yapmaması, invaziv kanserlerden ayıran özelliğidir. İntraduktal karsinom veya noninvaziv karsinom olarakta anılmaktadır. DKIS birçok morfolojik ve biyolojik görüntüsü olan bir grup heterojen lezyonu içermektedir. DKIS histolojik özelliklerine baktığımızda metastaz potansiyeli bulunmamakla birlikte yaklaşık %1-2'sinde hem gizli invazyondan dolayı, hem de beklenmeyen rezidüel hastalığın invaziv meme kanserine değişiminden dolayı sonradan metastaz geliş-

Tablo 23-1: İn Situ Kanserlerin Klinik ve Patolojik Özellikleri

	LKIS	DKIS
Yaş	44-47	54-58
Sıklık		
Meme biyopsilerinde %	1	5-6
Meme kanserlerinde %	5-6	25-35
Klinik bulgu	Yok	Kitle, memebaşı akıntısı, Paget
Mamografi	Yok	Mikrokalsifikasyon
Premenapoz %	70-90	30-50
Mültisentrisite %	60-90	25-40
Bilateralite %	50-90	10-20
Aksiller metastaz	<1	1-2
Senkron kanser	5	2-46
Metakron kanser %	18	36
Yer	Bilateral	Aynı taraf
Geçen süre	15-20 yıl	5-10 yıl
Hücre Özellikleri		
Östrojen reseptör	Yüksek (+)	+ veya –
Nükleer derece	Düşük	Yüksek
Nekroz	Yok	Var
DNA	Diploid	Anöploid

Tablo 23-2: DKIS'de Lokal Eksizyon Sonrası Lokal Nükste Grad'in Etkisi

		Yüksek Grad Komedo		Düşük veya Orta Grad-Nonkomedo	
Çalışma	**Takip (Ay)**	**Oran**	**%**	**Oran**	**%**
Lagios ve ark. 13/27	100	11/36	30.5	1/42	2
Bellamy ve ark. 13/26	60	10/25	40	0/6	0
Schwartz ve ark. 13/38	47	10/21	47.6	1/51	2

mektedir. Duktal karsinoma in sitular, son yirmi yıldır klinik tabloları, patolojik anatomik yapıları, doğal gidişi ve tedavi yöntemleri açısından farklı düşünce ve yaklaşımların olduğu bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Epidemiyoloji

Duktal karsinoma in sitular, otopsilerde yaklaşık %9 oranında görülmektedir.[4] 1980'lere kadar tüm meme kanserlerinin %1'i duktal karsinoma in situ idi. Öncelikle semptomlar memede palpabl kitle, areolada egzematiform lezyonlar, meme başından kanlı akıntı idi.[5]

Tarama mamografilerinin artması ile 1985'te %7, 1995 yıllarında %14 oranlarında saptanırken son yıllarda %20-40 oranlarında görülmektedir. 2008 yılında ABD'de tüm meme kanserlerinin %28'i duktal karsinoma in situlardır ve bunların %90'dan fazlası nonpalpabl ve mamografi ile saptanmaktadır.[6,7] Günümüzde kaliteli mamografilerlerde malign mikrokalsifikasyonlar, asimetrik yapı ve distorsiyon alanlarının saptanması ile erken tanıma imkanı olmaktadır.

Duktal karsinoma in sitular, son 20 yıla kadar modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilmekteydi. İnvaziv meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi ile mastektomi arasında sağkalım açısından fark gösterilmemesi duktal karsinoma in sitularda da meme koruyucu cerrahiler gündeme gelmeye başladı. Son yıllarda uygun olgularda ve cerrahi sınır negatifliği sağlanarak ve lokal nüksü azaltmak için radyoterapi ilavesi ile meme koruyucu cerrahi yapılmaktadır. Mastektomi planlanan hastalara rekonstrüksiyon önerilmektedir. Son yıllarda deri koruyucu mastektomi ve aynı seansta rekonstrüksiyon öncelikle planlanmaktadır.

Histopatolojik Sınıflama

TNM sınıflamasına göre Tis ve Evre O olarak değerlendirilmektedir. DKIS için birçok sınıflandırma önerilmektedir. Sınıflandırmada ana hedef, nüks ve invaziv kansere dönüşüm riskini tahmin etmektir. Ancak DKIS, hücre proliferasyonu hem sitolojik, hem de yapısal açıdan farklılıklar gösteren bir spektrum oluşturmaktadırlar. Bu spektrumun bir ucunda minimal atipi, diğer ucunda ise oldukca anaplastik hücreler içeren lezyonlar bulunmaktadır. Ayrıca yaygınlığı birkaç terminal duktal lobüler ünite ile sınırlı kalabileceği gibi çok sayıda lobüler ünite veya segmenti tutan yaygın forma kadar büyük bir değişkenlik gösterebilir.[8]

Duktal karsinoma in situ için sınıflandırma, histolojik yapı, nükleer grad, hücre polarizasyonu ve hücre nekrozuna göre yapılması önerilmektedir. Histopatolojik olarak in situ duktal kanserler, komedo kanser ve nonkomedo kanser (mikropapiller, papiller, kribriform ve solid tip) olarak incelenir. Komedo kanserler lokal nüks açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Komedo kanserler yüksek grad, cerbB2 pozitifliği, aneuploid ve karışık histolojik özelliklere sahip iken, nonkomedo kanserler bu özellikleri taşımamaktadır.

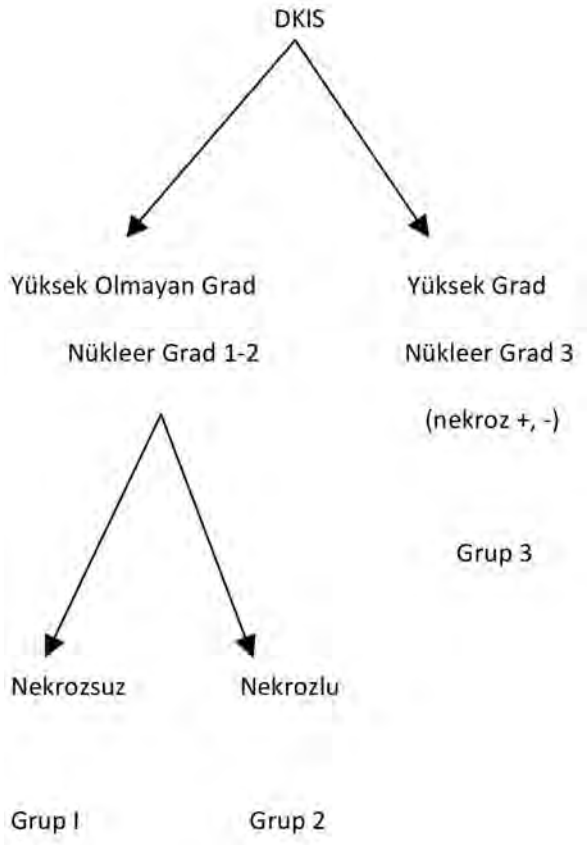
Lagios ve arkadaşları nükleer grad'ın (low, intermediate, yüksek) lokal nüks için önemini gösterdiler.[9] İn situ duktal karsinomda lokal eksizyon sonrası nüks oluşumunda grad'ın etkisi Tablo 23-2 gösterilmektedir. Nükleer grad bu nedenle tüm sınıflamalarda primer kriterdir. Nükleer grad 1 ve 2'de (düşük ve intermediate grad) cerbB2 ve p53 negatifliği, ER, PR ve bcl 2 pozitifliği, Nükleer grad 3'de (Yüksek grad) cerbB2, p53 pozitifliği, ER, PR ve bcl 2 negatifliği söz konusudur.[10,11]

Nükleer grad ve nekroz varlığı, duktal karsinoma in sitularin prognoz ve lokal nüksünü etkileyen önemli iki parametredir. Van Nuys sınıflamasına göre, DKIS'li hastaları komedo nekroz varlığı ve yokluğu ile yüksek grad veya yüksek grad olmaması şeklinde gruba ayırmışlardır (Şekil 23-1).[11,12] Bu sınıflamaya göre yüksek gradlı hastalarda, meme koruyucu cerrahi sonrası nüks riski yüksektir. Komedo nekrozun varlığı daha kötü prognoz varlığını göstermektedir.[9,13-15]

Duktal karsinoma in situnun özelliklerinin derecelendirilmesi ile prognoz, nüks ve seyrini önceden göstermeyi hedefleyen sınıflamalar Tablo 23-3'de gösterilmektedir. Bir patoloğun, duktal karsinoma in situ için raporda belirtmesi gereken özellikler; histolojik tip, nükleer grad, nekroz, tümör çapı, ER, PR'nin durumu, mikroinvazyon varlığı, çapı, cerrahi sınırlara uzaklığı, lezyon dışındaki mikrokalsifikasyonlar, piyes grafisi ile mamografik bulguların karşılaştırılması belirtilmelidir.

Mikroinvazyon

Meme kanserinde mikroinvazyon ilk kez 1982 Lagios tarafından tarif edilmiştir. En çok DKIS için kullanılmıştır.[16] Hangi DKIS'in, ne zaman invaziv kansere dönüşece-



Şekil 23-1: DKIS'in VAN NUYS sınıflaması (Grad ve nekroza göre).

ği her zaman araştırma konusu olmuştur. İnvaziv kanserdeki genetik ve epigenetik değişiklikler duktal karsinoma in situda da görülmektedir.[17,18] Page ve arkadaşları ile Rosen ve arkadaşlarının çalışmalarında tedavi edilmemiş duktal karsinoma in sitularin yaklaşık %25-35'inde DKIS 'in orijinal yerinde 10 yıl içinde invaziv duktal kanser geliştiğini, önemli bir kısmında da kanser gelişmediğini bildirdiler.[19-23]

İn situ duktal kanser tanısıyla mastektomi yapılan hastaların piyeslerinin incelenmesinde %2-21 oranlarında mikroinvaziv kanser görülmektedir.[24] Mikroinvaziv olması için en büyük boyutu 1 mm veya daha küçük olması gerekmektedir. Bircok mikroinvaziv odaktan en büyüğü dikkate alınır.[6] Mikroinvaziv kanser TNM sınıflamasında T1mic (en büyük çapı 1mm veya daha azdır) olarak değerlendirilir.

Mascarel ve arkadaşlar, mikroinvaziv odaklı duktal karsinoma in situları değerlendirdiklerinde, Tip I' de tek odaklı olanlar ve bunların seyirleri DKIS'ler gibidir. Tip II ise mikroinvaziv odağın çok olduğu olgularda prognozun kötü olduğu ve bunların daha agresiv tedavi edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.[25]

Duktal karsinoma in situnun çapı arttıkca mikroinvazyon olma ihtimali artmaktadır. Silverstein ve arkadaşlarının 208 hastada yaptıkları çalışmaya göre, mikroinvazyon olma ihtimali 0.5cm altındaki lezyonlarda %3, 0.6-1cm lezyonlarda %6, 1.1-2 cm'lik lezyonlarda %18, 5 cm ve üzerindeki lezyonlarda %23'dir.[26] Lagios ve arkadaşları DKIS'larda lezyon 5 cm'den büyük, palpabl ve meme başı akıntısı mevcut ise bunlarda mikroinvazyon olasılığının fazla olduğunu gösterdiler.[16,27]

Klinik Yansıma

Duktal karsinoma in sitular, mamografinin yaygın olarak kullanılmadığı yıllarda memede palpabl kitle, kanlı veya seröz akıntı, meme başı ve areolada egzematiform lezyonlar ile kendini gösterirdi. Gump ve ark. DKIS' leri büyük ve mikroskopik hastalık olarak ikiye ayırdılar.[28] Benzer şekilde Schwartz ve arkadaşları klinik ve subklinik hastalık olarak iki gruba ayırmışlardır.[29] Palpabl lezyonlarda mikroinvaziv kanser oranı daha fazladır.[29] Bazen memenin selim bir lezyonunun patolojik incelemesi sırasında boyutları henüz küçük iken tanı konabiliyordu. Günümüzde, %90'dan fazlasına tarama mamografisi ile tanı konmaktadır. En önemli mamografik bulgu mikrokalsifikasyon olup olguların yaklaşık %90-95'inde görülmektedir. DKIS'larin %5-10'unda meme de palpabl kitle veya kitle ile birlikte veya sadece meme başı akıntısı olarak karşımıza çıkabilir. Meme başı ve areolada egzematiform lezyon şeklinde seyreden Paget Hastalığı da bir Duktal karsinoma in situdur. Mamografide kalsifikasyon bulguları ile tanı konmuş meme kanserlerinin %65'i saf DKIS, %32'sinde invaziv kanser odağı vardır, %4'ü ise İnvaziv meme kanseridir.[6] Stomper ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 11 mm'nin üzerindeki mikrokalsifikasyonlarda, kalsifikasyon boyutu ve invazyon olma ihtimalinin doğru orantı olduğunu belirtmişlerdir.

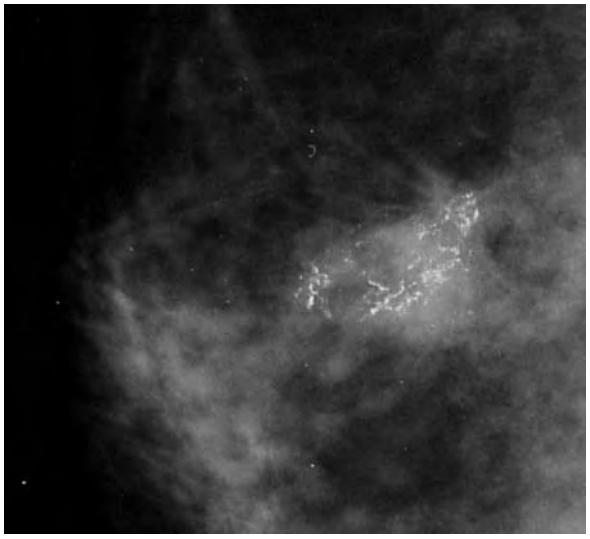
TANI

Görüntüleme ile Tanı Yöntemleri

Tanıda klinik muayenenin değeri sınırlıdır. Meme de kitle, meme başında egzematiform lezyon veya meme ba-

Tablo 23-3: Sınıflandırma

LAGİOS	VAN NUYS	EUROPEAN	NOTTINGHAM
Düşükgrad	Nekrozsuz, yüksek olmayan grad	İyi differansiye	Nekrozsuz DCIS
İntermediate Grad	Nekrozlu yüksek olmayan grad	Orta differansiye	Nekrozlu DCIS
Yüksekgrad	Yüksek grad	Kötü differansiye	Saf komedo

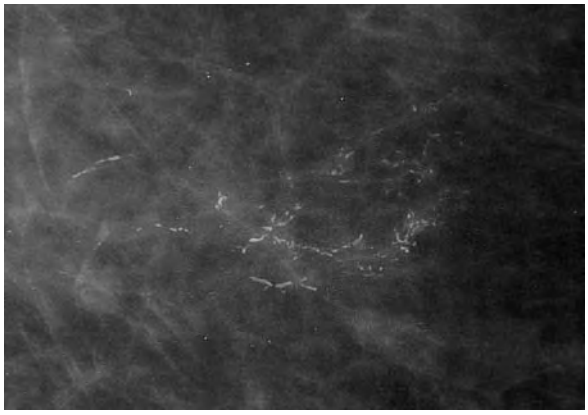


Resim 23-1: Pleomorfik mikrokalsifikasyon.

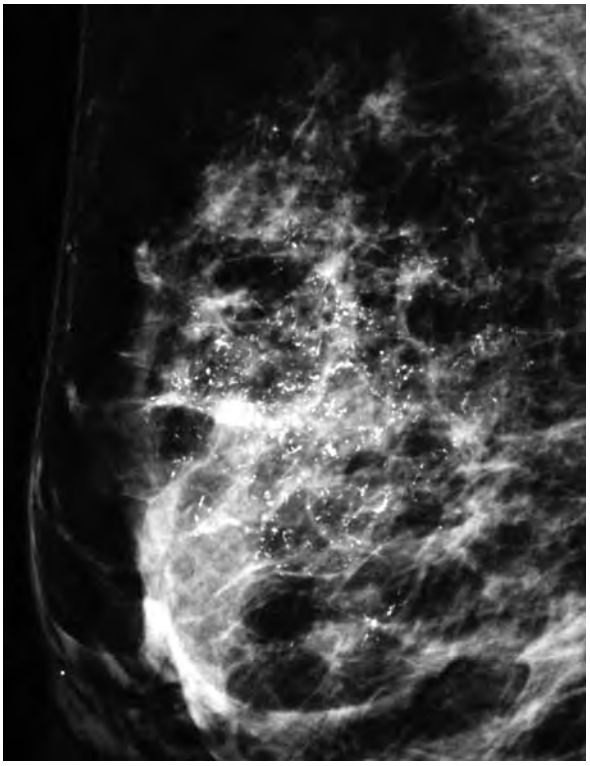
şı akıntısı olan hastaların incelenmesi sonucu DKIS tanısı konabilir. Ama çoğunlukla tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile DKIS tanısı artmıştır. Meme de klinik yansıması olan durumlarda mamografi, ultrasonografi, galaktografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRG), duktoskopi, duktal lavaj ve sitoloji gibi incelemeler tanı da yardımcı olmaktadır.

Mamografide, DKIS'in eşlik ettiği mikrokalsifikasyonlar fokal, yaygın veya duktal yayılım gösteren, gruplar oluşturan pleomorfik, ince lineer veya düzensiz yapılar şeklinde görülmektedir (Resim 23-1, 23-2 ve 23-3). Yüksek grad'lı DKIS'lerde mikrokalsifikasyonlar ince, granüler, pleomorfik, düzensiz dağılım gösterirler.[30] DKIS' lerde her zaman mikrokalsifikasyon görülmeyebilir, özellikle nonkomedo tiplerinde, Silverstein ve arkadaşları çalışmalarında, nonkomedo lezyonların %32'sinde mikrokalsifikasyon olmadığı ve bunların takiplerinin ve sınırlarının tespitinin zor olduğunu belirtmektedirler.[6]

Mamografi de mikrokalsifikasyon, asimetrik distorsiyon, nonpalpabl opasite gibi anormallikler görüldüğünde



Resim 23-2: Mikrokalsifikasyonlarda lineer dallanma morfolojisi.



Resim 23-3: Malign tipte pleomorfik, kümüle mikrokalsifikasyonlar.

bunların aydınlatılması için magnifikasyon mamografisi, ultrasonografi, MRG gibi ilave görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

Girişimsel Tanı Yöntemleri

Radyolojik yöntemlerle saptanan nonpalpabl bir lezyona (mikrokalsifikasyon veya kitle) tanı koymak için birçok yöntem mevcuttur,

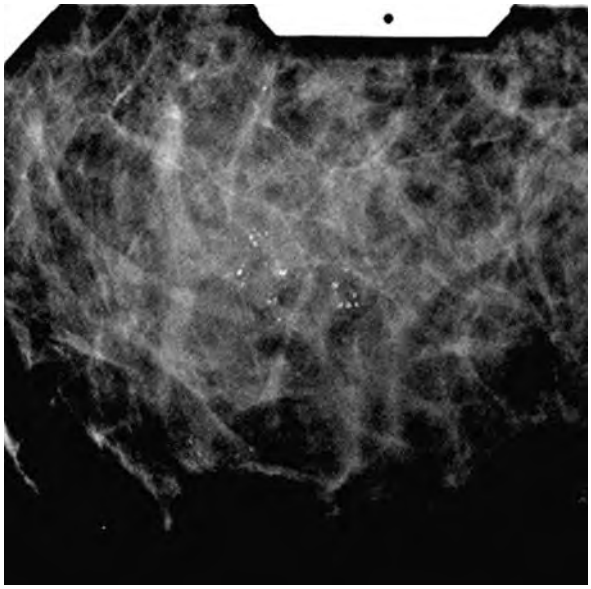
a. İnce iğne aspirasyon biyopsisi
b. Mamografi veya ultrasonografi eşliğinde: — Kalın iğne biyopsisi (Tru-cut biyopsi) — Vakum yardımlı biyopsi
c. Açık biyopsi – Tel veya radyoaktif madde kılavuzluğunda

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Yöntemi

Nonpalpabl lezyonlarda mamografi veya ultrasonografi eşliğinde yapmak gerekir. DKIS tanısında çok yardımcı değildir. Yeterli doku olmadığından, sitolog kanser hücrelerinin varlığını söyleyebilir. Ancak invaziv veya in situ ayırımını yapmak zordur.

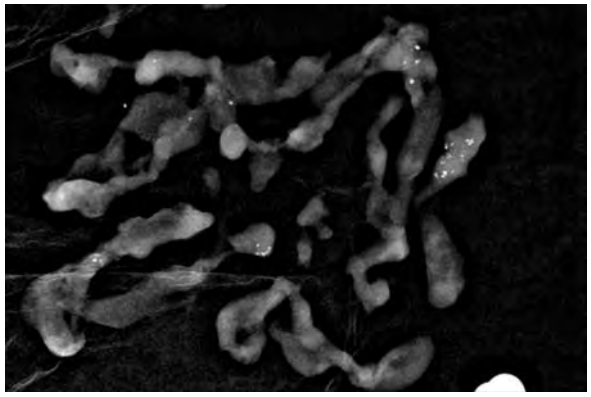
Mamografi veya Ultrasonografi Eşliğinde Kalın İğne Biyopsisi

Mamografi veya ultrasonografi eşliğinde kalın iğne biyopsisi 1990'lardan beri yapılmaktadır. DKIS'lerin çoğunda kitle olmadığı için daha çok mamografi eşliğinde yapıl-



Resim 23-4: Vakum Öncesi mikrokalsifikasyonlar.

maktadır. Son yıllarda daha kalın iğnelerle (11 gauge) vakum yardımlı yapılmaktadır. Vakum ile çıkarılan biyopsi materyelleri yan yana konarak spesmen grafisi çekilerek çıkarılmak istenen mikrokalsifikasyon alanın çıkarılıp çıkarılmadığının tesbitinin yapılması gerekmektedir (Resim 23-4 ve 23-5). Bu yöntemler daha çok tanı amaçlı yöntemlerdir. İn situ duktal kanser tanısı konan bir lezyonda cerrahi sınır belirsiz olacağından bu alanın cerrahi eksizyonu gerekecektir. Ancak kalın iğne veya vakum sonucu selim olan lezyonlara, mikrokalsifikasyon alanının çıkarıldığından emin olunduktan sonra cerrahi eksizyon gerekmemektedir. Ameliyat indikasyonu konan ve eksize edilen mikrokalsifikasyonların yaklaşık %70-80'inin selim olduğu görülmektedir. Mikrokalsifikasyonlar, DKIS'ler için erken bulgu olmasına rağmen tanısal açıdan birçok gereksiz biyopsilere de yol açmaktadır. Mamografi veya US eşliğinde yapılan tanısal amaçlı biyopsiler hem gereksiz ameliyatların yapılmasını engellemekte, hem de DKIS'in patolojik özelliklerine ve görüntüleme yöntemlerindeki yaygınlıklarına göre cerrahi tedavisini sağlamaktadır.



Resim 23-5: Spesmen mamografisi.

Açık Biyopsi

Mamografi ve ultrason eşliğinde mikrokalsifikasyon veya nonpapabl kitle, tel, boya veya radyoaktif madde ile işaretlenerek tanı ya da tedavi amacı ile eksizyon yapılabilir. Bazı merkezlerde tel ile işaretleme birkaç tel ile yapılmaktadır. Çıkarılan spesmen radyolojiye gönderilerek spesmen grafisi çektirilir. Spesmen grafilerinin en az iki yönde çekilmesi gerekmektedir. Kenarları klipslerle işaretlenir. Spesmen grafisi ile preoperatif mamografinin karşılaştırılması gerekmektedir. Çıkarılan spesmenin kenarları boyanır. Patoloji raporunda duktal karsinoma in situnun çapı, gradı, komedo nekrozu, cerrahi sınıra uzaklığı gibi özelliklerin belirtilmesi gerekmektedir.

TEDAVİ

DKIS'in tedavisi tartışmalıdır. İnsitu duktal kanserde tek tedavi yaklaşımı yoktur. Cerrahi, endokrin tedavi ve radyoterapi gibi seçenekler birlikte, biri veya ikisi bir arada uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi seçeneği sunulurken bile birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır. Tedaviyi planlarken hastalık ile ilgili bilgileri iyi değerlendirmek gerekmektedir. Cerrahi tedavi kararını patolojik bulgular yönlendirmektedir. Birçok çalışma, DKIS'in seyrinde nüks ya da invaziv kansere dönüşü etkileyen bir çok faktörlere sahip heterojen bir hastalık olduğunu göstermektedir.[31] Küçük nonkomedo DKIS ile büyük komedo DKIS arasında fark vardır.[32-34] Düşük grad, küçük, nonkomedo DKIS bazı olgular radyoterapisiz düşük nüks oranları ile tedavi edilebilir olması mümkün iken, komedo, yüksekgrad büyük lezyonlarda radyoterapisiz bir tedavi lokal nüks oranını artırmaktadır.[35] 1995'de nükleer grad ve komedonekroz varlığı veya yokluğuna dayanan Van Nuys patolojik sınıflaması geliştirildi.[36] Nuklear grad ve komedonekroz lezyonun biyolojisini yansıtır fakat tek başına da ikisi birlikte de tedavi kararının belirlenmesinde yeterli değillerdir. Tümor çapı, cerrahi sınır genişliği, cerrahi tedavi yeterliliği ve rezidü tümör olasılığı tedavi sürecinde önemlidir.[37,38] Orijinal Van Nuys tümör çapı, cerrahi sınır, patolojik sınıflandırma (nüklear grad ve komedonekroz) ile birleştirilerek 1996 yılında modifiye edilmiştir. Skorlama sistemi Tablo 23-4'te gösterilmiştir. 2001 yılında ise University of Southern California mültivariate analizleri sonucu yaş bağımsız prognostik faktör olarak VNPI'ine ilave edildi.[39-41] USC/VNPI skorlamasına göre tavsiye edilen tedavi Tablo 23-5'te gösterilmektedir.[6]

1. Cerrahi
2. Endokrin tedavi
3. Radyoterapi

Tablo 23-4: THE USC/VAN NUYS Prognostik indeks (USC/VNPİ)

Skor	1	2	3
Boyut (mm)	<15	16-40	>41
Sınır (mm)	>10	1-9	<1
Patolojik	Non-yüksekgrad	Non-Yüksekgrad	Yüksekgrad
Özellikler	Nekrozsuz	Nekrozlu	Nekroz (+ veya –)
Nükleer Grad	1 ve 2	1 ve 2	3
Yaş	>61	40-60 yaş	<¬39

Tablo 23-5: USC/VNPI Göre Tedavi Kılavuzu

Skor	Tavsiye Edilen Tedavi
4-6	Sadece eksizyon
7-9	Eksizyon-Radyoterapi
10-12	Mastektomi

Cerrahi

Mastektomi

Son on yıllara kadar DKIS'de lokal nüksü önlemek için dünyada en fazla uygulanan cerrahi tedavi mastektomi idi. Birçok çalışmada lokal nüks oranları %1, mortaliteleri %0'dır.[42] Özellikle tarama mamografilerinde saptanan noninvaziv bir kanserde mastektomi gibi agresif bir cerrahinin yapılması kolay kabul edilebilir bir tedavi değildir. Ancak yıllarca mastektomi yapılmıştır. 1970'lerden itibaren meme kanserinin fizyopatolojisi ile ilgili görüşlerin değişmesi yani meme kanserinin lokal bir hastalık olmadığı sistemik bir hastalık olduğu kabul gördükten sonra lokal tedaviler gündeme geldi. Bir çok çalışmada araştırmacılar meme kanserinin tedavisinde meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile modifiye radikal mastektomiyi karşılaştırdılar. Bunlarda sağkalım ve lokal nüks açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar duktal karsinoma in sitularda da meme koruyucu cerrahisini gündeme getirmiştir. Ancak, duktal karsinoma in sitularda, mültisentrik, reeksizyona rağmen cerrahi sınır negatifliği sağlanamayan, kabul edilebilir kozmetik sonuç sağlanamayan küçük memelerde büyük in situ lezyon varlığı, toraksa radyoterapi hikayesi olanlar ve hastanın isteği göz önüne alınarak mastektomi yapılabilir. Duktal karsinoma in sitularda BRCA1 ve BRCA2 pozitifliği gibi durumlarda da mastektomi yapılması erken nüksü önleme bakımından gerekli görülmektedir.[6] Son yıllarda mastektomi ile birlikte rekonstrüksiyon yapılması artarak önerilmeye başlandı. Genellikle mastektomi adayı olan hastalara deri koruyucu mastektomi ve hemen otolog greft veya silikon implant ile rekonstrüksiyon yapılmaktadır.

Meme Koruyucu Cerrahi

İnvaziv kanserlerde olduğu gibi in situ kanserlerde de meme koruyucu cerrahi yapılmaya başlandı, Son yıllarda duktal karsinoma in situların %74'ü meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilmektedir. Lokal eksizyon sonucu negatif cerrahi sınır sağlanan her hastaya meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Radyoterapi ilavesi ile lokal kontrol en iyi bir şekilde sağlanmaktadır.[43-46] Klinik çalışmalar, negatif cerrahi sınır ile lokal eksizyon ve radyoterapinin çok düşük lokal nüks oranlarını göstermektedir. [46,47] Bazı seçilmiş olgulara radyoterapi tavsiye edilmeyebilir.

Aksiller Lenf Disseksiyonu

1986'lara kadar duktal karsinoma in sitularda aksiller lenf nod disseksiyonu yapılmakta idi. NSABP, 1987'de duktal karsinoma in sitularda aksiller disseksiyonun isteğe bağlı olarak yapılabileceğini belirtmişti. Çalışmalar, duktal karsinoma in sitularda aksiller disseksiyonun gerekli olmadığını göstermektedir. Aksiller nod disseksiyonu yapılanlarda lenf nod pozitifliği %0.3 ile 2 arasındadır.[48-50] Frykberg ve arkadaşları çalışmalarında 754 duktal karsinoma in situlu hastada yaptıkları çalışmada aksiller lenf nod metastazının yaklaşık %1.7 olduğunu belirtmişlerdir.[51]

Sentinel Lenf Nodül Biyopsisi

Duktal karsinoma in sitularda aksiller lenf nod pozitifliğinin çok düşük olması aksiller disseksiyon yapılmasının gereksiz olduğunu göstermektedir. Tedavinin planlanmasında aksillanın durumunun bilinmesi önemlidir. Duktal karsinoma in sitularda aksillada metastaz olma ihtimali, in situ alanda invaziv kanser gelişme riski ile orantılıdır. İn situ kanserlerde özellikle çapı 3-4 cm'den büyük, palpabl, yüksekgrad nekrozlu olanlar ve mastektomi planlananlara sentinel lenf nod biyopsisi yapılması önerilmektedir.

Endokrin Tedavi

Hormon reseptör pozitif DKIS ve invaziv meme kanserli hastalar için tamoksifen ile yapılan hormonal terapi tedavinin bir parçası olmaktadır. NSABP çalışması, DKIS'de tamoksifenin rolünün belirlenmesinde temel oluşturmuştur. Bu çalışmada, 1991-1995 yılları arasında 1804 DKIS'li hasta eksizyon ve 50 Gy radyasyon ile tedavi edilmiştir ve sonra hem cerrahiden sonra 56.günden daha uzun olmamak kaydı ile başlanarak 5 yıl boyunca günde 2 defa 10 mg tamoksifen ile hem de placebo ile randomize edilmiştir. Tamoksifen ve radyoterapi eş zamanlı uygu-

lanmıştır. Bu çalışmada, cerrahi sınırların pozitif olmasına izin verilmiştir. 5. yılda tamoksifen alan kadınlarda, plasebo alan gruba göre daha az meme kanseri (ipsilateral, kontralateral invaziv ve non invaziv hastalık) gelişmiştir. Tamoksifen kullanan grupta, %43 daha az invaziv ve %31 daha az noninvaziv meme kanseri gelişmiştir.[52] Tamoksifen kullanan hastalarda, 5 yıllık sürede ipsilateral ve kontralateral meme kanseri sırası ile %3.3 ve %1.4 daha az karşılaşılmıştır. DKIS'de tamoksifenin faydaları ispatlanmasına rağmen, kullanımının benimsenmesi hasta, onkolog ve tümor faktörlerinden dolayı tutarsızlık göstermektedir. 1999-2002 MD Anderson Kanser Merkezi'nde tedavi edilen 277 DKIS'li hastayı kapsayan bir çalışmada; 166 hastaya (%60) tamoksifen önerilmiştir ve bu hastaların 90'ı (%54) tamoksifen almayı tercih etmişlerdir. Yirmi hasta yan etki ve komplikasyonlardan dolayı tamoksifen kullanmayı yarıda kesmiştir. Tamoksifen kullanımı teklif edilmeyen 111 hastanın 39'unda bilateral mastektomi, medikal nedenler ve diğer nedenlerden dolayı daha önce tamoksifen kullanmadıkları gibi açıklamalar bildirilmiştir. Mastektomiden çok meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar ve daha küçük çaplı DKIS'e sahip hastalara sıklıkla tamoksifen kullanımı teklif edilmiştir. Bu iki faktör birbiri ile ilişkilidir. Tamoksifen kullanımı teklif edilen bir çok hasta postmenopozal idi (%76), tamoksifen önerilmeyen grupta ise bu oran %66 idi.[53]

Tamoksifenin ihmal edilmesi ayrıca toksitisesi ile ilişkili olabilmektedir. İnvaziv kanser riskinde tam bir azalma %2'dir ve bu tromboemboli, endometrium Ca risklerindeki önemli artış göz önüne alındığında değerli olmamaktadır. Tamoksifen kullanımı merkezler arasında önemli ölçüde değişmektedir ve klinisyenlerin tamoksifenin meme kanseri riskini nasıl azalttığı görüşüne göre değişkenlik göstermektedir. ER durumu B-24 çalışmasında yer almada bir ön koşul değildi. Bununla birlikte, NSABP B-24'den elde edilen retrospektif bir analiz terapötik yanıtta ER durumunun rolünü değerlendirmiştir. 676 hastanın ER durumu bilinmekteydi. Ortalama 8.7 yıllık bir takipde, ER (-) olan kadınların %23'ü tamoksifenle tedavi edilmiştir bunların %23'ünde sonradan meme kanseri gelişmiştir, plasebo grubunda ise %26'lık bir oran elde edilmiştir.[54] ER(+) DKIS'li hastalar arasında, tamoksifen kullanan kadınların sadece %10'unda meme kanseri gelişmiştir, plasebo grubunda ise bu oran %23'de kalmıştır, dolayısı ile %50'lik bir azalma söz konusudur. Bu yüzden, plasebo ile karşılaştırıldığında tamoksifen tedavisi ER(+) DKIS'li hastalarda sonradan meme kanseri oluşumunu %50 azaltmaktadır; fakat ER(-) hastalarda daha az fayda sağlamaktadır.[55]

Radyoterapi

Duktal karsinoma in situ'larda meme koruyucu cerrahi den sonra radyoterapi yapılması lokal nüks oranını azaltmaktadır. Radyoterapi yapılmadan sadece lokal eksizyon yapılan ve cerrahi sınır temizliği 10 mm ve üzerinde olan duktal karsinoma in situlu hastaların izlenmesinde lokal nüks oranları Silverstein ve arkadaşları %8, Lagios ve arkadaşları %5, Nottingham gurubu ise %6 olarak bildirmişlerdir.[56-58] DKIS'te meme koruyucu cerrahi sonrası lokal nüksün azalması için planlanan, NSABP-B17, EORTC-10853 ve UK-DCIS çalışmaları, radyoterapinin gerekliliğini gösteren prospektif, randomize üç çalışmadır.[60] NSABP-B17 çalışmasında, 818 DKIS'li hasta hem meme radyoterapi almıştır hem de lokal eksizyon yapılmıştır. Kadınların %8'i mamografi ile teşhis edilmiştir ve tümorlerin %70'i 1 cm den küçüktür. 8 yıl sonra lokal nüks oranı radyoterapisiz %26'dan, RT ile %12'ye düşmüştür. İnvaziv kanser nüksü oranının %13.4'den %3.9'a azalması çok önemlidir. Non-invaziv nüks oranı %13.4'den %8.2'ye azalmıştır. Takip süresince her iki grubun yaklaşık %12'sinde kontralateral meme karsinomu gelişmiştir. Her iki grupda tümörle ilişkili mortalite oranı %11'den azdır. Benzer sonuçlar EORTC 10853 çalışmasında da görülmüştür. Bu çalışma 5 cm'den büyük olmayan, total eksizyonun sağlandığı DKIS'li 1010 hasta içermektedir. 4 yıllık ortalama takibin sonunda, 50Gy radyasyon dozu alan 507 kadının lokal nüks oranı %9'dur, Oysa kontrol grubunda %16'dır. Bu nükslerin yarısı invaziv karsinomdur.[61,62] EORTC 10853 çalışmasından elde edilen son 10 yıllık takipler DKIS hastalarında radyaterapinin önemini göstermektedir. Emdin ve arkadaşlarının bir çalışması da DKIS'li hastalarda postoperatif radyoterapinin öneminin altını çizmektedir. 1046 hastanın 5 yıllık takip sonrası, tedavi grubunda 44, kontrol grubunda ise 117 nüks görülmüştür. Bununla birlikte, tanımlanmamış, çelişkili mikroskobik kenar tutulumu olan hasta oranı %22 olarak belirtmiştir.[45] Aynı İsveç araştırma grubundan Ringberg ve arkadaşları benzer şekilde DKIS'li olup MKC'si yapılan vakalarda RT'nin öneminin altını çizmektedirler. Radyoterapi kaçınılması gereken potansiyel olarak düşük riskli grubun belirlenmesi hala pek çok çalışma için sorun teşkil etmektedir.[63] Randomize seçilen 1701 DKIS'li hastanın 4 yıllık takibi sonrasında, radyoterapi ile tedavi edilen grupda non-invaziv ve invaziv lokal nükslerin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.[64] Bu randomize çalışmalara ek olarak, bazı retrospektif çalışmalar meme koruyucu cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin lokal nüksü önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Son zamanlarda Viani ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz meme koruyucu cerrahi sonrası yapılan radyoterapinin önemi ile ilgili 4 kontrollü randomize çalışmayı incelemiştir. 3665 hastanın bilgi havuzundan elde edilen sonuçlar bize invaziv ve intraduktal ipsilateral meme kanserinde önemli bir azalma olduğunu göstermektedir. Ne uzak metastaz ne de sağkalım, ilave uygulanan radyoterapiden etkilenmemektedir. Yüksek grad DKIS lezyonu olanlar ve cerrahi sınırı pozitif hastalar, radyoterapi eklen-

mesinden fazlası ile fayda göstermektedirler.[65] Negatif cerrahi sınır ile meme koruyucu cerrahi sonrası yapılan radyoterapi mastektomiye alternatif kabul edilebilmektedirler. Radyoterapi meme koruyucu cerrahinin bir parçasıdır. Sadece küçük çaplı (2 cm'in altı), 10 mm'den fazla cerrahi sınır negatifliği durumlarında, düşük gradlı hastalarda dikkatli disiplinler arası tartışma sonrasında adjuvan radyoterapiye gerek duyulmayabilmektedir. Bu tartışmalı durum her bir hastayı ayrı ayrı değerlendirmeyi gerektirmektedir. Her bir terapötik yaklaşım ve uygun kombinasyonları yan etkileri dahil, lokal nüks oranına etkileri açısından tartışılması gerekmektedir ve ayrıntılı bir şekilde açıklanmalıdır. Mastektomi sonrası radyoterapi sadece re-eksizyonun yapılamadığı ve cerrahi sınır negatifliğinin sağlanamadığı istisnai durumlarda gereklidir.[65-66]

KAYNAKLAR

1. Ewing, J. Neoplastic diseases. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1919.
2. Foote FW. Stewart SF. Lobular carcinoma in situ. Am J Pathol 1941;491-495.
3. Frykberg ER, Bland KI. The Breast WB 13.Saunders Co 1998;p.1012-1043.
4. Faina N, Morrow M. Ductal carcinoma in situ. Surg Clin N Am 2003;83:821-839.
5. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ. In:Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN, eds. Advanced Therapy of Breast Disease. 2nd ed. London: BC Decker Inc Hamilton; 2004. p.121-133.
6. Silverstein MJ, Lagios MD. Ductal carcinoma in situ. In:Kuerer HM. Ed. Kuerer's Breast Surgical Oncology. ed. Mc Graw Hill Medical Companies;2010. p.189-207.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96.
8. Calay Z. İntraduktal karsinom ve lobuler neoplazi. In: Ünal G, Ünal H, eds. Meme Hastalıkları. 1. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001.p.363-368.
9. Lagios M, Margolin F, Westdahl P, Rose N. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grad on local recurrence. Cancer 1989;63:619-624.
10. Bobrow LG, Happerfield LC, Gregory WM, et al. The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. Semin Diagn Pathol 1994;11:199-207.
11. Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A, et al. Mammographically detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progestrone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins, and proliferative activity. Semin Diagn Pathol 1994; 11:208-214.
12. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1995;345:1154-1157.
13. Solin L, Yeh I, Kurtz J, et al. Ductal carcinoma in situ(intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. Cancer 1993;71:2532-2542.
14. Poller D, Silverstein M, Galea M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. Mod Pathol 1994;7:257-262.
15. Bellamy C, McDonald C, Salter D, et al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. Hum Pathol 1993;24:16-23.
16. Lagios MD, Wesdahl PR, Margolin FR, et al. Duct carcinoma in situ. Relationship of extent of non invasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. Cancer 1982;50:1309-1314.
17. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 2004;350:1430-1441.
18. Baxter N, Virnig B, Durham S, Tuttle T. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst 2004;96:443-448.
19. Page D, Rogers L, Schuyler P, et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast. In: Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, eds. Ductal carcinoma of the breast. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins; 2002:17-21.
20. Sanders M, Schuyler P, Dupont W, Page D. The natural history of low-grad ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. Cancer 2005;103:2481-2484.
21. Rosen P, Senie R, Schottenfeld D, Ashikari R. Noninvasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. Ann Surg 1979;1989:377-382.
22. Nielson M, Thomsen J, Primdahl S, et al. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. Br J Cancer 1987;56:814-819.
23. Alpers C, Wellings S. The prevalence of carcinoma in situ in normal and cancer-associated breast. Hum Pathol 1985; 16:796-807.
24. Schuh M, Nemoto T, Penetrante R, et al. Intraductal carcinoma: analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. Arch Surg 1986;121:1303-1307.
25. Mascare I, MacGrogan G, Mathoulin-Pelissier S, et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion. Cancer 2003;94:2134–2142.
26. Silverstein MJ. The Van Nuys Breast Center- the first freestanding multidisciplinary breast center. Surg Oncol Clin N Am 2000;9:159-175.
27. Azzopardi J, Ahmed A, Milis R. Problems in Breast Pathology. London, UK:Saunders;1979.
28. Gump F, Jıcha D, Ozzello L. Ductal carcinoma in situ (DCIS): a revised concept. Surgery 1987;102:190-195.
29. Schwartz G, Finkel G, Carcia J, Patchefsky A. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: treatment by local excision and surveillance alone. Cancer 1992; 70:2468-2474.
30. Tabar L, Dean P. Basic principles of mammographic diagnosis. Diagn Imag Clin Med 1985;54:146-157.
31. Jensen RA, Page DL. Ductal carcinoma in situ: Pathology-its role in guiding therapy. In:Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN, eds. Advanced Therapy of Breast Disease. 2nd ed. London: BC Decker Inc Hamilton; 2004. p.281-288.
32. Page DL, Dupont WD,Rogers LW, et al. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of düşükgrad ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. Cancer 1995;76:1197-1200.
33. Betsill WLJr, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GF. Intraductal carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. JAMA 1978;239:1863-7.

34. Dean L, Geschickter CF. Comedo carcinoma of the breast. Arch Surg 1939;36:225-32.
35. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of magrin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 1999;340:1455-61.
36. Silverstein MJ, Poller D, Waisman J, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet 1995;345:1154-1157.
37. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig P, et al. The Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. Breast J 1996;2:38-40.
38. Silverstein MJ, Poller D, Craig P, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1996;77:2267-2274.
39. Silverstein MJ, Buchanan C. Ductal carcinoma in situ: USC/Van Nuys Prognostic Index and the impact of margin status. Breast. 2003 Dec;12(6):457-71.
40. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg. 2003 Oct;186(4):337-43.
41. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index. In: Silverstein MJ, Recht A, Lagios M, eds. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott
42. Williams&Wilkins; 2002;459-473.
43. Swain S. Ductal carcinoma in situ-incidence, presentation and guidelines to treatment. Oncology. 1989;3:25-42.
44. Fisher B, Land S, Mamounas E et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol. 2001 Aug;28(4):400-18.
45. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet. 2003 Jul 12;362(9378):95-102.
46. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A et al. Swedish Breast Cancer Group. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. Acta Oncol. 2006;45(5):536-43.
47. 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 Jun 3;328(22):1581-6.
48. George WD, Houghton J, Cuzick J et al. Radiotherapy and tamoxifen following complete local excision (CLE) in the management of ductal carcinoma in situ (DCIS): preliminary results from UK DCIS trial(abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:70a.
49. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Cancer. 1995;31A(9):1425-7.
50. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED et al. Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma—is it indicated? Cancer. 1987 May 15;59(10):1819-24.
51. Silverstein MJ. An argument against routine use of radiotherapy for ductal carcinoma in situ. Oncology. 2003; 17:1511-46.
52. Frykberg ER, Masood S, Copeland E et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. Surg Gynecol Obstet. 1993; 177:425-40.
53. Fisher B, Dignam J, WolmarkNet al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial.Lancet 1999;353:1993–2000.
54. Yen TW, Hunt KK, Mirza NQ et al. Physician recommendations regarding tamoxifen and patient utilization of tamoxifen after surgery for ductal carcinoma in situ. Cancer. 2004;100:942–949.
55. Yen TW, Kuerer HM, Ottesen RA et al. Impact of randomized clinical trial results on the use of tamoxifen (TAM) following breast surgery for ductal carcinoma in situ (DCIS) in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer Res Treat 2006;100(suppl 1):S75.
56. Boughey J.C, Gonzalez R.J, Bonner E, Kuerer H.M. Current Treatment and Clinical Trial Developments for Ductal Carcinoma In Situ of the Breast The Oncologist 2007;12 :1276–1287
57. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer. 1996 Jun 1;77(11):2267-74.
58. Silverstein MJ, Lagios MD. Ductal Carcinoma in Situ: factors predicting recurrence and how they can be used in treatment planning. Oncology. 1997;11:393-410.
59. Lagios MD, Silverstein MJ.Ductal carcinoma in situ. The success of breast conservation therapy: a shared experience of two single institutional nonrandomized prospective studies. Surg Oncol Clin N Am. 1997; 6:385-92.
60. Sibbering DM, Blamey RW. Nottingham experience. In: Silverstein MJ, ed. Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.p. 271-84.
61. Cutuli B. Is radiotherapy needed after adequate local excision of localized DCIS? Int J Fertil Womens Med 2004; 49:231–236.
62. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853.EORTC Breast Cancer Cooperative Group EORTC Radiotherapy Group. Lancet 2000;355:528–533.
63. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-insitu: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853- a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006;24:3381–3387
64. Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S et al (2007) Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast—results from the Swedish randomised trial. Eur J Cancer 43:291–298.
65. Houghton J, George WD, Cuzick J et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet 2003;362:95–102.
66. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. Radiat Oncol 2007;2:28.
67. Patani N, Cutuli B, Mokbel K Current management of DCIS: a review. Breast Cancer Res Treat 2008;111:1–10.

Bölüm 24 Lobüler Karsinoma İn Situ (Lobüler Neoplazi)

Dr. Abut Kebudi

Lobüler karsinoma in situ (LKİS) ilk olarak 1919 yılında James Ewing tarafından "asiner hücrelerin atipik çoğalması" şeklinde açıklanmıştır.[1] Daha sonra Foote ve Stewart, LKİS ve duktal karsinoma in situ'yu (DKİS) 1940'lı yıllarda tanımlamışlardır.[2,3] Lobüler neoplazi terimi (LN) de, 1978'de Haagensen ve ekibi tarafından atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve LKİS'i kapsayacak şekilde kullanılmıştır.[4]

LN, şu anda meme neoplazileri sınıflaması içinde iyi tanımlanmış bir histopatolojik gruptur ve yıllar içinde meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, birçok çalışmada LKİS için bu riskin DKİS kadar olmadığı ve sadece çok az LKİS'in invazif kansere dönüştüğü ortaya konulmuştur. Sonuç olarak ALH ve LKİS, meme kanseri gelişmesi açısından risk faktörüdürler, prekürsör değildirler.[5-9]

SIKLIK VE DOĞAL SEYRİ

LKİS (veya ALH) tanısı, genellikle başka bir nedenle biyopsi yapılan hastada tesadüfen konur. DKİS'in aksine kitle oluşturmaz, meme başı akıntısına yol açmaz ve nadiren mammografik bulgular (kalsifikasyonlar) verir. Dolayısıyla LKİS'in kadınlarda bulunma sıklığı belli değildir, diğer selim meme biyopsileri içindeki oranı da %0.8-3.8 olarak bildirilmektedir.[4,5] Frykberg, 1989-1999 yılları arasında palpe edilmeyen, mamografik olarak saptanmış meme anormalliklerinde yapılan 10.499 biyopsiyi içeren 19 yayını incelemiştir. Tüm olguların %1.1'i LKİS olarak saptanmış ve bu olguların da %5.7'sinde malignite ortaya konmuştur.[10]

Tanı genellikle 40-50 yaş arası kadınlarda (%10'dan az hastada postmenopozal dönemde) konur, bu da DKİS'e göre 10 yıl daha geridir. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) sonuçlarına göre, LKİS sıklığı muhtemelen mamografinin sebep olduğu biyopsiler sonucu 1980-2001 yılları arasında ikiye katlanmıştır.[11] Örneğin LKİS veya ALH Foster tarafından 6081 kalın iğne biyopsisinde %0.58, Esserman tarafından yapılan 4555 kalın iğne biyopsisinde %0.96 oranında tanımlanmıştır.[12,13] "SEER data" sonuçlarına göre 1980-2001 yılları arasındaki artış 50 yaşından daha yaşlı kadınlarda 2.5-3.8 kat, 40-49 yaş arası kadınlarda ise 1.4 kat artmış ve 30-39 yaş arası kadınlarda ise sabit kalmıştır.

LKİS, olguların çoğunda karakteristik olarak mültifokal ve bilateraldir.[14] Lobüler neoplazilerde her iki memede de risk olmasına rağmen, esas risk aynı taraf memededir.[15-17] Hastaların %50'sinde aynı memede mültipl odaklar şeklinde ve yaklaşık %30'unda da karşı memede LKİS vardır.[14,18,19] Bu durum, altta bir genetik bozukluk olduğunu düşündürmektedir. E-cadherin geninde germ-line mutasyonlar bulunan olgular nadiren tanımlanmıştır, fakat bunlar çok az sayıdadır.[20] LKİS'de invazif kanser gelişme olasılığı yılda %1-2 ve hayat boyunca %30-40 gibidir.Bu risk, her iki meme için de aynıdır.[4,15,16] Genel nüfusla kıyaslandığında, hayat boyu invazif kanser gelişme riski ALH'da 4-5 kat, LKİS'te ise 8-12 kat daha fazladır.[10,15,21] Biyopsi sonrası invazif tümör gelişmesi için geçmesi gereken zaman da 15-30 yıl arasında değişebilmektedir. Ayrıca, karşı memede invazif kanser gelişme riski, LKİS'li hastalarda DKİS'li hastalardan daha yüksektir.[23-26] Haagensen, 40 yaşından önce LKİS gelişen hastalarda invazif kanser gelişme olasılığını, bu yaştan sonra gelişenlere göre daha yüksek bulmuştur.[4]

LKİS sonrası gelişen invazif kanserlerin %70'i lobüler tiptedir.[5] Ayrıca, invazif lobüler kanser (İLK) olgularında %91 oranında LKİS saptanmıştır.[27] Wheeler ve arkadaşları LKİS'li hastalarda İLK gelişme riskini 18 kat daha yüksek bulmalarına karşın, LKİS ile birlikte invazif duktal kanserin (İDK) birlikte olma riskini de normal nüfusa göre 3-4 kat daha yüksek bulunmuştur.[5] LKİS tanısını takiben İDK'nın bulunması, en azından bazı olgularda birlikte DKİS'in de bulunmasıyla açıklanmaktadır.[28,29]

50-69 yaşları arasında LKİS görülme oranının 1980-2001 arasında arttığı ve bunun muhtemel nedenlerinin tarama sonrası artan biyopsiler, mamografilerde LKİS ile birlikte kalsifikasyon görülmesi ve menopoz sonrası hormon replasman tedavisine bağlı olabileceği ifade edilmiştir.[30]

Nurses' Health Study'den elde edilen dataya göre, menopoz sonrası dönemdeki kadınlarla kıyaslandığında menopoz öncesi kadınlarda görülen ALH meme kanseri bakımından nispeten daha yüksek bir riski ifade etmektedir.[31] Page ve arkadaşları, ALH'nın Atipik Duktal Hiperplazi (ADH) ile DKİS arası bir riske sahip olduğunu, daha çok 31-55 yaşları arasında görüldüğünü, ileride meme kanseri geliştirme riskinin 3.1 kat olduğunu ve meme kanserinin %75 oranında ALH'nın görüldüğü memede geliştiğini saptamışlardır.[32]

PLEOMORFİK LOBÜLER KARSİNOMA İN SİTU (PLKİS)

Son 20 yılda LKİS'in pleomorfik bir türü tanımlanmıştır. Bu tümörler daha geniş çapta, yüksek gradlı, komedonekrozlu, ciddi sitolojik atipili olmaya eğilimlidirler. LKİS'in mamografide kendini kalsifikasyonla gösteren tipi hemen daima pleomorfik yapıdadır. Pleomorfik LKİS, yüksek gradlı invazif duktal kanserlere benzer genetik özelliklere sahiptir.[33,34]

İMMÜNOFENOTİP

Tüm LKİS tipleri ciddi oranda östrojen (ER) alfa ve beta, ve progesteron (PR) reseptör ekspresyonuna sahiptir (%60-90 olgu pozitiftir). Ayrıca olguların çoğunda agressif fenotip özellikleri yoktur, HER2 ve p53 negatif olup Ki-67 proliferatif indeksi düşüktür.[35-37] Araştırıcılar, gerek LKİS'te ve gerekse de invazif lobüler kanserde hücrelerarası adezyonu sağlayan ve genetik kodu kromozom 16q'da bulunan bir membran proteini olan E-cadherin ekspresyonunun yoğun olarak kaybolduğunu bildirmişlerdir. Hücre adezyon fonksiyonundaki bu kayıp, muhtemelen lobüler meme hastalığının yaygınlığı ile ilişkilidir ve E-cadherin negatifliği, gerek in situ ve gerekse de invazif aşamada duktal ve lobüler tür hastalıkları ayırdetmede oldukça etkilidir.[34-37]

BİYOPSİ İLE TANI

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Bu tip lezyonların tanısında çok nadir işe yarar. Bazen ultrasonografide farklı görünümdeki bir bölgeden yapılan İİAB'de atipi saptanması doku biyopsisini gerektirir, ancak günümüzde kitle şeklinde olmayan lezyonlarda kalın iğne biyopsisi tabii ki ilk seçenek olmaktadır.[38]

Kalın İğne Biyopsisi (KİB)

LKİS tanısı memede kitle, mamografide parenkimal distorsiyon, kalsifikasyon gibi lezyonlar için yapılan kalın iğne biyopsileri sonucunda tesadüfen konmaktadır.[39,40] Kalın iğne biyopsisinde LKİS tanısı konunca, ek DKİS veya invazif kanseri atlamamak bakımından ilave eksizyonel biyopsi yapma gereksinimi tartışmalıdır.[39-42]

Kalın iğne biyopsisi sonrası eksizyon gereksinimi şu durumlarda önerilmektedir:[39-44]

1. LKİS'le birlikte olan mikroskopik bulgular mamografi ile uyumlu değilse,
2. Lezyon geniş ise,
3. Şüpheli kitlesel lezyon veya kalsifikasyonlar var ise,
4. PLKİS olgularında eksizyonel biyopsi önerilmektedir.

Nispeten az sıklıkta rastlanan diğer bir tanı koyma şekli de, meme redüksiyonunda eksize edilen dokuda bu histolojinin saptanmasıdır. Bu lezyonlar, cerrahi biyopsi ile saptanan lezyonlara nasıl yaklaşılıyorsa aynı tedaviyi gerektirir.[38]

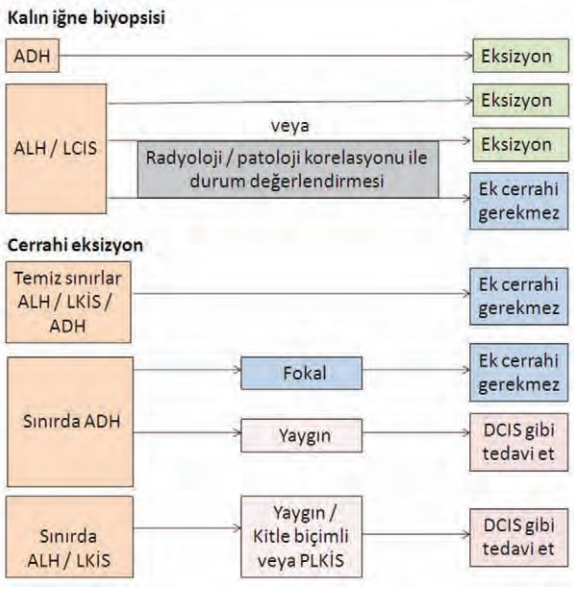
KLİNİK YAKLAŞIM

Yazarların çoğu, kalın iğne biyopsisinde lobüler neoplazi saptandığında aşağıdaki durumlarda eksizyon önermektedirler:[45-48]

- Cerrahi eksizyon endikasyonu olan başka bir lezyonun varlığında,
- Klinik, radyolojik ve patolojik bulgular arasında uyumsuzluk var ise,
- Birlikte bir kitle lezyon veya yapısal bir distorsiyon alanı var ise,
- Ayırıcı tanıyı güçleştirecek bir mikst yapı var ise,
- Morfoloji pleomorfik lobüler neoplazi şeklinde ise.

Pleomorfik LKİS ile ilgili sınırlı bilgi olmasına rağmen, bu lezyonların daha yüksek bir riski olduğu ve klasik lobüler neoplaziye göre daha agresif bir klinik davranışı olduğu ifade edilmektedir. Dolayısıyla birçok otör, bu lezyonlarda ilave eksizyon önermektedirler.[30]

Yüksek riskli ADH, ALH/LKİS gibi lezyonlarda cerrahi yaklaşımı özetleyen bir başka bakış açısı da, aşağıda Şekil 1'de gösterilmiş olup, kalın iğne biyopsisi veya cerrahi eksizyon sonrası elde edilen sonuca göre bir sonraki adım için öneride bulunmaktadır. Yüksek riskli bu lezyonların tedavisi, hastanın karşımıza gelme biçimi bakımından üç farklı senaryo şeklinde de düşünülebilir: (1) KİB ile yüksek riskli lezyonun saptanmış olması. (2) Fibroadenom gibi selim bir lezyonla birlikte yüksek riskli bir lezyonun tamamen çıkarılmış olması. (3) Yüksek riskli bir lezyonun cerrahi olarak eksize edilmesi sonrası eksizyon sınırlarının tutulu olması. Bu konuda izlenecek yollar Şekil 24-1'de gösterilmektedir.[38]



Şekil 24-1: ALH, LKİS ve ADH lezyonlarında cerrahi yaklaşım.

Geçerli Tedavi Stratejileri

1. Takip
2. Bilateral mastektomi yaparak riski azaltma
3. Kemoprevansiyon uygulanması şeklindedir.

Takip

Klinik muayene ve mamografi ile yakın takip, hastaların çoğunda seçilen, kabul edilebilir ve güvenli bir yöntemdir. Çünkü, biliyoruz ki LKİS'li kadınların çoğu rölatif riske rağmen kansere yakalanmayacaktır. Carson ve arkadaşları, 51 LKİS'li kadının takibinde, sadece 4'ünde meme kanseri geliştiğini ve hepsinin mamografik tarama sonucu erken evrede saptandığını ifade etmişlerdir.[49] Port ve arkadaşları, özellikle LKİS veya atipik hiperplazi gibi lezyon hikayesi olan yüksek riskli hastalarda, MR'ın tarama amaçlı kullanımı ile ilgili çalışmışlardır.[50] Bunun, atipik hiperplazili hastalarda bir yarar sağlamadığını, LKİS'li hastalarda ise %4 gibi sınırlı bir yarar sağladığını belirtmişlerdir.

Bilateral Profilaktik Mastektomi

Hartmann ve arkadaşları, Mayo Klinik'te tedavi edilen ve aile anamnezi sonucu riskli bulunan kişilerde Bilateral Profilaktik Mastektomi'nin (BPM), meme kanseri riski ve mortalitesini %90 oranında azalttığını göstermişlerdir.[51] Ancak, 10 yıl öncesinde yayınlanan bir metaanalizde, takip edilen LKİS'li hastalarda %16.4 oranında meme kanseri geliştiği ve hastalığa bağlı mortalitenin %2.8 olarak bulunduğu göz önüne alınırsa, BPM'nin değeri çok sınırlıdır.[52]

Kemoprevansiyon

1998'de yapılan NSABP P-01 çalışması, tamoksifen ile yapılmış olan ilk kemoprevansiyon çalışmasıdır.[53] Bu çalışmada, LKİS dahil çeşitli risk gruplarında meme kanseri gelişme oranı düşürülebilmiştir. Burada, 35 yaş üstündeki 13.388 yüksek riskli kadına tamoksifen veya plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonucunda, tamoksifenin meme kanseri sıklığını %49 oranında azalttığı (LKİS'li grupta %46) gösterilmiştir.

The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifen (STAR) P-2 çalışmasının sonucu, 2006'da yayınlanmıştır.[54] Bu çalışma, 19.747 yüksek riskli ve menopozdaki kadında yapılmış ve her iki ilacın meme kanseri yönünden önleyici etkisi incelenmiştir. Sonuç olarak, gerek tamoksifen ve gerekse de raloksifen eşit derecede risk azaltıcı bulunmuştur.

Sonuç olarak, ilaçların da riskleri göz önüne alınınca LKİS/ALH tanısı alan hastalarda kemoprevansiyon konusu tartışmalıdır. Ayrıca, bu ilaçların ER negatif hastalarda risk azaltıcı bir etkileri olmadığını da eklemek gerekir.

Pleomorfik LKİS'te (PLKİS) Tedavi

PLKİS, LKİS'in nispeten seyrek rastlanan bir formudur. Klasik LKİS'te olduğu gibi, genellikle ER pozitiftir, ancak E-cadherin ve HER2/neu negatiftir. Proliferasyon hızı ve p53 protein pozitivitesi klasik LKİS'ten daha fazladır. Bu da, agresif bir davranışı yansıtmaktadır. PLKİS'te santral bir nekroz ve buna bağlı olarak mamografide mikrokalsifikasyonlar görülebilir. PLKİS tanısı konduğunda invazyon ısrarla aranmalıdır. Tedavisinde bir konsensus olmamasına rağmen, DKİS gibi RT'li veya RT'siz negatif sınırla eksizyon önerilmektedir.[34,55]

SINIRDA LKİS OLMASININ ÖNEMİ

LKİS'in memede diffüz ve bilateral proliferatif bir aktivite belirtisi olduğu göz önüne alınınca, invazif bir kanserle birlikte olan LKİS'te, meme koruyucu tedavinin onkolojik güvenilirliği akla soru işaretleri getirmektedir. Ancak yapılan çeşitli çalışmalar, meme tümör nüksü ve genel sağkalım açısından primer kanserin LKİS'ten etkilenmediğini veya sınırlı etkilendiğini göstermiştir.[56-61] Mevcut bilgiler, invazif duktal kanser eksizyonunun sınırında ALH veya LKİS olmasının temiz sınır elde etmek için reeksizyonu gerektirmediğini, ancak ana lezyon içinde LH/LKİS bulunduran invazif lobüler kanser ise, ilave cerrahinin gerekli olduğu yönündedir.[32] Ayrıca, mamografik olarak saptanmış ve içinde veya sınırında LKİS bulunan DKİS'li hastalara tedavi ve takip önerileri sıralanırken, bu konunun üzerinde durulmayabilir. DKİS nedeniyle tedavi edilen hastalarda LKİS veya ALH olması, aynı memede ikinci bir olay olacak şekilde ilişkilendirilmemelidir.[62]

ÖZET

LKİS kadınlarda çok seyrek görülen (selim meme biyopsilerinde %0.5-4.3 oranında) ve meme kanseri riskinin arttığını gösteren bir işarettir. Daha sonra kanser gelişme riski yılda yaklaşık %1 olup, bu risk her iki meme için de aynıdır.

LKİS'te tedavi stratejisi olarak sıklıkla takip seçilir. Tamoksifen veya Raloksifen ile kemoprevansiyon invazif kanser riskini yaklaşık %50 oranında düşürmektedir. Bilateral profilaktik mastektomi, riski yaklaşık %90 oranında düşürmektedir. Ancak, bu önerinin gerek aile hikayesi ve gerekse de diğer faktörler açısından en yüksek riskli kişiler için saklanması önerilmektedir.

İnvazif kanserle birlikte LKİS bulunması, konservatif tedavi uygulanmasında bir kontrendikasyon teşkil etmez ve sınırda LKİS olması halinde eksizyonu genişletmeye gerek yoktur. Ancak, ana lezyon invazif lobüler kanser ise, ilave cerrahi önerilmektedir.

Kalın iğne biyopsisi ile LKİS tanısı konduğunda yukarıda anlatılan özel durumlar olmadıkça ek cerrahi işleme gerek yoktur.

LKİS, invazif kanser geliştirme riski düşük bir lezyondur. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar (GLACIER: A Study to Investigate the Genetics of LobulAr Carcinoma in Situ in EuRope, NCI CT00536718 gibi), LKİS gelişme olasılığını gösterecek kalıtsal alt yapı ve invazif kansere dönüşebilecek LKİS gen yapısı üzerinedir. Bu çalışmalar sonuçlanıncaya kadar LKİS'de tedavide hastanın görüşü ağırlık kazanmakta ve konu bilateral mastektomiye kadar uzanabilmektedir.

Genetik çalışmaların LKİS'de invazif kansere dönüşebilecek hastaları belirlemesi halinde tedavi daha gerçekçi olabilecektir. Bugünün bilgisiyle, bilateral mastektomi bu ameliyatı isteyen hastaların çoğu açısından gereksiz bir işlemdir.

KAYNAKLAR

1. Ewing J. Neoplastic diseases: A textbook on tumors, Philadelphia: WB Saunders; 1919:471-474.
2. Foote Jr F.W., Stewart F.W. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. Am J Pathol 1941; 17:491-496.
3. Foote Jr F.W., Stewart F.W. A histologic classification of carcinoma of the breast. Surgery 1946; 19:74-79.
4. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 1978;42:737–769.
5. Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, et al. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. Hum Pathol 1991;22:1232–1239.
6. Goldstein NS, Vicini FA, Kestin LL, et al. Differences in the pathologic features of ductal carcinoma in situ of the breast based on patient age. Cancer 2000; 88:2553–2560.
7. Ringberg A, Idvall I, Ferno M, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Surg Oncol 2000;26:444–451.
8. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet 1995;345:1154–1157.
9. Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. Endocr Relat Cancer 2001;8:33–45.
10. Frykberg ER. Lobular carcinoma in situ of the breast. Breast J 1999;5:296–303.
11. Li CI, Malone KE, Saltzman BS, et al. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988–2001. Cancer 2006; 106:2104-2112.
12. Foster MC, Helvic MA, Gregory NE, et al: Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: Is excisional biopsy necessary? Radiology 2004; 231: 813-819.
13. Esserman LE, Lamea L, Tanev S, et al: Should the extent of lobular neoplasia on core biopsy influence the decision for excision?. Breast J 2007; 13:55-61.
14. Urban JA. Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast. Cancer 1967;20:1867–1870.
15. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment. Cancer 1977;39:2597–2602.
16. Bauer TL, Pandelidis SM, Rhoads JE Jr. Five-year survival of 100 women with carcinoma of the breast diagnosed by screening mammography and needle-localization biopsy. J Am Coll Surg 1994;178:427–430.
17. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, et al. Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. Cancer Epidemiol Biomark Prev 1997;6: 297–301.
18. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, et al. Noninvasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. Ann Surg 1979; 189:377–382.
19. Rosen PP, Braun DW Jr, Lyngholm B, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral mastectomy and contralateral breast biopsy. Cancer 1981; 47:813–819.
20. Masciari S, Larsson N, Senz J, et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. J Med Genet 2007; 44(11):726-31.
21. McLaren BK, Schuyler PA, et al. Excellent survival, cancer type, and Nottingham grade after atypical lobular hyperplasia on initial breast biopsy. Cancer 2006;107(6):1227-33.
22. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. Am J Surg Pathol. 1978; 2(3):225-51.
23. Claus EB, Stowe M, Carter D, et al. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. Breast 2003;12:451–456.
24. Habel LA, Moe RE, Daling JR, Holte S, Rossing MA, Weiss NS. Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. Ann Surg 1997 Jan;225(1):69-75.
25. Webber BL, Heise H, Neifeld JP, Costa J. Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a population of patients with in-situ breast carcinoma. Cancer 1981 15;47(12):2928-32.
26. Haagensen CD, Lane N, Bodian C. Coexisting lobular neoplasia and carcinoma of the breast. Cancer 1983 ; 51(8):1468-82.
27. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Lee AH, Reis-Filho JS, Ellis IO. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in

situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. Am J Surg Pathol. 2007;31(3):417-26.
28. Maluf H, Koerner F. Lobular carcinoma in situ and infiltrating ductal carcinoma: frequent presence of DCIS as a precursor lesion. Int J Surg Pathol 2001; 9(2):127-31.
29. Rosen PP. Coexistent lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma in a single lobular-duct unit. Am J Surg Pathol 1980; 4(3):241-6.
30. Simpson PT, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Lobular Carcinoma In situ: Biology and Pathology. Disease of the Breast. Chapter 24 In Harris. 4th ed. 2010 by Lippincott Williams&Wilkins, Philedelphia
31. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. Cancer. 2007;109(2):180-7.
32. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. Cancer 1985; 55:2698–2708.
33. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, et al: Pleomorphic lobular carcinoma: Morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. Am J Surg Path 2000; 24:1650-1656.
34. Sneige N., Wang J., Baker B.A., et al: Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal lobular) carcinoma in situ of the breast: A report of 24 cases. Mod Pathol 2002; 15:1044-1050.
35. Mohsin SK, O'Connell P, Allred DC, et al. Biomarker profile and genetic abnormalities in lobular carcinoma in situ. Breast Cancer Res Treat 2005; 90:249–256.
36. Rudas M, Neumayer R, Gnant MF, et al. p53 protein expression, cell proliferation and steroid hormone receptors in ductal and lobular in situ carcinomas of the breast. Eur J Cancer 1997; 33:39–44.
37. Middleton LP, Perkins GH, Tucker SL, et al. Expression of ERalpha and ERbeta in lobular carcinoma in situ. Histopathology 2007; 50:875–880.
38. Smart CE, Furnival CM, Lakhani SR. High Risk Lesions: ALH/LCIS/ADH. In KuererHM (ed.) Kuerer's Breast Surgical Oncology. China, The McGraw-Hill Companies Inc. 2010
39. Liberman L, Sama M, Susnik B, et al: Lobular carcinoma in situ at percutaneous breast biopsy: Surgical biopsy findings. AJR Am J Roentgenol 1999; 173:291-299.
40. Berg WA, Mrose HE, Ioffe OB: Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ at core-needle biopsy. Radiology 2001; 218:503-509.
41. O'Driscoll D, Britton P, Bobrow L, et al: Lobular carcinoma in situ on core biopsy—what is the clinical significance?. Clin Radiol 2001; 56:216-220.
42. Arpino G, Allred DC, Mohsin SK, et al: Lobular neoplasia on core-needle biopsy—clinical significance. Cancer 2004; 101:242-250.
43. Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA: Lobular neoplasia at 11-gauge vacuum-assisted stereotactic biopsy: Correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. AJR Am J Roentgenol 2006; 187:949-954.
44. Bowman K, Munoz A., Mahvi DM, et al: Lobular neoplasia diagnosed at core biopsy does not mandate surgical excision. J Surg Res 2007; 142:275-280.
45. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, et al. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. Breast Cancer Res 2003;5:258–262.
46. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? Am J Surg Pathol 2002;26:1095–1110.
47. Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? Eur J Cancer 2006;42:2205–2211.
48. Reis-Filho JS, Pinder SE. Non-operative breast pathology: lobular neoplasia. J Clin Pathol 2007;60:1321–1327.
49. Carson W, Sanchez-Forgach E, Stomper P, et al. Lobular carcinoma in situ: observation without surgery as an appropriate therapy. Ann Surg Oncol 1994;1:141–146.
50. Port E, Park A, Borgen PI, et al. Results of MRI screening for breast cancer in high risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. Ann Surg Oncol 2007;14(3):1051–1057.
51. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999; 340:77–84.
52. Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer: a meta-analysis of outcome. Am Surg 1990;56:428–432.
53. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371–1388
54. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006;295(23):2727–2739.
55. Sapino A, Frigerio A, Peterse JL, et al. Mammographically detected in situ lobular carcinomas of the breast. Virchows Arch 2000;436:421–430.
56. Moran M, Haffty BG. Lobular carcinoma in situ as a component of breast cancer: the long-term outcome in patients treated with breast-conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:353–358.
57. Abner AL, Connolly JL, Recht A, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. Cancer 2000;88:1072–1077.
58. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. Cancer 2001;91:1862–1869.
59. Ben-David MA, Kleer CG, Paramagul C, et al. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast conserving therapy? Cancer 2005;106(1):28–34.
60. Jolly S, Kestin LL, Goldstein NS, et al. The impact of lobular carcinoma in situ in association with invasive breast cancer on the rate of local recurrence in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy. Int J Rad Oncol Biol Phys 2006;66(2):365–371.
61. Ciocca R, Li T, Freedman G, et al. The presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Meeting of the Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol 2008;15(8):2263–2271.
62. Silverstein MJ. Ductal Carcinoma in Situ: Treatment Controversies and Oncoplastic Surgery: In: Bland KI, Copeland EM eds. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Philadelphia; Saunders Elsevier; 2009.

Kısım VIII

İnvaziv Meme Kanserinde Biyoloji, Genetik ve Patoloji

Bölüm 25
Meme Kanserinde Biyoloji ve Genetik

Bölüm 26
Meme Kanserinde Sitopatoloji

Bölüm 27
İnvaziv Meme Kanserleri

Bölüm 28
Meme Lezyonlarının İntraoperatif Olarak Patolojik Değerlendirmesi ve Sentinel Lenf Gangliyonunun Patolojik İncelenmesi

Bölüm 29
Memenin İn Situ Karsinomları

Bölüm 30
Memenin Mezenkimal ve Fibroepitelyal Tümörleri

Bölüm 25 Meme Kanserinde Biyoloji ve Genetik

Dr. Nejat Dalay, Dr. Hülya Yazıcı

MEME KANSERİNİN BİYOLOJİSİ VE GENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Hastalıkları önlemek ve daha iyi tedavi edebilmek için, moleküler biyolojinin ve hastalığın gelişimine etki eden mekanizmaların daha iyi anlaşılması büyük önem taşır. Meme kanserinde hedefe yönelik tedavilerin en başarılı ilk iki örneği kanser biyolojisi çalışmaları sayesinde gerçekleşmiştir. Menopoz öncesi, hormona duyarlı tümörlerde östrojen reseptörünün etkisinin önemi anlaşıldıktan sonra östrojen reseptörüne (ER) yönelik tedaviler ortaya çıkmış, benzer şekilde HER-2 amplifikasyonunun gözlenmesi de bu moleküle karşı geliştirilen antikorlar ile tedaviyi gündeme getirmiştir. Bunun ardından, son on yıl içinde meme kanserinin moleküler mekanizması hakkındaki bilgilerimizde çok kapsamlı gelişmeler kaydedilmiş ve bu bilgi artışına bağlı olarak genetik değişikliklerin saptanmasına olanak veren yeni teknolojiler sayesinde erken tanı ve tümörlerin sınıflandırılması açısından da önemli klinik yenilikler gerçekleşmiştir. Günümüzde,meme kanserinde tedavinin planlanmasında DNA mikrodizin teknolojisi ve başka geniş kapsamlı gen analiz yöntemleri gibi moleküler yaklaşımlardan yararlanılmaktadır.

Bugünkü değerlendirmelere göre, kanser somatik veya germ hücrelerinde ortaya çıkan sporadik ve/veya kalıtsal mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu mutasyonlar, sonuç olarak hücrenin çoğalmasını kontrol eden sinyal yollarını veya önemli hücresel işlevleri denetleyen proteinleri doğrudan etkileyerek, kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olmaktadır.

Tümörlerdeki heterojenliğin gerçekleşen genetik değişikliklerden kaynaklandığı, kanser hücrelerinde yeni mutasyonlar biriktikçe hücrelerin fenotipik ve işlevsel açıdan farklılıklar gösterdiği kabul edilir. Bu düşünce doğru olmakla birlikte son yıllarda elde edilen bulgular meme tümörlerinde gözlenen fenotipik çeşitliliğin, meme kanseri kök hücrelerinin tümör oluşturmayan kanser hücrelerine farklılaşmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Meme dokusunda kendini yenileyen ve farklılaşan kök hücreler hızlı bölünen yeni öncü hücreler üretir, bunlardan da meme dokusunun epitel hatlarını belirleyen bazal (miyoepitelyal) ve luminal hücreler oluşur. Bu yüzden heterojenliği belirleyen ilk faktör tümörün kök hücreden mi, yoksa öncü hücreden mi türediğidir.[1] Tümör oluşumundan ve tümörün varlığını korumasından kök hücre özellikleri taşıyan transforme hücrelerin sorumlu olduğu fikri oldukça eski bir düşüncedir. Bu hipotezin solid tümörlere uygulanması ile ilgili teknik ve teorik sorunlar bulunmakla birlikte, son on yıl içinde bu tezi destekleyen bulgulara ulaşılmıştır.[2-5] Tümör hücrelerinin ancak %2'sini oluşturan meme kanseri, kök hücreleri insan dokusundan izole edilmiş $CD44^{+}$, $CD24^{-low}$, Lin^{-} özellikleri ile tanımlanan bu hücrelerin farelere verildiğinde tümör oluşturdukları gösterilmiştir.[6] Söz konusu hücreler, *in vitro* koşullarda da üretilebilmektedir.[7] Aynı hücrelerin kemoterapiye karşı özellikle dirençli oldukları da gösterilmiştir.[8] Bu hücrelerin, tümörün yerleşmesi, gelişmesi ve tedaviye direnç açısından önemli roller oynadığı düşünülmekte, geleneksel tedavilerle tümör kütlesi ortadan kaldırıldığı halde, uzun süreli remisyon sağlanamamasının bu hücrelerin tamamen yok edilememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Meme kanserinde gözlenen iki değişik hücre fenotipi, kanserin farklı alt tiplerinin farklı kök hücre gruplarından türediği düşüncesinin ortaya atılmasına neden olmuştur.[9-10] Bugün tümörlerde mutasyon taşıyan veya aşırı eksprese olan proteinlerin önemli genleri veya sinyal yollarını temsil ettiği kabul edildiğinden tedavide bu protein veya sinyal yolları hedeflenmektedir. Klinikte bu yolla belirli ölçüde başarı sağlanmasına karşın, kök hücre modeli ancak tedaviden sonra geride kalan hücrelerin, yani olası kanser kök hücrelerinin de elimine edilmesiyle başarıya ulaşılabileceğini varsaymaktadır. Bu açıdan sadece mutant proteinlerin ve bozulan sinyal yollarının değil, kök hücre kavramında etkili olan epigenetik mekanizmalarda görev yapan Oct4, Nanog, Scu2 gibi genlerin de tümör gelişimi ile ilişkisi ihmal edilmemelidir.[11]

Tümörlerde proliferasyonun değerlendirilmesi, tümör boyutu, grad, nod tutulumu ve reseptör durumu ile

birlikte prognostik bir faktör olarak kabul edilir. Bu amaçla mitotik indeks, timidin alımı, flow sitometri ile S fazındaki hücrelerin belirlenmesi ya da çoğalma ile ilişkili antijen ya da moleküllerin saptanması (Ki 67, MIB-1, TOP2A) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Proliferasyonu değerlendirmek amacıyla CDK inhibitörleri de kullanılır. Siklin E/CDK2 ve Siklin D/CDK4 komplekslerini inhibe eden p27 nin azalması hızlı proliferasyon, yüksek grad ve kötü prognoz ile ilişkilidir.[12,13] Bu durum genellikle HER-2 aşırı ekspresyonu ile birlikte görülür.[14,15] Basal hücreler CD10, THy-1, α-aktin, vimentin, sitokeratin 5 ve 14 gibi molekülleri eksprese ederken luminal hücrelerde hormon reseptörlerine ek olarak MUC1, EpCAM, CK7, 8, 18 ve 19 ekspresyonu görülür.

Ribozomal DNA sentezleyen DNA bölgeleri ile ilişkili proteinlerin miktarını gösteren AgNOR indeksinin, plöidi, tümör gradı ve S fazı fraksiyonu ile ilişkisi olduğundan bunun proliferasyon göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.[16] Retrospektif çalışmalarda, antrasiklinlerin ve başka sitotoksik ilaçların hedefi olarak tanımlanan Topoizomeraz IIα da, S faz fraksiyonu ve dolayısıyla tümör proliferasyonu ile yakından ilişkilidir.[17-18]

Apoptoz

Meme kanserlerinin önemli bir bölümünde kontrolsüz çoğalmaya paralel olarak hücrenin ölümünü düzenleyen mekanizmalarda da bozukluklar ortaya çıkar. Bu mekanizmaların en önde gelenlerinden biri p53 proteininin hücreyi apoptoza götüren etkisinin engellenmesidir. Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, meme kanserinde de p53 mutasyonları oldukça sıktır. Ancak meme kanseri hücrelerinin birçoğunda bu mekanizmadan bağımsız olarak daha başka anti-apoptotik sağkalım yollarının ortaya çıktığı görülür. Bu değişikliklerin başında invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %65 inde ekspresyonu saptanan ve genellikle iyi prognoz ile ilişkilendirilen bcl-2 geni gelir.[19] Ayrıca meme kanserlerinin üçte ikisinde bu ailenin bir üyesi olan BCL2L12 geninin ekspresyonu gözlenir. Lenf nodu, grad, yaş ve hormon reseptörü durumunu da kapsayan bir modelde ekspresyonun hastalıksız ve genel sağkalım ile anlamlı ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir.[20]

Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) sinyal yolu meme tümörlerinde epitel hücrelerinin sağkalımını düzenleyen önemli bir sinyal yoludur. Bu yolun bir üyesi olan Akt proteininin meme tümörlerinin %40-80'inde, aynı sinyal yolunun bir başka üyesi olan GIK-1 molekülünün de tümörlerin yarısında aktifleştiği gösterilmiştir.[21-22] Kalıtsal meme kanserlerinde de önem taşıyan PTEN geni bu sinyal yolunu baskılayan bir protein kodlar.

Meme kanserlerinin bir bölümünde NF-κB sinyal yolunun da apoptoz açısından önem taşıdığı bilinmektedir.[19] Aktifleşen NF-κB proteini çekirdeğe girerek belirli DNA dizilerine bağlanır ve hedef genlerin etkinliğini düzenler. ER-negatif meme tümörlerinde NF-κB aktivasyonunun apoptotik işlemleri engellediği gösterilmiştir.[23]

Hücrelerde gerekleşen genetik değişiklikler toplu olarak tüm genomu dizileme[24,25] veya CGH[26] gibi yüksek hızlı, geniş kapsamlı yöntemlerle araştırılabilir. Bu yöntemlerle yüzlerce gende gözlenen çok sayıda mutasyon, delesyon, amplifikasyon, füzyon v.b. değişiklikler tümörlerde geniş bir heterojenlik gösterir.

Meme kanserinde yüksek oranda amplifikasyon görülen kromozom bölgelerinin önemli onkogenleri içerdiği varsayımı başta HER2 olmak üzere bazı önemli genlerin tanımlanmasını sağlamıştır. Bu stratejinin birçok yeni kromozom bölgesi için de benzer sonuçlar vermesi beklenmektedir. Örneğin, meme kanserlerinde amplifikasyonu çok sık gözlenen 1. kromozomun uzun kolunda bu türden bir onkogen hala saptanamamıştır. Benzer şekilde çok sık amplifikasyonu gözlenen 16p bölgesi de yoğun biçimde araştırılmaktadır.

Son yıllarda meme kanserinin tedavisinde önemli gelişmeler gerçekleşmesine karşın, triple-negatif meme kanseri tedavisinde hala önemli sorunlar mevcuttur. Heterojen bir tümör grubunu kapsayan bu grupta tümörlerin kesin biçimde sınıflanmasına ve tedaviye cevap verecek tümörlerin belirlenmesine olanak verecek yeni belirteçler gereklidir.

Diğer yandan, mikroçevrenin de artık pasif bir ortam olmadığı ve meme kanserinin gelişiminde etkin rol oynadığı da bilinmektedir.[27,28] Kanser gelişiminde yalnız hücrenin içindeki değişikliklerin değil, dışında ve çevresi ile etkileşimini sağlayan faktörlerin de önemli işlevleri vardır.[29] Bu nedenle mikroçevre değişiklikleri çevre epitel dokusunda kansere özgü malign transformasyonu başlatan ve sürdüren ortak özellikler olarak kabul edilir.[30] Bu değişiklikler, mikroçevrenin bileşimi ile yapısından sorumlu olan genlerdeki değişikliklerden kaynaklanır.[31]

Meme kanserlerinin büyük bölümü sporadiktir ve bunlar mutasyona uğrayan onkogenlerin kontrolsuz hücre çoğalmasını indüklemesiyle başlar.[32] Tümör baskılayıcı genlerde bunları izleyen mutasyonlar ise, malign fenotipin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır. Kalıtsal ve ailesel meme kanserlerinde, bu ikinci grupta yer alan yatkınlık genlerindeki kalıtsal mutasyonlar rol oynar.[33] Bugün tüm toplumlarda meme kanserlerinin %5-10 kadarının belirli yatkınlık genleri ile ilişkili olduğu ve bu genlerde mutasyon taşıyan bireylerde ortaya çıktığı bilinmektedir.

Meme kanserinin büyük çoğunluğunu oluşturan sporadik kanserlerden ise onkogenlerdeki değişiklikler sorumludur. Hücresel işlevleri ve hücre çoğalmasını kontrol eden protoonkogenlerde gerçekleşen onkogenik değişiklikler ve mutasyonlar ya genlerin aktivitesinde artışa neden olarak daha fazla protein yapımıyla, ya da mutasyon sonucu ilgili proteinin yeni ve öngörülmeyen bir işlev kazanmasıyla sonuçlanır. Bu yüzden bu tür değişikliklere "işlev kazancı" adı verilir. Onkogenlerde gerçekleşen değ-

şiklikler dominant etki gösterir.[34] Bu değişiklikler özellikle kanserin ilk aşamalarında önem taşır, daha ileri aşamalarda hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve denetim mekanizmalarının ortadan kalkmasına paralel olarak yeni, ikincil mutasyonlar birikmeye başlar. Meme kanserinde en çok incelenen genler başta HER-2 ve ER genleri olmak üzere c-myc, ras ve Siklin D1 genleridir.

Östrojen Reseptörü

Östrojen güçlü bir mitojenik hormondur ve meme gelişimi yanında meme dokusunun karsinogenezinde de önemli rol oynar.[35] Östrojen reseptörü (ER) onkolojide yaygın kullanım alanı bulan en önemli biyolojik faktörlerden biridir. Östrojen reseptörünün farklı genler tarafından kodlanan ama yapısal ve işlevsel açıdan benzerlik taşıyan iki tipi vardır. Bunlardan ERα geni 6q25.1 üzerinde, ERβ geni ise 14q22-24'te yer alır. İki molekül de hedef genlere bağlanma, genlerin aktivasyonu, dimerizasyon ve ligand bağlama gibi değişik işlevlerden sorumlu olan altı farklı bölge içerir. Meme dokusunda mitojenik etki gösteren baskın tür ERα'dır ve kanserin erken aşamalarında bu molekülün ekspresyonunda artış gözlenir.[36] Östrojen bağlandıktan sonra, reseptör dimeri Siklin D1 ve E1 ile c-myc gibi hedef genlerle etkileşerek bunları aktifleştirir. EGF, TGFα ve IGF-1 gibi büyüme faktörleri de östrojen reseptörüne bağlanır ve meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını uyarırlar.[37]

ERβ'nın meme kanseri gelişimindeki rolü iyi bilinmemekle birlikte reseptörün iki değişik formunun oranının kanser gelişimi açısından önem taşıdığı gösterilmiştir.[38]

HER-2

HER-2 geni HER ailesinin üyesi diğer proteinler ile yapısal benzerlikler içeren 185 kD'luk bir tirozin kinaz membran reseptörü kodlar. HER reseptör ailesinin üyeleri hücre çoğalmasının yanında hücreler arası iletişim, anjiogenez, apoptoza direnç ve metastaz gibi mekanizmaların hepsinde görev alırlar.[39,40] Reseptörler ligand tarafından uyarıldıkları zaman dimerler oluşturarak, aracı hedef sinyal moleküllerini fosforiller ve ilgili sinyal yollarının etkinleşmesini sağlarlar. Molekülün glikozillenmiş membran dışı bölümünde ligand bağlayan iki bölge ile dimerleşmeden sorumlu sistein içeren bölgeler bulunur. Sitoplazmik bölümde ise kinaz aktivitesinden sorumlu bölge ile karboksil ucunda otofosforilasyondan sorumlu olan altı tirozin rezidüsü yer alır. HER reseptörleri ile etkileşen ligandların çoğu, yapısal açıdan benzer nitelikler taşıdığından bunlar aynı ailenin değişik reseptörlerine bağlanabilirler. Benzer şekilde bütün reseptör molekülleri de birbirleri ile dimer oluşturabilirler. Ancak HER-2'nin katıldığı dimerlerin aktivitesi genellikle diğerlerine kıyasla daha yüksektir. Tümör oluşumundan özellikle HER-2 molekülünün HER-1 ve HER-3 ile kurduğu dimerler sorumludur.[41] HER-2 ekspresyonuna bağlı olarak PI3K/AKT/mTOR, ras/MAPK, STAT/JAK src ve strese bağlı aktifleşen kinaz gibi değişik sinyal yollarının uyarılabildiği gösterilmiştir.[41,42] HER-2 proteini birçok değişik sinyal yolu aracılığıyla sinyal iletebildiğinden bu yollarda görev yapan sinyal moleküllerinin birçoğu çoğalma sinyallerini engellemek amacıyla hedef alınabilir. Ama bu durumda sinyal diğer alternatif yollar üzerinden iletilebileceğinden prensipte sinyal yolağının en başında bulunan HER-2 molekülünün doğrudan hedef seçilmesi en sık görülen yaklaşımdır.

HER-2 başlangıçta bir prognoz belirteci olarak tanımlandığı halde, bu moleküle karşı geliştirilen antikorlar molekülün meme kanserindeki kullanım alanını ve değerlendirilme biçimini değiştirmiştir. Meme tümörlerinin %25-30 kadarında HER-2 geninde amplifikasyon veya aşırı ekspresyon görülür.[43,44] Hemen tümü duktal kaynaklı tümörleri kapsayan bu durum yüksek nüks oranı, tedaviye direnç ve kötü prognoz ile ilişkilidir.[45] HER-2 ailesindeki diğer reseptörlerin aşırı ekspresyonu ise %12 ile %17 arasında değişmektedir.[46]

Tedavide HER-2 aktivitesini inhibe etmek üzere reseptörün hücre dışı bölümündeki değişik bölgeleri hedef alarak dimer oluşumunu (trastuzumab, pertuzumab) ya da hücre içi kinaz aktivitesini engelleyen (lapatinib) moleküllerden yararlanılmakta ve bu amaçla denenen moleküllerin sayısı her geçen gün biraz daha artmaktadır. HER-2'nin tedavide kullanılan bazı yeni nesil monoklonal antikorlar ile tirozin kinaz inhibitörleri için yararlı bir biyobelirteç özelliği de taşıdığı gösterilmiştir.[47]

c-Myc

c-myc geni transkripsiyon faktörü olarak etki gösteren ve insan genomundaki genlerin %15'inin aktivitesini etkileyen fosfoprotein niteliğinde bir transkripsiyon faktörü kodlar. Hedeflerindeki çeşitlilikten de anlaşılacağı gibi, Myc proteini hücre çoğalması yanında farklılaşma, apoptoz ve metabolizma gibi daha birçok işlevden sorumludur. Myc proteini, üzerindeki değişik bölgelerin etkisiyle bazı genlerin etkinliğini de baskılayabilir. Myc proteini normal olarak hücre döngüsü sırasında sentezlenir ve hücrenin S fazına girişini düzenler. Proteinin amino uçlarının üç farklı değişik isoformu bulunur. Baskın tür olan c-myc2 molekülünün amino ucu transkripsiyonu düzenler, karboksi ucunda ise DNA'ya bağlanmasını ve birlikte etki ettiği bir başka transkripsiyon faktörü olan Max proteini ile heterodimerler oluşturmasını sağlayan diziler bulunur.[48,49]

Meme kanserlerinin önemli bir bölümünde c-myc geninde gözlenen aşırı ekspresyon ve amplifikasyonun kötü prognoz ile ilişkisi bildirilmiştir.[50] C-myc amplfikasyonu, çoğunlukla HER-2 amplifikasyonu ile birlikte görülür.[51] Yapılan çalışmalarda, meme kanserinde myc genini baskı-

lamak amacıyla kullanılan zıt yönlü (antisense) oligonükleotidlerin veya siRNA'ların gen ekspresyonunu ve tümör gelişimini engellediği gösterilmiştir.[52,53]

Ras

Ras genindeki değişikliklerin meme kanserlerinin çok az bir bölümünde görüldüğü bilinmektedir. Üstelik ras sinyal yolunun aktifleştiği gözlenen tümörlerde de ras geninde mutasyon görülmediği, genin HER-2 ya da EGF aşırı ekspresyonuna bağlı olarak aktifleştiği gösterilmiştir.[54] Bu nedenle birçok kanser türünün aksine, ras genindeki mutasyonların meme kanserinde fazla önem taşımadığı kabul edilir. Buna karşılık ras ailesinin bir üyesi olan ve büyüme faktörleri ile integrinlerden gelen sinyalleri sitoplazmaya ileten GTPaz moleküllerini kodlayan Rho (Ras homolog) geni,meme kanserlerinde oldukça önemli rol oynar. Gen, üç adet homolog Rho proteini kodlar.[55] Rho C geninde ekspresyon artışı birçok kanser türünde gözlenen ortak bir özelliktir. İnsan tümörlerinde yapılan araştırmalar Rho C'nin ileri düzeyde agressif meme kanserleri ve kötü prognoz ile yakından ilişkili olduğuna işaret etmektedir.[56,57] Meme kanserlerinde Rho A aşırı ekspresyonu da bildirilmiştir.[58] Mikrodizin çalışmaları Rho aşırı ekspresyonunun proliferasyon artışı, invazyon ve anjiogenezde rol oynayan genleri uyardığını göstermektedir.[59]

Yüksek oranda sistein içeren CCN proteinleri ailesinin bir üyesi olan WISP3 proteini (Wnt ile uyarılan sinyal yolu proteini 3) CCN6 olarak da bilinir. Invaziv meme kanserlerinde WISP3 ekspresyonunun ortadan kalktığı görülür. Tümör baskılayıcı olarak görev yapan WISP3 ile onkogenik Rho C genlerinin meme kanseri gelişiminde birlikte hareket ettikleri, birinin ekspresyonu arttığında diğerinin ekpresyonunun azaldığı gösterilmiştir.[60]

Siklinler

Hücre döngüsünde G1'den S fazına geçiş, kanserleşme açısından büyük önem taşır.[61,62] Bu aşamayı düzenleyen kritik moleküller siklin D1, siklin E ve siklin G1 dir. Büyüme faktörlerinin etkisiyle aktifleşen Siklin D1, CDK6 ya bağlanarak Rb proteinini fosforiller. Böylece E2F serbest kalır ve siklin E geninin anlatımını başlatır. Sentezlenen siklin, E proteini CDK2 ye bağlanır ve bu kompleks hücre döngüsünü durduran Rb proteininin tümüyle etkinsizleştirilmesini sağlar.

Siklin D1 geni, 34 kD luk bir protein kodlayan beş eksondan meydana gelir. Meme kanserlerinin %50 kadarında Siklin D1 proteininin aşırı ekspresyonu, %13-20 kadarında ise Siklin D1 geninde amplifikasyon görülür.[63] Amplifikasyon genellikle HER-2 ve c-myc genlerinin amplifikasyonu ile birlikte ortaya çıkar. Bu durum agressif tümörler ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.[64] Siklin E aşırı ekspresyonu ise, daha ender görülür ve indiferensiye, ER-negatif tümörlerde genellikle genomik instabilite belirtileri ile birlikte gözlenir.[65]

P53

P53 geni, hücre proliferasyonunun negatif regülatörü olarak görev yapan bir protein kodlar. Proteinin başlıca görevi, hücrelerde ortaya çıkan hasar veya kusur onarılamadığında hücre döngüsünü durdurmak ve apoptotik süreci başlatmaktır. P53 geni, bunun yanında DNA onarımı, farklılaşma ve anjiogenezin inhibisyonu gibi daha başka görevlerden de sorumludur.[66] Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi meme kanserlerinin de kabaca yarısında p53 geninde mutasyonlar veya işlev kaybı gözlenir.[67] p53 geninde gerçekleşen mutasyonlar genellikle 5. eksondan 8. eksona kadar uzanan bölgede ortaya çıkar. p53 proteini görev yapmadığı zaman genom stabilitesi korunmaz ve mutasyonlar birikir. Meme kanserinde p53 mutasyonlarının kemoterapiye kötü cevap ve kötü prognoz ile ile ilişkili olduğu ve p53 mutasyonuna eşlik eden gen ekspresyon değişikliklerinin tedaviye dirençli ER-pozitif tümörlerde artış gösterdiği bildirilmiştir.[34,67-69]

Arf/P53 sinyal yolunu baskılayan E2F3 yolağında görev yapan genlerin ekspresyonunun, ER-pozitif tümörlerde kemoterapiye duyarlılığı gösterdiği bildirilmektedir.[70] ER-negatif tümörlerde aynı değişikliğin görülmemesi, p53 mutasyonlarının tümörlerde kemoterapiye duyarlık açısından reseptör durumuna göre farklı sonuçlar doğurduğuna işaret etmekte ve literatürde p53 mutasyonları ile kemoterapi cevabı arasındaki çelişkileri açıklamaktadır.

E-Kadherin

Bir adhezyon molekülü olan E-Kadherin, hücrelerarası temas noktalarında bulunur ve meme epitelinin farklılaşmasında görev alır. E-Kadherin geninde gerçekleşen mutasyonlar genellikle tam sentezlenmemiş, eksik moleküllerin yapılmasına neden olur ve hücrelerarası etkileşimi düzenleyen en önemli etkenlerden biri ortadan kalkar. Bu durum invaziv kanserlerin çoğalmasına uygun koşullar oluşturur. Meme kanserinde genellikle gende gerçekleşen mutasyonlar nedeniyle E-Kadherin sentezinin azaldığı görülür. Genin ekspresyonunun azalması, proliferasyon artışı, invazyon, metastaz ve kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.[71]

Mikrotübüllere bağlanan bir protein olan Tau, östrojen etkisiyle düzenlenen bir gen tarafından kodlanır ve ER-negatif kanserler ile hızlı çoğalan ER-pozitif kanserlerde (luminal B) ekspresyonu düşüktür. Bu nedenle bu iki tür de kemoterapiye duyarlı olduğundan, düşük Tau ekspresyonu tedavi açısından yol göstermektedir.[72]

Son yıllarda Wnt ve Notch genlerinin de meme kanserinde rol oynadığı gösterilmiştir. Wnt geni tarafından kodlanan protein, β-katenini fosforilleyen ve bu proteinin yıkımını sağlayan kompleksi engeller. Bunun sonucunda

β-katenin hücrede birikir ve başta c-myc ile Siklin D1 olmak üzere, hücrenin çoğalmasını sağlayan genlerin aktifleşmesine neden olur. Wnt sinyal yolunun meme kanserindeki rolüne ilişkin ilk bulgular tümörlerde gözlenen yüksek β-katenin düzeyleri olmuş,[73] bunun ardından Wnt'ye bağlanarak onu inhibe eden proteinleri kodlayan SFRP1 ile WIF-1 genlerinin meme tümörlerinde epigenetik olarak sessizleştirildiği gösterilmiştir.[74,75] Yeni bulgular Wnt ile Notch sinyal yollarının oldukça karmaşık biçimde birbiri ile ilişkili olduğunu ve insan meme kanseri hücrelerinde Notch proteini, Notch ligandları ve Notch sinyal yolağının aşağısında bulunan daha başka moleküllerin de eksprese olduğunu göstermektedir.[76,77]

MEME KANSERİNDE GEN EKSPRESYON PROFİLLERİ

Son yıllarda meme kanserli geniş hasta gruplarını kapsayan mikrodizin verileri gen ekspresyon profilleri ile klinik ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkileri değerlendirmek açısından çok yararlı bilgiler sağlamıştır. Kanser türlerinin daha doğru sınıflandırılması ve hastaların ilaca cevabını daha iyi belirlenmesi için DNA mikrodizin analizleri şimdiden klinikte kullanılmaktadır.[78-80] Son dönemde önce fizyolojik veya biyokimyasal olaylar ile bunlara özgü genlerin ekspresyonu arasındaki ilişkiyi tanımlayan, daha sonra buradan yola çıkarak ekspresyon değişikliklerini belirli sinyal yolları ile ilişkilendiren stratejiler geliştirilmiştir.

Meme kanserinde gen ekspresyonlarının incelenmesine olanak veren mikrodizinler yardımıyla gerçekleştirilen ilk sınıflama çalışmaları, aynı dönemde üç ayrı merkezde birbirinden bağımsız olarak tamamlanan araştırmalarla sonuca ulaşmıştır.[81-83] Bu çalışmalarda tümörün temel özelliklerinden, hücrelerin kullandığı farklı biyokimyasal sinyal yollarına ve tümör dokusunun heterojen niteliklerine kadar geniş bir gen yelpazesi incelenmekte ve tümörler kaynaklandıkları hücrenin niteliklerini tanımlayan temel özellikler açısından sınıflanabilmektedir. Bütün bu çalışmalarda gen ekspresyon dağılımlarının (gen imzası) incelenmesi yoluyla meme kanserli hastalarda en az beş değişik alt grubun tanımlanabileceği gösterilmiştir. Bu alt grupların prognozu ve sağkalımları farklıdır.[82-84] Gen profillerine göre tanımlanan bu moleküler alt tiplerin dağılımları toplumlara göre de farklılıklar göstermektedir. Yapılan birçok araştırma bu yaklaşımlarla tanımlanan "gen imzalarının" adjuvan tedavi alması gereken ve gerekmeyen hastaları belirlemek açısından St.Gallen ve NIH kriterlerinden bağımsız ve daha başarılı olduğunu göstermektedir.[85]

İlk başta bildirilen orijinal gen imzası sonuçlarının yıllar sonra yeniden değerlendirilmesi bir bireye ait prediktif gen imzasının tek olmadığını, aynı data setinin birbirinden bağımsız ve sağkalım ile aynı ilişkiyi sergileyen, çok sayıda değişik imza setini kapsadığını göstermiştir.[86,87] Bu bulgu da Amsterdam ve Rotterdam kriterleri için kullanılan gen gruplarında sadece üç genin ortak olduğu, hatta bu iki gen seti ile hiç ortak gen içermeyen çok sayıda başka gen profilleri tanımlandığı, bunların hepsinde aynı prediktif değerin elde edilmesini açıklamaktadır

Başlangıçtaki mikrodizinlerle tanımlanan gen imzaları birbirinden farklı ve değişik teknolojiler yardımıyla elde edildiğinden, önceleri bunların birbirleriyle kıyaslanamayacağı ve bu yüzden pratikte yaygın olarak kullanılamayacağı düşünülmüştür. Ancak son yıllarda yapılan yeni çalışmalarda, farklı mikrodizin platformları kullanıldığı durumlarda bile sözü geçen alt tiplerin doğru olarak sınıflandırılabildiği gösterilmiştir.[88] Bu gözlem, ilgili alt tiplerin belirli farklı moleküler mekanizmalardan kaynaklanan tümörleri simgelediğini ve bunların ortak sinyal yolları nedeniyle değişik platformlarda da olsa kolaylıkla tanımlanabildiğini göstermektedir. Nitekim yeni bir çalışmada, tüm platformlarda geçerliliğini koruyan bir sınıflama imzasının varlığı saptanmış ve bu imzanın daha önce tanımlanmamış olası bir yeni alt tipi de belirleyebildiği ileri sürülmüştür.[89]

5 değişik gen ekspresyon testini kıyaslayan bir çalışmada, değerlendirilen genler ortak olmadığı halde bütün testlerin sonuçları arasında yüksek oranda uyum bulunduğu bildirilmiştir.[90]

İlk aşamada uygulanan tek boyutlu gen ekspresyon profillerinin yerini günümüzde gen ekspresyonunun sinyal yollarına bağlı regülasyonunu değerlendiren ve sinyal integrasyonuna göre moleküler sınıflamalar gerçekleştiren profilleme çalışmaları almıştır.

Diğer yandan pratikte kullanılan mevcut mikrodizinlerde, henüz ekson kullanımı ve kodlamayan RNA'lar gibi faktörler yeterince değerlendirilmemektedir. Bu faktörlerin de mikrodizin çalışmalarıyla incelenmesi hiç şüphesiz çok daha duyarlı ve başarılı sınıflamalar sağlayacaktır.

Tümörlerin ilaçlara karşı direncini değerlendiren yaklaşımlar kullanılarak meme kanserinde tedaviyi belirlemeye ve yönlendirmeye yarayan mikrodizinlerin klinik açıdan yararlı bilgiler sağladığını gösteren çok sayıda çalışma vardır.[85,91,92] Çok geniş kapsamlı bir çalışmada, tedaviye (T/FAC) tam cevap veren hastaların %92 duyarlılıkla saptandığı, rezidüel hastalık olasılığının da çok yüksek negatif prediktif değer (%96) ile belirlendiği bildirilmiştir.[93]

Belirli ilaçlara karşı dirençli ve duyarlı hücre soylarını birbirinden ayırt eden gen imzaları tanımlanmış, daha sonra bu imzaların prediktif değeri farklı bağımsız gruplarda değerlendirildiğinde birbirinden bağımsız beş neoadjuvan çalışmada %80'in üzerinde prediktif değere ulaşıldığı gösterilmiştir.[94] Bu çalışmalar birden fazla ilacın birlikte kullanıldığı durumlar için de ümit vermektedir.

Ancak yüzlerce hatta binlerce genin incelendiği yöntemlerde, standardizasyon ve bunların klinikte yaygın olarak uygulanması kolay değildir. Bu nedenle daha az sayıda gen ile gerçekleştirilebilen prediktif testlerin geliştirilmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaca yönelik en önemli çalışmalardan birinde, homeobox genlerinden HOXB13 ile interlökin 17B reseptörü (IL17BR) genlerinin ekspresyon düzeylerinin kıyaslanmasıyla saptanan oranın klinikte sağkalım açısından yol gösterdiği bilinmektedir.[95,96] Doku özgüllüğünü denetleyen genlerden olan HOX gen ailesinden HOXB13, östrojen reseptörü ile etkileşir. Bu genin aşırı ekspresyonu tamoksifen direnci ile ilişkilidir.[91] Buna karşılık meme kanserlerinde IL17BR ekspresyonunun azaldığı bilinmektedir. Testin genel ve hastalıksız sağkalımı ve tamoksifen cevabını doğru olarak belirlediği gösterilmiştir. Bu testte düşük riskli olduğu saptanan gruptaki bireylerde, 10 yıl içinde nüks riskinin %4 olduğu ve aromataz inhibitörlerinden yararlanma şansının 3 kat arttığı ileri sürülmektedir.[97,98] Piyasada kullanılan bu teste (Theros BCI) son dönemde tümörün moleküler gradını saptayan beş yeni genin eklenmesiyle testin performansı daha fazla geliştirilmiştir.[99]

Mikrodizin analizleriyle tanımlanan gen ekspresyon profilleri ile elde edilen sonuçların, klinikte yararlı bilgiler sağladığının anlaşılması ve kullanım alanı bulmasıyla meme kanserinde sınırlı sayıda genin ekspresyon profillerinin değerlendirilmesi esasına dayanan ticari diyagnostik sistemler geliştirilmiştir. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan MammaPrint, Oncotype DX, Genomik Grad Indeksi gibi değişik testlerin hepsinde farklı nitelikte ve farklı sayıda gen kullanılmaktadır.

21 genden oluşan bir panelin ters transkripsiyon PCR yöntemiyle incelenmesi prensibine dayanan Oncotype DX, adjuvan antiöstrojen tedavisine ek olarak kemoterapiden yararlanacak nod-negatif, ER-pozitif hastaları belirlemekte faydalı olmaktadır.[100] 70 genden oluşan bir panel ile gerçekleştirilen Mammaprint ise ER durumuna bakılmaksızın nod-negatif tümörlerin incelenmesi ile geliştirilmiştir.[101,102] İki test de, ek tedavi gerektirmeyen nod-negatif tümörleri belirleyebildiğinden sonuçta bu hastaların tedavinin gereksiz toksik etkilerinden korunmaları mümkün olmaktadır. Gerek Oncotype DX, gerekse Mamma Print testleri, ER-pozitif meme kanserinde risk değerlendirme amacıyla kullanılabilir. Buna karşılık ER-negatif kanserleri iki test de yüksek risk grubunda tanımlar. Bu testlerin alışılmış prognostik ve prediktif faktörlerin hepsinden daha doğru sonuç verdiği çok sayıda bağımsız çalışma ile gösterilmiştir.

Bir başka testte, 97 genden oluşan bir panelin değerlendirilmesiyle Genomik Grad Indeksi belirlenmektedir.[103] Aynı parametreyi belirlemek amacıyla ayrıca 5 geni kapsayan bir genetik grad imzası da tanımlanmıştır.[104] Bu iki yaklaşım da Grad 1 ve Grad 3 tümörleri büyük doğrulukla ayırabilmekte ve Grad 2 tümörleri de Grad 1 veya Grad 3-benzeri olarak ikiye ayırmaktadır. Bu şekilde ayırdedilen Grad 2 iki grup arasında 10 yıllık sağkalım açısından aynı histolojik grad 1 ve grad 3 hastaların arasındakine benzer fark görülmektedir.

Yukarıda belirtilen testlerden ayrı olarak nod negatif, ER-pozitif meme kanserinde nüks olasılığını ve 10 yıllık sağkalımı çok yüksek duyarlıkla tanımlayabilen 95 genden oluşan bir başka gen profili de bildirilmiştir.[105]

Daha başka bir yaklaşımda ise genom imzalarını tanımlamak amacıyla transkripsiyon profillerinden yararlanılmaktadır.[106]

Aynı amaçla kantitatif RT-PCR yöntemiyle yapılan çalışmalar da vardır. 47 değişik gen yardımıyla tümörleri agresiflik yönünden değerlendiren bir çalışmada daha önce mikrodizin yöntemiyle tanımlanmış olan alt gruplara ek olarak yeni bir alt grubun daha belirlendiği gösterilmiştir.[107] Aynı yöntemle yapılan ve 64 ya da 40 farklı geni değerlendiren benzer PCR çalışmalarında, daha geniş gen setlerinde mikrodizinlerle saptanan sonuçların elde edilebildiği gösterilmiş[98,108] hatta 53 genden yararlanan bir başka test ile de bundan daha üstün prediktif bilgilere ulaşıldığı ileri sürülmüştür.[109]

Son dönemde en yaygın kullanılan üç ticari testte 70 gen (Mammaprint), 21 gen (OncoType DX) ve 2 gen (HOX/IL) analizlerinde incelenen genleri birlikte değerlendiren ilginç bir çalışmada, bu iki testte kullanılan genlerin içinden seçilen 8 genin kantitatif RT-PCR yöntemiyle incelenmesinin söz konusu ticari testler kadar başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir.[110]

P53 mutasyonu taşıyan ve taşımayan meme tümörlerini saptamak amacıyla 32 geni inceleyen bir gen profili kullanılmıştır.[111] Birbirinden bağımsız birçok değişik hasta grubunda bu p53 imzasının metastaz gelişimi ve tedaviye kötü cevap ile ilişkili olduğu, buna karşılık sadece p53 mutasyonu varlığının anlamlı ilişki göstermediği görülmüştür.[85]

Kromozomal kopya sayısı değişiklikleri de gen ekspresyon analizleri ile saptanabilmektedir. Bu amaca yönelik çalışmalarda kromozom 17q12 ve 8p11 bölgelerinde yeni aday onkogenler saptanmış[112] bu yolla tanımlanan LSM1, BAG4 ve C8orf4 genlerinin transformasyonu indüklediği ve birlikte eksprese olduklarında büyüme faktörü ve tutunma gereksiniminden bağımsız çoğalmaya neden oldukları gösterilmiştir.[113]

MEME KANSERİNDE EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Bugüne kadar meme kanseri araştırmaları büyük oranda kanser genetiği alanında gerçekleşmiş, kanser gelişimine bağlı olarak genlerde gerçekleşen mutasyonlar, bunların olası etkileri ve tümör gelişimindeki rolleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Buna karşılık son yıllarda epigenetik olayların da tümör gelişiminde önemli rol oynadığı

anlaşılmıştır. Epigenetik değişiklikler, DNA'nın baz dizisinde herhangi bir değişikliğe neden olmaksızın gen ekspresyonunu etkileyen, kalıtılabilir ve en önemlisi, geri döndürülebilir olaylardır. Bu olaylar genellikle kalıtsal tümörlerde ilgili genin kopyalarından birini susturan başlıca mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanserde gözlenen en önemli ve tipik epigenetik değişiklikler, tümör baskılayıcı genlerin promoter bölgelerinde yer alan CpG adacıklarında gerçekleşen metilasyonlar başta olmak üzere tüm genomu etkileyen global metilasyon olayları ve histon modifikasyonlarıdır. Bu olaylar metiltransferaz inhibitörleri ve histon deasetilazlar yardımıyla geri döndürülebildiğinden,epigenetik değişikliklerin hedeflenmesi tedavi açısından da geniş potansiyel sağlamaktadır.[114]

Östrojen reseptörü α geninin meme kanserlerinin önemli bir bölümünde promoter metilasyonu ile sessizleştiği gösterilmiştir.[115] Söz konusu gende ifade kaybının bir başka yolu da histonların asetilasyonudur.[116] Kanser tedavisinde bu hedeflere yönelik çok fazla sayıda değişik molekül denenmektedir

Meme dokusunun hem premalign lezyonlarında, hem de meme kanserinde (TWIST, HOXA5, GSTP-1, DAPK-1, SNCA, KCNAB1, CYP26A1 ve Siklin D2 gibi) birçok gende metilasyon bildirilmiştir.[114,117-119] Bu bulgular epigenetik değişkliklerin kanserde erken aşamada gerçekleştiğine ve erken tanı ve risk belirleme açısından da değerlendirilebileceğine işaret etmektedir. Bu tür değişikliklerin prognostik önem taşıdığına işaret eden birçok çalışma vardır.[114]

Kanser ile ilişkili 800'den fazla geni inceleyen bir çalışmada başta özellikle bazal-benzeri, Luminal A ve Luminal B tümörler olmak üzere meme kanserinde gözlediğimiz moleküler alt tiplerin belirli metilasyon profilleri sergiledikleri anlaşılmıştır. Metilasyon profillerini inceleyen mikrodizin çalışmalarında, meme kanserinde bu profiller kullanılarak da hem daha önceden ekspresyon çalışmaları ile gösterilen alt grupların, hem de kötü prognoz sergileyen tiplerin tanımlanabildiği gösterilmiştir.[120] Bu şekilde elde edilen DNA metilasyon profilleri tümör histolojisi, grad, hormon reseptörleri ve HER-2 ekspresyonu ile yakın ilişki sergilemektedir.[121-124]

Son yıllarda gerçekleştirilen mikro RNA çalışmaları ve tüm genom assosiasyon araştırmaları tedavinin optimizasyonunda bireyin genetik özelliklerinin de rolünü aydınlatmaktadır. Mikro RNA'lar, gen ekspresyonunu transkripsiyondan sonraki aşamada baskılayan kısa, kodlamayan RNA molekülleridir. Yüzlerce miRNA tanımlanmış olmakla birlikte bunların birçoğunun işlevi henüz bilinmemektedir. Ancak bu moleküllerin onkogenleri ile tümör baskılayıcı genleri ve hücre döngüsü, apoptoz, anjiogenez ve hücre göçü gibi birçok işlemi etkilediği gösterilmiştir (CRC 104-106). Protein kodlayan genlerin yaklaşık üçte birini etkileyen hem gelişim sırasında hem de erişkin yaşamda birçok hücresel işlemi düzenleyen miRNA'lar, meme kanseri hücrelerinin de yenilenmesinde, tümör oluşturma yeteneklerinde, invazyon ile metastazda etkin rol oynar (Bertucci 14, 15, 16). Gen profili çalışmaları ile tanımlanan moleküler altgruplarda miRNA ların dağılımı da farklıdır.

Yukarıda sözü edilen özelliklere ek olarak DNA onarım kapasitesi, telomer boylarının denetimi ve metilasyon profilleri gibi çok sayıda değişik, genetik, epigenetik ve çevresel faktörün etkisini yansıtan biyomarkerlerin birlikte değerlendirilmesi, toplumda kansere yatkınlık taşıyan grupların daha doğru ve sağlıklı değerlendirilmesini sağlayacaktır.[129]

KALITSAL (HEREDİTER) MEME KANSERİ

Dr. Hülya Özbek

Meme kanseri, gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemidir ve her dokuz kadından birinde görülmektedir. Aile hikayesi, meme kanserine yakalanma açısından son derece önemli bir risk faktörüdür.[130] BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1 olmak üzere 6 genin meme kanseri gelişiminde yüksek risk oluşturdukları bildirilmiştir.[131] Hem BRCA1, hem de BRCA2 genlerinın DNA onarımında rol oynadıkları ve BRCA1/2 genleri kusurlu olan tümörlerin Poly-ADP-riboz polimeraz inhibitorleri için hedef oluşturdukları bilinmektedir. Meme kanseri riskini arttırdığı bildirilen diğer genler arasında ise, ATM, CHEK2, PALB2, BRIP1 genleri sayılabilir. Bunun yanında, genom çapında yapılan çalışmalar sonucunda FGFR2 gibi penetransı düşük olan genlerin de meme kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir.

BRCA1 ve BRCA2

BRCA1 geni 1990 yılında haritalanmış ve 1994'te klonlanmıştır.[132-133] BRCA1 geninde meydana gelen yapısal mutasyonlar, kalıtsal meme ve over kanseri sendromuna yol açmaktadır. Bu tümör baskılayıcı gen, genomik stabilite, DNA onarımı, DNA onarımına cevap ve hücre döngüsünün kontrol noktalarında, kromatinin yeniden modellenmesinde, transkripsiyonun düzenlenmesinde ve protein ubikitinasyonunda rol oynamaktadır.[134] BRCA1 geni, homolog rekombinasyonda rol oynaması sebebi ile nükleotid eksizyon onarımında görev alan bir gendir. BRCA1 geninin kanser patogenezindeki rolü, tam olarak bilinmemekle birlikte son yapılan çalışmalarda DNA çift zincir kırıklarının tanımlanmasında bu proteinin rol oynadığı gösterilmiştir. BRCA1'in C-ucundaki bölge, birbirinin aksi yönünde çalışan, Abraxas, BACH1 (BTB ve CNC homology) ya da CtIP(C terminal binding protein Interacting Protein) gibi üç farklı protein ile kompleks oluşturur. RAP80 (receptor associated Protein 80 kDa), BRCA1-Abraxas ve BRCA1-CtIP kompleksleri ile hasara uğramış DNA parçasını bir araya getirir.[135] BRCA1-CtIP

kompleksi ile MRN kompleksi (MRE11, RAD50 ve NBS1), DNA çift zincir kırıklarının onarımı için bir araya gelerek işlemi gerçekleştirirler. Bununla beraber RAP80 tarafından tanınan DNA onarım bölgelerinin ubikitinlenmiş hedefleri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

BRCA1'in kromozom bütünlüğü üzerindeki etkisinin tam olarak anlaşılması için ise, öncelikle BRCA1-BARD1'in ilişkişinin açığa kavuşturulması, hatta bu ilişkide mikrotübül stabilizasyonu ve mitoz ipliklerinin oluşturulması için gerekli olan TPX2'nın rolünün açıklanması gerekmektedir. BRCA1'in transkripsiyonel düzenlenme mekanizmasının açığa kavuşturulması, yeni terapötik ajanların geliştirilmesi açısından yararlı olacaktır.

Bazen BRCA1 ile ilişkili tümörlerin sporadik tümörlerden ayrılması için immunohistokimyasal özellikler kullanılmaktadır.[136,137] Bazal hücrelerden gelişmese bile, memenin bazal hücrelerinde sıklıkla eksprese edilen markerleri (örneğin sitokeratin 5/6(CK5/6) ve annexin VIII) sentezleyen meme dokusu bazal meme kanser dokusu olarak adlandırılmaktadır.[138] BRCA1-negatif meme kanserlerinde ER-negatif, CK5/6 ve CK16-pozitif özellik gösteren vaka oranı %2 olmasına karşılık BRCA1 ile ilişkili meme kanserlerinin %44'ü ER-negatif, CK5/6 ve CK14-pozitif özellik göstermektedir.[139] Son yıllarda geliştirilen kalıtsal meme kanseri fare modellerinde, bazal epitel hücrelerinde dokuya özgü olarak BRCA1 ve/veya p53 genleri mutasyona uğratılmıştır. Bu fare modellerinde bazal fenotipe sahip meme kanseri gelişmiştir. Son zamanlarda BRCA1 mutasyonu taşıyan tümörlerin ERα anlatımı yapmadığı gösterilmiştir. ESR1 ekspresyonunun BRCA1 üzerinden kontrol edildiği ve hatta bu nedenle BRCA1 geni kusurlu olan tümörlerin anti-östrojen ilaçlara cevap vermediği bildirilmiştir. Saal ve arkadaşları[140] tarafından yapılan bir başka çalışmada PTEN ekspresyonunun bazal fenotipe sahip meme kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, kalıtsal BRCA1 mutasyonu ile ilgili onkogenez modeli ile uyumludur. Bu modelde, kalıtsal BRCA1 mutasyonunun ardından önce TP53 mutasyonu oluşmakta, daha sonra BRCA1'in ikinci alleli ve son olarak da PTEN-PI3K sinyal ileti yolağının bozulduğu öne sürülmektedir.[141]

BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında bazal tip meme kanserinin oluşmasından sorumlu olan bir başka gen ise, SOX2 genidir. Bu genin etkisinin orta düzeyde olduğu düşünülmektedir. Söz konusu gen embriyonik transkripsiyon faktörü olarak meme kanserinde aşırı düzeyde anlatım yapmaktadır.[142] BRCA1'in kök hücre regülatörü olarak görev yaptığına ilişkin kanıt BRCA1-germ hattı mutasyonları ile ilişkili meme kanserinın klinikopatolojik özelliklerine dayanmaktadır.[143] Bu hipotezi destekleyen ve kültür ortamında yapılan çalışmalarda, BRCA1'in baskılanması, meme epitel hücrelerinin farklılaşmasını bozmaktadır.[144-145] En son olarak *in vitro* koşullarda BRCA1'in ER-negatif kök hücrelerin ER-pozitif luminal hücrelere dönüşmesi için gerekli olduğu fareye implante edilmiş primer insan meme epitel hücrelerinde gösterilmiştir.[146] Bununla beraber, BRCA1 mutasyon taşıyıcılarında meme dokusunda BRCA1'deki heterozigotluk kaybı (LOH), progenitor-spesifik genin (ALDH1) ekspresyonu ve histolojik olarak normal olan tüm meme lobunda ER pozitifliğinin görülmemesi ile ilişkilidir. Bu bulgu BRCA1'in progenitör hücrelerin farklılaşması için gerekli olduğunu düşündürmektedir.[146]

BRCA2 geni ise, 1995 yılında klonlamış bir gendir.[142] Hem mayozdaki homolog rekombinasyondan, hem de DNA çift zincir kırıklarının onarımından sorumludur.[148] BRCA2 geninin bu işlevi yerine getirmesinde RAD51 ve DCM1 rekombinazların katkısı olduğu düşünülmektedir. BRCA2, aynı zamanda DSS1 ve PALB2 ile etkileşmektedir. BRCA2 geninin iki alleli de inaktive olduğunda, Fanconi Anemi fenotipi gelişmektedir.[149] BRCA2'ye bağlı meme kanseri, daha çok yüksek gradlı invaziv duktal karsinom olarak karşımıza çıkmaktadır ve doku mikrodizinlerinde luminal fenotip göstermektedir.[150] BRCA2 mutasyonları ile ilişkili en önemli bulgulardan ikisi Li-Fraumeni sendromuna benzer bir özellik göstermesi ve BRCA2 gen mutasyonlarının çocukluk çağı tümörleri için bir risk oluşturmasıdır.[151]

BRCA1 ve BRCA2 genlerinde çerçeve kayması (frameshift), anlamsız (nonsense) ve yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar, bir amino asidin eksilmesi ya da ilavesi (in frame deletion ya da insertion), kırpılma hatalarına (splicing error) bağlı mutasyonlar gibi farklı tipte binlerce mutasyon rapor edilmiştir.[152] Bu mutasyonlar arasında herhangi bir delesyon ya da insersiyon çerçeve kaymasına yol açarak ya da dur kodonu oluşturarak, proteinin boyunun kısalmasına yol açmakta ve fonksiyonunu bozmaktadır. Bazı mutasyon tipleri ile ilişkili model sistemler oluşturulmuş ve bu model sistemlerde mutasyonların BRCA1/BRCA2 genlerinin hangi işlevleri ile ilişkili olduğu detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Buna gore, musevilerde görülen BRCA1 genindeki 185delAG, 5382delC mutasyonlarının oluştukları bölgede BRCA1 geninin ilişkiye girdiği moleküller incelenmiş ve bu mutasyonların BRCA1'in hücredeki pek çok fonksiyonundan sadece bir kaçında, DNA hasarına cevapta, apoptozda ve kemosensitivitede rol oynadığı bildirilmiştir.[153] Bugüne kadar birçok mutasyon ya da değişiklik bildirilmesine karşın her bir mutasyonun ve polimorfizmin söz konusu genlerin fonksiyonunda ne gibi değişikliklere yol açtığı henüz bilinmemektedir. Bunun anlaşılması için model sistemler oluşturularak, gen üzerinde meydana gelen her değişikliğin tek tek araştırılması gerekmektedir.

Son yirmi yılda kalıtsal gen mutasyonlarının kanser riskini arttırdığının anlaşılmasından sonra, kanserin tedavisi ile ilişkili birçok yeni yaklaşım söz konusu olmuştur. Bunlardan biri de kalıtsal kanser riski taşıyan kişilerde bu

riski ortadan kaldırmak amacıyla preimplatasyon genetiği (PGD) yoluyla en azından bilinen genler açısından risksiz bebekler dünyaya getirebilme şansı bulunduğunun gösterilmesidir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında yapılan ankette, bu kişilerin %75'inin bu olaya olumlu bakmakta olduğu[154] ancak 40 yaş altı BRCA taşıyıcılarının %13'ünün preimplantasyon genetiği için başvurabilecekleri bildirilmiştir.[155] BRCA taşıyıcılarının preimplantasyon yoluyla bilinen kanser riski açısından normal bebekler dünyaya getirdiği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Ciddi kalıtsal hastalıklar için uygulanan bu olayın kanser konusunda da uygulama alanı bulması için bu konuda etik ve hukuki kuralların belirlenmesi gerekmektedir.

In vitro koşullarda BRCA1 genini kaybetmiş meme kanseri hücreleri, mikrotübüllere etki eden vinka alkaloidlerine ve taksanlara karşı dirençlidir. Aynı hücrelere DNA da çift zincir kırıkları oluşturan etoposid, bleomisin gibi kemoterapik ilaçlar ile radyoterapiye ve DNA'da çapraz bağlar oluşturan platin içeren ilaçlara karşı çok daha hassas olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda platin içeren ilaçların, BRCA1 ile ilişkili meme kanseri ile kalıtsal olmayan, bazal-benzeri meme kanseri tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır.[156] Poly-ADP-riboz polimeraz 1 (PARP), bir çekirdek proteinidir ve DNA hasarı oluştuğunda DNA çift zincir kırıklarında, kırığın bölgesine ilk bağlanan proteindir. Hasara uğrayan DNA bölgesinde, PARP DNA'ya bağlanır.[157]. BRCA1/2 genlerinin bozuk olduğu tümörler, DNA çift zincir onarımının yapılamadığı ve PARP inhibitorlerinin *in vitro* ortamda etkin olduğu tümörlerdir.[158] Bu inhibitörler klinik uygulamalar arasına girmiştir.[159]

TP53

p53 proteinini kodlayan TP53 geni, Li-Fraumeni sendromunda yapısal kusurlar taşır. Bu sendrom, meme kanserine, yumuşak doku sarkomlarına, osteosarkoma, beyin ve adrenokortikal tümörlere ve Phyllodes tümörü gibi son derece nadir görülen tümörler ile Wilms tümörüne yatkınlık oluşturmaktadır. p53 proteini,1979 yılında keşfedildikten sonra, üzerinde çok çalışılan bir proteindir. Bu gen, hücre döngüsünün durdurulmasından ve apoptotik ölümden sorumludur[160] Burada önem taşıyan konu p53 proteininin DNA onarımı ya da apoptoza karar vermesi sırasında hücre siklusunu durdurma mekanizmasıdır. p53 proteinine Hzf çinko parmak proteininin bağlanması, apoptotik yolda etkili genlerin indüklenmesinden çok, hücre döngüsünü durduran genlerin aktivasyonuna yol açmaktadır.[161] Aksine, DNA hasarı çok fazla ise, kromatin ile ilişkili bir protein olan CAS/CSEIL p53'e bağlanmakta ve proapoptotik genlerin transkripsiyonuna neden olmaktadır.[162]

P53 proteininin aktivasyonu ya da yenilenmesine ilişkin terapötik yaklaşımlar, uzun zamandır kanser tedavisi açısından düşünülen işlemlerdir. Bu tür terapilerin çok yakın gelecekte kliniğe girmesi ümit edilmektedir. Gene de bu hücrelerde p53'ün normale döndürülmesi ve aşırı düzeyde çalışması beklenmedik sonuçlar doğurabilir.[163]

PTEN

PTEN (Phosphotase tensin homolog on chromosome ten) 1997 yılında farklı tümörlerde görülen 10q23'üncü bölgedeki heterozigotluk kaybının araştırılması sırasında tanımlanmış bir tümör baskılayıcı gendir.[164] Bu gen, makrosefali ve spesifik kutanöz bulgularını içeren Cowden sendromunda yapısal olarak bozuktur ve bu kusurlar, serebellar displastik gangliositoma ile meme ve tiroid kanserine yatkınlık oluşturur.[164] PTEN'deki mutasyonlar, aynı zamanda Bannayan–Riley–Ruvalcaba Sendromuna neden olmaktadır. Bu sendrom; makrosefali, multipl lipom, intestinal hamartomatöz polipler, vasküler malformasyonlar ve anormal pigmente olmuş penis ile karakterizedir.

PTEN tümör baskılayıcı bir gendir ve hücre çoğalmasını düzenlemekte rol oynamaktadır. Daha çok fosfotidilinositol-3-kinaz (PI3K) yolunun baskılanmasında görev almaktadır. PI3K sinyal ileti yolu hücre canlılığında, hücrenin motilitesinde, epitelyal-mezenkimal geçişte, anjiogenezde ve metabolik değişikliklerde de rol oynamaktadır.[165] PTEN ekspresyonunun kaybının peşinden ikincil olarak TP53'ün de işlevini yitirmesi, BRCA1 ile ilişkili onkogenezde rol oynamaktadır. Bunun yanında PTEN'in kök hücre yenilenmesi ve hücre göçü ile ilişkili bir işlevinin de bulunduğu bildirilmiştir.[166] PTEN'in son zamanlarda tanımlanan diğer bir işlevi de kromozom bütünlüğü ile fosfolipaz C ve D'nin düzenlenmesine ilişkindir.[167]

Son dönemin en önemli bulgusu, PTEN ekspresyon kaybının trastuzumab direncinde rol oynadığının gösterilmesidir.[168] PTEN kaybının rapamisin'in memeli hücrelerindeki hedeflerinin inhibisyonuna karşı duyarlılık sağladığı bildirilmiştir.[169-170] Aynı zamanda rapamisin'in HER2-pozitif meme kanserine ait fare modellerinde tümör progresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. mTOR inhibitorlerinin meme kanseri tedavisinde son derece ümit vadeden ilaçlar olduğu düşünülmektedir. mTOR'un inhibisyonu, meme kanseri hücrelerinin büyümesini durduran metforminin etki mekanizması üzerinde etkilidir.[171]

STK11

Meme kanseri riskini arttıran diğer bir gen ise, STK11 (LKB1) genidir. Bu gen, bir serin/treonin kinaz kodlar. STK11 geni Peutz-Jeghers sendromunda mutasyona uğramıştır ve preoral pigmentasyon ve hamartomatöz poliplerle karakterizedir.[172] Peutz Jeghers sendromlu kişilerin %30-50'sinde, 70 yaşına kadar meme kanseri gelişir. STK11 geni de TSC1, TSC2, PTEN ve NF1 olmak üzere

diğer tümör baskılayıcı genler gibi, mTOR yolağının inhibisyonunda rol oynamaktadır. PTEN geninde olduğu gibi, rapamisin Peutz-Jeghers sendromlu vakalar için de potansiyel bir terapötik ajan olabilir.[173]

CDH11

Diğer bir otozomal dominant kanser sendromu, familyal diffüz gastrik kanser sendromudur. Bu sendromu taşıyan kişilerin lobüler meme kanserine yakalanma riskleri yüksektir.[174] Bu sendrom hücre–hücre adezyonunu sağlayan E-kadherin genini kodlayan CDH1 geninin mutasyonları sonucu gelişmektedir. Bununla beraber ailesinde gastrik kanser hikayesi olmayan meme kanseri vakaları ile sporadik lobüler kanser hikayesine sahip kişilerde CDH1 gen mutasyonları son derece düşük sıklıkla görülmektedir.[175] Farklı ilaçlarla E-kadherin geninde sağlanan ekspresyon artışının, invazyonu baskılama açısından meme kanseri tedavisinde ek yarar sağlayabileceği ileri sürülmüştür.[176-177]

ATM

Ataksiya-telenjiektazi, otozomal resesif bir hastalıktır. Serebellar ataksi, progressif nörolojik bozukluklar, okülokutanöz telanjiektazi, radyasyona duyarlılık ve artmış kanser riski ile ilişkilidir. Söz konusu bu değişiklikler, p53 ile BRCA1'i fosforile eden ve hücre döngüsünün kontrol noktalarını denetleyen kinazlari kodlayan ATM genindeki biallelik mutasyonlarla gerçekleşmektedir.[178] ATM geninde heterozigot mutasyon taşıyan bir kadında ataksiya-telenjiektazi fenotipi bulunmadığı halde, meme kanserine karşı iki kat daha yüksek risk söz konusudur.[179] ATM aktivasyonu onkolojide yeni terapötik imkanlar sunmaktadır.[180]

CHEK2

CHEK2 geni, DNA'da oluşan çift zincir kırıklarına cevapta ATM tarafından aktifleştirilen hücre döngüsünün kontrolünde ve DNA onarımında görev alan bir gendir. CHEK2, BRCA1 genini fosforile eder ve dolayısıyla DNA onarımını etkiler.[181] 1100delC CHEK2 mutasyonu, meme kanseri riskini 2-3 kat arttırmaktadır.[182,183] Diğer CHEK2 gen mutasyonları ise meme kanserinin kalıtsallığı ile ilişkilidir.[184,185] CHEK2 fonksiyonunun selektif bir şekilde inhibisyonu, kemoprevansiyon için uygun bir yaklaşım olacaktır.

NBS1 ve RAD50

Nijmegen Breakage sendromuna (NBS1) neden olan NBS1 geni ile DNA onarımında rol oynayan, MRN (MRE11, RAD50 ve NBS1) kompleksini oluşturan proteinlerden birini kodlayan RAD50 genindeki mutasyonlar, meme kanserine yatkınlığı arttırmaktadır. RAD50 geninde varlığı saptanan 687delT mutasyonunun, sadece Fin toplumunda görüldüğü ve bu toplumda meme kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir.[186-187] Bununla beraber daha fazla sayıda İngiliz ve Fin bireyi kapsayan bir tarama, söz konusu mutasyonun Fin toplumu için de anlamlı olmadığını göstermiştir. ATM proteininin DNA'da çift zincir kırığının bulunduğu bölgeyi tanıyıp buraya tutunmasından sonra, bu bölgenin hemen alt kısmına MRN kompleksi bağlanır. Bu nedenle bu molekülün de çift zincir kırıklarının tamirinde rol oynadığı düşünülmektedir.[188] Bundan başka, NBS1 657del5 mutasyonu farklı toplumlarda araştırılmış,[189-190] Polonya ve Beyaz Rus toplumlarında bu mutasyon ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.[186,191]

BRIP1 VE PALB2

Bir başka DNA onarım kusuru hastalığı olan Fanconi Anemisi (FA) de meme kanseri ile ilişkilidir. FA'sine özellikle BRCA2, BRIP1 ve PALB2 genleri yol açmaktadır. Bu genlerin bir allelinde mutasyon taşıyan kişiler yüksek düzeyde meme kanserine yakalanma riski taşırlar. Son çalışmalar, FA ile BRCA etkileşim ağı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.[192] BRIP1 ve PALB2 mutasyonlarının meme kanserine yol açma konusundaki rölatif riskleri sırasıyla 2 (95%CI 1.2–3.2) ve 2.3'tür.[193-194] FA proteinleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişki çözülmesi gereken bir bilmece gibidir. PALB2 geni ise, BRCA2 geni gibi homolog rekombinasyona katılmaktadır. Bununla beraber BRIP1, BRCA1 geni ile etkileşime girse bile, homolog rekombinasyonda görev almamaktadır. Bu nedenle FA ile ilişkili tüm genler, potansiyel birer antikanser ilaç hedefi olabilecek moleküller olarak görülmektedir.[195] Bunun en güzel örneklerinden biri, FA yolağı bozuk olan hücrelerde ATM geninin inhibisyonunun hücre ölümüne yol açmasıdır.[196]

"Modifiyer" ve Düşük Penetranslı Genler

BRCA1/BRCA2 mutasyon taşıyıcıları arasında meme kanserine yakalanma riski büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Gerçekten, BRCA1/BRCA2 mutasyon taşıyıcılarının ailelerinde erken yaş meme kanseri ile kontralateral meme kanseri görülme riski bağımsız bir şekilde ilişkilidir.[197] RAD51'in BRCA1/BRCA2 genleri ile etkileştiği 5"UTR bölgesinde yer alan C135G polimorfizmi, BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanser riskini artırmaktadır.[198] BRCA1/BRCA2 mutasyon taşıyıcılarına ait ışınlanmış lenfoblastoid hücre soyları ile yapılan mikrodizin çalışmalarında, belirli genlerin ekspresyonunu etkileyen ve değiştiren yeni genler bulunmuştur. Bu tür genlere "modifiyer" genler denilmektedir. Geniş kapsamlı uluslararası çalışmalar, bu genlerin meme kanseri riskini arttırdığını göstermiştir. "Modifiyer" genler, kalıtsal meme kanserlerinde düşük penetranslı genler olarak rol oynarlar. Son birkaç yılda yapılan genom konusundaki çalışmalarda

meme kanseri ile ilişkili yeni lokuslar bulunmuştur.[197-204] Bunlardan biri de FGFR2'dir. Bu gen bir reseptör tirozin kinaz kodlamakta, prostat ve ürogenital kanserler gibi farklı tümör tiplerinin oluşumunda rol oynamaktadır.[205] RAS sinyal ileti yolu üzerinde bulunan FGFR2, farnesil transferaz inhibitorlerinin hedefi olarak klinik açıdan ümit verici bir molekül olarak görülmektedir.[206]

KAYNAKLAR

1. Bertucci F, Birnbaum D. Reasons for breast cancer heterogeneity. J Biol 2008; 7: 6
2. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL et al. Cancer stem cells: perspective on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. Cancer Res 2006; 66: 9339-44
3. Dean M. Cancer stem cells: redefining the paradigm of cancer strategies. Mol Interv 2006; 6: 141-9
4. Massard C, Deutsch E, Soria JC. Tumor stem cell targeted treatment: elimination or differentiation. Ann Oncol 2006; 17: 1620-24
5. Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells : an old idea - a paradigm shift. Cancer Res 2006; 66: 1883-90
6. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 3983-8
7. Ponti D, Zaffaroni N, Capelli C, Daidone MG. Breast cancer stem cells: an overview. Eur J Cancer 2006; 42: 1219-24
8. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu MF. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 672-
9. Behbod F, Rosen JM. Will cancer stem cells provide new therapeutic targets ? Carcinogenesis 2005; 26: 703-11
10. Clarke RB. Isolation and characterization of human mammary stem cells. 2005; 38: 375-86
11. Ting AH, MvGarvey KM, Baylin SB. The cancer epigenome – com ponents and functional correlates. Genes Dev 2006; 20: 3215-31
12. Han S, Park K, Kim HY, Lee MS, Kim HJ, Kim YD. Reduced expression of p27kip1 protein is associated with poor clinical outcome of breast cancer patients treated with systemic chemotherapy and is linked to cell proliferation and differentiation. Breast Cancer Res Treat 1999; 55: 161-7
13. Tsuchiya A, Zhang GJ, Kano M. Prognostic impact of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in node positive breast cancer. J Surg Oncol 1999; 70: 230-4
14. Newman L, Xia W, Yang HY, Sahin A, Bondy M, Lukmanji F et al. Correlation of p27 protein expression with HER-2/neu expression in breast cancer. Mol Carcinog 2001; 30: 169-75
15. Spataro VJ, Litman H, Viale G, Maffini F, Masullo M, Golouh R et al. Decreased immunoreactivity for p27 protein in patients with early-stage breast carcinoma is correlated with HER-2/neu overexpression and with benefit from one course of perioperative chemotherapy in patients with negative lymph node status: results from International Breast Cancer Study Group Trial V. Cancer 2003; 97: 1591-1600
16. Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. Breast Cancer Res 2006; 8: 216
17. Depowski PL, Rosenthal SI, Brien TP, Stylos S, Johnson RL, Ross JS. Topoisomerase IIalpha expression in breast cancer: correlation with outcome variables. Mod Pathol 2000; 13: 542-7
18. Nakopoulou L, Lazaris AC, Kavantzas N, Alexandrou P, Athanassiadou P, Keramopoulos A et al. DNA topoisomerase II-alpha immunoreactivity as a marker of tumor aggressiveness in invasive breast cancer. Pathobiology 2000; 68: 137-143
19. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J et al. Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. Clin Cancer Res 2006; 12: 2468-75
20. Thomadaki H, Talieri M, Scorilas A. Prognostic value of the apoptosis related genes BCL2 and BCL2L12 in breast cancer. Cancer Lett 2007; 247: 48-55
21. Arrick BA. Breast cancer. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB, eds. The molecular Basis of Cancer. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 423-9
22. Sahoo S, Brickley DR, Kocherginsky M, Conzen SD. Coordinate expression of the PI3-kinase downstream effectors serum and glucocorticoid induced kinase (SGK-1) and Akt-1 in human breast cancer. Eur J Cancer 2005; 41: 2754-9
23. Biswas DK, Shi Q, Baily S, Strickland I, Ghosh S, Pardee AB, Iglehart JD. NF-_B activation in human breast cancer specimens and its role in cell proliferation and apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 10137-142
24. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. Nature 2007; 446: 153-8
25. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. Science 2007; 318: 1108-13
26. Adélaïde J, Finetti P, Bekhouche I, Repellini L, Geneix J, Sircoulomb F. Integrated profiling of basal and luminal breast cancers. Cancer Res 2007; 67: 11565-75
27. Liotta LA, Kohn EC.The microenvironment of the tumor-host interface. Nature 2001; 411: 375-9
28. Wiseman BS, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. Science 2002; 296: 1046-9
29. Erickson AC, Barcellos-Hoff MH. The not-so-innocent bystander: the microenvironment as a therapeutic target in cancer. Expert Opin Ther Targets 2003; 7: 71-88
30. Comoglio PM, Trusolino L. Cancer: the matrix is now in control. Nat Med 2005; 11: 1556-9
31. Giaccia AJ, Erler JT. The cellular microenvironment. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG eds. Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2004. p.47-58
32. Kenemans R, Verstraeten RA, Verheijen RHM. Oncogenic pathways in hereditary and sporadic breast cancer. Maturita 2004; 49: 34-43
33. Margolin S, Lindblom A. Familial breast cancer: underlying genes and clinical implications: a review. Crit Rev Oncog 2006; 12: 75-113
34. Macdonald F, Ford CHJ, Casson AG. Molecular biology of cancer. 2nd ed. London: Taylor Francis. 2004
35. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 102: 89-96
36. Hewitt Sc, Harrell JC, Korach KS. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals. Annu Rev Physiol 2005; 67: 285-308

37. Butt AJ, McNeil CM, Musgrove EA, Sutherland RL. Downstream targets of growth factor and oestrogen signalling and endocrine resistance: the potential roles of c-Myc, cyclin D1 and cyclin E. Endocr Relat Cancer 2005; 12: 5459
38. Henryk MH, Fuqua SAW. Estrogen receptor mutations in human disease. Endocr Rev 2004; 25: 869-98
39. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. Oncologist 2004; 9: 361-77
40. Sunpawerawong S, Sunpawerawong P. Recent developments in critical genes in the molecular biology of breast cancer. Asian J Surg 2005; 28: 71-5
41. Chan SK, Hill ME, Gullick WJ. The role of the epidermal growth factor receptor in breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2006; 11: 3-11
42. Bazley LA, Gullcik WJ. The epidermal growth factor receptor family. Endocr Relat Cancer 2005; 12: S17-27
43. Hudis CA. Trastuzumab –merchanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med 2007; 357: 39-51
44. Magnifico A, Albano L, Campaner S, Campiglio M, Pilotti S, Ménard S et al.. Protein kinase Calpha determines HER2 fate in breast carcinoma cells with HER2 protein overexpression without gene amplification. Cancer Res 2007; 67: 5308-17
45. Ross JS, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. MOl Cell Proteomics 2004; 3: 379-98
46. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. J Pathol 2003; 200: 290-7
47. Widakowich C, Dinh P, de Azambuja E, Awada A, Piccard-Gebhardt M. HER-2 postive breast cancer: what else beyond trastuzumab based therapy ? Anticancer Agents Med Chem 2008; 8: 488-96
48. Oster SK, Ho CS, Soucie EL, Penn LZ. The myc oncogene: MarvelouslY Complex. Adv Cancer res 2002; 84; 81-154
49. Pelengaris S, Khan M. The many faces of c-MYC. Arch Biochem Biophys 2003; 416: 129-136
50. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppresor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. Oncologist 2004; 9: 361-377
51. Liao DJ, Dickson RB. C-Myc in breast cancer. Endocr Relat Cancer 2000; 7: 143-64
52. Christensen LA, Finch RA, Booker AJ, Vasquez KM. Targeting oncogenes to improve breast cancer chemotherapy. Cancer Res 2006; 66: 4089-94
53. Wang Y, Liu S, Zhang G, Zhou C, Zhu H, Zhou X, Quan L, Bai J, Xu N. Knockdown of c-Myc expression by RNAi inhibits MCF-7 breast tumor cells growth in vitro and in vivo. Breast Cancer Res 2005; 7: R220-8
54. Eckert LB, Repasky GA, Ulkü AS, McFall A, Zhou H, Sartor CI et al. Involvement of Ras activation in human breast cancer cell signaling, invasion, and anoikis. Cancer Res 2004; 64: 4585-92
55. Sahai E, Marshall CJ. Rho-GTPases and cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2: 133-42
56. Van Den Eynden GG, Van Den Auwera I, Van Laere S, Colpaert CG, Van dam P, Verajver P et al. Validation of a tissue microarrayto study differential protein expression in inflammatory and noninflammatory breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2004; 85: 13-22
57. Kleer CG, Griffith KA, Sabel MS, Gallagher G, van Golen KL, Wu ZF et al. RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. Breast Cancer Res Treat 2005; 93: 101-10
58. Burbelo P, Wellstein A, Pestell RG. Atered Rho GTPase signaling pathways in breast cancer cells. Breast Cancer Res Treat 2004; 84: 43-8
59. Wu M, Wu ZF, Kumar-Sinha C, Chinnaiyan A, Merajver SD. RhoC induces differential expression of genes involved in invasion and metastasis in MCF10A breast cells. Breast Cancer Res Treat 2004; 84: 3-12
60. Ventura AC, Merajver SD. Genetic Determinants of Aggresive Breast Cancer. Annu Rev Med 2008; 59: 199-212
61. Sandal T. Molecular aspects of the mammalian cell cycle and cancer. Oncologist 2002; 7: 73-81
62. Park MT, Lee SC. Cell cycle and cancer. J Biochem Mol Biol 2003; 36: 60-5
63. Arnold A, Papanikolaou. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. J Clin Oncol 205; 23: 4215-24
64. Roy PG, Thompson AM. Cyclin D1 and breast cancer. Breast 2006; 15: 718-27
65. Suter R, Marcum JA. The molecular genetics of breast cancer and targeted therapy. Biologics 2007; 1: 241-58
66. Vousden KH, Lane DP. P53 in health and disease. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8: 275-83
67. Feki A, Irminger-Finger I. Mutational spectrum of p53 mutations in primary breast and ovarian tumors. Crit Rev Oncol Hematol 2004; 52: 103-16
68. Borresen-Dale AL. TP 53 and breast cancer. Hum Mutat 2003; 21: 292-300
69. Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, Buzdar AU, Valero V, Kau SW, Broglio K et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 6215-21
70. Tordai A, Wang J, Andre F, Liedtke C, Yan K, Sotirou C et al. Evaluation of biological pathways involved in chemotherapy response in breast cancer. Breast Cancer Res 2008; 10: R37
71. Kleer CG, van Golen K, Braun T, Merajver SD. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. Med Pathol 2001; 14: 458-64
72. Andre F, Hatzis C, Anderson K, Sotirou C, Mazouni C et al. Clin Cancer Res 2007; 13: 2061-7
73. Howe LR, Brown AMC. Wnt signaling and breast cancer. Cancer Biol Ther 2004; 3: 36-41
74. Lo PK, Mehrotra J, D'Costa A, Fackler MJ, Garrett-Mayer E, Argani P et al. Epigenetic suppression of secreted frizzled related protein (SFRP1) expression in human breast cancer. Cancer Biol Ther 2006; 5: 281-6
75. Ai L, Tao Q, Zhong S, Fields JR, Kim WJ, Lee MW et al. Inactivation f WNT inhibitory factor 1 (WIF1) expression by epigenetic silencing is a common event in breast cancer. Carcinogenesis 2006; 27: 1341-8
76. Stylianou S, Clarke RB, Brennan K. Aberrant activation of notch signaling in human breast cancer cells. Cancer Res 2006; 66: 1517-25
77. Collu GM, Brennan K. Cooperation between Wnt and Notch signalling in human breast cancer. Breast Cancer Res 2007; 9: 105
78. Lonning PE, Sorlie T, Borresen-Dale AL. Genomics in breast cancer therapeutic implications. Nat Clin Prac Oncol 2005; 2: 26-33
79. Espinosa E, Redondo A, Vara JA, Zamora P, Casado E, Cejas P et al. High-throughput techniques in breast cancer: a clinical perpective Eur J Cancer 2006; 42: 598-607

80. Marsh S, McLeod HI. Pharmacogenetics and oncology for breast cancer. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 119-27
81. PerouCM, Sorlie T, Eisen MB, van den Rijn M, Jeffrey SS, Rees Ca et al. Molecular portrait sof human breast tumors. Nature 2000; 406: 747-52
82. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geissler S, Johnsen H et al. Gene xpression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclases with clinical implications. Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 10869-74
83. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002; 415: 530-6 84. Sims AH, Ong KR, Clarke RB, Howell A. Exploiting the potential of gene expresion profiling: is it ready for the clinic ? Breast Cancer Res 2006; 8: 214
85. Miller LD, Liu ET. Expression genomics in breast cancer research: microarrays at the crossroads of biology and medicine. Breast Cancer Res 2007; 9: 206
86. Brenton JD, Carey LA, Ahmed A, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical applicaiton ? J Clin Oncol 2005; 23: 7350-60
87. Ein-Dor L, Kela I, Getz G, Givol D, Domany E. Outcome signature genes in breast cancer.: is there a unique set ? Bioinformatics '005; 21: 171-8
88. Sorlie T, Wang Y, Xiao C, Johnsen H, Naume B, Samaha RR et al. Distinct molecular mechanisms underlying clinical subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. BMC Genomics 2006; 7: 127
89. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Oaqish BF et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics 20076; 7: 96
90. Fan C, Oh DS, Wessels L, Wiegelt B, Nuyten DS, Nobel AB et al. Concordance among gene expression based predictors for breast cancer. N Engl J Med 2006; 355: 56-9
91. Cianfrocca M, Gradishar W. New molecular classification of breast cancer. 2009; 59: 303-13
92. Dressman HK, Hans C, Bild A, Olson JA, Rosen E, Maarcom PK et al. Gene expression profiles of multiple breast cancer phenotypes and response to neoadjuvant chemotherapy. Clin Cancer Res 2006; 12: 819-26
93. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, Valero V, Ibrahim N, Mejia JA et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 4236-44
94. Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. Nat Med 2006; 12: 1294-1300
95. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A et al. A two gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancerpatients treated with tamoxifen. Cancer Cell 2004; 5: 607-16
96. Dowsett M, Dunbier AK.Pharmacogenetics in breast cancer therapy. CRC Focus 2008; 14: 8019-26
97. Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, Nibbe AM, Visscher DW, Reynolds CA et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 2006; 12: 2080-7
98. Jansen MP, Sieuwerts AM, Look MP, Ritstier K, Meijervan Gelder ME, van Staveren IL et al. HOXB13 to IL17BR expression ratio is related to tumor aggressiveness and response to tamoxifen of recurrent breast cancer: a retrospective study. J Clin Oncol 2007; 25: 662-8
99. Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, Wang W, Carney E, Durbecq V et al. A five gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14: 2601-8
100. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004; 351: 2817-26
101. Pusztai L, Christonofanilli M, Paik S. New generation of molecular prognostic and predictive tests for breast cancer. Semin Oncol 2007; 34: S10-6
102. Sotirou C, Piccart MJ. Taking gene expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant ot patient care ? Nat Rev Cancer 2007; 7: 545-53
103. Sotirou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 262-72
104. Ivshina AV, George J, Senko O, Mow B, Putti TC, Smeda J et al. Genetic recşssification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. Cancer Res 2006; 66: 10292-301
105. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. Development of 95 gene classifier as powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; doi: 101007/s10549-010-1145-z
106. Hess KR, Anderson K, Symmans WF, Valero V, Ibrahim N, Mejia JA et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 4236-44
107. Chanrion M, Fontaine H, Rodriguez C, Negre V, Bibeau F, Theillet C et al. A new molecular breast cancer subclass defined from a large scale real-time quantitative RT-PCR study. BMC Cancer 2007; 7: 39
108. Mullins M, Perreard L, Quackenbush JF, Gauthier N, Bayer S, Ellis M et al. Agreement in breast cancer classification between microarray and quantitative reverse transcription PCR from fresh-frozen and formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. Clin Chem 2007; 53: 1273-9
109. Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephans JC, Shak S, Kiefer MC et al. Measurement of gene expression in archival paraffin-embedded tissues: development and performance of a 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. Am J Pathol 2004; 164: 35-42
110. Sánchez-Navarro I, Gámez-Pozo A, Pinto A, Hardisson D, Madero R, López R et al. An 8-gene qRT-PCR-based gene expression score that has prognostic value in early breast cancer. BMC Cancer 2010; 10: 336
111. Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A et al. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects and patient survival. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 13550-5
112. Ray ME, Yang ZQ, Albertson D, Kleer CG, Washburn JG, Macoska JA et al. Genomic expresio analysis of the Sp11-12 amplicon in human breast cancer cell lines. Cancer Res 2004; 64: 40-7
113. Yang ZQ, Streicher KL, Ray ME, Abrams J, Ether SP. Multiple interacting oncogenes on the 8p11-p12 amplicon in human breast cancer. Cancer Res 2006; 66: 11632-43

114. Olopade OI, Grushko TA, Nanda R, Huo D. Advances in breast cancer: Pathways to personalized medicine. CRC Focus 2008; 14: 7988-99
115. Giacinti L, Claudio PP, Lopez M, Giordano A. Epigenetic information and estrogen receptor _ expression in breast cancer. Oncologist 2006; 11: 1-8
116. Zhou Q, Atadja P, Davidson NE. Histone deacetylase inhibitor LBH589 reactivates silenced estrogen receptor _ (ER) gene expresion without loss of DNA hypermethylation. Cancer Biol Ther 2007; 6: 64-9
117. Fackler MJ, Malone K, Zhang Z, Schilling E, Garrett-Mayer E, Swift-Scanlan T et al. Quantitative multiplex methylation-specific PCR analysis doubles detection of tumor cells in breast ductal fluid.
118. Yan PS, Venkataramu C, Ibrahim A, Liu JC, Shen RZ, Diaz NM et al. Mapping geographic zones of cancer risk with epigenetic biomarkers in normal breast tissue.Clin Cancer Res 2006; 12: 6626-36
119. Buyru N, Altınışık J, Özdemir F, Demokan S, Dalay N. Methylation profiles in breast cancer. Med Sci Monit 2008; 14: CR493-7
120. Van der Auwera I, Yu W, Suo L, Van Neste L, van Dam P, Van Marck EA et al. Array-based DNA methylation profiling for breast cancer subtype discrimination. PLoS One 2010; 5: e12616
121. Bae YK, Brown A, Garrett E, Bornman D, Fackler MJ, Sukumar S et al. HYpermethylation in histologically distinct classes of breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 5998-6005
122. Li S, Rong M, Lacopetta B. DNA hypermethylation in breast cancer and its association with clinicopathological features. Cancer Lett 2006; 237: 272-80
123. Feng W, Shen L, Wen S, Rosen DG, Jelinek J, Hu X et al. Crrelation between CpG methylation profiles and hormone receptor status in breast cancers. Breast Cancer Res 2007; 9: R57
124. Sunami E, Shinozaki M, Sim MS, Nguyen SL, Vu AT, Giuliano AE et al. Estrogen receptor and HER2/neu status affect epigenetic differences of tumor-related genes in primary breast tumors. Breast Cancer Res 2008; 10: R46
125. Denk S, Calin GA, Croce CM, Coukos G, Zheng L. Mechanisms of microRNA deregulation in human cancer. Cell Cycle 2008; 7: 2643-6
126. Schckel R, Boyerinas B, Park SM, Peter ME, MicroRNAs: key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death. Oncogene 2008; 27: 5959-74
127. Ma L, Teruya Feldstein J, Weinberg RA. Tumor invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. Nature 2007; 449: 682-8
128. Tavazoie SF, Alarcon C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD et al. Endogeneous human microRNAs suppress breast cancer metastasis. Nature 2008; 451: 147-52
129. Garcia-Closas M, Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status CRC Focus 2008; 14: 8000-9
130. Lux M, Fasching P, Beckmann M. Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. J Mol Med 2006; 84: 16–28.
131. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues.Hum Genet. 2008; 24: 31-42
132. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266: 66–71.
133. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990; 250:1684–9.
134. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer 2004; 4: 665–76.
135. Kim H, Chen J, Yu X. Ubiquitin-binding protein RAP80 mediates BRCA1-dependent DNA damage response. Science 2007; 316: 1202–5.
136. Karp SE, Tonın PN, Begin LR, Martinez JJ, Zhang JC, Pollak MN et a. Infuence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazı Jewish women. Cancer 1997; 80: 435–41
137. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ et al. Multifactorial analysis of diVerences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1138–45
138. Lonning PE, Sorlie T, Perou CM, Brown PO, Botstein D, Borresen-Dale AL. Microarrays in primary breast cancer. Lessons from chemotherapy studies. Endocr relat Cancer 2001; 8: 59-63
139. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 2005; 11: 5175–80
140. Saal LH, Gruvberger-Saal SK, Persson C, Lovgren K, Jumppanen M, Staaf J et al. Recurrent gross mutations of the PTEN tumor suppressor gene in breast cancers with deWcient DSB repair. Nat Genet 2008; 40: 102–7
141. Foulkes WD. BRCA1-sowing the seeds crooked in the furrow. Nat Genet 2008; 40: 8–9
142. Rodriguez-Pinılla SM, Sarrio D, Moreno-Bueno G, Rodriguez-Gil Y, Martinez MA, Hernandez L et al. Sox2: a possible driver of the bazal-like phenotype in sporadic breast cancer. Mod Pathol 2007; 20: 474–81
143. Foulkes WD. BRCA1 functions as a breast stem cell regulator. J Med Genet 2004; 41: 1–5
144. Stingl J, Caldas C. Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. Nat Rev Cancer 2007; 7: 791–9
145. Furuta S, Jiang X, Gu B, Cheng E, Chen P-L, Lee W-H. Depletion of BRCA1 impairs diVerentiation but enhances proliferation of mammary epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 9176– 81
146. Liu S, Ginestier C, Charafe-JauVret E, Foco H, Kleer CG, Merajver SD et al. BRCA1 regulates human mammary stem/progenitor cell fate. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 1680–5
147. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378: 789–92
148. Thorslund T, West SC. BRCA2: a universal recombinase regulator. Oncogene 2007; 26: 7720–30
149. Offit K, Levran O, Mullaney B, Mah K, Nafa K, Batish SD et al. Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tümörs, and Fanconi anemia. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1548–51
150. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, Buys SS, Catalano E, Daly MB et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and

molecular proWles from tissue microarrays. Am J Surg Pathol 2007; 31: 121–8
151. Magnusson S, Borg A, Kristoffersson U, Nılbert M, Wiebe T, Olsson H. Higher occurrence of childhood cancer in families with germline mutations in BRCA2, MMR and CDKN2A genes. Fam Cancer 2008; 7:331-7
152. NIH Breast Cancer Information Core Database, http://research.nhgri.nih.gov/bic/).
153. Linger RJ, Kruk PA. BRCA1 16 years later: risk-associated BRCA1 mutations and their functional implications. FEBS J. 2010; 277:3086-96
154. Menon U, Harper J, Sharma A, Fraser L, Burnell M, El-Masry K et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. Hum Reprod 2007; 22: 1573-77.
155. Staton AD, Kurian AW, Cobb K, Mills MA, Ford JM. Cancer risk reduction and reproductive cöncerns in female BRCA1/2 mutation carriers. Fam Cancer 2008; 7: 179-86
156. Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: chemosensitivity, treatment outcomes and prognosis. Fam Cancer 2006; 5: 135–142.
157. Ratnam K, Low JA. Current development of clinical inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase in oncology. Clin Cancer Res 2007; 13: 1383–8
158. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E et al. Specific killing of BRCA2-deficient tümours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature 2005; 434: 913–7
159. Donawho CK, Luo Y, Luo Y, Pennıng TD, Bauch JL, Bouska JJ et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tümör models. Clin Cancer Res 2007; 13: 2728–37
160. Aylon Y, Oren M. Living with p53, dying of p53. Cell 2007; 130: 597–600
161. Tanaka T, Ohkubo S, Tatsuno I, Prives C. hCAS/CSE1L associates with chromatin and regulates expression of select p53 target genes. Cell 2007; 130: 638–50
162. Das S, Raj L, Zhao B, Kimura Y, Bernstein A, Aaronson SA et al. Hzf determines cell survival upon genotoxic stress by modulating p53 transactivation. Cell 2007; 130: 624–37
163. Sharpless NE, DePinho RA. Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. J Clin Invest 2004; 113: 160–8
164. Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science 1997; 275: 1943–7
165. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. Cell Metab 2008; 7: 11–20
166. Chow LML, Baker SJ. PTEN function in normal and neoplastic growth. Cancer Lett 2006; 241: 184–96
167. Alvarez-Breckenridge CA, Waite KA, Eng C. PTEN regulates phospholipase D and phospholipase C. Hum Mol Genet 2007; 16: 1157– 63
168. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K et al. A functional genetic approach identiWes the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. Cancer Cell 2007; 12: 395–402
169. Mills GB, Lu Y, Kohn EC. Linking molecular therapeutics to molecular diagnostics: inhibition of the FRAP/RAFT/TOR component of the PI3K pathway preferentially blocks PTEN mutant cells in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10031–3
170. Neshat MS, MellinghoV IK, Tran C, Stiles B, Thomas G, Petersen R et al. Enhanced sensitivity of PTEN-deWcient tumors to inhibition of FRAP/mTOR. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10314–9
171. Dowling RJO, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sönenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin dependent translation initiation in breast cancer cells. Cancer Res 2007; 67: 10804–12
172. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz– Jeghers syndrome. Nature 1998; 391: 184–7
173. Katajisto P, Vallenius T, Vaahtomeri K, Ekman N, Udd L, Tiainen M et al. The LKB1 tümör suppressor kinase in human disease. Biochim Biophys Acta 2007; 1775: 63–75
174. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diVuse type gastric carcinomas. Cancer Res 1994; 54: 3845–52
175. Masciari S, Larsson N, Senz J, Boyd N, Kaurah P, Kandel MJ et al.Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. J Med Genet 2007; 44: 726–31
176. Wang PS, Chou FS, Porchia L, Saji M, Pinzöne JJ. Troglitazöne inhibits cell migration, adhesion, and spreading by modulating cytoskeletal rearrangement in human breast cancer cells. Mol Carcinog. 2008; 47: 905-15.
177. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A et al. E-cadherin-mediated cell–cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. J Cell Biol 1991; 113: 173–85
178. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science 1995; 268: 1749–53
179. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. Nat Genet 2006; 38: 873–5
180. Krishnan V, Dirick L, Lim HH, Lim TSJ, Si-Hoe SL, Cheng CS et al. A novel cell cycle inhibitor stalls replication forks and activates S phase checkpoint. Cell Cycle 2007; 6: 1621–30
181. Schneider BL, Zhang J, Markwardt J, Tokiwa G, Volpe T, Höney S et al. Growth rate and cell size modulate the synthesis of, and requirement for, G1-phase cyclins at start. Mol Cell Biol 2004; 24: 10802–13
182. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10, 860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. Am J Hum Genet 2004; 74: 1175–82
183. Weischer M, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Axelsson CK, Nordestgaard BG. Increased risk of breast cancer associated with CHEK2*1100delC. J Clin Oncol 2007; 25: 57–63
184. Laitman Y, Kaufman B, Lahad EL, Papa MZ, Friedman E. Germline CHEK2 mutations in Jewish Ashkenazı women at high risk for breast cancer. Isr Med Assoc J 2007; 9: 791–6
185. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J et al. Spectrum of utations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA 2006; 295: 1379–88

186. Bogdanova N, Feshchenko S, Schurmann P, Waltes R, Wieland B, Hillemanns P. Nijmegen breakage syndrome mutations and risk of breast cancer. Int J Cancer 2008; 122: 802–6
187. Heikkinen K, Rapakko K, Karppinen S-M, Erkko H, Knuutila S, Lundan T et al. RAD50 and NBS1 are breast cancer susceptibility genes associated with genomic instability. Carcinogenesis 2006; 27: 1593–9
188. Lavin MF. ATM and the Mre11 complex combine to recognize and signal DNA double-strand breaks. Oncogene 2007; 26: 7749–58
189. Buslov KG, Iyevleva AG, Chekmariova EV, Suspitsin EN, Togo AV, Kuligina ESNBS1 657del5 mutation may contribute only to a limited fraction of breast cancer cases in Russia. Int J Cancer 2005; 114: 585–9
190. Carlomagno F, Chang-Claude J, Dunnıng AM, Ponder BA. Determination of the frequency of the common 657Del5 Nijmegen breakage syndrome mutation in the German population: no association with risk of breast cancer. Genes Chromosomes Cancer 1999; 25:393–395
191. Steffen J, Nowakowska D, Niwinska A, Czapczak D, Kluska A, Piatkowska M et al. Germline mutations 657del5 of the NBS1 gene contribute signiWcantly to the incidence of breast cancer in Central Poland. Int J Cancer 2006; 119: 472–5
192. Wang W. Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. Nat Rev Genet 2007; 8: 735–48
193. Ratnam K, Low JA. Current development of clinical inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase in oncology. Clin Cancer Res 2007; 13: 1383–8
194. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. Nat Genet 2006; 38: 1239–41
195. Garcia MJ, Benitez J. The Fanconi anaemia/BRCA pathway and cancer susceptibility. Searching for new therapeutic targets. Clin Transl Oncol 2008; 10: 78–84
196. Kennedy RD, Chen CC, Stuckert P, Archila EM, De la Vega MA, Moreau LA et al. Fanconi anemia pathway-deWcient tumor cells are hypersensitive to inhibition of ataxia telangiectasia mutated. J Clin Invest 2007; 117: 1440–9
197. Begg CB, Haile RW, Borg A, Malöne KE, Concannon P, Thomas DC et al. Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. JAMA 2008; 299: 194–201
198. Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Leone M, Dumont M, Neuhausen SL et al. RAD51 135G!C modiWes breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. Am J Hum Genet 2007; 81: 1186–200
199. Easton DF, Pooley KA, Dunnıng AM, Pharoah PDP, Thompson D, Ballinger DG Genome-wide association study identiWes novel breast cancer susceptibility loci. Nature 2007; 447: 1087–93
200. Gold B, KirchhoV T, Stefanov S, Lautenberger J, Viale A, Garber JGenome-wide association study provides evidence for a breast cancer risk locus at 6q22.33. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 4340–4345
201. Huijts P, Vreeswijk M, Kroeze-Jansema K, Jacobi C, Seynaeve C, Krol-Warmerdam E et al Clinical correlates of low-risk variants in FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 and 8q24 in a Dutch cohort of incident breast cancer cases. Breast Cancer Res 2007; 9:R78
202. Hunter DJ, Kraft P, Jacobs KB, Cox DG, Yeager M, Hankinson SE et al. A genome-wide association study identiWes alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. Nat Genet 2007; 39:870–874
203. Murabito JM, Rosenberg CL, Finger D, Kreger BE, Levy D, Splansky GL et al. A genome-wide association study of breast and prostate cancer in the NHLBI's Framingham Heart Study. BMC Med Genet 2007; 8: S6
204. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Thorlacius S, Gudjonsson SA, Jonsson GF et al. Common variants on chromosome 5p12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. Nat Genet 2008; 40: 703–6
205. Grose R, Dickson C. Fibroblast growth factor signaling in tümörigenesis. Cytokine Growth Factor Rev 2005; 16: 179–86
206. Gligorov J, Azria D, Namer M, Khayat D, Spano J-P. Novel therapeutic strategies combinıng antihormonal and biological targeted therapies in breast cancer: focus on clinical trials and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol 2007; 64: 115–28

Bölüm 26 Meme Kanserinde Sitopatoloji

Dr. Binnur Önal

GİRİŞ

Sitoloji 'cyto' ve 'logos' kelimelerinin birleşimi ile oluşmuştur ve "hücre bilimi" anlamındadır. Sitoloji, hücrelerin *normal görünümlerindeki sapmaları* yorumlar. Histopatoloji ile organik bağı nedeniyle sitoloji terimi yerini 1980'lerden itibaren sitopatoloji'ye bırakmıştır. Sitoloji sözcüğü günümüzde genellikle *materyal tipleri için* kullanılmaktadır. Benzer şekilde; ince iğne aspirasyonu ile alınan örnek 'doku değil hücre' olduğu için biyopsi (İİAB) yerine sitoloji (İİA**S** ya da yalnızca **İİA**) ifadeleri daha doğru terminolojidir. İğne biyopsisi "kor biyopsi, tru-cut biyopsisi" gibi parafine gömülerek kesit hazırlanan doku biyopsisi anlamındadır.[1]

MEME LEZYONLARININ SİTOPATOLOJİK TANISINDA MATERYAL TİPLERİ

Meme lezyonlarında sitolojik materyal tipleri**; e**le gelen solid ya da mamografik olarak saptanan lezyonlarda İİA; kist aspirasyonları; meme başı sitolojisi (meme başı akıntı yaymaları, duktal lavaj,periareolar İİA; meme başı ve areolanın ülsere lezyonlarından kazıma); bekçi lenf düğümlerinde dokundurma(imprint) ve İİA, dondurulmuş (frozen) kesit ve 'kor' biyopsilerde dokundurma sitolojisidir.[2]

1. Ele Gelen Solid Lezyonlarda İnce İğne Aspirasyonu (İİA)

Meme İİA'nın Endikasyonları

- **Benign-malign** ayrımı; İİA ile hızlı sonuç, benign tanısını bekleme süresinde hastanın *kaygısını ortadan kaldırmakta ve gereksiz cerrahi uygulama sayısını azaltmaktadır.* ABD'de yıllık ortalama 1.5 milyon meme cerrahi biyopsisinin %80'inin benign olduğu ve benign lezyonların 2/3'ünün 2 yıllık bir sürede kendiliğinden gerilediği bilinmektedir.[3] Malign İİA tanısında ise, tedavi seçenekleri *ilk aşamada tartışılmakta* ve planlanmaktadır:
- **Kistik-solid** ayrımı: Tanı ve tedavi amaçlı;[4]
- Lokal göğüs duvarı **rekürrensi**: Sütür granülomu ile ayırıcı tanısı önemli;
- **Metastatik** olgularda; memeyi en sık tutan metastatik tümörler melanom, lenfoma, akciğer karsinomu, over karsinomu, yumuşak doku sarkomları, gastrointestinal ve genitoüriner tümörlerdir.[5]
- Sitoredüksiyon (**neoadjuvan**) **tedavisi öncesi** tanı; Metastatik ve Sitoredüksiyon öncesi İİA'da, gereksiz cerrahiden kaçınılarak kemo-radyoterapiye gecikmeden başlanabilmektedir. Ancak, bu gruptaki hastalarda kalın iğne biyopsisi tercih edilen yöntemdir.
- Aksiller, aksesuvar ve bekçi (sentinel) **lenf düğümlerinin değerlendirilmesi**nde;
- **Lumpektomi sonrası** meme dokusunun değerlendirilmesi;
- **Ek testler** için yedek materyal: İİA yayma ya da hücre bloğu materyalinde sitokimya (müsin, glikojen,lipid boyaları), immünositokimya, fluoresan, morfometri, akım sitometri ve elektron mikroskopisi gibi ileri tekniklerin yanısıra doku kültürü veya kemo duyarlılık testi gibi canlı hücrelere gereksinim duyulan özel çalışmalar da yapılabilmektedir.

2. Mamografik Olarak Saptanan Lezyonlarda Stereotaktik İİA

Tanı ve tarama amaçlı kullanılmaktadır. İsveçli Nordenstrom tarafından geliştirilen bu teknikte 0.5 cm'den küçük kitleler örneklenebilmektedir. Verona Meme Kanseri Tarama programında eşzamanlı radyopatolojik aktivite ile birlikte kullanılan İİA'nın yüksek kalite performans sonuçları dikkate değerdir.[6]

3. Kistik Lezyonların Aspirasyonu:

Tanı ve tedavi amaçlıdır. İşlemde berrak sıvı aspire edilmiş ve lezyon kalmamışsa "meme kisti" tedavi olmuştur, malignite olasılığı 0'a yakındır; 4-6 hafta sonra yeniden değerlendirmede lezyon tekrarlamamışsa hasta, rutin mamografik takibe yönlendirilir. Ancak aspirasyon içeriği kanlı veya yapışkan ise ve geride kitle kalıyorsa İİA veya eksizyonel biyopsi endikasyonu vardır. Kist içeriğinin santrifüjlenerek 'megafunnel' veya çökeltiden hücre bloğu olarak çalışılması yararlıdır.

4. Meme Başı Sıvısı (MBS) Sitolojisi:

Meme başı *akıntı* yaymalarını, invaziv olmayan meme başı *vakum aspirasyonu*nu ve minimal invaziv olan *duktal lavaj* (DL) ile *periareolar İİA*'yı içerir.

- Meme başı *akıntı* yaymaları, genellikle tek taraflı ve kanlı görünümde bir meme başı yaymasında kanser tanısı konabilir. Literatürde üç-boyutlu BT ve galaktografi eşliğinde yayılımı araştırıldıktan sonra parsiyel mastektomi ile tedavi edilen insitu duktal karsinom olguları bildirilmiştir.[7]
- Meme kanserinin artan görülme sıklığına karşın görüntülemeye dayalı kanser taramanın düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle yeni 'risk değerlendirme ölçümleri'ne gereksinim olmuştur. Meme başından vakumlu aspirasyon, nazal oksitosin uygulamasını takiben, meme karsinomu açısından yüksek riskli grupta yer alan kadınların çoğunda moleküler analiz için yeterli materyal sağlar. MBS'den ekstrakte edilen çok az miktarlardaki DNA'da bile, kantitatif multipleks metilasyon-spesifik PCR ile *metilasyon s*aptanabilmektedir. MBS'de *genomic ve proteomic* uygulamaları erken tanıda umut vaat etmektedir.[8]
- Duktoskopi eşliğinde DL, meme masajı ve meme başı aspirasyonunu takiben meme duktuslarının kanülasyonu ve yıkaması ile dökülen duktal epitelyal hücreleri örnekleyen bir eksfolyatif sitoloji materyalidir.
- Periareolar İİA, rastlantısal (randomize) olarak areolaya uygulanır (RPİİA). Yeterlilik kriteri, iyi korunmuş en az 10 epitelyal hücredir ve hasta tarafından iyi tolere edilmektedir.

DL ve RPİİA; 'yüksek risk'li olarak tanımlanan atipik hiperplazi, lobüler veya duktal karsinom öyküsü olan ve 5 yıllık Gail skoru %1.67'nin üzerinde bulunan kadınlarda *tarama* yöntemi olarak önem kazanmaktadır.[9,10] Her iki yöntem de taramanın yanısıra moleküler ve genetik *araştırmalarda* uygulanmaktadır. DL ve RPİİA, kısa süreli faz 1 ve faz 2 çalışmalarında kemoprevansiyon etken maddelerine yanıtın değerlendirilmesinde; 'proteomic' ile elde edilen protein profilleri, spesifik proteinler ve hormon seviyelerinin analizinde, potansiyel biyolojik belirleyicilerin değerlendirilmesinde *dokuya alternatif önemli bir materyal kaynağı, "dönüştürülebilir (translational) araştırma aracı"* olmuştur.[11,12] Bununla birlikte duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan duktal lavajda atipik veya malign hücrelerin görülmesi durumunda atılacak adım, hastaya yaklaşım stratejisi henüz netleşmemiştir; sitolojik atipisi olan kadınlarda meme kanseri görece riskinin 3-5 kat arttığı bilinmekle birlikte protokollerin oluşması, tekniğin rutin uygulamaya girmesi için veriler yeterince olgunlaşmamıştır, daha çok sayıda kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. Meme Başı ve Areolaya Ait Ülsere Lezyonlardan Kazıma (Scrape)

6. Bekçi Lenf Düğümlerinde İİA ve Dokundurma Sitolojisi: Aksiller İİA, yeni tanı alan hastada aksiller lenf düğümlerinin cerrahi evrelemesinde ayırt edici bir yöntem (triage testi)dir; biyopsi veya komplet aksiller diseksiyon yaklaşımında yol gösterir.[13] Supraklavikular, infraklavikular ve intramammari lenf düğümlerinin İİA'sı ise daha ayrıntılı bilgi ile cerrahi yaklaşıma öncülük eder.[14] Sitoloji-histoloji karşılaştırmalı serilerde; US eşliğinde İİA'nın duyarlılığının %71, aksiller diseksiyon veya bekçi düğüm biyopsisinin %75, özgüllük değerlerinin ise %100 olduğu gözlenirken duyarlılığın, tümör boyutu ile paralel artış gösterdiği gözlenmektedir. Duyarlılık, en yüksek derece 3 duktal karsinomlarda (%81.8) gözlenirken özel tip tümörlerde %34.8, derece 1 tümörlerde %50, lenfovasküler invazyonu olmayanlarda %55.9 idi. Pozitif Öngörme Değerinin (PÖD) %100 olduğu olgular; histolojik derecesi 1 veya 3, pT2 veya pT3 evresinde ve lenfovasküler invazyonu olmayanlar idi. Aksiller İİA'nın eko-kılavuzluğunda yapıldığı bir başka seride; olguların %30'unda biyopsiye gerek kalmadığı, özgüllük ve PÖD'ün %100, negatif öngörme değerinin (NÖD) %65 olduğu belirtilmiştir.[15] Bekçi düğümün tanınmasında lenfosintigrafiyle tümör çevresine metilen mavisi boya enjeksiyonu yöntemlerini karşılaştıran çalışmada; mavi boya ile lenfatik haritalamanın güvenilir ve maliyet etkin olduğu ayrıca dondurma kesit yüzeyinden hazırlanan dokundurma sitolojisinin; doku kesitinin donma artefaktları ve olası doku kaybı riskini taşımaması nedeni ile %94 tanısal doğruluk oranıyla güvenle tercih edilebileceği vurgulanmıştır.[16] Sentinel lenf düğümü incelemesinde yanlış negatiflik riskini minimalize etmek için aksiller magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) yerini inceleyen bir başka çalışmada MRG'nin sürece hiçbir katkısının olmadığı belirtilmiştir.[17] Aksiller bekçi düğüm incelemesinde; tek başlarına dokundurma sitolojisi, 'frozen' kesit, hızlı sitokeratin immün boyası, 'frozen' kesit+dokundurma sitolojisi, 'frozen' kesit+ hızlı sitokeratin immün boyası yöntemlerini karşılaştıran ileriye dönük bir çalışmada; 'frozen' kesit, hızlı sitokeratin immün boyası, 'frozen' kesit+dokundurma sitolojisi, 'frozen' kesit+ hızlı sitokeratin immün boyası yöntemlerinin

her birinin duyarlılıklarının tek başına dokundurma sitolojisine göre daha yüksek olduğu, bununla birlikte yalnızca 'frozen' kesit+ hızlı sitokeratin immün boyasının istatistik anlamlılık gösterdiği saptanmıştır.[18] Aksiller lenf düğümlerinde US eşliğinde İİA, bekçi düğüm biyopsisi ve lenf düğümünde 'frozen' kesitinin maliyet/doğruluk analizini inceleyen bir çalışmada "tek basamakta cerrahi" nin belirgin maliyet etkin olduğu belirtilmiştir.[19]

Yukarıdaki materyaller içinde İİA; en yaygın, etkin maliyetli ve tanısal doğruluğuna güvenilir yöntemdir. Meme İİA'da ortanca duyarlılık %87 (aralık 72-99), özgüllük %98-100, NÖD %87-99, tanısal etkililik (efficiency) %89-99'dur.[2,3,20,21,22,23] Ancak İİA'nın bu güvenilirliği; deneyimli ekip çalışmasında klinik muayene, radyoloji ve sitopatolojik incelemeden oluşan *üçlü yaklaşım (üçlü test)*'ın bir parçası olarak uygulandığında gerçekleşmektedir.[24]

İİA ve KLİNİK SİTOPATOLOJİ

ABD'de 1930'larda *Martin* ve *Ellis*, 1950'lerde *Adair* ve *Godwin* isimli klinisyenlerin**;** İsveç'te *Söderström, Franzen* ve *Zajicek,* Hollanda'da *Lopez* ve *Cardozo* isimli hematolog-onkologların öncülüğünde gelişen bu yöntemle Karolinska Hastanesinde, 1960'da ilk İİA kliniği kurulmuştur. Böylece *klinisyenler tarafından tohumları atılan* ve *patologlar tarafından organize edilen* bir seksiyon, bir klinik onkoloji ünitesi haline gelerek *klinisyen-patolog hibrid hekim modeli* ve ***klinik sitopatoloji*** ortaya çıkmıştır. "**Dünya Sağlık Örgütü İşbirliği** ve **Referans Merkezi**" statüsünü kazanan bu klinikte [(25,26)], çoğu ABD'den cerrah ve patolog, 6'sı Türkiye'den patolog olmak üzere *400*'den fazla hekim eğitim almıştır. Prof. Dr. Uğur Hacıhanefioğlu, 1974'de Türkiye'den İsveç Karolinska Hastanesinde eğitim alan ilk hekim olup 1978'den itibaren İstanbul Tıp Fakültesi deneyimlerini aktarmıştır.[1]

Yüzeyel İİA Planlaması ve Uygulama Basamaklarının Hücresel Yeterlilik ile İlişkisi

Dr.Stewart'ın 80 yıl önce vurguladığı gibi " İİA, klinisyen ve patoloğun ustalıklarının toplamı kadar iyidir"[(1)] "Aspirasyon Girişiminin Toplam Kalitesi = Aspirasyonu Yapan ve Yaymaları Hazırlayan Kişi(ler)nin Deneyimi Ve Özeni"dir.

İİA, şırınga ucuna ***ince iğneler*** (dış çapı 21-27 gauge=0.9-0.4 mm; uzunluğu 3.8-8.8 cm; klasik uçlu-'straight bevel') takılarak, bir dokudan iğnenin keskin ucu ve emme-basma hareketlerin oluşturduğu negatif basınç ile hücre kopartma ve bu hücreleri lama yayarak değerlendirme işlemidir.[26] *Kalın iğnelerin tercih edilmeme nedenleri:* kanamaya sebep olarak sitolojik ve histolojik düzeyde morfolojiyi maskelemeleri, doku tıkaçları ile tıkanabilmeleri, iğne traktı boyunca 'epitelyal yer değiştirme' ile tümör ekim riskini arttırmaları ve anesteziye gerek duyulabilmesidir. Benzer şekilde 'tip design' iğneler de 'epitelyal yer değiştirme' ile tümör ekim riskini arttırabilmektedir.[3,27]

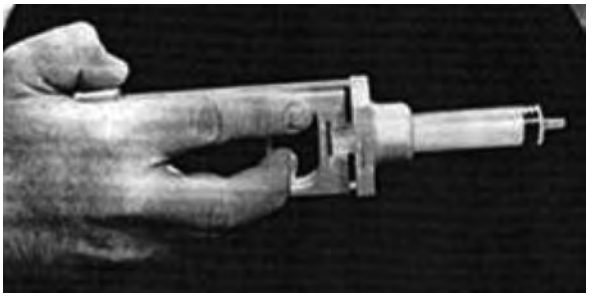
Aspirasyon işleminde kullanılan 'disposible' plastik şırıngaların-gnl.10 ml'lik-iyi negatif basınç oluşturan ***siyah pistonlu olanları*** tercih edilmelidir. ***Şırınga tutucular*** (Cameco, Şekil 26-1; Aspir-Gun vb.) *serbest* el *lezyonu sabitleştirirken* diğer elin işlemi rahatça yapmasını sağlamaktadır. İğne ucu ile tutucunun üzerindeki başparmağın 'düz-paralel çizgiler' halinde olması, hedef kitleden *optimal hücreselliğin* sağlanmasında tutucunun bir üstünlüğüdür (Şekil 26-2). Ayrıca tutucu, şırıngadaki *negatif basıncın sabitlenmesini* ve işlem sonunda tutucunun iticisinin bırakılarak nötral pozisyona getirilmesi ile *işlemin otomatik olarak sonlandırılmasını* kolaylaştırmaktadır.

İİA uygulamalarında otomatik vakumlu alet kullanan merkezlerde daha düşük yetersizlik oranı gözlendiği bildirilmektedir.[28]

İİA Uygulamasının Basamakları[29,30]

1. Aspirasyonun planlamasını yapın: Kullanılacak iğneleri, yaş ve kuru fiksasyon için lamları, tespit solüsyonunu hazırlayın. 'Skirö' lezyonlarda seçilecek iğne, paradoksal olarak daha ince, 25-27 gauge'dur! Zajdela ve arkadaşları., çok yüzeyel yerleşimli ve küçük çaplı lezyonlarda kapiller hareketlilik esasına dayanan 'aspirasyonsuz ince iğne' örnekleme yöntemini geliştirmişlerdir.[22] Lamlara hastanın rumuzunu ve organı yazın; gerekiyorsa *sitosantrifüj, hücre bloğu* ve *özel boyamalar* için hazırlık yapın.
2. Görüntüleme raporlarını incelediğiniz hastanın işaret etmesini istediğiniz lezyonuna iğneyi *dik* ilerletin. An-

Şekil 26-1: Şırınga tutucusu.



Şekil 26-2: Tutucu ile uygulama tekniği (1 no'lu kaynaktan alınmıştır).

cak yüzeyel yerleşimli ve küçük çaplı lezyonlarda *yatay* düzlemde, inflamatuvar lezyonlarda ise deri ve deri altına *eğik* yaklaşım daha etkilidir.[3]

3. Şırınga pistonunu maksimal düzeyde geri çekerek negatif basıncı sağlayın. *Negatif basıncın fonksiyonu* dokudan hücreleri koparmak olmayıp- iğnenin keskin ucuna rağmen- *dokuyu tutmaktır*.
4. İğneyi lezyonun içinde *ileri-geri* oynatın; sağa sola hareketlerin yapılması durumunda materyale çevredeki olağan meme örnekleri eklenir veya kanlı materyal alınır.
5. *Frekansı* saniyede *ortalama 3* ve *amplitüdü* yaklaşık *1.5 cm*. olan bu ileri-geri yöndeki hareketlerin arasındaki saniyelerde, bir dikiş makinesinde olduğu gibi, *kesme hareketleri* oluşmaktadır ve bu hareketler materyalin yeterli hücre içermesi için *belirleyici* olmaktadır.[3]
6. İğneyi lezyondan geri çekmeden önce pistonu *kapalı pozisyonuna geri bırakın* ve negatif basıncı elimine edin; bu, hem traktüs boyunca tümör hücresi ekimini hem de enfeksiyon yayılımını önlemektedir.
7. Çoğu İİA işleminde, *ortalama 3-4 kez* girişim tekrarlanır. Girişim sayısını belirleyen en önemli faktör *lezyonun niteliği*dir. Diğer faktör, *aspirasyon süresi*dir.[3] Bazı hekimler iğneyi dokuda daha kısa tutarken, diğerleri 10 ila 20 saniye kalabilmektedir. İskandinav hekimler *aspirasyon süresini uzatıp, girişim sayısını minimumda tutmak* eğilimindedirler.
8. İİA sırasında *hekimin algısı* lezyon tipine göre değişir; duktal karsinomda 'iri taneli kum' hissi, medüller ve müsinöz karsinomlarda 'yumuşak kitleye, 'boşluğa düşme' hissi tanıya yardımcıdır.
9. Aspiratın çıplak gözle inspeksiyonu, materyalin yeterliliğini değerlendirmede zorunludur. **İdeal bir aspirasyon materyali; az miktarda sıvı içeren, krema kıvamında, kısmen granüler nitelikte ve iğne lümeni içerisinde kalan materyaldir.** Kan içermeyen, solid bir materyalin yayma lamını hazırlarken deneyimli bir göz; müsin, yağ dokusu, lenf düğümü ya da kas dokusunu, canlı doku ile nekrotik materyali rahatlıkla ayırt edebilir.

Aspiratın Makroskopik Görünümü EĞER	
Hücreselliği az	→ İİA tekrarı,
Sıvıdan ibaret	→ drene et, rezidüel kitle varsa yeniden aspire et
Pürülan nitelikte	→ kültür tetkiki,
Nekrotik	→ periferden İİA tekrarı
Kanamalı	→ Dur, endike ise yeniden aspire et.

Ortalama 3 girişimden sonra, verimli sonuç alınamıyorsa *10 gün ya da 2 hafta* sonra aspirasyonun tekrarlanması ya da farklı bir tanı yönteminin denenmesi önerilir.

Yaymaların Hazırlanması[1,21]

İnce iğne aspirasyonunda ustalaşma sürecinin ilk basamağı iyi bir yayma hazırlamaktır. Uluslararası merkezlerde ince iğne için eğitilen- uzmanlık alanı ve kıdemi ne olursa olsun -tüm hekimlere öncelikle yayma hazırlama ve tespit (fiksasyon) konusunda öğretim programı uygulanmaktadır. Çünkü aspirasyon işlemi ne kadar mükemmel yapılmış, değerlendiren (sito)patolog ne kadar donanımlı olursa olsun iyi bir yaymaya dönüştürülememiş bir aspirasyon materyali *zaman ve maliyet kaybı*ndan başka bir şey değildir; yalnızca kan pıhtısı ya da ezilmiş hücreler topluluğudur.

Sitoloji laboratuvarlarında kullanılan standart lam 75mm x 25mm boyutlarında ve tercihan bir ya da iki kenarı buzlu (rodajlı) olanlardır. İmmünositokimyasal boyama düşünülen olgularda tüm yüzeyi buzlu olan lamlar ya da alum, albümin ve polilizinli lamlar hazırlanır. Lamlar temiz ve kuru olmalıdır.

Aspirasyona başlamadan önce, hastanın yanı başında iken, kurşun kalemle lamların buzlu yüzeyine hastanın *ad-soyadının baş harfleri* ile *aspirasyon bölgesi*nin ismi kaydedilmelidir. Bu kayıt, hem farklı hastaların materyallerinin karışmasını önleyecek, hem de boyanma sonrasında lamelin, doğru lam yüzeyine kapatılmasına kılavuzluk edecektir. Kontaminasyonun önlenmesi için havada kurutulan lamların, çelik lam taşıyıcılarda taşınması önerilir.

Aspirasyon materyali doğrudan ya da birkaç aşamada (dolaylı) olarak yayılır. Yaymalar hazırlanırken, materyale aşırı basınç uygulanırsa *ezilme artefaktları* oluşur; bu nedenle yayma işlemi, *nazik fakat sabit bir basınçla* gerçekleştirilmelidir. Aspirasyon materyalleri "kuru" ve "yaş" olmak üzere iki şekilde adlandırılır ve bu iki materyale farklı yayma teknikleri uygulaır.

Kuru-kıvamlı materyal; görece az bir sıvı içerisinde, hücreden zengin materyaldir. Bu tip materyal, ikinci bir lamın yardımıyla düz basınç uygulanarak, *doğrudan* lama yayılır. **a**)Aspire materyalden 2-3 mm. çapında bir damla, lamın üst yarısının ortasına damlatılır; damlatırken iğnenin eğik ucunu (bevel) lamın üzerine yerleştirmek, iğne ucu ile lam yüzeyi arasında hava kabarcığı kalmaması ve lamda kuruma artefaktı oluşmaması açısından önemlidir. **b**) Temiz bir lam ya da lamel yardımıyla, iki camın düzlemi birbirine paralel tutulacak şekilde lam/lamel, lamın diğer kısa kenarına doğru hareket ettirilir ve materyalin ezilmemesine dikkat edilir.

Yaş materyal; sıvı ya da kan içerisinde, hücreden görece fakir materyaldir; periferik yayma gibi, *aşamalı* olarak hazırlanabilir. Kanlı materyalde eritrositleri lizise uğratmak ve morfolojiyi ön plana çıkarmak için 'Carnoy', 'red solution' gibi sıvılar damlatılır.

Hücrelerin morfolojilerini iyi koruması için en önemli faktör**,** materyalin *ince ve düzgün bir tabaka halinde yayılmasıdır*.

Sıvı-bazlı sitoloji sistemleri ile meme İİA'da yetersizlik oranlarının azalması ile birlikte benign meme lezyonları için özgüllük değerlerinin artması nedeniyle gereksiz cerrahi girişim sayısının azaldığı bildirilmiştir.[31]

Yaymaların Boyanması

Yayma hazırlandıktan sonra, *10 saniye içinde* %95'lik alkol (etil, metil veya isopropil alkol) ya da uygun bir sprey fiksatif ile tesbit edilir. Sprey fiksatifin lama 30 cm. uzaklıktan sıkılması ve sprey fiksatif kullanılan lamların boyama öncesi en az 1 saat kurumaya bırakılmaları önemlidir. Patolog, materyalin *makroskopik görünüm*üne göre (müsinöz, kanamalı, nekrotik vb.) uygulanacak rutin boyayı (Giemza, PAP, Hematoksilen) seçerek *10 dakika* içinde *hücreselliği* ve *aspiratın kalitesi*ni değerlendirir**,** hücresellik ve teknik kalite yeterli değilse işlemi tekrarlar, hızlı boyanan lamlarda koyduğu *ilk tanı*ya göre rutin boyalarını uygular ve *özel teknikler için ek materyal* alabilir.

"Sitopatolojinin gücü sadeliğinden kaynaklanmaktadır"[1]

Rutin olarak; alkolde fikse edilen yaymalar Papanicolaou (PAP) ve Hematoksilen-Eosin (H.E) ile boyanır. Havada kurumaya bırakılan lamlar ise Giemsa türevi (Romanowsky tipi) bir boyayla (May Grünwald Giemsa-MGG, Senner-Giemsa, Wright-Giemsa, Uzak Doğuda kullanılan Riu boyası ya da Diff-Ouick) boyanır, Her iki tekniğin de kendine göre bazı üstünlükleri vardır ancak, iki tekniğin birbirini tamamladığı ve *birlikte kullanımının en ideali* olduğu unutulmamalıdır. Materyalden az sayıda lam hazırlanan sınırlayıcı durumlarda ise, tercih edilecek boya MGG'dir.[3,23,25]

Giemsa bazlı boyaların pratik avantajı uygulamalarındaki *kolaylık* ve *hız*dır. Bunun yanısıra, müsini ve polisakkaritleri *metakromatik* olarak boyadığı için *adenokarsinomda ve* stroma ile zemin komponentleri yoğun olan fibroadenom, fillodes tümör, pleomorfik adenom, adenoid kistik karsinom gibi *bifazik meme tümörler*inde tanıya yardımcıdır. Metakromatik *boyalar*ın *papiller lezyon* tanısını koymadaki üstünlüğü ise, hücre kümelerinin üzerini örten ince bir mavi-proteinöz materyal tabakasının tanıyı kolaylaştırmasıdır. Ayrıca *lipid vakuolleri, lenfoglandüler cisimcikler* ve *hematopoietik hücreler*de seçicidir.

Papanicolaou içindeki *hematoksilen* nükleus boyası olup, nükleer membran, kromatin paterni ve nükleol belirginliğini ortaya çıkarır. *Nekrotik ve kanamalı materyallerde, skuamöz farklılaşma, keratinizasyon* gösteren ve *onkositik* lezyonlarda tercih edilir.

Hücreselliğin yerinde değerlendirilmesinde; havada kurutulmuş preperatlarda hızlı Giemsa, Diff-Quik (modifiye Wright-Giemsa) ve alkol tespitlilerde, Ultrafast Papanicolaou gibi boyalar kullanılır; bu lamlar daha sonra rutin boyalarla boyanabilir.

Aspirasyona gelen büyük doku fragmanları iğne ya da pipetle nazikçe alınıp- ***hücre bloğu*** hazırlanmak üzereformalinle fikse edilir ve parafin doku kesitleri H&E ile boyanır. *Aspirasyon iğnesi* 1-2 ml dengelenmiş tuz solüsyonu ya da RPMI vasatı ile *yıkanabilir*. Bu materyal membran filtrasyonu, sitospin, hücre bloğu ya da akım sitometrik incelemede değerlendirilir. 'Yerinde değerlendirme'de malign düşünülen olgularda PBS içersine alınan yedek materyal, sitosantrifüj işlemini takiben immüsitokimyasal belirleyicilerle çalışılabilir.

Kısacası sitopatolog; özelleşmiş laboratuvar teknikleri bilgisiyle paralel olarak, İİA materyalini ayırıcı tanı olasılıkları açısından 'bir terzi' gibi işleyebilmektedir.

İmmünositokimya (İSK) çalışılacak olgularda; havada kurutulmuş lizinli lamlar buzdolabına - +4°C'ye -1 hafta süre ile bırakılır. İmmün boya işleminden önce 10 dakika süre ile -20°C'de soğutulmuş (derin buzlukta bekletilmiş) aseton solüsyonuna yerleştirilmesi yeterlidir. İmmün boya işleminin diğer basamakları doku kesitleri ile aynıdır. Koşullar uygun olduğunda sıvı bazlı sitoloji lamları ve hücre bloğu kesitleri İSK çalışmalarında tercih edilmelidir.

Ancak unutulmamalıdır ki; sitopatolojik tanının "sine qua non=olmazsa olmaz" kuralı, örneklemenin yeterli hücresellikte olması ve lamın teknik kalitesinin iyiliğidir. Altın standart **nitelikli insan gücü**dür. Hücre içermeyen ya da artefaktlı bir lamda en ileri yöntemler dahi sonuç vermeyecektir.[29]

Memede Solid Nodülde İİA'nın Yeterliliği

Teknik Yetersizlik: Kanla, iltihap, nekrozla maskelenme, soluk ya da koyu boyanma, ezilme veya kuruma artefaktıdır. Meme İİA'ların %47.82 ile 82'si- örnekleme *tekniğindeki eksiklikler* (aspirasyonu yapan hekimin deneyim eksikliği; uygun iğne, enjektör ve enjektör tutucunun kullanılmaması) *veya lezyonun niteliği*ne (fibrozis, hiyalinize fibroadenom, yağlı nodüller vb.) bağlı nedenlerle sınırlı hücresellik veya hücresel yetersizlik göstermektedir.[3,27]

Bazı otörler, bir meme İİA materyalinin yeterli sayılması için her lamda morfolojileri iyi korunmuş en az 4-6 duktus epitel grubunu yeterli sayarken, diğer bazıları her grupta en az 6 (küme içinde) veya 10 hücre (tabaka içinde) olması gerektiğini savunmuşlardır.[21,27] *Ele gelmeyen kitlelerde* ise Dowlatshahi, 10'dan fazla hücre içeren en az 6 kümeyi yeterlilik için önerirken, Layfield, her lamda 25'den az hücre olmaması gerektiğini savunmaktadır.[30] Ancak pratik bir yaklaşım olarak, materyal yeterliliğine karar vermek için patolog lam üzerinde hücreleri saymaya başladıysa materyal muhtemelen yetersizdir! [3] Temelde; materyal yeterliliği, X sayıda hücrenin X sayıda grubunun X sayıda lam üzerinde olması ile ifade edilen bir nicelikten çok "lezyonu temsil niteliği"dir. Özetle, sitolojik bulgular klinik ve radyolojik bulgularla uyumlu olmalıdır. [21,23,25]

Yetersiz Materyallerle Mücadele: Yetersiz materyaller kesinlikle tanı almamalı ve yetersizliğin nedeni; kan, inflamasyon, hücre içermeme, teknik artefakt vb. raporda

Şekil 26-3: "Deneyim önemlidir" (1 no'lu kaynaktan alınmıştır).

belirtilmelidir. İİA'da yetersizlik oranı %6'yı geçmemelidir. Yetersiz materyallerle mücadelenin önemli bir adımı olarak; ince iğne aspirasyonunu bu konuda eğitim görmüş deneyimli hekimin (cerrah, sitopatolog, radyolog) yapması sitopatologun *aspirasyon ünitesinde* bulunması ve materyalin *ilk alındığı yerde, anında* hücreselliğinin değerlendirilerek ön tanının konması uygulaması yaygınlaştırılmalıdır. Yetersiz materyal oranı %15'i aşıyorsa, aspirasyon hekim(ler)'inin *yeniden eğitilmeleri gerektiği* bildirilmektedir.[29]

Aspirasyonu yapan kişinin *yetkinleşmiş* ve *deneyimli* olması gerekir (Şekil 26-3). Deneyimin optimal standardı olarak: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ardışık olarak, minimum *200* aspirasyon yapma ve haftada en az *10* aspirasyonla devam etmeyi öngörmektedir. Diğer koşul, bulguları mikroskopta yorumlayan **patoloğun** gerekli sitoloji formasyonuna sahip olmasıdır. DSÖ standartlarında bu eğitim ve deneyim *formasyonu*, ardarda ortalama *100 meme olgusunun* sitolojik preparatlarını konsültan sitopatologla birlikte değerlendirmeyi öngörmektedir.[33]

Tüm bu süreçte en önemli husus; patoloğun, sitopatolojideki eğitimi ve deneyimi konusunda *kendi sınırlarını bilmesi* ve klinisyenin de bunun *farkında olması* dır.

Meme İİA sonuçlarını değerlendirirken unutulmamalıdır ki: Negatif sitolojik tanı maligniteyi tümüyle ekarte edemez. Pozitif bir sitolojik tanı ise klinik ve mamografik bulgularla korelasyon göstermelidir. ekip iletişiminin ve üçlü yaklaşımın sağlanamadığı durumlarda hekim ricası, zaman baskısı gibi faktörlerin sitolojinin sınırlarını zorlamasına izin vermemelidir! Dr.De May'in vurguladığı gibi "İİA, karanlıkta kör atış değildir".[3]

ASPİRASYON SİTOLOJİSİNDE TANI

Aspirasyon sitolojisinde tanı morfolojik 'patern analizi'ne dayanır. Hücrelerin bir araya gelerek oluşturdukları mimari **düzenlenme** (arşitektür), lamlarda **zemin**de biriken maddeler ve stromal fragmanlar, **hücrelerin nükleus** ve **sitoplazma** özellikleri tanının bileşenlerini oluşturur.

İİA, Eksfolyatif sitoloji döneminin sitopatolojisi ile cerrahi patoloji arasındaki uçuruma köprü olmuş, benzerlikler farklılıkların çok ötesine geçmiştir. 'Diagnostic Cytopathology' dergisinin editörü C.M.W. Bedrossian'ın deyimiyle "İnce iğne, parafini delmiştir!"

Kanser tanısının nicelik ve niteliğe dayanan iki temel kuralı; lamlarda çok sayıda hücre olması ve hücresel atipi'nin varlığıdır. Kanserde Hücresel Atipi; hücrelerin büyüklük ve şekil farkları (plemorfizm), büyük nükleus, düzensiz nükleer membran, kaba düzensiz kromatin, belirgin makronükleoller, tek hücre nekrozu, atipik formları da olan mitotik figürler'i içerir. Nükleer membrana bitişik Barr cisimciğinin yokluğu veya fazlalığı, malignite ile ilişkili kromozom anomalilerinin göstergesidir.[3] Meme Kanserinin morfolojik alt tiplerinde; tanı doğruluğu, hücresellik, sitolojik yapılanma, zemin, kalsifikasyon, nükleus ile sitoplazma özellikleride özetlenmiştir.[2,3,20,21,34,35]

MEME KANSERİNİN KESİN TANISINDA DİKKAT!!!

1) Meme İİA materyali malign hücrelerden zengin olmalı ve tercihan malign hücreler birden fazla lamda bulunmalı, **2**) Grupların dışında tek tek (izole) dağılan malign hücreler lamlarda mutlaka olmalı (ancak tubuler, müsinöz ve papiller karsinomda daha güç seçilir), **3**) Lamlarda belirgin inflamatuvar reaksiyon ve morfolojiyi maskeleyen hücresel debrilerin varlığında malign tanısı vermekten kaçınmalı, **4**) İİA materyalinin küçük hücrelerden, izole çıplak nükleuslardan ve apokrin hücrelerden zengin olması durumunda malign tanısı verilmemeli, **5**) Klinik ve mamografik verilerin sitopatolojik tanıyı desteklememesi durumunda malign tanısı ya verilmemeli ya da çok dikkatle verilmelidir.

Meme İİA lamlarında **sitolojik derecelendirme**, teknik olarak kaliteli hazırlanmış her İİA lamında yapılabilir ve özellikle neo-adjuvan kemoterapi uygulanacak olguların seçiminde çok değerlidir. Nükleus özellikleri, hücre boyut ve şekli, kohesiv kümeler ile izole hücrelerin ve gland formasyonlarının oranına dayanan bu değerlendirme sistemi'de gösterilmektedir.[3] Mamografi eşliğinde İİA yapılan 100 hastada ileriye dönük yürütülen bir çalışmada ise Masood sitolojik dereceleme sistemi; benign, premalign ve malign meme lezyonlarının sitolojik ayırıcı tanısında güvenilir değerlendirilmiş ve iğne lokalizasyon biyopsilerinin histolojik tanısı ile yüksek uyum gözlenmiştir.[32] Hücresel yapılanma, pleomorfizm ile anizonükleoz'un derecesi, miyoepitelyal hücreler ve nükleollerin varlığı ile kromatin paterninin sayısal değerlendirildiği sistemde nonproliferatif, atipisiz proliferatif, atipili proliferatif ve kanser olmak üzere 4 tanı grubu yer almaktadır.

Meme kanserinde bağımsız prognostik bir faktör olan '**nükleer derecelendirme'** nin NOS (Not Otherwise Specified) tipi duktal adenokarsinomların sitoloji raporlarında belirtilmesi önerilmektedir.[34] Nükleer boyut, materyalin tespiti ile değişir (havada kuruma büyüme, alkol tespi-

ti küçülmeye yol açar)) bu nedenle, derecelendirmede iç kontrol olarak eritrosit veya nötrofilin kullanılması yararlıdır. Düşük ve yüksek nükleer dereceli olarak uygulanan iki aşamalı değerlendirme sisteminde "yeniden üretilebilirlik" oranı, üç aşamalı sisteme göre daha yüksektir. Öte yandan, sitolojik derecelendirmenin de bileşeni olan mitotik aktivite sitolojide dokuya oranla daha seyrek gözlenir.

İİA materyali; meme karsinomlarının prognostik ve prediktif faktörlerinin değerlendirilmesinde de kendini kanıtlamıştır. Meme Kanserinin immünprofilinde; sitokeratin CK 7(+), CK 20(-)'dir. GCFP özellikle lobüler karsinomda (+) tir. S100 %60 sıklıkta (+) tir. CEA ve MSA + liği papiller karsinom tanısında değerlidir.[32] Primer-metastaz ayrımında TTF-1 (akciğer, tiroid), CA 125 (over), erkek hastada PSA (prostat) immünositokimyasal incelemeleri değerlidir.[3,34]

Onkogen, baskılayıcı gen (p53) ekspresyonları ve proliferasyon (Ki 67, PCNA), apoptoz belirleyicileri (bcl 2) ile meme tümörlerinin prognozuna ve kemoterapinin endikasyonuna;[3,37] hormon reseptör (ER, PR) durumu ve c-erb-2 (HER-2) ile de meme tümörlerinde tedaviye yanıta ilişkin önemli bilgiler elde edilmektedir.[3,38] *Floresan mikroskopta* Floresan tip (FISH) veya *ışık mikroskopunda* kromojenik (CISH) ya da 'silver in situ hibridizasyon'(SISH) ile HER-2 değerlendirmesi, histolojik materyallerle mükemmel korelasyon gösterecek düzeyde İİA'da mümkün olabilmektedir.[39] Son yıllarda meme İİA'da; EGFR, KIT, PDGFR ile WEGFR1 ve WEGFR 2 gibi Tirozin Kinaz reseptörleri üzerinde çalışılmaktadır. Metaplastik karsinom gibi bazı meme kanseri alt tiplerinde EGFR'nin %80 gibi bir 'overekspresyonu' ve %30 civarında 'amplifikasyonu' gözlenmektedir, ancak EGFR 'amplifikasyonu' ile terapötik yanıtın öngörülebileceğine dair henüz bir bulgu mevcut değildir.[37,38]

Morfometrik yöntemlerle, 1990'lı yıllardan beri tümör hücrelerinin nükleus ve sitoplazmalarında ölçülebilir, yeniden üretilebilir, objektif kriterler ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Memenin borderline ve malign tümörlerinin ayırıcı tanısında morfometrik ölçümler; *görüntü (*image) analiz[40] ya da *akım* (flow) *sitometri* [(41)] ile gerçekleştirilen DNA analizi tümörün evreden bağımsız prognozuna ilişkin değerli bilgiler verebilmektedir. Morfometrik değerlendirme için alkol tespitli boyalar tercih edilir.

Meme İİA'nın Tanısal Doğruluğu

Deneyimli ekibin üçlü yaklaşımı temelinde; her üç parametre de kesinlikle malign ise (MMM) değerlendirmede *yalnızca %1 hata olasılığı* vardır ve mastektomi dahil kesin tedaviye başlanabilir. Öte yandan, her üç yöntem de tartışmasız benign ise (BBB), lezyon *%98 olasılıkla benign*dir ve hasta güvenle izlenebilir (güven aralığı %95-100)[3,34] *Konsensusta bir aksama* olduğunda hasta klinik olarak dikkatle değerlendirilmeli ve biyopsi ile *histopatolojik korelasyon* sağlanmalıdır. Lau ve arkadaşlarının 2 yıl takipli 413 hastaya ait serilerinde 450 İİA materyalinin incelemesinde (%29'unda biyopsi mevcut) 115 olgu, üçlü yaklaşımda negatif değerlendirilmiş ve hiçbirisinde karsinom saptanmamıştır. Üçlü yaklaşım negatif iken meme İİA'da negatif öngörülebilirlik %100'dür.[3,23]

Ele gelmeyen, erken dönem meme kanserlerinde yalnızca mamografinin duyarlılığı %80, *özgüllüğü %15-25* iken; stereotaktik İİA ile özgüllük oranı *%90'a yükselmiştir* (%10 yanlış pozitif). Ancak yetersizlik oranlarında %10 ile %80 arasında değişkenlik bildirilmektedir; ayrıca kitle lezyonlarında %29, mikrokalsifikasyonlarda %47 duyarlılık gözlenmiştir. S.Massood ve arkadaşlarının palpe edilemeyen lezyonu olan histolojik takipli 3000 olguluk serisinde ise tanı doğruluğu %68-100 arasında gözlenmiştir. Pisano ve arkadaşlarının *RDOG 5 (*Radyolojik Diagnostik Onkoloji Grup 5) başlıklı çok merkezli çalışmasında palpe edilemeyen meme lezyonlarında İİA uygulamalarında yüksek sıklıkta gözlenen yetersiz materyaller tekniğin pratik kullanım değerini düşürdüğü için çalışma yarıda sonlandırılmıştır.[32]

MEME İİA'NIN SINIRLILIĞI

Meme İİA'nın sınırlılığı; atipik duktal hiperplazi (ADH)- In situ duktal karsinom (DKİS) ayrımı; in situ-infiltratif duktal karsinom ayrımı; radyasyona bağlı değişiklikler ile tümör rekürrensinin ayırıcı tanısı; fillodes tümör'de benign-malign ayrımı; metastatik ile primer adenokarsinom ayırıcı tanısı ve metaplastik karsinom- sarkom ayırıcı tanısı olarak gözlenmektedir.[2,3,20,21,22,23] (Tablo 26-1)

Atipik Duktal Hiperplazi –İn Situ Duktal Karsinom (komedo dışı**;** mikropapillller, kribriform, solid küçük hücreli tipleri) ayrımının kesin tanısı için biyopsi gerekiyor ancak; *ADH'de myoepitelyal hücrelerin çokluğu ve temiz zemin, DKİS'da ise izole atipik hücrelerin çokluğu ve debrili zemin* ipucu olabilir.

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)- İnfiltratif Duktal karsinom *ayırıcı tanısında* doku onayı gerekiyor ancak; *Komedo-dışı **DKİS'** da kohezyonun daha güçlü oluşu ve üniform nükleer morfoloji, İnfiltratif karsinomda ise izole atipik hücrelerin sıklığı, mitoz, tek hücre nekrozları tanıya* yardımcıdır.

DKİS- İnfiltratif karsinom ayırıcı tanısında güçlükler Neoplastik tubuller ve tümör hücreleri ile yakın ilişkide olan elastoid stromal fragmanların varlığı ve nekroz infiltrasyon lehinedir.[3,32]

Yağ dokusunda epitelyal hücrelerin varlığının invazyon bulgusu olup olmadığına dair Maygarden ve arkadaşlarının yürüttükleri bir çalışmada sitoloji-doku korelasyonlu 183 olguda (94 infiltratif karsinom, 8 DKİS, 81 benign meme aspirasyonu); İnfiltratif karsinomların %95.5'u, DKİS' ların %100'ü, benign meme lezyonlarının %60.7'sinin yağ

Tablo 26-1

Meme İİA'nın Sınırlılığı
- Atipik duktal hiperplazi (ADH)
- In situ duktal karsinom (ISDK) ayırımı
- In situ-infiltratif duktal karsinom ayırımı
- Radyasyonuna bağlı değişiklikler ile tümör rekürrensini ayırıcı tanısı
- Phyloides tümör'de benign-malign ayırımı
- Metastatik ile primer adenokarsinom ayırıcı tanısı
- Metaplastik karsinom-sarkom ayırıcı tanısı

içinde epitelyal hücreler içerdiği gözlenmiştir. Yağ dokusunun *mekanik artefakt* olarak yer değiştirmeye yatkınlığı kabul edilmektedir.[23,34]

DKİS-İnfiltratif Duktal karsinom ayırıcı tanısına yönelik gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, tümü histolojik olarak onaylı 78 İİA (23'ü palpe edilebilen, 13'ü palpe edilemeyen 36 DKİS ve 42 İDK olgusuna ait) materyalinde adipöz doku, fibröz stromal fragmanlar (SF), benign epitelyal gruplar, köşeli-angule tümör hücre kümeleri ve tubuler yapılar (TY) gözden geçirilmiştir. Tubüler yapıların düşük sıklıkta (%24) görüldüğü, SF'lerin özgüllüğünün düşük olduğu gözlenmekle birlikte, tubuler yapıların SF'lerle birlikteliğinin stromal invazyon yönünde kuvvetli bir bulgu olduğu sonucuna varılmıştır.[34]

Atipik lobüler hiperplazi (ALH)- Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS)'a ait İİA materyalleri genellikle hücreden fakir olup kohezyonları zayıf 10 ile 30 hücreden oluşan küçük gruplar ve seyrek izole hücre içerir. ALH- LKİS' in karakteristik özelliği, lobüler neoplazilerin özelliği olan ve genişlemiş asinileri temsil eden üç boyutlu 'hücre topluluklarının varlığıdır. Karekteristik hücreler; üniform, küçük ancak nükleus-sitoplazma (N/S) oranı artmış hücrelerdir.

Papiller Tümörler'de *karsinom* lehine olan özellikler; hücrelerin tek hücre tipinden oluşan daha monoton görünümü, kohezyon kaybı ve düzensiz dizilimleri, büyük elonge nükleuslu yüksek silendrik hücrelerin varlığı, nükleusların düzensiz nükleer membranlara sahip, plemorfik görünümü ve papilla uçlarındaki künt görünümdür. *Papillom*larda ise kohezyonları güçlü küboidal, apokrin ve mikst tipte hücrelerin polimorfik görünümü mevcuttur.

Meme İİA'dan hazırlanan *Hücre Blokları*, mikrobiyopsi niteliğinde olup proliferatif meme lezyonlarının veya invazyonun tanısı için sıklıkla yeterlidir.

Yanlış pozitif tanı meme İİA'da nadirdir, %0.1-0.2 arasında oranlar saptanmış olup ortalama %0.28'dir ve 'frozen''ın %0.2 yanlış pozitiflik değerine çok yakındır.[3,23,34] Yanlış pozitiflik; üçlü yaklaşımın, hastaya ait veri bütünlüğünün sağlanamadığı durumlarda ya da bazı lezyonlarda *yorumlama hatalarına bağlı olarak* görülebilmektedir. Bu *tuzak lezyonlar:* hücreden zengin oluşları ya da hücresel atipileri nedeni ile abartılı yorumlanabilirler.

Hücreden Zengin Lezyonlar: Atipik fibroadenomlar, epitelyal proliferasyonlar (papillom, hiperplazi/ adenom), jinekomasti, atipik duktal hiperplazi'dir. Fibroadenomda potansiyel atipi nedenleri: hormonal uyarı ve inflamasyona yanıt, hücreden zengin stroma, apokrin ve skuamöz hücrelerin varlığı, atipik hiperplazi'nin eşlik etmesidir.

Hücresel Atipili Durumlar: Granülomatöz mastit, inflamatuvar lezyonlar (yağ nekrozu, rüptüre kist,onarım), radyasyon, siklik/hormonal değişiklikler, gebelik ve laktasyona bağlı değişiklikler, atipik apokrin ve skuamöz hücreler.

Meme İİA'da Atipik Skuamöz Metaplazi Hücrelerinin İzlendiği Lezyonlar

Benign lezyonlar; subareolar abse, intraduktal-enfarkte-sklerozan papillom, epidermal inklüzyon kisti, ektatik galaktosel, fibroadenom, benign fillodes tümör, jinekomasti, deri kontaminasyonları, seroma'dır. *Malign tümörler;* mukoepidermoid karsinom ve metaplastik karsinomdur. Ancak metaplastik karsinomun metastatik skuamöz hücreli karsinom ve apokrin karsinom ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Meme İİA'da Dev Hücrelerin İzlendiği Lezyonlar

Benign, yabancı cisim tipi dev hücreler; inflamatuvar (granülom, yağ nekrozu, mastit) lezyonlar, fibrokistik değişiklikler, fibroadenom, jinekomasti, gebelik, radyasyon ve extrameduller hematopoez'de görülürken *malign tip dev hücreler*; primer ve metastatik karsinomlarda izlenmektedir. *Osteoklast tipi dev hücreleri*n hem benign hem malign süreçlerde görülebildiği unutulmamalıdır. Öte yandan İİA sırasında iğnenin yanlışlıkla kaburgaya girmesi (!) ile lamlarda megakaryosit izlenen olgular literatürde bildirilmiştir.

Epitelde Mekanik Yer Değiştirme: İİA'da *kalın (*21 gauge'dan büyük) ve '*tip design*' iğne kullanıldığında, aynı bölgeye İİA tekrarı ya da histopatolojik incelemede yorum hatasına yol açabilmektedir.

Gebelik ve laktasyon öyküsünün bilinmesi durumunda İİA, bu dönemlerde iyi bir takip yöntemi olup genellikle geç tanıya bağlı olarak kötü prognoz gösteren "gebelikte görülen meme kanseri"nin erken dönemde tanısını sağlar, özgürce kullanılmalıdır. Akut inflamasyon yüksek dereceli meme kanserlerine eşlik ettiğinde, malign hücre popülasyonunu maskeleyebilir ancak izole olarak izlenen sitoplazmalı, atipik hücreler uyarıcı olmalıdır. Yağ nekrozu olasılığında İİA tekrar edilmeden hasta 1 ay izlenmeli lezyon büyüdüğünde eksize edilmelidir.

Meme İİA'da Nekrozun İzlendiği Lezyonlar

Nekroz, benign lezyonlarda (abse, subareolar abse, yağ nekrozu, granülomatöz mastit, duktal ektazi, gebelik,

laktasyon) ve tümörlerde (fibroadenom, laktasyon adenomu, papillom, fillodes tümörü) görülebilir. Tümör diyatezi ise yalnızca malign tümörlerde gözlenir.

Yanlış negatif tanı oranı literatürde %5-20 arasında değişmektedir; ancak hücreselliği yeterli materyallerde %2'yi geçmemektedir.[2,3,34] Yanlış negatiflik sıklıkla yöntemin sınırlılığına bağlı olarak, örneğin küçük çaplı (≤ 1cm) ya da derin yerleşimlilerde *lezyonun coğrafik olarak kaçırılması* nedeniyledir. Paradoksal olarak, lezyon boyutu 4cm.den büyük olduğunda da yetersizlik artmaktadır, bunu önlemek ve lezyonun merkezindeki iskemik nekrozdan kaçınmak için daha ince iğne ile periferden örnekleme yapmak uygundur. Skirö tipte duktal karsinomda ya da lobüler karsinomda görülebilen *aşırı fibrozis* örneklemeyi güçleştirerek yanlış negatifliğe yol açar; iyi diferansiye, düşük dereceli karsinomlar örneğin lobüler, tubuler, küçük hücreli duktal, müsinöz (kolloid) karsinom ya da komedo dışı-in situ karsinomlar ise *masum morfolojileri* nedeniyle sitolojik ayırıcı tanıyı güçleştirebilmektedirler. Böylesi bir durumda sitopatoloğun en önemli görevi, *normal olmayan yaymaları* tanımak, verileri raporunun mikroskopi bölümüne kaydetmek ve yanlış negatif tanıdan sakınmaktır.

OLAĞAN DIŞI SİTOLOJİK PATERNLER'DE DÜŞÜN

Meme tümörü aşağıdaki hücrelerden baskın ise;

- *Küçük hücreli* – Küçük hücreli akciğer karsinom, nöroblastom
- *Berrak hücreli* – böbrek parankim karsinomu
- *Pigment*- Melanom
- *Lenfoid hücreler* – lenfoma
- *Skuamöz hücreli* – akciğer skuamöz hücreli karsinomu
- *Erkek hastada*- prostat adenokarsinomu
- *Tüm hastalarda daima karsinom öyküsünü araştır.*

MEMEDE İİA VE KOR BİYOPSİNİN KARŞILIKLI DEĞERLENDİRİLMESİ

Meme kanseri tanısında kor biyopsi (KB) uygulamasının artış nedenleri; sitopatolojide deneyimli patolog azlığı bunun yanısıra malign olgularda in-situ/invaziv ayırıcı tanısı ile HER-2 ve hormon reseptörü boyamalarının daha güvenle uygulanabilmesidir. Kor biyopsinin özgüllüğü İİA'ya göre biraz daha yüksek (daha az yanlış negatif) olmakla birlikte, İİA'nın duyarlılığı daha yüksektir (daha az yanlış negatif).[3] Ballo ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise özgüllük, İİA ve KB'de aynı gözlenirken duyarlılık İİA'da daha yüksek saptanmıştır (İİA: %97.5; kor biyopsi; %90); oysa mutlak duyarlılık oranları kıyaslandığında KB'nin İİA'ya üstünlüğü saptanmıştır.[24] Dokundurma sitolojisi ile birlikte uygulandığında duyarlılık oranları belirgin yükselmektedir.[42]

Avrupa Sitoloji Dernekleri Federasyonu'nun (EFCS) 28 ülkede yürüttüğü "Meme Sitopatolojisinde Avrupa Tartışma Forumu" raporuna göre; İİAS ve KB birbirini dışlamaz, tamamlayıcıdır. **İİAS**, taramada ve benign semptomatik lezyonlarda; **KB** ise *mikrokalsifikasyonlar*da, radyolojik incelemenin *stromal invazyon*u garanti edemediği malignitelerde (örn. ışınsal kitle varlığı) ve *kuşkulu İİA* tanısı olan olgularda ilk basamak tanı yöntemi olarak tercih edilmelidir. Memede iğne KB uygulama sıklığı artmış olmakla birlikte kanıta dayalı tıp temelinde gerekçeleri henüz yeterince gözlenmemiştir.[43] Ayrıca, *ameliyat edilemeyecek* (inop.) olgularda, *nüks* gösteren olgularda ve *aksiller lenf düğümleri*nin değerlendirilmesinde İİA literatürdeki öncelikli yerini almıştır.[2,3,34] Öte yandan, 35 yaşın altında ele gelen kitlelerin ancak %1-2'si, 40 yaşın üstünde ise %20-30'u malign ve tüm İİA'ların ise %80'i benign olduğundan gereksiz cerrahi sayısını azaltmada İİA'nın değeri belirgindir.[3] İİA, 'minimal invaziv maksimal tanısal' bir yöntem olarak; 30 yaşın altında 3226 genç kadında görülen meme anomalilerinin tanısında hem gereksiz cerrahiyi azaltan hem erken kanser tanısı sağlayan geçerli bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Benzer şekilde; erkeklerde meme kitlelerinin değerlendirilmesinde gerek sık görülen jinekomasti ve cilt-cilt altı lezyonlarının ekarte edilmesi gerekse malignite tanısının erken kesinleşmesinde pratik değerini kanıtlamıştır.

SİTOPATOLOJİDE İLETİŞİM VE RAPOR DÜZENLENMESİ[1,30,36]

Sitopatoloji raporu bir laboratuvar testi değil; tıbbi bir konsültasyon raporudur. İİA raporundaki tanı üçlü yaklaşım ile "klinikositolojik" bir tanıdır. Sitopatoloğun klinisyene anlamlı bir rapor hazırlaması ancak; klinisyen, radyolog, (sito) patolog ve hasta arasında iyi bir iletişim olması ile mümkündür. Doğru tanı ve hastanın prognozuna yönelik uygun bilgiyi içeren bir raporun kendisi de iyi bir iletişim ve eğitim kaynağıdır.

İİA Raporunun Bölümleri

Demografik veriler: İsim, yaş, cinsiyet, hastane-klinik-doktor, patoloji laboratuvarı kayıt no, gönderildiği tarih, patolojiye giriş tarihi, rapor tarihi

Öykü: Lezyonun yeri, süresi, boyutu, diğer semptomlar

Klinik: Fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgular

İİA işlemi: İğne çapı (gauge), her lezyon için iğne giriş sayısı, MGG, H.E ve PAP, immünositokimya boyaları için lam sayıları, sitosantrifüj ve tüp sıvısı miktarı, aspiratın görünümü, özel uygulamalar (mikrobiyoloji, akım sitometri vb.), aspirasyonu yapan hekimin ismi

Mikroskopik bulgular:

- Zemin özelliği: nekrotik, kanamalı, inflamasyonlu ya da yağlı, müsinöz vb.
- Hücresel bulgular/Yorumlama ya da sınıflamayı sınırlayan faktörler

Tanı: *Yetersiz*, tanısal olmayan (nondiyagnostik)/*Benign* / *Kuşkulu*/kuşkulu muhtemel benign (atipik)/kuşkulu muhtemel malign/*Malign*

Yorum ve Öneriler:Tümör tipi, malign tümörün sitolojik ve nükleer derecesi raporun tanı veya yorum bölümünde yer alabilir. Bazı lezyonlarda ise sitopatolojik tanının histopatolojik tanı (frozen ya da parafin kesit) ile desteklenmesi önerilir. İleri tetkikler için ek öneriler belirtilebilir.

Tanı Kategorileri

Yetersiz tanısı verilen bir İİA raporunda, yetersizlik nedeni (hücre yok-az, kan veya inflamasyonla maskeli, ezilme artefaktı nedeni ile morfoloji okunmuyor) açıkça belirtilmelidir.

Amerikalı sitopatologların tercihi olan "**Atipik** hücreler mevcut" ifadesi İngiliz sitopatoloji camiasının "**kuşkulu muhtemelen benign**" kategorisine karşılık gelmektedir. Çoğu benign hücrelerden oluşan, değerlendirme için yeterli hücresellikte materyaller (hücresel fibroadenomlar vb.) için kullanılmaktadır. Az sayıda, atipik morfolojide (normalden sapma gösteren) hücrelerde malignite olasılığı düşüktür.

Papiller lezyonlar "papiller lezyonla uyumlu **kuşkulu** sitoloji" olarak raporlanmalı gerekirse papillom ya da papiller karsinom yönünde öncelikli tanı raporun yorum bölümünde belirtilmelidir.

Kuşkulu muhtemelen malign *yorumunda kesin bir malignite tanısı konulamamıştır; çünkü,*

Materyalde izlenen az sayıda malign hücre; benign hücrelerle içiçedir veya kötü korunmuş ya da inflamasyon, hücre debrileri ve kanla maskelenmiştir

Düşük dereceli karsinomların (lobüler, tubuler, küçük hücreli duktal, müsinöz karsinom ya da komedo dışın situ karsinomlar) nükleer morfolojileri masum görünümlüdür. Görüntüleme verileri, bu materyallerin yorumlanması için önemlidir

Şekil 26-4: İİA'da Anahtar soru: "hedef kitle iğnelendi mi?"
İİA'da anahtar soru: "hedef kitle iğnelendi mi?" yaklaşımıdır. Prof. Richard DeMay'in vurguladığı gibi, "İİA'da kanıtın yokluğu, yokluğun kanıtı olamaz"

Yaymalarda az sayıda malign görünümlü hücre gözlenmektedir ancak, klinik öyküde tedbirli olmayı gerektiren bilgiler (kemo-radyoterapi, tüberküloz, gebelik-laktasyon vb.) mevcuttur

Yaymalarda malign hücrelerin seçilmemesine rağmen tümör nekrozu gözlenmektedir

Kuşkulu tanısı raporda tek başına yer almamalıdır; rapor, tümör tanısının onayı için ek önerileri de içermelidir.

Raporda **malign** tanısını tercihan spesifik bir tanı, örneğin 'duktal karsinomla uyumlu' izlemelidir. İİA materyali teknik olarak yeterli ise, gereken özel çalışmalar da uygulayarak tam tanı vermek, ABD Johns Hopkins, İsveç Karolinska ve İngiltere Royal Marsden gibi uluslararası kanser merkezlerinin uygulamasıdır.

Sitopatoloji raporunun teslim süresi 24-48 saattir; ek testler için 1-2 gün ek süre gerekebilir.

Hızlı rapor etme, İİA'nın varlık nedenlerindendir. Bunun gerçekleşmesi *ekip yaklaşımı*nın önemini arttırmaktadır. İİA *yüksek öncelikli cerrahi biyopsi* gibi işleme girmelidir. Aspirasyon odasında lamlar yerinde değerlendirildiğinde ön tanı verilebilir. Rapor süresinin 24 saati geçmesi durumunda sözlü iletişimle, özel boyalar ve ileri tetkiklerden sonra yazılı raporun hazırlanacağı vurgulanmalıdır. Olguya ait sözlü iletişimler de yazılı raporda dökümante edilmelidir. Günler değil "dakikalar içinde kanser tanısı" günümüzün rekabetçi sağlık ikliminde İİA'nun önemini arttırmaktadır.

Bir bilim ve sanat ürünü olan sitopatolojik tanının bugünü ve geleceği çok disiplinli temelde yükselmektedir.

SİTOPATOLOJİDE STANDARDİZASYON VE KALİTE GELİŞTİRME

Sitopatoloji ekibi, materyalin titizlikle *örneklenmesinde aktif bir rol* üstlenmelidir; bu dinamik sorumluluk; örnekledikleri materyallerin yeterliliği konusunda *klinisyenlerle sürekli diyalog* ve kliniklerde ilgili *teknik bilgilerin yazılı olarak* bulundurulması ile sağlanabilir. Klinisyenle iletişim, tümör konferansları ve tümör konseyleri gibi açık forum tartışmaları yanı sıra daha kişiselleşmiş, olgu bazlı tartışmalar da olabilir.

Mesleki uygulamada yeterlilik ve yetkinlik için çalışmalar **iki** temel noktada yoğunlaşmaktadır: sitolojik lamların teknik kalitesi ve personel yeterliliği. Bilginin ve işin kalitesinin kontrolü, sürecin 10 farklı aşamasındaki 'iyi'lik derecesine bağlıdır.[1,44] 1.Sitolojik materyalin örneklemesi, 2. Yaymaların hazırlanması, 3. Materyalin sitopatolojiye kabulü, 4. Sitolojik laboratuvar teknikleri, 5. Sitopatoloğun rapor performansı, 6. Hastanın takibi; malign ve benign sonuçların izlemi, 7. Rapor kayıt sistemi- kodlama, 8. Konsültasyon sistemi, 9. Sitopatoloji ekibinin sürekli eğitimi 10. Eğitimde ölçme değerlendirme. Sitopatolojide eğitim ve eğitimde ölçme –değerlendirme aşamalarında 'dijital sitopatoloji' uygulamaları giderek artmaktadır.

Tablo 26-2

İç kalite kontrolünde peryodik aktiviteler
- İİA yerinde hücresellik değerlendirmesi; bu uygulama kalite kontrolünün direkt olarak, ilk aşamada gerçekleşmesidir.
- Biyopsi/sitoloji karşılaştırması; Dondurma (firozen) kesitte dokundurma (imprint) sitolojisi ile doku karşılaştırması, İİA ile KB ya da mastektomi karşılaştırması,
- Lamlalrın ve formların saklanması (negatif lamlar en az 5 yıl, pozitifler 20 yıl; başvuru formları 2 yıl saklanmalı),
- Rapor çıkma sürelerinin kontrolü (2 günü geçmemeli)
- Yıllık istatistik raporların hazırlanması

Dış kalite kontrol ölçümleri
- Lamların karşılıklı değişimi,
- Sitopatoloji ekibinin yeterlilik (board, fellowship testleri),
- laboratuvar Akreditasyonu ve sertifikasyonu'dur

İç Kalite Kontrolü'nde Düzenli Aktiviteler (Tablo 26-2)

- İİA yerinde hücresellik değerlendirmesi, kalite *kontrolünün ilk aşamada gerçekleşmesidir.*
- Biyopsi/sitoloji karşılaştırması; Dondurma 'frozen' kesit sırasında dokundurma sitolojisiyle doku karşılaştırması, İİA ile KB ya da mastektomi karşılaştırması,
- Lamların ve başvuru formlarının saklanması (negatif lamlar en az 5 yıl, pozitifler 20 yıl; başvuru formları 2 yıl saklanmalı); dijital görüntüleme ve arşivleme,
- Rapor çıkma sürelerinin kontrolü (2 günü geçmemeli),
- Yıllık istatistik raporları hazırlığı (sitoloji-doku korelasyonları, yetersizlik oranları, raporlama süreleri)

Dış Kalite Kontrol Ölçümleri (Tablo 26-2)

- Lamların kurumlararası karşılıklı değişimi,
- Sitopatoloji ekibinin yeterlilik (board, fellowship testleri),
- Laboratuvar akreditasyonu ve sertifikasyonu'dur.

ÖNERİLER

1. **Hastanelerde Meme Polikliniği Merkezlerinin Yaygınlaştırılması:** Bu merkezler; genel cerrahi, radyoloji, patoloji ve onkoloji uzmanlarının birlikte hastayı değerlendirdiği ve 36 saat içinde hastanın tanı ve tedavisinin yönlendirilebildiği birimler olmalıdır.
2. **Toplum Tabanlı Taramalarda Meme İİA Sıklığının Artması:** Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri'nde (KETEM) yürütülen fırsatçı meme kanseri taramasının ilerleme göstergelerinden biri olarak 40 yaş üstü meme İİA uygulama sayısının artışının kabul edilmesi,
3. **Genel Cerrahi, Radyoloji, Patoloji Uzmanlık Eğitimlerinde İİA'nın Rolü:** *Cerrahi, Radyoloji ve Patoloji'de uzmanlık eğitimi alan* her asistanın İİA yapmayı ve yayma hazırlamayı öğrenmesi önemlidir. Patoloji asistanlarının kendi kurumlarında veya dış merkezde en az 3 ay sitopatoloji rotasyonu yapmaları ve Patoloji Uzmanlık sınavlarına sitopatoloji ile ilgili soruların ve preperatların konması hususunda Sağlık Bakanlığı Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUKMOS) Patoloji ve Sitopatoloji Komisyonları çerçevesinde çalışmalar süregelmektedir. Bu konuda ilerleme göstergesi olarak, ABD ve Avrupa Patoloji 'board' sınavları benzeri, yaklaşık %30 oranında sitopatoloji ile ilgili teorik ve pratik soruyu içeren Patoloji Uzmanlık Sınav sayısının artışı kabul edilebilir.
5. **Sitopatoloji yan dal uzmanı kadroları arttırılmalıdır.**
6. **Sitopatoloji uygulamalarında standardizasyon ve kalite geliştirme:** Meme poliklinikleri, KETEM'ler ve hastane Sitopatoloji laboratuvarlarında *standart formlar* ve *laboratuvar teknik protokolleri*nin kullanılması hususunda Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu ile Patoloji Dernekleri Federasyonunun eğitim ve savunuculuk hizmetleri artarak sürmelidir.

KAYNAKLAR

1. Önal Üzmez B. Kanser Tanısında Sitopatolojinin Yeri ve İİA Ünitesinin Fonksiyonu. Önal B. Ed, 1. Baskı, Ankara: TCSB Kanserle Savaş Dairesi yayını, 2001. p: 1-2
2. Kini SR. Breast. In: Kini SR ed.Color Atlas of Differential Diagnosis in Exfoliative and Aspiration Cytopathology. 1st ed. Maryland: Lippincott Williams& Wilkins;1999, p:329-33
3. DeMay RM. The art and science of cytopathology. DeMay RM. Ed, 1st ed, Chicago: ASCP Press, 1996.p:464-74
4. Lucas JH, Cone DL. Breast cyst aspiration. Am Fam Physician 2003; 68(10): 1983-6.
5. Silverman JF,Feldman PS,Covell JL, Frable WJ: Fine Needle Aspiration Cytology of neoplasms metastatic to the breast. Acta Cytol 1987; 31: 291-300.
6. Sanchez MA, Stahl RE. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Breast. Obsolete or State of the Art? Cancer Cytopathol 2008; 114 (2):65-66
7. Kato M, Oda K, Kubota T, Satake H, Kato M, Nimura Y. Non-palpable and non-invasive ductal carcinoma with bloody nipple discharge successfully resected after cancer spread was accurately diagnosed with three dimentional computed tomography and galactography. Breast Cancer 2006;13(4): 360-63.

8. Suijkerbujik KP, van der Wall E, Vooijs M, van Diest PJ. Molecular analysis of nipple fluid for breast cancer screening.Pathobiology 2008; 75 (2):149-52.
9. Kenney PJ, Ellison MC. Ductal lavage in the screening of high-risk women. Curr Oncol Rep 2004; Jan 6(1): 69-73.
10. Khan SA. The role of ductal lavage in the management of women at high risk for breast carcinoma. Curr Treat Options Oncol 2004; 5(2): 145-51.
11. Arun B, Valero V, Logan C, Broglia K, Rivera E, Brewster A, et.al.Comparison of ductal lavage and random periareolar fine needle aspiration as tissue acquisition methods in early breast cancer prevention trials. Clin Cancer Res 2007;13 (16): 4943-48.
12. Li J, Zhao J, Yu X, Lange J, Kuerer H, Krishnamurty S.et al. Identification of biomarkers for breast cancer in nipple aspiration and ductal lavage fluid.Clin Cancer Res 2005;11(23): 8312-20.
13. Hayes BD, Feeley L, Quinn CM,Kennedy MM, O'Doherty A, Flanagan F, et. al. Axillary fine needle aspiration cytology for pre-operative staging of patients with screen-detected invasive carcinoma.J Clin Pathol 2011; 64(4):338-42.
14. Krishnamurty S. Current applications and future prospects of fine needle aspiration biopsy of locoregional lymph nodes in the management of breast cancer.Cancer 2009; 117(6): 451-62.
15. Allomare V.Guerrioro G, Carino R, Battista C,Primavera A, Altomera A, et al. Axillary lymph node echo-guided fine needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy.Preliminary experience and a review of the literature.Surg Today 2007; 37(9): 735-9.
16. Khanna R, Bhadani S, Khanna S, Pandey M, Kumar M. Touch ımprınt cytology evaluation of sentinel lymph node in breast cancer.World J Surg 2011 Apr 13
17. Garcia Fernandez A,Fraile M, Gimenez N, Rene A, Torras M, Canales N,et al. Use of axillary ultrasound-fine needle aspiration and magnetic resonance imaging in the preoperative triage of breast cancer patients considered for sentinel node biopsy. Ultrasound Med Biol 2011; 37(1): 16-22.
18. Krishnamurty S, Meric-Bernstam F, Lucci A, Hwang RF, Kuerer HM, Babiera G. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. Cancer 2009; 115(7): 1555-62.
19. Genta F, Zanon E, Camanni M, Deltetto F, Drogo M, Gallo R, et al. Cost/accuracy ratio analysis in breast cancer patients undergoing ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, sentinel node biopsy, and frozen section of node.World J Surg 2007; Jun 31(6):1155-63.
20. Koss LG, Melamed MR. Diagnostic cytopathology and its histopathologic bases, 5th ed, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins. 2006
21. Ramzy İ: Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy.2nd ed, Hong Kong, McGraw-Hill,2001.
22. Bibbo M: Comprehensive Cytopathology, Philadelphia, Saunders, 1996.
23. Gray W. editor The Breast. In Diagnostic Cytopathology Edinburgh, Churchill-Livingstone1995,: 28-34
24. Rezanko T. Meme Tümörlerinde Tanısal Algoritma ve Üçlü Test. Meme Sağlığı Dergisi 2008 Cilt 4 Sayı 3: 143-50
25. Wied GL, Keebler CM, Koss LG et al, editors: Compendium on diagnostic cytology:Tutorials of Cytology, ed 7, Chicago, 1997, ASCP Press: 15-16
26. Linsk JA: Aspiration Cytology in Sweden, The Karolinska Group. Diagnostic Cytopathology 1985, 1 (4): 332-35
27. Frable WJ. Fine Needle Aspiration.In Silverberg S ed. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. Maryland: Lippincott Williams& Wilkins;2006, p:137-51
28. Freitas JR, Moreria MA, Souza GA, Hardy E, Paunelli RR. Fine-needle aspiration biopsy for breast lesions: a comparison between two devices for obtaining cytological samples. Sao Paulo Med J 2005 Nov 3, 123 (6): 271-76.
29. Stanley MW, Löwhagen T: Fine Needle Aspiration of Palpable Masses, Boston, Butterworth-Heinemann 1993; 22-24.
30. Suen et al. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for Fine Needle Aspiration Procedure and Reporting-The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force of Standarts of Practice. Diagn Cytopathol 1997, 17: 239-47
31. Sakakibara E, Kimachi S, Hashimoto K, Inagaki H, Nagasaka T, Wakusawa S. An aspiration material preparation system: application of a new liquid-based cytology technique for fine-needle aspiration of the breast. Acta Cytol 2011; 55 (1): 92-9.
32. Layfield L, Parkinson B, Wong J. Mammographically guided fine needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions. Can it replace open biopsy? Cancer 1991;68: 2007-11.
33. Marty JJ: Fine Needle Aspiration Cytology. ADVANCE for medical laboratory professionals, Karolinska Group, May 1994
34. Silverberg S. The Breast. In. Silverberg S.ed. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. Maryland: Lippincott Williams& Wilkins;2006, p:582-661.
35. Erozan YS, Bonfiglio TA. Breast In Fine Needle Aspiration of Subcutaneous Organs and Masses. New York, Lippincott-Raven 1996: 78-81.
36. National Cancer Institute: The uniform approach to breast fine needle aspiration biopsy. A synopsis. Acta Cytol 1996, 40: 1120-26
37. Schmitt FC. Cells carry the clue for targeted treatment: a new horizon for cytopathology. Cytopathology 2007;18: 275-77.
38. Schmitt FC, Longatto A, Valent A, Vielh P. Molecular techniques in cytopathology practice. J Clin Pathol 2008, 61: 258-67.
39. Schmitt F. HER2+ breast cancer: how to evaluate? Adv Ther 2009, 26 (suppl 1): S1-S8
40. Wied GL, Bartels PH, Bibbo M: Image Analysis in Quantitative Cyto- and histopathology. Hum Pathol 1989;20: 549-71
41. Moriarty AT, Wiersema L, Snyder W, et al: Immunophenotyping of Cytologic Specimens by Flow Cytometry. Diagn Cytopathol 1993;9: 252-58
42. Dayal S, Murray J, Wilson K, Lannigan A. Imprint cytology from core biopsies increases the sensitivity of fine needle aspiration in breast cancer patients. Magy Seb. 2011;64(2): 59-62.
43. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, Hagmar B, Herbert A, Kapila K, et al. The Role of Breast FNAC in diagnosis and clinical management: survey of current practice. European Discussion Forum. Cytopathology 2008;19 (5): 271-78.
44. The European Breast Cancer Coalition. A short guide to the European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis.2007. www.europadonna.org.

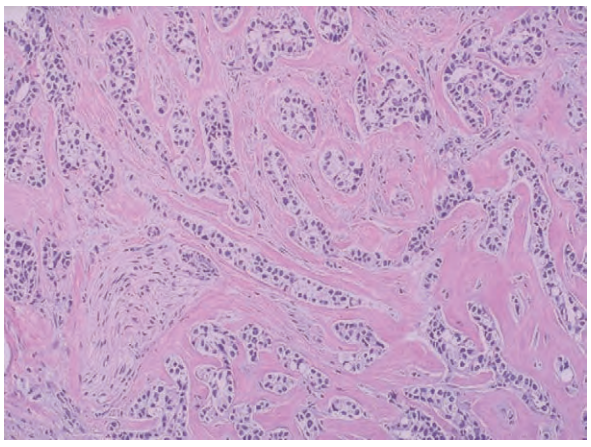
Bölüm 27 İnvaziv Meme Kanserleri

Dr. Necmettin Özdemir

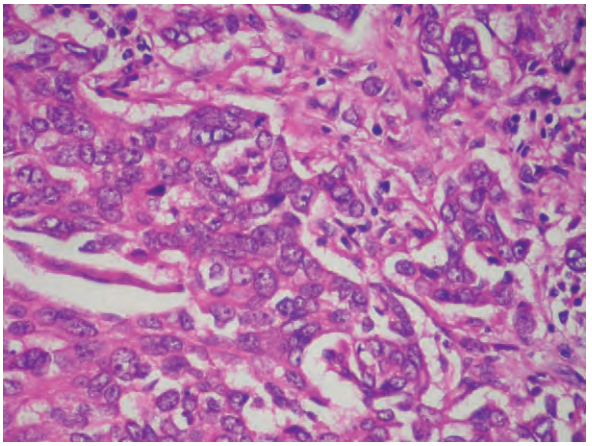
İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM

Meme karsinomlarının en sık görülen tipidir. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %47-75'ini oluşturur.[1] Genellikle 50 yaş civarında görülür. Bu tümörler skirö karsinom, prodüktif fibozisli infiltran duktal karsinom ve karsinoma simpleks olarak da adlandırılmaktadırlar. Skirö karsinomun makroskopik ve mikroskopik özelliklerine sahip bazı meme kanserlerinin invaziv lobüler karsinom olduğunun anlaşılmasından sonra bu tümörler için infiltran duktal karsinom teriminin kullanılmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir.

Bu tümörler ortalama 2 cm çapındadırlar. Bazen 4-5 cm hatta daha fazla çapa ulaşan, oldukça sert, hudutları kolayca seçilebilen tümörlerdir. Palpasyonda tümörlerin 1/3'ü aldatıcı olarak sınırlı bir lezyon olarak, 2/3'ü ise, yıldızsı infiltran gelişim nedeniyle düzensiz sınırlı olarak algılanırlar. Yani çoğu kez malignite odağı gerçekte iyi sınırlı değildir ve çevre dokulara doğru infiltratif gelişim gösterirler.[2,3] Meme başında çekilme, peau d'orange görünümü, Paget hastalığı ya da masif kitleler karşımıza çıkabilir. Göğüs duvarına infiltre olurlar meme derisine invazyon gösterirler ve meme başında çekilmelere neden olurlar.



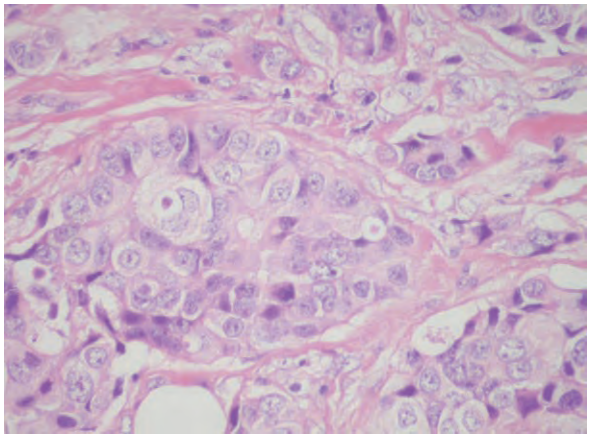
Resim 27-1: İnvaziv duktal karsinom kordon ve tubul yapıları H&Ex100.



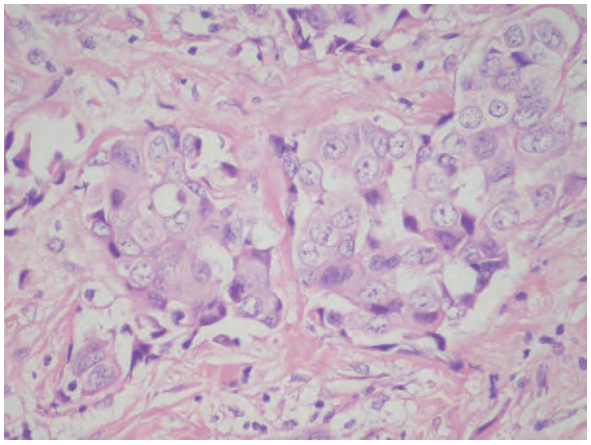
Resim 27-2: İnvaziv duktal karsinom nükleer derece I, nadir mitoz H&Ex200.

Kesit yüzleri desmoplastik stromal cevabın karşılığı olarak sert, kıkırdağa benzer bir yoğunluğa sahiptir ve bıçakla kesilirken sürtünme sesi verir. Tümörün santral bölümü daha yumuşak, tebeşir sertliğinde ve nekrotik tümör alanları içerebilir.

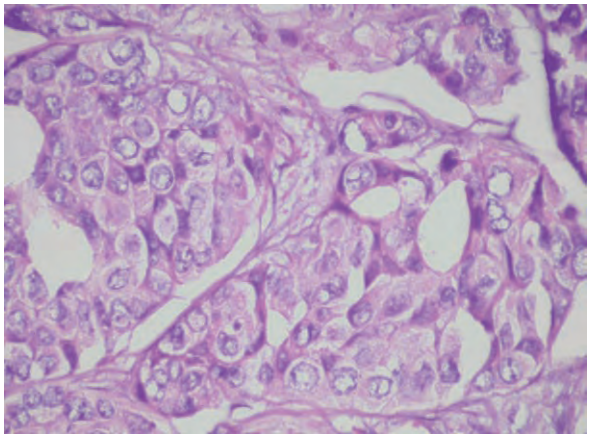
Histolojik olarak tümör; kordonlar, solid hücre yuvaları, tubulüsler, bez yapıları, anastamoz yapan gruplardan ibaret dizilimler gösteren anaplastik duktus epitel hücrelerinden oluşmuştur (Resim 27-1). Bazen çok açık biçimde intraduktal komponentler izlenebilir.[4] İnvaziv duktal karsinomların %20'sinde T4 ve T8 lenfositlerden zengin yoğun lenfositer infiltrasyon görülebilir. Tümör hücreleri infiltrasyonu fibröz bir stroma içine de dağılmıştır. Tekamatöz, kollajenöz veya elastik liflerden zengin fibröz stromanın miktarı tümörden tümöre ve ayrıca aynı tümörde bir alandan diğerine değişme gösterir. Tümörü oluşturan hücrelerin, bazıları orta derecede hiperkromatik, muntazam nukleuslu küçük hücrelerken (nükleer derece I), diğer bir grup hücre ise büyük, düzensiz ve hiperkromatik nukleuslu büyük hücredir(nükleer derece III).[5,6] Çoğu kez nukleuslar şaşırtıcı bir şekilde uniform hacim ve şekilde olup çok az sayıda mitoz gösterirler (Resim 27-2'den 27-7'ye kadar). Tümör kitlesinin çevresine uyan bölüm-



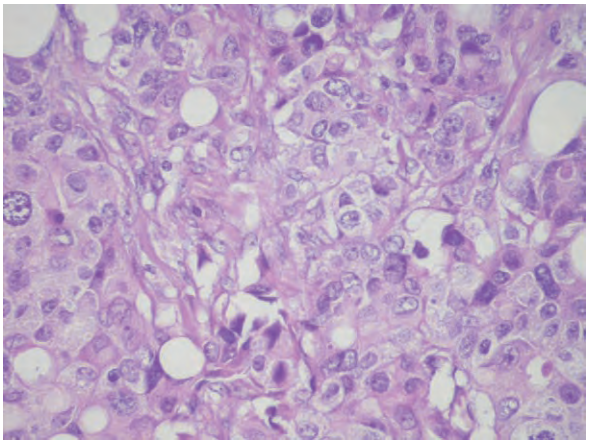
Resim 27-3: İnvaziv duktal karsinom çevre dokuya invazyon H&Ex400.



Resim 27-4: İnvaziv duktal karsinom nükleer derece II H&Ex400.



Resim 27-5: İnvaziv duktal karsinom solid tümör adası H&Ex400.



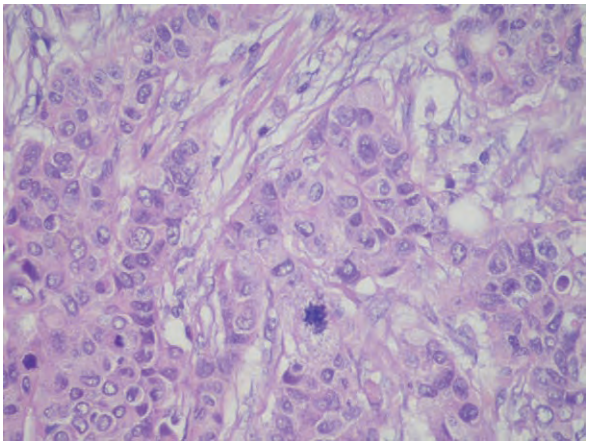
Resim 27-6: İnvaziv duktal karsinom histolojik derece III H&E 400.

lerde tümör hücrelerinin stromaya ve çevre yağ dokusuna infiltre olduğu izlenir. Ayrıca sıklıkla lenfatik damarlara, perivasküler ve perinöral alanlara invazyon gözlenir (Resim 27-8'den 27-10'a kadar). Bazen tümör etrafında veya lenf nodlarında tümöre karşı bir immun yanıt olarak granülamatöz reaksiyon görülebilir. Meme kanserlerinde hormon reseptör durumu, c-erbB-2 onkoprotein overekspresyonu ve gen amplifikasyonu, angiogenezis, Ki-67 proliferatif indeksi, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı gibi birçok prognostik ve prediktif faktörlerin önemi ile ilgili çok sayıda araştırmalar yapılmaya devam etmektedir.[7-9] (Resim 27-11'den 27-14'e kadar).

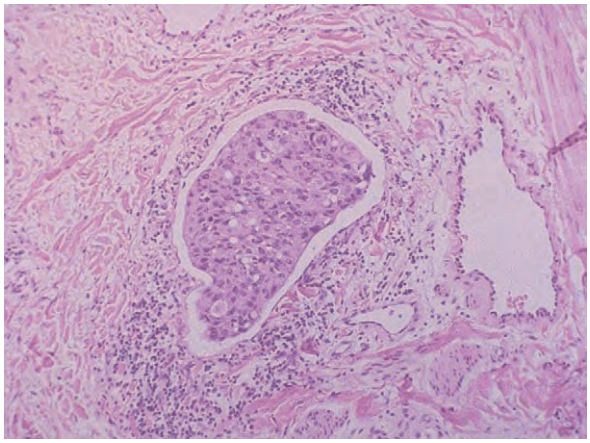
Günümüzde meme kanserleri hormon reseptör durumları ve c-erbB-2 onkoprotein over ekspresyon durumuna göre luminal A, luminal B ve bazoloid olmak üzere gruplandırılmaktadır.[10,11]

İNTRADUKTAL KOMPONENTİ BELİRGİN İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM

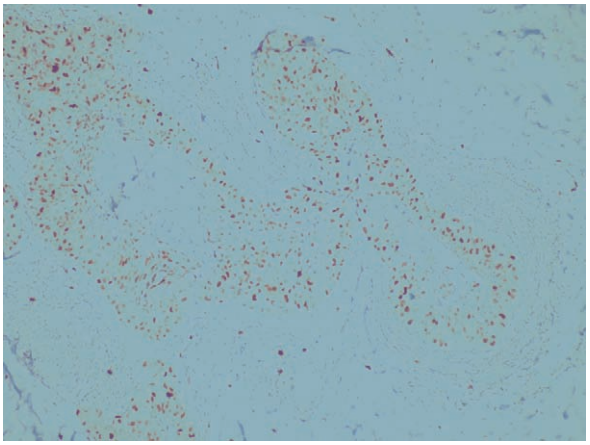
Bu karsinom tipinde intraduktal komponent ister tümör içinde, ister tümör çevresinde olsun çok belirgindir,



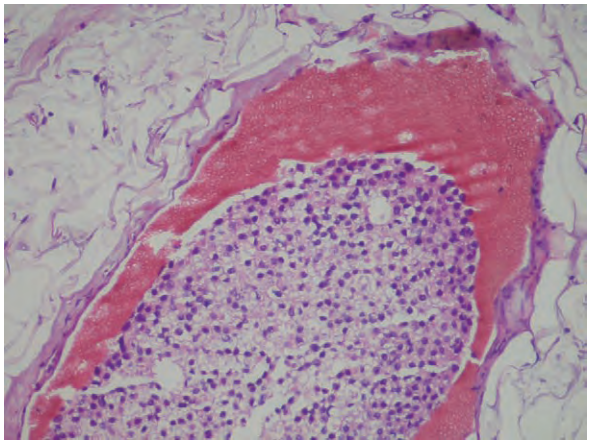
Resim 27-7: İnvaziv duktal karsinom atipik mitoz H&E400.



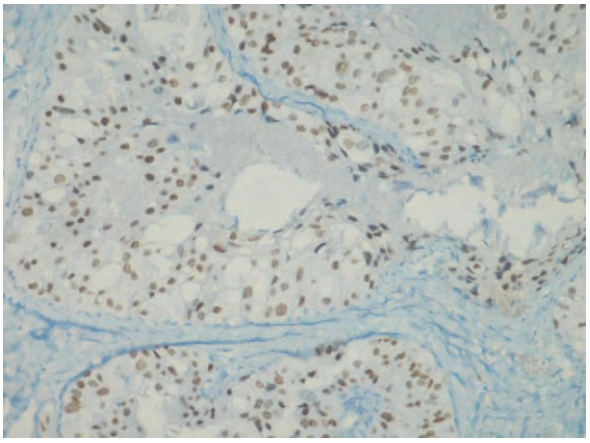
Resim 27-8: İnvaziv duktal karsinom lenfatik embolüs H&Ex200.



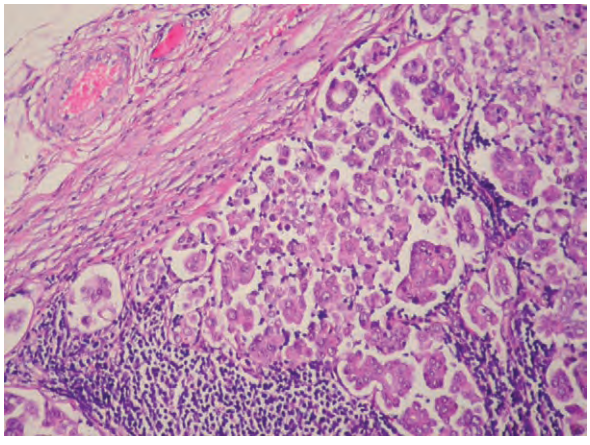
Resim 27-11: İnvaziv duktal karsinom östrojen reseptör pozitif İmmun x200.



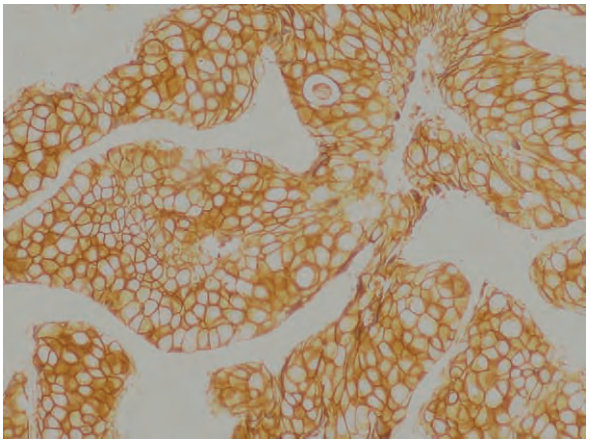
Resim 27-9: İnvaziv duktal karsinom kan damarı invazyonu H&Ex200.



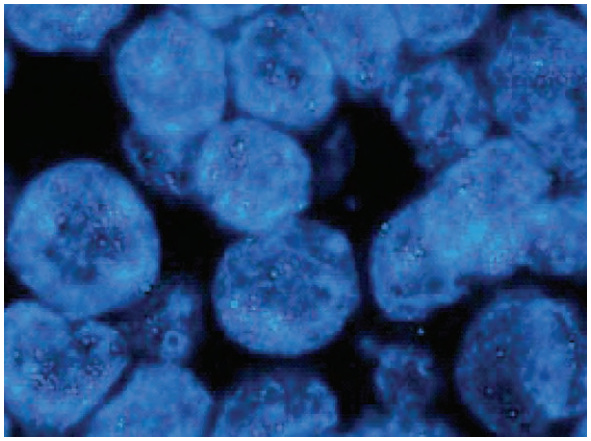
Resim 27-12: İnvaziv duktal karsinom progesteron reseptör pozitif İmmun x400.



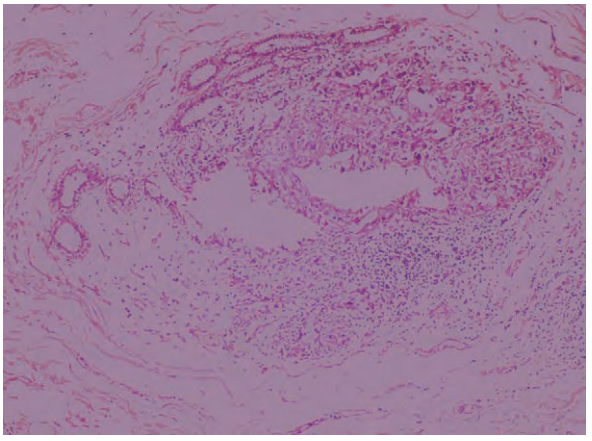
Resim 27-10: İnvaziv mikropapiller karsinom lenf nodu metastazı H&Ex200.



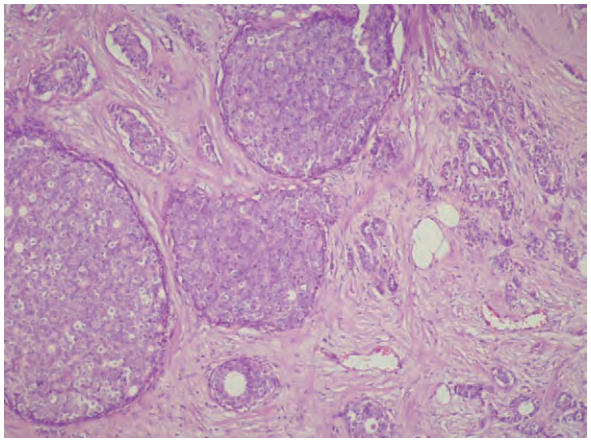
Resim 27-13: İnvaziv duktal karsinom c-erbB-2 diffuz membranöz pozitif İmmun x200.



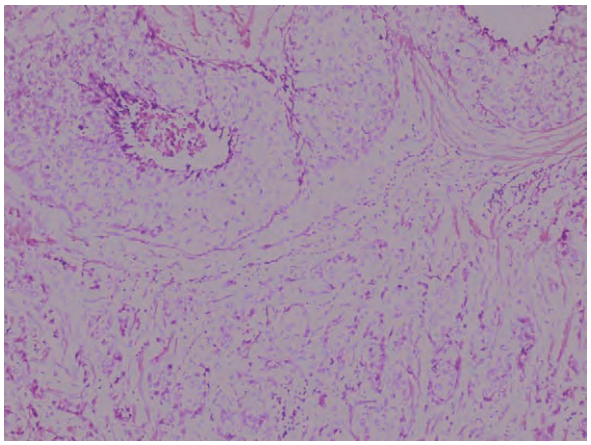
Resim 27-14: İnvaziv duktal karsinom FİSH pozitif, c-erbB-2 gen amplifikassyonu FİSHx1000.



Resim 27-17: Gizli (occult) meme karsinomu H&Ex100.



Resim 27-15: İntraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinom H&Ex100.

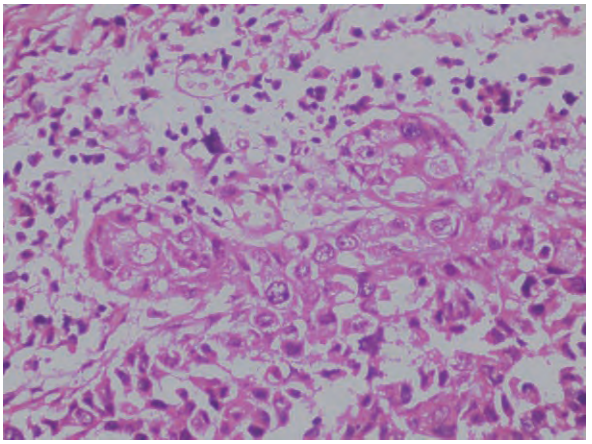


Resim 27-16: İntraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinom H&Ex200.

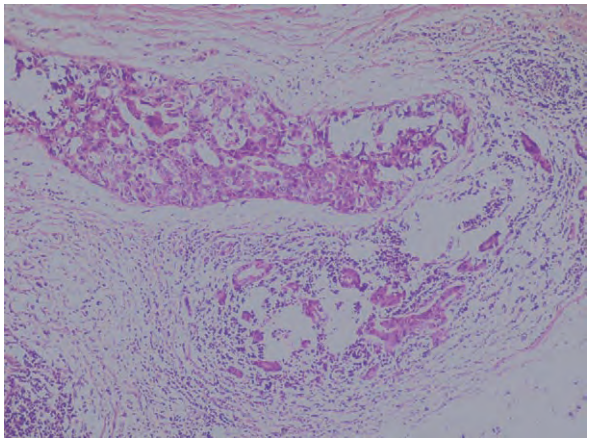
olgudan olguya değişkenlik gösterir ve subjektiftir (Resim 27-15 ve 27-16). Bu tümörler, pür invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoza sahiptir ve daha az nodal metastaz gösterir; ancak arada stromal invazyon odakları da izlenir. Bazı yayınlarda bu tanıyı koymak için intraduktal karsinom komponentinin tümörün %25'inden fazla olması gerekmektedir.[12] Bazı araştırmacılara göre ise invaziv karsinom komponentinden en az üç-dört kat fazla olması gerekmektedir. Bu grup tümörlerde %25'e kadar varan oranlarda lokal nüksler bildirilmiştir. Cerrahi sınırlar negatif ise daha az lokal nüks görülür.

MİNİMAL, GİZLİ YA DA ERKEN MEME KARSİNOMLARI

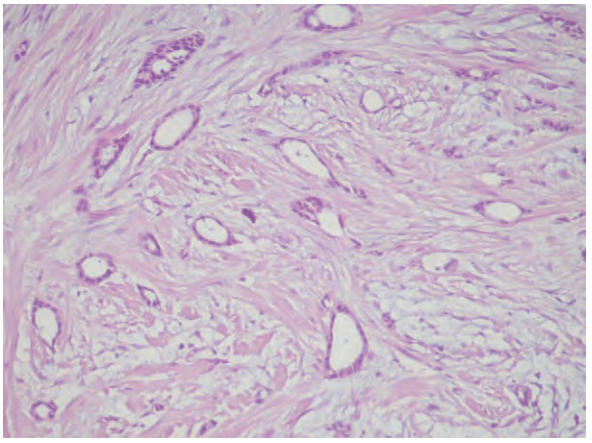
Çapı 0,5-1 cm'den küçük olan İnvaziv duktal karsinom ya da İnvaziv lobüler karsinomlar için kullanılan bir tanımdır (Resim 27-17 ve 27-18). Gizli (okkült) karsinomlar nonpalpabl ve asemptomatiktir. Mammografi negatiftir ve tümör genellikle 1 cm'den küçüktür. Olguların yaklaşık %10'unda lenf nodu metastazı vardır. Çoğu olgular-



Resim 27-18: Gizli (occult) meme karsinomu H&Ex400.



Resim 27-19: Mikroinvaziv karsinom H&Ex100.



Resim 27-21: Tubuler karsinom H&Ex200.

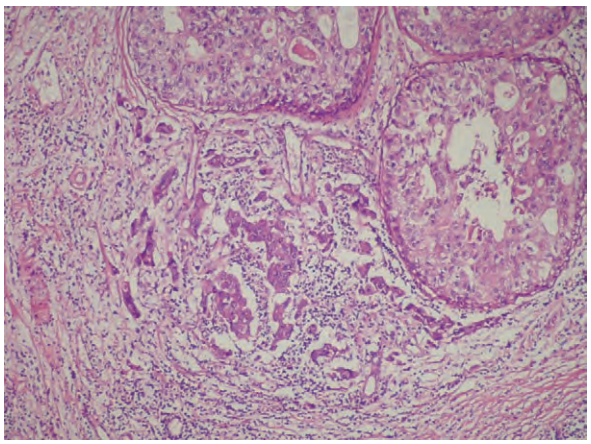
da öncelikle tanı aksiller lenf nodu metastazı ile konur ve mastektomi materyallerinde primer tümör bulunamayabilir. Erken evre ya da minimal meme kanserlerinde tümör çapı küçük, mamografi pozitif olabilir ve aksilla negatiftir.[13,14]

MİKROİNVAZİV KARSİNOM

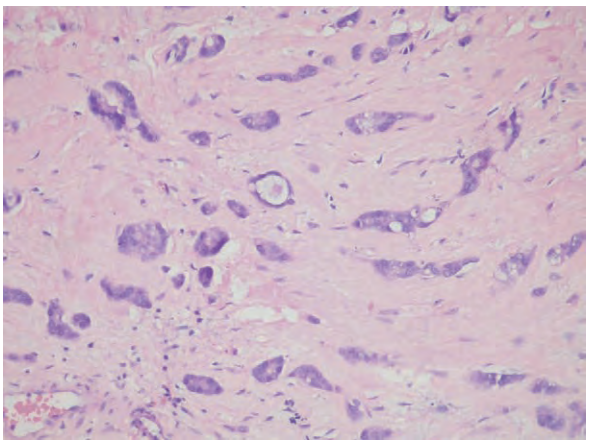
Nadir görülen meme lezyonları olup, meme karsinomlarının %0,5'ini oluştururlar. Duktal karsinoma in situ'ların %13,5'inde mikroinvazyon saptanmıştır. Mikroinvazyon için kesin bir standardizasyon yoktur. Bazı yazarlar tümörün %10'undan azında invazyon varlığı için bu terminolojiyi kullanmış, bir kısmı ise 5 mm'den küçük, diğer bir kısmı 3 mm'den küçük invazyonları mikroinvaziv karsinom olarak kabul etmişlerdir. Günümüzde kabul gören 1 mm'den küçük birden fazla odak ya da 2 mm'den küçük tek odaktaki invazyon mikroinvazyon kabul edilmektedir (Resim 27-19 ve 27-20). Bunun tespiti için duktal karsinoma in situ tanısı alan tümörlerden çok sayıda doku örneğinin alınıp incelenmesi, hatta mümkünse tamamının değerlendirilmesi gerekmektedir.

TUBULER KARSİNOM

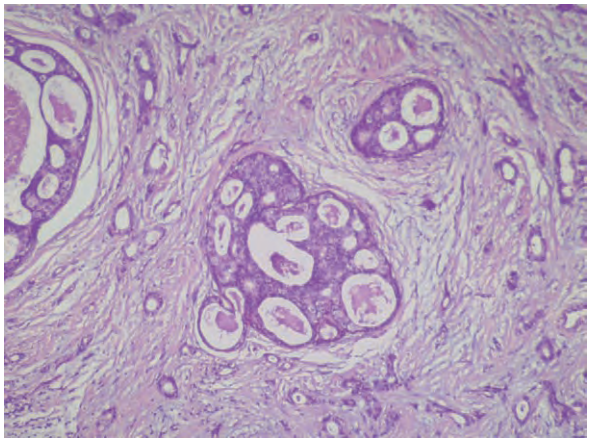
Oldukça diferansiye bir invaziv meme karsinom modelidir. Tümörün prognozunun çok mükemmel oluşuna bağlı olarak diğer invaziv karsinomlardan ayrı olarak tanımlanması yoluna gidilmiştir. Genellikle tümör çevre dokuya ışınsal şekilde infiltrasyon yapan küçük nodüller şeklindedir. Tümörü elonge, oval ya da angular görünümde tubul yapıları oluşturur ve bu yapıları tek sıralı, pleomorfizm göstermeyen duktal hücreler döşer (Resim 27-21 ve 27-22). Mitotik aktivite nadirdir. Tubul lümenleri boş, genellikle açık ve dilate görünümdedir. Olguların yarısında tubuluslar içinde ya da stromada mikrokalsifikasyonlar görülür ve olguların %65'inde duktal karsinma in situ belirgindir. Duktal karsinoma in situ'ların çoğu non-nekrotik kribriform ya da mikropapiller tiptedir. Olguların önemli bir kısmında tümöre komşu duktuslarda 2-3 tabakalı monoton hücre topluluğu yapan proliferas-



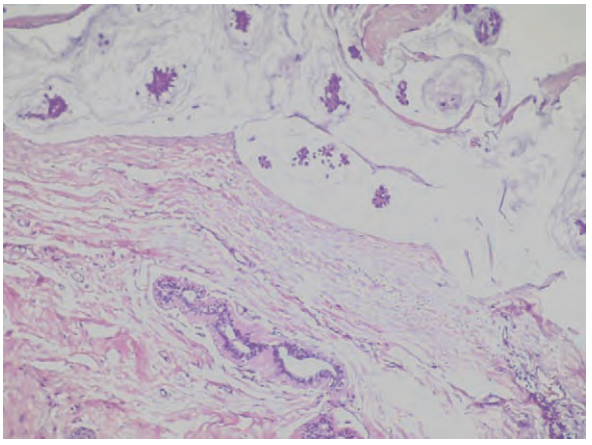
Resim 27-20: Mikroinvaziv karsinom H&Ex200.



Resim 27-22: Tubuler karsinom H&Ex200.



Resim 27-23: İnvaziv kribriform karsinom ve kribriform karsinoma insitu nekrozlu H&Ex100.



Resim 27-25: Müsinöz karsinom yaygın ekstrasellüler mukus H&Ex40.

yon gözlenir. Arada reaktif fibroblastik, yoğun kollajenöz, elastotik ve hiyalinize bir stroma vardır.[15,16]

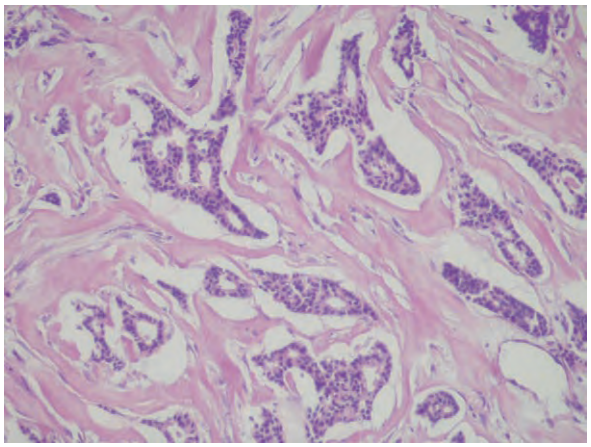
Genellikle tubulusların çevresinde elastik liflerin yoğun olduğu elastozis alanları vardır. Lezyonun tamamı tubullerden oluştuğunda buna pür tubuler karsinom adı verilir. Bunun yanında lezyonun minör komponenti diğer infiltratif karsinomlardan oluşursa, mikst tubuler karsinom olarak adlandırılır. Tubuler karsinomun diğer invaziv karsinomlardan ve sklerozan adenozisten ayrılması gerekir. Sklerozan adeozisin infiltratif tipi ile ayrımı zordur. Sklerozan adenoziste glandüler örneklerin periferi muntazamdır, epitelial ve miyoepitelial hücreleri içeren çift sıra epitelle döşelidir.[17] Ayrıca tubuler yapı bozulmamıştır. Buna karşın tubuler karsinomda ışınsal bir gelişim şekli vardır.

İNVAZİV KRİBRİFORM KARSİNOM

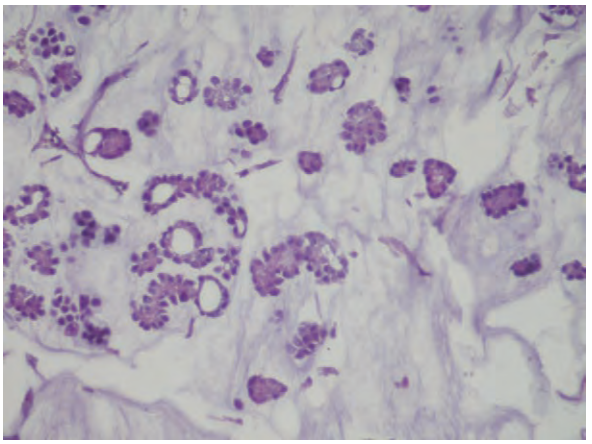
Meme karsinomları içinde çok iyi prognoza sahip tümörler arasında yer alır. Meme karsinomlarının yaklaşık %0,6-3,5'ini oluşturur. İntraduktal kribriform karsinomdaki karakteristik kribriform patern, İnvaziv alanlarda da aynı özelliklerde mevcuttur (Resim 27-23 ve 27-24). İnvaziv alanlara tubuler karsinom alanları da eşlik edebilir.[18-20]

MÜSİNÖZ YA DA KOLLOİD KARSİNOM

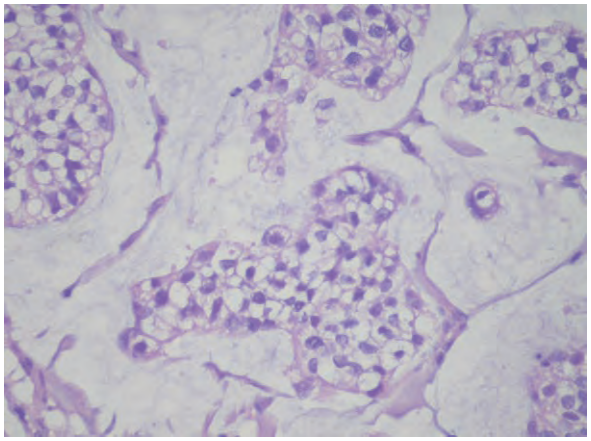
Meme kanserlerinin %2-4'ünü oluşturur. Daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar ve yıllarca süren yavaş bir gelişim gösterir. Böylece büyük jelatinöz kitlelerin oluşmasına yol açar. Tümör son derece yumuşak soluk gri-mavi renkten koyu kahveye değişen, bazen hematoma benzer jelatin kıvamında ve görünümündedir. Bu tümörler saf şekilde ya da diğer invaziv tümörlerle birlikte mikst biçimde bulunabilirler. Pür müsinöz karsinomların prognozu çok iyidir ve genellikle aksiler lenf nodu metastazı yapmazlar. Silverberg ve arkadaşları, pür müsinöz karsinomlar için ekstrasellüler mukusun, tümörün %50'sin-



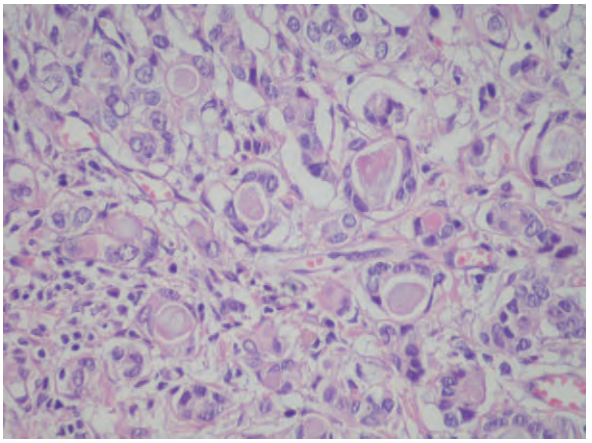
Resim 27-24: İnvaziv kribriform karsinom H&Ex200.



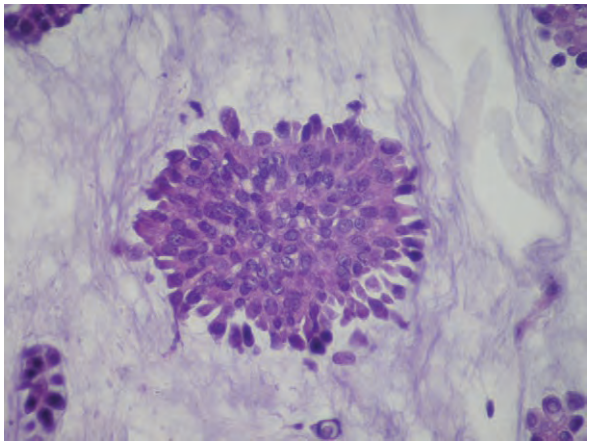
Resim 27-26: Müsinöz karsinom mukus içinde tümör adaları ve mikropapiller yapılar H&Ex100.



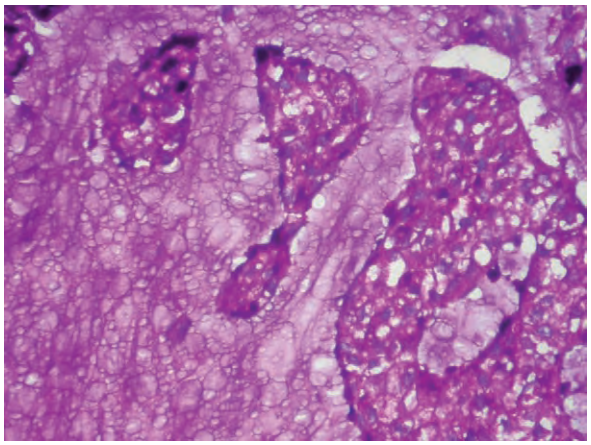
Resim 27-27: Müsinöz karsinom intrasitoplazmik ve ekstrasellüler mukus H&Ex200.



Resim 27-30: Müsinöz karsinom intraluminal mukus içeren adenoid yapılar H&Ex200.



Resim 27-28: Müsinöz karsinom solid tümör adası H&Ex400.



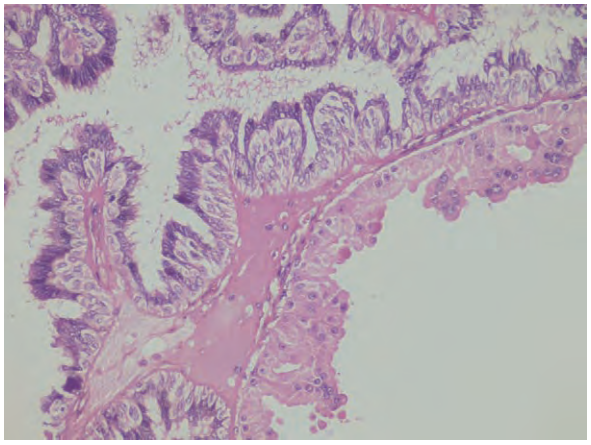
Resim 27-29: Müsinöz karsinom ekstrasellüler ve intrasitoplazmik mukus pozitifliği PAS+ABx400.

den fazlasını oluşturması gerektiğini vurgulamaktadırlar.[21] Histolojik olarak bu tümör sıklıkla iki gelişim modelinden birini içerir.

Bazı olgularda bazofilik amorf müsin kistleri yada göllenmesi vardır ve bunlar komşu alanlara doğru uzanırlar. Bu kitleler içinde neoplastik tümör hücrelerinin küçük adalarına rastlanır (Resim 27-25'ten 27-29'a kadar). Bazen bu hücreler bez yapıları oluşturabilirler. Hücrelerin ancak az bir kısmında intrastoplazmik vakuoller izlenir. Kalsifikasyon nadirdir. Olguların %15'inde tümöre komşu alanlarda in situ komponent mevcuttur. İn situ komponent iğsi hücrelerden oluşan solid bir paterne sahip olabilir.[22,23]

Diğer kolloid tümörlerde histolojik yapı, lümende mukus sekresyon içeren iyi gelişmiş bez yapıları ile karakterli bir adenokarsinom görünümündedir (Resim 27-30). Ayrıca bez yapıları arasındaki mesafelerde ve çevre fibröz stromada da mukus bulunabilir. Bez yapılarını döşeyen epitel hücreleri genellikle mukus vakuollerine sahiptir. Mukus meme kanserlerinin birçoğunda bulunabilir. Bu nedenle müsinöz karsinom teriminin sadece çok fazla miktarda ekstrasellüler mukus içeren tümörler için kullanılması gerekmektedir. Neoplastik hücreler alışılagelmiş anaplazi ve invaziv karakteristiklere sahiptir. Saf kolloid karsinomlu hastalarda invaziv duktal kasinomlu hastalara oranla prognoz çok iyidir ve lenf nodülü metastazları enderdir. Bu tümörler yukarda belirtilenler dışında jelatinöz, mukoid ve müsinöz karsinom olarak da bilinirler.

Kolumnar müsinöz karsinomlar ve müsinöz kistadenokarsinomlar nadirdir. Genellikle postmenopozal hastalarda görülür ve 3-8,5 cm hatta 19 cm çapa kadar ulaşabilirler. Kesit yüzleri müsinle dolu kistler görünümündedir ve overin müsinöz tümörlerine benzerler. Mikroskopik olarak kistlerin çoğu, nukleusları bazalde kolumnar tipte müsinöz epitelle döşelidir. Bazı alanlarda epitel stratifikasyonunda artma, tufting ve kompleks papiller yapılar görülebilir. Hücrelerin bazıları intrastoplazmik müsinini

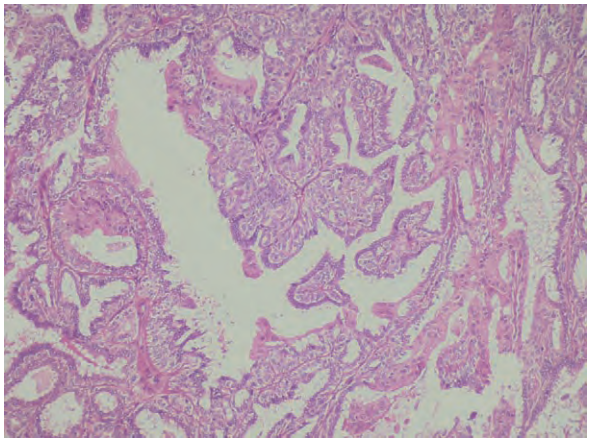


Resim 27-31: İntraduktal papillom ve apokrin metaplazi H&Ex200.

kaybetmiş, nükleer hiperkromatizm ve stoplazmik eosinofili ile atipik değişiklikler gösterebilir.[24] Bu hücreler stroma içine doğru ilerleyebilir ve stromal invazyon oluştururlar. Tümör içinde, bazı atipik hücreler skuamöz görünüm kazanabilirler ve bazen liposarkoma benzer sarkomatoid alanlar görülebilir. Yüksek kolumnar epitelle döşeli intraduktal karsinom alanları ve kribriform tipte duktal karsinoma in situ alanları bulunabilir.

Solid kolumnar tip müsinöz karsinom: şeffaf stoplazmalı, bazale yerleşmiş nukleuslara sahip kolumnar epitelle döşeli asinus ve gland yapılarından oluşmaktadır. Bu yapılar karakteristik olarak sıklıkla basıya bağlı sıkışmış ve elonge olmuş görünümdedirler. Tubulleri anımsatan bu görünümleri ile overin sertoli hücreli tümörlerine benzemektedirler. Son derece nadir görülen bir tümördür.

PAPİLLER KARSİNOM

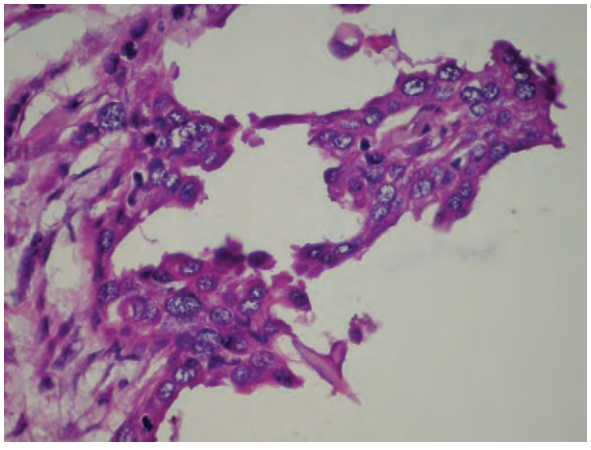


Resim 27-32: Atipik intraduktal papillom solid hücre proliferasyonu ve apokrin metaplzi H&Ex100.

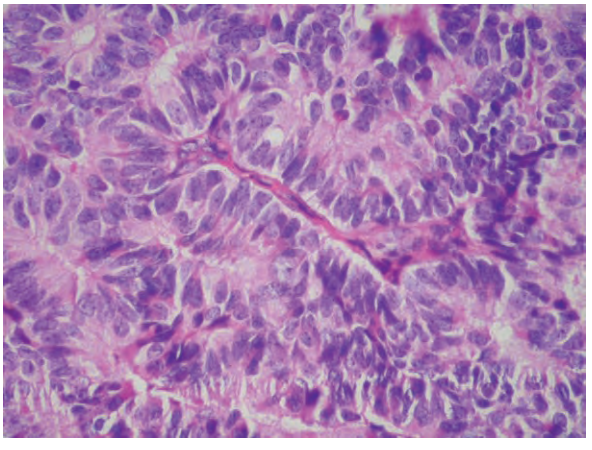
Bu tümörler meme kanserlerinin %1,5-2,5'ini oluşturur. Hastaların ortalama %40'ında meme başından kanlı ya da seröz bir akıntı gelir. Klinik olarak tümör ya sınırlıdır ya da lobüle bir görünüme sahiptir. Bu tümörler çoğu kez diğer meme tümörlerine oranla daha santral bir yerleşim gösterirler, diğer bir deyişle tümörlerin büyük bir kısmı areolaya yakın ya da onun altında santral lokalizasyona sahiptirler

Papiller karsinomlar bir kist içine doğru gelişim göstermişlerse, yumuşak kolay parçalanabilen nitelikte ve hemorajiktirler.[25] Şayet memenin bir bölümünde yer alan birden fazla duktus olaya karışmış ise kahverengi ya da kırmızı nodüller şeklinde karşımıza çıkarlar.[26]

Mikroskopik olarak papiller karsinomların papiliform ve mikrokistik olarak tanımlanan iki ana şekli vardır. Bazı olgularda bu iki tip bir arada görülür. Bu tümörlerin bir histolojik tipi olarak tanımlanan retiküler görünüm mikrokistik tipin bir özelliği kabul edilmelidir. Papiliform gö-



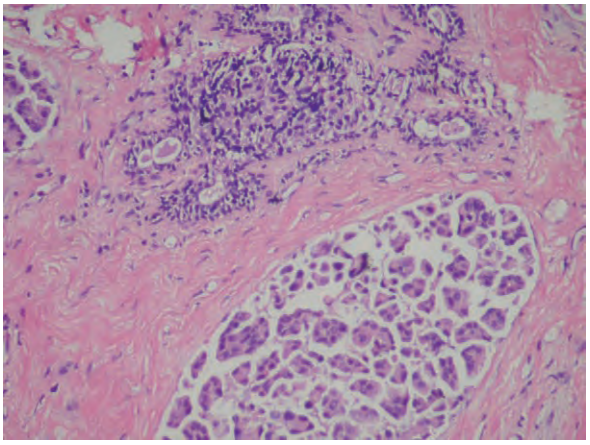
Resim 27-33: İnvaziv papiller karsinom belirgin nükleer atipi H&Ex200.



Resim 27-34: İnvaziv papiller karsinom ince fibrovasküler stroma H&Ex400.

rünüm papiller karsinomun en sık rastlanan histolojik tipidir. Lezyon başlıca birkaç sıralı neoplastik hücrelerle döşeli birbirleriyle anastamoz yapan, dallanma gösteren papiller yapılardan oluşmuştur (Resim 27-31'den 27-34'e kadar). Hemen tüm olgularda tümör multisentrik ve birkaç büyük duktusla karşımıza çıkar.[27]

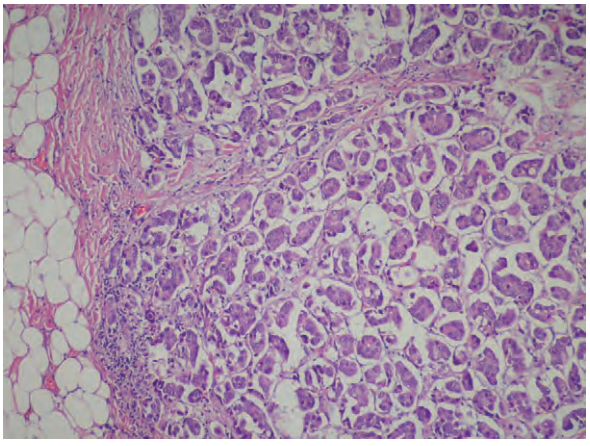
Ayrıca yine tüm olgularda subareolar alanda ya da meme başına yakın laktiferöz duktuslar tutulmuştur ve ayrıca tümör periferik meme dokusuna doğru uzanım gösterir. Tümörü oluşturan papiller yapılar stromal hiyalinizasyon belirtisine sahip olmayan ince fibrovaskülar bir çatıya sahiptir. Papiller yapıları döşeyen epitel tek sıralı olabilir ancak çoğu kez stratifikasyon gösterir. Epitel stratifikasyonu sıklıkla 2-3 sıralıdır ve fibrovasküler stromadan yoksun, uzantılar biçiminde lümene doğru gelişir. Bu papiller yapılarının birkaçının tepe kısımlarının birleşmesi sonucu araba tekerleği olarak tanımlanan bir görüntü ortaya çıkar. Bu görünüm primer duktuslardan daha çok sekonder duktus tutlumlarında izlenir. Sıklıkla bazı papiller yapıların tepe kısımlarında hücreler papilladan ayrılır ve fibrovasküler çatı içermeyen, 4-8 hücreden oluşan papatyaya benzer bir dizilimle karakterli görünüm sergilerler. Bu görünüm çoğu papiller karsinomlarda izlenen bir histolojik yapıdır. Ayrıca olaya katılan duktusa yakın komşu duktuslarda kribriform görünüm ve solid alanlar dikkati çeker. Papiller karsinomlarda mukus sekresyonuna rastlanabilir ve bazen bu çok belirgin olabilir. Neoplastik hücreler eosinofilik sitoplazmalı, alçak silindirik ya da büyük polihedral şekle sahip olup, hafif nükleer atipi gösterirler.[28,29] Bazen apokrin metaplazi ve sebasöz diferansiyasyon görülebilir. Malign proliferasyon alanlarında apokrin metaplazi ve sklerozan adenozis son derece nadirdir. İnvaziv tipteki papiller karsinomlarda görünüm değişir ve sıklıkla yoğun fibrozis ile birlikte olan tubuler veya İnvaziv duktal karsinom görünümü ortaya çıkar. Daha nadir olarak da İnvaziv mikropapiller görünümünde odaklar görülebilir. Ancak İnvaziv odaklarda papiller görünümün saptanması ile kesin tip tayini yapılabilir. Lenf nodu metastazı gösteren olgularda metastazın görünümü neoplastiktir. Ender olgularda solid papiller yapılar izlenebilir.[30,31] Bu olgularda overin seröz papiller karsinomu metastazı akılda tutulmalıdır. Ayrıca çok nadir olarak papiller karsinomlar aksiler lenf nodundaki ektopik meme dokusundan kaynaklanabilir. Mikrokistik varyantta vasküler kısa papiller projeksiyonlar ile döşeli kistik alanlar vardır. Mikrokistik papiller karsinom, papilliform tipe oranla daha küçük duktusları tutar. Multipl dilate duktuslarda birkaç sıralı neoplastik hücrelerle döşeli, fibrovasküler çatıdan yoksun, çomağa benzer papiller projeksiyonlar dikkati çeker. Neoplastik duktusların orta kısımları kısmen hemolize uğramış kan ve nektotik debri ile doludur.



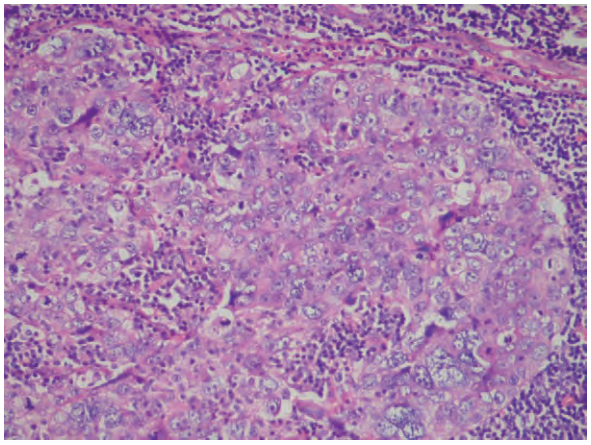
Resim 27-35: İnvaziv mikropapiller karsinom ve normal lobüler ünit H&Ex100.

İNVAZİV MİKROPAPİLLER KARSİNOM

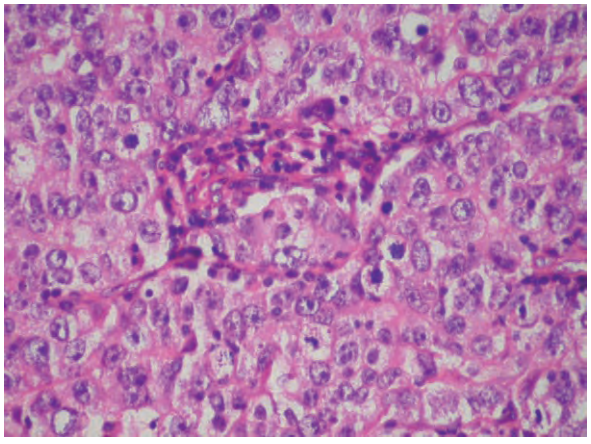
İnvaziv meme kanserleri içinde en kötü prognoza sahip tümörlerden biridir.[32,33] Genellikler gevşek stroma içinde, boşluklar içinde tersine dönmüş glandüler yapılar, yada morul benzeri tomurcuklar oluşturan tümör hücre grupları izlenir (Resim 27-35 ve 27-36). Tümör hücreleri alçak kolumnar yada kübik biçimde, sitoplazmik uzantıları perifere doğrudur. Yaygın lenfatik embolüsler gösterebilir.[33-35] Çoğunlukla invaziv duktal karsinomla birlikte görülebilir. Bazı büyük çaptaki meme kanserlerinde primer tümörde saptanmasa da aksiler metastazlarda invaziv mikropapiller karsinomun varlığı tesbit edilebilir. Memenin primer invaziv mikropapiller karsinomunu, memeye metastaz yapan overin seröz papiller karsinomundan ayırt etmede Wilms tümör-1 ve Ca 125 ekspresyonunu araştırmak faydalı olabilir. [36]



Resim 27-36: İnvaziv mikropapiller karsinom H&Ex100.



Resim 27-37: Medüller karsinom lenfoplazmositer stroma H&Ex100.



Resim 27-38: Medüller karsinom nükleol belirginliği ve atipik mitoz H&Ex200.

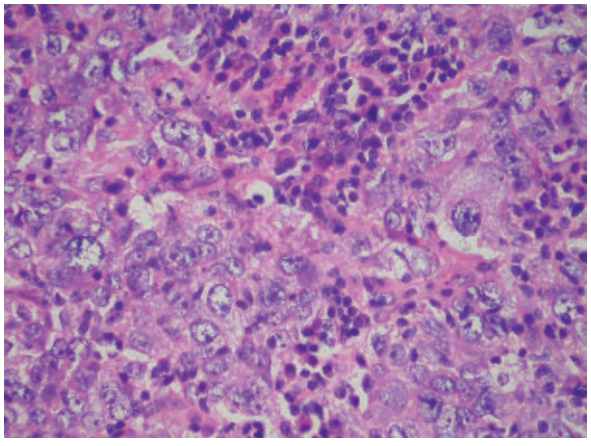
MEDÜLLER KARSİNOM, ATİPİK MEDÜLLER KARSİNOM

Tüm meme kanserlerinin %5-7'sini oluşturan medüller karsinomlar 5-10 cm çapa ulaşan yumuşak, ete benzer tümörlerdir. Medüller karsinomlu hastalarda 5 yıllık yaşam %82, aksiler lenf nodu metastazı %43 iken, invaziv duktal karsinomlu hastalarda 5 yıllık yaşam %50, aksiler lenf nodu metastazı %60'dır. Kesit yüzleri çevre dokuya oranla kabarıktır. Bu tümörler santrifugal gelişim gösterirler ve sıklıkla çevre normal dokudan keskin sınırlarla ayrılırlar. Bu nedenle görüntüleme yöntemlerinde, klinik muayenede fibroadenomu düşündürecek kadar düzgün sınırlıdır. Son derece yumuşak kıvamlı olan tümörlerde sıklıkla nekroz ve hemoraji alanları izlenir.[37,38]

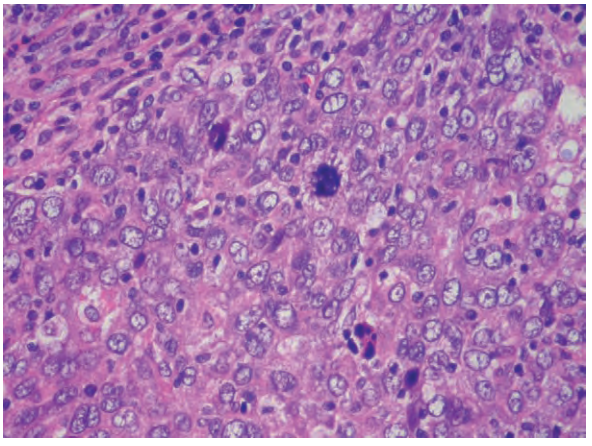
Histolojik olarak medüller karsinomda belirgin nukleolus, bol atipik mitoz içeren veziküler, pleomorfik nukleuslu büyük hücrelerin oluşturduğu sinsityal gelişim paterni ve arada çok az fibröz stroma içeren solid yuvalar izlenir (Resim 27-37 ve 27-38). Gland formasyonu oluşturmaz. Sinsityal gelişim paterni kesit yüzünün en az %75'inde görülür. Ayrıca bu tümör için karakteristik özellik olarak hücre yuvalarının arasında, orta derecede belirgin lenfosil infiltrasyonu mevcuttur.[39,40] Nadiren stromada granülomatöz reaksiyon görülebilir. Lenfoid stroma bu tümörlere özel bir önem verir. Çünkü böyle tümörler aksiler lenf nodu metastazı yapmış olsalar dahi İnvaziv duktal karsinomlara oranla çok iyi bir prognoza sahiptirler. Tipik medüller karsinomun mikroskopik özellikleri:[41]

- Sinsityal gelişim paterni (>%75)
- Düzenli sınır
- Orta derecede diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon
- Glandüler yapıların olmayışı
- Orta dereceye kadar nükleer polimorfizm (nukleer grade 1-2)
- Duktal karsinoma in situnun yokluğu

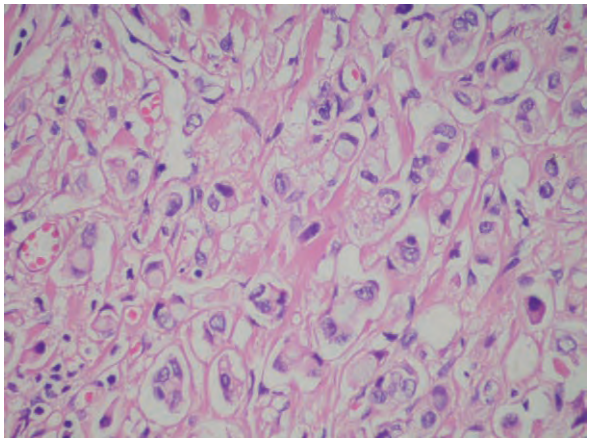
Primitif karsinom hücrelerinin sinsityal proliferasyonu ile iyi sınırlı bir lezyonda alışılmış invaziv duktal karsinom odaklarının bulunması, lenfoplazmositer infiltratın



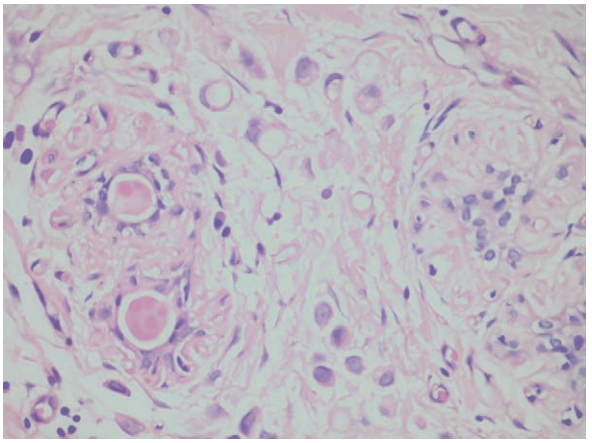
Resim 27-39: Atipik medüller karsinom belirgin nükleer atipi, lenfoplazmositer stroma H&Ex400.



Resim 27-40: Atipik medüller karsinom solid tümör adası ve atipik mitoz H&Ex400.



Resim 27-41: Taşlıyüzük hücreli karsinom H&Ex200.



Resim 27-43: Taşlı yüzük hücreli karsinom eksantrik nükleus ve intrasitoplazmik vakuol H&Ex400.

yokluğu ya da az miktarda olması ve yoğun fibröz bantların varlığı atipik medüller karsinom olarak tanımlanmıştır (Resim 27-39 ve 27-40).[42]

Atipik medüller karsinomun mikroskopik özellikleri:

- Sinsityal gelişim paterni (>%75)
- Fokal kenar düzensizliği ya da çevre dokuya infiltrasyon
- Az miktarda lenfoplazmositik infiltrasyon
- Glandüler yapıların varlığı
- Belirgin nükleer polimorfizm
- Duktal karsinoma in situnun varlığı

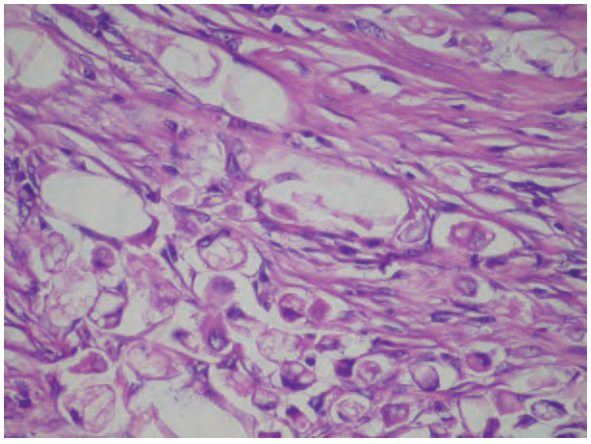
TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOM

Bu tümörler invaziv lobüler karsinomun bir varyantı olarak tanımlanmıştır. Tüm meme karsinomlarının %2-4'ünü oluşturur.[43] Bazı olgularda solid ve kribriform tipte duktal karsinoma in situ odaklarının varlığı ya da taşlı yüzük hücreli karsinomların, İnvaziv duktal karsinomlarla birlikte görülmesi bu tümörlerin duktal orjinli olabileceğini de düşündürmektedir. Taşlı yüzük hücreli karsinom müsinöz ya da kolloid karsinomun varyantı değildir. Bu iki tümör hem morfolojik olarak hem de klinik davranışları açısından önemli farklılıklar gösterir.

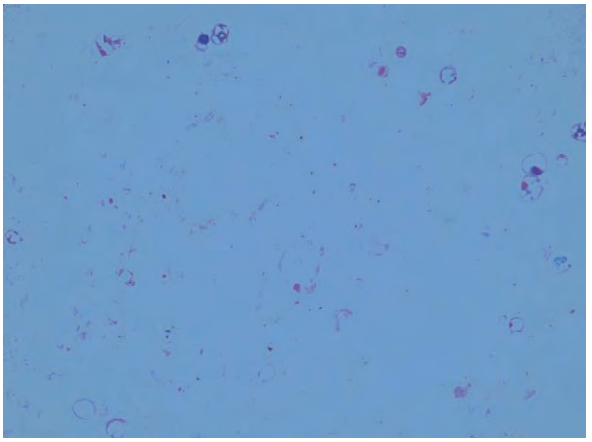
Tümörün %90'ının tipik taşlı yüzük hücrelerinden oluştuğu pür taşlı yüzük hücreli karsinomlar oldukça nadir görülürler (Resim 27-41'den 44'e kadar). Makroskopik olarak invaziv duktal karsinoma benzer sert, solid tümörlerdir. Mikst tümör gruplarında taşlı yüzük hücreli komponentin en az tümörün %10'ununu oluşturması gerekmektedir. Metastatik taşlı yüzük hücreli karsinomların primer açısından memeye mi yoksa gastrointestinal sisteme mi ait olduğunu ayırt etmede GCDFP-15, yararlı bir immun belirleyicidir. GCDFP-15, memenin taşlı yüzük hücreli karsinomlarında pozitif, gastrointesitinal sistemin taşlı yüzük hücreli karsinomlarında negatiftir.

NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON GÖSTEREN MEME KARSİNOMU

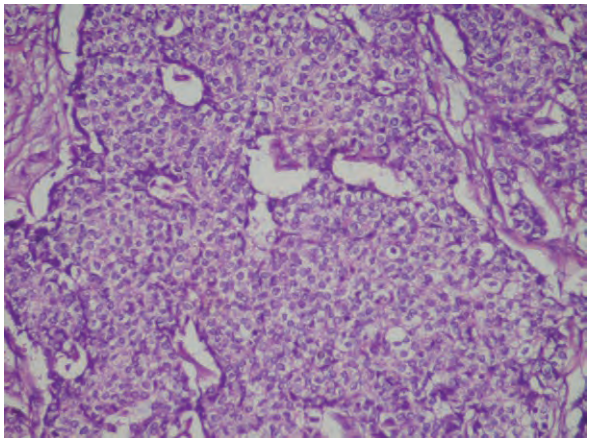
Önceleri bu tümör, meme kanserinde argirofil, karsinoid patern ve nöroendokrin diferansiyasyon olarak ta-



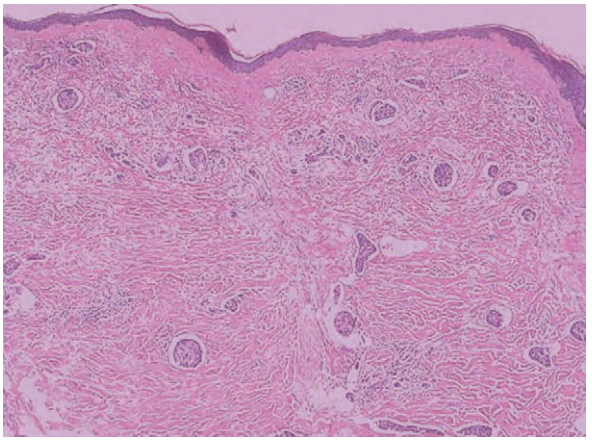
Resim 27-42: Taşlı yüzük hücreli karsinom intrasitoplazmik mukus vakuolleri H&Ex400.



Resim 27-44: Taşlıyüzük hücreli karsinom mukus pozitifliği PAS+ABx200.



Resim 27-45: Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme karsinomu H&Ex200.



Resim 27-47: İnflamatuvar meme karsinomu, derma lenfatiklerinde tümör embolüsleri H&Ex100.

nımlanmıştır. Nöroendokrin granüller, İnvaziv duktal karsinomlardan, papiller karsinoma ya da intraduktal karsinomlara kadar bir çok tümörlerde tanımlanmıştır.[44-46] Bu tümör, rozet yapıları içeren ya da içermeyen insüler patern, trabeküler patern, spindle hücreli ya da oatcell patern gibi karsinoidde tanımlanan gelişim paternlerine benzer paternler gösterir (Resim 27-45 ve 27-46). Bu hücreler immunhistoşimik olarak kromagranin, sinaptofizin, S100 ve nöron spesifik enolaz ile kuvvetli pozitif boyanır. Memeye metastaz yapan karsinoid tümörlerin ayırıcı tanısında, tümör içinde ya da çevresinde duktal karsinoma in situ odaklarının olup olmaması ve klinik bulgular yardımcı olur.

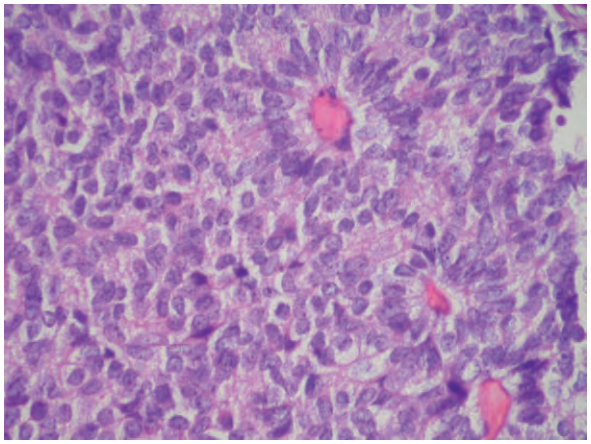
İNFLAMATUVAR MEME KARSİNOMU

İnflamatuvar meme karsinomu, meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur.[47] Hastaların çoğu postmenopozal ve 50 yaş üzerindedir. Derma lenfatiklerinin tümör hücreleri tarafından tutulması nedeni ile oluşan lenfatik obtrüksiyon sonucu, lenfatik drenajın yeterli olamamasına bağlı yaygın cilt ödemi gelişir (Resim 27-47 ve 27-48). Bu da klinik olarak meme derisinde portakal kabuğu görünümü (peau d'orange) olarak yansır. Memede kızarıklık, gerginlik ve meme derisinde kalınlaşma vardır.[48] Olguların çoğunda klinik özellikler ile derma lenfatiklerinin tutuluşu gibi patolojik bulgular uyumludur. İnflamatuvar karsinomun kesin patolojik tanısı dermal lenfatiklerin tümör hücreleri tarafından tutulmasıdır.[49,50]

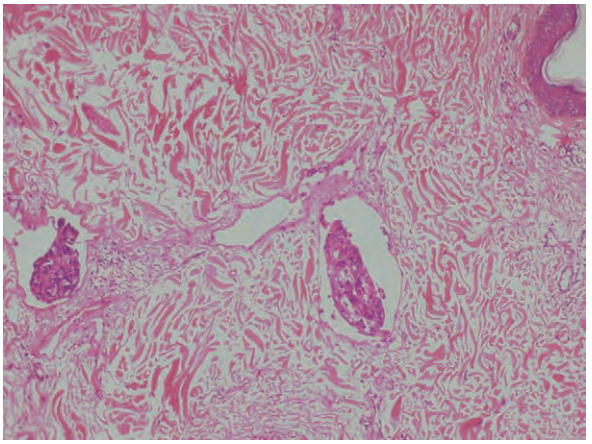
METAPLASTİK KARSİNOM

Metaplastik karsinom iğ hücreli, skuamöz, kondroid veya osseöz alanlar ile adenokarsinom alanlarının karışımı ile karakterli heterojen bir tümör grubudur.[51-53]

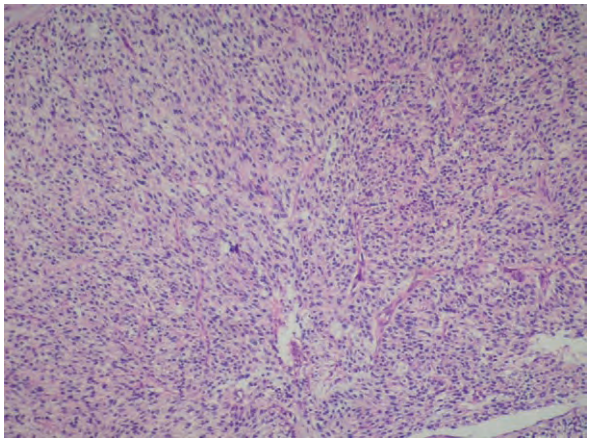
- Skuamöz karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- İğ hücre metaplazili adenokarsinom
- Kondroid diferansiyasyon gösteren karsinom
- Osseöz diferansiyasyon gösteren karsinom



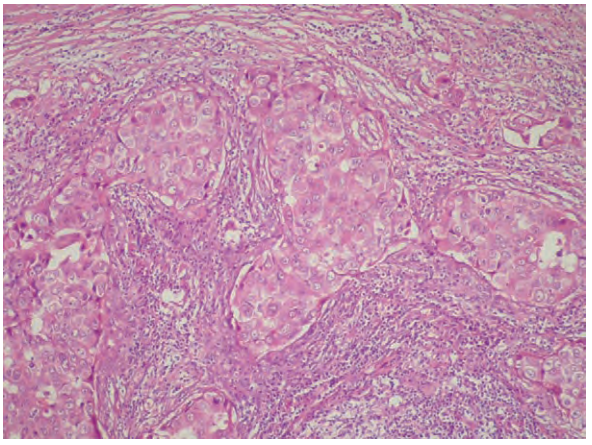
Resim 27-46: Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme karsinomu rozet yapıları H&Ex400.



Resim 27-48: İnflamatuvar meme karsinomu lenfatik tümör embolüsleri H&Ex200.



Resim 27-49: Metaplastik meme karsinomu iğsi hücre metaplisi H&Ex100.



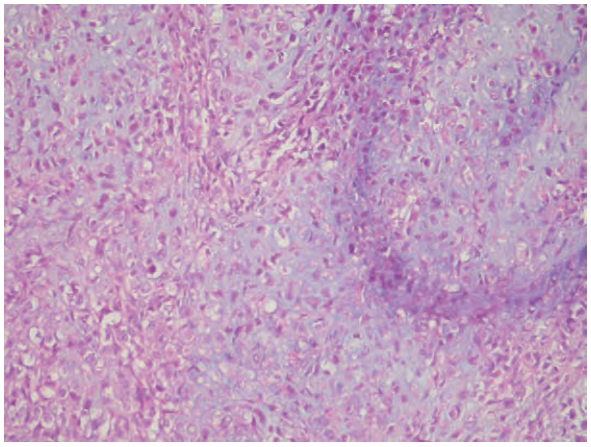
Resim 27-51: Apokrin meme karsinomu H&Ex200.

Primer skuamöz karsinom oldukça nadirdir ve meme karsinomlarının %1'inden daha azını oluşturur. Genellikle iyi sınırlı, kistik tümörlerdir ve bazen düzensiz sınırlı olabilirler. Mikroskopik olarak skuamöz hücreler, keratinize büyük hücreler, akantolitik iğsi hücreler veya bu hücrelerin kombinasyonları şeklinde görülebilir (Resim 27-49 ve 50). İnterselüler köprüler, keratin inciler, keratohiyalin granüller ve yaygın nekroz alanları görülür. Skuamöz karsinom içinde iğsi hücre metaplazi miktarları oldukça değişkendir. Bazen ödemli ve spongiotik alanlar vasküler tümörleri anımsatabilir.[54-56]

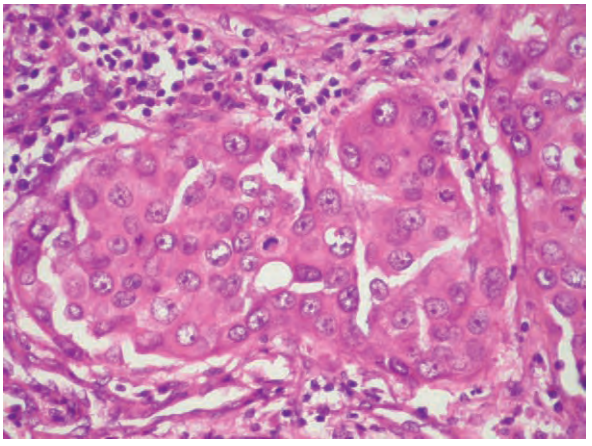
APOKRİN KARSİNOM

Bu tümör meme kanserlerinin %0,3-0,4'ünü oluşturur. Bol granüler eosinofilik sitoplazmalı, santral ya da eksantrik yerleşmiş, yuvarlak nukleuslu, genellikle belirgin nukleolus ve belirgin hücre sınırları ile karakterizedir. GCDFP-15 apokrin karsinomda pozitiftir. Ancak, apokrin hücreler için spesifik değildir. Bu işaretleyici, bir çalışmada apokrin diferansiyasyon özelliklerini taşıyan tümörlerin %75'inde pozitif reaksiyon verirken, apokrin özellik göstermeyen (nonapokrin) tümörlerin %23'ünde pozitif reaksiyon vermiştir.[57,58]

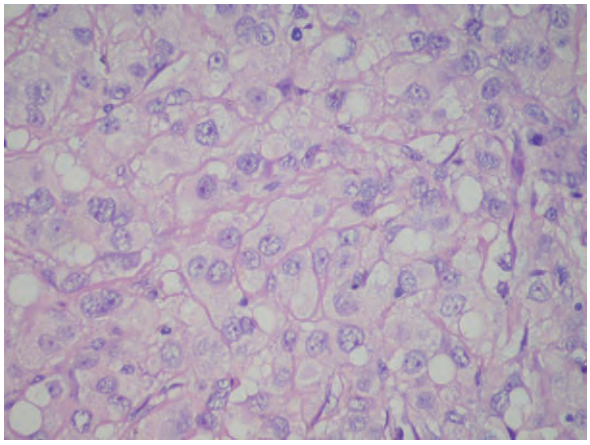
Apokrin karsinom genellikle 2cm (0,5-5cm) çaptadır. Makroskopik olarak genellikle invaziv duktal karsinomdan ayırt edilemez. Bazen kesit yüzü kahverengiden, açık ten rengine kadar değişen, iyi tanımlanmış kitleler ya da kistik lezyonlar şeklinde görülebilir. Apokrin karsinom, apokrin kistten gelişebilir, sıklıkla tümör hücreleri büyük ve bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Sitoplazmada PAS pozitif, diastaza dirençli glikolipidler gösterilmiştir.[59,60] Nukleuslar santral ya da eksantrik yerleşmiş yuvarlak ve veziküler olup, belirgin eozinofilik nukleolus içerirler (Resim 27-51 ve 27-52). Nukleolus belirginliği ya da apokrin hücredeki atipi, bu tümör için malignite kriterleri olarak kullanılmaz. İntraduktal apokrin karsinomların büyük bir bölümü yüksek dereceli ve komedo tiptedir. Onkositik karsinomlardan ayırıcı tanısının yapılması gerekir. GCDFP-15 onkositik karsinomlarda negatif, apokrin karsinomlarda pozitiftir.



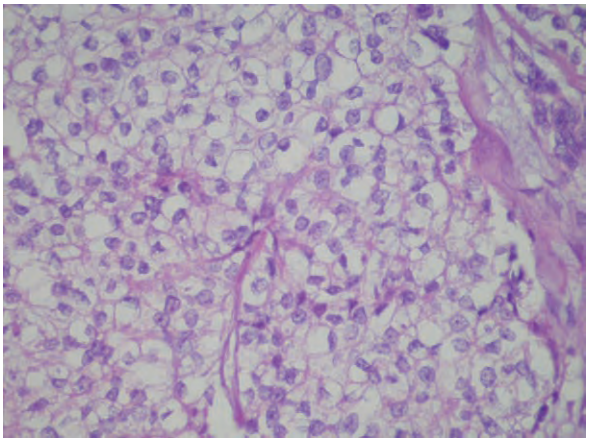
Resim 27-50: Metaplastik meme karsinomu kondroid diferansiyasyon H&Ex200.



Resim 27-52: Apokrin meme karsinomu geniş asidofil sitoplazmalı tümör hücreleri H&Ex400.



Resim 27-53: Histiositoid karsinom geniş soluk sitoplazmalı tümör hücreleri H&Ex400.



Resim 27-55: Lipidden zengin meme karsinomu H&Ex200.

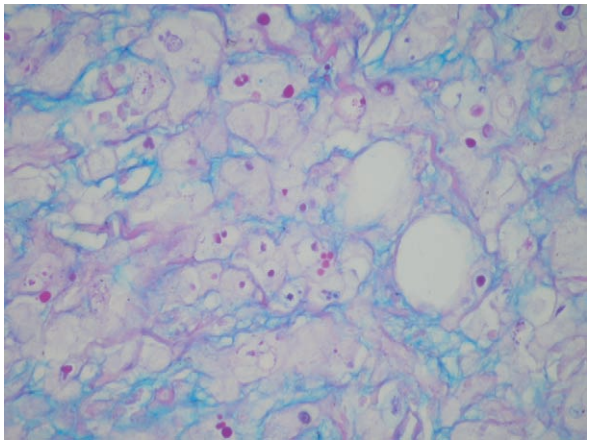
HİSTİOSİTOİD KARSİNOM

Bazı araştırıcılar histiositoid karsinomun invaziv lobuler karsinomun bir varyantı olduğuna inanırlar.[61] Prolifere olan hücreler bol, soluk ve vakuollü sitoplazmaya sahiptir. Lobuler karsinoma in situ alanlarının varlığı ve invaziv paternin 'indian filling' ya da 'targetoid' gelişim şeklinde olması, lobuler orjini desteklemektedir.[62]

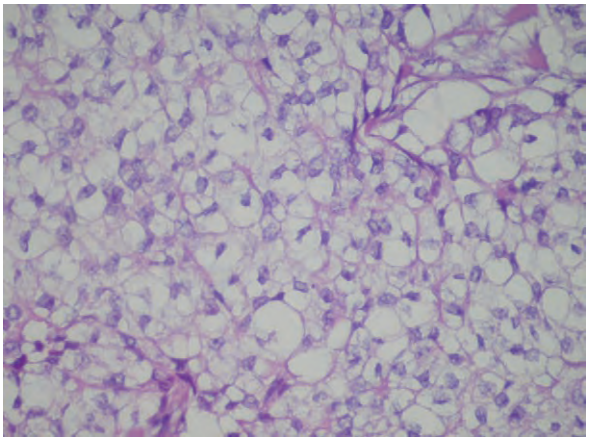
Histiositoid karsinomdaki nukleuslar, apokrin karsinom ile kıyaslandığında küçüktür; yoğun kromatine sahiptir ve nukleolusları belirgin değildir. İntrastoplazmik vakuollerde mukus varlığı ve lipidin yokluğu, bu tümörleri lipidden zengin karsinomlardan ayırt etmede yardımcı olur (Resim 27-53 ve 27-54). Bazen histiositoid karsinom bol miktarda intrastoplazmik ve ekstrasellüler mukus içerebilir. Bu görünümü ile kolloid karsinoma benzer fakat histiositoid hücre populasyonunu unutmamak gerekir. Bu varyantı özellikle inflamatuvar proçesten ayırt etmek zordur. İnvaziv histiositoid karsinom hücrelerini, apokrin hücrelerden, granüler hücrelerden, ksantamatöz lezyonlardan ve inflamatuvar lezyonlardan ayırt etmek zor olabilir.[63] Granüler hücreler S-100 proteini ile pozitif immun reaksiyon verir ve ksantoma hücreleri de müsin içermez.

LİPİDDEN ZENGİN KARSİNOM

Genellikle iyi sınırlı tümörlerdir. Lipidden zengin karsinom nötral lipid içeren, bol köpüklü sitoplazmaya ve belirgin nukleolus barındıran yuvarlak nukleusa sahip büyük hücrelerden oluşmuştur (Resim 27-55 ve 27-56). Nötral lipidlerden en az %80'i histoşimik olarak gösterilebilir. Bu tümör hücreleri müsin içermezler. Hem duktal hem de lobuler karsinoma in situ bu tümörün invaziv paterni ile bir arada görülebilir. Lipid sekrete eden karsinomlar histiositoid tipten daha büyük nükleer pleomorfizme ve daha fazla köpüklü sitoplazmaya sahiptir.[64] Meme karsinomlarında intrasitoplazmik lipid birikimi nadir değildir ve diğer tip meme karsinomlarında da görülebilir. Meme kanserleri "oil-red O" ile boyandığında %75-87 oranında hafif derecede boyanma olduğu gösterilmiştir.



Resim 27-54: Histiositoid karsinom intrasitoplazmik mukopolisakkarit pozitifliği PAS+ABx400.



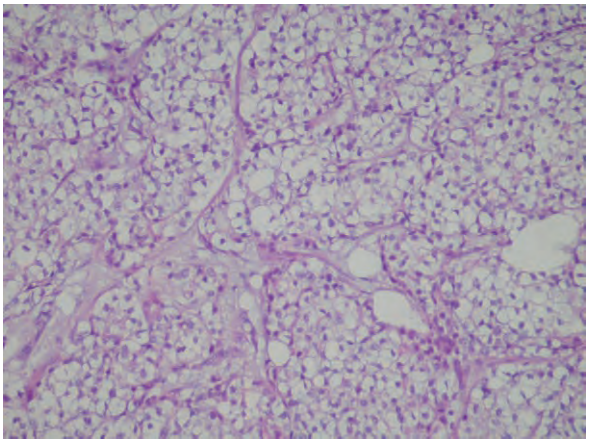
Resim 27-56: Lipidden zengin meme karsinomu berrak sitoplazmalı tümör hücreleri H&Ex200.

Bu tümörün lipidden zengin karsinom olarak değerlendirilebilmesi için neoplastik hücreleri %80-100'ünün bol miktarda intrasitoplazmik lipid içermesi gerekmektedir.[65]

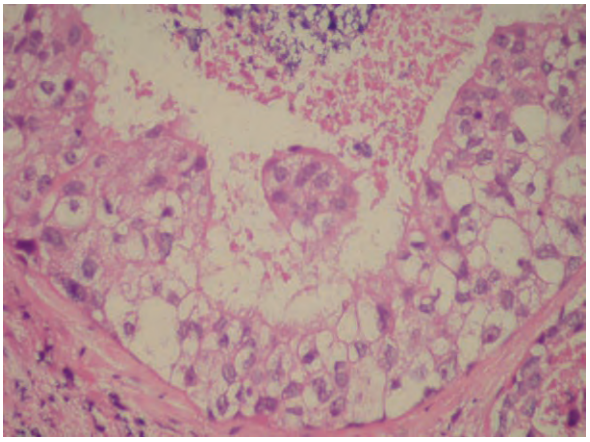
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM (GLİKOJENDEN ZENGİN KARSİNOM)

Meme kanserlerinin %1-3'ünü oluşturur. Ortalama 57 yaş civarında görülür. Bu tümörler ya solid-tubulokistik ya da papiller gelişim paterni ile karakterlidir. Hücreler bol şeffaf sitoplazmalı, kolumnar ya da poligonaldir. Nukleuslar genellikle santralde yerleşmiştir (Resim 27-57'den 27-59'a kadar). Tümörlerin yaklaşık %90'ında, geniş granüler stoplazmada PAS pozitif (+), diastaza dirençsiz materyal gösterilir.[66]Palpabl meme kitlesi olan kadınlarda meme derisinde ve meme başında çekilmeler görülebilir. Tümör 1-8 cm arasında çapa sahip olabilir.

Mikroskopik olarak genellikle solid ya da kordonlar oluşturur tarzda hücre proliferasyonu ile karakterlidir. Ancak bazen papiller yapılar, nadiren de tubuler gelişim paterni içerebilir. Tümör hücreleri ya değişik hacimlerde kümeler oluşturur ve bunlar iyi sınırlı olarak tanımlanmıştır ya da tipik infiltrasyon paterni gösterirler. Neoplastik hücrelerin şeffaf sitoplazmaları glikojen içerir, müsin ve lipid içermez. Hiperkromatik özellikteki nukleus oval, yuvarlak veya düzensiz şekilde olabilir. Santral ya da ekzantrik lokalizasyon gösterir.[67,68] Prognoz İnvaziv duktal karsinom kadar agresiftir, hatta bazen daha agressif olması mümkündür. Beş yıllık sağkalım glikojenden zengin karsinoma sahip olgularda %33, diğer invaziv meme karsinomlu olgularda %56'dır.



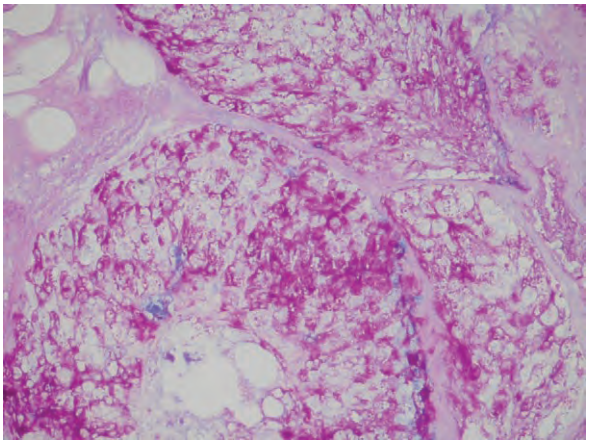
Resim 27-57: Glikojenden zengin meme karsinomu H&Ex100.



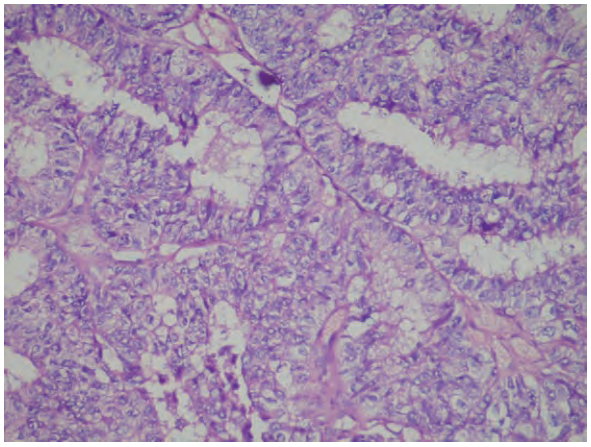
Resim 27-58: Glikojenden zengin meme karsinomu berrak sitoplazmalı tümör hücreleri, nekroz, mikrokalsifikasyon H&Ex400.

SEKRETUVAR KARSİNOM

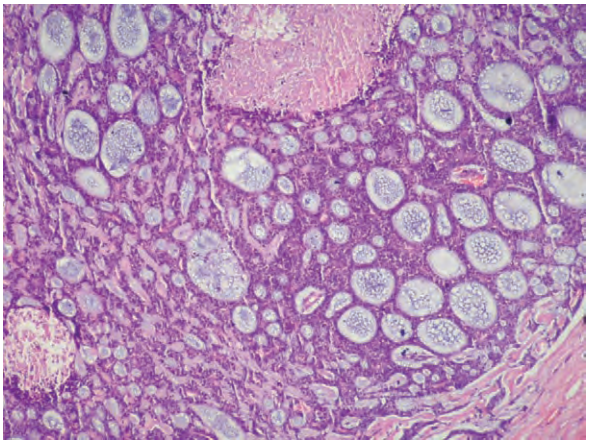
Daha çok genç kadınlarda görülür. Hastaların %60'ından fazlası 20 yaşın üzerindedir. Ortalama görülme yaşı 25'tir. Lezyon genellikle iyi sınırlı, sert ve düzgün yüzeyli olup sıklıkla fibroadenoma benzer. Bazen kenarları infiltrativ olabilir. Kesit yüzü gri-beyazdan açık kahverengiye kadar değişir. Sekretuvar karsinom bol miktarda ekstrasellüler ve intrasellüler sekretuvar materyalin varlığı ile karakterizedir (Resim 27-60). Bu tümör gebelik ve laktasyonda izlenen sekretuar aktiviteli hücreler benzer şekilde, geniş, soluk sitoplazmalı hafif pleomorfizm gösteren hürelerin oluşturduğu glandüler yapılardan oluşmaktadır.[69,70] Neoplastik hücreler önemli atipi ve mitotik aktiviteden yoksundur. Nukleus küçük, yuvarlak ya da ovaldir ve genellikle nukleolus seçilmez. Tümör hücrelerinin yoğun proliferasyonu ile solid kitleler oluşabilir, bunları fibröz septalar ayırabilir ve çevreye doğru ekspansif gelişimi nedeni ile makroskopik olarak fibroadenom görünümünde olabilirler. Hücre sitoplazmasında ve glandların lümeninde PAS pozitif, diastaza dirençli, Alcian blue ve



Resim 27-59: Glikojenden zengin meme karsinomu intrasitoplazmik glikojen pozitifliği PAS+ABx400.



Resim 27-60: Sekretuvar karsinom intraluminal apikal sekret salgılayan tümör hücreleri H&Ex200.



Resim 27-62: Adenoid kistik karsinom mikrokist yapıları ve tümör nekrozu H&Ex100.

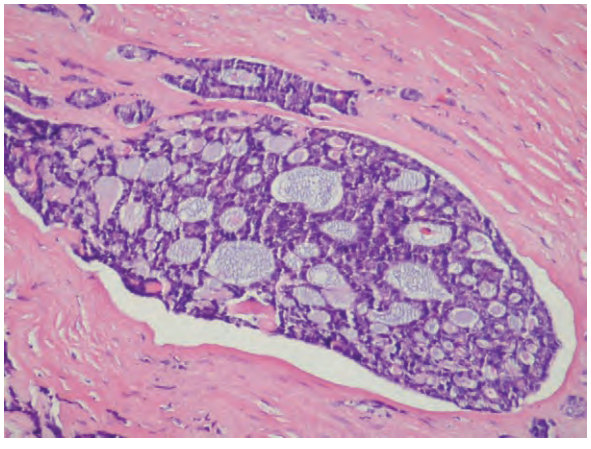
Muci Carmine ile pozitif boyanan sekretuvar materyal bulunur. Tümör hücrelerinde S100 ve CEA pozitiftir. Sekretuvar karsinom juvenil papillomatozisten gelişebilir ve İnvaziv alanlar yanı sıra intraduktal karsinom alanları da görülebilir. Gebe kadınların duktal karsinomları ile karıştırılmamalıdır.[71]

ADENOİD KİSTİK KARSİNOM

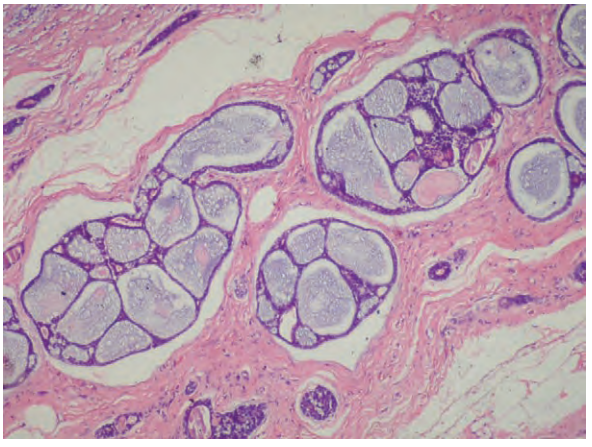
Memede oldukça nadir görülen bu tümör, meme kanserlerinin %0,1-0,2'sini oluşturmaktadır. Farklı histolojik görünüme ve oldukça iyi prognoza sahip özel bir meme tümörüdür. Sıklıkla tükrük bezlerinde görülen tümöre büyük benzerlik gösterir. Tükrük bezinde tanımlanan agresif davranışların aksine memede mükemmel bir prognoza sahiptir.[72] Makroskopik olarak iyi seçilen bir sınıra sahip, 1-5 cm çapa ulaşabilen tümörlerdir. Kesit yüzü grisarı renkli olup, bazen kesit yüzünde kistik alanlar görülebilir ancak sık değildir. Karakteristik kribriform görünümde invaziv bir meme karsinomudur. Bu tümörler tükrük bezinde görülen adenoid kistik karsinoma ve silendroma benzer. İnvaziv duktal karsinomdan daha iyi prognoza sahiptir. Kribriform karsinomdan ayırt edilmesi gerekmektdir. Histolojisinde miyoepitelyal ve epitelyal olmak üzere iki tip hücre vardır. Predominant olan bazaloid hücreler ve daha az parlak eosinofilik stoplazmalı hücreler görülür. Tümör hücreleri iyi sınırlandırılımış yuvalar, adalar ve kordon benzeri dizilimler gösterir. Bu hücreler ayrıca kribriform, tubuler, trabeküler ve solid paternler oluşturur (Resim 27-61'den 27-64'e kadar). Yaklaşık adenoid kistik karsinomların %15'inde üçüncü bir hücre tipi olarak sebaseöz hücreler bulunmaktadır. Bazofilik hücreler actin, p63 ve S100 pozitif, eosinofilik hücreler sitokeratin pozitiftir.[73]

OSTEOKLASTİK DEV HÜCRELİ MEME KARSİNOMU

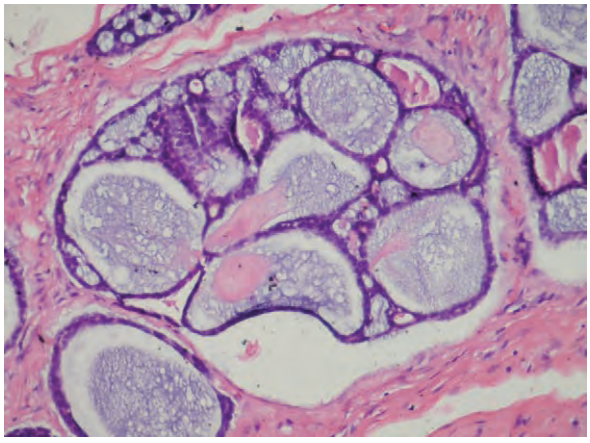
Genellikle üst dış kadranda lokalize, iyi sınırlı tümörlerdir. Bu özelliği nedeni ile yanlışlıkla benign lezyon ola-



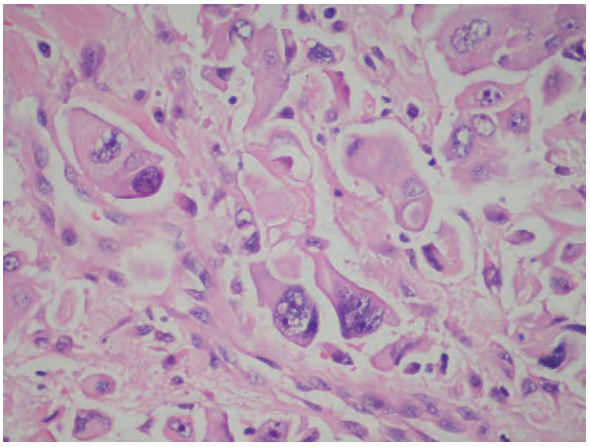
Resim 27-61: Adenoid kistik karsinom kribriform benzeri yapı H&Ex100.



Resim 27-63: Adenoid kistik karsinom intraluminal sekret H&Ex100.



Resim 27-64: Adenoid kistik karsinom H&Ex200.

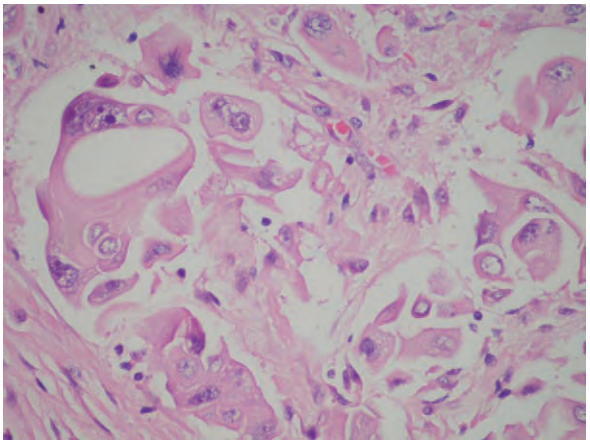


Resim 27-66: Koriyokarsinomatöz özellikli meme karsinomu nükleer pleomorfizm H&Ex400.

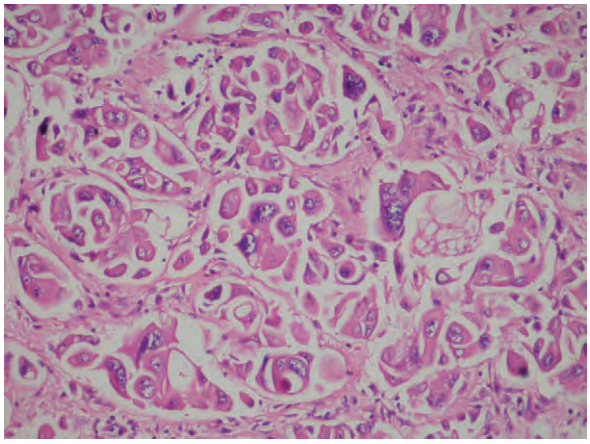
rak düşünülmektedir. Mikroskopik olarak bu neoplazmların histolojisi çoğunlukla İnvaziv duktal karsinomdur. Daha az olarak kribriform karsinom, lobuler karsinom, metaplastik karsinom, papiller karsinom, müsinöz karsinom ya da skuamöz karsinom özel tiplerinden biri de olabilir. Tümör hücre gruplarını çevreleyen stromada histiyosit kökenli olduğu ispatlanmış osteoklastik dev hücrelerinin görülmesi en önemli histolojik bulgudur. Stroma fibroblastik, reaktif ve damardan zengindir. Damar dışına çıkmış eritrosit, lenfosit ve hemosiderin yüklü makrofajlar görülebilir.

KORİOKARSİNAMATÖZ ÖZELLİKLİ MEME KARSİNOMU

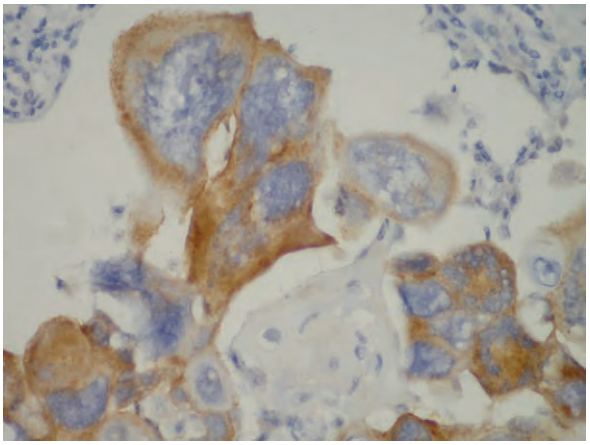
Meme karsinomlarının insan korionik gonadotropin (HCG), adrenokortikotropik hormon (ACTH), plasental laktojen ve norepinefrin gibi değişik hormonları üretme kabiliyetleri vardır. Makroskopik olarak koriyokarsinoma benzer alanlar mevcuttur. Sinsityotrofoblastik tip dev hücreler bol miktarda görülebilir (Resim 27-65'ten 27-



Resim 27-67: Koriyokarsinomatöz özellikli meme karsinomu multinükleer sinsityal tümör hücreleri H&Ex400.



Resim 27-65: Koriyokarsinomatöz özellikli meme karsinomu sinsityotrofoblastik tümör hücreleri H&Ex200.



Resim 27-68: Koriyokarsinomatöz özellikli meme karsinomu human chorıonic gonadotropin pozitifliği HCGx400.

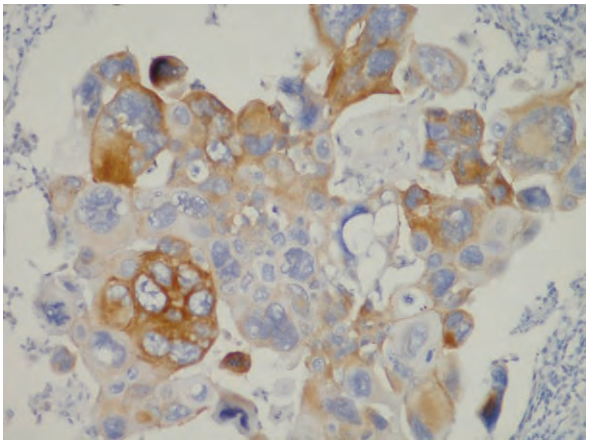
70'e kadar). Tümör hücrelerinde HCG ve sitokeratin pozitiftir.[74]

METASTATİK MEME KARSİNOMLARI

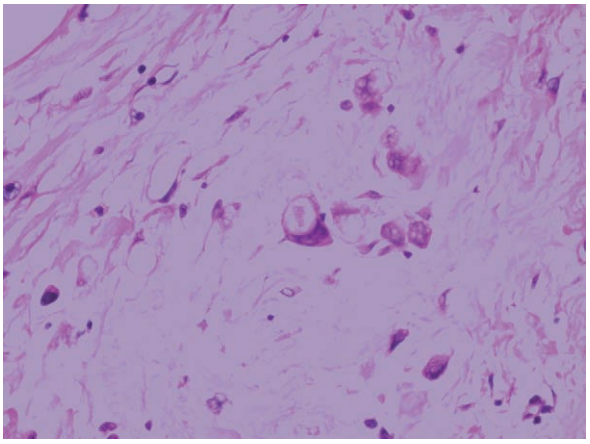
Memeye en sık metastaz yapan kontralateral meme karsinomudur. Erkeklerde en yaygın prostat adenokarsinomu memeye metastaz yapar. Bunlar dışında sırası ile lenfomalar, malign melanom, akciğer karsinomları, over karsinomları, gastrointesitinal sistem tümörleri, mide karsinomları, serviks ve endometriyum karsinomları metastaz yapar (Resim 27-71).[75-77] Daha nadir olarak da farenks, böbrek ve tiroid karsinom metastazları görülebilir.

İNVAZİV LOBÜLER KARSİNOM

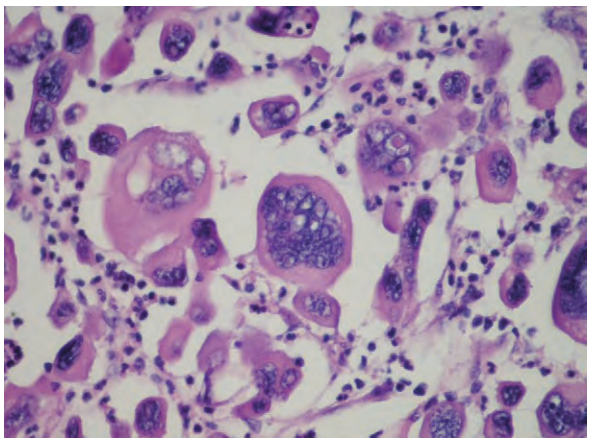
Küçük hücrelerin lineer büyüme paterni şeklinde karakterize olan invaziv lobüler karsinom (ILC), tüm invaziv meme kanserlerinin %0,7-14'ünü oluşturmaktadır.[78] ILC, 26-86 yaşları arasında görülür ve ortalama yaş 45-57'dir. 35 yaş altındaki kadınlarda görülen meme kanserlerinin %2'si, 75 yaş üstünde ise %11'ini oluşturur. Diğer meme kanseri tiplerinde olduğu gibi, kadınların büyük çoğunluğunda palpabl kitle mevcuttur. Daha geniş tümörler üzerindeki deriye infiltre olabilir veya meme başı retrakte olabilir. İlginç olanı, ILC, Paget hastalığı ile birlikte görülmez. Selüler infiltratın diffüz büyüme paterni nedeniyle iyi sınırlı bir kitle oluşturmadığından, bazı lobüler karsinomların saptanması güç olabilir. Bazen lezyonlar klinik olarak dansite gösteren bir alan olarak palpe edilebilir, ancak, mamografik olarak görüntülenemeyebilir. Mamografik incelemedeki diğer engeller: kalsifikasyon yokluğu, sınırlarının belirgin olmayışı ve multifokalitedir. Vakaların %6-28'i bilateraldir. Sonradan kontrlateral karsinom gelişimi vakaların %9-14'ünde gözlenir, bunların %50'si invazivdir.[79]



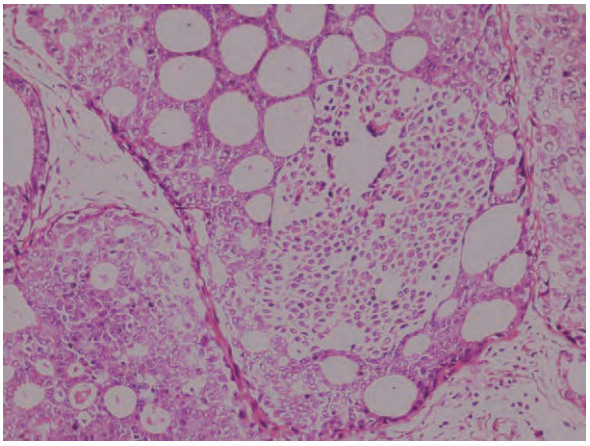
Resim 27-70: Koriokarsinomatöz özellikli meme karsinomu human chorıonic gonadotropin pozitifliği HCGx400.



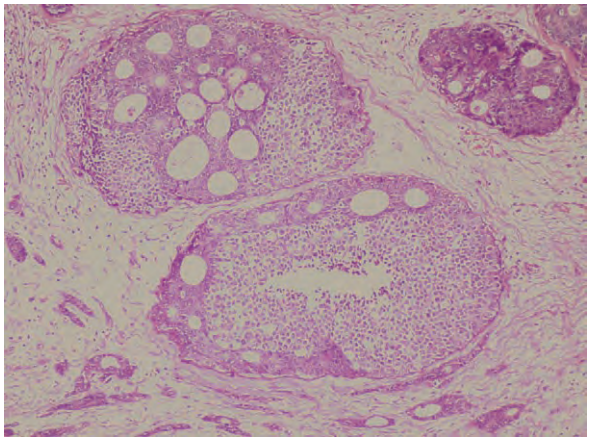
Resim 27-71: Mide taşlı yüzük hücreli karsinom meme metastazı H&Ex400.



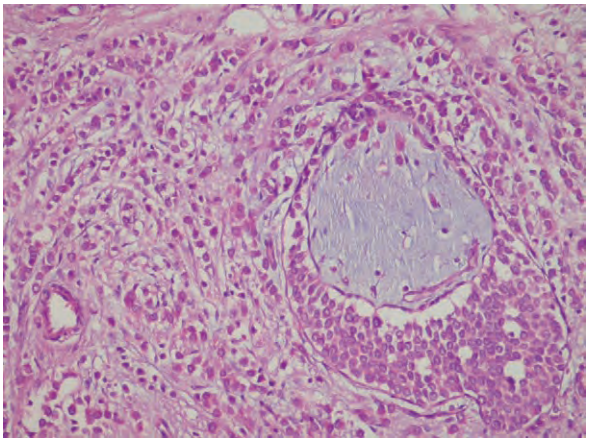
Resim 27-69: Koriokarsinomatöz özellikli meme karsinomu multinükleer sinsityal tümör hücreleri H&Ex400.



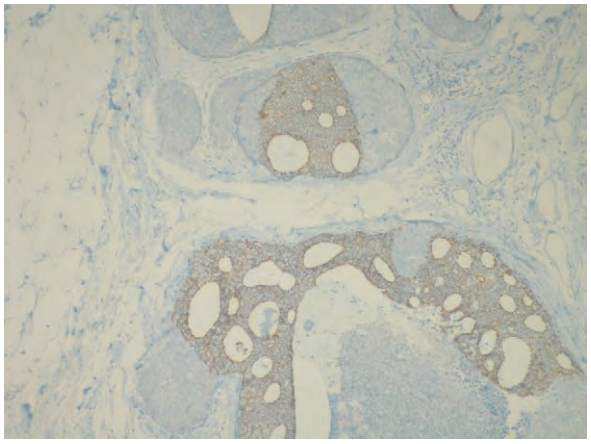
Resim 27-72: Lobüler karsinoma insitu ve duktal karsinoma insitu birlikteliği H&Ex200.



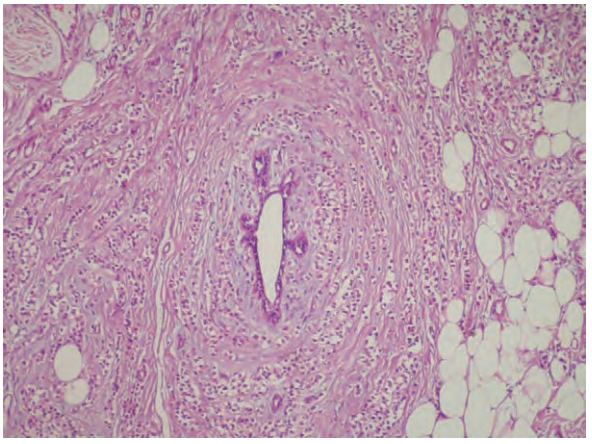
Resim 27-73: Lobüler karsinoma insitu ve duktal karsinoma insitu birlikteliği H&Ex100.



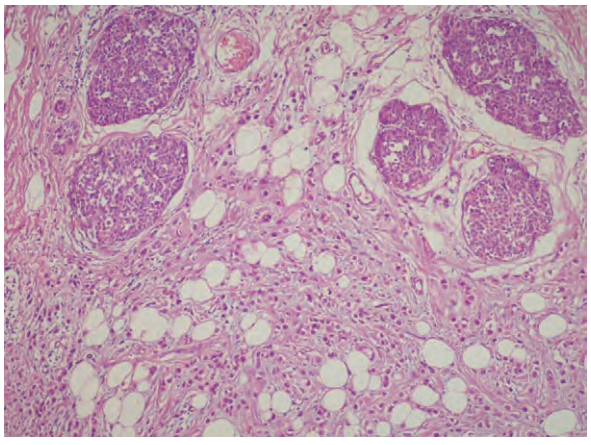
Resim 27-76: İnvaziv lobüler karsinom pagetoid yayılım H&Ex200.



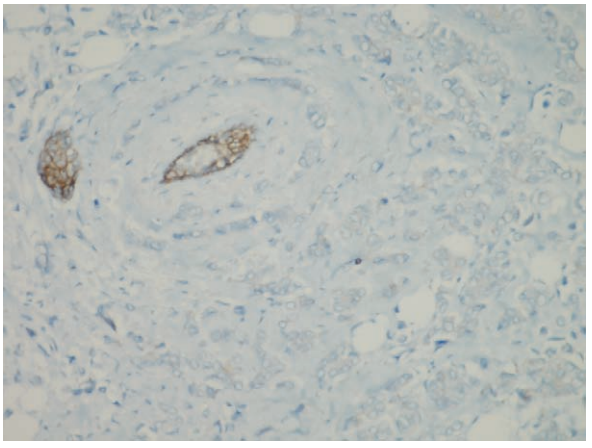
Resim 27-74: Lobüler karsinoma insitu ve duktal karsinoma insitu birlikteliği E-cadherin x200.



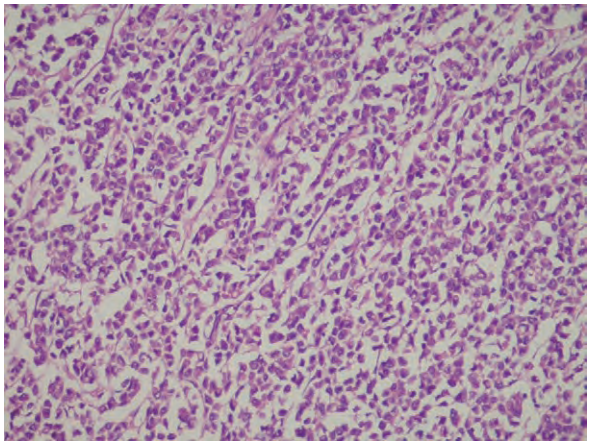
Resim 27-77: İnvaziv lobüler karsinom non-neoplastik duktus çevresi targetoid patern H&Ex100.



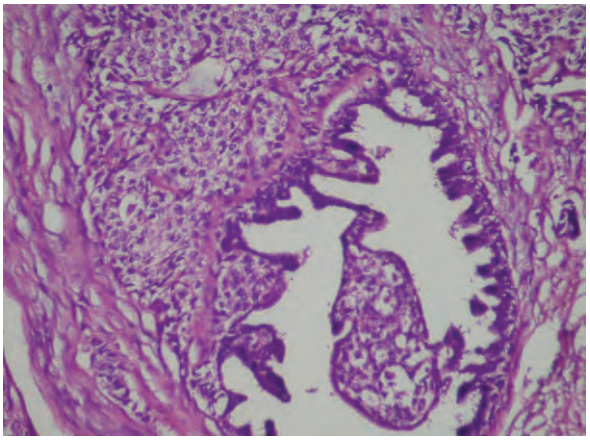
Resim 27-75: İnvaziv lobüler karsinom ve lobüler karsinoma insitu H&Ex100.



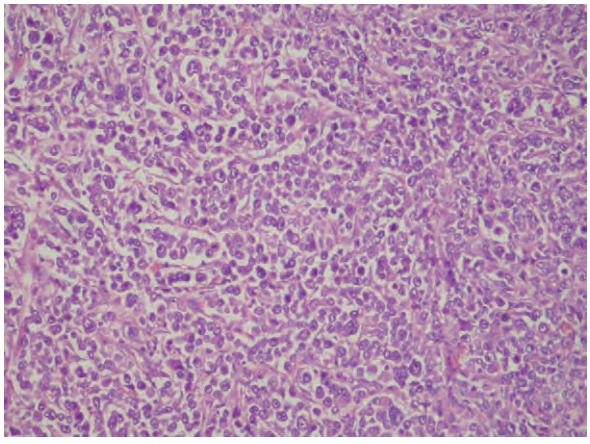
Resim 27-78: İnvaziv lobüler karsinom E-Cadherin negatif tümör hücreleri immunhistokimya x200.



Resim 27-79: İnvaziv lobüler karsinom alveoler patern H&Ex200.

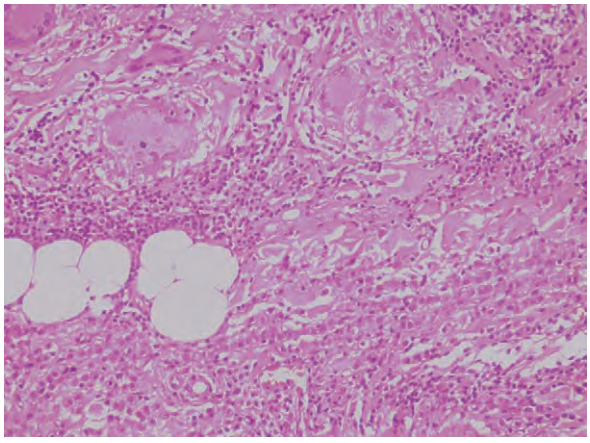


Resim 27-82: İnvaziv lobüler karsinom ve intraduktal papillomda pagetoid yayılım H&Ex200.

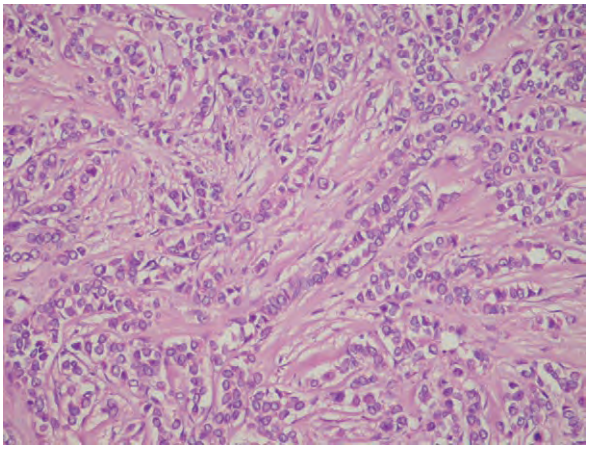


Resim 27-80: İnvaziv lobüler karsinom solid patern H&Ex200.

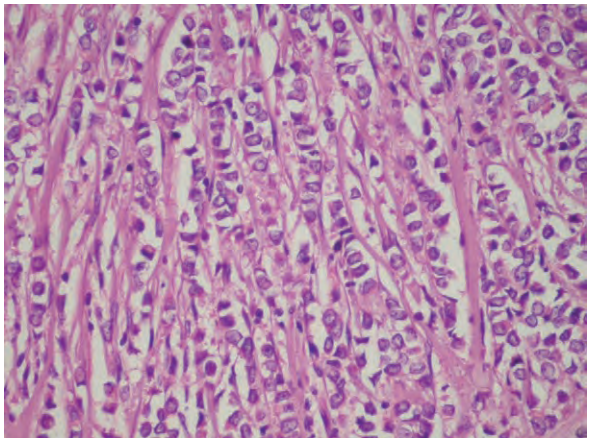
Makroskopik olarak; düzensiz, infiltre veya iyi sınırlı bir kitle şeklinde görülmesinin yanısıra, lezyon bazen çıplak gözle görülemeyebilir. Mikroskobik olarak ise, klasik patern; koheziv ve genellikle küçük hücrelerin stromayı diffüz olarak infiltrasyonu ile karakterlidir (Resim 27-72'den 27-80'e kadar). Tümör hücreleri, yuvarlak, çentikli veya ovoid nukleuslu, dar sitoplazmalı, intrasitoplazmik lümen barındırabilen hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri, meme stromasını diffüz bir şekilde infiltre eder, normal yapıları ortadan kaldırır ve duktusların çevresinde girdapvari(targetoid) büyüme paterni gösterir.[80] ILC'un sonradan tanımlanan diğer paternleri ise solid, alveoler, pleomorfik ve bunların karışımından oluşan mikst paterndir. Bu paternlerde %40-60 oranında lenf nodu metastazı ile birliktelik tanımlanmıştır. Solid patern, birbirine yakın yerleşimli hücrelerin oluşturduğu geniş kümeler veya ince vasküler trabeküllerle birbirinden ayrılmış geniş trabeküllerden oluşur. Alveoler patern, benzer hücrelerin oluşturduğu, 20 veya daha fazla hücrenin bir araya gelerek, arala-



Resim 27-81: İnvaziv lobüler karsinom ve idiyopatik granülomatöz mastit H&Ex100.



Resim 27-83: Pleomorfik invaziv lobüler karsinom H&Ex200.



Resim 27-84: Pleomorfik invaziv lobüler karsinom indian field patern H&Ex400.

rında az miktarda stroma ile birbirinden ayrılmış adalar şeklindedir. Pleomorfik patern nükleer grade III olarak değerlendirilen, pleomorfik nükleus ve belirgin nükleer atipi ile karekterlidir (Resim 27-83 ve 27-84).[81,82] Prognozu daha kötü olan bu grupta hormon reseptör negatifliği, c-erbB-2 over ekspresyonu ve e-cadherin pozitifliği gösterilebilmektedir.[83,84] Mikst tip, bu paternlerin karışımıdır. Tubulolobüler patternde, "İndian file" şeklinde hücre kordonları ile bunun etrafında birbirine yakın ve sık şekilde tubuler yapılar mevcuttur. Çoğu araştırıcı, tubul formasyonu gösteren tümörleri lobüler karsinom varyantı olarak kabul etmemektedir.[85] Tümör, hem duktal hem lobüler karsinom invazyonu şeklinde düşünülebilir.[86]

Ayırıcı Tanı

ILC'un tüm varyantları, özellikle solid varyant, lenfomayı taklit eder ve küçük büyültmede çoğu zaman yanıltabilir. Problem, doku fiksasyonu suboptimal olduğunda daha da karışabilir. Müsikarmen, PAS-AB veya her ikisi, intrasitoplazmik lümen varlığını ortaya koymada yardımcıdır. İntrasitoplazmik lümen varlığının gösterilmesi, karsinomu lenfomadan ayırmada önemlidir. İntrasitoplazmik lümen varlığı ILC için spesifik değildir, invaziv duktal karsinomlarda da intrastoplazmik lümen görülebilir. İntrasitoplazmik lümeni olan hücreler az sayıda veya yoksa, sitokeratin ve leukocyte-common antigen (LCA), neoplastik hücrelerin natürünü belirler. Lenfomalarda LCA (+), sitokeratin (-); karsinomlarda ise sitokeratin (+), LCA (-) 'dir.[9] Östrojen reseptörü LCIS'da %60-90 pozitiftir, progesteron reseptörü ise biraz daha düşük düzeylerde pozitiftir. Meme kanserinde kötü prognozu gösteren c-erbB-2 ve p53 duktal karsinoma in situ'lardan farklı olarak LCIS'da nadiren eksprese edilir. Epiteliyal adezyon molekülü olan E-Cadherin duktal karsinoma in situ ve invaziv duktal karsinomlarda yaygın olarak bulunmasına karşın, atipik lobuler hiperplazi, LCIS ve ILC'da nadiren pozitiftir.[87]

ILC; subkapsüller veya medüller sinüste toplandığında, metastatik odaktaki histiyositlerle karışır. Tümör hücrelerinin tabaka tarzında toplanması ve lenf nodu yapısının distorsiyonu, doğru tanı koymamızı kolaylaştırır. Ayırım zor olduğunda, müsin veya sitokeratin sorunu çözebilir.

ILC'un metastatik paterni, invaziv duktal karsinomun iskelet, visseral, serozal ve retroperitoneal metastazlarından farklıdır.Santral sinir sisteminde ILC metastazı meninks tutuluşu şeklindeyken, invaziv duktal karsinom, parankimal depozitler şeklinde metastaz yapar.[88,89] Meme kanserlerinin en sık metastaz yeri kemik iliğidir. Over ve uterusa metastazlar ise aynı özelliktedir. Endometriyumdaki metastazlar kanamaya neden olur. Ama hücrelerin küçük boyutu ve diffüz infiltrasyon paterni nedeniyle kolaylıkla gözden kaçabilir.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd edi. Stamford Connecticut, Appleton-Lange, 1999, pp.373-436.
2. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 3.edi. Wolters Klower/Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2009, pp.385-774.
3. Dalton LW, Page DL, Dupont WD. Histologic grading of breast carcinoma. A reproducibility study. Cancer 1994;73 (11):2765-70.
4. Jing X, Kakudo K, Murakami M, Nakamura Y, Nakamura M, Yokoi T, et al. Intraductal spread of invasive breast carcinoma has a positive correlation with c-erb B-2 overexpression and vascular invasion. Cancer 1999;86(3):439-48.
5. Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. Cancer 2002;94(5):1383-90.
6. Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AH, Ellis IO, Elston CW, et.al.Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. Am J Surg Pathol 2003;27(1):11-5.
7. Beser AR, Tuzlali S, Guzey D, Dolek Guler S, Hacihanefioglu S, Dalay N. HER-2, TOP2A and chromosome 17 alterations in breast cancer. Pathol Oncol Res 2007;13(3):180-5.
8. Sahin AA, Ro J, Ro JY, Blick MB, el-Naggar AK, Ordonez NG, et al. Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. Cancer 1991;68(3):549-57.
9. Idirisinghe PK, Thike AA, Cheok PY, Tse GM, Lui PC, Fook-Chong S,et al. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer. Pathologic correlations and clinical significance. Am J Clin Pathol 2010;133(3):416-29.
10. Pratt MA, Tibbo E, Robertson SJ, Jansson D, Hurst K, Perez-Iratxeta C, et al.The canonical NF-kappaB pathway is required for formation of luminal mammary neoplasias and is activated in the mammary progenitor population. Oncogene 2009;28(30):2710-22.
11. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, et al. Specific morphological features predictive

for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. Histopathology 2006;49(1):22-34.
12. Dzierzanowski M, Melville KA, Barnes PJ, MacIntosh RF, Caines JS, Porter GA. Ductal carcinoma in situ in core biopsies containing invasive breast cancer: correlation with extensive intraductal component and lumpectomy margins. J Surg Oncol 2005;90(2):71-6.
13. Rosen PP, Kimmel M. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases: a follow-up study of 48 patients. Hum Pathol 1990;21(5):518-23.
14. Kemeny MM, Rivera DE, Terz JJ, Benfield JR. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. Am J Surg 1986;152(1):43-7.
15. Flotte TJ, Bell DA, Greco MA. Tubular carcinoma and sclerosing adenosis: the use of basal lamina as a differential feature. Am J Surg Pathol 1980;4(1):75-7.
16. Eusebi V, Betts CM, Bussolati G. Tubular carcinoma: a variant of secretory breast carcinoma. Histopathology 1979;3(5):407-19.
17. Eusebi V, Foschini MP, Betts CM, Gherardi G, Millis RR, Bussolati G, et al. Microglandular adenosis, apocrine adenosis, and tubular carcinoma of the breast. An immunohistochemical comparison. Am J Surg Pathol 1993;17(2):99-109.
18. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. Histopathology 1983;7(4):525-36.
19. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. Hum Pathol 1990;21(3):333-8.
20. Marzullo F, Zito FA, Marzullo A, Labriola A, Schittulli F, Gargano G, et al. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast. A clinico-pathologic and immunohistochemical study of 5 cases. Eur J Gynaecol Oncol 1996;17(3):228-31.
21. Silverberg SG, Kay S, Chitale AR, Levitt SH. Colloid carcinoma of the breast. Am J Clin Pathol 1971;55(3):355-63.
22. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. Am J Surg Pathol 1994;18(7):702-11.
23. Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: a clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. Hum Pathol 1989;20(8):758-64.
24. Fentiman IS, Millis RR, Smith P, Ellul JP, Lampejo O. Mucoid breast carcinomas: histology and prognosis. Br J Cancer 1997;75(7):1061-5.
25. Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast: a study of 78 cases.Cancer 1977;39(4):1689-92.
26. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. Am J Clin Pathol 1980;73(3):313-22.
27. Hill CB, Yeh IT. Myoepithelial cell staining patterns of papillary breast lesions: from intraductal papillomas to invasive papillary carcinomas. Am J Clin Pathol. 2005;123(1):36-44.
28. Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry TS, Gown AM, Schnitt SJ. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. Am J Surg Pathol 2006;30(8):1002-7.
29. Nicolas MM, Wu Y, Middleton LP, Gilcrease MZ. Loss of myoepithelium is variable in solid papillary carcinoma of the breast. Histopathology 2007;51(5):657-65.
30. Rabban JT, Koerner FC, Lerwill MF. Solid papillary ductal carcinoma in situ versus usual ductal hyperplasia in the breast: a potentially difficult distinction resolved by cytokeratin 5/6. Hum Pathol 2006;37(7):787-93.
31. Nassar H, Qureshi H, Volkanadsay N, Visscher D. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas. Am J Surg Pathol 2006;30(4):501-7.
32. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. Am J Clin Pathol 1980;73(3):313-22.
33. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. Histopathology 2004;44(1):18-23.
34. Guo X, Chen L, Lang R, Fan Y, Zhang X, Fu L. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: association of pathologic features with lymph node metastasis. Am J Clin Pathol 2006;126(5):740-6.
35. Kim MJ, Gong G, Joo HJ, Ahn SH, Ro JY. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma component. Arch Pathol Lab Med 2005;129(10):1277-82.
36. Lee AH, Paish EC, Marchio C, Sapino A, Schmitt FC, Ellis IO, et al. The expression of Wilms' tumour-1 and Ca125 in invasive micropapillary carcinoma of the breast. Histopathology 2007;51(6):824-8.
37. Rapin V, Contesso G, Mouriesse H, Bertin F, Lacombe MJ, Piekarski JD, et al. Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. Cancer 1988 Jun 15;61(12):2503-10.
38. Bässler R, Dittmann AM, Dittrich M. Mononuclear stromal reactions in mammary carcinoma, with special reference to medullary carcinomas with a lymphoid infiltrate. Analysis of 108 cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1981;393(1):75-91.
39. Rubens JR, Lewandrowski KB, Kopans DB, Koerner FC, Hall DA, McCarthy KA. Medullary carcinoma of the breast. Overdiagnosis of a prognostically favorable neoplasm. Arch Surg 1990;125(5):601-4.
40. Rodríguez-Pinilla SM, Rodríguez-Gil Y, Moreno-Bueno G, Sarrió D, Martín-Guijarro Mdel C, et al. Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype: an immunohistochemical and gene amplification study. Am J Surg Pathol 2007;31(4):501-8.
41. Reinfuss M, Stelmach A, Mitus J, Rys J, Duda K. Typical medullary carcinoma of the breast: a clinical and pathological analysis of 52 cases. J Surg Oncol 1995;60(2):89-94.
42. Harris M, Lessells AM. The ultrastructure of medullary, atypical medullary and non-medullary carcinomas Histopathology 1986;10(4):405-14.
43. Raju U, Ma CK, Shaw A. Signet ring variant of lobular carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study. Mod Pathol 1993;6(5):516-20.

44. Miremadi A, Pinder SE, Lee AH, Bell JA, Paish EC, Wencyk P, et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. Histopathology 2002;40(3):215-22.
45. Sapino A, Papotti M, Pietribiasi F, Bussolati G. Diagnostic cytological features of neuroendocrine differentiated carcinoma of the breast. Virchows Arch 1998;433(3):217-22.
46. Rasmussen BB, Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Hou-Jensen K. Argyrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinomas. Relation to histopathologic and clinical factors. Am J Clin Pathol 1985;84(6):737-40.
47. Ellis DL, Teitelbaum SL. Inflammatory carcinoma of the breast. A pathologic definition. Cancer 1974;33(4):1045-7.
48. Robbins GF, Shah J, Rosen P, Chu F, Taylor J. Inflammatory carcinoma of the breast. Surg Clin North Am 1974;54(4):801-10.
49. Chevallier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P, Graic Y. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. Cancer 1987;60(4):897-902.
50. Moore MP, Ihde JK, Crowe JP Jr, Hakes TP, Kinne DW. Inflammatory breast cancer. Arch Surg 1991;126(3):304-6.
51. Wang X, Mori I, Tang W, Yang Q, Nakamura M, Nakamura Y, et al. Metaplastic carcinoma of the breast: p53 analysis identified the same point mutation in the three histologic components. Mod Pathol. 2001 Nov;14(11):1183-6.
52. Koker MM, Kleer CG. p63 expression in breast cancer: a highly sensitive and specific marker of metaplastic carcinoma. Am J Surg Pathol 2004;28(11):1506-12.
53. Chao TC, Wang CS, Chen SC, Chen MF. Metaplastic carcinomas of the breast. J Surg Oncol 1999;71(4):220-5.
54. Gersell DJ, Katzenstein AL. Spindle cell carcinoma of the breast. A clinocopathologic and ultrastructural study. Hum Pathol 1981;12(6):550-61.
55. Ellis IO, Bell J, Ronan JE, Elston CW, Blamey RW. Immunocytochemical investigation of intermediate filament proteins and epithelial membrane antigen in spindle cell tumours of the breast. J Pathol 1988;154(2):157-65.
56. Carter MR, Hornick JL, Lester S, Fletcher CD. Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. Am J Surg Pathol 2006;30(3):300-9.
57. Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty KS Jr. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. Cancer 1980;46(11):2463-71.
58. Eusebi V, Betts C, Haagensen DE Jr, Gugliotta P, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine differentiation in lobular carcinoma of the breast: a morphologic, immunologic, and ultrastructural study. Hum Pathol 1984;15(2):134-40.
59. Schmitt FC, Soares R, Seruca R. Bilateral apocrine carcinoma of the breast. Molecular and immunocytochemical evidence for two independent primary tumours. Virchows Arch 1998;433(6):505-9.
60. Honma N, Takubo K, Akiyama F, Kasumi F, Sawabe M, Arai T, et al. Expression of oestrogen receptor-beta in apocrine carcinomas of the breast. Histopathology 2007;50(4):425-33.
61. Augros M, Buénerd A, Devouassoux-Shisheboran M, Berger G. Infiltrating lobular carcinoma of the breast with histiocytoid features: three cases. Ann Pathol 2004;24(3):259-63; quiz 227.
62. Shimizu S, Kitamura H, Ito T, Nakamura T, Fujisawa J, Matsukawa H. Histiocytoid breast carcinoma: histological, immunohistochemical, ultrastructural, cytological and clinicopathological studies. Pathol Int 1998;48(7):549-56.
63. Eusebi V, Foschini MP, Bussolati G, Rosen PP. Myoblastomatoid (histiocytoid) carcinoma of the breast. A type of apocrine carcinoma. Am J Surg Pathol 1995;19(5):553-62.
64. Ramos CV, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathologic analysis of 13 examples. Cancer 1974;33(3):812-9.
65. Dina R, Eusebi V. Clear cell tumors of the breast. Semin Diagn Pathol 1997;14(3):175-82.
66. Fisher ER, Tavares J, Bulatao IS, Sass R, Fisher B. Glycogen-rich, clear cell breast cancer: with comments concerning other clear cell variants. Hum Pathol 1985;16(11):1085-90.
67. Hull MT, Warfel KA. Glycogen-rich clear cell carcinomas of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study. Am J Surg Pathol 1986;10(8):553-9.
68. Sørensen FB, Paulsen SM. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a solid variant with mucus. A light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural study of a case. Histopathology 1987;11(8):857-69.
69. Rosen PP, Cranor ML. Secretory carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 1991;115(2):141-4.
70. Diallo R, Schaefer KL, Bankfalvi A, Decker T, Ruhnke M, Wülfing P, et al. Secretory carcinoma of the breast: a distinct variant of invasive ductal carcinoma assessed by comparative genomic hybridization and immunohistochemistry. Hum Pathol 2003;34(12):1299-305.
71. Sullivan JJ, Magee HR, Donald KJ. Secretory (juvenile) carcinoma of the breast. Pathology 1977;9(4):341-6.
72. Lawrence JB, Mazur MT. Adenoid cystic carcinoma: a comparative pathologic study of tumors in salivary gland, breast, lung, and cervix. Hum Pathol 1982;13(10):916-24.
73. Düe W, Herbst WD, Loy V, Stein H. Characterisation of adenoid cystic carcinoma of the breast by immunohistology. J Clin Pathol 1989;42(5):470-6.
74. Erhan Y, Ozdemir N, Zekioglu O, Nart D, Ciris M. Breast carcinomas with choriocarcinomatous features: case reports and review of the literature. Breast J2002;8(4):244-8.
75. Yamasaki H, Saw D, Zdanowitz J, Faltz LL. Ovarian carcinoma metastasis to the breast case report and review of the literature. Am J Surg Pathol 1993;17(2):193-7.
76. Cangiarella J, Symmans WF, Cohen JM, Goldenberg A, Shapiro RL, Waisman J. Malignant melanoma metastatic to the breast: a report of seven cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology. Cancer 1998;84(3):160-2.
77. Ravdel L, Robinson WA, Lewis K, Gonzalez R. Metastatic melanoma in the breast: a report of 27 cases. J Surg Oncol. 2006;94(2):101-4.
78. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Histopathology 1982;6:149-161.
79. Eusebi V, Pich A, Macchiorlatti E, Bussolati G. Morphofunctional differentiation in lobular carcinoma of the breast. Histopathology 1977;1(4):301-14.
80. Van Bogaert L-J, Maldague P. Infiltrating lobular carcinoma of the female breast. Deviations from the usual histologic appearance . Cancer 1980;45:979-984.
81. Radhi JM. Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: higher expression of p53 and chromog-

ranin and lower expression of ER and PgR.Histopathology 2000;36(2):156-60.
82. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. Hum Pathol 1992;23(6):655-62.
83. Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C, Steele D, Mackay A, Iravani M, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. J Pathol 2005;207(1):1-13.
84. Moreno-Elola A, Aguilar A, Roman JM, Hernandez A, Martin M, Diaz Rubio E, et al. Prognostic factors in invasive lobular carcinoma of the breast: a multivariate analysis. A multicentre study after seventeen years of follow-up. Ann Chir Gynaecol 1999;88(4):252-8.
85. Wheeler DT, Tai LH, Bratthauer GL, Waldner DL, Tavassoli FA. Tubulolobular carcinoma of the breast: an analysis of 27 cases of a tumor with a hybrid morphology and immunoprofile. Am J Surg Pathol 2004;28(12):1587-93.
86. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma. Is it different from infiltrating duct carcinoma? Cancer 1994;73(6):1673-7.
87. Kuroda H, Tamaru J, Takeuchi I, Ohnisi K, Sakamoto G, Adachi A, et al. Expression of E-cadherin, alpha-catenin, and beta-catenin in tubulolobular carcinoma of the breast. Virchows Arch 2006;448(4):500-5.
88. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. Cancer 1996;77(1):113-20.
89. Smith DB, Howell A, Harris M, Bramwell VH, Sellwood RA. Carcinomatous meningitis associated with infiltrating lobular carcinoma of the breast. Eur J Surg Oncol 1985;11:33-36.

Bölüm 28

Meme Lezyonlarının İntraoperatif Olarak Patolojik Değerlendirmesi ve Sentinel Lenf Gangliyonunun Patolojik İncelenmesi

Dr. Ekrem Yavuz

Meme hastalıkları ile ilgili intraoperatif değerlendirme, klinik yarar umulduğu durumlarda, bir başka ifadeyle operasyon stratejisini belirleme amacıyla yapılır. Bu değerlendirme temelde 3 yöntemle yapılabilir:

1. Makroskopik inceleme
2. Sitolojik (dokundurma ya da kazıma) inceleme
3. Donuk kesit (frozen section) incelemesi

Patoloji uzmanının çalışma koşulları ve deneyimine bağlı olarak, bu bahsedilen yöntemlerin biri, ikisi ya da tümü intraoperatif değerlendirme için kullanılabilir. Burada önemli olan patoloji uzmanı ve işbirliği yaptığı cerrahın kullanılan yöntemin sınırları hakkında bilinçli olmasıdır.[1-3]

İntraoperatif değerlendirme değişik amaçlarla yapılabilir:Malignite tanısının ilk kez konulması, mümkünse tümörün invaziv olup olmadığı ya da türünün belirlenmesi

- Cerrahi sınır değerlendirmesi
- Sentinel lenf nodunun değerlendirilmesi
- Diğerleri, örneğin alınan dokunun parafin inceleme için yeterli olup olmadığının incelenmesi (lezyonlu bölgeyi içerip içermediğinin saptanması)

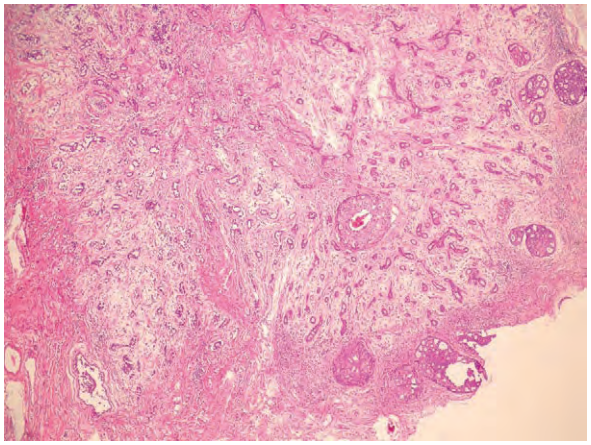
PRİMER TÜMÖR TANISININ İNTRAOPERATİF OLARAK KONULMASI

Günümüzde sıklığı azalmıştır. Çünkü, memede ilgilenilen lezyonun tanısının sito ya da histopatolojik bir yöntemle (İİAB ya da kor biopsi) operasyondan önce konulması ve cerrahın bu tanıyı bilerek operasyona girmesi günümüzde oldukça önemli bir konudur. Buna rağmen, seyrek de olsa primer tümör tanısı operasyon sırasında patoloji uzmanından talep edilebilir. Donuk kesit ile bu tanının doğru bir şekilde verilme olasılığı oldukça yüksektir.

Kaynaklara göre, donuk kesit ile tümörün tanısı konulurken hatalı pozitiflik olasılığı %0,03-0,1 arasında; hatalı negatiflik olasılığı %0,5-1 arasında değişmekte; duyarlılık %91,7, özgüllük %99,2 olarak belirtilmekte; lezyon tanısının parafin blok incelemeye bırakılma olasılığı da %0,5-3 arasında olmaktadır.[4,5] Bu oranlar genel kaynak bilgisidir, yöntemin başarısı en çok patoloji uzmanının deneyimi ile ilişkilidir.

Primer tümör tanısı amacıyla donuk kesit yapılması konusunda dikkat edilmesi gereken konulardan biri, ilgilenilen lezyonun makroskopik olarak seçilebilen bir kitle olması ve en az 1 cm boyutlu olmasıdır.[6] Çünkü, nonpalpabl lezyonlarda ilgili alan örneklenemeyebilir, 1 cm'den küçük lezyonlarda parafin blok incelemeye yeterince doku kalmayacağından gradlama, immunhistokimyasal inceleme gibi tedavi ve prognozu oldukça fazla ilgilendiren parametreler yeterince değerlendirilemeyebilir. Belki, kullanılan teknik ekipmanın durumuna ve deneyime göre bu 1cm kriteri daha aşağıya, örneğin 0,5 cm'ye çekilebilir, ancak kitle oluşturmayan lezyonlarda donuk kesit talep edilse bile yapılmamalıdır. Buradan, in situ duktal karsinom olgularının büyük bir bölümünün primer tanı amacıyla donuk kesit ile incelenmemesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Gerçekten de, bir invaziv meme karsinomunun tanısının donuk kesit ile konulması zor bir iş değildir. invaziv karsinomlar, makroskopik olarak genellikle çevreye dikensi çıkıntılar oluşturan, çevreden daha sert kıvamlı, renk farklılığı gösteren kolay tanınır lezyonlardır. Ancak, zorluk çıkaran lezyonlar da olabilir. Bazı lezyonlar benign tümörü andırır şekilde nodüler şekilli olabilir, bazı benign lezyonlar da çevreye dikensi uzantılar oluşturabilir. Örneğin, tubuler karsinom (Resim 28-1) ve invaziv lobuler karsinom diğerlerine göre daha zor tanınabilen lezyonlardır. Bu durumlarda, ayırıcı tanıya giren benign lezyonların akla getirilmesi, dokundurma sitolojisinden destek alınması faydalı olabilir. Bu ayırımların nasıl yapılabileceği genel patoloji kitaplarınca anlatıldığından burada daha ayrıntıyla bahsedilmeyecektir. İnvaziv olmayan lezyonlardan, komedo (yüksek gradlı) in situ duktal karsinomlar dışındakilerin ayırımı zordur. Bu alana, olağan ya da atipik duktal/lobuler hiperplaziler, düşük gradlı in situ duktal karsinom ve in situ lobuler karsinom girer. Gerçekte



Resim 28-1: Yıldızsı genel görünümü olan bir tubuler karsinomda, infiltratif görünümlü tubul yapıları (HE x40).

bunlar, kitle oluşturmayan lezyonlar olduğundan donuk kesit sırasında sıkça karşılaşılmayan lezyonlardır. Böyle bir durumla karşılaşıp karar veremiyorsak, bu kararı parafin blok incelemesine bırakmalıyız. Komedo (yüksek gradlı) in situ duktal karsinom olgularında da invazyon olasılığı dikkatle araştırılmalı, özellikle kitle oluşturan türlerinde bu olasılığın yüksek olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Kitle oluşturduğu halde, donuk kesit ile tanısı zor olan, deneyimli olmamıza rağmen kararı parafin blok incelemesine ertelettirecek bir diğer grup da papiller lezyonlardır. Bu alana intraduktal papillom (kompleks, hiperplazili ve sklerotik olanlar dahil), intrakistik papiller karsinom ve invaziv papiller karsinom girer.[7] Bu lezyonların ayırıcı tanısından da genel kitaplarda bahsedildiğinden burada ayrıntısına girilmeyecektir. Aşağıda, zorluk yaşanabilecek lezyonlarla ilgili tablolar gösterilmiştir (Tablo 28-1 ve 28-2).

Burada değinilmesi gereken bir diğer konu da, bu lezyonların tanısının donuk kesit yapmadan intraoperatif olarak konulup konulamayacağı sorusunun yanıtıdır. Bahsedilen makroskopik benzerliklerden dolayı, bu tanının sadece makroskopik olarak konulmaya çalışılması doğru olamaz. Makroskopik değerlendirmeye sitolojik yöntemi eklersek (dokundurma/kazıma) bu lezyonların önemli bir kısmını tanıyabiliriz, ancak hata yapma olasılığı daha yüksek olacaktır. Burada, patoloji uzmanının hangi teknik şartlarda çalıştığı, deneyiminin ne olduğu da önemlidir. Ancak, akılda tutulması gereken bir konu, bu yöntemin intraoperatif olarak uygulanma zorunluluğu olmayışıdır. Şöyle ki; radyolojik ve fizik muayene bulguları tam olarak verildiğinde ve İİAB yapıldığında, patoloji uzmanı bu lezyonunu tanısını preoperatif olarak daha huzurlu ve daha geniş bir zamanda koyabilir. Bir başka deyişle sadece makroskopi ve sitolojik yöntemle tanıya ulaşacaksak bunu operasyon sırasında yapmak zorunda değiliz.

Tablo 28-1: Meme Lezyonların Makroskopik Şekil Özellikleri

Yıldızsı Lezyonlar
Benign
- Yağ nekrozu
- Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon (Resim 28-2 ve 28-3)
- Mikroglandular adenozis
- Granuler hücreli tümör

Malign
- Karsinomlar

İyi Sınırlı (Nodüler) Lezyonlar
Benign
- Fibroadenom /tubuler adenom
- Filloides tümör
- Adenozis tümör (Nodüler adenozis)
- İntraduktal papillom

Malign
- İntrakistik/intraduktal papiller karsinom
- Meduller karsinom
- Müsinöz karsinom
- Malign filloides tümör (düşük ya da yüksek gradlı)
- Sarkomlar

Kistik Lezyonlar
Benign
- Fibrokistik değişiklik

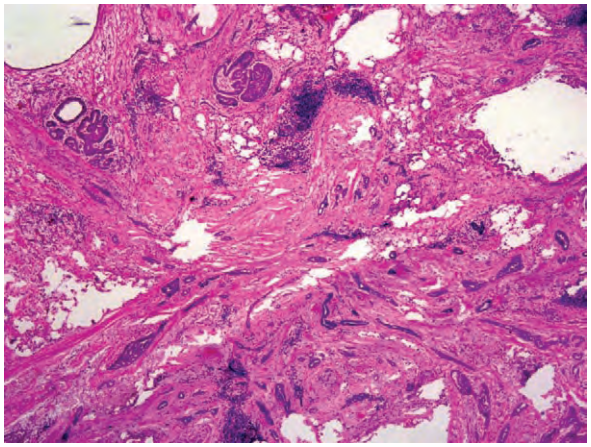
Malign
- Nadir invaziv karsinom türleri (skuamöz karsinom, yaygın nekrozun kistleştiği medüller karsinom vb)

CERRAHİ SINIRLARIN İNTRAOPERATİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Güncel cerrahi yaklaşım gereği her geçen gün koruyucu cerrahi materyali oranı, mastektomi materyali oranı aleyhine artmaktadır. Bu materyal türündeki değişim, patologların yükünü her geçen gün arttırmaktadır. Bu tür materyallerin değerlendirilmesi parafin blok incelemesinde olduğu gibi, intraoperatif değerlendirme sırasında da patologlara yük getirmektedir. Ancak bir somut gerçek vardır ki; koruyucu cerrahi uygulamaları intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesini patolog için zorunlu bir görev haline getirmektedir: Koruyucu cerrahi uygulamalarından sonra nüks olasılığını azaltan/arttıran en önemli parametre cerrahi sınır durumudur. Bu nedenle patolog-

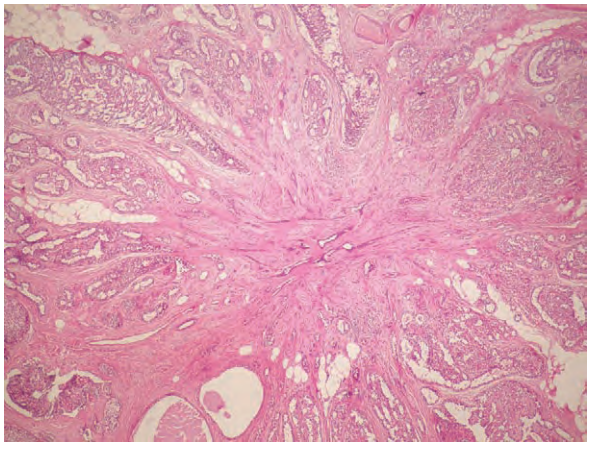
Tablo 28-2: Donuk Kesitlerde Tanı Yanlışlığı Yaratma Olasılığı Olan Meme Lezyonları

Papiller lezyonların benign ve malign şekilleri
İn situ lobuler ve duktal karsinom- diğer intraduktal proliferasyon türleri
İnvaziv lobüler karsinom-kronik mastit
Radyal skar-Tubuler karsinom
Fibroadenom-Filloides tümör
Sarkom-Metaplastik karsinom
Sklerozan adenozis-İnvaziv karsinom



Resim 28-2: Yıldızsı şekilli bir benign lezyon olan radyal skarda psödoinfiltratif tubuller (HE x40).

lar operasyon sırasında memede kitle olan olgularda cerrahi sınırları ellerinden gelen en uygun yöntemle incelemelidir. Bu incelemenin yöntemi için standart getirilemez. Akılda tutulması gereken şeylerden biri, memenin yağdan zengin bir doku oluşundan dolayı, rezeksiyon sırasında ve sonrasında materyalin gönderilmesi sırasında yağ dokusunda girintiler oluşabilir, yağlı-gevşek doku tümör çevresinde retrakte olup sanıldığından yakın görülebilir.[8-11] Bu olasılıkları en aza indirecek şekilde davranmak ve rezeksiyon materyalini (kesmeden) sağlam bir şekilde patoloji uzmanına (frozen odasına) ulaştırmak cerrahın görevidir. Bundan sonrası patoloğun şartlarına ve deneyimine göre seçeceği bir yöntemle cerrahi sınırları değerlendirmesidir. Patolog her şeyden evvel eline geçen tüm meme materyallerini bir malign lezyon içeriyormuş varsayımıyla, çini mürekkebiyle (eğer maddi şartlar uygunsa farklı yönleri farklı renkte mürekkeple) boyamalıdır. Cerrah tarafından eklenen oryantasyon işaretlerine bakarak materyale makroskopik dilimleme yapmalıdır.



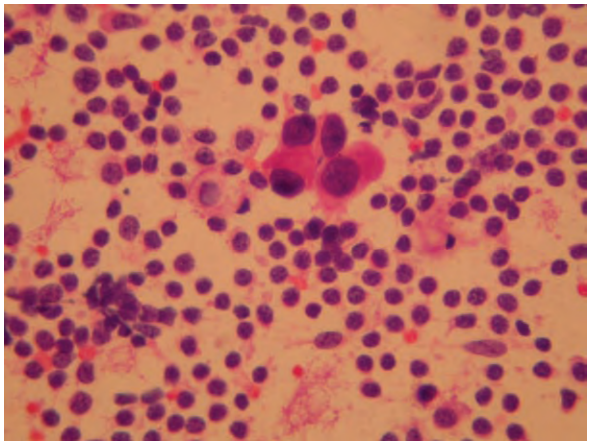
Resim 28-3: Bir radyal skarın parafin blok kesitinde santral psödoinfiltratif tubuller ve periferinde duktal hiperplaziler (HE x40).

Gerçekten de cerrahi sınır incelemesi için tek bir yöntem önerilemez, her yöntemin kendine göre başarı oranları ve eksiklikleri olabilir. Örneğin, rezeksiyon yapıldıktan sonra kavite çevresinden cerrah tarafından tıraşlama şeklinde doku çıkarılması ve bunların donuk kesit ile incelenmesini içeren bir çalışmada re-eksizyon olasılığının azaltılabildiği ve lokal nüks oranlarının minimize edildiği belirtilmiştir.[12] Bir başka çalışmada, materyaller makroskopik olarak dilimlendikten sonra, dilimlerin radyografileri çekilerek incelenmiş, bu incelemede bazen donuk kesit kullanılmış bazı olgularda da kullanılmamıştır, sonuç olarak vakaların %25'inde katkı sağladığı, operasyon sırasında re-eksizyona olanak verdiği görülmüş ve lokal kontrol oranlarının yüksek olmasını sağlamıştır.[13] Bir başka retrospektif çalışmada sınırlar sadece dokundurma sitolojisi ile değerlendirilmiş, duyarlılık %80, özgüllük %85, pozitif belirleyicilik değeri %40, negatif belirleyicilik değeri %97, tüm doğruluk oranı %85 olarak belirtilmiştir.[14] Kaynak bilgilerinden anlaşıldığı kadarıyla, kullanılan yöntemlerin hepsi operasyon stratejisini belirlemeye, belki operasyon sırasında re-eksizyon yapmaya, sonuç olarak lokal nüks oranlarını azaltmaya yardımcı olmuştur. Sonuç olarak, patoloji uzmanları, kitle nedeniyle opere olan hastalara ait materyalleri makroskopik, donuk kesit incelemesi ya da sitoloji yöntemlerinden herhangi biri veya bunların kombinasyonu ile yapabilirler. Burada asıl önemli olan durum, makroskopik bulgunun esas olduğu ve diğer yöntemlere temel oluşturduğudur.

SENTİNEL LENF NODUNUN İNTRAOPERATİF DEĞERLENDİRMESİ

Cerrahlar tarafından talep edilmektedir, çünkü operasyon sırasında sentinel lenf nodu (SLN)'nun metastaz içerdiği saptanırsa aynı seansta aksiller küraj yapılabilir. Ancak, kullanılan yönteme ve deneyime göre değişmekle birlikte SLN'nun intraoperatif değerlendirmesinde ortalama %25-30'larda, bazı çalışmalarda %50'lere varan oranlarda yanlış negatiflik olmaktadır. Bu yanlış negatiflik olan olguların önemli bir bölümünü 2 mm'den küçük boyutlu mikrometastaz ya da submikrometastazlar oluşturmaktadır. Sonuç olarak, bu yöntem patologlar açısından hayal kırıklığı yaratabilen, sıkıntı verici bir uygulamadır, dolayısıyla olasılıklar cerrah tarafından hastaya detaylı olarak anlatıldıktan sonra uygulanmalıdır. Şu ana kadar hiçbir konsensus metninde intraoperatif SLN incelemesi bir standart olarak kabul edilmese de tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Bu incelemenin klinik yarar umulduğu durumlarda yapılması ve HE boyaması dışında bir yöntem uygulanmaması önerilmiştir.[15,16]

İntraoperatif SLN incelemesi sırasında donuk kesiti ya da sadece sitolojik yöntemi kullanmayı önerenler vardır. Her iki yöntemin de kendine göre avantaj ve dezavantajları olmakla beraber, bizim anlayışımıza göre sonuçlar



Resim 28-4: İmprint sitolojisi ile lenfoid hücreler arasında az sayıda metastatik karsinom hücreleri (HE x400).

Tablo 28-3: SLN'nun Operasyon Sırasında Sitolojik Yöntemle İncelenmesi

Avantajları
Kolay uygulanabilir oluşu,
Özel ekipman gerektirmeyişi,
Doku kaybı yapmayışı,
Ardından gelecek parafin incelemeyi kısıtlamayışı,
Hatta İHK inceleme yapmanın mümkün oluşu

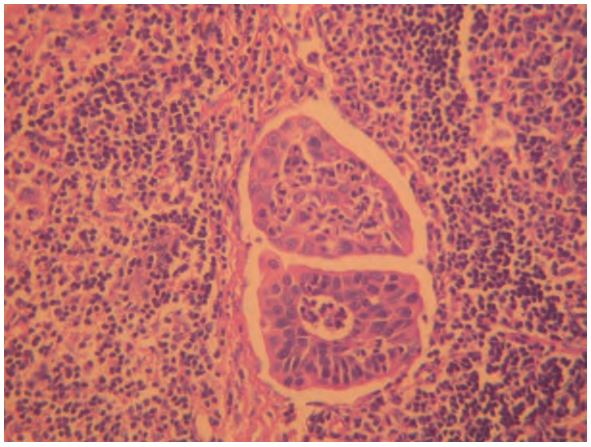
Dezavantajları
Patologların önemli bir kısmı tarafından zor bir değerlendirme tarzı olarak kabul edilmesi,
Sitoloji deneyimi gerektirmesi,
Yüksek hatalı negatiflik oranları (%5-70)

açısından çok büyük farklılıklar yoktur. Her iki yöntem için de duyarlılık %60-90'larda, özgüllük ise %99-100'lerde olarak kabul edilmektedir.[15-28]

Bu nedenle, patologlar kendi tercihlerini yapmakta serbest olmakla beraber, bizim anlayışımıza göre SLN'nun intraoperatif değerlendirmesi sitolojik yöntemle (dokundurma/kazıma) yapılmalıdır. Çünkü, bu yöntemde hata yapsak bile doku kaybı olmayacağından en azından parafin blok inceleme sırasında hata telafi edilebilir. Üstelik, dikkatli ve özenli çalışır, bir süre deneyim kazanırsak SLN'nun intraoperatif sitolojik değerlendirmesinde kabul edilebilir başarı oranlarına ulaşılabilir (Resim 28-4 ve 28-5). Buna karşın, donuk kesit sırasında doku tıraşlanacağından küçük boyutlu metastazlar teknik sebeplerle gözden kaçtığında bir daha asla varlığı saptanamayabilir. Bilindiği gibi aksiler lenf gangliyonları sıklıkla yağlanmakta ve yağlı lenf gangliyonlarının bir bütün olarak donuk kesitinin yapılması çok zor olabilmektedir. SLN'nun operasyon sırasındaki incelemesinde asıl amacımızın 2 mm'den büyük çaplı metastazları kaçırmamak olduğu akılda tutulmalıdır. Dikkatli bir şekilde 2-3 mm kalınlıkta makroskopik dilimler yaparak inceleme, bu boyuttaki metastazları hatta daha küçükleri yakalamamıza yardımcı olur. Bu incelemeyi yaparken akılda kalması gereken bir diğer durum da, ister uzun eksene paralel ister dik dilimleme yapalım ilk makroskopik kesiti getirici lenfatiğin SLN'na açıldığı santral kısımdan yapmanın önemli olduğudur. Çünkü, metastaz var ise bu bölgede yakalama olasılığı en yüksektir.[29]

SLN'nun intraoperatif değerlendirmesi ile ilgili yöntemlerin avantaj ve dezavantajları tablolarda gösterilmiştir (Tablo 28-3 ve 28-4).

İntraoperatif SLN değerlendirilmesini daha detaylı olarak yapmak da mümkündür. Son yıllarda kabul edilebilir sürelerde sonuç veren hızlı immunhistokimya veya RT-PCR yöntemiyle %90'ların üzerinde duyarlılık ve doğruluk elde eden çalışmalar yapılmıştır.[30-36] Bu çalış-



Resim 28-5: İmprint sitolojisindeki metastatik hücrelerin, aynı SLN'unun parafin blok kesitlerinde küçük boyutlu bir metastaz oluşturduğu dikkati çekmektedir (HE x200).

Tablo 28-4: SLN'nun Operasyon Sırasında Donuk Kesitle İncelenmesi

Dezavantajları
İşlem sırasında dokunun bir kısmının kaybolması,
Daha sonraki parafin blok incelemesinde bazı kısıtlamalara yol açması,
Ayrıntılı şekilde uygulandığı takdirde zaman alıcı oluşu ve özel ekip gerektirmesi

Avantajları:
Histopatolojik düzeyde metastaz kararını verebilmemiz,
Boyutu yaklaşık olarak anlayabilmemiz
Kuşkulu olarak bildirilen vakanın az olşu
Patologların daha deneyimli olduğu bir yöntem oluşu
İHK incelemenin mümkün oluşu

*Ancak standart frozen kesit uygulaması ile hatalı negatiflik oranı çok yüksek (%9-52), bu nedenle aynı parafin blok incelemesinde olduğu gibi seri kesitler alınmalı ve hatta İHK uygulamalıdır.

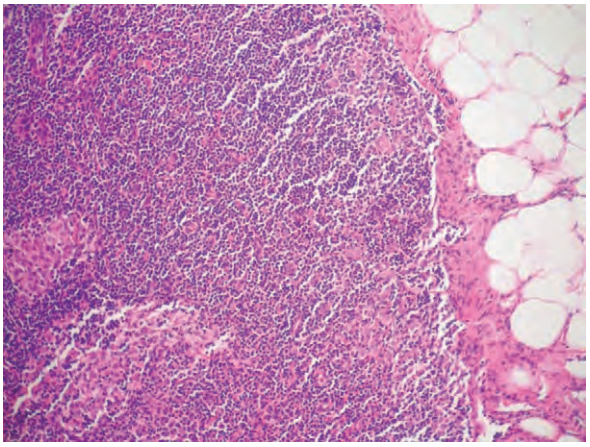
maların değerini kabul etmekle birlikte SLN'nun parafin blok kesit incelemelerindeki immunhistokimyasal incelemenin bile henüz bir standart yöntem olarak önerilmediği günümüzde,[15] bu tarz masraflı ve ek donanım gerektiren intraoperatif değerlendirmelerin ancak çalışma konusu olabileceğini belirtmeliyiz.

SENTİNEL LENF NODUNUN PARAFİN BLOK KESİTLERİYLE DEĞERLENDİRMESİ

Makroskopik inceleme tüm makrometastazları yakalamaya yönelik olmalı. Bu nedenle dilimleme lenf gangliyonunun uzun ya da kısa eksenine paralel olarak 2 mm kalınlıkta yapılmalı ve tüm dilimler blok haline getirilmelidir. Eğer mavi boya yöntemi kullanıldıysa gangliyonun boyalı olup olmadığı belirtilmelidir. Eğer afferent lenfatik görülüyorsa ilk dilimleme bu lenfatiğin gangliyona temas ettiği bölgeden yapılmalıdır.[15,37] Parafin blok incelemesi, mutlaka standart aksiller küraj materyalinden daha ayrıntılı olmalıdır. Bu ayrıntının ne kadar olacağı konusunda kesin bir görüş birliği oluşmamıştır. Özellikle immunhistokimyasal yöntem standart olarak önerilmese de yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna karşın RT-PCR gibi moleküler yöntemler sadece çalışma amaçlı düşünülmektedir.

Parafin bloklardan kesit almanın ayrıntısı: Büyük organizasyonların uzlaşı metinlerinde ya da tavsiye yayınlarında önerilmemesine rağmen[2,3,15] meme patolojisi ile uğraşan patoloji merkezlerinde ya seri kesit almak ya da basamaklı seri kesit almak gibi uygulamalar bulunmaktadır.[38-43] Seri kesit alındığında bloğun derinliklerinde mikrometastazlar gizli kalabilmekte, basamaklı kesit alma yöntemi ise çok dar aralıkla olmadığı zaman izole tümör hücresi ya da çok küçük mikrometastazlar hiç görülemeyebilmektedir. Bu konuda bir standart yöntemin genel kabul görmesine kadar patoloji laboratuvarları arasında SLN değerlendirme yöntemleri farklılık göstermeye devam edecektir.

Sonuç olarak şu an için ayrıntılı inceleme önerilmekle beraber sitokeratinle immunhistokimya bile standart yöntem kabul edilmemektedir ve ayrıntının tanımı yapılmamış durumdadır. Aslında standart olarak tanımlanmamış bu teknik farklılıklara göre bir patoloğun izole tümör hücresi olarak yorumladığı yapı mikrometastaz olabilmekte, diğer olasılıkla da mikrometastaz olarak yorumlanan yapı makrometastaz olabilmektedir.[43-45] İmmunhistokimyasal incelemede pansitokeratin antikorları genel kabul gören tercihtir. Bir diğer önemli konu, sadece immunhistokimyasal yöntemle saptanan metastazların Hematoksilen Eozin boyalı paralel kesitlerinde morfolojik anlamda malign görünümlü metastatik hücrelerin varlığının doğrulanmasıdır. Zira bazı inklüzyon niteliğindeki lezyonlar, memeye yapılan invaziv girişimlerden sonra benign epitel hücrelerinin lenf gangliyonuna mekanik transportu ve histiyosit, dendritik hücre gibi hücreler de

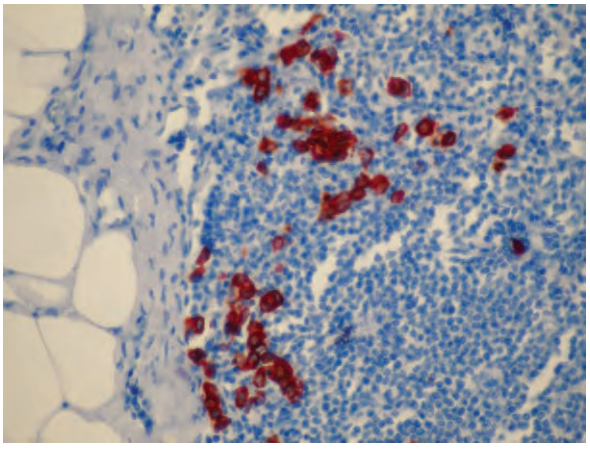


Resim 28-6: Bir SLN'unun parafin blok kesitinde standart boyama yöntemiyle metastatik hücreler görülememektedir (HE x100).

bazen sitokeratinlerle pozitif immun boyanma gösterebilmektedir.[46-48] İmmunhistokimyasal yöntemin kullanılması sayesinde gözden kaçacak kadar küçük metastaz odaklarının saptanması ve özellikle invaziv lobuler karsinomlarının oluşturduğu dağınık haldeki hücrelerden oluşan metastazlar daha büyük oranlarda yakalanabilmektedir (Resim 28-6 ve 28-7).

Bugün için ülkemizde standart olarak önerdiğimiz yöntem şöyledir:

Sentinel olduğu cerrah tarafından belirtilen her lenf gangliyonu uzun ya da kısa eksenine paralel 2-3 mm aralıkla dilimlenmelidir. Eğer intraoperatif inceleme frozen kesitle yapılacak ise makroskopik metastaz görülmüyorsa tüm parçalar dondurulmalıdır. Her diskte bir lenf gangliyonuna ait dokular bulunmalıdır. İntraoperatif yöntem sitolojik olarak yapılacak ise tüm dilimlerden dokundurma ya da kazıma ile preparat hazırlanmalıdır. Tüm dilimler parafin blok takibine alınmalıdır. Parafin blok kesitle-



Resim 28-7: Resim 28-6'daki SLN'unun pansitokeratin ile boyanmasıyla saptanan invaziv lobuler karsinoma ait metastatik hücreler. Koheziv özelliklerinin azlığı nedeniyle bir birinden ayrı durmakta ve sinüs içi yerleşimlidirler (Pansitokeratin x200).

rinde tek seviyeden ya da farklı seviyelerden kesit yapılır. İmmun boyama standart olarak önerilmez, kullanıldıysa raporda belirtilmelidir. Saptanan metastazların raporlanması AJCC evreleme komitesine göre yapılır:[49]

Sentinel lenf gangliyonları ayrıntılı olarak incelendiğinden çok küçük boyutlu ve farklı farklı değerlendirilebilecek metastazlar olabilmektedir. Bilindiği gibi 0,2 mm ve daha küçük metastazlar izole tümör hücresi olarak tanımlanmakta pN0 kabul edilmekte, eğer immunhistokimyasal olarak saptandıysa pN0(i+) olarak raporlanmaktadır. Buna karşın, 0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük metastazlar mikrometastaz kabul edilmekte pN1mi olarak raporlanmaktadır. Makrometastazlar ise 2 mm'den büyük olmalıdır. Ancak bugün için bir ya da birden fazla lenf gangliyonunda birçok sayıda ancak 1mm boyutlu metastaz olduğunda mikro ya da makrometastaz mı kabul edileceği konusunda bir genel kural yoktur. Bu durumlarda patolog bir yorum yapmakta ve durumu raporda ayrıntılı tarif etmektedir. Buna karşın çok küçük hücre kümeleri dağınık olarak lenf gangliyonunda bulunursa, tek bir lenf gangliyonu kesitinde toplam 200 hücreden fazla metastatik hücre bulunmaz ise bu durumun izole tümör hücresi olarak yorumlanması önerilmektedir. Bu yeni kural özellikle invaziv lobuler karsinomdan oluşan dağınık hücrelerden olşan metastazları yorumlamaya yardımcı olmuştur. Bir diğer yardımcı olacak kural ise, mitotik aktivite, stromal reaksiyon gibi durumlarda izole tümör hücresi yerine mikrometastaz kararı verilmesi gereğidir.[50]

KAYNAKLAR

1. Yavuz E, Tuzlalı S. İnvaziv meme karsinomunda patolojik standartlar. MDKK 1. Ulusal Meme Kanseri Konsensus Toplantısı, 15-19 kasım 2006, İber Otel, Bodrum, Bilimsel Program ve Özet Kitabı, s28-32.
2. www.rcpath.org
3. www.adasp.org
4. Holaday WJ, Assor D. Ten thousand consecutive frozen sections: a retrospective study focusing on accuracy and quality control. Am J Clin Pathol 1974; 61: 769–777.
5. Nakazawa H, Rosen P, Lane N, Lattes R. Frozen section experience in 3000 cases: accuracy, limitations, and value in residency training. Am J Clin Pathol 1968; 49: 41–51.
6. Fechner RE: Frozen section examination of breast biopsies: practice parameter. Am J Clin Pathol 1995;103: 6-7.
7. Laucirica R. Intraoperative assessment of the breast.Guidelines and potential pitfalls. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1565–1574.
8. Şahin A. İntraoperatif değerlendirme/cerrahi sınırlar. VIII. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi, 21-24 eylül 2005, Lütfi Kırdar Kongre ve Sergi Sarayı, İstanbul, Kongre Özet Kitabı, s.28-30.
9. Spivack B, Khanna MM, Tafra L, Juillard G, Giuliano AE. Margin status and local recurrence after breast-conserving surgery. Arch Surg 1994; 138: 1371-1374.
10. Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast conserving surgery and radiation therapy. Cancer 1994; 74: 1746-2751.
11. Graham RA, Homer MJ, Katz J, et al. The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. Am J Surg 2002; 184: 89-93.
12. Camp ER, Mc Auliffe PF, Gilroy JS, et al. Minimizing local recurrence after breast conserving therapy using intraoperative shaved margins to determine pathologic tumor clearance. J Am Coll Surg 2005; 201: 855-861.
13. Cabıoğlu N, Hunt KK, Şahin AA, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1458-1471.
14. Creager AJ, Shaw JA, Young PR, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of lumpectomy margins by imprint cytology with histologic correlation: a community hospital experience. Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 846-848.
15. Lawrence WD. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. Virchows Arch 2001; 439: 601-603.
16. Weaver DL. Sentinel lymph nodes in breast cancer. Optimal processing and assessment. Pathol Int 2004; 54 (suppl).
17. Tew K, Irwiq L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. 2005;9 2(9):1068-80
18. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: A study in 133 breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2005; 12: 173-180.
19. Van Diest PJ, Torrenga H, Borgstein PJ, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Histopathology 1999;35:14–18.
20. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. Br J Surg 2000; 87: 597–601.
21. Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Am Surg 2001; 67: 86–91.
22. Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. Ann Surg Oncol 2001; 8: 222–226.
23. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. Mod Pathol 2002; 15: 1140–1147.
24. Llatjos M, Castella E, Fraile M, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. Cancer 2002; 96: 150–156.
25. Henry-Tillman RS, Korourian S, Rubio IT, et al. Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: a 4-year experience. Ann Surg Oncol 2002; 9: 333–339.
26. Smidt ML, Besseling R, Wauters CA, Strobbe LJ. Intraoperative scrape cytology of the sentinel lymph node in patients with breast cancer. Br J Surg 2002; 89: 1290–1293.
27. Rahusen FD, Pijpers R, Van Diest PJ, et al. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. Surgery 2000; 128:6–12.
28. Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B, et al. Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph

nodes in breast cancer worthwhile? Ann Surg Oncol 2000; 7: 651–5.
29. Diaz LK, Hunt K, Ames F, et al. Histologic localization of sentinel lymph node metastases in breast cancer. Am J Surg Pathol 2003; 27: 385-389.
30. Hughes SJ, Xi L, Gooding WE, Cole DJ, et al. A quantitative reverse transcription-PCR assay for rapid, automated analysis of breast cancer sentinel lymph nodes. J Mol Diagn 2009; 11(6): 576-82.
31. Upender S, Mohan H, Handa U, Attri AK. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma by imprint cytology, frozen section and rapid immunohistochemistry. Diagn Cytopathol. 2009; 37(12): 871-5.
32. Martin Martinez MD, Veys I, et al. Clinical validation of a molecular assay for intra-operative detection of metastases in breast sentinel lymph nodes. Eur J Surg Oncol. 2009; 35(4):387-92.
33. Julian TB, Blumencranz P, Deck K, et al. Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(20):3338-45.
34. Johnston EI, Beach RA, Waldrop SM, Lawson D, Cohen C. Rapid intraoperative immunohistochemical evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 200; 14(1): 57-62.
35. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. Cancer. 2009; 115(7): 1555-62.
36. Blumencranz P, Whitworth PW, Deck K, et al. Sentinel node staging for breast cancer: intraoperative molecular pathology overcomes conventional histologic sampling errors. Am J Surg 2007; 194: 426-32.
37. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. Mod Pathol. 2010;23 Suppl 2:S26-32.
38. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. Cancer 2001; 92: 1378- 84.
39. Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE, Barbera D, Elston CW. Pathological assessment of sentinel lymph-node biopsies in patients with breast cancer. Virchows Arch 2000; 436: 97-101.
40. Schwartz FS, Giuliano AE, Veronesi U and Consensus Conference Comittee. Proceedings of the consensus on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. Hum Pathol 2002; 33: 579-89.
41. Yared MA,Middleton LP, Smith TL, et al. Recommendations for sentinel lymph node processing in breast cancer. Am J Surg Pathol 2002; 26: 377-82.
42. Raymond WA. Pathologic handling of the sentinel lymph nodes in Australia. Pathol Int 2004; 54 suppl.
43. Weaver DL, Le UP, Dupuis SL, et al. Metastasis detection in sentinel symph nodes: comparison of a limited widely spaced (NSABP Protocol B-32) and a comprehensive narrowly spaced paraffin block sectioning strategy. Am J Surg Pathol 2009; 33: 1583-89.
44. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire-based survey by the European Working Group for Breast Screening pathology. J Clin Pathol 2004;57:695–701.
45. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, et al. Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions. Eur J Cancer 2008;44:2185–2191.
46. Diaz NM, Vrcel V, Centeno BA, Muro-Cacho C. Modes of benign mechanical transport of breast epithelial cells to axillary lymph nodes. Adv Anat Pathol 2005; 12: 7-9.
47. Ohsie SJ, Moatamed NA, Chang HR, Apple SK. Heterotopic breast tissue versus occult metastatic carcinoma in lymph node, a diagnostic dilemma. Ann Diagn Pathol 2010; 14(4): 260-3.
48. Diaz NM, Cox CE, Ebert M, Clark JD, et al. Benign mechanical transport of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes. Am J Surg Pathol 2004; 28(12):1641-5.
49. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
50. www. cap.org. Lester SC, Bose S, Chen Y, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast Protocol applies to all invasive carcinomas of the breast, including ductal carcinoma in situ (DCIS) with microinvasion. CAP Recommendation, 2009.

Bölüm 29 Memenin İn Situ Karsinomları

Dr. Sıtkı Tuzlalı

DUKTAL KARSİNOM İN SİTU

Tanım ve Terminoloji

Duktal Karsinom İn Situ (DKİS)

Artmış epitel hücre proliferasyonundan oluşan ve invaziv karsinoma ilerleme eğilimi olan intraduktal lezyondur. Değişik oranda hücresel atipi içerir.[1]

Olağan hiperplazi/Atipik hiperplazi/Düşük grad in situ duktal karsinom/Yüksek grad in situ duktal karsinom spektrumunun tümünün "duktal intraepitelyal neoplazi" (DIN) olarak adlandırılıp lezyonların tanısına göre DIN1A, DIN1B, DIN1C, DIN2, DIN3 şeklinde derecelendirilmesini öneren yazarlar[2] mevcut olmakla birlikte bu terminoloji yaygın kullanım alanı bulmamıştır.[3] Bu tanımlama Patoloji Dernekleri Federasyonu Meme Çalışma Grubu'nca da benimsenmemiştir.[4] Kullanıldığı durumda DKIS terminolojisi ile birlikte kullanılması önerilmektedir.[1]

Sıklık

Meme karsinomlarının yaklaşık %3-5'ini oluşturur. Tarama programlarında bu rakam %20-25'e ulaşır.[1,5] Günümüzde DKIS klinik, genetik, radyolojik ve morfolojik olarak heterojen bir hastalık grubunu yansıtır.[1,5-7]

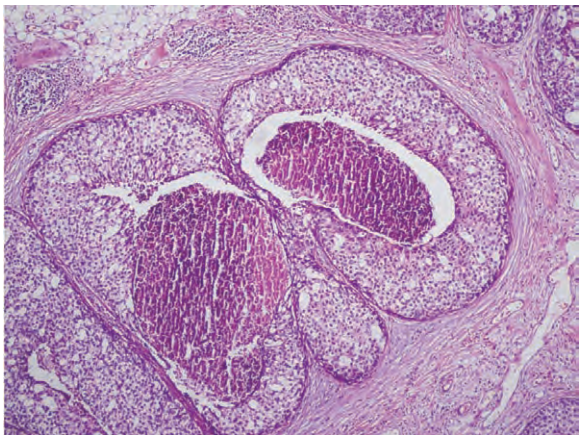
Klinik Bulgular

Palpabl kitle, patolojik memebaşı akıntısı ya da Paget karsinomuna bağlı memebaşı değişiklikleri ile prezante olabilir. Meme kanseri taraması yapılan ülkelerde DKIS vakalarının %85'den fazlasında tanı sadece görüntüleme yöntemleri ile konmaktadır.[1]

Sınıflama ve Derecelendirme

Klasik olarak morfolojik patternlere göre sınıflandırılmıştır. Buna göre tipler:

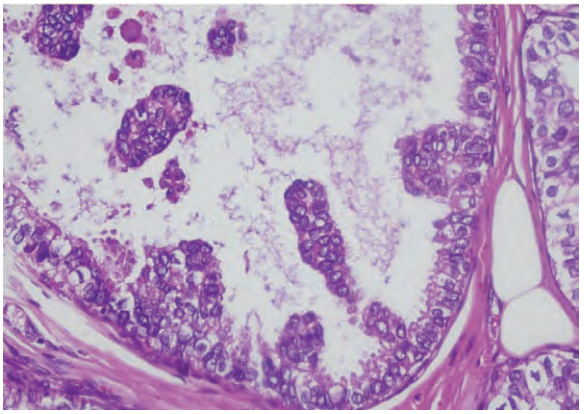
- Komedo (Resim 29-1)
- Kribriform



Resim 29-1: Komedo tipte in situ duktal karsinom. Pleomorfik hücrlerden oluşmakta lümende komedo nekroz bulunmaktadır.

- Mikropapiller (Resim 29-2)
- Solid
- Clinging
- Mikst

Patterne dayanan bu sistemin ciddi problemleri mevcuttur. DKIS sıklıkla birden fazla histolojik patterni barındır.[6] Ayrıca gözlemciler arası tekrarlanabilirliği düşük-



Resim 29-2: Mikropapiller tipte in situ duktal karsinom. Tabanı dar tepesi geniş papillalar mevcuttur.

tür. Bu nedenle nükleer grad özelliklerini esas alan yeni sınıflamalar geliştirilmiştir.[8-10] Yeni sınıflamalar sadece nükleer grad ya da nükleer grad ile nekroz varlığı yokluğu ve hücre polaritesinin varlığı/yokluğu esasına dayanmaktadır. Nükleer grad'e dayanan sınıflamalarda mikst vakaların oranı çok daha düşüktür.[6]

Derecelendirmede basit, tekrarlanabilirliği yüksek ve prognoz ile ilgili bilgiyi maksimum oranda sağlayacak terminoloji yeğlenmelidir. 2010 yılına ait Patoloji Dernekleri Federasyonu Meme Çalışma Grubu II. Konsensus'unda da nükleer özelliklere göre derecelendirme yapılması, komedo nekroz, yapısal patternler gibi özelliklerin de ayrıca belirtilmesi kararlaştırılmıştır.[4] Günümüzde en yaygın biçimde kullanılan nükleer grad'e göre derecelendirme aşağıdaki şekilde yapılmaktadır.[11]

Yüksek Grad DKIS

Büyük, pleomorfik hücrelerden oluşur. Sıklıkla nukleolusları belirgindir. Çekirdek çapı eritrosit boyutunun 2,5 katından fazladır. Mitozlar sık olup, hücre polaritesi bozuktur. Duktus lümenlerinde komedo nekrozlara sık rastlanır. Nekroz alanlarında mikrokalsifikasyonlar bulunabilir.

Düşük Grad DKIS

Yuvarlak, monoton çekirdekli hücrelerin oluşturduğu düzenli boşluklardan oluşan türdür. 1.5-2 eritrosit büyüklüğündedir. Hücre sınırları net olarak seçilir, hücreler kribriform boşluklar ve mikropapiller yapılar etrafında polarizasyon gösterecek biçimde dizilirler. İnce kromatin yapısı içerirler, nukleoluslar seçilmez, mitoz seyrektir.

İntermediyer Grad

Yukarıda tanımlanan iki kategoriden birine dahil edilemeyen vakalardır. Genellikle solid ya da kribriform patternde olup, kısmi bir polarizasyona sahiptirler. Nukleuslar orta derecede pleomorfiktir, Bu yüksek grad vakalardan az, düşük grad vakalara göre daha yüksek düzeydedir.

Farklı grad lezyonların ayni biyopside, hatta ayni duktus içerisinde bir arada olabileceği unutulmamalıdır. Birden fazla grad'e ait görünüm olduğunda en yüksek grad esas alınmalıdır.[12]

DKIS vakalarında düşük oranda gözlenen ve hücre tiplerine dayalı seyrek görülen varyantlar mevcuttur. Bunlar apokrin, iğsi hücreli, skuamöz, taşlı yüzük hücreli ve berrak hücreli tiplerdir.[7,13] Bunların sınıflandırılması ile ilgili bir konsensus yoktur. Sıklıkla bu varyantlarda da nükleer grad ve nekroz özelliklerine dayanan bir sınıflama önerilmektedir.[1]

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, 1694 vakalık bir serinin uzun süreli takipleri sonucunda, ipsilateral nüks ile morfolojik parametreler ilişkisi değerlendirilmiş ve yeni bir grading sistemi önerilmiştir. Buna göre düşük ve intermedyer grad vakalar arasında anlamlı fark yoktur, bunlar tek bir grup halinde ele alınabilir. Yüksek nükleer grad özellikleri taşıyan vakalar ise **"yüksek grad"** ve **"çok yüksek grad"** olarak ikiye ayrılmalıdır. "Çok yüksek grad" kategorisindeki lezyonlar "yüksek grad" grubuna göre daha fazla solid alan (%50'yi aşan) ve daha fazla komedo nekroz (%50'yi aşan) içeren vakalar olup, bu grubun prognozu "yüksek grad" grubuna göre anlamlı şekilde kötü bulunmuştur.[14]

İmmünhistokimyasal Özellikleri

Vakaların yaklaşık %75'inde hormon reseptörleri (+) bulunmaktadır.[1] Reseptör pozitifliği ile diferansiasyon derecesi arasında bir ilişki mevcut olup, düşük grad vakalarda reseptör pozitifliği daha sıktır.

Her-2 düşük grad vakalarda %20-30, yüksek grad DKIS'larda ise %60-70 oranında pozitif bulunmaktadır. Ayrıca her-2 aşırı ekspresyon ve gen amplifikasyonu, komedo nekroz varlığı,[15] p53 pozitivitesi ve anöploidi ile korelasyon göstermektedir. İnvaziv karsinomlara göre daha yüksek oranda her-2 pozitifliği, bunun karsinogenezin erken aşamalarında söz konusu olduğunu ancak zaman içerisinde bu özelliğin kaybolduğunu düşündürmektedir.[1] Gen ekspresyon profili çalışmaları DKIS'da yaklaşık 100'den fazla genetik değişikliğin varlığını göstermiştir.[1]

Düşük grad DKIS'larda en sık 1q eklenmeleri ve 16q'da kayıplar olduğunu göstermiştir.[16] Yüksek grad DKIS'larda ise en sık 17q12 ve 11q13'de lokalize amplifikasyonlar gösterilmiştir.[16]

Lezyon Yaygınlığı (Boyutu) ve Cerrahi Sınırların Belirlenmesi

DKIS'nun yaygınlığının belirlenmesinde makroskopik ve radyolojik bulgular ile histopatoloji kesitleri arasında tam bir korelasyon gereklidir. Çalışmalar DKIS vakalarında radyolojik olarak belirlenen tümör boyutunun patolojide belirlenen boyuta göre daha küçük olduğunu göstermiştir.

Gözle görülmeyen lezyon içeren biyopsi materyallerinin makroskopik incelemesi ile ilgili standart bir yaklaşım yoktur. Beş cm çapındaki bir materyalin tümünün takibe alınması önerilmektedir.[7] Daha büyük materyalde ise öncelikle yağsız dokunun örneklenmesi yoluna gidilmelidir. Aşırı sayıdaki blok ve kesit, kimi zaman patoloğun konsantrasyon ve materyale oryantasyonunu olumsuz etkiler.[7]

Boyut belirlenirken tek bir lama sığabilecek boyuttaki lezyonlar lam üzerinde ölçülmeli, daha büyük lezyonlarda ise lezyon görülen blok sayısı ile her bir bloktaki doku kalınlığı çarpılmak suretiyle lezyon yaygınlığının belirlenmesi yoluna gidilmelidir (örneğin 0,3 cm kalınlığındaki dokulardan oluşan blokların ardı ardına gelen beşinde lezyon var ise tümörün 1,5 cm'lik bir alanda görüldüğü söylenir). Birbirine uzak lezyonlarda ise lezyonlar arası mesafe belirtilmelidir.

DKIS'da meme koruyucu cerrahi uygulamalarında tedavi karar verilirken en önemli parametreler, lezyon yay-

gınlığı, tümör gradı ve cerrahi sınırların durumudur. Bu üç parametrenin belirlenmesi patoloğa önemli bir sorumluluk yüklemektedir. Lezyon yaygınlığı ve cerrahi sınırın doğru olarak belirlenmesi:

- Çok iyi bir klinik-patoloji işbirliğini gerektirir. Klinik bulgu ve mammografik özelliklerin patoloğa doğru olarak bildirilmesi, hatta mamografinin bir örneğinin spesimen ile birlikte gönderilmesi tercih edilmelidir.
- Boyut ve cerrahi sınır bilgisinin doğru verilebilmesinin ön koşulu materyalin tek parça halinde çıkarılabilmesi ve patoloğa intakt olarak gönderilmesidir.
- Optimum düzeyde makroskopik inceleme ve örnekleme.

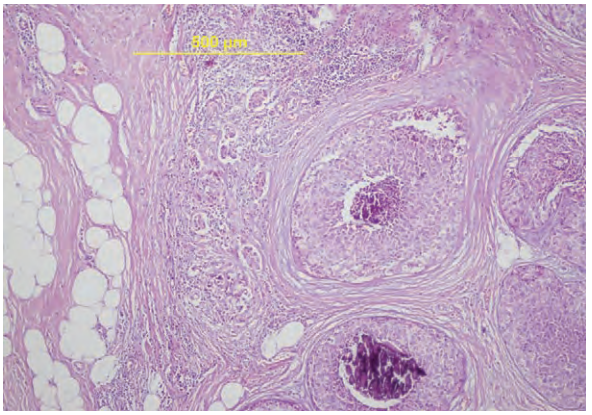
DKIS'da meme koruyucu cerrahi sonrası takip sırasında oluşan nüksler genellikle tümör yatağında oluşur. Bu da ilk operasyon sonrasında rezidüel tümör olduğunun göstergesidir. Bu nedenle cerrahi sınır durumu tedavide son derece önemli bir parametredir. Ancak "temiz" cerrahi sınırın tanımı tartışmalıdır. Genel kural olarak lezyonun sınıra uzaklığı oranında nüksler azalmaktadır. Merkezlere göre, sonrasında radyoterapi uygulanmak kaydıyla, 0,2 ile 1 cm arasında değişen uzaklıklar "temiz sınır" olarak nitelendirilmektedir.[5]

Wellings'in çalışmaları göstermiştir ki DKIS terminal duktal- lobuler birimden (TDLB) başlar.[17] Zaman içinde proliferasyon ekstralobüler duktal sisteme yayılır. Duktallobuler sistem tepeleri memebaşı tarafında, tabanları periferde segment yapıları oluşturur. Nijmejgen grubunun rekonstrüksiyon çalışmaları DKIS'ın ünisentrik ve segmental yapıda olduğu ve tamamen birbirinden ayrı iki segment içerisinde yer almadığı gösterilmiştir.[18-20] Üç boyutlu rekonstrüksiyon çalışmaları intraduktal gelişim patterninin sıklıkla devamlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Duktus içinde olan gelişimdeki kesinti, vakaların %83'ünde 1 cm'den kısadır. Ayrıca yüksek grad vakaların %90'ının hiçbir kesinti içermediği, ancak düşük grad vakaların %70'inin kesintili büyüme patterni gösterdiği belirlenmiştir. Düşük grad vakaların kesintilerinin de yüksek grad vakalara göre daha büyük boyutta olduğu gösterilmiştir. Kimi seriler düşük grad vakaların daha yaygın olma eğilimini ortaya koymuştur.[21]

Ayırıcı Tanı

Lobuler Neoplazi

Düşük grad solid tip DKIS lobuler neoplazi ile karışabilir. Güç vakalarda ayırım immünohistokimyasal (İHK) olarak yapılır. DKIS vakalarında e-cadherin daima pozitif, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (YMASK) ise büyük oranda negatiftir. Lobüler neoplazide ise e-cadherin daima negatif, YMASK ise hemen daima negatiftir.



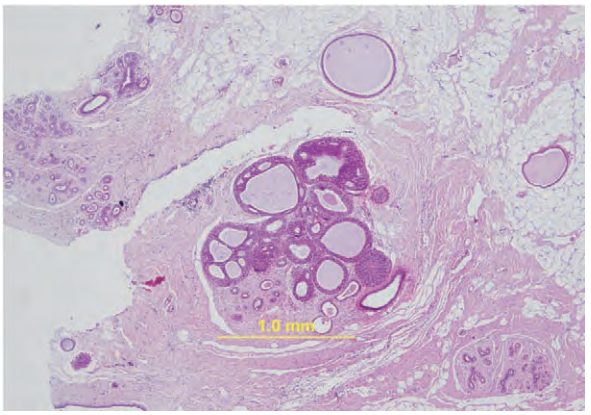
Resim 29-3: Mikroinvaziv duktal karsinom. Komedo tipte duktal karsinom in situ vakasında (lümenlerde nekroz ve mikrokalsifikasyon mevcuttur) stromada invazyon oluşturan hücre adacıkları. Bu odak 1 mm. den küçüktür.

Mikroinvazyon

Duktal sistemin yakın çevresinde mikroinvazyon kuşkusu doğuracak hücre toplulukları görülebilir (Resim 29-3). Özellikle lobül içi yayılım alanlarındaki kompleks yapı içerisinde bu durum daha da büyük zorluk doğurabilir. Bu durumda Calponin, p63, CD 10 gibi antikorlarla miyoepitel tabakasının intakt olup olmadığı, kollagen IV ve laminin gibi antikorlarla da bazal membranın sağlam olup olmadığı araştırılır.

Atipik Duktal Hiperplazi

DKIS'dan ayırım sıklıkla kantitatif kriterlere dayanır. Her ikisinde de monoton hücreler kribrifrom, mikropapiller ya da solid yapılar oluşturur. Ancak lezyon yaygınlığı her bir TDLB için iki boşluk[22] ya da kimi yazarlarca 2 mm'yi aşmıyorsa,[23] lezyon ADH olarak adlandırılır. (Resim 29-4) İki boşluk ya da 2 mm'yi aşan lezyonlarda ise DKIS tanısı konur. Düşükgrad DKIS'e özgü hücreler, TDLB içinde parsiyel tutulum oluşturuyor ya da olağan hiperplazinin patternlerini oluşturuyorsa yine tanı ADH



Resim 29-4: Atipik duktal hiperplazi. Düşük grade duktal karsinoma in situya ait sitolojik ve yapısal (kribriform ve clinging) özellikleri içermekle birlikte lezyon boyutu 2 mm.yi aşmamaktadır.

olmalıdır.[1] Parsiyel tutulumda boyutun önemi kalmaz.[24] İmmünhistokimyasal belirleyiciler de bu lezyonların ayırımında yarar sağlamaz.[5] ADH'de de DKIS ve İnvaziv karsinomlarda sık görülen kromozom değişiklikleri saptanmaktadır. Bu nedenle ADH'de neoplastik, klonal proliferasyonlar kategorisinde yer alır.[25]

Düşük grad DKIS ile ADH ayırımının miktara dayanması, kimi zaman kor biyopsi materyalinde DKIS tanısının konmasını güçleştirmektedir. Zira parçalanmış haldeki materyalde lezyon miktarının tesbiti iyice zor hale gelmektedir. Bu nedenle ADH tanısı almış vakaların, sonraki eksizyonlarında tanının düşük grad DKIS'e dönüşebileceği unutulmamalıdır.

ADH, olağan hiperplazi ile düşük grad DKIS arasında yer almaktadır. İnvaziv karsinoma dönüşüm rölatif riski de 3,7 ile 5 arasında yer almaktadır.[24,26]

Kolumnar Hücreli Lezyonlar ve Flat Epitelyal Atipi

Memenin kolumnar hücreli lezyonları, mamografik kalsifikasyonlarla olan ilişkileri nedeniyle günümüzde daha da önem kazanmıştır. Standart terminoloji olmaması ve davranış biçimleri ile ilgili bilginin yetersiz oluşu nedeniyle tanı ve tedavide güçlükler arzeder. Tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile bu lezyonların da sıklığı artmaktadır. Monomorfik tipte clinging karsinom, atipik kistik lobuller, atipik kolumnar değişim gibi adlarla da anılmışlardır.[27-29]

Schnitt ve Salomon'un[30,31] terminoloji önerisi aşağıdaki gibidir:

- Kolumnar hücre değişimi,
- Kolumnar hücre hiperplazisi,
- Atipili kolumnar hücre değişimi,
- Atipili kolumnar hücre hiperplazisi.

DSÖ konsensus metninde son iki lezyonun birleştirilerek aynı adla (**flat epittelyal atipi-FEA**) anılarak terminolojinin daha da basitleştirilmesi önerilmiştir.[1] FEA geçmişte monomorfik clinging karsinom olarak adlandırılan lezyonları kapsamaktadır.[27,28]

Flat Epitelyal Atipi

Duktusları döşeyen hücrelerinin yerini tek ya da birkaç sıra, atipik epitel hücrelerinin aldığı muhtemel neoplastik intraduktal değişikliktir. Gerek hücresel, gerek yapısal düzeyde düşük grad DKIS kriterlerini taşımamaktadır.

Atipik duktal hiperplaziden ayırımı için kullanılabilecek önemli kriter, FEA'de kompleks yapısal özelliklerinin olmamasıdır. FEA, sık olarak tubuler karsinom, DKIS ve lobüler neoplazilere eşlik eder.[32] FEA DKIS'nun erken aşamalarının göstergesi ya da öncüsü olabileceği düşünülmektedir. Takipleriyle ilgili var olan sınırlı sayıda çalışmaya göre İnvaziv karsinoma dönüşüm oranları oldukça düşüktür.[28] Kor biyopsilerde FEA varlığında eşlik edebileceği maligniteler nedeniyle eksizyon önerilir, ancak eksizyonel biyopsilerin cerrahi sınırlarında söz konusu olursa ek cerrahi gereksiz görülmektedir.[12]

İn situ Duktal Karsinomda İnvaziv Karsinoma Dönüşüm

Bu konuda iki teori mevcuttur:[12,16,17,33,34]

1. **Lineer Progresyon.** Düşük grad DKIS zaman içerisinde yüksek grad DKIS'a dönüşür, yüksek grad DKIS da İnvaziv karsinoma dönüşür. Günümüzde elde edilen veriler bu teoriyi desteklememektedir.
2. **Paralel Hastalık Teorisi.** Düşük grad DKIS, düşük grad invaziv karsinoma, yüksek grad DKIS ise yüksek grad invaziv duktal karsinomaya ilerler. Kromozomal çalışmalar bu teoriyi desteklemektedir. Ayrıca DKIS gradı, o zeminde gelişmiş olan invaziv karsinom gradı ile parallellik gösterir.

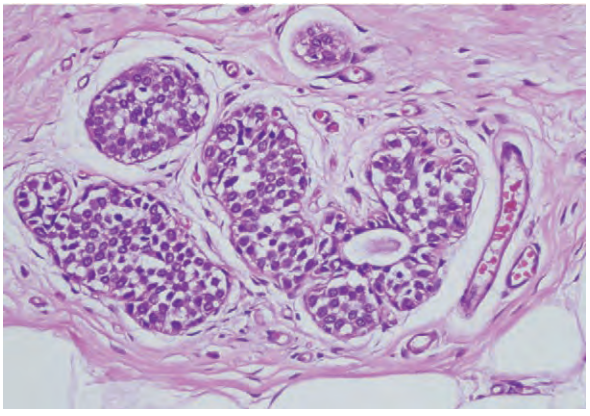
LOBULER NEOPLAZİ (ATİPİK LOBULER HİPERPLAZİ-İN SİTU LOBULER KARSİNOM)

Tanım

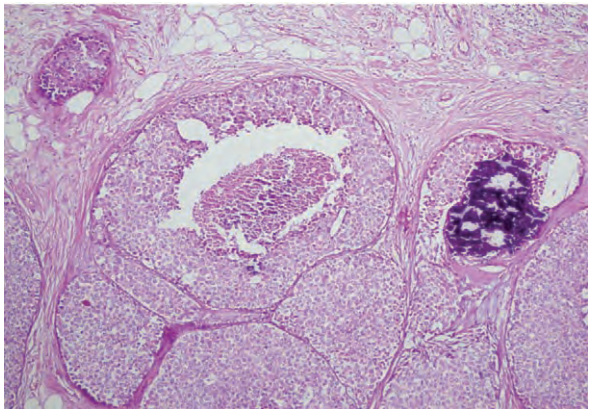
Lobuler Neoplazi (LN)

Küçük ve gevşek kohesiv hücrelerin proliferasyonu ile karakterize atipik epitel proliferasyon spektrumudur. **Atipik lobuler hiperplazi** (**ALH**) ve **in situ lobuler karsinom** (**LKIS**) deyimleri bu spektrumdaki lezyonlar için en sık kullanılan deyimlerdir. İkisi arasındaki ayırım kantitatif olup, lezyonun TDLB'deki yaygınlığı ve asinüsleri genişletme düzeyine göre değişir.[35,36] (Resim 29-5)

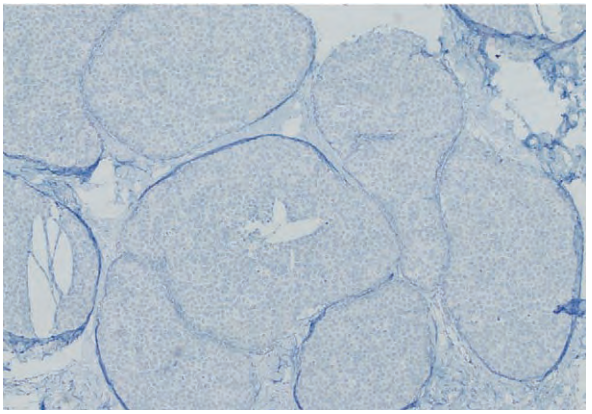
ALH ve LKIS ile İnvaziv lobuler karsinom arasında morfolojik ve immünhistokimyasal benzerlikler yanında, moleküler sitogenetik düzeyde de ortak özellikler mevcuttur. ALH ve LKIS'da 16p, 16q ve 17p ve 22q'da kayıplar, 1q ve 6q'da kazançlar saptanmıştır. Sıklığı %1 ile 3,8 ara-



Resim 29-5: Atipik lobuler hiperplazi. Üniform, diskoheziv hücreler terminal duktal-lobuler birimi fazla genişletmeden doldurmaktadır.



Resim 29-6: Pleomorfik lobuler karsinom in situ. Diskoheziv, ancak pleomorfik hücreler terminal duktal-lobuler birimi ileri dercede genişletmiştir. LKIS'da görmeye alışık olmadığımız komedo nekroz mevcuttur.



Resim 29-7: Ayni vakada e-cadherin boyasında hücre membranında boyanma olmadıpı görülmektedir. Bu immünhitokimya özelliği LKIS ile uyumludur.

sında değişir. Premenopozal hastalarda sık görülmekle birlikte, yaş dağılımı 15-90 arasında değişir.[36] Vakaların %85'inde multisentrik olup, tedavi amaçlı bilateral mastektomi yapılanlarda ise bilateralite %30-67 arasında değişmektedir. LKIS'da vakaların yaklaşık %20'sinin 20-25 yıllık bir süre içerisinde İnvaziv karsinoma ilerlediği gösterilmiştir. Foote ve Stewart'ın uzun süreli takip çalışmaları ile LKIS'un invaziv lobuler karsinom için belirgin risk oluşturduğu ve bu riskin her iki meme için biribirine yakın olduğu, gelişen İnvaziv karsinomların da duktal ya da lobuler morfolojide olabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle LKIS artmış risk göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ancak son yıllardaki çalışmalar en azından bir bölüm vakada LKIS'un tıpkı DKIS gibi prekürsör olarak davrandığını göstermektedir.[37]

Mikroskopik Bulgular

Lobüler yapının korunduğu ve asinüsleri doldurup genişleten gevşek kohesiv, genellikle küçük atipik hücrelerin proliferasyonu görülür. Hücreler üniform çekirdek ve kromatin yapısı içerir, nukleolusları seçilmez. Mitoz seyrektir. Daha seyrek olarak büyük ve pleomorfik hücrelerden ya da taşlı yüzük hücrelerinden oluşabilir .Yukarıda tanımlanan klasik tip tip A, pleomorfik hücrelerden oluşan tip ise tip B (pleomorfik LN) olarak adlandırılır. (Resim 29-6, 29-7)

Hücresel proliferasyonun komşu duktuslardaki normal hücreler ile intakt bazal membran arasında "pagetoid yayılım" denen tarzda ilerleyişine sık rastlanır. Vakaların %60-90'ında östrojen reseptörü, biraz daha az oranda da progesteron reseptörü pozitifliği mevcuttur. Her-2 ve p53 pozitivitesi klasik LN'de seyrektir. Pleomorfik LN'de ise artmış Ki-67 ekspresyonu ve p53 pozitifliği söz konusudur.[38]

Duktal lezyonlarda hemen daima pozitif olan e-cadherin ekspresyonu LN'ler ve İnvaziv lobuler karsinomlarda genellikle saptanmaz.

Ayırıcı Tanı

1. DKIS: Yukarıda belirtilmiştir
2. LN'nin adenozis içerisine yayılımı: Sklerozan adenozis ya da diğer sklerozan lezyonlardaki asinüsler içerisinde LN'nin yayılımı sözkonusu olduğunda, lezyon invaziv karsinom ile karışabilir. Ayırımın güç olduğu durumlarda miyoepitel tabakanın immünhistokimya ile gösterilmesi yoluna gidilir.

Eksizyon materyalinin cerrahi sınırında klasik LKIS varlığında ek tedavi gerekmemektedir. Pleomorfik, taşlı yüzük hücreli ve komedo nekroz içeren LKIS'larda ise DKIS gibi davranılması ve reeksizyon yapılması önerilmektedir.[2,38]

KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA, Hoefler H, Rosai J et al. Intraductal Proliferative Lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editor. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003: 63-73.
2. Tavassoli FA: Breast pathology: rationale for adopting the ductal intraepithelial neoplasia (DIN) classification. Nat Clin Pract Oncol. 2005 Mar;2(3):116-7
3. Edge, S.B.; Byrd, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. (Eds.): AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed., 2010, s. 347-476
4. Patoloji Dernekleri Federasyonu Meme Çalışma Grubu Konsensus metni, Antakya, Mayıs 2010, (http:// www.turkpath.org.tr)
5. Pinder SE: Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. Modern Pathology (2010) 23, S8–S13
6. Quinn CM, Ostrowski JL. Cytological and architectural heterogeneity in ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Pathol 1997;50:596–599

7. Tavassoli FA, Eusebi V. Tumors of the mammary gland: AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4.American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 2009; p.67-100.
8. Pathology Reporting of Breast Disease, NHS BSP Publication No 58. Sheffield. January 2005. (http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58.html)
9. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D, et al. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. Cancer. 1997;80:1798–1802
10. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman P. The consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, 22–25 April 1999. Breast. 2000;9:177–186
11. Lester SC, Bose S, Chen YY, et al., for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. Arch Pathol Lab Med 2009;133:15–25.
12. Ellis IO: Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. Modern Pathology 2010; 23, S1–S7
13. Hayes MM, Peterse JL, Yavuz E, Vischer GH, Eusebi V: Squamous cell carcinoma in situ of the breast: a light microscopic and immunohistochemical study of a previously undescribed lesion. Am J Surg Pathol. 2007;31(9):1414-9
14. Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, et al., on behalf of the UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Working Party: A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. British Journal of Cancer (2010) 103, 94 – 100
15. Tuzlalı S, Cabioglu N. Memenin in situ duktal karsinomlarında c-erb B2 ve anjiyogenez özellikleri. Türk Patol Dergisi 1999; 15:38-43.
16. Wiechmann L, Kuerer HM. Molecular journay from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. Cancer 2008; 112:2130-42.
17. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. J Natl Cancer Inst 1975; 55:231-73.
18. Faverly DR, Holland R, Burgers L. An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1992;421:115-9.
19. Faverly DR, Burgers L, Bult P, Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. Semin Diagn Pathol 1994;11:193-8
20. Holland R, Hendriks JH, Vebeek AL, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 1990;335:519-22
21. Bellamy CO, McDonald C, Salter DM, et al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: the relevance of histologic categorization. Hum Pathol 1993;24:16–23.
22. Page DL, Rogers LW. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. Hum. Pathol. 1992;23:1095–97
23. Tavassoli FA, Norris HJ.: A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 1990;65:518–29
24. Simpson JF; Update on atypical epithelial hyperplasia and ductal carcinoma in situ. Pathology 2009:41(1), pp. 36–39
25. Lakhani SR, Collins N, Stratton MR, et al. Atypical ductal hyperplasia of the breast: clonal proliferation with loss of heterozygosity on chromosomes 16q and 17p. J Clin Pathol 1995;48:611–615
26. Page D, Dupont WD, Rogers LW. Breast cancer risk of lobular-based hyperplasia after biopsy:"ductal" pattern lesions. Cancer Detect Prev 1986;9:441-8.T LH Y P E I
27. Azzopardi JG. Problems in Breast Pathology. Philadelphia: WB Saunders; 1979
28. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. Semin Diagn Pathol 1994;11(3):223-35
29. Oyama T, Maluf H, Koerner F. Atypical cystic lobules: an early stage in the formation of low-grade ductal carcinoma in situ. Virchows Arch 1999;435(4):413-21
30. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. Adv Anat Pathol 2003;10(3):113-24.
31. Schnitt SJ. Columnar cell lesions of the breast:Pathologic features and clinical significance. Current Diag Pathol 2004;10:193-203
32. Abdel-Fatah TMA, Powe DG, Hodi Z, et al. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. Am J Surg Pathol 2007;13:417–426.
33. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, Mohsin SK, O'Connell P, Tsimelzon A, Medina D. Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. Clin Cancer Res. 2008;14(2):370-8.
34. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, et al. Columnar Cell Lesions of the Breast: The Missing Link in Breast Cancer Progression?: A Morphological and Molecular Analysis. Am J Surg Pathol 2005;29(6):734-46
35. Foote FW, Jr., Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary carcinoma. Am J Pathol 1941;17:491-9
36. Tavassoli FA, Millis RR, Boecker W et al. Lobular Neoplasia. In: Tavassoli FA, Devilee P, editor. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003: 60-62
37. Lishman SC, Lakhani SR. Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ: surgical and molecular pathology. Histopathology 1999;35(3):195-200

Bölüm 30 Memenin Mezenkimal ve Fibroepitelyal Tümörleri

Dr. Osman Zekioğlu

30.1 Memenin Mezenkimal Tümörleri

Memede izlenen lezyonların büyük bir kısmı epitelyal komponentten gelişir. Ancak memenin stromal dokuları nadir olmakla birlikte birçok farklı lezyonun gelişimine neden olabilir. Memenin benign ve malign mezenkimal tümörleri morfolojik olarak diğer yumuşak doku tümörleri ile eşdeğer görünüme sahiptir.[1]

BENİGN TÜMÖRLER

Vasküler Lezyonlar

Memenin vasküler lezyonları heterojen bir yapıya sahiptir. Bu lezyonların klinik önemi anjiyosarkomlar ile karışabilme riski taşımalarındandır.

Hemanjiyom

Geniş bir yaş (2-82 yaş) yelpazesinde izlenen bu lezyonlar, mastektomi materyalinde %1,2 oranında insidental olarak saptanırlar. Makroskopik olarak 0,5-2 cm iyi sınırlı, kırmızı kahverengi yumuşak kıvamlı lezyon olarak izlenir. Semptom veren hemanjiyomlar,en sık kavernöz olmak üzere kapiller veya venöz alt tipte olabilirler. *Kavernöz hemanjiyom*, yassı endotel hücreleri ile döşeli ince duvarlı dilate damar yapılarından oluşur. Tromboz ve papiller endotelyal hiperplazi Masson fenomeni olarak tanımlanır. *Kapiller hemanjiyom*, büyük bir damar çevresinde aralarında fibröz stroma içeren küçük damarların oluşturduğu nodüler yapılardır. *Venöz hemanjiyom* ise, duvarlarında değişik kalınlıkta düz kas içeren damar yapılarından oluşmaktadır. Genellikle perilobüler hemanjiyomlar, intralobüler stromal alan dışında adipöz dokuya doğru yayılım gösterebilirler. Nadiren perilobüler hemanjiyomlar, endotel hücrelerinde nükleer atipi izlendiği durumlarda atipik hemanjiyom olarak tanımlanır.[1,2]

Hemanjiyomların prognozları çok iyi olup düşük dereceli anjiyosarkomlardan ayırt edilmeleri önemlidir. Anjiyomatozis, memede özellikle gebelik döneminde hızla büyüyen kitleler şeklinde izlenir. Mikroskopik olarak ince duvarlı dilate damarların tüm meme parankimi içine yayılması ve hemorajik kitleler oluşturması dikkat çekicidir. Tüm lezyonun eksizyonu mümkün olmadığı durumlarda rekürrensler bildirilmiştir. Total eksizyon için mastektomi gerekebilir.

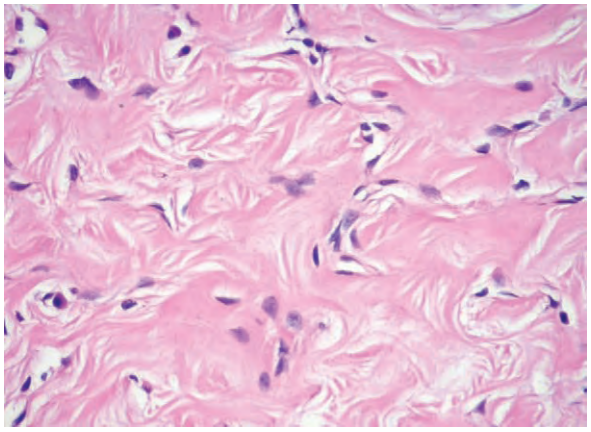
Hemanjiyoperisitom

Görülme yaşı 22-67 arasında değişen bu tümör, primer olarak memede çok nadir izlenmektedir. Mammografide iyi sınırlı bu lezyonların boyutları 1-19 cm olup, kesit yüzleri solid gri beyaz renktedir. Histolojik ve immunohistokimyasal bulguları diğer bölgelerde görülen hemanjiyoperisitoma benzemektedir. Mikroskopik olarak sınırları belirsiz ovoid veya iğsi hücre proliferasyonu ile farklı şekiller oluşturan ince duvarlı damarlar görülmektedir. Özel görünüme sahip damarlar "geyik boynuzu" paternini oluştururlar. Benign davranışa sahip olan bu lezyonların geniş lokal eksizyonu yeterli olmaktadır.[3]

DİĞER MEZENKİMAL LEZYONLAR

Psödoanjiyomatöz Stromal Hiperplazi (PASH)

Vasküler lezyonları taklit eden bu lezyonda, benign miyofibroblastik proliferasyon izlenmektedir. Genellikle insidental olarak saptanan bu lezyonlar fibroadenom, filloid tümör, jinekomasti gibi diğer patolojilere eşlik ederler. Erkeklerde jinekomasti ve premenopozal dönemdeki kadınlarda daha sık görülmesi, bu lezyonların oluşumunda ve gelişiminde hormonal faktörlerin rol aldığını işaret etmektedir.[4] Mamografik ve makroskopik olarak, iyi sınırlı gri beyaz renkte solid kitleler olarak ortaya çıkarlar. Mikroskopik olarak ise, yoğun kollajenöz keloid benzeri stroma içinde birbirleri ile bağlantılı boşluklar dikkati çeker. Boşluklarda, endotel hücrelerine benzeyen iğsi görünümdeki miyofibroblastlar bulunmaktadır (Resim 30.1-1). Jinekomastide periduktal dağılım ön plandadır. Bazı olgularda miyofibroblastlar yoğun demetler oluştururlar



Resim 30.1-1: Psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi. Yoğun kollajenöz stroma içinde myofibroblastlar (Hematoksilen eozin x200).

ve bu durumda *fasiküler PASH*'tan bahsedilir. PASH'ta izlenen myofibroblastlar vimentin, calponin ve CD-34 ile boyanırlar. Düz kas aktini ve desmin ise değişken reaksiyon gösterir. Ayrıca östrojen reseptörü negatif iken, progesteron reseptörü pozitiftir. PASH benign bir lezyon olup, lokal eksizyon yeterlidir. Bu lezyonların anjiyosarkomdan ayırt edilmesi önemlidir.

Miyofibroblastoma

Meme stromasındaki miyofibroblastlardan gelişen benign iğ hücreli tümördür. Kadın ve erkeklerde 40-87 yaş arası görülürler. Makroskopik olarak 0,9-10 cm boyutlarında iyi sınırlı solid kitlelerdir. Mikroskopide ise iğsi ve ovoid hücrelerin oluşturduğu fasiküller arasında eozinofilik bantlar izlenir. Tümör hücreleri, sınırları belirsiz, eozinofilik sitoplazmalı, oval veya yuvarlak nükleuslu ve bir iki tane nükleolus içerirler. Tümör içinde "hapsolmuş" duktus veya lobül yapıları izlenmez. Bazı olgularda ise infiltratif kenarlar, epitelioid görünümde hücreler, multinükleer dev hücreler, miksoid ve hiyalini değişiklikler gösteren stroma, lipomatöz, kondromatöz veya osseöz komponentler görülebilir. Ayırıcı tanıda nodüler fasiitis, inflamatuvar miyofibroblastik tümör, fibromatozis, benign periferik sınır kılıfı tümörü, hemanjiyoperisitom ve leyomiyom düşünülmelidir. Miyofibroblastomda tümör hücreleri, vimentin, desmin, düz kas aktini pozitif olup CD-34, bcl-2, CD-99 ve östrojen ile progesteron reseptörleri değişkendir.[5]

Fibromatozis

Meme parankimindeki fibroblast ve miyofibroblastların oluşturduğu metastaz potansiyeli olmayan lokal agresif bir tümördür. Meme lezyonlarının %0,2'sini oluşturur. 13-80 yaş arası izlenmekle birlikte, daha çok reprodüktif dönemde görülürler. Mamografik olarak karsinomdan farksız olup sert, soliter, ağrısız kitlelerdir. Makroskopik olarak düzensiz sınırlı olup, boyutları 0,5-10 cm arasındadır. Prolifere iğsi fibroblast ve myofibroblastlar, fasikül oluşturup çevre dokulara "parmak-benzeri" projeksiyonlar ile invaze olurlar. Duktus ve lobül yapıları tümör fasikülleri arasında "hapsolmuş" halde izlenirler. Ayırıcı tanıda fibrosarkom, iğsi hücreli karsinom miyoepitelyal karsinom, reaktif nodüller, skar dokuları akla gelmelidir. Fibrosarkom, yoğun sellülarite, belirgin pleomorfizm ve artmış mitoz bulguları ile karakterizedir. İğsi hücreli ve myoepitelyal karsinomda S-100, sitokeratin pozitifliği yardımcı olur. Nodüler fasiitis, daha iyi sınırlı ve daha yüksek mitoza sahiptir. İnflamatuvar hücreler, lezyonun her alanına dağılmış olup, fibromatoziste lezyonun periferindedir. Reaktif nodül ve skar dokusuna ise, yağ nekrozu, yabancı cisim dev hücreleri, kalsifikasyon ve granülomlar eşlik eder. Memede izlenen fibromatozis olgularında %21-27 oranında rekürrens izlenmektedir.[6]

İnflamatuvar Miyofibroblastik Tümör

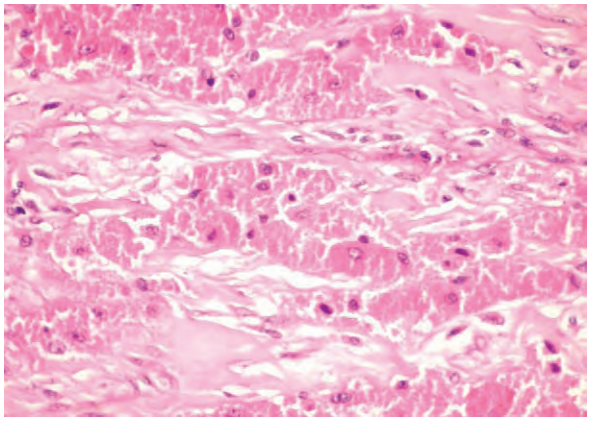
Memede nadir görülen bu lezyonda miyofibroblastların oluşturduğu fasiküller ve aralarında lenfosit ve plazmasitlerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Lokal eksizyonun yeterli olduğu bu lezyonlarda rekürrens izlenmez.[7]

Lipom

Genellikle 40-60 yaş arası yavaş büyüyen, yumuşak, soliter, iyi sınırlı, ince kapsüllü kitlelerdir. Histopatolojik tanı için kapsül yapısının saptanması gereklidir. Olgun adipositlerin arasında tromboze damar yapılarının izlendiği anjiyolipom diğer bölgelerin tersine memede ağrısızdır. Ayrıca iğ hücreli lipom, fibrolipom, kondrolipom, hibernoma tanımlanmıştır. Memeye ait glandüler yapıları içeren lezyonları bazı araştırıcılar adenolipom, bazıları ise meme hamartomu olarak tanımlamaktadır.[8]

Granüler Hücreli Tümör

17-75 yaş arasında izlenen bu tümörler, radyolojik, klinik ve makroskopik olarak karsinomları taklit ederler. Mikroskopik olarak çevre dokuya düzensiz bir şekilde yayılan granüler sitoplazmaya sahip nörojenik kökenli tümör hücreleri izlenir (Resim 30.1-2). Elektron mikroskopide bu granüler görüntüye neden olan yapıların sekonder lizozomlar olduğu görülmektedir. Nükleuslar uniform, yuvarlak ve malignite bulgusu içermezler. Tümör hücreleri Periyodik asit Schiff (PAS) pozitif, diyastaz rezistan, immunohistokimyasal olarak ise S-100 (+), sitokeratin (-) tir. Geniş lokal eksizyonun yeterli olduğu bu benign davranışlı tümörlerin çok nadir olmakla birlikte malign formları da bildirilmiştir.[9,10]



Resim 30.1-2: Granüler hücreli tümör. Eozinofilik granüler sitoplazmalı tümör hücreleri infiltratif yayılım paterni (Hematoksilen eozin x200).

Benign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

Başlık altında 3 farklı benign tümör bulunmaktadır. Schwann hücrelerinden köken alan schwannom, Schwann ile perinöral benzeri hücreler ve fibroblastlardan köken alan nörofibrom, perinöral hücrelerden kaynaklanan perinöromlardır. Çok nadir görülen bu lezyonlara literatürde olgu sunumları şeklinde rastlanmaktadır.[1]

MALİGN TÜMÖRLER

Anjiyosarkom

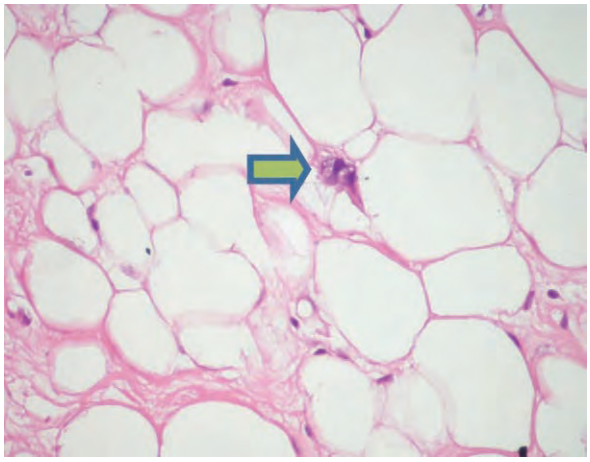
Bu başlık altında daha önce hemanjisarkom, hemanjiyoblastom, lenfanjiyosarkom olarak tanımlanan tümörler bulunmaktadır. Tüm meme maligniteleri arasında %0,05 'lik bir orana sahip olmasına rağmen en sık izlenen primer meme sarkomudur. Spontan (de novo), radikal mastektomiyi izleyen lenfödem sonrası (Stewart-Treves sendromu) veya radyoterapi sonrası gelişebilirler. Görülme yaşı 17-70'tir. Tümör memede deriye yerleşim gösterir. Deri tutulumu olması durumunda, mavi-mor renk değişikliği görülür. Boyutu 1-20 cm olup, ortalama 5 cm'dir. Mikroskopik olarak birbirleri ile anastomoz yapan ve meme stroma ve yağ dokusu içinde infiltratif yayılım gösteren damar yapıları izlenir. Damar duvarları atipi kriterleri içeren endotel hücreleri ile döşelidir. Anjiyosarkomların, düşük (iyi diferansiye), orta ve yüksek dereceli (az diferansiye) olmak üzere derecelendirmeleri yapılmaktadır. Donnell ve arkadaşları tarafından önerilen derecelendirmede, derece I (iyi diferansiye) anjiyosarkomda memenin interlobüler stroması içinde birbiri ile anastomoz yapan ve lümenlerinde eritrositleri içeren neoplastik vasküler yapılar izlenmektedir. Endotel hücrelerinde nükleer hiperkromazi belirgin olup, mitoz yok veya çok az sayıdadır. Derece I anjiyosarkom ile benign vasküler lezyonların ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır. Derece III (az diferansiye) anjiyosarkomda neoplastik vasküler yapıların yanında, solid ve iğsi alanlar dikkati çekmektedir. Bu alanlar tümörün %50'sinden fazlasını oluştururlar. Endotel hücreleri bazı olgularda epitelioid görünüme sahip olup, karsinomlardan ayırt edilmesi güç olabilir. Derece II (orta derece) anjiyosarkom ise, en az %75 oranında iyi diferansiye alanlar yanı sıra solid iğsi alanlar da içeren tümörlerdir.[11] Derece I anjiyosarkomlarda ortalama izlenme yaşı 43 iken, derece II ve III'lerde sırasıyla 34 ve 29'dur. İmmunhistokimyasal olarak CD-31, CD-34 ve faktör VIII ile tümör hücreleri pozitif boyanmaktadır. Derece I anjiyosarkomlar dışındakiler ölümcüldür. Derece I tümörlerde 5 ve 10 yıllık yaşam süresi %91 ve %81'dir. Derece ve prognoz ile bağlantıyı gösteren bir çalışmada, 5 yıllık yaşam süresi derece I, II, III anjiyosarkomlarda sırası ile %76, %70, %15'tir.[12] Metastazlar genellikle akciğer, beyin, deri, kemik ve karaciğerde izlenmektedir. Ancak, son dönemde yayınlanan bir araştırmada anjiyosarkom derecesi ile prognoz arasında bir ilişki gösterilememiştir.[13] Aksiller lenf nod metastazı çok nadirdir. Tümör derecesi, primer ve metastatik odak arasında farklılık gösterebilir. Radyoterapi ve kemoterapi çok başarılı değildir.

Radikal mastektomi, aksiller diseksiyona bağlı lenfödem sonrası gelişen anjiyosarkom: 1949 yılında Stewart ve Treves, aksiller diseksiyon ve mastektomi ile birlikte radyoterapi uygulanmış olgularda lenfödem geliştiğini ve bu hastalarda anjiyosarkom saptandığını ortaya çıkarmışlardır. Olgularında lenfödemin ameliyat sonrası 12 ay içinde geliştiği ve %65'ine de radyoterapi uygulandığı belirtilmektedir. Mastektomi ile anjiyosarkom gelişimi arasında geçen süre 1-49 yıldır (ortalam 10 yıl). Bu koşullarda gelişen anjiyosarkom daha sonra Stewart ve Treves sendromu olarak tanımlanmıştır. Stewart-Treves sendromunda ortalama yaşam süresi 19 aydır.[14]

Düşük dereceli anjiyosarkomların ayırıcı tanısında, hemanjiyom, anjiyolipom, papiller endotelyal hiperplazi, ve PASH düşünülmelidir. Yüksek dereceli anjiyosarkomlardaki solid epitelioid alanların karsinomlardan ayırt edilmesi zor olabilir. Bazı iğsi hücreli karsinomlarda psödovasküler boşluklar görülebilir ve anjiyosarkomları taklit edebilirler. Ayırıcı tanı gereken olgularda endotel belirleyicileri (faktör VIII, CD31, CD34, D2-40) ile epitelyal belirleyiciler (sitokeratin, EMA) kullanılabilir. Bazı anjiyosarkomlarda sitokeratin ekspresyonu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Liposarkom

Anjiyosarkomdan sonra memede ensık izlenen ikinci malign mezenkimal tümördür. 19-76 yaşlar (ort.47) arasında izlenmektedir. Klinik olarak yavaş büyüyen ağrılı kitleler olarak ortaya çıkarlar. Makroskopik olarak genelde iyi sınırlı olmakla birlikte bazı olgularda infiltratif patern görülebilir. Boyutları ortalama 8 cm olup nadiren 15



Resim 30.1-3: Memenin liposarkomu. Lipoblast görünümü (ok ile işaretli) (Hematoksilen eozin x400).

cm'ye kadar ulaşabilirler. Mikroskopik incelemede diyagnostik olan lipoblastların görülmesi gereklidir (Resim 30.1-3). Yumuşak dokularda izlenen liposarkomun tüm varyantları (pleomorfik, miksoid, dediferansiye) memede de izlenebilir. İyi diferansiye ve miksoid varyantlarda ince vasküler ağ arasında az sayıda lipoblast görülür. Pleomorfik varyanttaki görünüm ise malign fibröz histiositoma benzer ve tanı için lipoblastların saptanması gereklidir. Ayırıcı tanıda vakuollü hücreler içeren tüm lezyonlar akla gelmelidir. Lipoblasttaki nükleus düzensiz konturlu olup keskin sınırlı vakuoller ile çevrilidir. Tedavisinde tümörün geniş eksizyon sınırı ile çıkarılması yüksek rekürrens oranlarını azaltmaktadır. Miksoid ve pleomorfik liposarkomların rekürrens ve mortalite oranları yüksektir. Gebelikle birlikte izlenen liposarkomlar daha agresiftir.[15]

Rabdomiyosarkom

Memede primer rabdomyosarkom olguları çok nadir izlenmektedir. Yumuşak doku rabdomiyosarkomunun metastazı olarak çocuk ve gençlerde görülür. Malign filloid tümörlerin rabdomyosarkomatöz diferansiyasyonu şeklinde de karşımıza çıkabilir. Metastatik rabdomiyosarkomun daha çok alveoler alt tipi memeye yayılır.[16]

Osteosarkom

Primer osteosarkom tüm meme sarkomları arasında %12'lik bir orana sahiptir. Primer olguların filliod tümörden ve karsinosarkomdan ayırt edilmesi gerekir. Genellikle ileri yaşta (ort. 64.5) olup bazı olgularda radyoterapi öyküsü bulunmaktadır. Düzgün sınırlı, ağrılı büyük kitleler olarak ortaya çıkar. Diğer bölgelerde izlenen osteosarkomlara eşdeğer bir görünüm izlenir. Fibroblastik, osteoblastik, osteoklastik komponentler ön planda olabilir. Meme osteosarkomu agresif olup 5 yıllık yaşam süresi ortalama %38'dir. Cerrahi sonrası lokal rekürrensler görülebilir. En sık metastaz yaptıkları organ akciğerlerdir. Fibroblastik alt tipin osteoblastik ve osteoklastik alt tiplere göre prognozu daha iyidir.[17]

Leyomyom ve Leyomiyosarkom

Meme tümörlerin %1'inden azını oluştururlar. Leyomyomların büyük bir kısmı meme başında, leyomiyosarkomlar ise meme parankimi içinde gelişirler. 4 ve 7 dekat arasında izlenirler. Yavaş büyüyen bu tümörler ağrılı olabilir ve boyutları 0,5-15 cm arasında değişir. Mikroskopik görüntüleri diğer bölgelerde izlenen eşdeğer tümörler ile aynıdır. Ayırıcı tanıda düz kas diferansiyasyonu gösteren fibroadenom, muskuler hamartom ve sklerozan adenozis leyomyomlardan ayırt edilmelidir. İğsi hücreli miyoepitelyoma ve sarkomatoid karsinom ise leyomyosarkomlardan ayrılmalıdır. Leyomyomların eksizyonu tedavi için yeterli iken leyomyosarkomlarda geç lokal rekürrensler bildirilmiştir.[18]

KAYNAKLAR

1. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast. Other mesenchymal lesions. Lippincott Williams& Wilkins, 2009;361-8.
2. Jozefcyk MA, Rosen PP. Vascular tumors of the breast. II. Perilobular hemangiomas and hemangiomas. Am j Surg Pathol. 1985; 9:491-503.
3. Tavassoli FA, Weiss S. Hemangiopericytoma of the breast. Am J Pathol. 1981; 5:745-752.
4. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH). A mammary stromal tumor with myofibroblastic differentiation. Am J Surg Pathol. 1995; 19:270-277.
5. Morgan MB, Pitha JV. Myofibroblastoma of the breast revisited: an etiologic association with androgens? Hum Pathol. 1998; 29:347-351.
6. Wargotz ES, Norris HJ, Austin RM, Enzinger FM. Fibromatosis of the breast. A clinical and pathological study of 28 cases. Am J Surg Pathol. 1987; 11:38-45.
7. Akbulut M, Gunhan-Bilgen I, Zekioglu O, Duygulu G, Oktay A, Ozdemir N. Fine needle aspiration cytology of inflammatory myofibroblastic tumour (inflammatory pseudotumour) of the breast: a case report and review of the literature. Cytopathology 2007;18(6):384-7.
8. Smith DN, Denison CM, Lester SC. Spindle cell lipoma of the breast. A case report. Acta Radiol. 1996;37:893-895.
9. Zekioğlu O, Akalın T, Özdemir N, Kandiloğlu G, ErhanY. "Memenin granüler hücreli tümörü", Meme Hastalıkları Dergisi, 2000;7:43-45.
10. Adeniran A, Al-Ahmadie H, Mahoney MC, et al. Granular cell tumors of the breast: a series of 17 cases and review of the literature. Breast J. 2004; 10:528-531.
11. Donnel RM, Rosen PP, Lieberman PH, et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. Am J Surg Pathol, 1981; 5:629-642.
12. Rosen PP, Kimmel M, ernsberger D. Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of tumor differentiation. Cancer, 1988;62:2145-2151.

13. Nascimento AF, Raut CP; Fletcher CDM. Primary angiosarcoma of the breast:clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic. Am J Surg Pathol, 2008;32:1896-1904.
14. Woodward AH, Ivins JC, Soule EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. Cancer, 1972; 30:562-572.
15. Austin RM, Dupree WB. Liposarcoma of the breast: a clinicopathologic study of 20 cases. Hum Pathol, 1986; 17:906-913.
16. Callery CD, Rosen PP, Kinne DW. Sarcoma of the breast. A study of 32 patients with reappraisal of classification and therapy. Ann Surg, 1985;201:527-532.
17. Silver SA, Tavassoli FA. Primary osteogenic sarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of 50 cases. Am J Surg pathol, 1998;22:925-933.
18. Falconieri G, Della LD, Zanconati F, Bittesini L. Leiomyosarcoma of the female breast:report of two new cases and a review of the literature. Am J Clin Pathol, 1997; 108:19-25.

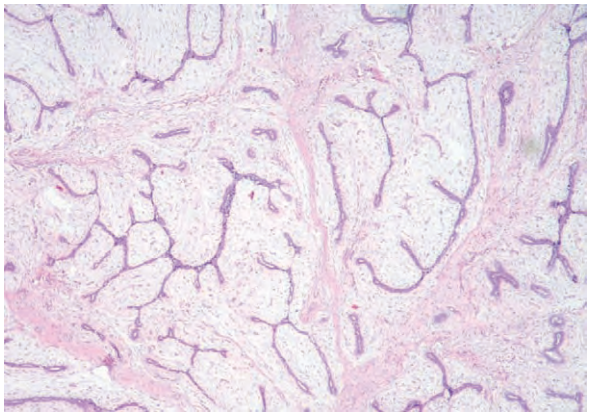
30.2 Memenin Fibroepitelyal Tümörleri

Yoğun olarak mezenkimal (stromal) komponentin ön planda olduğu ve epitelyal yapıların da eşlik ettiği heterojen bifazik bu tümör grubu genel olarak fibroadenom ve filloid tümörler olarak ikiye ayrılırlar.

Fibroadenom

30 yaş altındaki kadınlarda en sık izlenen benign meme tümörü fibroadenomdur. Genelde soliter, mobil, sert ve 3 cm'den küçüktürler. Cerrahi girişim sırasında kolaylıkla çevre dokudan ayrılırlar. Makroskopik olarak düzgün sınırlı, sert, gri ten renginde, ovoid nodül şeklinde ve kesit yüzünde ince yarıklar izlenir. Nadiren mukoid, yumuşak kıvamda, fibrotik veya kalsifiye olabilirler.

Mikroskopik olarak ise kapsül yapısı içermeyen, iyi sınırlı, glandüler ve stromal komponentten oluşurlar. Glandüler yapıların yoğun stroma içerisinde sıkışması sonucu *intrakanaliküler* alt tip oluşur (Resim 30.2-1). Glandüler yapıların çevresinde stromanın prolifere olması ile *perikanaliküler* alt tip ortaya çıkar. Bu iki alt tipin birlikte izlendiği fibroadenomlar da izlenebilir. Bu farklı varyantların klinik bir önemi yoktur. Glandüler komponentte lümene yakın olarak epitelyal, periferinde ise miyoepitelyal hücreler bulunmaktadır. Glandüler yapılarda apokrin, skuamöz, kistik değişiklikler, sklerozan adenozis, duktal ve lobüler hiperplazi, duktal ve lobüler karsinoma in situ ile invaziv duktal karsinom odakları izlenebilir. Bazı olgularda, çevre meme dokusundan gelişen invaziv duktal karsinom fibroadenomları infiltre edebilir.[1]



Resim 30.2-1: Fibroadenom. İntrakanaliküler tip. Yoğun stroma içine sıkışmış benign glandüler komponent (Hematoksilen eozin x40).

Stromal komponent genelde homojen olmakla birlikte selülaritenin görünüm ve yoğunluğu açısından farklılıklar gösterebilir. Stroma sıklıkla iğsi stromal hücreler ile kollajenden oluşur. Bazı fibroadenomlarda stromada miksoid değişiklikler ön planda olabilir. Hiyalinizasyon ve kalsifikasyon ise, ileri yaştaki olgularda görülebilir. Stromanın hipersellüler olması durumunda *sellüler fibroadenom* olarak adlandırılır. Bu tanımlamada selülaritenin değerlendirilmesinde kantitatif kriterler bulunmamaktadır. Nadiren stroma içinde dev hücreler, adipöz doku, düz kas hücreleri, kıkırdak, kemik ve psödoanjiyomatöz stromal hiperplazi alanları görülebilir. Gebelik ve laktasyon döneminde ise enfarkt izlenebilir.[2,3]

Stromal hücrelerde östrojen reseptörü β (ER-β) eksprese edilir. ER-β ekspresyonu, genç yaş ve sellülarite ile ilişkilidir. ER-α ise, epitel hücrelerinde izlenir.[4]

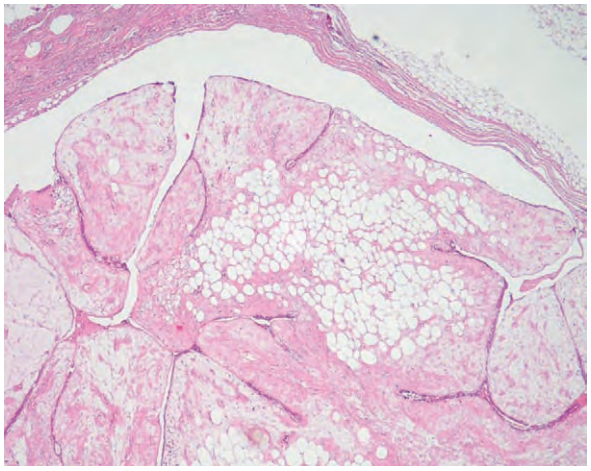
Fibroadenomlar benign lezyonlar olup cerrahi eksizyon ile ile çıkarılarak tedavi edilirler. Klinik takiplerde fibroadenom olgularında normal populasyona göre 1,5-2 misli kanser riski arttığı bildirilmektedir.

Sklerozan adenozis, 3 mm'den büyük kist yapıları, kalsifikasyon, apokrin metaplazi içerenler *"kompleks fibrodenom"* olarak adlandırılır. Bu lezyonlarda rölatif riskin 3 misli olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur.[5]

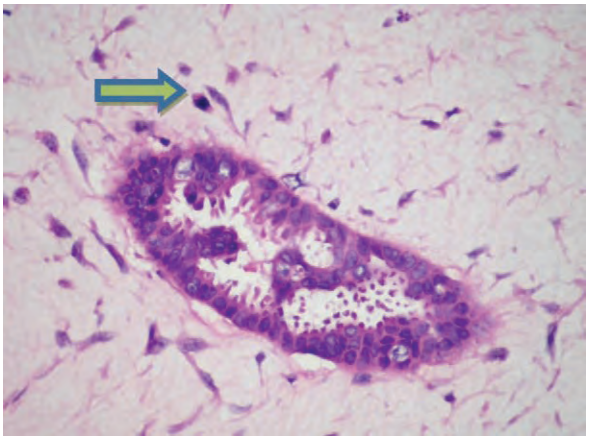
Juvenil fibroadenomlar, genç kızlarda ve adölesan dönemde izlenmekte ve morfolojik olarak daha sellüler stroma ve epitelyal hiperplaziye sahiptirler. Klasik fibroadeomlara göre daha hızlı büyürler ve meme dokusunda distorsiyona neden olurlar.[6]

Kitle oluşturmayan fibroadenom ile benzer histolojik değişiklikler, *fibroadenomatöz değişiklikler veya fibroadenomatoid hiperplazi* olarak tanımlanır.

Genç kadınlarda izlenen ve morfolojik olarak fibroadenoma benzeyen düzgün sınırlı lezyonlar *tubuler adenom* olarak adlandırılır. Bu lezyonlarda glandüler komponent ön plandadır. Mikroskopik olarak çok sayıda küçük oval gland yapıları ile aralarında stroma izlenir.



Resim 30.2-2: Filloid tümör. Kistik boşluklar içine yayılım gösteren yaprak benzeri projeksiyonlar (Hematoksilen eozin x40).



Resim 30.2-3: Benign filloid tümör. Glandüler komponent çevresinde stromal hücrede mitoz (okla işaretli) (Hematoksilen eozin x200).

Filloid (Fillodes) Tümör

Tüm meme tümörleri arasında %1'den az oranda olup, orta ve ileri yaş grubunda izlenirler. Fibroadenomlardan daha büyük (ortalama 4-5 cm), yuvarlak, multinodüler kitleler olarak ortaya çıkarlar. Kesit yüzü gri ten renginde solid, yer yer yarıklar, kistler ve karnabahar görünümde alanlar içerirler. Nekroz ve hemoraji malign lezyonlarda görülür. Mikroskopik olarak stromal hiperselülarite ve belirgin intrakanaliküler büyüme paterni karakteristiktir. Glandüler yapıların çevresinde yoğun stromal komponent izlenir. Yaprak benzeri projeksiyonlar kistik boşlukların içine yayılım gösterirler (Resim 30.2-2). Epitelyal komponentte hiperplazi, skuamöz metaplazi gibi değişiklikler görülebilir.[7]

Filloid tümörler, stromal sellülarite, stromal hücre atipisi/pleomorfizmi, stromal hücrelerdeki mitoz, tümörün çevre dokusu ile olan ilişkisi, stromal aşırı büyüme (küçük büyütme alanında hiç glandüler komponentin olmayıp sadece stromadan oluşması) parametrelerin değerlendirilmesi sonucu benign, borderline ve malign olmak üzere 3 alt başlıkta incelenmektedir.[8]

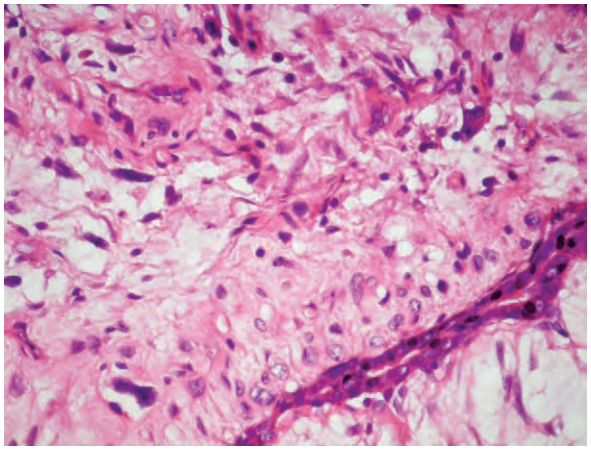
Dünya Sağlık Örgütü tarafında önerilen tanı kriterleri her zaman bu tümörleri sınıflandırmada yeterli olmayabilir (Tablo 30.2-1).

Benign filloid tümörlerde, orta decede sellülarite hafif nükleer pleomorfizm ve az sayıda stromal hücrede mitoz izlenir. Stromal selülarite, özellikle glandların ve yarıkların çevresinde dikkat çekicidir (Resim 30.2-3). Tümör marjini genellikle düzgün ve çevre dokuyu itici özelliktedir. Stromal aşırı büyüme izlenmez. Adipoz doku, kemik, kıkırdak gibi heterolog dokular görülebilir. Sellüler fibroadenom ile benign filloid tümörlerin ayırımı güçtür. Sorunlu olgularda, yaprak benzeri projeksiyonlar, gland çevresinde stromal yoğunlaşma ve az sayıda da olsa mitoz, benign filloid tümörü düşündürmelidir.

Malign filloid tümörlerde, stroma yüksek oranda hipersellüler, ileri derecede nükleer pleomorfizm/atipi, 10 büyük büyütme alanında 10'un üzerinde mitoz, aşırı stromal büyüme ve infiltratif tümör marjini izlenmektedir (Resim 30.2-4). Stromada genellikle fibrosarkom görülmekle birlikte liposarkom, kondrosarkom, osteosarkom ve rabdomiyosarkom gibi heterolog diferansiasyon olabilir (Resim 30.2-5). Malign heterolog komponentin izlenmesi, kötü prognoz belirtisidir. Malign filloid tümörlerin primer meme sarkomu ile iğsi hücreli karsinomlardan ayırımı gereklidir. Benign özellikteki epitelyal komponentin görülmesi, filloid tümörü işaret etmekle birlikte bunu her zaman gösterebilmek için çok detaylı örnekleme yapılması gerekmektedir. Memede saptanan sarkomatöz

Tablo 30.2-1: Benign, Borderline ve Malign Filloid Tümörlerin Ayırımında Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) Önerdiği Tanı Kriterleri

	Benign	Borderline	Malign
Stromal hipersellülarite	Orta düzeyde	Orta düzeyde	Belirgin
Sellüler pleomorfizm	Hafif düzeyde	Orta düzeyde	Belirgin
Mitoz	Yok veya çok az	Orta düzeyde	Çok (>10 mitoz/10 BBA)
Çevre dokuyla ilişki	Düzgün sınırlı	Değişken	İnfiltratif
Stromal patern	Uniform stromal dağılım	Heterojen stromal yayılım	Belirgin stromal aşırı büyüme
Heterolog komponent	Nadir	Nadir	Sık
Ortalama filloid tümör oranı	%60	%20	%20

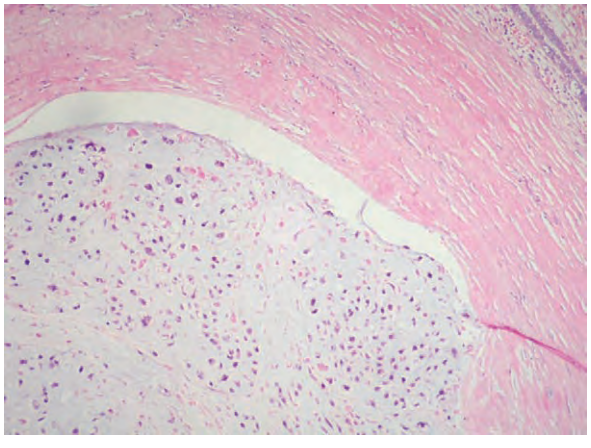


Resim 30.2-4: Malign filloid tümör. Belirgin nükleer pleomorfizm gösteren stromal hücrelerde sellülarite artışı (Hematoksilen eozin x200).

lezyonlarda ilk akla gelmesi gereken tümör, malign filloid tümör olmalıdır. Bu ekarte edildikten sonra diğer seçenekler üzerinde durulmalıdır.

Borderline filloid tümörlerde, orta derecede stromal sellülarite, nükleer atipi/pleomorfizm ve mitoz izlenmektedir. Tümör çevreden düzgün bir sınırla ayrılmakla birlikte, fokal odaklarda infiltratif patern dikkat çekicidir. Stromal aşırı büyüme izlenmemektedir.

Filloid tümörlü olgularda klinik seyri ön görmek kolay değildir. En sık izlenen klinik sorun, lokal nüksler. Lokal nüksler, hem benign hem borderline hem de malign filloid tümörlerde görülmektedir. Bu nedenle primer tedavinin hedefi lezyonun total olarak eksize edilmesi olmalıdır. Benign, bordeline ve malign filloid tümörlerde lokal nüks riski sırasıyla %21, %46 ve %65 olarak bildirilmektedir. Geniş lokal eksizyon sonrası bu oranlar %8, %29 ve %36' ya düşmektedir.[9] Lokal nüksün histolojik parametreler yerine lokal eksizyonun yeterliliği ile ilişkili olduğunu savunan araştırmalar da mevcuttur.[10] Nüks gösteren tümörler, primer tümöre oranla daha belirgin atipi bulguları içerebilir. Uzak organ metastazları nadir olup %20-25'i geçmemektedir. Metastatik odak belirgin sarkomatöz özellikleri barındıran stromal aşırı büyüme alanlarını içerir. Metastazlar genellikle lokal nüks sonrası olup, hematojen yayılım sıktır. En sık metastaz izlenen organlar akciğer ve kemikler olup, aksiler lenf nodları nadiren tutulur.



Resim 30.2-5: Malign filloid tümör. Kondrosarkom yönünde heterolog diferansiasyon (Hematoksilen eozin x100).

Klinik seyir açısında bağımsız bir gösterge olmamakla birlikte, Ki-67 ve p53 ekspresyonu histolojik görünüm ile uyum göstermektedir.[8,11] CD-117 (c-kit) ekspresyonunun nüks açısından prediktif değeri olduğu öne sürülmekte, ancak bu konuda daha geniş serilere gereksinim vardır.[12]

KAYNAKLAR

1. Diaz NM, Palmer JO, McDivitt RW. Carcinoma arising within fibrodenomas of the breast. A clinicopathologic study of 105 patients. Am J Clin Pathol 1991;95(5):614-622.
2. Berean K, Tron Va, Churg A, et al. Mammary fibroadenoma with multinucleated stromal giants cells. Am J Surg Pathol 1986;10(11):823-837.
3. Carney JA, Toorkey BC. Myxoid fibroadenoma and allied conditions (myxomatosis) of the breast. A heritable disorder with special associations including cardiac and cutaneous myxomas. Am J surg Pathol 1991, 15(8):713-721.
4. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. Mod Pathol 2006, 19(4):599-606.
5. Dupont WD, Page DL, Parl FF, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. N Engl J Med, 1994;331(1):10-15.
6. Pike AM, Oberman HA. Juvenile (cellular) fibroadenomas. A clinicopathologic study. Am J Surg Pathol 1985;9(10):730-736.
7. Bellocq JP, Magro G. Fibroepitelyal tumors. In: Tavassoli FA, devilee P, ed. Pathology and Genetics: Tumors of the Breast and female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003;99-103.
8. Tse GMK, Tan PH. Recent advances in the pathology of fibroepithelial tumours of the breast. Current Diagn Pathol, 2005;11:426-434.
9. Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. Breast Cancer Res Treat, 1999;57(3):291-295.
10. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, et al. Phyllodes tumours of the breast. A clinicopathological review of thirty-two cases. Histopathology, 1995;27(3):205-218.
11. Erhan Y, Zekioglu O, Ersoy O, et al. P53 and Ki-67 expression as prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. Breast J, 2002;8(1):38-44.
12. Tan PH, Jayabaskar T, Yip G, et al. P53 and c-kit (CD-117) protein expression as prognostic indicators in breast phyllodes tumors: a tissue microarray study. Mod Pathol, 2005;18:1527-1534.

Kısım IX

İnvaziv Meme Kanseri

Bölüm 31
Meme Hastalıklarının Tarihçesi
Bölüm 32
Meme Kanserinde Evreleme
Bölüm 33
Meme Kanserinde Prognostik Faktörler
Bölüm 34
İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)-
Kalın İğne Biyopsisi (Core Biyopsi)
Bölüm 35
Stereotaktik Biyopsi
Bölüm 36
Vakum Biyopsisi
Bölüm 37
Cerrahi Biyopsi
Bölüm 38
Duktoskopi
Bölüm 39
NON-Palpabl Lezyonlara Yaklaşım
Bölüm 40
Erken Evre Meme Kanserinin Cerrahi Tedavisi
Bölüm 41
Lokal İleri Meme Kanseri Cerrahi Tedavisi
ve Prognostik Faktörler
Bölüm 42
Aksiller Nodların Değerlendirilmesi

Bölüm 31 Meme Hastalıklarının Tarihçesi

Dr. Semih Baskan

M.Ö. 2000'den M.S. 2000'e

Memeler her zaman için kadınlığın ve üreyebilme yeteneğinin bir simgesi olmuştur. Bunun sonucu olarak tüm meme hastalıkları ile ilgili girişimlerde daima bir sakat kalma ve kadınlığını kaybetme korkusu var olmuştur.

Tarih öncesi atalarımızın dişi idollerine muazzam memeler bahşettiği konusunda hiç şüphe yok. Kemik, taş ya da pişmiş topraktan yapılan bu figürlerde kadınlar sadece iri memeleriyle değil aynı zamanda aşırı büyüklükte tasvir edilen göbekleri ve kalçalarıyla da göze çarpıyorlardı. Aslında bu figürler yaşamın sürdürülmesi için sahip olunan en temel şansı simgeliyorlardı. Memeler annelerin çoğunun kıtlık dönemlerinde bile çocuklarını besleyebilmesi için ümit anlamını taşıyordu. Viyana Doğa Tarihi Müzesindeki Willendorf Venüs'ü 11 cm yüksekliğinde olup kireç taşından yontulmuştur. Bu kadın heykelinde baş tıpkı böğürtlene benzer şekilde işlenmiştir. Bu heykelcik iri memeleri ve geniş kalçalarıyla dikkati çeker. İ.Ö. 40.000 – İ.Ö. 30.000 arasındaki mağaralardaki kadın resimleriyle göğüs, kalça ve karın kısımları şişirilmiş olarak gösterilmiş kadın heykelciklerinin, soyun devam ettirilmesinde, üremede en büyük rolü oynayan, bereketin sembolü olan kadını kutsallaştırmak veya doğumların artmasını sağlamak için yapılmış oldukları düşünülmektedir.

12.000 yıllık bir tarihe tanıklık eden Anadolu'muz geçmişi boyunca pek çok uygarlığın zengin birikimi ile yoğrulmuştur. Bugün Anadolu Medeniyetleri Müzesi'nde sergilenen ve Çatalhöyük'te bulunan M.Ö. 6.000 yılına ait Bereket Tanrıçası bu konuda güzel bir örnektir. Bu heykelin iri memeleri de bereketin bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır.

Mısır Uygarlığı

Hikâyemiz yaklaşık M.Ö. 2000'li yıllarda eski Mısır'da başlar. 1822-1906 yılları arasında yaşayan Amerikalı çiftçi ve amatör arkeolog araştırmacı Edwin Smith tarafından 1862 yılında bulunan bu Mısır Papirüsleri tıbbi alanda ilk tıbbi döküman olma özelliğini taşır. 15 feet yükseklikte papirüsün üzerine yazılan bu belgelerde 17 sütunda o döneme ait 48 olgu anlatılmaktaydı. Doktor / mimar olan ve eski Mısır'da piramitleri dizayn eden İmhotep tarafından yazılan bu papirüsler James Henry Breasted (Birmingham) tarafından tercüme edildi.[1] Bugün Brooklyn Museum of Art, New York'da sergilenen bu papirüslerde 45. olguda bir erkek hastadaki meme kanseri hikâye edilmektedir. Hastayı muayene eden hekimin bulgularında tümörün sert, soğuk, içerisinde sıvı bulunmadığı ve tedavisinin mümkün olmadığı yönünde bilgiler yer almaktadır.[2,3]

Eski Mısır'da meme abselerinde drenaj uygulandığı bilinmekle birlikte meme kanserlerinin tedavisi amacıyla cerrahi girişimlerin yapıldığına dair herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.[4]

Babil Krallığı

Babil Krallığı M.Ö. 2. yüzyılda Kral Hammurabi ile başlıyordu. Babil şehri Mezapotamya'nın çok görkemli bir yapıtı olarak çağına damgasını vuruyordu.

Bu dönemde de Hammurabi'nin Kanunları taş baskılar üzerine 282 madde olarak yazılıyor ve dönemin kurallarına temel oluşturuyordu. Hekimler cin çıkarıcılar, ilahiciler ve cerrahlar olarak sınıflandırılıyorlardı. Cerrahların becerisi basit apse açmadan öteye gidemiyordu. Çünkü bu kanunlar doğrultusunda hasta hayatını veya gözünü kaybederse cerrahın elleri kesiliyordu.[4]

Antik Yunan Dönemi

Avrupa'da tıbbın orijini Antik Yunan'a dayanır. Hipokrat'tan az önce yaşamış bir Eski Yunan tarihçesi olan Herodot, Cyrus'un kızı ve Pers Kralı Darius'un karısı olan Atossa'da mevcut olan küçük bir meme tümörünün hasta tarafından ülserleşene ve çevreye yayılana kadar etraftan ve yakınlarından saklandığını anlatmaktadır.[3,5] Devrin başarılı hekimi olan ve Yunanistan'da yaşayan Persli Democedes (M.Ö. 525), Atossa'nın tedavisi ile meşgul olmuş ve bu tedavi muvaffakiyetle sonuçlanmıştır; ancak kullandığı yöntemin ve ilaçların neler olduğu, bugüne kadar anlaşılamamıştır.

Hipokrat Bilimsel metotlara ve gözleme dayalı tıp bu dönemde Hipokrat ile gündeme geliyordu. Cos adasında Hipokrat, açtığı okulunda modern tıbbın gereği olarak sihirler ve psikolojik rahatsızlıklar ile organik hastalıkları birbirinden ayırıyordu.[3,4,6]

Hipokrat hastalıkları 3 gruba ayırarak tedavi ediyordu:

1. İlaçlarla iyi olanlar,
2. İlaçlarla iyi olmayan fakat bıçağın etkili olduğu hastalıklar,
3 Bıçağın etkili olmadığı fakat ateşin yararlı olduğu hastalıklar.

Hipokrat'a göre vücut 4 "Humor'" dan oluşmaktaydı. Kan, flegmon, sarı safra ve siyah safra.

Meme kanserinin tedavi edilemez bir hastalık olduğunu ileri sürüyordu. Meme başından kanlı bir akıntı olan kadın hastasının bu akıntının durmasından sonra öldüğünü yazıyordu. "Okkült kanserlerde herhangi bir tedavi yapmak doğru değildir, çünkü bu işlemler hastanın hayatını kısaltır." diyordu. Bu görüşlerini "Kadın Hastalıkları" isimli eserinde detaylı bir şekilde anlatıyordu.

Klasik Yunan Dönemi (M.Ö. 460-136)

Bu dönemde Nil ve İskenderiye Yunan medeniyetinin önemli bir merkezi haline geliyordu. 14.000 öğrenci burada eğitimlerini sürdürürken 700.000 kitaplık İskenderiye Kütüphanesi onların hizmetindeydi. Anatomi disseksiyonları burada uygulanıyor, vasküler dikişler kullanılıyordu.
Karkinoma: Yunan dilinde hızlı büyüyen, kötü huylu ve skiröz olan sert, solid tümörlere verilen isimdi.

Yunan-Roma Dönemi

Leonidas (M.Ö. 1. yüzyıl)

İskenderiye'de çalışan Yunanlı doktor Leonidas meme kanserinin ilk cerrahi işlemini dökümante eden kişidir. Metodunda cerrahi kesiyi sağlam dokulara kadar uzatıyor, kitle çıkarıldıktan sonra kanayan yerleri kızgın demir ile koterize ediyordu. Tekrarlayan insizyonlarla işlemini tamamlıyordu. Meme başı retraksiyonunun meme kanserinin tanısında önemli olduğunu ilk ortaya koyan hekimdir. Karanlık dönemde en sık uygulanan yöntemin sahibiydi. Meme kanserinin aksillaya yayıldığını ortaya atan ilk hekim olma özelliğini taşıyordu.[2]

Cornelius Celsus (M.Ö. 42-M.S. 37)

M.S. 1. yüzyılda meme hastalıkları konusunda öne çıkan isimlerden biride aynı zamanda ansiklopedist ve yazar olan Roma'lı Hekim Cornelius Celsus oluyordu.

Celcus, De Medicina isimli eserinde meme kanserinin kadınlarda yaygın bir hastalık olduğunu belirtiyor ve 4 evreye ayırıyordu.[3,4]

1. Erken evre,
2. Ülsersiz evre,
3. Ülserli evre,
4. Son evre.

İlk evrede cerrahiyi önermekle birlikte diğer evrelerde hastanın tedavi şansının olmadığını ileri sürüyordu. Celcus, mevcut bir meme kanseri üzerinde cerrahi girişim uygulamasının tümöre hiç dokunmadan yerinde bırakılmasına oranla çok daha büyük bir tehlike taşıdığını savunmuştur. Bu görüş aradan 1800 yıl geçtikten sonra Haagensen tarafından uygulanmıştır. Celsus meme amputasyonuna girişildiğinde pectoral kasların çıkarılmaması gerektiğini savunmuştur.

Galen (M.S. 131-231)

Akdeniz'de Anadolu topraklarında doğan Galen İskenderiye'de çalıştı. İmparator Marcus Aurelius'un doktoru oldu. Daha sonra ise Roma'da yaşadı. Anatomi çalışmalarını insanlardan ziyade hayvanlar üzerinde gerçekleştirdi. Görüşlerini Hipokrat'ınkilerle birleştirerek Vesallius dönemine kadar anatomi, fizyoloji ve hastalıkların tanısı konusunda çalışmalara önderlik etti.[7,3,9,8]

Galen'e Göre; meme kanseri sistematik bir hastalıktır. Patogenezisini ise "hümoral teori" ile izah ediyordu. Menstruasyon kandan kara safranın atılmasına yardımcı oluyordu. Bunun yanı sıra menapoz sonrası dönemde ise meme kanseri kadınlarda daha sık görülüyordu. Galen, meme kanserinin cerrahi olarak tedavi edilmesi gerektiğine inanıyordu. Cerrahın patolojik tümörü sağlam doku ile birleştikleri bölgeyi de içine alacak şekilde bir daire çizerek çıkarmalarını öneriyordu. Galen kolayca çıkarılması mümkün olan meme tümörlerinin cerrahi eksizyona tabi tutulmasını ileri sürmüş ve meme kanserinin yayılması üzerinde çok değerli bilgiler vermiştir. "Çoğu zaman biz meme tümörünü yengeci andıran bir lezyon şeklinde fark ederiz. Bu hastalığı erken dönemlerde tedavi etmek her zaman için mümkündür. Ancak büyüyerek belirgin bir boyuta ulaştıktan sonra ameliyat uygulamaksızın bu tümörü tedavi etmek olanaksızdır." diye görüşlerini bildiriyordu. Bunlara ilaveten ülsere kanserlerde zink oksit kullanmayı, özel diyetler ve purgatifler uygulatmayı ilave yöntemler olarak tavsiye ediyordu.

Orta Çağ Dönemi (M.S. 476-1500)

Yaklaşık 1.000 yıllık bir dönemi kapsar. Roma İmparatorluğu'nun 476'da sona ermesi ve Rönesans'ın sonlanması ile Yeni Dünya'nın bulunduğu tarih olan 1492'ye kadar gider. Hıristiyanlıkta Orta Çağ'da Kilise ve Papa'nın mutlak hâkimiyetleri nedeniyle tıbbi alanda pek önemli gelişmeler yaşanmadı. Cerrahlar Kilise çevrelerinde hakir görülen ve tahsil görmemiş kişiler olarak kabul edilirlerdi. Kilisenin menfi tavrı cerrahinin tıp bilimlerinden sayıl-

mamasına neden olmuş, dolayısıyla bu dönemde cerrahi Avrupa'da gerilemiştir. Batı'nın ilk Tıp Okulu İtalya, Salerno'da kurulmuştu. Salerno Okulu, daha sonraları Padova, Bologna, Paris ve de Montpellier dahil olmak üzere bir çok okulun doğuşuna ön ayak oldu.[9]

Orta Çağ Dönemi (M.S. 476-1500)

Arap-İslam Dünyası: Abul Kasım El-Razi (860-932)

Büyük Arap-İslam Hekimi El-Razi Yunan tıbbının eserlerini Arap dünyasıyla tanıştıran, zamanın tıbbi ve cerrahi bilgilerini "El-Hevi" adlı yapıtında ortaya koyan bir klinisyen olarak tanınır.. Hekimlik sanatı ile ilgili söylediği sözler son derece önemlidir. Bu alanda güzel bir örnek olarak "İyi bir cerrah nazik, kanaatkâr ve merhametli olmalı, paraya tamah etmemeli, şeref ve haysiyet sahibi olmalıdır. "Kitaplarda yazan her şey bilgili bir doktorun deneyimlerinden daha az değerlidir." sözleri kendisine aittir. Meme kanserinin komplet eksizyonunu ve geride kalan dokunun koterizasyonunu önermekteydi.[4]

İbn-i Sina (980-1037)

"Hekimlerin Prensi" olarak anılan ve Bağdat'taki büyük hastanenin Başhekimi olan İbn-i Sina Batı Dünyası tarafından da çok iyi bilinen ve Latince'ye çevrilen Kanun'un yazarı idi. Bu eseri ile Türk-İslam ve Avrupa tıbbını 17. yüzyıla kadar etkilemiştir. Memedeki tümörlere müdahale edildiğinde hastanın hayat süresinin kısaldığını, kendi haline bırakılırsa ölümün geciktiğini veya hastalık halinin uzadığını bildirmektedir. Meme kanserinde koterizasyonu önermekte idi.[4]

Ebul Kasım-El Zehravi (1013-1106)

İspanya'da doğan ve Endülüs ekolünün en ünlü temsilcisi olan Ebul Kasım cerrahi üzerine çalışmalar yapmıştır. "El-Tasrif" adlı yapıtında resimler bulunur, resimlenmiş bir ders olması açısından önemlidir. Cerrahi ve ebelikle ilgili bilgileri de içerir. Bu eseri ile 200 yıl boyunca cerrahi çalışmalara ışık tuttu. Küçük tümörlerin çıkarılabileceğini ancak tedavi şansının fazla olmadığını vurguluyordu.[4]

Rönesans Dönemi (16. ve 17. Yüzyıllar)

Meme kanserinin cerrahi tedavisi konusunda 16. yüzyıla kadar başka bir anlayış gelişmemiş ve bu alanda önemli bir ilerleme kaydedilememiştir.

Andreas Vesalius (1514-1564)

Brüksel'li Andreas Vesalius Flaman cerrah ve anatomist olarak bu döneme damgasını vuran en önemli isimdir. Gerçek insan anatomisi ile Galen'in hayvan anatomisi çalışmalarını birleştirerek pratiğe uygulamaya 1540 yılında Bologna Üniversitesi'nde başladı. 1543'te yayınlanan De Humani Corporis Fabrica (İnsan Bedeni'nin Yapısı Üzerine) eseri bu alandaki en önemli yayındır. Vesalius, Meme tümörlerin de geniş eksizyonu öneriyor, buna ilaveten kanamaları durdurmak için koter yerine dikişlerin kullanılmasını uygun buluyordu. Vesalius meme ve koltuk altı bölgelerinin anatomisini gerçeğe çok uygun bir şekilde tanımlamış ve çizmiştir.[2,4,9,3]

Ambrose Paré (1510-1590)

Paris'te doktor olarak çalışan Paré esas tecrübesini harplerde kazanmış ve zamanının en büyük cerrahı olmuştur. 1575'te Fransızca olarak yazdığı Anatomi ve Cerrahi üzerine kitabı bütün Avrupa'da okunmuştur. Yaraların tedavisinde bir lider olarak kabul edilmiştir. Kendisi hemostaz için dikişlerin kullanılmasını, buna karşın koterden ve kızgın yağdan kaçınılmasını önermekte idi. Fransa'da dört krala (II. Henry, II. Francis, IX. Charles II-I. Henry) cerrahlık yapmış olan bu saray hekimi meme kanseri için "kanser memeyi sardığı zaman kolda inflamasyona neden olur ve lenf bezlerinde şişmelere yol açar." diyordu. Yaraların iyileştirilmesi ile ilgili olarak "Ben örttüm, Tanrı iyileştirdi." sözü çok meşhurdur.

Wilhelm Fabry (1560-1624)

Alman cerrahisinin babası olarak kabul edilen Wilhelm Fabry Düsseldorf'ta çalıştığı klinikte mastektomi için özel aletler geliştirmişti. Barbarca görülen bu aletler cerrahi işleme sürat getiriyor ve bununla bağlantılı olarak hastanın acısı da daha az oluyordu. Wilhelm Fabry bunun yanı sıra aksiller lenf bezlerinin çıkartılmasını da öneriyor, bunun için de bu bölgeye ayrı bir insizyon uyguluyordu.[2,4,3]

18. Yüzyıl

Henry Francois LeDran (1685-1770)

LeDran 1757'de Fransa'da Galen'in Humoral teorisine karşı çıkarak meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve lenf kanalları aracılığıyla aksiller lenf bezlerine yayıldığını ifade ediyordu. Buna bağlı olarak lenf nodüllerinin disseksiyonlarının meme kanseri cerrahi tedavisinin vazgeçilmez bir parçası olduğunu ifade ediyordu. LeDran bu görüşlerini bir tez olarak Fransa'daki ilk bilimsel cerrahi dergisi olan Memoires De L'academie Royale De Chirurgie'de yayınlıyordu.

Fransız Cerrahi Akademisi Direktörü Jean Louis Petit (1674-1750), meme kanserinin ilk kez bütüncül bir yaklaşımla ele aldı. Petit, ölümünden 24 yıl sonra yayınlanan yazılarında"…Kanserin kökleri büyümüş lenf bezleridir; bu bezler bulunmalı ve çıkarılmalıdır. Pektoral faysa ve kasın bazı lifleri geride kuşkulu doku kalmayacak biçimde çıkarılmalıdır" demiştir.[4,2,3]

Cerrahlık

Cerrahlar ilk kez 1461 yılında İngiltere'de bağımsız bir grup olmayı başarıyorlar ve cerrah-berber olarak anılıyor-

lardı. 1745 yılında ise cerrahlık berberlikten ayrılıyordu. 1518 yılında Londra'da Royal College of Physicians kuruluyordu. 1731'de ise Fransız Cerrahi Akademisi kuruluyordu (French Academie de Chirurgie).

19. yüzyıl

16 Ekim 1846 Massachusetts General Hospital Boston'da Doktor John Collins Warren eter anestezisi altında genç bir hastanın boynunun sağ tarafındaki bir vasküler tümörü çıkartıyordu. Bu ameliyattan sonra 18 Ekim tarihi her yıl Boston'da "Eter Günü" olarak kutlana gelmektedir. Genel anestezi cerrahi girişimlerde bir çığır açmıştır.

Amerikan cerrahisinin lideri konumundaki Agnew'ün en önemli eseri "Principles and Practice of Surgery-1878"dir. Thomas Eakins'in ünlü tablosunda Agnew Clinic'te ideal koşullarda mastektomi yapılışı resmedilmiştir (1889).

Ignaz Semmelweis (1818-1865)

Macar asıllı cerrah olan Ignaz Semmelweis Viyana Genel Hastanesi'nde 1847 yılında doğum yapan annelerde ölüm nedeni olan puerperal sepsis (lohusalık humması) hastalığının önlenmesinde el yıkamanın önemini ortaya koyuyordu. Viyana Genel Hastanesi'nde 1. ve 2. doğum kliniklerin de puerperal sepsis olguları sık görülmektedir.

Joseph Lister (1827-1912)

Joseph Lister deri bütünlüğünün bozulmadığı tüm kemik kırıklarının iyileştiğini buna karşın kemiklerin deriden dışarıya çıktığı, açık kırıklarda ise enfeksiyonun geliştiğini fark etti.[2] Lister bakterileri yarada büyümeden önce öldürmek amacıyla ameliyat esnasında hastanın üzerine karbolik asit serpti. 1867'de Lancet isimli tıp dergisinde ilk gözlemlerini yayımladı. 1880'li yıllarda ameliyat esnasında hastanın yarasına karbolik asit püskürtüldüğü görülmektedir.

Rudolph Virchow (1821-1902)

Bu dönemde Alman patolog Rudolph Virchow meme kanserinin morbid anatomisi üstünde çalıştı. Bunları 1840 yılında yayınladı. Ayrıntılı postmortem diseksiyonlar sonucunda meme kanserinin epitelyum hücrelerinden köken aldığını ve daha sonra fasiyal planlar ve lenfatikler boyunca yayıldığını ortaya çıkardı. Bu çalışmalar, 19. yüzyılın sonlarından 20. yüzyılın sonuna kadar meme kanseri cerrahi tedavisine bilimsel temel oluşturdu.[11]

Louis Pasteur (1822-1895)

Kimyager ve bakteriolog olan Louis Pasteur Germ teorisini ortaya attı. Bakterilerin ya da mikropların varlığını kanıtladı ve havada dolaştıklarını ileri sürdü. Kendisi doktor olmadığı için 19. yüzyılda doktorlar onun bu görüşlerine karşı çıktı. Mikroplara karşı savaş için ısıyı önerdi.

William S. Halsted (1852-1922)

Dr. Halsted Amerikan Cerrahisinde meme kanserinin tedavi edilmesinde öncü rolü üstlenen çok değerli bir hekimdir. Bu alanda yaptıkları uzun yıllar tüm çevreleri etkilemiştir.

Johns Hopkins Hastanesi-Baltimore hemşirelik yapan Miss Caroline Hampton Prof. Dr. William Stewart Halsted ile evleniyor ve onun ameliyatlarına giriyordu. Kullandığı antiseptik solüsyonların ellerinde dermatit yapması nedeniyle eşi Prof. Halsted ameliyatlarda cerrahi eldiven kullanımını bir prensip olarak getiriyordu. Prof. William Stewart Halsted'in 1904 yılında Johns Hopkins Hastanesi'ndeki bir ameliyatından görüntü. Bu ameliyatta cerrahi ekip eldiven ve beyaz kep kullanmalarına karşın, henüz maske takmamaktaydılar.

Bilgisini arttırmak amacı ile William Halstedt Almanya'ya gidiyordu. Halsted Almanya'da 2 yıl kalıyor ve Richard von Volkmann ve Thedore Billroth ve Patolog Rudolph Virchow'un deneyimlerinden etkileniyordu. Amerika'ya döndükten sonra 1894 yılında Radikal Mastektomi hakkında Johns Hopkins Hospital-Baltimore'daki deneyimlerini yayınladı. Memeyi en-bloc olarak deri ve aksiller lenf bezleriyle birlikte çıkartıyordu.[10,11,12,2]

İlk sonuçlarını yayınladığında Alman meslektaşlarının %55-82 arasında değişen nüks oranlarına karşı kendi serisinde bu oranlar %20 civarında idi. 1889 yılından beri tedavi ve takip ettiği hastaların 50 vakalık serisini yayınladığında lokal nüks oranını Almanya'daki serilerde %56-81 arasında değişmesine karşın kendi vakalarında %6 olduğunu belirtiyordu.Derinin geniş eksizyonu oluşan defektin deri grefti ile kapatılması, rutin olarak pektoralis major kasının çıkarılması aksiller diseksiyon yapılması yaklaşık 70 yıl boyunca popülerliği devam eden bir metot olarak uygulandı. Sanatsal bir gösteri haline gelen bu ameliyatlarda aksiller lenf bezlerinin seviye I'den III'e komplet rezeksiyonunu önermekte idi. Rutin olarak N. Torasikus Longus ve N. Torako Dorsalis aksiller kitle ile birlikte çıkartılıyordu. Günümüzde hala bu yöntem bazı ileri evre olgularda kullanılmaya devam etmektedir.[2,9,3,8]

Dr. Charles Moore (1821-1870)

Londra'da Middlesex Hospital'da çalışan Dr. Charles Moore modern kanser cerrahisinin babası olarak kabul edilir. Kendi geliştirdiği teoriye göre meme tümörünün çıkarılmasından sonra oluşan nüksün nedenleri olarak primer tümörün tam olarak çıkarılmaması ve aksiller lenf bezlerine olan metastazlar olduğunu ortaya koymuştur. Kendisi meme kanserinde tedavi şansının ancak geniş eksizyon ile mümkün olacağını savunuyordu. Tümör eğer derinlere ulaşmışsa pektoral kasın ve aksiller lenf bezlerinde çıkarılmasını öneriyordu.[3,9,4]

20. yüzyıl

20. yüzyılın ilk yarısında William Halsted'in prensipleri geçerliliğini koruyordu. Meme kanserinin tedavisinde

Radikal Mastektomi uygulaması 20. yüzyılda hemen herkes tarafından kabul edilen bir yöntem niteliğini kazandı.[4,13] Ancak Haagensen çeşitli primer hastalık tipleri bulunabilen kadınlarda gerekli olan tedavinin uygulanabilmesi için hastaların çok iyi şekilde seçilmeleri gerekliliğini ortaya koydu. Kendisinin belirttiğine göre birçok olgu bulundukları kategori itibariyle inoperabl'dır. Yaptığı yayınlar ve öğrettiği konular Halsted'in Radikal Mastektomi konusunda düşündüklerinin tamamlanmış şeklinden ibaretti. Bu değerli araştırmacı yerel eksizyon suretiyle meme kanserlerindeki tedavi edilemezlik durumunu ve hastalığın yayılma derecesinin anlaşılabileceğini ve her bir hastanın ayrı ayrı değerlendirilerek daha akılcı bir tedavi yapılabileceğini göstererek meme kanserinin primer tedavisinde daha başka yaklaşımların ortaya konulması konusunda araştırmacılara ve klinisyenlere cesaret vermiştir.[4] II. Dünya Savaşı'ndan sonra 2 önemli rapor yayınlandı. Bunlardan birincisinde Middlesex Hospital London'da Patey ve Dyson Modifiye Radikal Mastektomi uygulamalarını anlatıyor, ikincisinde ise Edinburg Üniversitesi'nden Mc Whirter Simple Mastektomi ve Radyoterapi uygulamasını başlatıyordu. A.B.D.'de ise 1970'li yıllardan itibaren Hugh Auchincloss Jr. Gibi New York'ta pek çok cerrahın desteklediği Modifiye Radikal Mastektomi uygulanmaya başlıyordu. 1973 yılında Umberto Veronesi ve 1976'da A.B.D.'de NSABP ile Meme Koruyucu Cerrahi'de kontrollü klinik çalışmalar dönemi başlıyordu. 1976'da Fisher çalışmalarını yayınlıyor ve Meme Koruyucu Cerrahi ve Radyoterapi'nin Radikal Mastektomi kadar etkili olduğunu kanıtladı. Bu çalışmalar primer tümörün çıkarılmasını (Lumpektomi) takiben tüm meme ışınlamasının en az Total Mastektomi kadar Lokal ve Erken Evre hastalığın kontrolü açısından etkili olduğunu ve belirgin kozmetik avantajlar sağladığını ortaya koyuyordu.[14,15,16]

Cerrahi

Bu bilgilerin ışığı altında 1990'larda NCI Meme Koruyucu Cerrahi'nin Evre I ve II meme kanserlerinde tercih edilen tedavi şekli olduğunu kabul ediyordu. 1997'ye gelindiğinde Sentinel Lenf Nodü Biyopsisi uygulaması kliniğe giriyor ve hastalarda gereksiz aksiller lenf nodü diseksiyonunun yapılmasını ortadan kaldırıyordu. Bu uygulama ile meme kanserlerinin evrelendirilmesi aksiller disseksiyon yapılmadan mümkün kılınıyordu.[18]

Günümüzde, lenfatik yayılımın prognostik açıdan önemli olduğu saptanmış meme, malign melanom, tiroid, kolorektal, mide, vulva, serviks, penis, prostat gibi solid tümörlerde muhtemel lenfatik yayılımın olabileceği ilk bölgesel lenf nodunun belirlenmesi amacı ile SLN biyopsisi yapılmaktadır.

Meme kanserinde SLN biyopsisinin ilk yayınlandığı çalışma 1993 yılında Vermont Üniversitesinden Krag[19] ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar tümör çevresine veya biyopsi kavitesi etrafına Tc 99m işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloid enjeksiyonu sonrası ameliyat sırasında gama prob kullanarak 22 hastanın 18'inde (%82) sentinel lenf nodunu bulmuşlardır. SLN 7 hastada metastatik olarak bulunmuş, bu hastaların 3'ünde sadece SLN'de metastaz olduğu görülmüştür. Meme kanserinde SLN biyopsisinde ilk kez mavi boya yönteminin kullanıldığı çalışma 1994 yılında Johne Wayne Enstitüsünden Giuliano[20] ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. İzosulfan mavisini tümör etrafındaki meme parankimine enjekte ettikleri bu çalışmada 174 hastanın 114'ünde (%65.5) sentinel nod boyanmıştır. Bu hastaların 109'u (%96) aksillanın durumunu doğru olarak yansıtmıştır. Beş hastada yanlış negatiflik bulunmuştur.

Meme Rekonstrüksiyonu

Halsted "düzenli bir şekilde her hangi bir plastik ameliyatla memedeki defekti kapatmak için girişimde bulunmak tehlikelidir." İşte bu görüş nedeniyle meme rekonstrüksiyonunda gerçek girişimlerin kliniğe uyarlanabilmesi için hemen hemen 50 yıl geçmesi gerekmiştir.[19] Aslında Halsted'in suçlamasına karşın meme çıkarıldıktan sonra oluşan çok büyük defektlerin kapatılması için yeni girişimler yapılması gündeme gelmiştir. Primer kapama sık sık kullanılmasına rağmen geniş yaralar ancak deri greftlemesi ile kapanabilir hale gelmiştir. Gerçek Meme Rekonstrüksiyonu'nda ilk girişim 1895 yılında Dr. Vincent Czerny'nin hastasının belindeki geniş bir lipomu mastektomi sahasına aktarmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu özel olguda hastaya yapılan mastektomi kanser nedeniyle değil fibrokistik hastalık için yapılmıştır. Tansini 1906 yılında latissimus dorsi muskulokütanöz flebin ilk kullanımını tanımlamıştır.

1942 yılında, İngiltere'den Sir Harold Gillies meme rekonstrüksiyonunda tüp pediküllü tekniğin kullanımına başlamıştır.

Yaklaşık 1970 yılından bu yana, rekonstrüktif cerrahide çok sayıda ilerlemeler meydana gelmiştir ve meme rekonstrüksiyonuna uygulanmıştır. Meme implantlarının gelişimi bu devrimlerin ilki olmuştur.

1970'lere kadar, rekonstrüksiyon hemen memenin ablasyonundan sonra gerçekleştiriliyordu.

1963 yılında, Cronin ve Gerow mastektomi defektlerini onarmak için implant kullanılmış olan bir dizi hastayı sunmuştur.

Musküler, muskulokütanöz ve fasiakütanöz flepler ile mikrocerrahi transplantasyonun gelişimi meme rekonstrüksiyonunda çok büyük etki yaratmıştır.

Herhangi bir defekti onarmak için uygun yöntem benzer dokudur.

Bu teknik gelişimler cerrahlara dokuların güvenli bir şekilde tekrar düzenlenmesine ve daha kesin bir şekilde, memeyi de içererek defektlerin tüm tiplerini daha kesin bir şekilde onarmaya izin vermiştir.

Radyoterapi

1895

Willhem Roentgen tarafından röntgen ışınlarının keşfinden 2 ay sonra Chicago'da 2. yıl tıp talebesi olan Emile Grubbe meme kanserli bir hastaya radyasyon uyguladı. Meme dokusunun etrafını ince kalay levhalarla korudu. Sürvi ise ancak 1 aydı. Emile Grubbe daha sonra Philedelphia'da Hahnemann Medical College'de ilk radyoloji profesörü oluyordu.[2,4]

1896

Hermann Gocht Hamburg'ta 2 ileri evre meme kanseri olgusuna radyasyon uyguladı. Meme tümörünün çevresindeki sağlam deriyi fleksibl kurşun levhalar ile koruyordu.[2,3,4].

1903

İlk radyoterapi kliniği 1903 yılında Londra Kanser Hastanesi'nde Prof. J.Pollock direktörlüğünde kuruluyordu.

1907 yılında Albert Ochsner (1858-1925) tüm mastektomi yaptığı olgularda radyoterapi uyguladığını yayınladı. Böylece radyoterapi ooferektominin yerini almaya başladı.[2]

Postoperatif radyoterapi I. Dünya Savaşı'ndan önce Amerika'da ve Avrupa'da pek çok hastanede uygulanmaya başladı. Günlük maksimum doz 150 k.v. 'yi geçmiyordu. Harpten hemen sonra voltaj 170-200 k.v.'ya kadar yükseliyordu. 1922'de Stephan William Stone New York City'de 10.000 olgu üzerindeki deneyimlerine dayanarak operabl meme kanserinde radikal cerrahiye ilaveten radyoterapinin üstünlüğünü ortaya koydu. 1929 yılında Mayo Klinik'ten Harrington 1910-1923 yılları arasında radyoterapi uygulanan 1859 hastalık bir grubun sonuçlarını yayınladı.[4]

1930

Süper voltaj radyoterapisi bu yıllarda popüler olmaya başladı. Francois Baclesse meme kanserinin lokal eksizyonunu takiben radyoterapi uygulamasının lideri olarak kabul ediliyordu. 1937-1953 yılları arasında Curie Fonundaki çalışmalarında Evre-I ve Evre-II kanserlerde elde ettiği sonuçların radikal mastektomiye eşit sonuçlar verdiğini yayınladı.

1960

Bu yıllarda yüksek voltaj radyoterapisi Cobalt beam ile geliştiriliyordu.

1970

Linear Akseleratör geliştirildi ve tüm meme ışınlaması 4.000-5.000 cGy. Tümör yatağına fokal boost uygulaması ile 6.000-7.000 cGy verilmeye başlandı. Fokal Ir İmplant uygulaması (external beam) güzel kosmesis düşük radyasyon pnömonisi ve %7 ile 10 arasında değişen nüks oranları ile Evre-I ve II meme kanserlerinin tedavisinde yerini alıyordu. 20. yüzyılın sonlarında parsiyel mastektomi (lumpektomi), aksiller lenf bezi disseksiyonu ve adjuvan radyoterapi erken evre meme kanserinin tedavisinde önem kazanıyordu. NSABP ile meme koruyucu tedavinin önemi doktor Bernard Fisher tarafından ortaya konuluyordu.

Kemoterapi

Eski çağlarda kimyasal maddeler örneğin arsenik meme kanserinin tedavisinde kullanılmakta idi. Paul Ehrlich Kemoterapi'nin babası olarak adlandırılmış olup 1898 yılında ilk alkile edici ajanı izole etti. Kendisinin metodik çalıştığı bir grup madde içinde 1910 yılında SALVARSAN'ın bulunmasına önderlik etti. Bu madde ile tavşanlarda sifilizin tedavisini başarı ile gerçekleştirdi. II. Dünya Savaşı sonuna kadar çalışmaları kanser tedavisinde yer aldı. II. Dünya Savaşı'nı takiben Bilimsel Araştırma Ofisi Nitrogen Mustard'ı keşfetti. Lenfosarkomların tedavisinde Nitrogen Mustard ile ilgili deneysel çalışmalar New York City Memorial Hospital'de başladı. II. Dünya Savaşı sonralarına kadar devam etti.

1946'da Frederick Phillips ve Alfred Gilman Nitrogen Mustad'ın muhtelif Lenfoma ve Lösemi türlerinde regresyon yaptığını ortaya koydular.Diğer antineoplastik ajanlar olarak purin ve pyrimidin antagonistleri klinik kullanıma sonraki yıllarda dahil oldular. 1957'de C. Hellderberger ve ekibi 5-Fluouracil'in etkilerini yayınladılar ki bu ilaç halen meme kanserinin tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. 1963 yılında E. Greenspan ve bir grup araştırıcı New York City'de ilk çoklu ilaç tedavisi olarak Methotraxate ile Alkile edici ajan Thiotepa'yı kullanmaya başladılar.

Mamografi

I. Dünya Savaşı'nın öncesi ve sonrası meme kanserinin tanısını koymak güçtü. Hasta ancak eline bir kitle geldiğinde hekime başvuruyordu. 1913 yılında Alman cerrah A. Solomon mamografiyi 3000 Mastektomi olgusunda inceledi ve skirröz form ile nodüler form arasında fark olduğunu ortaya koydu. Buna ilaveten mikrokalsifikasyonları fark etti fakat ayırıcı tanısını yeterince yapamadı. 1927'de O. Kleinschmindt mamografinin tanıya yol gösterici olduğu hakkında bir kitap yazdı. Philadephiada Jacop Gerschon-Cohen 1937-1948 yılları arasında yaptığı çalışmada meme kanserinin doğru tanısında mamografinin önemini ortaya koydu.

1948 yılında Okkült Karsinomanın varlığı ilk kez ortaya konuldu. 1962 yılında ise M. D. Anderson Hastanesi ve Tümör Enstitüsü'nde R. Egan iki yönlü mamografik görüntülemeyi tanımladı. 2522 mamografik görüntülemede bening-malign ayrımını başarılı bir şekilde ortaya koydu. 1978 yılında NIH/NCI tarafından mamografinin meme kanserinin erken tanısındaki rolünü ortaya koyan bir ra-

por yayınlandı. Bu tarihten itibaren mamografi meme kanserinde çok önemli bir tanı vasıtası olarak klinik kullanımda yerini aldı.

Hormonal Tedavi

Meme kanserinde hormonal tedavinin uygulamaya girmesi 20. yüzyıl öncesine dayanır. 1889 yılında Albert Schzinger Freiburg/Almanya'da premenopozal kadınlarda mastektomi öncesi ooferektomiyi önerdi. Modern anlamdaki endokrin cerrahi 1940'lı yıllarda Chicago Üniversitesi'nden cerrah/ürolog Charles Huggins tarafından erkeklerdeki prostat kanserlerinde kastrasyonun yararının gözlenmesinden sonra ortaya konuldu. 1953 yılında cerrahi ooferektominin vücuttaki Eustrogen kaynağını ortadan kaldırmak için yararlı olduğunu ileri sürdü. 1973 McGuire insan meme tümörlerinde Eustrogen reseptörlerini tespit etti. 1975 K. Horowitz hormon bağımlı meme kanserlerinde progestöron reseptörlerini ortaya koydu.

Türkiye'de Yayımlanan Meme Hastalıkları Makalelerinin Kronolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Türkiye'de meme hastalıkları konusunda ilk yayınları incelemek için başvuracağımız tek ve güvenilir kaynak Dr. Nimet Taşkıran'ın "Cerrahi Makaleler Bibliografyası"dır. Bu son derece değerli eser Türkiye'de maalesef pek az insan tarafından bilinmektedir. 1968 yılında İstanbul'da yayımlanan bu kitap son derece kıymetli bir kaynaktır. Yazar çalışmasını şu şekilde tanıtmaktadır:

"Bu bibliografya Türkiye'de ilk tıp dergisinin yayınlandığı 1849 senesinden 1965 sonuna kadar, yani 116 sene içinde çıkan 2138 yazar tarafından yazılmış 7406 cerrahî makalenin adlarını, yazarlarını, yayınlandıkları yerleri, yayınlanan derginin tarihi, cildi, sayısı ve sahifelerini toplu bir halde okuyucuya sunmaktadır.

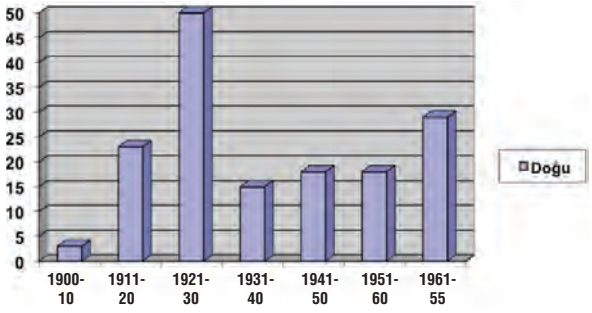
Tarihî anıtları bir dereceye kadar temel niteliğine uygun şekilde onarmak bugünkü bilgi ve teknikle pek âlâ kabildir. Fakat insan zekâsı ve düşüncesinin mahsulü olan yazıları bir kez kaybolduktan sonra tekrar yerine koymak mümkün olamaz. Zaman aşımına rağmen sarf edilen bu eski emekleri dile getirmek ve yeni çalışmalarımızın içinde bunlara lâyık oldukları yeri vermek de mutlu bir ödevdir. Genç kuşaklar bunları bilmedikleri ve tanımadıkları için hemen hemen bütün çalışmalarda yabancı kaynakları referans olarak göstermektedirler. Gençlere ve bizlerden sonrakilere, eski çalışmalardan faydalanmayı sağlayabilmek için bu bibliografya hazırlanmıştır."

Ülkemizde yapılan araştırmalarda ilk Türk Tıp Dergisi'nin çıktığı 1849 tarihinden itibaren 2 tür derginin yayınlandığı anlaşılmaktadır. Birinci tür Osmanlıca olarak yayınlanan dergiler olup, ikinci türde ise azınlıklar tarafından yabancı dilde tercihan Fransızca olarak basılan dergilerdir. 1849' dan eski Türkçenin tarihe karıştığı 1928 yılına kadar 29' u Osmanlıca, 5'i Fransızca olmak üzere toplam 34 dergi yayınlanmıştır. Bunların bazılarında hem Türkçe hem de Fransızca makaleler yer almıştır.

Fransızca azınlık dergileri olarak "Gazette médicale de Constantinople (1849). Gazette médicale d'Orient (1856). Revue médico-Pharmaceutique (1888). Club médical de Constantinople (1903). Bulletin Sanitaire de Costantinople (1922)" sayabiliriz. Bu dergilerin içinde Gazette médicale d'Orient (1856) devrinin Fransız Tıp Dergileri'nin tıpa tıp aynı modelidir. Aktüel konuları içermektedir. 19. yüzyılın sonlarına kadar dergide pek az Türk imzalı makalelere rastlamaktayız. Ancak bu tarihten sonradır ki bu dergide Avrupa'da eğitimlerini tamamlayarak dönen Türk cerrahlarında makaleleri yer almaya başlamıştır.

Bu alanda Türkiye'de meme kanseri konusunda ilk makale 1904 yılında yayımlanmıştır. İlk 10 eser ise aşağıda liste olarak sunulmaktadır: Yukarıda da izah edildiği gibi bu yayınların büyük çoğunluğu Gazette médicale d'Orient' te yayınlanmıştır.

1. Hodara. UN CAS D'ACANTHOSIS NIGRICANS, PROCEDE DE CANCER DE LA MAMELLE. (Meme Kanserlerinden Önce Bir Akantozis Nigrikans Vak'ası). Gazette médicaled'Orient. 1904. Cilt 49. Sayı 7. S. 110-112.
2. Bekir, Salih. İLTİHABI SEDYENİN İHTİKANI DEMEVİİ SUNÎ USULÜ İLE TEDAVİSİ. (Meme İltihaplarının Artifisiyel Hiperemi Metodu ile Tedavisi). Hadimiye Eftal Hastanesi İstatistik Risalesi. 1325/1909. Cilt 8. S. 86-92.
3. Yahoub. UN CAS DE TRANSPLANTATION DE LA GLANDE MAMAIRE. (Bir Meme Guddesi Transplantasyonu Vak'ası). Gazette médicale d'Orient 1910. Cilt 55. Sayı 3. S. 35-37.
4. Chilaiditis. CANCER INOPERABLE DU SEIN TRAITE PAR LA RADIO-THERAPIE PROFONDE. (Derin Işın İle Tedavi Edilen İnoperabl Meme Kanseri). Gazette médicale d'Orient. 1914. Cilt 59. Sayı 2. S. 45-52.
5. Chilaiditis. CANCER DU SEIN OPERE, AVEC METASTASE DANS LA COLONNE VERTEBRALE, TRAITEMENT PAR LA RADIO-THERAPIE PROFONDE. (Bel Kemiğinde Metastaz Yapılmış Meme Kanserinde Ameliyattan Sonra Derin Işınlandırma). Gazette médicale d'Orient. 1914. Cilt 59. Sayı 5. S. 167-168.
6. Chilaiditis. CANCER INOPERABLE DU SEIN, DISPARU APRES RADIOTHERAPIE PROFONDDE. (Derin Işın Tedavisinden Sonra Yayılan Inoperabl Meme Kanseri). Gazette médicale d'Orient. 1914. Cilt 59. Sayı 6. S. 193-194.
7. Chilaiditis. UN CASE DE TUMEUR MALIGNE INOPERABLE DU SEIN CHEZ UNE JEUNE FILLE DE 27 ANS. EFFET D'UN CYCLE DE RADIOTHERAPIE PROFONDE. (27 Yaşında Bir Genç Kızda Kötü Huylu İnoperabl Meme Tümörü. Bir Devreli Radioterapi Profondun Tesiri). Gazette médicale d'Orient. 1914. Cilt 59. Sayı 6. S. 191-193.



Grafik 1:

8. Chilaiditis. TUMEUR MALIGNE DU SEIN DROIT, EN COMBINAISON AVEC TUMEUR MALIGNE DE L'HEMITHORAX. (Hemitoraksın Maligne Tümörü İle Birlikte Kötü Huylu Sağ Meme Tümörü). Gazette médicale d'Orient. 1914. Cilt 59. Sayı 9-10. S. 290-191.
9. Chilaiditis. CANCER DU SEIN AVEC METASTASES DANS LA COLONE VERTEBRALE, OPERE A TROIS REPRISES. RECIDIVE PREMIER EFFET DE LA RADIO-THERAPIE PROFONDE. (Omurgada Metastazla Birlikte Meme Kanseri. Üç Defa Ameliyat Edilmiş Nükslü. Derin Radioterapinin İlk Tesiri). Gazette médicale d'Orient. 1914. Cilt 59. Sayı 9-10. S. 287-289.
10. Chilaiditis. UNE FORME RARE DE CANCER DU SEIN GAUCHE CHEZ UNE JEUNE FILLE DE 27 ANS. (27 Yaşında bir Genç Kızda Sol Meme Kanserinin Nâdir Bir Şekli). Gazette médicale d'Orient. 1914. Cilt 59. Sayı 3. S. 92-93.

İlk yayınların çıktığı 1904 tarihinden 1965'e kadar geçen dönemde Türkiye'de yayınlanan meme hastalıkları ile ilgili makalelerin tarihsel süreci Grafik 1'de görülmektedir. Bu grafiği incelediğimizde 1920' li yıllarda meme hastalıkları ile ilgili yayın sayısında bir artış olduğu daha sonra 30' lu yıllarda bu yayın sayısının 1/3 'lere indiği sonraki 10' ar yıllık periyotlarda ise yeniden artışa geçtiği görülecektir.

KAYNAKLAR

1. Breasted JH. The Edwan Smith surgical papyrus. The University of Chicago Press, Chicago, III. 1930.
2. Robinson O. James, M.D. "Treatment of Breast Cancer Through the Ages." Am. J. Surg., 1986, 323: 317-333.
3. Donegan William. "Introduction to the History of Breast Cancer." Donegan-Spratt. "Cancer of The Breast". 4. Edition, Philadelphia, Saunders, 1995: 1-13.
4. Wagner Frederick, M.D., et al. "History of The Therapy of Breast Disease.", Bland I, Kirby Copeland, M. Edward. "The Breast". 3. Edition. Philadelphia. Saunders. 2004, vol: 1, 1-18.
5. Wilson Richard M.D. "Breast History.", Davis and Christopher. "Textbook of Surgery.", 7. Edition. Philadelphia, (Çeviri Ünal Abdülmuttalip), 1997, s: 71-73.
6. Wood WC. Progress from clinical trials on breast cancer. 1994. Cancer 74: 2606-2609.
7. Ariel IM. Breast cancer, a historical review: is the past prologuc? In: Ariel IM, Cleary JB (eds). Breast cancer diagnosis and treatment. McGraw-Hill, New York, 1987. Pp3-26.
8. Baum Michael. "Breast Cancer 2000 BC To 2000 AD- Time For A Pradigm Shift?". Acta Oncologia, 1993; vol: 32(1): 3-8.
9. Donegan William. "History of Breast Cancer.", Winchester-Winchester, Breast Cancer", Second Edition, Hamilton, Ontario, BC Decker Inc, 2006: 1-13.
10. Jatoi Ismail, M.D., PhD. "The Natural History of Breast Cancer." Surg. Clin N. Ame., October 1999, vol: 79, no:5: 949-960.
11. Jatoi Ismail M.D., Kaufmann Manfred M.D., Petit Jean M.D. History of the Breast Surgery. Atlas of Breast Surgery Berlin Springer-Verlag, 2006, 1-6. (Tercüme). Koçak S, Özbaş S.
12. Brieger Gert H. "History of Surgery In The United Stades1987-6." "A Portrait of Surgery / Surgery in America, 1875-1889". The Surgical Clinics of North America. December 1987. vol: 67, No: 6: 1181-1216.
13. Henderson IC. Canellos EP. Cancer of the breast: the past decade. N Engl J Med. 1980, 302:17-30.
14. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med. 1985, 312:674-681.
15. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, Overgaard M et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. J Natl Cancer Inst Monogr. 1992, 11: 19-35.
16. Arriagada R, Le MG, Rochard F et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. J Clin Oncol. 1996, 14: 1558-1564
17. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002, 347: 1227-1232.
18. Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection. J Surg Oncol. 1997, 62: 75-77.
19. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993;2:335-9.
20. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer Ann Surg. 1994;220:391-8.
21. Wilhelmi Bradon, M.D., Phillips Linda, M.D. "Breast Reconstruction." Townsend Beauchamp-Evers-Mattox. Sabiston, Textbook of Surgery. 17 Edition, Philadelphia, Saunders, 2004, Chapter 33, 929-930. (Tercüme).
22. Taşkıran Nimet Dr. "Cerrahi Makaleler Bibliografyası.", İstanbul, Son Telgraf Matbaası, 1956,159-171.

Bölüm 32 Meme Kanserinde Evreleme

Dr. Arzu Akan, Dr. Seher Demirer

Evreleme kanser tanısı alan bir vakada izlenecek yolu belirleyen temel ögedir. Evrelemenin yapılabilmesi objektif veriler ışığında klinik gözlemlere ve çalışmalara dayanır.

Evreleme Neden Yapılır?

- Evreleme ile her bir kanser evresi için en uygun tedavi belirlenir
- Farklı tedavi şekillerinin kıyaslanması sağlanır.
- Evreleme ile birlikte prognoz tahmin edilir.
  Bland ve arkadaşları, 1985-1996 yılları arasında 1.3 milyon meme kanser hastasına ait kanser evresi ve 10 yıllık yaşam beklentisine ait sonuçları vermişlerdir. Bu değerlendirmeye göre evreler arasında farklı prognoz saptanmıştır. Meme kanserli Evre I-II hastalarda tanıdan 10 yıl sonra ölüm oranı %5-10, Evre III'de %60, Evre IV'de ise %90 saptanmıştır.[1]
- Kanserin tespit ve tedavisinde kullanılan yöntemlerin önemini ortaya koyar. Örneğin tarama mamografileri gibi. Tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak 1985 yılında Evre 0-I hastaların saptanma oranı %42.5 iken 1995 yılında %56.2'ye çıkmıştır. Yine Evre III ve IV hastaların oranı da %18.3'den %11.6'ya azalmıştır.[1]
- Epidemiyolojistler, halk sağlığı çalışanları, meme kanserinin insidansı, tarama programları, tedavi sonuçları ve dünyadaki risk faktörlerinde değişimleri değerlendirmek için evrelemeyi kullanır[2]
- Evreleme, klinik bilimlere temel bilimlerin uyarlanmasında ve meme kanseri araştırmalarının gelişmesinde tamamlayıcı rol oynar.

TARİHÇE

Geçmişte meme kanseri operabl/nonoperabl (ameliyat edilebilir/edilemez) olarak sınıflanmaktaydı. Mısırlı tıp doktorları milattan önce 1600'lü yıllarda meme kanseri tedavisi amaçlı tüm meme dokusu, kas ve kemikleri çıkarırken, 19 yy.'da Halsted'in operabl kabul ederek yaptığı meme kanseri ameliyatı günümüzde radikal olarak kabul edilse de kendi dönemi ile karşılaştırıldığında daha minimal olduğu görülmektedir.

20.yy başlarında cerrahlar, her meme kanserinin aynı tedavi ya da prognoza sahip olmadığını fark ettiler. 1904 yılında Alman doktor Steinthal meme kanserini 3 evreye ayırdı. Evre 1: memede lokalize, küçük tümör, evre 2; aksiler lenf nodu tutulumu olan büyük tümör, evre 3: meme etrafındaki dokulara yayılımı olan tümör olarak sınıflandırdı.[3]

1928 yılında Lee ve Stubenbord tümör büyüme hızını içeren bir sınıflama önerdiler. Bu sınıflamada ilk defa her bir tümörün farklı biyolojik davranışı olabildiği ve ilerleme hızlarının farklı olabileceği bildirildi.[4]

1940 yılında dört evreli *Manchester* sınıflaması yapıldı. Bu evrelemede ne patolojik bilgi ne de tümor büyüklüğüne ait veriler vardı. Tümörün lokal yayılımı, aksiler mobil-fikse lenf nodları varlığı ve uzak metastaz değerlendirilerek sınıflama yapılmaktaydı[4] (Tablo 32-1).

Portmann, 1943 yılında, klinik, patolojik ve radyolojik verileri temel alarak sınıflama yaparken cilt tutulumu, primer tümörün lokalizasyonu, hareketli olması ile lokal ya da uzak metastaz varlığını da değerlendirmeye aldı[4] (Tablo 32-2).

Yine 1943 yılında Haagensen ve Stout meme kanseri nedeniyle radikal mastektomi yapılan 568 hastayı değerlendirerek inoperabilite kriterlerini ortaya koymuştur. Triple biyopsi adı altında primer tümör, apikal aksiller lenf nodu ve internal mamarian lenf nodundan yapılan biyopsi ile inoperabilite değerlendirilmesini önermişlerdir. Değerlendirdikleri 568 hasta ile inoperabilite kriteri olarak klinik özellikler belirlemişlerdir:

- Memeyi saran deri veya kolda aşırı ödem
- Memede satellit noduller
- İnflamatuar karsinom
- Supraklavikuler ya da uzak metastaz

Tablo 32-1: Manchester Sınıflaması

Evre 1	Memede tümör tespit edilir.Cilt tutulumu olabilir,memenin boyutuyla orantılı olarak memede küçük bir tümör vardır
Evre 2	Memede tümör mevcuttur ve aksillada lenf nodları vardır
Evre 3	a. Meme boyutu ile ilişkili olarak geniş alanda ciltte invazyon, fikse kitle ya da ülserasyon
	b. Tümör altta yatan kas ya da fasyaya fikse ayrıca mobil aksiller lenf nodları
Evre 4	a. Fikse ya da birbirine yapışık aksiller lenf nodları
	b. Göğüs duvarına tümörün fiksasyonu
	c. Supraklavikuler lenf nodlarında veya karşı memede tutulum
	d. Satellit nodüller veya uzak metastaz

- Lokal olarak ilerlemiş kanserin 2 ya da daha fazla özelliğine sahip olmak;
  a. Meme derisinde ödem
  b. Meme derisinde ülserasyon
  c. Göğüs duvarına tümörün fiksasyonu
  d. Aksiller lenf nodunun cilt ya da derin dokulara fiksasyonu
  e. 2.5 cm. çaptan daha büyük aksiller lenf nodları

Haagensen'in inoperabilite kriterlerine karşıt olarak, tümör boyutu, patoloji verilerini içermeyen dört evreli *Columbia klinik klasifikasyonu* sunulmuştur. Evreleme de temel olarak fizik muayene ve radyolojik bulgular ele alınmıştır (Tablo 32-3). Evre A ve B operabl grup olarak kabul edilirken, evre C lokal olarak ileri, evre D ise inoperabl kabul edilmiştir.Evre A ve B'de radikal mastektomi yapılırken, evre C ve D'de radyasyon tedavisi yapılmıştır.[5]

Tarama mamografilerinin yaygınlaşması, halkın bilinçlenmesi ile daha erken dönemde meme kanserlerine tanı konulması ile birlikte yeni evreleme sistemine ihtiyac artmıştır. 1942 yılında Fransa'da Pierre Denoix major morfolojik özelliklere dayanarak TNM sistemini sunmuştur.

- primer tümör büyüklüğü (T)
- bölgesel lenf nodlarının tutulumu (N)
- uzak metastaz varlığı (M)

International Union Against Cancer (UICC) 1958 yılında, ardından da American Joint Committee on Cancer (AJCC) 1977 yılında TNM sınıflamasını düzenleyerek yayınladı. 1987 yılında bu iki grup farklılıkları değiştirerek ortak, ilk, tek tip evreleme sistemini yayınladılar. Amerika Birleşik Devlet'lerinde 3 evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM bunlar arasında en yaygın kullanılan sistemdir.[6-8]

Kanser biyolojisindeki gelişmeler ve elde edilen yeni klinik verilere göre AJCC ve UICC periyodik olarak TNM sistemini düzenlemektedirler. Bununla birlikte her revizyon yapıldığında mevcut ve geçmiş hastaların karşılaştırmasında zorluklar yaşanmaktadır. Bu sebeple değişiklikler çok dikkatli ve eldeki en iyi klinik veriler ile klinik konsensus kararlarına göre yapılmaktadır. TNM sistemi bu amaçla 6-8 yılda bir değişir. Birincisi 1977 yılında yayınlanan TNM evrelemesi bu aralıklarla değişerek yedincisi 2010 Ocak ayında yayınlanmıştır.[9-11]

Günümüzde klinik onkolojide kanser biyolojisindeki değişimler dönüm noktası olmuş ve revizyon yapılmasını gerektirmiştir. Eskiden kanser evreleme ve tedavisi sadece kanserin anatomik yayılımı temel alınarak yapılmaktaydı. Biyolojik markerların prognozdaki önemi son dönemlerde daha çok anlaşılmıştır.[6,12] Tarama mamografilerinin kullanılması ile tümör boyutu daha küçük tespit edildiği

Tablo 32-2: Portmann Klasifikasyonu

Evre 1	-	Cilt tutulumu yok
	+	Tümör memede lokalize,mobil
	-	Metastaz yok
Evre 2	-	Cilt tutulumu yok
	+	Tümör memede lokalize,mobil
	+	Aksillada birkaç lenf nodunda mikroskopik tutulum
Evre 3	-	Cilt ödemli, enfeksiyon olmaksızın hiperemi ve inflamasyon var; aşırı ülserasyon; çok sayıda sekonder nodül
	++	Tümör yaygın olarak memeyi infiltre etmiş; göğüs duvarına tümör fixe; memede ödem; ikincil tümörler
	++	Bir çok aksiller lenf nodunu içeren tutulum; uzak metastaza ait klinik ya da radyolojik bulgu yok
Evre 4	+/-	Cilt tutulu ya da değil
	+/++	Tümör lokal ya da diffüz
	++++	Aksiller ve supraklaviküler lenf nodlarında tutulum; uzak metastaza ait klinik ya da radyolojik bulgu mevcut

Tablo 32-3: Colombia Klasifikasyonu

Evre A	Cilt ya da göğüs duvarı tutulumu olmayan tümör. Aksiller lenf nodları palpe değil
Evre B	Cilt ya da göğüs duvarı tutulumu olmayan tümör. 2.5 cm'den küçük cilde ya da derin dokulara fikse olmayan palpe edilebilir lenf nodu varlığı
Evre C	İlerlemiş meme kanserine ait 5 önemli belirtiden birinin varlığı: 1. Memeyi saran derinin üçte birinden azında ödem 2. Ciltte ülserasyon 3. Göğüs duvarına fikse tümör 4. 2.5 cm çaptan büyük aksiller lenf nodu tutulumu 5. Aksiller lenf nodlarının cilde ya da derin dokulara fiksasyonu
Evre D	İlerlemiş meme kanseri işaretleri olan herhangi bir hasta: 1. Evre C'de bulunan işaretlerden iki ya da daha fazlasına sahip olmak 2. Memenin üçte birinden daha fazlasında ödem 3. Ciltte satellit nodüller 4. İnflamatuar karsinom 5. Klinik olarak tutulu supraklavikuler lenf nodları 6. İnternal mamarian lenf nodunda metastaz 7. Kolda ödem 8. Uzak metastaz

için, bu hastalar artık sadece cerrahi ile tedavi edilebilir duruma gelmişlerdir.[13,14] Tümör boyutu küçük olanlarda aksiller lenf nodu tutulum ihtimali azaldığından daha minimal aksiller cerrahi girişimler geliştirilmiştir. Bu amaçla yapılan sentinel lenf nodu biyopsi tekniği yine evrelemede revizyon gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.[15-17] İmmünohistokimyasal yöntemler (IHC) metastazların daha küçük boyutlarda yakalanmasını sağlamıştır. Aksillada pozitif olan total lenf nodu sayısı önem kazanmıştır.[18,19]

TNM'DE TEMEL BİLGİLER

Klinik Evre (Tedavi Öncesi Evre)

Klinik evreleme, cerrahi rezeksiyon ve neoadjuvan tedavi öncesi yapılan tanısal çalışmalara dayanarak, fizik muayene, radyolojik bulgular (mamografi, ultrason, magnetik rezonans), bölgesel lenf nodlarının (aksiller, supraklavikuler, servikal) varlığı, primer tümör biyopsisi ve rezeksiyonsuz cerrahi eksplorasyonu kapsar, cTNM şeklinde ifade edilir. Klinik evre primer tedavinin seçiminde esastır. Ayrıca klinik evre, hastalara yapılacak ilk tedavinin farklılıklarından dolayı grupların karşılaştırılması açısından önemlidir.

Patolojik Evre

Klinik evrelemede kullanılan tüm verilerle birlikte cerrahi eksplorasyon, rezeksiyon, primer kanser, bölgesel lenf nodları ve metastatik bölgelerin gross ve mikroskopik tetkikini içerir. Eğer rezeke edilen bir tümörde sınırda tümör varsa mevcut bilgilere göre tahmini evreleme yapılır, rezeke edilen bir çok tümör parçası toplanarak sonuç verilmez. Prognoz ve tedavi planında önemlidir. pTNM olarak ifade edilir.

Tedavi Sonrası Evre

Cerrahi tedavi başlangıcı ile birlikte ya da öncesinde yapılan sistemik veya radyasyon tedavisi başlangıcında evrelenir. Neoadjuvan tedavi olarak adlandırılan bu tedavi genellikle solid organ tümörlerinde örneğin meme, akciğer, baş, boyun tümörlerinde kullanılır. yTNM olarak ifade edilir. Klinik ve patolojik olarak, ycTNM ve ypTNM olarak belirtilir. Hasta cerrahi öncesi tedavi aldığında ve tedavi sonrası yc ya da ypTNM olarak evrelendiğinde hastanın takibinde kullanılan evre klinik (cTNM) olmalıdır. Örneğin Evre III meme kanseri neoadjuvan tedavi sonrası evresi azalsa bile takipleri ilk evresine göre yapılır.

TNM sınıflaması pür klinik ya da patolojiktir. Bazen **karma evre** (**mixed stage**) kullanılabilinir.

Bunların dışında nadir kullanılan hastalıksız dönemden sonra tekrar ortaya çıkan **tekrarlayan tümör evrelemesi** (**rTNM**) ve sadece ölümden sonra tespit edilen kanserli vakalar için **otopsi evrelemesi** (**aTNM**) vardır.

Multipl tümörler mTNM veya sayı belirtilerek gösterilir. Örneğin T2 (m-multipl) ya da $T2^5$ gibi.

Primeri bilinmeyen kanserler, örneğin aksiller lenf nodunda metastatik adeno ca olan bir vakada memede primer tümör belirlenemediyse T0N1M0 olarak sınıflanır.

Tedavi sonrası residual (geride kalan) tümör varlığının olması ya da olmaması "R" ile belirtilir. Rezidü tümör varlığı tedavinin etkinliğini, yapılabilecek farklı tedavi planını belirler. Prognozda güçlü bir belirleyicidir. Yine hastalığın tekrar edip etmeyeceğinin de göstergesidir. R0 rezidü tümör yok, R1 mikroskopik, R2 makroskopik rezidü tümör varlığını gösterirken Rx rezidü tümörün varlığının belirlenemediğini gösterir.

Sınır durumu (margin status) ile ilgili veriler; negatif marjin (cerrahi sınırda tümör yok), mikroskopik pozitif marjin (mikroskopik tutulum var), makroskopik pozitif

marjin (fazlaca sınırda tümör var), ya da sınırlar belirlenemedi şeklinde değerlendirilir.

Evreler Romen rakamları ile I'den IV'e kadar sınıflanır. Temel olarak Evre I küçük ve lenf nodu olmayan tümörleri, II ve III daha büyük bir tümör ve tutulu lenf nodüllerini, IV ise uzak metastazı anlatır. Evre 0 hemen daima patolojik tetkik sonucu belirlenir. Ayrıca A-B gibi subgruplara da ayrılabilir (Evre IIA gibi).[4,9]

MEME KANSERİNDE TNM SINIFLAMASINDA TEMEL BİLGİLER VE 7. BASIMDA YAPILAN DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

Tümör Boyutu (T)

- Primer tümörün boyutu verilirken klinik bulgular (fizik muayene, radyolojik tetkikler, ultrasonografi, mamografi, magnetik rezonans) ve patolojik bulgular (gros ve mikroskopik) baz alınır.
- Tek bir parafin blokta tamamıyle sunulabilen küçük bir invaziv kanserin pT'sini belirlemek için en doğru ve tercih edilen yöntem mikroskobik ölçümdür ve birçok parafin blokta sunulması gereken daha büyük invaziv kanserlerin pT'sini belirlemek için en doğru ve tercih edilen yöntem makroskopik ölçümdür.
- Eğer boyut fizik muayene ile saptanmışsa T1, T2 ve T3 kullanılırken, mamografi ya da patolojik ölçüm verildiğinde T1'in alt grupları kullanılır. T1a, T1b, T1c gibi
- Kullanılan patolojik tümör boyutu sadece invaziv komponenti içerir.
- Özel çalışmalar için parça alınmasından önce primer boyut belirlenir (reseptör durumunu belirlemek için yapılan biyopsi gibi)
- Çok sayıda biyopsi alınmışsa ilk radyolojik ve patolojik bulgulara dayanarak boyut belirlenir.
- Hasta neoadjuvan sistemik ya da radyasyon tedavisi almışsa tedavi öncesi patolojik boyutu belirlemek imkansızdır. Bu sebeple tedavi öncesi cT olarak verilir. Tedavi sonrası boyut (ypT) görüntüleme, makroskopik ve mikroskopik histolojik bulgulara göre belirlenir.
- Herhangi bir klinik yöntem ve histopatolojik incelemeyle ortaya konamayan invaziv kanserlerin büyüklüğünü hesaplamak için verilen doku örneklerinin göreceli pozisyonlarının dikkatlice ölçülmesi ve kaydedilmesi ile beraber hangisinin tümör içerdiğinin belirlenmesi gerekir.
- Karsinoma in situ varlığında Tis olarak adlandırılır. Subklasifikasyona göre ductal karsinoma in situ-Tis (DCIS), lobuler karsinoma in situ-Tis (LCIS) ya da Paget's-Tis (Paget's) olarak sınıflanır. Hem duktal hem lobuler olanlar Tis (DCIS) olarak sınıflandırılır.
- Duktal intraepitelyal neoplazi (DIN), son zamanlarda önerilen fakat yaygın olarak kullanılmayan , hem DCIS hem de atipik duktal hiperplazi (ADH)'yi içeren bir terimdir. DIN olarak kastedilen vakaların Tis (DCIS) olarak sınıflandırıldığı açıklaması yapılmıştır. Yine lobuler intraepitelyal neoplazi (LIN) de önerilen fakat yaygın olarak kullanılmayan hem atipik lobuler hiperplazi (ALH) hem de LCIS'ı içeren bir terimdir. LIN olarak kastedilen vakaların Tis (LCIS) olarak sınıflandırıldığı açıklaması yapılmıştır.
- Her ne kadar T sınıflandırmasını halihazırda değiştirmese de, noninvaziv kanserlerin (DCIS ve LCIS) boyutu, terapi kararlarını etkileyebileceğinden bu karsinomların boyutlarının ölçülmesi önerisi yapılarak ve LCIS için net bir boyut vermenin zorluğuna dikkat çekilmiştir.
- 1 mm'den daha büyük olmayan invaziv kanser mikroinvaziv kanser olarak tanımlanır. Eğer hastada tek bir odak varsa bunun mikroskopik ölçümü yapılır. Çok sayıda odak varlığında patolog odak sayısı ve boyutlarını verir. Tüm odakların boyutunu toplayarak vermez.
- Çok odaklı mikroinvaziv hastalığın klinik etkisi şu anda tam olarak anlaşılamasa da mikroinvaziv karsinomun prognozunun genel olarak oldukça iyi olduğu kabul edilmiştir.
- Tümörlerin makroskopik olarak farklı ve mevcut klinik ve patolojik teknikler kullanılarak ölçülebilir olduğu kesin olarak gösterilse de bunların çok sayıda eş zamanlı, aynı taraf karsinomlar olarak sınıflandırılabilmeleri için farklı kadranlarda olmalarının gerekli olmadığı kabul edilmiştir.
- Aynı anda her iki memede kanser varsa ayrı ayrı evrelenir.
- "İnflamatuar karsinom" teriminin tipik cilt değişikliklerinin meme cildinin üçte biri ya da daha fazlasını içerdiği vakalarla sınırlandırılması teyit edilmiştir. Dermal lenfatiklere yayılan invaziv karsinomun histolojik olarak varlığı, teşhis için destekleyici olmakla birlikte gerekliliği yoktur. Ayrıca tipik klinik bulguları olmayan dermal lenfatik yayılım, inflamatuar meme kanseri teşhisi için yeterli değildir.
- Ciltte çöküntü, meme başı retraksiyonu ya da T4 ve T4b'de tanımlanmamış değişikliklerde sınıflama değişmeksizin boyutuna uyan evrede adlandırılır (T1, T2 ya da T3 gibi).
- Tüm invaziv kanserlerin Nottingham histolojik derecesi kullanılarak derecelendirilmesi önerilmiştir.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

- Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapıldığında sentinel nodu belirtmek için (sn) şeklinde kısaltma kullanılır, (sn) niteleyicisinin kullanımına açıklık getirilmiş ve kısıtlanmıştır. Patoloji örneklerinin incelemesinde 6 ya da daha fazla sentinel nod saptandığı durumlarda (sn) simgesi kullanılmamalıdır. Eğer SLNB'ye rağmen total aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmışsa çıkan sonuca göre sınıflama yapılır.
- Lenf noduna, ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldığında (f) kısaltması kullanılır.
- İzole tümör hücreleri ve mikrometastazlar, hematoksilen eosin (HE), immünohistokimyasal boyama (IHC) ya da moleküler metodlar kullanılarak ortaya konur, pN0 (i+) olarak sınıflanır. İzole tümör hücrelerinin proliferasyon ya da stromal reaksiyon gibi malign aktiviteleri yoktur. İzole tümör hücre topluluklarının ve tek hücrelerin sınıflandırılması daha zordur. 0.2 mm'den daha büyük olmayan hücre toplulukları veya tek bir lenf nodunun histolojik kesitinde 200 hücreyi aşmayan birleşik olmayan veya neredeyse birleşik hücre toplulukları izole tümör hücreleri olarak sınıflandırılır.
- Mikrometastazlar 0.2-2.0 mm arasındadır. Evre 1 meme tümörleri Evre 1A ve Evre 1B olarak tekrar ikiye bölünmüştür. Evre 1B lenf nodlarında sadece mikrometastazları olan küçük tümörleri (T1) içerir (N1mi)
- Histolojik olarak negatif lenf nodları tespit edildiğinde moleküler metodlar[reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)] kullanılarak tümör tespit edildiğinde pNo (mol+) olarak belrtilir.
- Lenf nodunda birden fazla metastaz varlığında en büyük boyutlu olana göre sınıflanır.

Uzak Metastaz (M)

- Hastada klinik ve/veya radyolojik tetkikler ile uzak metastaz tespit edilemediğinde cM0, bir veya daha fazla metastaz varlığında cM1 olarak evrelenir.
- Klinik hikaye ve muayene ile metastaz tespit edilmeyen hastalarda ileri görüntüleme yöntemleri ya da diğer testler yapılmaz.
- Uzak metastaz için hasta düzenli olarak fizik muayene ve şikayetlerine göre radyolojik tetkikler ile takip edilir.
- Anormal karaciğer fonksiyon testlerinde karaciğer için radyolojik yöntemler, alkalen fosfataz ya da kalsiyum yüksekliğinde kemik görüntüleme ya da sintigrafisi yapılır. Açıklanamayan anemi ya da sitopeni durumlarında kemik iliği biyopsisi yapılabilir.
- Şüpheli lezyonlarda hasta tercihi, güvenilirlik, deneyim ve ekipmana bağlı olarak biyopsi yöntemi seçilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) güvenilir, özellikle de iyi bir sitopatolojist varlığında yeterli bir yöntemdir. Negatif İİAB ya da sellüler atipi varlığında işlem tekrarı ya da diğer biyopsi teknikleri tercih edilmelidir.
- CA 15-3, CA 27.29, CEA ya da diğer tümör belirleyicilerinin evrelemede yeri yoktur.
- Kemik iliğinde saptanabilen yayılmış tümör hücreleri veya kan dolaşımındaki tümör hücreleri ya da tesadüfen diğer dokularda (profilaktik olarak alınan overler gibi) bulunan ve 0.2 mm'yi geçmeyen hücrelerin varlığı ile tanımlanan yani M0 (i+) kategorisi oluşturulmuştur. Ancak, bu kategori Evre gruplandırılmasını değiştirmez. M0 (i+) olan hastalar klinik ve/veya radyolojik olarak saptanabilen metastazları yoksa T ve N göz önünde bulundurularak evrelendirilirler.

Neoadjuvan Terapi Sonrası (yc veya ypTNM)

- Neoadjuvan terapi gören hastaların düzenlenmesinde tedavi öncesi klinik (cT), klinik veya görüntüleme bulgularına dayandırılmalıdır
- Neoadjuvan terapi sonrası T, klinik veya görüntüleme (ycT) veya patolojik (ypT) bulgulara dayandırılmalıdır
- Hem nod negatif hem de nod pozitif hastalarda klinik N'e, klinik incelemeden mi, ince iğne aspirasyonundan mı, core biyopsisinden mi, yoksa sentinel lenf nodu biyopsisinden mi türetildiğinin belirtilmesi amacıyla bir alt simge eklenir.
- Tedavi sonrası ypT, en geniş komşu invaziv kanser kümesi olarak tanımlanır ki bu histopatolojik olarak çok sayıda tümör kümelerinin varlığını belirtecek şekilde bir alt simgeyle belirtilir (tedavi sonrası ypT'nin tanımlaması tartışmalıdır)
- 0.2 mm'den büyük olmayan tedavi sonrası nodal metastazlar, neoadjuvan sistemik terapi almamış hastalarda olduğu gibi ypN0 (i+) olarak sınıflandırılır. Ancak bu bulguya sahip hastaların tam bir patolojik cevap (pCR) elde ettiği düşünülmez
- Neoadjuvan terapiye cevabın derecesinin tanımı (tam, kısmi, cevapsız) tedavi sonrası ypTNM ile birlikte kaydedilir. Kayıtta tanımın neye dayanarak [fizik muayene, görüntüleme yöntemleri (mamografi, ultrason, MRI) veya patolojik olarak] yapıldığı belirtilir.
- Hastalar biyopsi ile veya biyopsisiz, eğer klinik veya radyolojik olarak saptanabilen metastazları varsa, neoadjuvan sitemik terapiden önce neoadjuvan sistemik terapi sonrası durumlarından bağımsız olarak M1 (ve böylelikle Evre 4) meme kanseri olarak kabul edilir.[4,9]

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümöre ait bulgu yok
Tis: İntraductal karsinom, lobuler karsinoma in situ ve meme dokusuna invazyon göstermeyen Paget hastalığı
Tis (DCIS): Ductal karsinoma in situ
Tis (LCIS): Lobuler karsinoma in situ
Tis (Paget): İnvaziv karsinomla birlikte olmayan meme başında Paget hastalığı
T1: Tümör en büyük boyutu 2 cm.'den küçük
T1mic: En büyük boyutu 0.1 cm'yi geçmeyen mikroinvazyon
T1a: En büyük boyutu 0.1-0.5 cm. arası
T1b: En büyük boyutu 0.5-1.0 cm arası
T1c: En büyük boyutu 1.0-2.0 cm.arası
T2: Tümör boyutu 2.0-5.0 cm. arası
T3: Tümör boyutu 5.0 cm.'den büyük
T4: Tümör herhangi boyutta fakat cilt ya da göğüs duvarında tutulum var
T4a: Göğüs duvarına yayılım, pektoral kas tutulumu yok
T4b: Meme derisinde ülserasyon ya da ödem (peau d'orange-portakal kabuğu görünümü)
T4c: Hem T4a hem de T4b
T4d: İnflamatuar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
N0: Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1: Aynı taraf level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz, hareketli
N2: Birbirine yapışık veya fikse aynı taraf level I, II aksiler lenf nodlarında metastaz ya da klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilmiş* aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz
N2a: Aynı taraf level I, II aksiller lenf nodlarında metastaz, fikse, birbirine veya diğer dokulara yapışık
N2b: Sadece aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmiş* metastaz
N3: Level I, II aksiller lenf nodlarında tutulum olsun olmasın aynı taraf infraklaviküler lenf nodlarında metastaz (level III) veya klinik olarak level I, II aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş* aynı taraf internal mamarian lenf nodlarında metastaz veya aksiller veya internal mamarian lenf nodu metastazı olsun olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metasaz
N3a: Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3b: Aynı taraf aksiller ve internal mamarian lenf nodlarında metastaz
N3c: Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

*Klinik olarak tespit edilmiş denildiğinde fizik muayene ya da radyolojik (lenfosintigrafi hariç) olarak tespit edilen lenf nodu olarak tarif edilmektedir.Lenf nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik tetkik yapılabilir.Eğer eksizyon olmaksızın ince iğne ile metastatik hastalık tespit edildiyse (f) kısaltması kullanılır, cN3a (f) gibi

*Patolojik Sınıflama (pN)**

pNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (daha önce çıkarılmış olabilir)
pN0: Histolojik olarak lenf nodu metastazı yok ya da izole tümör hücreleri (ITC) için ilave tetkik yapılmadı
pN0 (i-): Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif immünohistokimya (IHC)
pN0 (i+): Hemotoksilen eozin ya da IHC ile tespit edilmiş 0.2 mm'yi geçmeyen, bölgesel lenf nodlarında malign hücreler
pN0 (mol-): Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, moleküler tetkikler negatif (RT-PCR)**
pN0 (mol+): Histolojik ya da IHC ile lenf nodu metastazı yok, moleküler tetkikler pozitif (RT-PCR)
pN1: Mikrometastaz veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen*** SLN diseksiyonunda tespit edilen internal mamarian lenf nodlarında metastaz
pN1mi: Mikrometastaz 0.2-2.0 mm arası ve/veya 200'den fazla hücre
pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2.0 mm'den büyük
pN1b: Klinik olarak tespit edilemeyen,*** SLN ile tespit edilen internal mamarian lenf nodlarında mikro ya da makro metastaz
pN1c: 1-3 aksiller lenf nodlarında metastaz ve internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen, SLN ile tespit edilen mikro ya da makro metastaz
pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiler lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen**** internel mamarian lenf nodlarında metastaz
pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2.0 mm'den daha büyük tümör varlığı)
pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, klinik olarak tespit edilen internal mamarian lenf nodunda metastaz
pN3: 10'dan fazla aksiller metastaz;ya da infraklaviküler (level III) lenf nodunda metastaz; ya da bir ya da daha fazla level I, II aksiller lenf nodu metasta-

zı varlığında aynı taraf ipsilateral lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; ya da klinik olarak tespit edilmeyen, internal mamarian lenf nodunda SLN ile tespit edilen makro ya da mikro metastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 ya da daha fazla aksiler lenf nodlarında metastaz (en az bir tanesinde 2.0 mm'den daha fazla tümör depositi); ya da infraklaviküler (level III) lenf nodlarında metastaz

pN3b: 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodlarında metastaz varlığında, klinik olarak tespit edilen ipsilateral internal mamarian lenf nodlarında metastaz; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLN ile tespit edilen internal mamarian lenf nodlarında tespit edilen makro ya da mikro metastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz

pN3c: Aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

*Klasifikasyon sentinel lenf nodu diseksiyonu olsun olmasın aksiller diseksiyon baz alınarak yapılmıştır.Eğer sentinel lenf nodu kullanılarak klasifikasyon yapıldıysa (sn) kısaltması kullanılır.

**Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

***Klinik olarak tespit edilemeyen denildiğinde fizik muayene ya da radyolojik (lenfosintigrafi hariç) olarak tespit edilemeyen lenf nodu tanımlanmaktadır.

****Klinik olarak tespit edilen denildiğinde fizik muayene ya da radyolojik (lenfosintigrafi hariç) olarak tespit edilen lenf nodu olarak tarif edilmektedir.Ayrıca lenf nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik tetkik yapılarak klinik olarak metastaz tespit edilebilir

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaza ait klinik ya da radyolojik bulgu yok

cM0 (i+): Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaza ait bulgu yok, fakat metastaza ait semptom ya da işareti olmayan hastada kanda, kemik iliğinde ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük olmayan moleküler ya da mikroskopik boyutta depositler

M1: Klinik veya radyolojik olarak ve/veya histolojik olarak 0.2 mm'den büyük metastaz

Evre 0: Tis, N0, M0

Evre IA: T1*, N0, M0

Evre IB: T0, N1mi, M0
T1*, N1mi, M0

Evre IIA: T0, N1**, M0
T1*, N1**, M0
T2, N0, M0

Evre IIB: T2, N1, M0
T3, N0, M0

EvreIIIA: T0, N2, M0
T1*, N2, M0
T2, N2, M0
T3, N1, M0
T3, N2, M0

Evre IIIB: T4, N0, M0
T4, N1, M0
T4, N2, M0

Evre IIIC: Herhangi bir T, N3, M0

Evre IV: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

*T1, T1mi kapsar

**T0 ve T1 Evre IIA'dan sadece nodal mikrometastazlar ile ayrılır ve evre IB olarak sınıflanır.

M0, M0 (i+)'yı içerir

pM0 geçerli bir tanımlama değildir, M0 sadece klinik olur

Neoadjuvan tedavi ile tam patolojik cevap alındığında evre belirtilmez. ypT0ypN0cM0 gibi

KAYNAKLAR

1. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE.The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States.Cancer1998;83:1262-73
2. Vorobiof DA, Sitas F, Vorobiof G. Breast cancer incidance in South Africa.J Clin Oncol.2001;19:125-7
3. Singletary ES, Connolly JL.Breast cancer staging:Working with the six edition of the ajcc cancer staging manual.CA Cancer J Clin 2006;56:37-47
4. Santillan AA, Kiluk JV, Cox CE.Assessment and designation of breast cancer stage.In:Bland KI, Copeland III EM, eds.The Breast.4th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier;2009.p.429-51
5. Donegan WL.Staging and primary treatment.In:Donegan WL, Spratt JS, eds.Cancer of the Breast.4th ed.Philadelphia:WB Saunders;1995.p.375-442
6. Edge SB, Compton CC.The American Joint Committee on Cancer:the 7th Edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM.Ann Surg Oncol 2010;17:1471-74
7. Atoum MF, Hourani HM, Shoter A, Al-Raheem SN, Al Muhrib TK.TNM staging and classification (familial and nonfamilial) of breast cancer in Jordanian females.Ind j can 2010;47:194-98
8. Friese CR, Neville BA, Edge SB, Hassett MJ, Earle CC Breast biopsy patterns and outcomes in Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. Cancer. 2009;4:716-24
9. www.cancerstaging.org/2010.alsoavailableonline
10. Ahmad Z, Khurshid A, Qureshi A, Idress R, Asghar N, Kayani N.Breast carcinoma grading, estimation of tumor size, axillary lymph node status, staging, and nottingham prognostic index scoring on mastectomy specimens Pathol microbiol 2009;52:477-81
11. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;2:75-89
12. Sener SF, Lee LH, Staging of breast cancer.In:Singletary ES, Robb GL, eds.Advanced therapy of breast disease.1st ed.Canada:B.C.Decker;2000.p.113-19

13. Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine EG .Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass. AJR Am J Roentgenol. 2003;6:1679-84
14. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer.N Engl J Med 2007;13:1295-303
15. Edge SB, Niland JC, Bookman MA, Theriault RL, Ottesen R, Lepisto E, Weeks JC Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers. J Natl Cancer Inst. 2003;20:1514-21
16. Charles M, Edge SB, Winston JS, Hurd TC, Driscoll DL, Stomper PC. Effect of stereotactic core needle biopsy on pathologic measurement of tumor size of T1 invasive breast carcinomas presenting as mammographic masses. Cancer. 2003;9:2137-41.
17. Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, Senie R, Tsangaris T, Grey L, Peterson B, et al Sequelae of axillary lymph node dissection in older women with stage 1 and 2 breast carcinoma. Cancer. 2002;12:2445-54
18. Hassett MJ, Hughes ME, Niland JC, Edge SB, Theriault RL, Wong YN, Wilson J, et al.Chemotherapy use for hormone receptor-positive, lymph node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008;34:5553-60
19. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM.Bilateral breast carcinoma:risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease Cancer 2000;12:2739-50

Bölüm 33 Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Dr. Serdar Karaca, Dr. Seher Demirer

Meme kanseri'nin davranışı hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Aynı tümör çapına sahip olan hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkarken diğerleri sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Meme kanseri olan hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır:

- Tümör çapı
- Aksiller lenf gangliyonu tutulumu
- Histolojik tümör tipi, histolojik grade
- Hormon reseptörleri (Östrojen ve Progesteron reseptörleri)
- Tümör proliferasyon hızı (mitoz sayısı, Timidin işaretleme indeksi, S-faz reaksiyonu, immün histokimyasal işeretleyiciler)
- Moleküler prognostik faktörler (enzimler, cerb- B2, onkosüpresör genler)

Bunlardan bazılarının (tümör çapı, koltuk altı tutulumu, tümörün histolojik özellikleri, hormon reseptörleri) prognoz belirlemedeki rolü çok iyi bilinmekte iken; bazıları (c-erbB2, tümör baskılayıcı genler) ise henüz araştırılmaktadır.

Tümör Çapı

Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür.[1] Tümör çapının klinik, radyolojik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır.[2] Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkiler. Çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tüm nodal tutulum kategorilerinde tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi kısalmaktadır.[3] Özellikle aksiller tutulum göstermeyen primer meme tümörlü hastalarda tümörün meme içindeki lokalizasyonu da prognostik önem taşımaktadır. Medial tümörlere göre lateral lokalizasyonlu tümörlerin aksiller metastaz yapma olasılığı daha fazladır. Tümörlerin büyüdükçe agresif olma özelliği yanısıra daha agresif oldukları içinde çabuk büyümeleri söz konusudur.

Aksiller Lenf Gangliyonu Tutulumu

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf gangliyonlarının metastaz içerip içermediği, eğer mevcutsa tutulan lenf gangliyonlarının sayısıdır.[4] Aksiller lenf gangliyonlarında metastaz yoksa 10 yıllık hastalıksız yaşam süresi %70-80 arasındadır. Bu oran aksillası pozitif olan hastalarda %30´lara kadar düşer.[5,6] Birçok klinik çalışmada aksiller tutuluma göre hastalar:

a. Negatif nod
b. 1-3 pozitif nod
c. 4 veya daha fazla pozitif nod gibi gruplara ayrılmıştır.

Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır.[7] İnvaziv tümörlerin aksine, in-situ (non-invaziv tümörlerde) aksiller tutulum oranı çok düşüktür. (%2-3). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Tutulan nod sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Hastalıksız yaşam süresinin de tutulan nod sayısı ile ilişkisi vardır. Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken,4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71'dir.13 veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87'e çıkarmaktadır. Tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır.[8] Ayrıca lenf nodu tutulumu tümörün büyüklüğü ile de ilgilidir.Tümör çapı büyüdükçe tutulum riski artar.Nodal tutulumun, tümör reseptör durumu ve proliferasyon ölçümü gibi biyolojik işaretleyicilerden bağımsız olduğu, dolayısıyla tümörün kronolojik yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.[9] Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüks olasılığı yüksek olmakla kalmayıp, tutulum

göstermeyenlere göre çok daha erken görülmektedir.[10] Aksiller disseksiyon materyali, mastektomi yapılan hastalarda meme ile birlikte; meme koruyucu cerrahi yapılanlarda ise aksilla üzerine uygulanan ayrı bir kesi ile çıkarılır. Pektoralis minör kasının dış yanındaki (Level 1) ve arkasındaki (Level 2) lenf ganglionlarının çıkarılması aksiller disseksiyon için yeterlidir.Bu işlemle 10 tane lenf ganglionunun çıkarılması ve değerlendirilmesi aksilla tutulumu konusunda yeterli bilgileri sağlamaktadır. Aksillada Level 1 düzeyindeki lenf ganglionlarında metastaz yok ise; Level 2 ve Level 3 metastaz olması riski (skip metastaz) çok düşüktür (%1.3-5). Kesin bir evreleme için her ne kadar aksiller disseksiyon gerekli ise de, gerekmeyen hallerde yapılması morbiditeyi arttırmaktadır.[4] Evreleme için gerekli disseksiyon genişliği nodal tutulumun olup olmadığını saptamak veya tutulan nod sayısını belirlemeye yöneliktir. Bunun için gerekli hallerde Level 1 ve Level 2 seviyelerinde yapılacak disseksiyonun, skip metastaz oranının %2-3 düşürdüğü ve yeterli prognostik bilgi verebileceği görüşü yaygındır.[11] Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 nod disseke etmenin gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak "sentinel nod" biopsi tekniğinin cerrahi pratikte yerini bulmasıyla birlikte aksiller disseksiyon hakkındaki klasik görüşler de değişim eğilimine girmeye başlamıştır.Bu görüşe göre meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiller nodları tutmakta yani genelde önceleri tümör yatağını drene eden 1-3 nod tutulmakta sonra diğerlerine geçmektedir. Bu nedenle sentinel nod pozitif olan olgularda diğerlerinin de pozitif olma olasılığı doğar. Sentinel nodların negatif olması halinde rutin aksiller disseksiyondan vazgeçilebilir.[12] Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür.[1]

Histolojik Tümör Tipi ve Prognoz

Günümüzde meme karsinomlarının histopatolojik tipleri için dünyada tek bir sınıflama sistemi bulunmamakla birlikte genelde Dünya Sağlık Örgütünün sınıflaması farklı merkezlerde değiştirilerek kullanılmaktadır.[13]

İnvaziv Duktal Karsinom:

Herhangi bir özel tip morfoloji göstermeyen tüm invaziv karsinomlar bu gruba girer. Bu nedenle duktal karsinoma tanısı genellikle diğerlerinin ekarte edilmesi ile konur. Memenin duktus epitelinden gelişen tümörlerdir. Tüm invaziv meme karsinomlarının %47-75'ini oluştururlar. En büyük oran Amerika Birleşik Devletlerinde görülürken, en düşük oran Japonya'dan bildirilmektedir. Morfolojik olarak duktal karsinomalar geniş bir grup içermekte olup bazıları yoğun bir stromal reaksiyon ile birlikte oldukları için sert kıvamlı ve çevreye infiltre görünümde kitleler oluştururlar. Histolojik olarak değişik derecelerdeki duktal elemanlar veya stromayı infiltre eden kordon yapılarından oluşmaktadırlar.

İnvaziv Lobuler Karsinom

İnvaziv lobuler karsinomların sıklığı %2-15 arasında değişmektedir.[13,14] Bu tümörler duktal karsinomalar gibi düzensiz sınırlı olabileceği gibi palpasyonla iyi sınırlı kitleler de oluşturabilir. Oldukça yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olup senkron (%3) ya da metakron (%20) gelişebilirler.[15] Klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir.[14,15]

Prognozu İyi Olan Özel Tipte Meme Karsinomları

Tubuler Karsinom

Tüm meme karsinomlarının %2'sini mamografi ile tespit edilenlerin %8-20'sini oluşturur.[16]

İnvaziv Kribriform Karsinom

Küçük, düzenli epitelyal hücrelerin adacıklar oluşturması ile karakterli olup;aksiller lenf nod metastazı ve nüks oranları invaziv duktal karsinomlara göre anlamlı şekilde daha azdır.

Müsinöz Karsinom

Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturmakta olup genelde daha ileri yaşta görülürler.[17] Mikroskopide stromada geniş müsin göletleri içinde yüzen iyi diferansiye tümör hücre grupları bulunur.

Sekretuar Karsinom

İlk olarak çocuklarda tanımlanmış olmakla birlikte erişkinde de tüm yaşlarda bildirilmektedir.[18] Çocuklarda iyi gidişli iyi diferansiye malignitelerdir.

Prognozu Kötü Olan Özel Tipte Meme Karsinomları

Metaplastik Karsinom

Farklı derecede diferansiyasyon gösteren epitelyal ve sarkomatöz komponentlerin bir arada bulunması ile karakterize heterojen bir gruptur.Tüm meme karsinomlarının %0,5'inden azdır.

Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü tarafından ayrı bir grup olarak sınıflanmamıştır. Sıklıkla lobuler karsınomlara eşlik edebilir. Pür formları oldukça agresif bir klinik gidiş göstermektedir. Peritoneal ve serozal yüzeylere metastaz sıktır.[19,20]

İnflamatuar Meme Karsinomu

Görülme oranı %1-3 arasındadır. En agresif meme karsinomu olduğu düşünülmektedir. Daha çok postmenopozal dönemde görülür. Klinik olarak memede diffüz

genişleme ve deride eritemle birlikte ağrı hassasiyet ve lokal ısı artışı görülür.

Lipid-rich Karsinom

Agresif gidişli nadir bir tümördür.[21] Genelde tanı konduğunda aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur.

Meduller Karsinom

Tüm invaziv karsinomaların %5-7'sini oluşturan bu grubun önceleri çok iyi prognozlu olduğu düşünülmekteydi.[22] Ancak son çalışmalar sağ kalımın daha iyi olmadığını göstermektedir. Genelde az diferansiye invaziv duktal karsinomlara göre daha iyi seyirli olduklarını belirten çalışmalar nedeniyle orta dereceli prognoz gösteren grupta yer alırlar.[23,24]

Meme Kanserinde Hormonal Reseptörler ve Prognoz

Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu; onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri;intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler.[25,26] Östrojen ve progestron reseptörlerinin hücre içinde nükleus ve sitozolde lokalize olduğu gösterilmiştir. Ultrasütrüktürel olarak ise,hormon reseptörlerinin nükleus içinde kromatin serpintileri arasında ya da nükleus membranının yakınında yer aldığı belirlenmiştir.[27] Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik ve promotor etki yapmaktadır. Östrojen hormonunun mutajenik etkisi reseptörler tarafından düzenlenmektedir.Kültür çalışmalarında da fonksiyonel östrojen reseptörü taşıyan meme kanser hücresinde mutajenik etkisi kanıtlanmıştır.[28] Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için immunhistokimyasal, histokimyasal, biyokimyasal, otoradyografi gibi yöntemler bulunmaktadır. Immünhistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerin reseptör durumunu saptamada benzer sonuçlar verdiğini ancak immünhistokimyasal yöntemin seçici ve topografik üstünlüğü bulunduğu, prognoz yönünden daha yol gösterici olduğu belirtilmiştir.[29] İmmunhistokimyasal yöntemlerde, rutin olarak antiöstradiol antikoru kullanılır.[30] Ostrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) nükleer boyanma yapar.%30'dan fazla boyanma sınır değer olarak kabul edilir. Bazı ekoller pozitifliği %5,bazıları da %10'dan fazla boyanma olarak kabul etmektedir.[30] Başta meme ve endometrium karsinomu olmak üzere, bir grup neoplastik hastalıkta östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. ER ve PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterirler.[31] Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i; meme kanseri metastazlarının yaklaşık %45-55'i ER pozitiftir.[30] Primer ve metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı PR pozitiftir. ER ve PR pozitifliği postmenopozal dönemde, premenopozal dönemden daha fazladır. ER pozitif tümörlerde, hormon sağaltımına %55-60, ER negatif tümörlerde ise %8 yanıt alınmaktadır. Hem ER hem de PR pozitif tümörlerde hormonal sağaltıma yanıt %75-80'e ulaşmaktadır.[30] ER,evre 1 ve 2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş PR'nün ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir.[30] İnsitu duktal karsinomalarda da nükleer derece arttıkça ER ve PR pozitifliğinin azaldığı saptanmıştır.[32] ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür.

Tümör Profilerasyon Hızı ve Prognostik önemi

Meme kanserinde benzer patolojik özelliklere sahip hastalarda farklı klinik davranışların anlaşılabilmesi için değişik biyolojik işaretleyicilerin prognostik önemi araştırılmıştır. Tümör profilerasyon hızı, nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken ya da ileri evre meme kanserli hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir. Tümör proliferasyon hızının prognostik değerlerini içeren bazı alt başlıkları bulunur.Bunlar mitotik indeks, immünhistokimyasal proliferasyon işaretleyicileri (Cyclin A, Ki-67), S-faz reaksiyonu, Thymidine labelıng indeks, Bromodeoxyuridine (BrDu) labeling indeks gibi prognostik faktörlerdir.Bu faktörlerin çoğu hakkında günümüzde halen kapsamlı çalışmalar yürütülmektedir.[33]

Moleküler Prognostik Faktörler

Onkogenler protoonkogenlerden derivedirler. Protoonkogenlerin retroviral transfeksiyonla ya da in situ davranışlarını değiştiren ve böylece onları hücresel onkogenlere çeviren etkilerle onkojenik hale geldiği kabul edilmiştir. Kanserin kontrolsüz bir biçimde daha önce var olan normal dokunun çoğalması ve çevreye yayılması olduğu temelinden hareketle, çoğalmayı ve diferansiasyonu kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezisde rol oynadığı kaçınılmazdır. Sellüler transformasyon,tümör büyümesi veya yayılımında yer alan onkogenlerin aşırı yapımı meme tümörlerinin önemli bir bölümünde gösterilmiştir.Bunlar içerisinde en yaygın olarak çalışılanı c-erb B2 olarak da bilinen neu onkogenidir(Neu onkogeni=Her-2=c-erb B2).

C-erb B2 onkoproteini: Yapısal olarak Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) reseptörüne benzerlik gösteren protein ürünü, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Yapılmış olan çalışmalar neu onkogeninin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğunu göstermiştir.[34] Bu gen 17. kromozomda lokalizedir. C-erb B2 pozitifliği, yüksek histolojik grade, ER ve PR negatif, lenf nodu pozitif ve yüksek proliferasyon oranı gösteren meme kanserlerinde karşımıza çıkmaktadır.[34,35] Genel olarak sağkalımda bir azalma ile C- erb B2 pozitifliği arasında bir ilişki mevcuttur.Bu ilişkiyi daha spesifik hasta gruplarında çalışıp saptayamamış çalışmalar da olmasına rağmen[36] C-erb B2 'nin amplifikasyonu ya da ekspresyonunun agresif meme kanserlerinde daha sık görüldüğü söylenebilmiştir. Bu arada konservatif tedaviden sonra gelişen lokal nüks ile C-erb B2 ilişkisi araştırılmış, lokal nüks oranının C-erb B2 pozitif tümörlerde negatiflere oranla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.[37] C—erb B2 değişikliklerini gösterebilmek için moleküler ve immünhistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır ancak bu metodlar tam olarak standardize edilememiş ve hangilerinin daha üstün olduğu konusunda henüz tam olarak fikir birliğine varılamamıştır. FISH (fluresence in situ hybridization), prob(ticarî olarak üretilmiş ve baz dizisi bilinen florokrom işaretli DNA parçaları) ile hastaya ait DNA'nın kendi ortamında, kromozom yapısı bozulmadan hibridizasyonu temeline dayanan moleküler sitogenetik bir yöntemdir. IHC(immunhistokimyasal) yöntemde; IHC olarak parafin bloklardan hazırlanan preparatlar, C-erb B2 spesifik antikor ile muamele edildikten sonra özel kitler kullanılarak tayin edilmektedir. Bu sistem ile C-erb B2 ekspresyonu 0'dan 3'e kadar (0=ekspresyon yok, 1=az ekspresyon, 2=orta ekspresyon, 3=yüksek ekspresyon) belirlenmektedir. FISH tekniği IHC tekniğine nazaran daha kantitatif sonuçlar sağlamakta, labaratuarlar arası farklılığı ve subjektifliği ortadan kaldırmakta, ancak oldukça pahalı ve her labaratuarda yapılamamaktadır. IHC ve FISH yöntemleri %80 aynı sonuçları vermektedir.[38,39] Sonuç olarak; C-erb B2'nin prognostik (tedaviden bağımsız) ve prediktif (tedaviye bağımlı) sonuçlarının önemini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Meme kanserinin klinik davranışı uzun bir doğal seyir ve heterojenite ile karakterizedir. Meme kanseri tanısı konan hastalar uzun süre metastaz riski taşırlar ve iyileşmenin tanımı sorunludur. Meme kanserinin klinik öyküsü de değişkendir ve hastalığın aynı klinik evresine sahip tedavi edilmemiş hastaların sağkalım süresi birkaç ay ile birkaç on yıl arasında değişme gösterir.[40] Bugüne değin meme kanseri için pek çok etkili tedavi modeli geliştirilmiştir.Ancak, her tedavi stratejisi sadece meme kanserli bazı bireyler için etkili olmuştur.Bu nedenle, hastalığın doğal seyrini önceden tahmin etmemize yarayan, en elverişli tedavi stratejisini saptamaya izin veren ve hastalığın geleceğini değerlendirebilen prognostik işaretleyicileri ortaya koymak çok önemlidir.

Meme kanserinde prognostik faktörlerin sağkalıma etkilerinin anlaşılması için öncelikle hastalığın doğal seyrinin ortaya konması ve hiç tedavi edilmemiş hastalarda hastalığın nasıl seyrettiğinin gösterilmesi gerekliliği araştırmacıları bu yöne sevketmiştir. Bloom ve ark. 1805-1933 yılları arasında Middlesex hastanesinde yaptığı 250 olgu serilik bir araştırmalarında; cerrahi,hormon ya da kemoterapi uygulanmamış hastalardan %18'nin 5 yıl, %4'nün ise 10 yıl kadar yaşaması meme kanserinde sağkalımın çok çeşitli değişkenlere bağlı olduğunu ve tedavi edilmese bile bazı olgularda sağkalımın uzayabileceğini göstermiştir.[40] Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1977'de histolojik olarak meme kanseri tanısı alan ve tedavi uygulanan büyük bir olgu grubundan elde ettiği verilere göre, iki farklı altgrup göze çarpmaktadır. Meme kanseri dışı nedenlerle olan ölümler gözardı edildiğinde altgruplardan birinde yıllık mortalite oranı %2,5 kadardır ve bu grup toplamın %60'ını oluşturmaktadır. Diğer %40'lık grupta ise hastalık çok daha agresif bir seyir izlemiş ve yıllık mortalite oranı %25 olarak bulunmuştur. Bu oran Middlesex sonuçları ile benzerlik göstermektedir.[41] Meme kanserinin tek bir hastalık olmayıp, farklı seyir ve prognozlara sahip, farklı patolojik süreçlerin birleşimi şeklinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü giderek yaygınlık kazanmaktadır. Uzun süreli sağkalım esas olarak ve yalnızca erken tanıyla değil tümörün biyolojik davranışı ve malignite potansiyeli ile belirlenmektedir. Klinik anlamda tanı için erken kavramı, gerçekte biyolojik olarak hiç de erken değildir. Meme kanserinde iyileşmenin tarifi de karmaşıktır.[42] En sık kullanılan kavram istatistiki iyileşmedir. Bir hasta grubunda ölüm hızı, aynı yaş ve cins dağılımına sahip normal nüfusun tüm nedenlerle ölüm hızına eşit olduğunda hastalar istatistiki olarak iyileşmiş sayılır. Bir birey için hastalığın tamamen ortadan kalkması ise klinik iyileşme anlamını taşır. Bir grubun uzun süreli takibinde meme kanserinden ölüm riski, genel nüfusta aynı yaş grubundaki kadınlardan farksız olduğunda; o grupta klinik iyileşme söz konusudur. Meme kanserli hastalarda istatistik iyileşmeyi değerlendiren çalışmaların tümü devam eden bir mortalite riski olduğunu göstermiştir.[43,44] Bu çalışmalarda meme kanserli hastaların sağkalım eğrisi hiçbir zaman normal nüfusa paralel hale gelmemekte, 25-40 yıl sonra bile mortalite riski artmış olarak devam etmektedir. İstatistiki iyileşme gösterilememekle birlikte klinik iyileşmenin gösterilmesi amacıyla yapılmış "Memorial Sloan Kettering" kanser merkezi kaynaklı 1458 hastalık bir seride hastaların tümünde %21'lik bir klinik iyileşme oranı verilmiştir.[45] Meme kanserli hastaların; hastalıklarının doğal seyri ve iyileşme kriterleri anlaşıldıktan sonra hastaları sınıflamak gereği doğmuştur. Çünkü meme kanserli hastalar hekime başvurduklarında hastalıklarının yayılmaları bakımından birbirlerinden farklılıklar gösterir. Gerek tedavi

Tablo 33-1: AJCC'e Göre Evrelenmiş Hastaların Evrelerine Göre Sağkalım Değerleri.[50]

Evreler	5 Yıllık Sağkalım (%)	10 Yıllık Sağkalım (%)
EVRE 1	85	70
EVRE 2A	70	50
EVRE 2B	60	40
EVRE 3A	55	30
EVRE 3B	30	20

planının yapılmasında gerek prognoz tayininde gerekse tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin etki farkını ortaya koymada; hastaları hastalıklarının yayılma derecesine göre gruplara ayırma yani evreleme en güvenilir yoldur. Günümüzde "American Joint Commitee on Cancer" (AJCC) ve "Union International Contre Cancere" (UICC)' nin şekillendirdiği TNM sistemi evrelemede kullanılmaktadır.[46,47] Hastaların yaşam süreleri en fazla TNM evreleme sistemi ile uyum göstermektedir.Buna göre verilen evrelere uygun sağkalım değerleri tablodaki gibidir.[48]

Meme kanserinin bölgesel olarak en sık yayıldığı alanlar; aksiller lenf bezleri, mamaria interna lenf bezleri ve supraklavikuler lenf bezi gruplarıdır. Bu bölgelerdeki tutulumların iyi bilinmesi ve belirlenmesi hem evreleme, hem de tedavi yöntemlerinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Aksiller nodlar meme için majör drenaj bölgesidir. Fizik muayenede palpe edilebilecek boyutlara ulaşmış meme tümörü bulunan olguların yaklaşık %50'sinde aksiller lenf bezi tutulumunun da bulunduğu histolojik olarak belirtilmiştir. Aksilla metastazı olasılığı primer tümörün boyutu ile direkt olarak ilişkilidir. Bu özellik Nemoto[8] ve Fisher'in[49] çalışmalarında gösterilmiştir.Daha da kapsamlı olacak şekilde Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün "Surveillance,Epidemiology and End Results (SEER)" programında 24740 meme kanserli hastada tümör boyutu, aksillller nod tutulumu ve 5 yıllık sağkalım ilişkisi incelenmiş ve primer tümör boyutu arttıkça aksiller nod tutulum olasılığının arttığı, 0,5 cm'den küçük tümörlerde bile aksilla tutulumu riskinin %20'lerde olduğu ortaya çıkarılmıştır.[50] Tümörün meme içindeki lokalizasyonu aksiller tutulum riskini belirleyen bir diğer faktör olarak göze çarpmaktadır. "J 978 ACS" çalışmasında dış kadran tümörlü hastaların %43'ünde, iç kadran tümörlerinin ise %35'inde aksiller nod tutulumu saptanmıştır.[51] Fisher ve arkadaşları aynı oranları %52 ve %39 olarak bildirmişlerdir.[52] Bu durum iç taraftaki tümörlerin bir kısmının mamaria interna lenf bezlerine metastaz yaptığı şeklinde yorumlanmaktadır. Aksiller nod tutulumu prognoz ile yüksek korelasyon gösterir; hatta prognoz doğrudan doğruya tutulmuş lenf nodu sayısı ile ilişkilidir. Histolojik olarak aksilla metastazı bulunmayan gruplarda sağkalım, aksilla metastazı bulunanlardan belirgin olarak daha fazladır. Ayrıca 1-3 lenf bezi tutulumu olanların prognozu da 4 veya daha fazla lenf bezi tutulumu olanlardan daha iyidir. Birçok araştırmacı uzun yıllar süren, çok merkezli, büyük olgu serili çalışmalar sonucunda ortak olarak aksiller nod tutulumu sayısının prognoz ile doğrudan ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Aşağıdaki tabloda bu çalışmalardan en büyük yedi tanesinin 10 yıllık sağkalım sonuçları görülmektedir.

Uzun yıllardan beri meme kanserinde steroid reseptör durumu tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Knight ve ark. 1977 yılında erken meme kanserinde ER'nün erken nüks açısından bağımsız prognostik önem taşıdığını göstermişlerdir.[53] Daha uzun takipli büyük çalışmalarda ER (+) olgularda sağkalımın ER (-) olgulara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup; San Antonio ve "National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project" (NSABP) verilerine göre sağkalım avantajı 5 yılda %10'dur.[54] Genellikle ER hastalıksız sağkalım için kuvvetli prediktif değer taşımakta; PR ise hastalık nüksü durumunda endokrin tedaviye daha iyi yanıt göstergesi olduğundan, genel sağkalımla ilişkili bulunmaktadır. Primer meme kanserlerinin ortalama %55-65'i ER pozitiftir. Meme kanserlerinin yaklaşık %45-60'ı da PR pozitiftir. Postmenopoze 952 olgunun incelendiği bir Danimarka çalışmasında ER durumu ile klinik seyir dolayısıyla prognoz arasında olağandışı bir ilişki saptanmıştır.[55] Çok yüksek ER düzeylerine sahip hastaların prognozunun ER (-) hastalar kadar kötü olduğu; buna karşılık orta derecede ER düzeyi saptanan hastalarda en uzun hastalıksız sağkalım olduğu bulunmuştur. Bu çalışmayı destekleyen başka bir araştırmada ise; ER konsantrasyonu 300 fmol/mg'den faz-

Tablo 33-2: Modifiye Radikal Mastektomi Yapılan Olgularda Aksiller Lenf Bezi Tutulumuna Göre 10 Yıllık Sağkalım Oranları (%)

Çalışmalar	Lenf Bezi (-)	Lenf Bezi (+)	1-3 Lenf Bezi (+)	≥4 Lenf Bezi (+)
Valagussa ve ark.[90]	80	38	50	24
Haagensen[91]	76	48	63	27
Schottenfeld ve ark[92]	72	43	-	-
Fisher ve ark.[9]	65	25	38	13
Sprat ve Donegan[32]	68	27	-	-
Payne ve ark.[94]	76	35	-	-
Ferguson[95]	72	39	52	27

la olan olgularda ortalama yaşama sürecinin, 10 fmol/mg'dan daha az olanlara göre daha kötü olduğu belirtilmiştir.[56] Bu arada çok yüksek ER düzeyi saptanan olgu grubunda; olgular tedavisiz bırakıldığında gözlenen kötü prognoza rağmen, adjuvan hormonal tedaviden en yüksek oranda yararlanan olgu grubunun da bu grup olduğu belirtilmiştir.[55] ER, Evre 1 ve2 meme kanserlerinde, sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilgili bulunmuş PR'nün ise sağkalım için ER'den daha belirleyici olduğu belirtilmiştir.[30] Tümör histolojisi ve steroid reseptör içeriği arasında anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte;[32] yüksek dereceli tümörlerde, medüller meme kanserlerinde reseptör negatifliği daha fazladır.[30] Diferansiye tümörlerde ER pozitifliği, sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha yüksek bulunmuştur.[57] Aksiller lenf düğümü tutulumu ile ER arasında ilişki saptanmayan çalışmalar yanısıra;[58] T1 tümörlerde ER durumu ile aksiller lenf bezi metastazı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.[59] ER pozitifliğinin tayin edildiği eşik düzey, reseptör ölçümünün amacına göre değişmelidir. Eğer amaç hormonal tedaviden yararlanacak olguların seçimi ise daha az sayıda ER pozitif olgu oluşturacak yüksek bir eşik noktası seçilmesi uygun olabilir.Buna karşılık, hormonal tedaviden yarar görmeyecek olgu grubu seçilmek isteniyorsa; düşük bir eşik değer kullanmak daha yararlı olacaktır. Reseptör durumunun prediktif değerinin araştırılması, yöntem ve pozitiflik değerinin standardizasyonunun sağlandığı çalışmaları gerektirmektedir. ER ve PR, meme kanserlerinde bağımsız prognostik faktördür. ER ve PR pozitifliği hormonal sağaltıma yanıtı ve daha iyi prognozu gösterir. Ancak şu da unutulmamalıdır ki; tümör boyutu, evre, aksiller lenf düğümü tutulumu, histolojik türler, p53, angiogenesis, BRCA, Cerb-B2 gibi birçok prognostik faktörlerle, ER-PR ilişkisini araştıran çalışmalarda sonuçlar oldukça çelişkilidir. Bu çalışmalarda gerek reseptör tayin yöntemi gerekse karşılaştırılan prognostik faktörlere ait olgu grupları standardize edilmeli ve çalışmaların sayısı arttırılmalıdır.

Meme kanserinin tedavisinde cerrahinin ne zaman uygulanacağı bazı genel cerrahlar arasında hala tartışmalıda olsa çoğu cerrah hastasını ne zaman ameliyat edeceği konusunda hemfikirdir. Günümüzde tedavi ile ilgili esas tartışma konusu cerrahiden çok; hangi olgulara sistemik tedavi verilip, hangilerine verilmeyeceği ile ilgilidir. Aksiller lenf bezi tutulumu olan olgularda rutin sistemik tedavi uygulanması ve bunun rutin prosedürün bir parçası olarak yerini alması bu sorunun bir kısmını halletmiştir. Burada problem olan olgular aksiller lenf bezi tutulumu olmayan kısacası N0 hastalardır. Son yılların prognoz ile ilgili çalışmaları sıklıkla aksillası negatif olan hastalarda çeşitli sağkalım işaretleyicileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların uzun dönem sonuçları henüz tam olarak değerlendirilmemiş olsa da ikincil prognostik faktörler denilen işaretleyicilerin anlaşılmasını sağlamıştır. Bunlardan bazıları nükleer grade, lenfatik ve vasküler invazyon, hormon reseptör durumu, protoonkogenler olarak sayılabilir. Tüm bu ikincil işaretleyicilerden prognostik değeri son on yıldır araştırılmaya başlanan protoonkogen Cerb-B2 onkogenidir. İlk kez kimyasal olarak oluşturulan sıçan nöroblastomlarından izole edilen neu onkogeni 185-kd yüzey glukoproteinini kodlar. Bu onkogenin eksprese ettiği protein ürününe değişik tanımlamalar yapılmıştır.Bunlar "neu,HER-2 ve Cerb-B2'dir."Yapılmış olan çalışmalarda bu genin hücre proliferasyon ve diferansiasyonunun önemli bir medyatörü olduğu kabul edilir.[34] Cerb-B2'nin prognostik önemini araştıran ilk çalışmalarda gen amplifikasyonu ölçülmüştür. Aksillası pozitif hastalarda Cerb-B2 amplifikasyonu gözlenen hastalarda sağkalımın da daha kötü olduğu açıklanmıştır.[60] Daha sonraki çalışmalarda gen amplifikasyonu yerine Cerb-B2 proteini ölçülmüş, gen amplifikasyonu ile protein ölçümünün korelasyon gösterdiği saptanmıştır.[61] Meme kanserlerinin %10-40'ında Cerb-B2 amplifikasyonu görülmesi sözkonusudur. Genellikle sağkalımda bir azalma ile cerb-B2 pozitifliği arasında bir ilişkinin söz konusu olduğu vurgulanmakla birlikte; sağkalımla ilgili sonuçların tartışmalı olduğunu belirtmek gerekir. Bu konuda oldukça fazla çalışma yapılmıştır.Bu çalışmalar farklı olgu gruplarında ve hatta tümörün farklı özellikleri ele alınarak yapılan çalışmalardır. Paik ve arkadaşları[35] sadece iyi nükleer dereceli tümörlere sahip olgularda Cerb-B2 pozitifliği ile azalan sağkalım arasında bir birliktelik bulmuşlardır. Yine Slamon ve arkadaşları[34] bu sefer aksillası negatif olgu grubu üzerinde yaptıkları çok değişkenli analizde Cerb-B2 pozitifliği ile nüks (p=0,001) ve kötü sağkalım (p=0,02) arasında anlamlı bağımsız bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Aksillası pozitif olgularda da Cerb-B2 pozitifliğinin azalmış sağkalıma işaret ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.[62] Reed ve arkadaşları[36] ise aksillası negatif 613 olguyu içeren büyük bir olgu serisi takip etmiş; sonuç olarak p53 ve cerb-B2 'nin immündokukimyasal boyanmalarının birer bağımsız prognostik değere sahip olmadığını açıklamışlardır. Cerb-B2 ile ilgili son çalışmalar, genellikle bu onkoproteinin prediktif (tedaviye bağımlı) değerini araştırma yönündedir. Tedavi almayan aksillası pozitif olgularda Cerb-B2'nin klinik seyir ile ilişkisinin bulunmadığı bildirilen bir çalışmada; adjuvan kemoterapi ya da hormonoterapi yapılan olgularda ise genel sağkalım açısından güçlü prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir.[63] Cerb-B2 değişikliklerini gösterebilmek için moleküler ve immündokukimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Meme kanserinde 1. ve 2. evreler invaziv kanserin en erken evreleridir ve bu iki evre "operabl" evreler olarak isimlendirilir.Meme kanserli tüm olguların %75 ila %80'ini de Evre 1 ve Evre 2 olgular oluşturur. Tabi ki meme koruyucu cerrahi uygulanacak olgularda; olgunun ameliyat sonrası radyoterapi alıp alamayacağı, tümörün ve memenin bir-

birlerine göre büyüklük durumları, tümörün meme içinde birden fazla kadranda yer alması, olguya ait (konnektif doku hastalıkları gibi) ek patolojiler ve en önemlisi olgunun koruyucu cerrahi isteyip istememesi gibi birçok faktör incelenmeli bundan sonra uygun olgularda meme koruyucu cerrahi kararı verilmelidir. Yaklaşık son üç dekattan beri yapılan ve izlenen prospektif randomize klinik çalışmaların artık klasik kitaplara geçmeye hak kazanmış sonuçlarına göre; yaşam süreleri bakımından mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan erken evre meme karsinomlu olgular arasında anlamlı bir fark yoktur.[64,65] Kaldı ki son yıllarda yapılan randomize klinik çalışmalar tümör çapı 5cm'e kadar olan tümörlerin koruyucu cerrahi ile çıkarılabileceğini; ayrıca yüksek evre tümörlerden seçilmiş bir kısmının "neo adjuvan" sistemik tedaviler sonucunda evreleri düşürülerek meme koruyucu cerrahiye aday hale getirilebileceğini göstermiştir.[65] Prognostik faktörler hakkındaki bilgilerin çoğu retrospektif çalışmalardan elde edilmiş olup her çalışma kendi içinde az sayıda faktör içermektedir. Çoğunda olgu sayısı mütevazi,takip süreleri ise kısadır. Özellikle aksillası negatif olgularda yeni prognostik faktörlerin değerlendirilmesini hedefleyen çalışmaların çok sayıda olgu, uzun süreli takip ve çok değişkenli analiz içermesi şarttır. Prognostik faktör ölçümünde bir diğer ana sorun metod standardizasyonu ve pozitiflik tanımının yapıldığı eşik değerin saptanmasıdır. Eşik değerler mutlaka klinik çalışmalarla doğrulanmalı, geçerliği ispatlanmalıdır. Günümüzde prognostik faktör araştırmaları bir taraftan hangi olguya "adjuvan" tedavinin yapılması gerektiği sorusuna yanıt ararken, diğer taraftan da yeni tedavi yaklaşımları gündeme getirmiştir. Gelecek için prognostik faktör çalışmalarının amacı sadece hangi olgunun "adjuvan" tedaviden yararlanacağını bilmek değil; olgu için en iyi ve uygun tedavinin de ne olduğuna karar vermek olacaktır.

SONUÇ

Her hekim uğraştığı hastalıklarla ilgili ölüm olasılıklarını ve bu olasılıkların tahmini zamanlarını önceden belirlemek ister. Hastaların da kronik bir hastalığa yakalandıklarında bilmek istedikleri önlerindeki zaman sürecinde onları nelerin beklediğidir. Cerrahın görevi, hastanın prognostik faktörlerini değerlendirmek ve hastasını uygun olan tedaviye yönlendirmektir. Sonuç olarak; cerrahi kliniklerine başvuran tüm meme kanseri hastalarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası evrelendirmeleri yapılmalı, prognostik faktörleri belirlenmeli ve bu bilgilere göre hastalar cerrahi sonrası tedavilerine yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. Cancer. 1990; 66: 331-40.
2. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. Arch Surg 1992; 127: 910-5.
3. Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. J Breast 1997; 3: 9-13.
4. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet. 1970; 131: 79-88.
5. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. Surg Gynecol Obstet. 1966; 122: 1311-6.
6. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. Semin Surg Oncol 1989; 5: 99-102.
7. Fisher B, Boyer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. Cancer. 1983; 52: 1551-7.
8. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survery by the American College of Surgeons. Cancer. 1980; 45: 2917-24.
9. Mittra I, Mac Rae KD. A meta-analysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: Does axillary lymph node metastasis represent biology or chromology ? Sur J Cancer 1991; 27: 1524-83.
10. Donegan WL. Surgical management. In: Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the Breast, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1995: 387-89.
11. Fisher B, Wolmork N, Bauer M, Redmond G, Gebherdt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. Surg. Gynecol Obstet. 1981; 152: 765-72.
12. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. JAMA 1996; 276: 1818-22.
13-International Histological Classifications of tumours. In: World Health Organization. Histological Typing of Breast Tumors, 2nd ed. Geneva: World Health Organizations 1982:19.
14. Rosen PP. Invasive lobuler carcinoma. In: Rosen PP. Breast Pathology. Philedelphia: Lippincott-Raven, 1997: 545-65.
15. Du Toit RS, Locker AP,Ellis IO, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast. Br J Cancer 1989; 60: 605-9.
16. Cartens PHB, Greenberg RA, Francis D, et al. Tubular carcinoma of the breast: A long term follow-up. Histopathology 1985; 9: 221-280.
17. nderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comperative pathology of breast cancer in randomised trial of screening. Br J Cancer 1991; 64: 108-13.

18. Tavassol FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast. Cancer 1980; 45: 2404-13. 70
19. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, et al. Signet-ring cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic study of 24 cases. Am J Clin. Pathol 1980: 73: 31-5.
20. Merino MJ, Livolsi JA. Signet-ring carcinoma of the female breast: A clinicopathologic analysis of 24 cases. Cancer 1981; 48: 1830-7.
21. Ramos CV, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast: A clinicopathologic analysis of thirteen examples. Cancer. 1974; 33: 812-9.
22. Rapin J, Contesso G, Mouriesse H et al. Medullary breast carcinoma: A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. Cancer 1988; 61: 2503-10.
23. Rigaud C, Theobold S, Noel P, et al: Medullary carcinoma of the breast: A multicenter study of its diagnostic consistency. Arch Pathol Lab Med. 1993;117: 1005-8.
24. Fisher ER, Kenny JP, Sass R, et al. Meduller cancer of the breast revisited. Breast Cancer Res Treat. 1990; 16: 215-29.
25. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG. Nuclear hormon receptors. London: Academic Press, 1991: 15-38.
26. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5. region. Cell. 1986; 46: 1053-61.
27. Concongiv ML, Chambers JT, Joynick JM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Am J Clin Pathol; 1989; 94: 247-54.
28. King WJ, De Sambre ER, Jensen EV, Greene GL. Comparison of immunocytochemical and steroid binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. Cancer Research. 1985; 45: 293-9.
29. Molino A, Micciolo R, Turazza M, Bonetti F, Piubello Q, Cougnati A, Sperotto L, Recaldin E, Spagnolli P, Mafrin E, Bonetti A, Nortilli R, Tamezzoli A, Pollini GP, Modena S, Cetto GL. Prognostic significance of estrogen receptors in 405 primary breast cancers. Breast Cancer Res Treat. 1997; 45: 241-9.
30. Tavanssol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; 52-3.
31. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. Histopathology. 1989; 574-84.
32. Jakesz R, Reiner A, Bieglmaier C, Reiner G, Krisch K, Kolb R, Spana J, Schemper M. Tumor histology and steroid receptors in breast carcinoma. Oncologic.1981; 4: 73-8.
33. Amadori D, Silverstrini R. Prognostic and predictive value of thymidine labeling index in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998; 51: 267-81.
34. Slamon DJ, Godolphin W, James CA et al: Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989; 244: 707-12.
35. Paik S, Byyant J, Park C et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. J Cancer Inst. 1998; 90: 1361-70.
36. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. Cancer. 2000; 88: 804-13.
37. Hafty BG, Brown F, Carter D and Flynns S. Evaluation indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: A case control study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996; 35: 751-7.
38. Pres MF, Slamon DJ, Flom KJ, eds. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. J Clin Oncol. 2002 Jul 15;20:3095-105.
39. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, eds. Specificity of Harcep-Test in determining HER- 2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. J Clin Oncol. 1999 Jul;17: 1983-7.
40. Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer. BMJ. 1962; 213: 1805-933.
41. Fox M. On the diagnosis and treatment of breast cancer. JAMA 1979; 241: 489-94.
42. Haybittle J. The evidence for cure in female breast cancer. Comment Res Breast Dis. 1983; 3: 181-94.
43. Brinkley D, Habittle J. Long-term survival of woman with breast cancer. Lancet. 1984;1: 1109-18.
44. Rutquist L, Wallgren A. Long term survival of 458 young breast cancer patients. Cancer. 1985; 55: 658-65.
45. Adanir F, Berg J, Jobert L. Long term follow-up breast cancer patients: The thirty year report. Cancer. 1974; 33: 1145-50.
46. Fleming ID. For the American Joint Comission on Cancer. In: CooperJS, Henson DE. AJCC Cancer staging manual, 5th edition. Philedelphia: Lippincott-Raven, 1997: 45-9.
47. Yeatman TJ, Blond KI. Assessment and designation of breast cancer stage. In: Blond KI, Copeland EM. The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. Philedelphia: WB Saunders, 1998: 567-76.
48. Way LW, Doherty GM, Giuliano AE. Breast. Prognosis in carcinoma of the female breast. In: Way LW. Current Surgical Diagnosis and Treatment, 11th ed. Lange Med, 2003: 319-344.
49. Fisher B, Slack N, Bross I, et al. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. Cancer. 1969; 24: 1071-80.
50. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-7.
51. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, et al. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 National Survey of the American College of Surgeons. Cancer. 1983; 51: 1333-9.
52. Fisher B, Slack N, Ausman R, et al. Location of breast carcinoma and prognosis. Surg Gynecol Obstet. 1969; 129: 705-16.
53. Knight WA, Livingstone RB, Gregory EJ, Mc Guire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. Cancer research. 1977; 37:4669-71.
54. Clark GM, Mc Guire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. Semin oncol. 1988; 15: 20-5.
55. Thorpe SM, Christensen JJ, Rasmussen BB, et al. Short recurrence-free survival associated with high estrogen receptor

levels in the natural history of postmenopausal, primary breast cancer. Eur J Cancer. 1993; 29A: 971-7.
56. Struse K, Audretsch W, Rezai M, Pott G, Bojer H. The estrogen receptor paradox in breast cancer:Association of high receptor concentrations with reduced overall survival. Breast J. 2000; 6: 115-25.
57. Akpolat MT, Baltalı E, Sungur A, eds. Relations between estrogen receptor status, clinical and histological findings and their prognostic signifigance in breast carcinoma. Turkish Journal of Cancer. 1992; 22: 91-7.
58. Koyuncuoğlu M, Aktaş S, Cingöz S, Canda T, Kuyucuoğlu F, Dikicioğlu E. The relation of estrogen receptor, p53, bcl-2, cerb-B2 oncoprotein with axillary lymph node involvement in breast cancer. Turkish Journal of Neoplasia 1998; 6: 86-91.
59. Brenin DR, Manasseh DM, El-Tamer M, Troxel A, Schnabel F, Ditkoff BA, Kinne D. Factors corelating with lymph node metastates in patients with T1 breast cancer. Ann Surg. Oncol. 2001; 8: 432-7.
60. Clark GM, McGuire WL. Follow-up study of HER-2/neu amplification in primary breast cancer. Cancer es. 1991; 51: 944-8.
61. Ciocca DR, Fujimura FK, Tandon AK, et al. Correlation of HER-2/neu amplification with exprssion and with other prognostic factors in 1103 breast cancers. J Natl Cancer Inst. 1992; 84: 1833-5.
62. Seshadri R et al. False premises and false promises of breast cancer screening. J. Clin Oncology. 1993; 11: 1936-42.
63. Tetu B, Brisson J. Prognostic signifigance of HER-2/neu oncoprotein expression in nodepositive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant theraphy. Cancer 1994; 73: 2359-65.
64. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiaton in the treatment of breast cancer. N. Engl. J Med. 1995; 333: 1456-61.
65. Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease.Europan experience.In: Bland KI, Copeland EM, eds. The Breast: Comprehensive managament of benign and malignant diseases, Second edition. Philedelphia: W:B Saunders, 1998: 1191-6.

Bölüm 34

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) - Kalın İğne Biyopsisi (Core Biyopsi)

Dr. Erol Aksaz

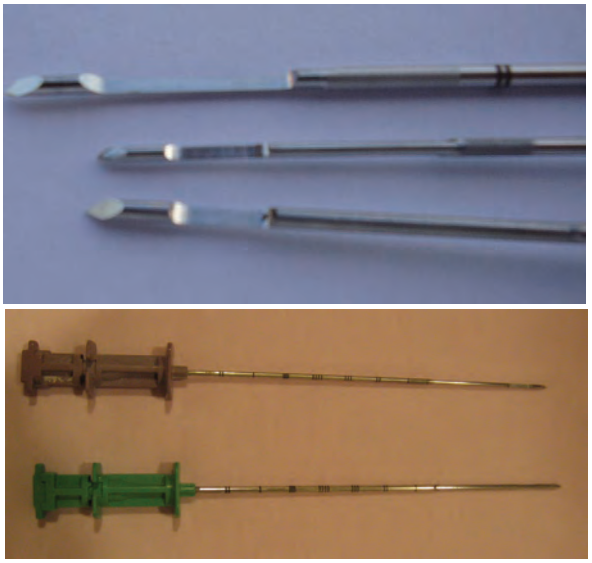
Meme kanserinin kadınlarda en sık görülen malign hastalık olması ve giderek artan oranda görülmesi, son yirmi yılda, tanı ve tedavide bu konuyla ilgili pek çok yenilik ve araştırmayı beraberinde getirmiştir. Tarama programlarının yaygınlaşması ve ulusal politikalar haline gelmesinin yanı sıra toplumun ve bilim adamlarının konuya olan ilgisinin artması sonucunda daha çok meme hastası incelenmeye başlanmış, tanı konulması gereken meme lezyonu sayısı hızlı bir şekilde artmıştır. Bu durum özellikle non-palpabl kitle ve erken evre meme kanseri tanısındaki artışı da beraberinde getirmiştir. Gelinen noktada, tanı konulması ve biyopsi yapılması gereken meme lezyonu sayısı da hızla artmıştır. Açık biyopsilerin yerine geçebilecek ve daha kolay uygulanabilir, daha ucuz, invaziv olmayan ve güvenilir biyopsi teknikleri geliştirilmiştir. İlk olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), ardından core biyopsi, daha sonra da stereotaktik biyopsiler ve otomatik biyopsi donanımları kullanıma girmiştir. Bu tekniklerin mamografi, ultrasonografi ve MRI görüntüleme yöntemleri rehberliğinde kullanılması biyopsilerin güvenilirlik ve emniyetini daha da arttırmıştır. Meme kanseri tanısında ince iğne veya core biyopsilerin kullanılması, diğer avantajlarının yanı sıra, meme koruyucu cerrahi yapılacak olgularda kozmezis sonuçlarını da olumlu yönde etkilemektedir.

Tarihçe

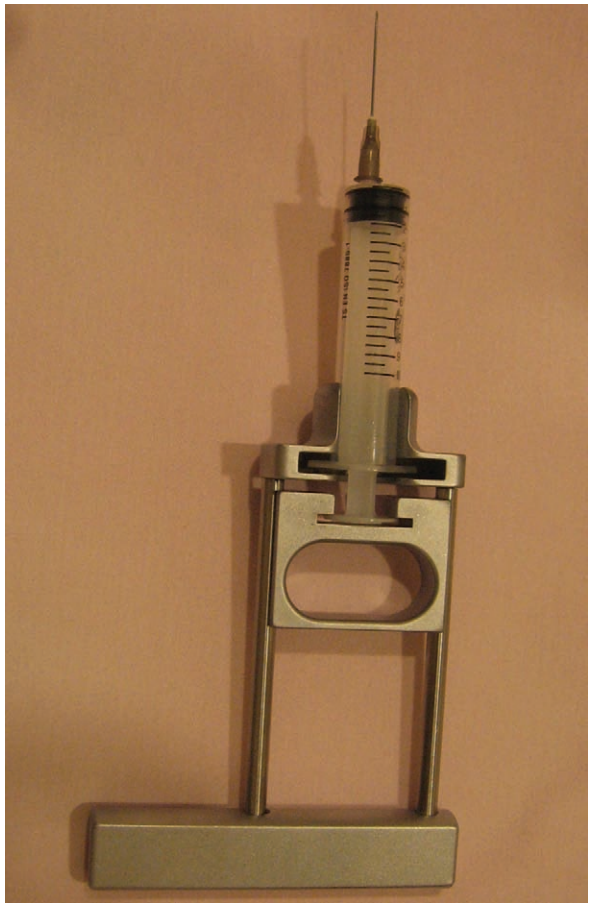
1905'te Dr. Steinthal, cerrahi endikasyonları tanımlamış, her kitlenin cerrahi olarak çıkartılması ve histolojik olarak incelenmesi gerektiğini belirtmiştir. İlk olarak 1930 yılında İİAB tanımlanmıştır. 1960 ve 70'li yıllarda standart mammografi tekniği oluşturulmuş ve non-palpabl lezyonlar için biyopsi yöntemleri geliştirilmiştir. 1963'te Gerry Dodd, ilk tel lokalizasyonunu yapmıştır. 1976'da ise İsveç'te stereotaktik mammografi cihazı üretilmiştir. 1947'de Dr. D. Howery, ultrason cihazını üretmiş ve Dr. Wild 1951 yılında ilk meme ultrasonografik incelemesini yapmıştır. 1987 yılında prostat hastalıkları için ilk otomatik biyopsi aleti geliştirilmiştir. Daha sonra pek çok anatomik bölgede denenmiş ve 1990 yılında Dr. Parker, aletin memede kullanımına ait 102 vakalık iki seri yayımlamıştır. Memedeki çalışmalara 18 numaralı iğne ile başlanmış, daha sonra 16 numara denenmiş ve son olarak da, özellikle memede kullanmak üzere, 14 numaralı iğne üretilmiştir.[1,2,3,4,5,6,7]

Perkutan Biyopsi İğneleri

Biyopsi iğneleri iki grupta toplanır: ince iğne (20–27 Gauge) ve core iğneler (14–18 Gauge). Özellikle vakum biyopsilerde kullanılan, daha kalın çaplı (8, 9,11 Gauge) biyopsi iğneleri daha sonra geliştirilmiştir (Resim 34-1). İnce iğne biyopsilerinde standart enjektörler kullanılabilir (10–20 ml). Enjektör, el ile serbest veya enjektörün takıldığı tabancalar ile kullanılabilir (Resim 34-2). İnce iğne aspirasyonu ile sıvı aspirat veya hücre örneği toplanması mümkündür. Perkutan meme biyopsilerinde histopatolo-



Resim 34-1: 16G ve 18G core biyopsi iğneleri



Resim 34-2: İnce iğne aspirasyon biyopsi tabancası.

Resim 34-3: Core biyopsi örnek toplama çukuru ve speysmen.

jik sonuçların doğruluğu ve incelenebilen veri sayısı, alınan doku miktarına paralel olarak artmaktadır. Alınan doku miktarı, 14G core biyopsi ile 17 mg iken vakum biyopside 35 mg ve 11G vakum biyopside 100 mg olarak bildirilmiştir. Core iğneler için, kalın çaplı kesici iğne veya tru-cut iğne gibi isimler de kullanılmaktadır. Meme cerrahisinde genellikle tercih edilen terim core biyopsi iğnesidir. Core iğneler, örnek toplama aralığı bulunan iç trokar ve bunu çevreleyen kesici kanülden oluşur. İlk olarak trokar ilerletilir, doku örneği çentikte toplanır ve daha sonra kesici kanül ilerletilerek örneklenecek dokunun kanül içinde kalması sağlanır (Resim 34-3). Bu iğneler serbest olarak elle, otomatik biyopsi tabancalarıyla veya vakum donanımı ile kullanılabilir. Otomatik biyopsi tabancaları, daha kolay ve hızlı uygulanabilirlik, tek elle kullanılabilme ve hastaya daha az acı verme gibi özellikleri nedeniyle tercih edilmelidir (Resim 34-4). Core iğnelerde örnekleme esnasında, iğnenin tipine göre değişerek 1,5–2,3 cm'lik bir ilerleme olmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken durum, örneğin alınacağı dokunun iğnenin ucundan sonraki 1,5–2 cm'lik alandan olacağıdır. Bu nedenle biyopsi yapılacak dokunun içine girilmemeli, trokarın lezyona dayandığı noktadan itibaren kesici kanül hareket ettirilmelidir. Değişik boylarda core biyopsi iğneleri bulunmakla birlikte tavsiye edilen 7,6 cm boyundaki iğnelerin kullanılmasıdır.

İğne boyu uzadıkça işlem ve kontrol zorlaşmakta, iğnenin meme dokusunda oluşturacağı zarar ve ödem artmaktadır.

İnce İğne ve Core Biyopsilerin Karşılaştırılması

Genel olarak bakıldığında İİAB güvenilirliği core biyopsilerden daha azdır. Bunun en önemli nedenlerinden biri sitopatolojinin zorluklarından kaynaklanmaktadır. İnce iğne biyopsilerinde alınan örneğin yetersizliği veya tespitindeki yanlışlıklar ve gecikmeler yanılgı oranını arttırmaktadır. İİAB'de yetersiz materyal oranı bazı serilerde %37'ye, yanlış negatiflik oranı ise %31'e yükselebilmektedir. Core biyopsilerde ise yanlış negatif sonuç çok düşüktür.[8] Ayrıca birçok klinikte tedavi planlanmasında İİAB sonucu ile yetinilmemesi ve ilave tetkiklerin yapılması, İİAB'yi gereksiz kılmakta, maliyeti arttırmaktadır. Core biyopside ise yetersiz örnekleme yok denecek kadar azdır. İİAB'de olduğu gibi, yeterli materyal olup olmadığının anlaşılabilmesi için patoloğun görüşüne ihtiyaç duyulmamaktadır. Kanada'da yapılan bir çalışmada cerrahların % 97 oranında core biyopsiyi tercih ettikleri belirlenmiştir.[9] İİAB ile benign ve malign olgu ayırımı yapılırken core bi-

Tablo 34-1: Memede Biyopsi Yöntemlerinin Uygulanış ve Sonuçları Yönünden Karşılaştırılması

Konfor	Kozmezis	Maliyet	Kolaylık	Hız	Doğruluk	Tanı Verme
Cerrahi biyopsi	- -	-	-	-	+	+
İİAB	+ +	+	+	+	-/+	-
Core biyopsi	+ +	+	+	+	+	+
Tel lokalizasyon	- -	-	-	-	-/+	+

yopsi ile örneklenen dokunun tam bir patolojik tanısını vermek mümkündür. Core biyopsi ile in situ ve invaziv kanserler ayırt edilebilirken bu ayrım, İİAB ile yapılamaz.[10,11] İİAB ile invaziv kanserlerdeki doğruluk oranları in situ kanserlere göre daha yüksektir. Ancak DCIS'de core biyopsi ile de %20–41 hatalı sonuç bildirilmektedir. Bu olgularda mikroinvaziv veya invaziv kanser bulunması mümkündür. DCIS tanısı için core biyopsi veya açık biyopsi gereklidir. Core biyopsi ile atipik duktal hiperplazi (ADH), atipik lobuler hiperplazi (ALH) ve LCIS tanısı alan olguların %31'inde açık biyopsi ile invaziv kanser bulunmuştur.[12,13,14,15,16,17] ADH tanılı hastalarda %25 DCIS veya invaziv kanser bulunmaktadır.[18] Core biyopsi sonucu ADH olarak bildirilen olgularda yapılan açık biyopsiler sonucunda düşük gradlı kanserlere rastlanmıştır. ADH tanısında dikkatli olmalı ve gerektiğinde açık biyopsiden kaçınılmamalıdır.[19] Malign olgularda core biyopsi ile doğruluk oranları histolojik tip tayini için %94, infiltrasyon için %100, lenfatik ve venöz infiltrasyon için %82, grade için %94, İDC için %82 olarak bulunmuştur. İnsitu karsinomlarda cerrahi biyopsi ile karşılaştırıldığında core biyopsi sonuçları yeterince güvenli görünmemektedir. LCIS ve lobuler atipi core biyopsi ile %1,8 oranında bulunurken, DCIS'de ise prognostik parametrelerden sadece grade ve İDC için güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.[20,21]

Resim 34-4: Core biyopsi tabancası.

Tubuler ve lobuler kanserlerde, düşük gradlı ve 1cm'den küçük lezyonlarda tanı doğruluğu azalmaktadır. Müsinöz meme kanserlerinde core biyopsi ile tanı koyma doğru ve güvenilir sonuçlar vermiştir.[22,23] Karşılaştırmalı çalışmalarda core biyopsi ile invaziv kanser tanısı alan vakalar İİAB ile şüpheli olarak değerlendirilmiş ve İİAB ile benign lezyonlardan filloid tümör ve fibroadenom ayrımı yapılamamıştır. Ancak core biyopsi ile bu mümkündür.[24,25,26] Granulamatöz mastit tanısında her iki biyopsi yönteminin de kullanılabileceği bildirilmektedir. Ancak core biyopsinin morbiditesi İİAB'ye göre biraz daha fazladır.[27,28] Core biyopsinin sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları İİAB'ye göre yüksek bulunmaktadır. Bu farklılık benign/ malign ve palpabl/ non-palpabl meme lezyonlarında izlenmektedir. Küçük lezyonlarda uygulanabilir olması İİAB'nin lehine gözükmektedir. Core biyopsi için daha önceden öngörülen 2 cm ve üzerindeki lezyonlarda kullanılmasıydı, 2 cm'den küçük lezyonlarda İİAB daha uygun bulunuyordu. Ancak görüntü rehberliği sayesinde (stereotaktik veya ultrasonografik) core biyopsi 5 mm'den küçük lezyonlara da yapılabilmektedir ve bazen bu kitlelerin tamamının core biyopsi ile çıkartılması mümkün olmaktadır.[29] İİAB'nin avantajlı yönlerinden biri solid ve kistik lezyonların ayırımında kullanılmasıdır (Resim 34-5). İnce iğne biyopsilerinin bir diğer avantajı ise core biyopsilere göre daha hızlı sonuç alınmasıdır. İİAB ile bir gün içinde sonuç verilebilirken bu süre core biyopsilerde 2–3 günü bulmaktadır.

İİAB ve core biyopsi birlikte yapıldığında ise sensitivite, spesifisite ve doğruluk oranları %100'lere yaklaşmaktadır. Özellikle sensitivite ve doğruluk oranı belirgin olarak yükselmektedir. İki biyopsi yönteminin birlikte kullanılmasının false (-) oranı %2,5'ten %1,1'e düşürdüğü bildirilmiştir.[36,37,38,39,40,41]

Hızlı tanı verebilmek amacı ile core biyopsilerden sonra materyal ve kanül özel solusyonlar ile yıkanarak sitolojik inceleme yapılması mümkündür (core wash).

Bu yöntemle 1–2 saat içinde malign-benign ayrımı yapılabilmektedir. Doğruluk oranları biyopsi sonuçları kadar yüksek değildir ve yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Perkutan Biyopsiler ve Aksilla

Son yıllarda perkütan biyopsilerin aksiller durumu belirlemede kullanılması giderek yaygınlık kazanmaktadır. Meme kanseri ameliyat öncesi evrelemesinde lenf

Tablo 34-2: İİAB ve Core Biyopsilerinin Bildirilen Ortalama Sensitivite, Spesifisite ve Doğruluk Oranları.[30.31.32.33.34.35.36]

	Sensitivite	Spesifisite	Doğruluk Oranı
İİAB	%77–87	%72–98	%91
Core biyopsi	%82–92	%90–98	%96–98

nodlarının durumu önemlidir. Bu amaçla sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) dışında daha az invaziv bir yöntem olarak İİAB ve core biyopsi önerilmektedir. Ultrasonografik incelemede hilusun izlenememesi veya kortikal kalınlaşma (4mm ve üzeri), malignite yönünden kuvvetli bulgulardır. Bunların yanı sıra sferik görünüm ve konglomere lenf nodları, maligniteyi destekler bulgulardır. Aksillada olduğu gibi supraklaviküler, infra klaviküler ve mammaria interna bölgesindeki lenf nodlarında da kullanılabilir.

Aksilla biyopsilerinde İİAB ve core biyopsi için sensitivite %75–97 ve %82, her ikisi için de spesifisite %100 olarak bulunmuştur. İİAB ile false (-) sonuç %8, false (+) sonuç %1,8'dir. Pozitif prediktif oran %100 olarak belirtilmektedir. Node (-) hastalarda doğru sonuç verme oranı %70–75'tir. Bu sonuçlara göre aksiller lenf nodları için İİAB'nin yeterli olduğu söylenebilir. Aksilla (+) bulunan sonuçlar güvenilir kabul edilmeli, (-) sonuçlarda mutlaka SLNB yapılmalıdır.

Neoadjuvan kemoterapi (NAC) sonrası aksiller durumun değerlendirilmesinde ultrason ve İİAB yapılarak SLNB veya direkt aksiller disseksiyon kararı verilebilir. Mammaria interna bölgesi lenf nodlarının değerlendirilmesinde de sintigrafi sonrasında ultrason rehberliğinde İİAB yapılarak durum değerlendirilebilir.[42] Aynı şekilde aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde core biyopsi ile de %89 oranında doğru tanı bildirilmektedir.[43–62]

İİAB ve Core Biyopsilere Patolojik Açıdan Bakış

Birçok patolog esas olarak cerrahi patoloji hakkında eğitimliyken, sitolojik eğitimleri sınırlıdır. Bu da tanısal hataları arttırmaktadır. Ayrıca malign olgularda sitolojik tanı ile radikal cerrahi girişime karar verilmesi patoloğun bu konuda deneyimli ve dikkatli olmasını gerektirmekte ve sorumluluğunu arttırmaktadır. Dens ve fibrotik, küçük kitlelerde yeterli deneyimin olmaması ve uygun olmayan biyopsiler, örnekleme hatalarını arttırmakta ve bu da patolog açısından zorluklar getirmektedir. Özellikle nonpalpabl ve küçük, derin yerleşimli, multipl kitlelerde core biyopsi, İİAB'den daha emniyetli olarak kullanılmakta ve ek tetkik veya biyopsi gereksinimini %64 oranında azaltmaktadır.[63] Sonuç alınamayan İİAB'den sonra biyopsi tekrarında core biyopsi tercih edilmelidir.[64,65] İİAB'de birçok patolog pozitif sitolojik tanıdan sonra frozen section önermektedir. Sadece İİAB sonucu ile hastalara radikal cerrahi girişim asla uygulanmamalıdır. Yanlış negatif sonuçlar genellikle nekroz ya da skleroz içeren tümörlerde, baskın benign lezyonla maskelenmiş tümörlerde, proliferatif lezyona eşlik eden in-situ tümörlerde ve düşük gradlı tümörlerde görülmektedir.[66] Yanlış pozitif sonuçlar ise papiller lezyonlarda, ADH ve radial skarda, gebelik ve laktasyona bağlı değişikliklerde ve kist sıvısında belirgin atipi bulunan olgularda izlenmektedir.[67] Perkutan biyopsilerde tanıda en büyük zorluk atipik duktal hiperplazide yaşanmaktadır. Core biopsilerde hata oranı %48 olarak bildirilmektedir. Birçok negatif sitolojik tetkikten sonra açık biyopsi uygulanmaktadır. Benign vakalarda sitolojik hazırlık sırasında hücresel değişiklikler olmakta ve tanısal hatalara yol açmaktadır. Tübüler karsinom, infiltratif ve in situ lobuler karsinom, küçük hücreli duktal karsinom gibi malign olgularda İİAB tek başına tanı vermekte yetersiz kalmaktadır. Özellikle papiller lezyonlarda İİAB ile doğruluk oranı %59 olarak belirtilmektedir ve tanısı zordur.[68] Ancak core biyopsi ile de papiller lezyonlarda (+) prediktif oran %100 olmakla birlikte (-) prediktif oran %61ve false negatiflik oranı %37,5 olarak bulunmaktadır, pek çoğunda, özellikle de periferik yerleşimli lezyonlarda, cerrahi biyopsi yapılması gerekmektedir.[69-76] Yine de biyopsiler sonrasında benign tanılı olgularda klinik ve radyolojik veriler uygunsa takip yapılabilir. Lobuler lezyonlarda da sonuç çok güvenilir olmamakta ve cerrahi biyopsi gerekebilmektedir.

Resim 34-5: İnce iğne aspirasyonu ile kistik kitle boşaltılması.

Ayrıca core biyopsi ile nekroz, grad, kalsifikasyon, atipik duktal hiperplazi, ER/PR varlığı, ploidi, S faz, Her2 gibi pek çok parametre incelenebilir. Ancak İİAB ile de ER, PR, her2 bakılabildiği ve güvenilir olduğu yönünde de çalışmalar vardır.[77–82]

Sitolojik incelemelerde C3 ve C4 lezyonlarda %44 ve %56 oranında malignite tespit edilmiştir. Bu tip lezyonlarda core veya açık biyopsi yapılması tavsiye edilmektedir (European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis; C1- yeterli olmayan örnekleme, C2- benign lezyon, C3- muhtemelen benign atipili lezyon, C4- muhtemelen malign, C5- malign lezyon).[83,84,85,86]

Tablo 34-3: Core Biyopsi için Belirtilen ortalama Negatif ve Pozitif Oranlar.[87,88,89,90]

	Negatif	Pozitif
Prediktif oran	%98,8	%92–100
Yanlış	%3,3–4,3	%0

Core biyopsilerde gerçek false (+) sonuç çok nadirdir (%0,4). False (-) oran ise %0,8'dir. Benign lezyonlarda İİ-AB veya core biyopsi ile (-) prediktif oran %99,4'tür. Teknik olarak en az false negatif oran ultrason rehberliğindeki biyopsilerde bildirilmiştir.[91–96]

Malign lezyonlarda pozitif prediktif oran %98–100 iken, yanlış pozitif sonuç bulunmamıştır (Tablo 34-3, 34-4). Değişik core biyopsi serilerinde malignite oranı % 15–26 arasında bulunmuştur. Sadece bir çalışmada 694 olgunun 2 yıllık takiplerinde 5 vakada maligniteye rastlanmıştır. Core biyopsi sonucu benign bulunan olgularda meme kanseri riski %1 ile 6 arasındadır.[97,98]

Açık Cerrahi Biyopsi İle Core Biyopsilerin Karşılaştırması

1980'li yıllara dek meme kitlelerinin histolojik tanısında tek yöntem cerrahi biyopsiydi. Perkütan meme biyopsilerine başlanmasıyla avantajları ortaya çıkmıştır ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulayıcılar açısından ise kolay olması, invaziv olmaması, hızlı uygulanabilmesi, açık biyopsiye karşı olan üstünlükleridir. Nonpalpabl lezyonlarda ise stereotaktik ve ultrasonografi rehberliğinde core biyopsi yapılabilmekte, kolay ve hızlı uygulanabilmesi, daha az invaziv ve hasta için konforlu olması tel işaretleme biyopsilerine göre üstünlük sağlamaktadır.[99] Hem cerrahi hem de tel işaretleme biyopsilerine oranla maliyetlerinin 1/2 veya 1/4 oranında daha az olması ise core biyopsilerin bir başka avantajıdır.[100-103] Perkütan biyopsi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte non-palpabl meme lezyonlarında malignite bulunma oranı 1984 ve 1998 yılları arasında %21'den %68'e yükselmiştir. Cerrahi biyopsi sayısında ise %64'lük bir düşüş gözlenmiştir.

Core biyopsiler doğruluk oranları ve tanıda yeterli olma yönünden cerrahi biyopsi sonuçlarına yakın değerler göstermektedir. Cerrahi olarak yapılan meme biyopsilerinde hata oranı %2–9 arasında değişmektedir. Mammografik olarak anormal görüntülenen non-palpabl olgularda cerrahi biyopsi ile pozitiflik oranı %11–36 arasındadır.104,105 Benign lezyonların tanısında core biyopsi için sensitivite, spesifisite, doğruluk oranı, negatif ve pozitif prediktif oranlar %99–100 olarak bulunmuştur.[106-112]

Tablo 34-4: Bazı Merkezlerdeki Serilerde Core Biyopsiye Ait Oranlar.

	Yanlış (-)	Yanlış (+)	(+) prdktv. oran
Gazi ünv. Tıp fk.	% 3,3	% 0	% 100
Cambridge Ünv.	% 3,9	% 0	% 100
Albert sc. Ünv.	-	% 0	% 100
Tennessee Ünv.	% 4,3	-	-
Southampten Ünv.	-	-	% 98,5
Mamer Cerr. Mrkz.	-	% 0,7	% 99,2

Core biyopsilerin bir diğer faydası ise meme koruyucu cerrahi yapılacak meme kanserli olgularda, meme dokusu bozulmadan ve eski insizyon skarını çıkartma gerekliliği olmaksızın daha elverişli kozmezis sağlamasıdır. Ülkemiz koşullarında birçok açık biyopsi sonrası yeterli cerrahi sınır sağlanamamakta ve gereksiz re-eksizyonlar yapılmaktadır. Bunun yanı sıra uygun olmayan biyopsi eksizyonları nedeni ile birçok hasta meme koruyucu cerrahi şansını yitirmektedir.

Core Biyopsi Endikasyonları

Core biyopsiler memenin palpasyonla tespit edilen veya ultrason, mamografi ve MRI ile gösterilebilen tüm lezyonlarında kullanılabilir.[1113] Palpabl lezyonlarda direkt olarak serbest elle uygulanabileceği gibi küçük lezyonlarda görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılabilir. Ayrıca non-palpabl, derin yerleşimli, multipl ve belirsiz klinik bulgu veren olgularda da en uygun yöntemdir. Benign ve malign tüm lezyonlarda kullanılabilir. Malign lezyonlarda hem histopatolojik tanı için hem de prognostik faktörlerin tanımlanmasında yararlıdır.

Benign lezyonlarda tanı amaçlı ve özellikle de izlem kararı alınan hastaların tanısının kesinleştirilmesinde kullanılması uygundur. Meme kanserlerinin %7 oranında benign özellikleri baskın, düzgün sınırlı kitle niteliğinde görülebildiği düşünülürse, takip kararı alınan olgularda benign histopatolojik tanının kesinleştirilmesinde kullanılması gereklidir. Ancak cerrahi eksizyon planlanan olgularda (özellikle benign karakterli) ayrıca bir core biyopsi yapılmasının gereği olmayabilir. İİAB ve core biyopsi şüpheli, klinik ve radyolojik bulgular benign olarak değerlendiriliyorsa bu vakalarda takip yapılabilir. Uzun süreli gözlem çalışmalarında malignite bulunmamıştır.

Core biyopsi öncesi klinik ve radyolojik olarak lezyonun tanımlanabilmesi için bazı standart sınıflamalar belirlenmiştir. Mevcut mikrokalsifikasyonların (MIC) veya kitlenin bu şekilde tanımlanması hem radyolog, hem cerrah ve hem de patolog için standardizasyon ve kolaylıklar sağlayacaktır. Bu amaçla, sıklıkla, mikrokalsifikasyonlar için le Gal, kitleler içinse BI-RADS sınıflamaları kullanılmaktadır. Ayrıca mikrokalsifikasyonların yüksek dansite göstermeleri, kitle ile birlikte bulunmaları, izlem periyodunda morfolojik değişiklik göstermeleri şüpheli yönde değerlendirilmeli ve core biyopsi yapılmalıdır. Bu sınıflamalar doğrultusunda mikrokalsifikasyonlar için Tip 3-4-5 ve kitleler için 4-5 sınıflarında her ne şekilde olursa olsun biyopsi endikasyonu vardır. Yetersiz materyal bulun-

Tablo 34-5: Core Biyopsi Yapılırken Kullanılacak Ekipman ve Ekibin Oluşturulması.

Steril tepsi
Steril enjektör (5–10 ml)
Bisturi
Lokal anestezikler
Antiseptik solüsyon
Steril kare gaz ve kompresler
Steril eldiven
Biyopsi iğnesi/tabancası
Steril pansuman kapatma
%10 formalin solüsyonu
Örnekleme kapları

ması halinde veya klinik/radyolojik bulgularla uyumsuz patolojik sonuç veren olgularda core biyopsi tekrarı veya cerrahi eksizyon uygulanmalıdır. İzlemler esnasında şekil değişikliği, kontur düzensizliği ve büyüme izlenen lezyonlarda core biyopsi veya cerrahi biyopsi yapılma endikasyonu vardır. Bu uygulama meme lezyonları tanısının doğruluk oranını arttıracaktır. Ayrıca NAC öncesinde core biyopsi ile ER/PR/Her2 çalışılmalıdır. Bu, hem prognostik faktörleri belirlemede hem de tedaviyi yönlendirmede katkıda bulunacaktır. NAC sonrası tümör yanıtı tam olan olgularda bu parametreler için eldeki tek veri olacaktır.

Kontrendikasyonlar

Core biyopsinin bilinen bir kontrendikasyonu olmamakla birlikte bazı durumlarda yapılması sakıncalı olabilir veya dikkatli yapılması gerekir. Kanama diatezi bulunan veya anti-koagulan kullanan hastalarda kontrendike olmamakla birlikte biyopsi sonrası uzun süren kompresyon uygulanmalı ve hasta hematom yönünden dikkatle izlenmelidir.

İnternal meme protezi bulunan hastalarda uygulama çok dikkatli yapılmalı veya core biyopsiden kaçınılmalıdır. Memenin kistik lezyonlarında core biyopsi endikasyonu yoktur ve İİAB yeterli olacaktır. Ancak aspirasyon sonrasında görüntülenebilir lezyonu kalan olgularda, intrakistik lezyonu bulunan hastada ve kalın duvarlı kistlerde ilave olarak core biyopsi yapılabilir. Core biyopsi sonrası oluşabilecek ödem mamografi bulgularını maskeleyebileceğinden, mamografi daima biyopsi öncesi yapılmalı veya çekim için core biyopsiden sonra en az bir hafta beklenmelidir. Ancak geride mamografik olarak belirgin şekilde görüntülenebilecek lezyonu bulunan olgularda beklemeye gerek yoktur. Core biyopsi meme koruyucu cerrahi planlanan olgular için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Core biyopsi yapılmasının sınır pozitifliğinde etkisi bulunmamıştır.

Ekip

Core biypsi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi için ekip ve donanım yaklaşık olarak aynı özellikleri taşımaktadır.

Meme hastalıklarının tanı ve tedavisinde öncelikle meme kliniklerinin kurulması ve uygun ekibin oluşturulması gerekmektedir. Burada üçlü tanı (fizik muayene-görüntüleme-sitopatoloji) kaliteli ve güvenilir bir şekilde yapılabilmelidir. Bu amaçla BASO (British Association of Surgical Oncologists) Breast Surgeons Group 1995 yılında meme klinikleri ve ekibiyle ilgili bir rapor yayınlamıştır. Öngörülen multi-disipliner ekip cerrah, radyolog, patolog, onkolog ve hemşireden oluşmaktadır. Bu klinikler meme kitlelerinde hızlı ve doğru tanı verebilmelidir. Bu ekibin yakın iletişim içinde olması, meme kanserinin preoperatif tanısında yüksek bir oran ve cerrahi biyopsi sayısında düşüşe neden olmaktadır.

Biyopsi ekibi hastanın kendi kendine sorabileceği tüm soruları yanıtlayabilmeli ve yapılacak işlemler, meme hastalıkları ve kanseri, biyopsinin neden yapılması gerektiği hakkında hastaya girişim öncesi bilgi vermelidir. Hastaların önceden ve biyopsi esnasında bilgilendirilmeleri emosyonel durumlarını olumlu yönde etkilemektedir. Biyopsiden önce hasta özel bir soyunma odasında elbiselerini çıkartmalı ve biyopsi gömleği giymelidir. Biyopsi ekibi genellikle 3 kişiden oluşmaktadır. Radyologlar core biyopsiyi bir yardımcı ile birlikte yapabilecekleri gibi cerrahla birlikte de çalışabilirler. Bir elle memenin tespiti ve diğer elle de probun kullanıldığı özellikle US rehberliğindeki biyopsilerde ikinci bir uygulayıcıya gerek vardır.

Ekipman ve Uygulama

Öncelikle aletlerin konacağı fazla büyük olmayan steril bir tepsi gereklidir. İşlem sırasında sterilizasyonun sağlanmasında temel aseptik kurallar yeterli olacaktır. Biyopsi odası uygun hijyen koşullarına sahip olmalıdır. Şırıngalar, iğneler, bisturi ve kanla temas edecek malzemenin tek kullanımlık olması gereklidir. Biyopsi öncesinde uygun bir lokal anestezik ajan biyopsi bölgesine enjekte edilir. 5–10 ml'lik doz çoğu zaman yeterlidir. Biyopsi sırasında nadiren de olsa vazo-vagal reaksiyon gelişebilmektedir. Bunun için gerekli olan oksijen, acil ilaçlar ve resüsitasyon donanımı, ulaşılabilir bir yerde bulunmalıdır. Bu reaksiyon büyük sıklıkla şiddetli olmamakta ve ciddi bir müdahale gerektirmemektedir. Bazen biyopsi öncesinde hafif bir sedasyona gerek duyulabilir. Sedatifler işlemden 30 dak önce oral veya İV yolla uygulanabilir. Hasta biyopsi sonrası oluşabilecek ağrı için uyarılmalı ve kendisine daha sonra kullanabileceği analjezikler verilmelidir.

Biyopsi başlangıcında kullanılacak cihaza göre (MRI, mamografi, US) hasta yüzüstü, sırtüstü veya oturur pozisyona getirilir.[114,115,116] Aletler hazırlanır (filmler, kompresyon plağı, US probu, biyopsi ekipmanı vs.) ve ekip adapte olur. Daha sonra uygun antiseptik solüsyonlarla biyopsi yapılacak cilt bölgesi temizlenir ve sınırlı uyuşturma yapılır. Daha sonra cilde küçük bir giriş insizyonu açılır (iğnenin cildi rahatlıkla geçtiği durumlarda cilt insizyonuna gerek yoktur). Stereotaktik veya ultrasonografik

Resim 34-6: Core biyopsi uygulama ekipmanı.

olarak planlamalar yapılır. Biyopsi iğnesi uygun bir yerden girilerek lezyona ulaşılır ve atış yapılır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta iğnenin lezyona dayanması ve ileriye geçmemesidir. Çünkü core biyopsi iğneleri varılan noktadan 1,5–2 cm ileri giderek biyopsi almaktadır. Özellikle küçük lezyonlarda atış esnasında lezyon dışına çıkmak olasıdır. Bu durumu engellemek için iğne lezyona dayandıktan sonra 4–5 mm geri çekmek gerekebilir (Şekil 34-1). Hasta, özellikle otomatik biyopsi iğnelerinin çıkaracağı ses konusunda atış öncesinde uyarılmalıdır. Aksi halde sesten korkarak istemsiz hareket edebilir. Alınan örnekler zedelenmeden iğneden çıkartılarak, %10 formalin solüsyonu içine konur. Eğer farklı anatomik bölgelerden birden çok örnekleme yapılacaksa bunlar ayrı kaplarda toplanmalı ve etiketlenmelidir. Uygun 4 veya 5 atıştan sonra biyopsi sonlandırılır, 3–6 dak. kadar bası uygulanarak kanama engellenir. Tanı için en az 2 örnekleme yapılmalıdır. Mikrokalsifikasyon bulunan durumlarda spesimen radyografisi dokular fikse edilmeden önce yapılır.

Biyopsi örnekleri formalin solüsyonuna koyulurken yüzmeleri veya dibe çökmeleri izlenmelidir. Genellikle yağ dokusundan oluşan örneklemeler yüzerken, meme veya tümör dokuları dibe çökmektedir.

Eğer alınan biyopsiler yüzeyde kalıp, dibe çökemiyorsa uygun örnekleme yapılmamış kabul edilerek core biyopsi tekrar edilmelidir.

Dikkat edilmesi gereken bir durum da memenin tespit edilmesidir. Özellikle büyük ve pandüler memelerde veya mobil, küçük kitlelerde biyopsinin yapılabilmesi için memenin uygun açıda flasterler veya el ile tespiti gerekmektedir. Tespit özellikle serbest elle yapılan ve US rehberliğindeki core biyopsilerde gereklidir. Aksi durumda hem core biyopsi iğnesi memenin içinde gereğinden çok yol kat edecek hem de atış esnasında iğnenin meme dokusuyla birlikte kitleyi itmesiyle uygun örnekleme yapılamayacaktır. Biyopsinin sonunda iğne giriş deliği steril pansuman ile kapatılır, biyopsi bölgesi temizlenir, hasta giyindikten sonra dinlenmesi sağlanır, hastanın dosya ve form bilgileri yazılarak işlem tamamlanır. Hasta bir sonraki gün görülerek hematom, enfeksiyon ve ekimoz yönünden fizik muayene ve US ile değerlendirilir. Küçük hematomlarda aspirasyon yapılabilir. Eğer hasta görüşmeye gelemeyecekse telefon ile bilgi alınmalıdır.

US rehberliğinde yapılacak core biyopsilerde hasta, supin pozisyonda yatırılarak, biyopsi yapılacak taraftaki kol başın arkasına kaldırılır. Yukarıda anlatılan biyopsi hazırlıkları yapılır ve steril jel kullanılır. Biyopsi uygulaması iğne ultrason cihazında izlenerek yapılır. Bu işlemde biyopsi tabancasının ve tabancayı kullanan kişinin steril olması gerekli değildir, iğnenin sterilizasyonu yeterlidir. Biyopsi yapılırken hastanın dikkati monitöre çekilerek iğnenin memeye girişini görmesi engellenir. Biyopsi sonrası işlemler tamamlanır. Perkutan meme biyopsilerinde ilk örneklemelerde doğruluk oranı %80–88 iken tekrarlayan örneklemelerde bu oran %97'ye yükselmektedir. Atış sayısı üçten az olmamalıdır, 3 ile 5 örnekleme arasında tanı doğruluğu yönünden fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda ilk 5 olgu deneyiminde hata oranları yüksek bulunurken yanlış negatif sonuç oranı 5. olgudan başlayarak azalmıştır. Sensitivite 1 örneklemede %76 iken, 5 örneklemede %95'e çıkmıştır (14G iğne ile). Yirmi olguluk deneyim eğitim için yeterli görülmüştür.

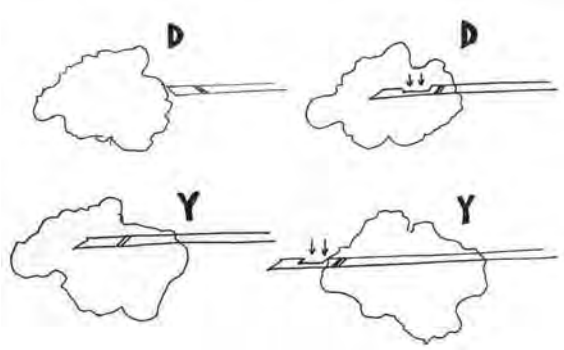
Hekimlerin eğitim döneminde klinik ve radyolojik olarak fibroadenom tanısı alan olgular iyi bir model olarak kullanılabilir. İİAB'de ise yeterlilik için ardışık 200 aspirasyon veya haftada en az 10 aspirasyon yapılması önerilmektedir.[117–123]

Biyopsi sonrası benign tanılı olgularda rutin kontrollere dönmeden 6 -12 aylık mamografi ve ultrasonografi ile takip yapılmalıdır.

Uygulamada Dikkat Edilecek Noktalar

Hasta, yapılacak işlemlerin gereklilik ve önemi, ek tetkik gerekebileceği, re-biyopsi yapılabileceği, sonrasında cerrahi biyopsi gerekebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Klinik ve radyolojik takip seçeneği sunulmalıdır. Genellikle hatalar, zayıf lezyon, dens meme ve iğne görüntüsünün tam olmadığı vakalarda teknik ve örnekleme hatası olarak karşımıza çıkmaktadır. Histolojik ve radyolojik uyumsuzluklar benign biyopsilerin takibinde görülmektedir.

İİAB: İnce iğne olmalı (22G ve üzeri), 10–20cc enjektör ve mümkünse enjektör tutucu tabanca kullanılmalı,



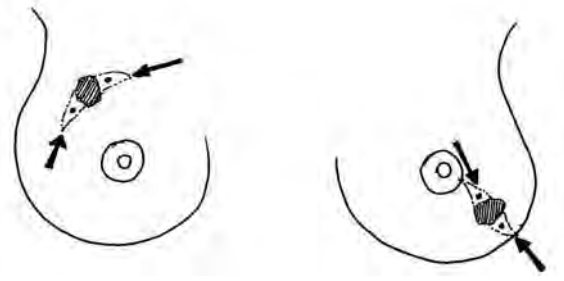
Şeki 34-1: İğnenin lezyona dayanması ve 4–5 mm geri çekilmesi.

ultrason probu temizlenmeli, lokal anestezi genellikle gerekmez, hızlı ve fazla güç uygulamadan yapılmalı, yayma ince tabaka halinde olmalı, PAP ve HE boyamaları için alkol tespiti yapılmalıdır.

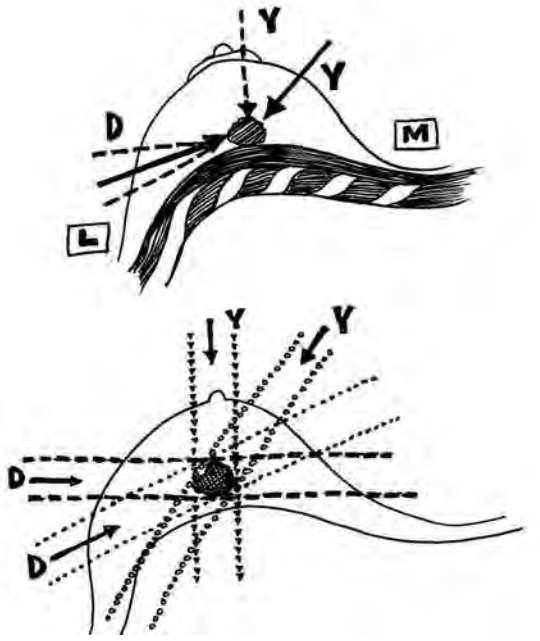
Uygulamada hücresellik az ise aspirasyon tekrarı, yalnızca sıvı alınan olgularda rezidü kitle var ise kitleden aspirasyon, pürülan materyal için kültür ve antibiyogram, nekrotik lezyonlarda lezyon çevresinden aspirasyon, kanamalı lezyonlarda ise işlem sonlandırılarak tampon yapılmalıdır. İnce iğne biyopsilerinde yeterlilik, alınan örneğin lezyonu temsil etmesine, tespit ve boyama yöntemlerinde artefakt olmamasına, açık ve anlaşılır bir rapor ile sonuçlandırılmış yeterli değerlendirmeye bağlıdır.

Core Biyopsi:

- Biyopsi iğnesinin giriş deliği özellikle malign şüpheli olgularda daha sonra yapılabilecek cerrahi insizyonun içinde kalacak şekilde planlanmalı (Malign hücre ekimine engel olmak ve meme koruyucu cerrahiden sonra radyoterapi alanı dışında giriş deliği olmaması için) (Şekil 34-2).
- Kistik lezyonların aspirasyonundan sonra solid komponent bulunması, yoğun desmoplastik reaksiyon ve intrakistik solid lezyon bulunması durumunda core biyopsi yapılmalı.
- Toraks duvarına yakın lezyonlarda iğne girişi meme eğimine paralel yapılmalı (toraks duvarı yaralanmalarından kaçınmak için) (Şekil 34-3).
- Biyopsi örnekleme sayısı 2 den az olmamalı (2 ile 20 atış arasında yapılabilir).



Şekil 34-2: Giriş deliğinin insizyon yerine göre planlanması.



Şekil 34-3: Toraks duvarına yakın lezyonlarda iğne giriş ve açısının planlanması.

- Biyopsi materyalinin formalin solüsyonunda dibe çöktüğü izlenmeli.
- Hasta 24 saat sonra tekrar görülmeli, 6 ay sonra kontrol ultrasonografi veya unilateral mamografi çekilmeli.
- Biyopsi iğnesi kitleye dayanmalı, ancak içine girmemeli ve ileriye geçmemeli.
- Biyopsi iğnesi sağlam dokularda 2 cm'den fazla ilerlememeli, bu amaçla giriş deliği olarak lezyona en yakın nokta seçilmeli. İğnenin, meme dokusunda ilerleyeceği mesafe arttıkça kanama riski ve ödem de artmaktadır.
- Kanama kontrolü için 3–10 dak biyopsi bölgesine basınç uygulanmalı.

Core biyopsi yapılacak hastalarda standart formların doldurulması, biyopsi öncesi ve sonrası ile ilgili bilgilerin hastaya verilmesi gerekmektedir Bunlar aşağıda verilen bilgileri içermelidir.

Biyopsi Öncesinde Doldurulması Gereken Bilgi Formu:

Kişisel bilgiler: İsim, doğum tarihi, telefon numarası, adres (ev/iş)
Referanslar: Kendisi veya kimin tarafından gönderildiği
Öz geçmiş: Kardiak, metabolik, allerjik vs hastalıklar
İlaçlar: Anti-koagulan, aspirin, antibiotik vs. kullanımı
Allerji: Lokal anestezik, iodin v.b.
Meme görüntüleme bilgileri: Eski ve yeni Mg/US bilgileri.
Lezyon bilgileri: Lokalizasvon tanımı ve muayene bulguları

Hasta Onam Formu:

Tarih
Hastanın adı
İşlemin tanımı
İşlemin sonucu
Genel komplikasyonlar
Anestezi
İşleme özgü ve ciddi komplikasyonlar
Alternatif yöntemler
Hastanın yapılacak işlemleri ve yazanları okuyup anladığına ve kabul ettiğine dair kısa not.
Hastanın imzası

Biyopsi Sonrası Bakım

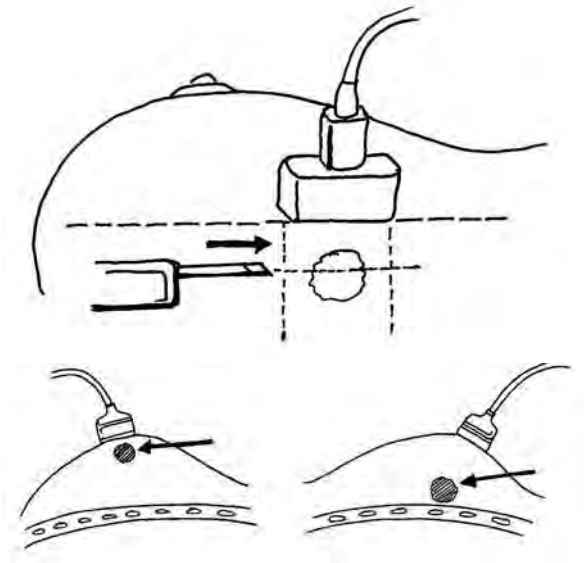
1. Gece yatıncaya kadar sütyenin içine, pansumanın üzerine gelecek şekilde buz torbası konabilir (çok gerekli olmamaktadır).
2. Sütyen kullanılır ve pansuman açılıncaya dek banyo yapılmaz.
3. İki gün sonra pansuman açılabilir
4. Hafif bir ağrı ve morarma olabilir
5. Ağrı için analjezik alınabilir.
6. 24 saat boyunca ağır fiziksel aktivite ve spor yapılmaz
7. Ciddi ağrı, kanama ve ateş olduğunda hemen klinik veya doktorla irtibat kurulur.
8. Bir gün sonra kontrol için kliniğe gidilir
9. Doktor biyopsi sonuçlarını hastaya sözlü olarak iletir.

Yukarıda tanımlanan formların doldurulması ve biyopsi öncesi/sonrası bilgilendirmelerin yapılması tıp etiği ve hukuki açıdan gerekli görülmektedir.

US Rehberliğinde Core Biyopsi

Daha eski yıllarda meme ultrasonu (US) sadece kitlelerin solid/kistik ayrımını yapmakta kullanılırken günümüzde; basit ve karmaşık kistler, fibrozis, fibrokistik değişiklik, solid lezyonların malignite olasılığı gibi ayırıcı tanılarda kullanılmaktadır. Non-palpabl ve mamografi ile şüpheli bulunmayan pek çok lezyonun tanımlanmasında US yardımcı olmaktadır. Daha da önemlisi artık günümüzde perkütan meme biyopsileri de dahil olmak üzere pek çok girişim US rehberliğinde yapılmaktadır. US rehberliğindeki core biyopsi serbest el tekniği ile veya otomatik alet ile, iğnenin izlediği yol ve lezyonla olan ilişkisi gözlenerek yapılmaktadır. İğnenin izlenebilmesi için probun uzun aksına paralel olarak giriş yapılmalıdır. Kısa aksa paralel yapılan girişlerde iğne izlenememektedir.

Yüzeyel lezyonlar genellikle kolay bir hedef oluşturur. İğne, mümkün olduğunca proba paralel girilmelidir. Derin lezyonlarda ise oblik pozisyonda girilmelidir, iğnenin izlenmesi bu durumda daha zor olur. Biyopsi esnasında probun yeri değiştirilerek en uygun pozisyon bulunabilir, amaç iğnenin proba en fazla paralel olacağı pozisyonu bulmaktır. Derin ve periferik yerleşimli lezyonlarda hastaya yan pozisyon vermek ve memenin sıkı sabitlenmesi işlemi kolaylaştıracaktır (Şekil 34-4, 34-5).

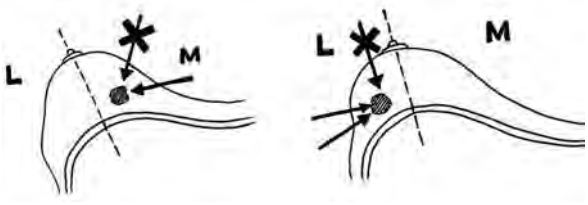


Şekil 34-4: İğne girişinin lezyon pozisyonuna ve görüntü alma özelliğine göre planlanması.

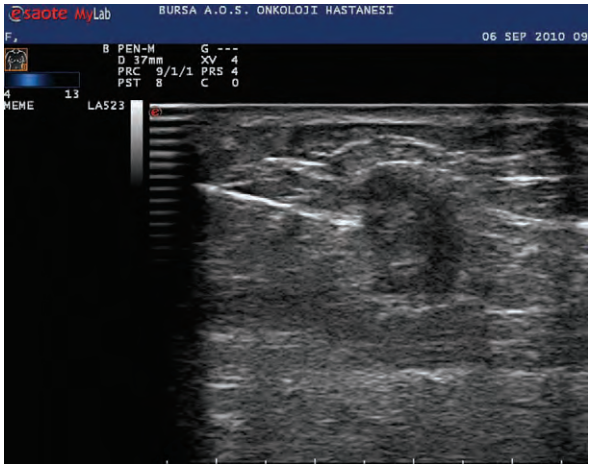
Göğüs duvarına yakın lezyonlarda yaralanmalardan kaçınmak için mümkün olduğunca göğüs duvarına paralel girilmelidir. İğne girişinin medialden laterale doğru olması göğüs duvarının doğal eğimine uygun bir yol izlenmesini sağlar. US rehberliğindeki core biyopsi, klinik ve mamografik olarak tespit edilmiş ve US'de izlenebilen tüm meme lezyonlarına yapılır.[124] Ancak birçok vakada mikrokalsifikasyon bunun dışındadır, MİC ile birlikte US'de izlenen kitle mevcutsa US rehberliğinde core biyopsi yapılabilir 125 (Resim 34-7, 34-8). Core biyopsi özellikle mamografi ve ultrason ile tespit edilemeyen lezyonlarda MRI eşliğinde yapılmaktadır.

Ekipman ve Teknik

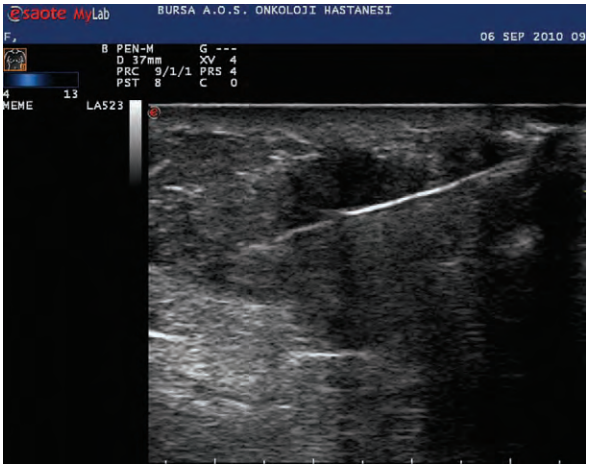
Biyopsi esnasında yüksek frekanslı (7,5–10,0 mHz), yüksek rezolüsyonlu, elektronik foküslü, lineer probu bulunan US cihazları kullanılır. Bunun dışındaki ekip ve ekipman standart core biyopside olduğu gibidir. Biyopsi öncesi ekip, özellikle radyolog ve varsa uygulayıcı, en uygun pozisyonu almalıdır. Bu amaçla girişim masasının dört tarafı da ulaşılabilir açıklıkta olmalıdır. Radyolog ve uygulayıcı hem hastayı hem de monitör ekranını görebil-



Şekil 34-5: İğnenin medial ve lateral kullanımları.



Resim 34-7: Core biyopsi uygulaması (iğne lezyona dayalı).



Resim 34-8: İğnenin lezyon içinde örnekleme sırasında izlenmesi.

melidir. Memenin tespitinden sonra öncelikle proba paralel en uygun giriş yeri bulunmalı ve işaretlenmelidir. Lezyonun büyüklüğü, derinliği, göğüs duvarına açısı ve fibröz yapıda olup olmadığı belirlenir. Periferik lezyonlarda iğneye aşağı doğru basınç uygulanarak iğnenin proba daha paralel olması sağlanır. Derin lezyonlarda iğnenin giriş noktası lezyondan biraz uzakta kalabilir ve iğne mümkün olduğunca horizontal yönde hareket ettirilir. Eğer dik açıyla girilecekse proba en yakın noktadan girilir, lezyon ile göğüs duvarı arasına lokal anestezik yapılması kitlenin belli bir miktar duvardan uzaklaşmasını sağlayacaktır. Derin yerleşimli lezyonlarda her ne kadar probdan uzaklaşılsa da giriş yerinin meme eğimine paralel olarak aşağı kaydırılması gerekebilir. Biyopsi iğnesi giriş yeri ve iğnenin izlediği yol özellikle malign olgularda daha sonra uygulanacak cerrahi yöntemle çıkartılabilecek şekilde planlanmalıdır, bu amaçla radyolog ve cerrah birlikte karar vermelidir. İşlemin devamında standart core biyopsi protokolü izlenir.

Stereotaktik ve US Rehberliğinde Core Biyopsinin Karşılaştırılması

Her ne kadar endikasyonlarında bazı farklılıklar olsa da her iki yöntemin de uygulanabileceği durumlarda US rehberliğinde core biyopsi tercih edilmelidir. US rehberliğinde biyopside hem hastanın supine pozisyonda yatıyor olması hem de meme kompresyonu olmaması konforu arttırmaktadır. Bu şekilde vazovagal reaksiyon sıklığı da yok denecek kadar azdır. US rehberliğinde core biyopsi stereotaktik biyopsiye oranla çok daha hızlı uygulanabilmekte ve maliyet oranları daha düşük olarak görülmektedir. Her ne kadar hastaya zarar verebilecek dozlara ulaşmasa da, stereotaktik core biyopside iyonize radyasyon bulunması, US rehberliğinde biyopsiye karşı bir dezavantajdır. Bu nedenle US rehberliğinde core biyopsi gebelerde de yapılabilir. Stereotaktik biyopsi sadece meme lezyonları için yapılırken US rehberliğinde biyopsi ile özellikle aksiller lenf nodlarına da tanı konması mümkün olmaktadır. Meme içi implant protezi bulunan olgularda US rehberliğinde biyopsi daha güvenilir ve kolaydır. Ekipman yönünden baktığımızda ise kullanılabilirlik, maliyet ve uygulama kolaylıkları yönünden US rehberliğinde biyopsi, daha ucuz ve daha kolay kurulabilecek ve kullanılabilecek bir sistem olarak gözükmektedir.

Komplikasyonlar

Genel olarak komplikasyon oranı çok merkezli çalışmalarda %0,2 olarak bildirilmiştir.

Ağrı: Özellikle fibröz yapıdan zengin ve derin yerleşimli lezyonlarda ağrı olabilmektedir. Genç hastalarda ve peri veya subareolar yerleşimli lezyonlarda daha çok hissedilmektedir. Ağrı çok sayıdaki örneklemelerde daha fazla olmaktadır. Uygun lokal anestezi ve gerekirse işlem öncesi sedasyonla sorun çözülmektedir. İşlem sonrasında ise şiddetli ağrı genellikle olmaz ve standart analjeziklere yanıt verir.

Vazo-Vagal Reaksiyon: Genellikle stereotaktik biyopside oturur pozisyonda izlenir. Sıklığı %1 dolayındadır. Oda ısısının yüksek olması reaksiyonun görülme sıklığını arttırır. Ciddi resusitasyon gerektirecek boyutlara ulaşmaz. Sadece başa ve sırta soğuk uygulaması ile ve hasta sakinleştirilerek giderilebilir.

Enfeksiyon: Core biyopsiye bağlı olarak bildirilen ciddi bir enfeksiyon yoksa da, asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak, mümkün olduğunca steril şartlar sağlanarak yapılmalıdır. Enfeksiyon olduğunda ise antibiyotik ve gerekli durumlarda drenaj uygulanır.

Pnömotoraks ve Göğüs Duvarı Yaralanması: Ciddi bir yaralanma bildirilmemekle birlikte özellikle göğüs duvarına yakın lezyonlarda daha önce belirtilen yöntemleri kullanmak yararlı olacaktır. Çok nadir olarak %0,2 oranında

bildirilmiştir. Göğüs duvarına dik olarak yapılan girişlerde risk mevcuttur.

Ekim: Nadir rastlanan bir durumdur. Malign lezyonlarda iğnenin izlediği yol boyunca kanser hücrelerinin yerleşmesiyle oluşur. Bir seride 89 olgudan multipl giriş yapılan 2 olguda dermiste kanser hürceleri gösterilmiştir. Bu sunum dışında literatürde core biyopsi ile ekime bağlı olarak oluşan lokal nükse rastlanılmamıştır.126-129 Cerrahi eksizyonunun, giriş ve iğne yolu çıkarılacak şekilde planlanması buna engel olacaktır.

Hematom-Kanama-Ekimoz: Core biyopsilerin en sık rastlanılan komplikasyonudur. Giriş deliği ve çevresinde ekimoza sıklıkla rastlanır. Ancak ne ekimoz ne de hematom ciddi boyutlara ulaşmaz. Kanama genellikle interstisyel alanda veya cilt altı venlerinin yaralanmasıyla oluşur. Minimal hematomlar aspire edilir. Core biyopsi sonrası 24. saatte hasta özellikle kanama yönünden kontrol edilmelidir. Biyopsi sonrası 3–10dak basınç uygulanması kanamaya engel olmak için genellikle yeterlidir. Ancak antikoagulan tedavi alan veya kanama diyatezi olan hastalarda ciddi sorunlarla karşılaşılır.

Genel olarak bakıldığında Core biyopsi sonrası ciddi bir komplikasyon oluşmamakta ve morbidite son derece düşük seyretmektedir.

Sonuç

Meme hastalıkları ve kanserinin tanısında üçlü tanı; fizik muayene, görüntüleme ve sitopatoloji, vazgeçilmez yöntemdir. Meme lezyonlarının sayı ve tanısındaki artış; hızlı, güvenilir, kolay uygulanır, ucuz ve invaziv olmayan tekniklerin günlük kullanıma girmesini sağlamıştır. Bu gelişmeler mamografi, ultrason ve MRI cihazlarındaki teknoloji, perkütan meme biyopsi yöntemleri, core iğneleri, otomatik biyopsi tabancaları ve sitopatolojik alandaki yenilikleri kapsamaktadır. Tüm bunların sonucunda perkutan meme biyopsisi kavramı yerleşmiş gözükmektedir. Yöntemin yaygınlaşmasında, palpabl/non-palpabl, malign/benign veya şüpheli tüm meme lezyonlarında cerrahi biyopsi ile eşit güvenilirlik ve doğrulukta olması, yüksek hasta konforu sağlaması, doktor ve klinikler için kolay ve hızlı uygulanması ve ucuzluğu rol oynamaktadır. Yöntem kısa bir gelecekte tüm meme kliniklerinde kullanılır hale gelecek, meme kanserinin erken tanısı ve dolayısıyla mortalitesinin azaltılmasında ön plana çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hoeffker W. lanyi M. Mammography. Philedelphia: WB Saunders; 1977.
2. Halstead WS. The results of operation for cure of cancer of the breast performed at John's Hopkins Hospital June 1889-January 1894. John's Hopkins Med J 1894 -5: 4: 297
3. Haagensen CW. Disease *of* the Breast. 2 nd ed. Philedelphia: WB Saunders; 1971. Salomon A. Bertrage zur pathologie und klinic der mammakarzinome. Arch Klin Chir 1913; 101:573-668.
4. Salomon A.Bertrage zur pathologie und klinic der mammakarzinome. Arch Klin Chir 1913; 101:573-668.
5. Dodd GD, Fry K, Delany W. Pre-op localization of occult carcinoma of the breast. In: Nealon TF; ed. Management of the Patient with Breast Cancer Philedelphia: WB Saunders; 1965: 88-113.
6. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, at all. Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. Radiology 1990:176: 741- 7.
7. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, at all. Nonpalbabl breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. Radiology 1991; 180: 403- 7.
8. Grant GS, Goellner JR, Welch JS, Martin JK. Fine need le aspiration of the breast. Mayo Clin Proc 1986:61: 377-81.
9. Holloway CM, Gagliardi AR. Percutaneous needle biopsy for breast diagnosis: how do surgeons decide? Ann Surg Oncol. 2009 Jun;16(6):1629–36.
10. Logren M, Anderson A, Lindholm K. Steroatactic fineneedle aspiration for cytologic diagnosis of cytologic breast lesions. AJR 1990; 154: 1191-5.
11. Dennison G, Anand R, Makar SH, Pain JA. A prospective study of the use of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the diagnosis of breast cancer. Breast J. 2003 Nov-Dec;9(6):491–3.
12. Cangiarella J, Guth A, Axelrod D, Darvishian F, Singh B, Simsir A, Roses D, Mercado C. Is surgical excision necessary for the management of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ diagnosed on core needle biopsy? A report of 38 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 2008 Jun;132(6):979–83.
13. Londero V, Zuiani C, Linda A, Vianello E, Furlan A, Bazzocchi M. Lobular neoplasia: core needle breast biopsy underestimation of malignancy in relation to radiologic and pathologic features. Breast. 2008 Dec;17(6):623–30.
14. Sullivan ME, Khan SA, Sullu Y, Schiller C, Susnik B. Lobular carcinoma in situ variants in breast cores: potential for misdiagnosis, upgrade rates at surgical excision, and practical implications. Arch Pathol Lab Med. 2010 Jul;134(7): 1024–8.
15. Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M, Bleiweiss IJ, Jaffer SM. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. Cancer. 2008 May 15;112(10):2152–8.
16. Londero V, Zuiani C, Furlan A, Nori J, Bazzocchi M. Role of ultrasound and sonographically guided core biopsy in the diagnostic evaluation of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast.Radiol Med. 2007 Sep;112(6):863–76.
17. Arpino G, Allred DC, Mohsin SK, Weiss HL, Conrow D, Elledge RM. Lobular neoplasia on core-needle biopsy—clinical significance. Cancer. 2004 Jul 15;101(2):242–50.
18. Mak A, Field AS. Positive predictive value of the breast FNAB diagnoses of epithelial hyperplasia with atypia, papilloma, and radial scar. Diagn Cytopathol. 2006 Dec;34(12): 818–23.
19. Jang M, Cho N, Moon WK, Park JS, Seong MH, Park IA. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at sonographically guided core biopsy of the breast. AJR Am J Roentgenol. 2008 Nov;191(5):1347–51.

20. Berg WA, Mrose HE, loffe OB. Atypical lobuler hyperplasia or lobuler carcinoma in situ at core-needle breast biopsy. Radiology 2001 Feb; 218(2): 503–9.
21. Mai KT, Yazdi HM, Ford JC, Matzinger FR. Predictive value of extend and grade of ductal carcinoma in situ in radiogically guided core biopsy for the status of margins in lumpectomy specimens. Eur J Surg Oncol 2000 Nov; 26(7): 646–51.
22. Ishizuna K, Ota D, Okamoto J, Fukuuchi A, Tanaka R, Fujii A, Mori M, Nishi T. A case of mucinous carcinoma of the breast in which needle tract seeding was diagnosed by preoperative diagnostic imaging. Breast Cancer. 2009 Aug 22.
23. Renshaw AA. Can mucinous lesions of the breast be reliably diagnosed by core needle biopsy? Am J Clin Pathol. 2002 Jul;118(1):82–4.
24. Florentine BD, Cobb CJ, Frankel K, Graves T. Martin SE. Core needle biopsy. A useful adjunct to fine-needle aspiration in select patients with palbabl breast lesions. Cancer 1997 Feb 25; 81(1): 33-9.
25. Morgan JM, Douglas-Jones AG, Gupta SK. Analysis of histological features in needle core biopsy of breast useful in preoperative distinction between fibroadenoma and phyllodes tumour. Histopathology. 2010 Mar;56(4):489–500.
26. Bode MK, Rissanen T, Apaja-Sarkkinen M. Ultrasonography and core needle biopsy in the differential diagnosis of fibroadenoma and tumor phyllodes. Acta Radiol. 2007 Sep;48(7):708–13.
27. Charboneau JW, Reading CC, Welch TJ. CT and sonographically guided needle biopsy: current tecnigues and new innovations. AJR 1990; 154:1-10
28. Gazelle GS, Haaga JR. Guided percutenous biopsy of intra abdominal lesions. AJR 1989; 153:929-35.
29. Thurfjell E. Mammographically-guided fine needle aspiration in differential diagnosis of cystic versus solid rounded masses smaller than 2 cm detected at mammographic screening. Breast Cancer Res Treat. 2002 Oct;75(3):221–6.
30. Bauer RL, Surg J, Eckhert KH, Koul A, Castillo NB.Nemeto T. Comparison of hitologic diagnosis between stereotactic core needle biopsy and open surgical biopsy. Ann Surg Oncol 1997 Jun; 4(4): 316-20
31. Britton PD, Flower CD, Freeman AH, at all. Changing to core biopsy in an NHS breast screening unit. Clin Radiol 1997 Oct; 52(10): 764-7.
32. de Abreu-e-Lima MC, Maranhao N, Costa I, at ciyityall. Sencivity and specivity of steretaxic core biopsyin the diagnosis of non palbabl of the breast. Rev Assoc Med Bras 1999 Oct-Dec; 45(4): 290-4.
33. Clarke D, Sudhakaran D, Gateley CA. Replace fine needle aspiration cytology with automated core biopsy in the triple assessment of breast cancer. Ann R Coll Surg Engl 2001 Mar; 83 (2): 110-2.
34. Westened PJ, Sever AR, Beekman-De Volder HJ. Liem SJ. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast U-mops Cancar 2001 Apr 25; 93(2): 146-50.
35. Brenner RJ, Bassett LW, Fajando LL, at all. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. Radiology 2001 Mar; 218(3): 866-72,
36. Hatada T, Ishii H, Ichii S, Okada K, Fujiwara Y, Ya- mamura T. Diagnostic valu of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions. J Am Coll Surg 2000 Mar; 190(3): 299- 303.
37. Bilous M.Breast core needle biopsy: issues and controversies.Mod Pathol. 2010 May;23 Suppl 2:S36–45. Review.
38. Poole GH, Willsher PC, Pinder SE, Robertson JF, Elston CW, Blarney RW. Diagnosis of breast cancer with core -biopsy and fine-needle aspiration cytology. Aust N Z J Surg 1996 Sep; 66(9): 592-4.
39. Ballo MS, Sneige N. Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palbabl breast carcinoma? Cancer 1996 Aug 15; 78(4): 773-7.
40. Litherland JC, Evans AJ, Wilson AR, at all. The impact of core-biopsy on pre-operative diagnosis rate of screen detected breast cancers. Clin Radiol 1996 Aug; 51(8): 562-5.
41. Vimpeli SM, Saarenmaa I, Huhtala H, Soimakallio S. Large-core needle biopsy versus fine-needle aspiration biopsy in solid breast lesions: comparison of costs and diagnostic value.Acta Radiol. 2008 Oct;49(8):863–9.
42. Edeiken-Monroe BS, Monroe DP, Monroe BJ, Arnljot K, Giaccomazza M, Sneige N, Fornage BD.Metastases to intramammary lymph nodes in patients with breast cancer: sonographic findings. J Clin Ultrasound. 2008 Jun;36 (5):279–85.
43. Krishnamurthy S. Current applications and future prospects of fine-needle aspiration biopsy of locoregional lymph nodes in the management of breast cancer. Cancer Cytopathol. 2009 Oct 7.
44. Swinson C, Ravichandran D, Nayagam M, Allen S. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of the axilla in the pre-operative identification of axillary nodal involvement in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2009 Nov;35(11):1152–7.
45. Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ulissey M. Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. Ann Surg Oncol. 2009 May;16(5):1170–5.
46. Kilbride KE, Lee MC, Nees AV, Cimmino VM, Diehl KM, Sabel MS, Hayes DF, Schott AF, Kleer CG, Chang AE, Newman LA. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: predictors of recurrence. Ann Surg Oncol. 2008 Nov;15(11):3252–8.
47. Holwitt DM, Swatske ME, Gillanders WE, Monsees BS, Gao F, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Scientific Presentation Award: The combination of axillary ultrasound and ultrasound-guided biopsy is an accurate predictor of axillary stage in clinically node-negative breast cancer patients. Am J Surg. 2008 Oct;196(4):477–82.
48. Tahir M, Osman KA, Shabbir J, Rogers C, Suarez R, Reynolds T, Bucknall T. Preoperative axillary staging in breast cancer-saving time and resources. Breast J. 2008 Jul-Aug;14(4):369–71.
49. Jain A, Haisfield-Wolfe ME, Lange J, Ahuja N, Khouri N, Tsangaris T, Zhang Z, Balch C, Jacobs LK. The role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of axillary nodes in the staging of breast cancer. Ann Surg Oncol. 2008 Feb;15(2):462–71.
50. Altomare V, Guerriero G, Carino R, Battista C, Primavera A, Altomare A, Vaccaro D, Esposito A, Ferri AM, Rabitti C.

Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy. Preliminary experience and a review of the literature. Surg Today. 2007;37(9):735–9. Epub 2007 Aug 27.

51. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, Turco P, Houssami N. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. Breast Cancer Res Treat. 2007 May;103(1):85–91.
52. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, Kröger R, Kroon BB. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2006 Jan;13(1):31–5.
53. Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure.Eur J Cancer. 2003 Jan;39(2):170–4.
54. Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. Am J Surg. 2002 Oct;184(4):307–9.
55. Rao R, Lilley L, Andrews V, Radford L, Ulissey M. Axillary staging by percutaneous biopsy: sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. Ann Surg Oncol. 2009 May;16(5):1170–5.
56. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy—clinical experience in 100 patients. Radiology. 2009 Jan;250(1):41–9.
57. Britton PD, Goud A, Godward S, Barter S, Freeman A, Gaskarth M, Rajan P, Sinnatamby R, Slattery J, Provenzano E, O'Donovan M, Pinder S, Benson JR, Forouhi P, Wishart GC. Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. Eur Radiol. 2009 Mar;19(3):561–9.
58. Baruah BP, Goyal A, Young P, Douglas-Jones AG, Mansel RE. Axillary node staging by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology in patients with breast cancer. Br J Surg. 2010 May;97(5):680–3.
59. Kim KH, Son EJ, Kim EK, Ko KH, Kang H, Oh KK. The safety and efficiency of the ultrasound-guided large needle core biopsy of axilla lymph nodes.Yonsei Med J. 2008 Apr 30;49(2):249–54.
60. Jung J, Park H, Park J, Kim H. Accuracy of preoperative ultrasound and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for axillary staging in breast cancer. ANZ J Surg. 2010 Apr;80(4):271–5.
61. Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it.Radiographics. 2007 Oct;27 Suppl 1:S91–9. Review.
62. Topal U, Punar S, Taşdelen I, Adim SB. Role of ultrasound-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. Eur J Radiol. 2005 Dec;56(3):382–5.
63. Liberman L, Ernberg LA, Heerdt A, at all. Palbabl breast masses: is there a role for percutenous imaging-guided core biopsy? AJR 2000 Sep; 175(3): 779-87.
64. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L. Indeterminate breast fine-needle aspiration: repeat aspiration or core needle biopsy? Ann Surg Oncol. 2009 Feb;16(2):281–4.
65. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L. Indeterminate breast fine-needle aspiration: repeat aspiration or core needle biopsy? Ann Surg Oncol. 2009 Feb;16(2):281–4. Epub 2008 Dec 3.
66. Truell J, Phillpott PJ. The pathologist's perspective. In: Parker SH, Jobe EW. Percutenous Breast Biopsy. New York: Raven Press, 1993: 15-25.
67. Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH, Evans WP 3rd, Philpotts L, Deutch BM, Lechner MC, Lehrer D, Sylvan P, Hunt R, Adler SJ, Forcier N. Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary? AJR Am J Roentgenol. 2002 Nov;179(5):1179–84.
68. Manfrin E, Falsirollo F, Remo A, Reghellin D, Mariotto R, Dalfior D, Piazzola E, Bonetti F. Cancer size, histotype, and cellular grade may limit the success of fine-needle aspiration cytology for screen-detected breast carcinoma. Cancer. Cytopathol.;117(6):491–499.
69. Tse GM, Ma TK, Lui PC, Ng DC, Yu AM, Vong JS, Niu Y, Chaiwun B, Lam WW, Tan PH. Fine needle aspiration cytology of papillary lesions of the breast: how accurate is the diagnosis? J Clin Pathol. 2008 Aug;61(8):945–9.
70. Choi YD, Gong GY, Kim MJ, Lee JS, Nam JH, Juhng SW, Choi C. Clinical and cytologic features of papillary neoplasms of the breast. Acta Cytol. 2006 Jan-Feb;50(1):35–40.
71. Jaffer S, Nagi C, Bleiweiss IJ. Excision is indicated for intraductal papilloma of the breast diagnosed on core needle biopsy. Cancer. 2009 Jul 1;115(13):2837–43.
72. Tseng HS, Chen YL, Chen ST, Wu YC, Kuo SJ, Chen LS, Wu HK, Chen DR. The management of papillary lesion of the breast by core needle biopsy. Eur J Surg Oncol. 2009 Jan;35(1):21–4.
73. Kil WH, Cho EY, Kim JH, Nam SJ, Yang JH. Is surgical excision necessary in benign papillary lesions initially diagnosed at core biopsy?Breast. 2008 Jun;17(3):258–62.
74. Ko ES, Cho N, Cha JH, Park JS, Kim SM, Moon WK. Sonographically-guided 14-gauge core needle biopsy for papillary lesions of the breast. Korean J Radiol. 2007 May-Jun;8(3):206–11.
75. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW, O'Higgins N. The accuracy of ultrasound, stereotactic, and clinical core biopsies in the diagnosis of breast cancer, with an analysis of false-negative cases. Ann Surg. 2005 Nov;242(5):701–7.
76. Carder PJ, Garvican J, Haigh I, Liston JC. Needle core biopsy can reliably distinguish between benign and malignant papillary lesions of the breast. Histopathology. 2005 Mar;46(3):320–7.
77. Bukhari MH, Akhtar ZM. Comparison of accuracy of diagnostic modalities for evaluation of breast cancer with review of literature. Diagn Cytopathol. 2009 Jun;37(6):416–24.
78. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. Cancer. 2008 Apr 25;114(2):89–93.

79. Gazic B, Pizem J, Bracko M, Cufer T, Borstnar S, Pohar-Marinsek Z, Us-Krasovec M. S-phase fraction determined on fine needle aspirates is an independent prognostic factor in breast cancer - a multivariate study of 770 patients. Cytopathology. 2008 Oct;19(5):294–302.
80. He Q, Fan X, Yuan T, Kong L, Du X, Zhuang D, Fan Z. Eleven years of experience reveals that fine-needle aspiration cytology is still a useful method for preoperative diagnosis of breast carcinoma. Breast. 2007 Jun;16(3):303–6.
81. Park SY, Kim KS, Lee TG, Park SS, Kim SM, Han W, Noh DY, Kim SW. The accuracy of preoperative core biopsy in determining histologic grade, hormone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer. Am J Surg. 2009 Feb;197(2):266–9.
82. Kapila K, Anim JT, Francis IM, Al-Mulla F, George SS, Behbehani AI. Expression of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in fine needle aspirates of breast carcinoma. Acta Cytol. 2010 Jan-Feb;54(1):25–30.
83. Bak M, Szabó E, Mándoky L. The "gray zone" in fine needle aspiration cytology of the breast Magy Seb. 2005 Feb;58(1):3–7.
84. Houssami N, Ciatto S, Bilous M, Vezzosi V, Bianchi S. Borderline breast core needle histology: predictive values for malignancy in lesions of uncertain malignant potential (B3).Br J Cancer. 2007 Apr 23;96(8):1253–7.
85. Dillon MF, McDermott EW, Hill AD, O'Doherty A, O'Higgins N, Quinn CM. Predictive value of breast lesions of "uncertain malignant potential" and "suspicious for malignancy" determined by needle core biopsy. Ann Surg Oncol. 2007 Feb;14(2):704–11.
86. Lee AH, Denley HE, Pinder SE, Ellis IO, Elston CW, Vujovic P, Macmillan RD, Evans AJ; Nottingham Breast Team. Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3). Histopathology. 2003 Apr;42(4):331–6.
87. Tekin E, Comert M, Ersoy E, Taneri F, Onuk E. Malignite şuphesi yuksek palbabl meme kitlelerinde tru-cut iğne biyopsisinin tani ve tedavinin planlanmasi aşamasındaki yeri. Ankara Cerrahi Dergisi 1999; 2: 175–9.
88. Ibrahim AE, Bateman AC, Theaker JM, at all. The role and histological classification of needle core biopsy in comparison with fine needle aspiration cytology in the preoperative assessment of impalbabl breast lesions. J Clin Pathol 2001 Feb; 54(2): 121–5.
89. Burns RP, Brown JP, Roe SM, Sprouse LR, Yancey AE, Witherspoon LE. Stereotactic core-needle breast biopsy by surgeons: minimum 2-year follow up of benign lesions. Ann Surg 2000 Oct; 232(4): 542–8.
90. Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, at all. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpal- babl breast disease: a meta analysis. Br J Cancer 2000 Mar; 82(5): 1017–21.
91. Ariga R, Bloom K, Reddy VB, Kluskens L, Francescatti D, Dowlat K, Siziopikou P, Gattuso P. Fine-needle aspiration of clinically suspicious palpable breast masses with histopathologic correlation. Am J Surg. 2002 Nov;184(5):410–3.
92. Kuo YL, Chang TW. Can concurrent core biopsy and fine needle aspiration biopsy improve the false negative rate of sonographically detectable breast lesions? BMC Cancer. 2010 Jul 16;10: 371.
93. Tse GM, Tan PH. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: which is better? Breast Cancer Res Treat. 2010 Aug;123(1):1–8.
94. Bukhari MH, Akhtar ZM. Comparison of accuracy of diagnostic modalities for evaluation of breast cancer with review of literature. Diagn Cytopathol. 2009 Jun;37(6):416–24. Review.
95. Rakha EA, El-Sayed ME, Reed J, Lee AH, Evans AJ, Ellis IO. Screen-detected breast lesions with malignant needle core biopsy diagnoses and no malignancy identified in subsequent surgical excision specimens (potential false-positive diagnosis). Eur J Cancer. 2009 May;45(7):1162–7.
96. Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, Fuchsjaeger M, Memarsadeghi M, Rudas M, Weber M, Liberman L, Helbich TH. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: results of a validation study in 1352 cases. Radiology. 2008 Aug;248(2):406–13.
97. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Oh KK. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. AJR Am J Roentgenol. 2008 Jan;190(1):202–7.
98. Acheson MB, Patton RG, Howisey RL, Lane RF, Morgan A, Rowbotham RK. Three- to six-year followup for 379 benign image-guided large-core needle biopsies of nonpalpable breast abnormalities. J Am Coll Surg. 2002 Oct;195(4):462–6.
99. Pijnappel RM, van den Donk M, Holland R, Mali WP, Peterse JL, Hendriks JH, Peeters PH. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. Br J Cancer. 2004 Feb 9;90(3):595–600.
100. Rubin E, Mennemeyer ST, Desmond RA, at all. Reducing the cost of diagnosis of breast carcinoma: impact of ultrasound and imaging-guided biopsies on a clinical breast practice. Cancer 2001 Jan 15; 91(2): 324-32.
101. Vimpeli SM, Saarenmaa I, Huhtala H, Soimakallio S. Large-core needle biopsy versus fine-needle aspiration biopsy in solid breast lesions: comparison of costs and diagnostic value. Acta Radiol. 2008 Oct;49(8):863–9.
102. Groenewoud JH, Pijnappel RM, van den Akker-Van Marle ME, Birnie E, Buijs-van der Woude T, Mali WP, de Koning HJ, Buskens E. Cost-effectiveness of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast lesions compared to open-breast biopsy. Br J Cancer. 2004 Jan 26;90(2):383–92.
103. Margenthaler JA, Duke D, Monsees BS, Barton PT, Clark C, Dietz JR. Correlation between core biopsy and excisional biopsy in breast high-risk lesions. Am J Surg. 2006 Oct;192(4):534–7.
104. Morrow M, Venta L, Slinson T, Bennett C. Prospective comparison of stereotactic core biopsy and surgical excision as diagnostic procedures for breast cancer patients. Ann Surg 2001 Apr; 233(4): 537–41.
105. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Benign The approach to diagnosis and assessment of breast lump. In: Disorders and Disease of the Breast. Barcelona: WB Saunders, 2000: 35–47.
106. Smith DN, Rosenfield ML, Meyer JE, at all. The utulity of ultrasonographically guided large core needle biopsy: re-

sults from 500 consecutive breast biopsies. I Ultrasound Med 2001 Jan; 20(1): 43-9.
107. Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S. Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. Histopathology 1996 June; 28(6): 537-41.
108. Makoske T, Preletz R, Riley L, Fogarty K, Swank M, Cochrane P. Long-term outcomes of stereotactic breast biopsies. Am Surg 2000 Dec; 66(12):1104-8.
109. Duncan JL, Cederbom GJ, Champaign JL, at all. Benign diagnosis by image- guided core-needle breast biopsy. Am Surg 2000 Jan; 66(1): 5-9.
110. Fan ZQ, Ouyang T, Li JF, Wang TF, Xie YT, Fan T, Zhang Z, Lin BY. Management of non-malignant results in core needle biopsy of breast lesions. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2008 Sep 9;88(34):2387–90.
111. Park YM, Kim EK, Lee JH, Ryu JH, Han SS, Choi SJ, Lee SJ, Yoon HK. Palpable breast masses with probably benign morphology at sonography: can biopsy be deferred?Acta Radiol. 2008 Dec;49(10):1104–11.
112. Shrestha DB, Ravichandran D, Baber Y, Allen S. Follow-up of benign screen-detected breast lesions with suspicious preoperative needle biopsies. Eur J Surg Oncol. 2009 Feb;35(2):156–8.
113. Peters NH, Meeuwis C, Bakker CJ, Mali WP, Fernandez-Gallardo AM, van Hillegersberg R, Schipper ME, van den Bosch MA. Feasibility of MRI-guided large-core-needle biopsy of suspiscious breast lesions at 3 T. Eur Radiol. 2009 Jul;19(7):1639–44. Epub 2009 Feb 13.
114. Hemmer JM, Kelder JC, van Heesewijk HP. Stereotactic large-core needle breast biopsy: analysis of pain and discomfort related to the biopsy procedure. Eur Radiol. 2008 Feb;18(2):351–4.
115. Wunderbaldinger P, Wolf G, Turetschek K, Helbich TH. Comparison of sitting versus prone position for stereotactic large-core breast biopsy in surgically proven lesions. AJR Am J Roentgenol. 2002 May;178(5):1221–5.
116. Semiz Oysu A, Kaya H, Güllüoğlu B, Aribal E. Comparison of sonographically guided vacuum-assisted and automated core-needle breast biopsy methods. Tani Girisim Radyol. 2004 Mar;10(1):44–7.
117. Liberman L, Benton CL, Dershaw DD, Abramson AF, La Trenta LR. Learning curve for stereotactic breast biopsy: how many cases are enough. Am J Roentgenol 2001 Mar; 176(3): 721–7.
118. Camp PJ. Nursing Condiretaions. In: Parker Sf-fc jobe EV. Percutenous Breast Biopsy. New York: Raven Press, 1993,25–33.
119. Parker SH, Stauros AT, Dennis MA. Needle biopsy tecnigues. The Radiol Clin North Am 1995Nov; 33(6):171 -86.
120. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, Hagmar B, Herbert A, Kapila K, Kardum-Skelin I, Kloboves-Prevodnik V, at all.The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. Cytopathology. 2008 Oct;19(5):271–8.
121. de Lucena CE, Dos Santos Júnior JL, de Lima Resende CA, do Amaral VF, de Almeida Barra A, Reis JH. Ultrasound-guided core needle biopsy of breast masses: How many cores are necessary to diagnose cancer? J Clin Ultrasound. 2007 Sep;35(7):363–6.
122. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Lee JY, Oh KK. Missed breast cancers at US-guided core needle biopsy: how to reduce them. Radiographics. 2007 Jan-Feb;27(1):79–94.
123. Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? Radiology. 2003 Mar;226(3):779–82.
124. 0sanai T, Gomi N, Wakita T, Yamashita T, Ichikawa T. Ultrasound-guided core needle biopsy for breast cancer: preliminary report. Jpn J Clin Oncol 2000 Feb; 30 (2): 65–7.
125. Fornage BD. Ultrasound-guided percutenous needle biopsy on nonpalbabl breast masses. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. Disease of the Breast. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 152–8.
126. Stolier A, Skinner J, Levine EA. A prospective study of seeding of the skin after core biopsy of the breast. Am j Surg 2000 Aug; 180(2): 104–7.
127. Liebens F, Carly B, Cusumano P, Van Beveren M, Beier B, Fastrez M, Rozenberg S. Breast cancer seeding associated with core needle biopsies: a systematic review. Maturitas. 2009 Feb 20;62(2):113–23.
128. Liebens F, Carly B, Cusumano P, Van Beveren M, Beier B, Fastrez M, Rozenberg S. Breast cancer seeding associated with core needle biopsies: a systematic review.Maturitas. 2009 Feb 20;62(2):113–23.
129. Uematsu T, Kasami M. Risk of needle tract seeding of breast cancer: cytological results derived from core wash material. Breast Cancer Res Treat. 2008 Jul;110(1):51–5.

Bölüm 35 Stereotaktik Biyopsi

Dr. Levent Yeniay

GİRİŞ

Meme kanserinde erken tanı elde etmek amacıyla mamografinin tüm dünyada kabul görmesi sonucu birçok ülkede tarama programları başlatılmıştır. Tarama programlarının değerlendirildiği meta-analizlerde Evre 0-1'de saptanabilen hastaların sayısının arttığı ve hastalığın mortalitesinde önemli düşüşler elde edildiği gözlemlenmiştir.[1,2] Meme kanseri taramalarının yaygınlaşması, saptanabilen non-palpabl meme lezyonlarının sayısında belirgin bir artışı da beraberinde getirmiştir. Meme görüntülemesinde son 20 yılda meydana gelen olumlu gelişmeler de bu artışa önemli katkıda bulunmuştur.

Yaşanan bu değişim ile birlikte olası benign-malign ancak elle hissedilemeyen lezyonların sayısı belirgin şekilde artmıştır. Buna bağlı olarak uygulanan meme biyopsi sayılarında önemli artışlar olmuştur. ABD verilerine göre mamografi bulguları nedeniyle uygulanan biyopsi sayısı yılda 500 bin ila 1 milyon'dur. Ancak uygulanan biyopsilerin patolojik neticelerine bakıldığında %60-90'nın benign değişiklikler olduğu görülmüştür.[3] Erken evre meme kanserini saptamak amacıyla yapılan bu girişimlerin sayısı halen artış göstermektedir. Bu sonuçlar "açık biyopsilerin" radyolog ve cerrahlar tarafından da sorgulanmasına neden olmuştur. Hastalara kolay uygulanabilir ve daha az invaziv olan seçenekler aranmaya başlanmıştır. Görüntüleme rehberliğinde biyopsiler bu süreç içerisinde ortaya çıkmıştır.

Non-palpabl lezyonlara yönelik radyolojik işaretleme yardımı ile yapılan cerrahi meme biyopsileri cerrahlar tarafından (genellikle) "kolay-küçük" girişimler olarak nitelendirilir. Bu girişimlere bağlı oluşan komplikasyon oranları düşük olmakla birlikte olumsuz tarafları da mevcuttur. Her şeyden önce cerrahi girişim çeşitli hazırlıklar gerektiren, invaziv ve çift kör bir tanı yöntemidir. Hastalar üzerinde az ya da çok psikolojik travmalara yol açabilmektedir. Tanı elde etmek amacıyla örneklenen doku (özellikle benign lezyonlarda) gereğinden fazla olabilmektedir. Kozmetik olumsuzluklar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca şüpheli lezyonun çapı küçüldükçe istenilen alanın çıkarılması zorlaşmaktadır.

Radyolog cephesinden bakıldığında ise; giderek daha küçük ve zor lezyonların gelişen mamografi tekniği ile daha fazla sayıda saptanabilir hale gelmesi radyologları cerrahi biyopsi-takip ikilemi içerisine sokmaktadır. Takip edilmek için uygun olası benign lezyonlara ait çeşitli özellikler belirlenmiş olmakla birlikte, bunları kategorize etmenin bazen güç olması ve özelleşmiş deneyim (mamografi) gerektirmesi sıkıntılara yol açmaktadır. Radyolojik takibe alınan hastaların yarıya yakınının, takip sürecinden çıktığı da önemli bir başka veridir. Bu tür lezyonlarda malignite ortaya çıkma oranı da oldukça düşüktür (1/200).[4]

Stereotaktik biyopsi, bu noktada takip ile cerrahi biyopsi'ye alternatif bir yol olarak ortaya çıkmıştır.

Stereotaktik Meme Biyopsisi

Görüntüleme rehberliğinde yapılan biyopsilerde lokalizasyon üç tür yöntemle sağlanmaktadır. Bunlar ultrason, manyetik rezonans görüntüleme ya da stereotaktik yöntemdir.

Stereotaksi meme dışında beyin ve sinir sistemi lezyonlarını lokalize etmek amacıyla da kullanılmaktadır.

Yöntem 1990'dan sonra bildirilen başarılı sonuçlar ile daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır.[5,6,7]

Stereotaktik meme biyopsisi, esas olarak, memede mamografi ile görüntülenen ancak ultrasonografi ile saptanamayan lezyonlara uygulanır. Bu grubu büyük oranda mikrokalsifikasyonu bulunan hastalar oluşturmaktadır. Bu tür olgulara önceden yaygın olarak telle işaretleme ile açık biyopsi yapılmaktaydı. Stereotaktik biyopsi endikasyon grubunu daha az oranda da yapısal distorsiyonlar ve bazı küçük kitleler oluşturur. Yöntemin avantaj ve dezavantajları Tablo 35-1'de sunulmuştur.

Teknik

Mamografi rehberliğinde yapılan meme biyopsisi ilk defa 1980'lerde İsveç'ten bildirilmiştir. İlk uygulamalarda

Tablo 35-1: Stereotaksik Biyopsinin Avantaj ve Dezavantajları.

Stereotaksik Biyopsi	Avantajlar	Dezavantajlar
	Ucuz	Özel ekipman-cihaz gerektirir
	Kolay uygulanabilir	Öğrenme eğrisi tamamlanmalıdır
	Özel hazırlık gerektirmez	Çok derin ve yüzeyel lezyonlarda başarı şansı düşük
	Meme dokusunda minimal hasar ve skar oluşumu	Kilolu hastalara uygulanamaz
	Küçük çaplı kitleler-kistler total olarak eksize edilebilir	Yüksek riskli lezyon saptanmışsa cerrahi biyopsi yapılmalıdır
	Meme kozmetiğini bozmaz	
	Minimal invaziv	
	Hastaların %97'sine uygulanabilir	
	Yanlış negatiflik oranı düşük	

hastaların mamografi ünitesi içerisinde çeşitli açılardan elde edilen görüntüleri ile lezyon 2 mm'lik bir yanılma payı ile saptanarak lezyon bölgesine ince iğne ile girilmekte ve basit aspirasyon uygulanmaktaydı.

Güncel uygulama ise gelişen görüntüleme yöntemleri ve biyopsi üniteleri sayesinde artık değişmiştir.

Günümüz uygulamasında öncelikle her üç düzlemde (kranio-kaudal, medio-lateral oblik ve medio-lateral) mamografik görüntüler alınarak hedef lezyon lokalize edilir. Özellikle kranio-kaudal görüntü, giriş yerini belirlemede önemlidir. Bu görüntüler yardımı ile lezyonun x ve y koordinatları belirlenir. Son olarak her iki yönde 15°'lik açı ile stereotaktik görüntüler elde edilerek lezyonun derinliğini belirleyen z koordinatı saptanır. Kullanılan bilgisayar yazılımı ile, cilt üzerinde biyopsi iğnesinin giriş (hedef) yeri belirlenir. Cilt üzerinde bisturi ile küçük bir kesi yapılır ve biyopsi probu buradan girilerek ateşlenir.

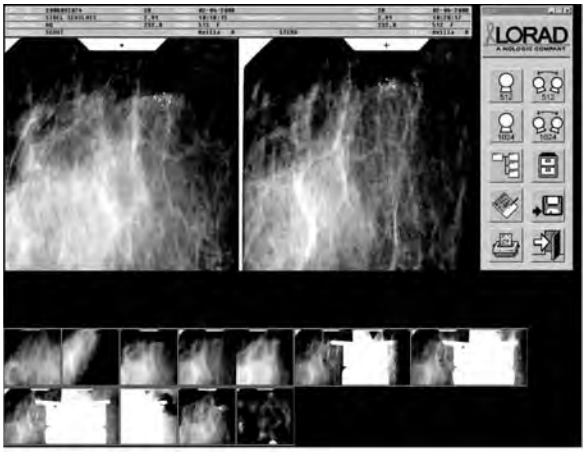
Kullanılan ilk stereotaktik rehber ekipmanları ayakta uygulanan standart mamografi ünitelerine uygun dizayn edilmişlerdi. Girişim sırasında özellikle dikey konumda yapılan bu uygulamalarda sürenin uzamasıyla vazovagal reaksiyonlar ortaya çıkabilmekteydi. Hastanın hareket etmesi ve konforsuzluğu gibi nedenler işlemin başarısını azaltıyordu.

Günümüzde ise tamamen bu işlem için özel dizayn edilen yüz aşağı (prone) pozisyonlu masaları olan üniteler geliştirilmiştir. Görüntüler dijitaldir ve daha kısa sürede, daha kaliteli olarak elde edilmektedir. Yatay konumda rehberlik yapan ünitelerde yüz aşağı yatan hastanın memesi, masada bulunan delikten çıkartılarak düşey konumda olması sağlanır. Bu pozisyonda hastanın memesi sıkıştırılarak girişim öncesi lateral veya kranio-kaudal görüntüleri alınmaktadır (Resim 35-1, 35-2).

Vazovagal reaksiyonlar prone poziyonlu ünitelerde daha az görülmektedir. Ayrıca hastanın işlemi direkt olarak görmemesi, psikolojik bir rahatlık sağlamaktadır.[8] Olumsuz yanı ise, bu ünitede çalışma için daha geniş bir alana ihtiyaç duyulması ve maliyetinin daha yüksek olmasıdır.[9]

Resim 35-1: Stereotaksik biyopsi ünitesi (LORAD Hologic, Inc. Bedford, MA,USA), Ege Üniveristesi Radyoloji AD Mamografi Ünitesi. Prof. Dr. Ayşenur Oktay'ın izni ile.

Lezyon hedeflendikten sonra biyopsi işlemi için farklı yöntemler kullanılabilmektedir. Bunlar ince iğne aspirasyonu (STİİB), kor biyopsi (STCB) ve son dönemlerde daha sık kullanılmaya başlanan vakum destekli biyopsi



Resim 35-2 Biyopsi öncesi elde edilen stereotaktik mamografi görüntüleri. Ege Üniveristesi Radyoloji AD Mamografi Ünitesi. Prof. Dr. Ayşenur Oktay'ın izni ile.

(VAB) yöntemleridir. Bu girişim yöntemleri ultrason ve MR gibi diğer cihazlarla da kullanılmaktadır.

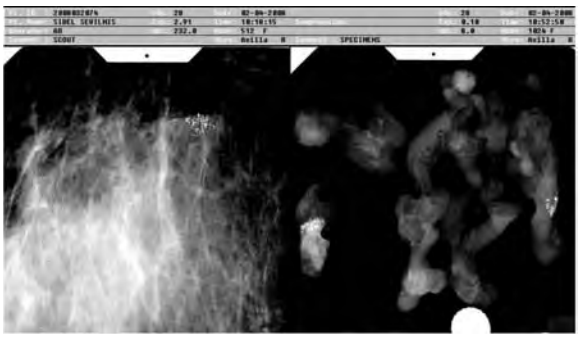
Girişim öncesi özel bir hazırlık genellikle gerekmemektedir. Girişime başlanmadan hastanın kanama bozukluğu yönünden anamnezi alınmalı ve kullanıyor ise antikoagülan ilaçlar belirli bir müddet öncesinden kesilmelidir. Girişim yapılacak bölge antiseptik solüsyon ile temizlendikten sonra lokal anestezi uygulanır. Lokal anestezik adrenalin ile kombine edilebilir. İşlem süresi yaklaşık 30-60 dakikadır. Bu süre cerrahi biyopsinin süresi ile yaklaşık aynıdır.

STİİB tek başına uygulanır ise; şüpheli lezyonda birden fazla nokta hedeflenir (1 ila 3 arasında). Hedeflenen noktalardan tek tek girilerek örnekler alınır. Kullanılan iğne 20-23 gauge (G) çapındadır. Her bir girişte lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak 3 ila 10 doku örneği elde edilerek yetersiz doku elde etme riski azaltılmaya çalışılır. Bu yöntem ile 10 mm ve daha küçük lezyonlardan doku örneği elde edilebilir.[10] Bu çaptaki lezyonlara yapılan girişimlerde kistler ile karşılaşılması olasıdır. Yöntemin yoğun olarak kullanıldığı merkezlerde görüntülemelerde saptanan 1cm ve küçük çaptaki kitlelerin önemli bir kısmının küçük kistler olduğu görülmüştür. Bu kistlerin aspire edilmesi ile aynı seansta kanser kuşkusunun ortadan kaldırılabilmesi stereotaktik biyopsinin önemli bir avantajıdır. Yetersiz aspirasyon, özellikle mikrokalsifikasyonu olan hastalarda karşılaşılabilen ve yöntemin başarısını azaltan bir problemdir.[11] İğne biyopsisinin kullanımı günümüzde giderek azalmıştır.

STCB'de ise genellikle otomatik biyopsi tabancaları kullanılmaktadır. İğne çapı 14G olup, alınan örnek uzunluğu 1,5–1,9 cm'dir. Benzer şekilde yine lezyonun farklı noktalarından girilir. Her bir örneklemeden sonra biyopsi bölgesine kısa süreli kompresyon uygulanır. Kanama meydana gelirse de genellikle birkaç dakika uygulanan baskı ile durur. İşlem bitiminde standart olarak, kanama olmasa bile birkaç dakika baskı yapılır.

Tarif edilen iki örnekleme yöntemi çeşitli merkezlerde tek başına ya da kombine şekilde uygulanabilmektedir.

Vakum destekli biyopsi düzenekleri kor biyopsi tekniğinin eksik kaldığı yönleri gidermek amacıyla 1995 yılında geliştirilmiştir.[12] Bu yöntemde 9-14G iğne kullanılmaktadır. İğne, yine görüntüler yardımı ile kitleye dek ilerletilir. İğnenin ucunda bulunan açıklıktan negatif basınç oluşturularak çevre doku emilir. İğne çeperinde bulunan bıçak dokuyu keser ve örnek doku biyopsi haznesine alınır. İğne ucunda bulunan açıklık farklı yönlere döndürülerek lezyon komşuluğundaki dokulardan da örnekleme yapılabilmesi bu yöntem ile mümkündür. Genellikle 12 örnek alınması tanı doğruluğu için yeterli kabul edilmektedir[13] Diğer yöntemlere benzer şekilde spesimen radyografileri elde edilir. Bu görüntülerde hedeflenmiş olan şüpheli kalsifikasyonların görülmesi doğru tanıya ulaşmada önemlidir (Resim 35-3). Bu yöntemle çıkartılan doku miktarı diğer yöntemlere göre fazladır. Çok büyük olmayan kitlelerin total olarak eksizyonu dahi yapılabilir. Bu amaçla yapılan girişimlerde iğne çapı 7-8G'a kadar arttırılabilir.[14] İğne içerisinden lezyon yerine işaretleyici bırakılabilir. Özellikle biyopsi sonrası tamamen kaybolan lezyonlar için işaretleyici bırakılması, sonraki takip ve tedavi aşamaları için önem taşımaktadır. Kanama veya ağrı gelişmesi durumunda iğne vasıtasıyla hematom aspire edilebileceği gibi lokal anestezi ve vazokonstrüktör ilaçlar verilebilir.[15]



Resim 35-3: Biyopsi piyesi mamogramlarında kalsifikasyonlar. Ege Üniveristesi Radyoloji AD Mamografi Ünitesi. Prof. Dr. Ayşenur Oktay'ın izni ile.

Yöntemin Avantajları-Dezavantajları ve Zayıf Noktaları

Stereotaktik biyopsi yönteminin başarısı açık biyopside elde edilen sonuçlarla mukayese edilerek değerlendirilmektedir. Açık biyopsi ile karşılaştırıldığında görüntüleme rehberliğinde yapılan biyopsinin duyarlılık ve özgüllüğü benzerdir. Görüntü rehberliğinde yapılan diğer biyopsi yöntemlerine (US, MR) benzer şekilde stereotaktik biyopsi; cerrahi biyopsi ile karşılaştırıldığında daha kolay uygulanabilir, daha az invaziv ve ucuzdur. Özellikle mikrokalsifikasyonu olan hastalarda VAB ile kombine edildiğinde iyi sonuçlar elde edilmektedir.

Yönteme bağlı başlıca komplikasyonlar kanama, hematom oluşumu ve ağrı-rahatsızlık hissidir.

Stereotaktik biyopside insizyonlar dikişe ihtiyaç duyulmayacak kadar küçüktür. Girişim sonrasında memenin doğal görünümü (kozmetiği) açık biyopsiye göre çok daha az etkilenir. Alınan doku parçaları sonrasında meme içerisinde yapısal bozukluk- skar oluşumu da yine çok azdır. Bu durum özellikle takip edilecek hastalarda önem kazanır. VAB yapılan hastalarda skar oluşumu % 2 oranında saptanmıştır.[16]

Biyopsiye bağlı rahatsızlık hissi ve ağrının değerlendirildiği çalışmalarda yöntemler (ince iğne, kor, vakum) arasında bir üstünlük olmadığı saptanmıştır.[17]

Çok posteriorda ya da cilde yakın lezyonlarda stereotaktik biyopsi başarısız olabilmektedir. (%2,6).[18] Ayrıca çok kilolu (>130 kg) hastalar biyopsi masasına sığmama-

ları nedeniyle bu yöntem için uygun değildir.[19]

Literatürde stereotaktik biyopside kullanılan farklı yöntemlerin karşılaştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalara bakıldığında genellikle lokalizasyon yöntemlerinin, biyopsi düzeneklerinin, iğne kalınlıklarının ve alınan örnek sayılarının farklı olduğu görülmektedir. Ancak yöntemin başarısını değerlendirmek amacıyla kullanılan ortak ölçüt yanlış negatiflik oranıdır. Bilindiği gibi hiçbir biyopsi yöntemi %100 doğruluk oranına sahip değildir. Bu nedenle herhangi bir yöntemin doğruluk oranını belirleyen en önemli ölçüt "yanlış negatiflik" oranıdır. Literatürdeki yayınlara bakıldığında ikinci bir ölçüt olarak "histolojik tanıda yetersizlik" değerinin de kullanıldığı görülmektedir. Buradaki yanlış negatifliği açıklayacak olursak; aynı biyopsi bölgesinden alınan doku örneklerinde benign olarak saptanan bir lezyonun açık biyopsi veya takipte malign olduğunun ortaya konmasıdır. Histolojik tanı yetersizliği olarak tanımlanan durum ise, alınan doku örneğinde duktal karsinoma in-situ (DCİS) ya da atipik duktal hiperplazi (ADH) saptanan lezyonlarda açık biyopsi sonucunda invaziv kanser odağı görülmesidir.

Zuiani ve ark.'nın yaptığı çalışmada (n=78) stereotaktik VAB yöntemi ile elde ettikleri sonuçlarda yanlış negatifliği %1.3, histolojik tanı yetersizliğini invaziv tümörlerde %10.5, mikroinvaziv tümörlerde %7.9 ve yanlış pozitifliği sıfır bulmuşlardır.[20]

Yapılan stereotaktik biyopsi sonucu yüksek riskli lezyon saptanan hastalara temiz sınırları sağlayacak şekilde açık cerrahi biyopsi uygulanması gerektiği konusunda literatürde görüş birliği mevcuttur.[21-26] Başta atipik duktal hiperplazi olmak üzere bu sınıfa giren lezyonlar tabloda belirtilmiştir (Tablo 35-2). Biyopsi sonucu malign gelen hastalara hastanın durumu ve hastalığının evresine göre cerrahi ya da diğer tedaviler planlanır.

Bu gelişmeler özellikle cerrahların tanı ve tedavi aşamasındaki rolünü azalttığı şeklinde yorumlanmıştır. Ancak güncel uygulamada altın standart, stereotaktik biyopsi uygulanacak olguların genel cerrah, radyolog ve patolog'un bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilerek, her hasta için en uygun yöntemin seçilmesidir. Şu anda tartışılan, ancak yakın gelecekte tedavi seçenekleri arasında yerini alması beklenen "stereotaktik perkutan tümör eksizyonu ya da ablasyonları" ile ilgili henüz sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.[27-28]

Tablo 35-2: Memede Yüksek Riskli Lezyonlar.

Atipik Duktal Hiperplazi (ADH)	Non Atipik Duktal Hiperplazi
	* Lobüler neoplazi - Atipik lobüler hiperplazi - Lobüler karsinoma in-situ * Radyal skar * Filloid tümör * Papilloma * Mukosel benzeri lezyon * Atipi içeren non-malign lezyonlar

KAYNAKLAR

1. Cady B, Stone MD, Schuler JF. et al. The new era in breast cancer: Invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographlc screening. Arch Surg. 1996;131:301-308.
2. Yim JH, Barton P, Weber B, et al. Mammographically detected breast cancer-benefits of stereotactic cores versus wire localization biopsy. Ann Surg. 1996;223:688-700
3. Morrow M, When can stereotactic core biopsy replace excisional biopsy? A clinical perspective. Breast Cancer Res Treat. 1995;36:1-9
4. Sickles EA, Periodic mammographic follow-up od probably benign lesions: Results in 3,184 consecutive cases. Radiology 1991;179:463-468
5. Gent HJ, Sprenger E, Dowlatshahi K. Stereotaxic needle localization and cytological diagnosis of occult breast lesions. Ann Surg 1986:204:580-4
6. Dowlatshahi K, Jokich PM, Schmidt R ve ark. Cytologic diagnosis of occult breast lesions using stereotaxic needle aspiration. A preliminary report. Arch Surg 1987;122:1343-6
7. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE ve ark. Stereotatactic breast biopsy with a biopsy gun. Radiology 1990;176:741-7
8. Liberman L, Percutaneous image-guided core biopsy. Radiol Clin North Am 2006;40:483-500
9. O'Flynn EAM, Wilson ARM, Michell MJ Image-gıided breast biopsy: state-of-the-art Clinical Radiology 2010 65;259-270
10. Schmidt R A Stereotactic breast biopsy. CA Cancer J Clin 1994;44;172-191
11. Leifland K, Lagerstedt U, Svane G 2003 Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 nonpalpable breast lesions. Acta Radiol 44:387-391
12. Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy:improved tissue harvesting with Mammotome. Am Surg 1996,62 738-744
13. Lomoschitz FM, Helbich TH, Rudas M et al (2004) Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. Radiology 232:897–903
14. O'Flynn EAM, Wilson ARM, Michell MJ Image-gıided breast biopsy: state-of-the-art Clinical Radiology 2010 65;259-270
15. Semiz Oysu A, Kaya H, Güllüoğlu B, Arıbal E, Meme lezyonlarında US kılavuzluğunda vakum destekli biyopsi (mamotom) ve "tru-cut" biyopsi yöntemlerinin karşılaştırılması. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2004 10:44-47
16. Yazici B, Sever AR, Mills P Scar formation after stereotactic vacuum-assisted core biopsy of benign breast lesions. Clin Radiol 2006;61:619-24
17. Denton RE, Ryan S, Beaconfield T, Michell MJ. Image –guided breast biopsy: analysis of pain and discomfort related to technique. Breast 1999;8:257-60

18. Tonegutti M, Girardi V, Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 268 nonpalpable lesions. Radiol med 2008 113:65-75
19. Jackman RJ, Marzoni FA, Rosenberg J, False –Negative Diagnoses at Stereotactic Vacuum-Assisted Needle Breast Biopsy: Long Term Follow-Up of 1280 Lesions and Review of the Literature AJR 2009;192:341-351
20. Zuiani C. Mazzarella F, Londero V, Linda A ve ark., Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: results, follow-up and correlation with radiological suspicion Radiol med (2007) 112:304–317
21. Jackman RJ,Birdwell RL, Ikeda DM. Atypical ductal hyperplasia:can some lesions be defined as probably benign after stereotactic 11-gauge vacuum asisted biopsy,eliminating the recommendation for surgical excision? Radiology 2002;224;548-554
22. Brem L, Lechner MC, Jackman RJ ve ark. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy:variables associated with carcinoma at surgical excision. AJR 2008 190;637-641
23. Becker L, Trop I, David J ve ark. Management of radial scars found at percutaneous breast biopsy. Can Assoc Radiol J 2006 57:72-78
24. Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW,O'Doherty A, O'Higgins N, Hill AD. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm.Surgery 2006; 140:779–784
25. Carder PJ, Murphy CE, Liston JC. Surgical excision is warranted following a core biopsy diagnosis of mucocoele-like lesion of the breast. Histopathology 2004; 45:148–154
26. Bonnett M, Wallis T, Rossmann M, et al. Histopathologic analysis of atypical lesions in imageguided core breast biopsies. Mod Pathol 2003; 16:154–160
27. Dowlatashahi K, Fan M, Shekarloo M, ve ark. Stereotaxic intersitial laser therapy of early stage breast cancer. Breast J 1996;2:304-11
28. Dowlatshahi K, Dieschbourg J. Shift in the surgical treatment of non-palpable breast cancer:tactil to visual. Breast Cancer Online 2006;9

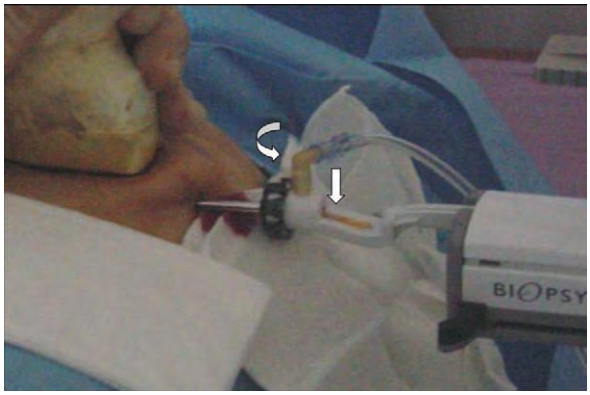
Bölüm 36 Vakum Biyopsisi

Dr. Erkin Arıbal

İğne ile yapılan meme biyopsisi son 20 yıl içinde ince iğne aspirasyon biyopsisinden (İİAB) kesici iğne biyopsisine (KİB) geçiş göstermiştir. Kesici iğne biyopsisi İİAB ye göre birçok avantaj sağlamaktadır. Bunların başında da tanının histopatolojik olarak konabilmesi gelmektedir. Ancak son 20 yılda tüm dünyada mamografi taramasının yaygınlaşması ile erken dönem lezyonlar daha fazla yakalanmaya başlanmış ve atipik duktal hiperplazi (ADH), duktal karsinoma insitu (DKİS) gibi ayırımı ve tanısı güç olan lezyonlar daha sık görülür olmuştur. Bu tip lezyonlarda genel olarak kullanılan 14G tru-cut iğneler ile alınan örneklerden kesin tanı her zaman konamamakta ve daha geniş örneklemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle mamografi ile saptanan kalsifikasyon kümelerinin biyopsisi zor olmakta ve bu lezyonlara tel işaretleme sonrası eksizyonel biyopsi yapılmaktadır. Daha az invaziv bir yöntem ile daha çok örnekleme alınması için yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmuş ve 90'lı yılların sonlarına doğru vakum aspirasyon biyopsi (VAB) yöntemi geliştirilmiştir.

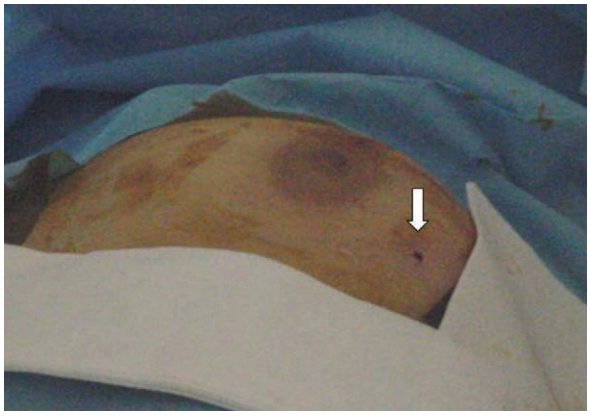
Teknik

Vakum aspirasyon biyopsisi bir çeşit kesici iğne biyopsi yöntemidir. İğne yapısı tru-cut iğnesine çok benzer ancak ondan farklı olarak iğne, bir vakum aspirasyon sistemine bağlıdır. Vakum aspirasyon sayesinde iğne açık iken vakum yapılarak, biyopsi yapılacak doku iğnenin iç haznesine çekilir ve kesici rot ile iğne içine çekilen doku kesildikten sonra, alınan parça iğne içinden dışarı aspire edilir (Resim 36-1). Bu sayede tek kez lezyon içine yerleştirilen iğne ile birden fazla parça alınması sağlanmaktadır. Tru-cut biyopside ise lezyon içine her örnekleme için ayrı ayrı girmek gerekmektedir. Bu şekilde birden fazla giriş yapılması gerektiğinden ardışık örnekleme yapılamamakta her girişde lezyonun farklı bir bölgesinden örnekleme yapılmaktadır. Vakum aspirasyon biyopside ise tek kez yerleştirme sonrası iğne lezyon içinde saat veya saat tersi yönde yavaş yavaş döndürülerek ardışık olarak örnekleme yapılabilmekte ve 360 derece tur yapılarak silindir şeklindeki bir alanın ardışık olarak biyopsisi mümkün olmaktadır. Küçük bir cilt insizyonu ve lokal anestezi ile işlem yapılabilmektedir ve insizyona dikiş gerekmemektedir (Resim 36-2).



Resim 36-1: US eşliğinde VAB uygulanımı. Küçük bir kesiden girilerek parça alınmaya pbaşlanmı. Ok: dışarı aspire edilen kesilmiş parça. Eğri Ok: Aspirasyon tüpü.

Vakum eşlikli biyopsi ilk olarak 1995 yılında kullanılmaya başlandı.[1] İlk iğneler 14G kalınlıkta tasarlandı. An-



Resim 36-2: VAB işlemi sonrası insizyon izleniyor.

Tablo 36-1: VAB için İğne Büyüklüğüne Göre Alınan Örneklerin Ağırlıklarının Karşılaştırması

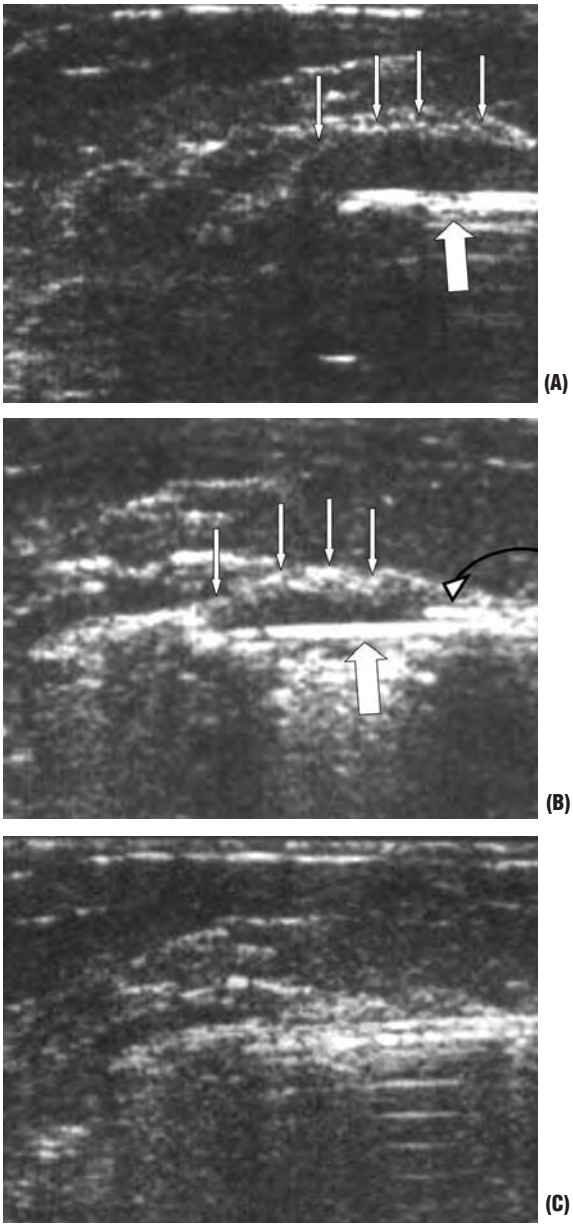
İğne Kalılığı	Alınan Örnek
14G Kesici	17 mg
14G VAB	35 mg
11G VAB	100 mg
7G VAB	250 mg

cak daha geniş materyal alınabilmesi için daha sonra 11, 9, 8 ve 7G iğneler üretilidi. İğne kalınlaştıkça daha geniş alanın daha az örnekleme ile biyopsisi mümkün olabilmektedir (Tablo 36-1). Özellikle ADH ve DKİS gibi geniş örnekleme gerektiren lezyonlarda bu tip biyopsiler önem kazanmaktadır.[2] VAB kesici biyopsilere göre daha geniş örnekleme yapabildiği gibi tanı yetersizliği ve eksik tanı da daha az görülmektedir.[2-4] Vakum sayesinde işlem sırasında kanama olduğunda kan aspire edilebilmekte ve hematom önlenebilmektedir.[5]

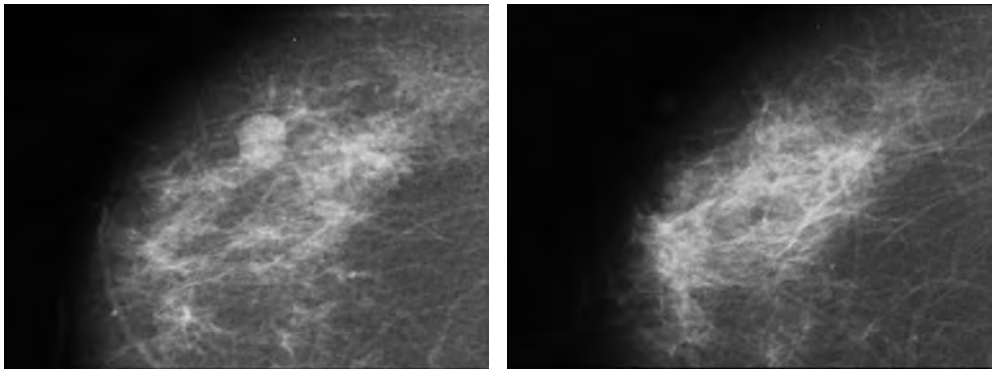
İşlem her tip görüntüleme yöntemi eşliğinde yapılabilmektedir. En kolay uygulama US eşliğinde yapılmaktadır (Resim 36-1). Stereotaksik yöntem gerektiğinde ise VAB için özel biyopsi masası gerekmektedir. İşlem için kullanılan biyopsi masaları iki tiptir. Kendi ayrı dijital stereotaksik görüntüleme sistemi olan pron masa sadece bu işlem için kullanılmaktadır. Hasta pron olarak yatar ve masa üstünde bulanan delikten meme aşağı doğru sarkıtılarak biyopsi gerçekleştirilir. Hasta yatarken işlemi ve cihazı görmez. Ancak mamografi sisteminden tamamen bağımsız olan bu sistemin ayrı olarak alınması gerekmektedir. Bu nedenle maliyeti yüksektir. Bunun yanında dijital mamografi sistemine uyarlanabilen oturarak veya dekübit yatan masa şeklinde farklı uygulamalar mevcuttur. Dekübid masada hasta yan yatarak normal günlük kullanılan mamografi sistemine özel bir aparat eklenerek stereotaksi yapılır. Bu sistemde hasta yatış pozisyonu daha rahatsız olarak bildirilmektedir ve hasta işlem sırasında yapılan işlemi görür, bu nedenle daha fazla endişe veren bir sistem olarak bilinmektedir. Özellikle oturarak yapılan sistemde vazovagal reaksiyon oranı daha sık bildirilmiştir.6 Ancak başarı açısından iki yöntem arasında belirgin fark bildirilmemektedir.[6] Bu konu ile ilgili detay bir önceki bölümde bulunmaktadır.

MR incelemelerin meme radyolojisinde kullanımının artması ile mamografi ve US ile izlenmeyen ancak MR ile saptanan yeni lezyonlar bulunmaya başlanmıştır. Bu tip lezyonlarda, lezyon MR ile görülebildiğinden tek rehber yöntem MR gibi görünmektedir. Ancak MR sonrası tekrar lezyona yönelik yapılan US incelmelerinde biyopsi yeri olguların bir kısmında lokalize edilebilmektedir.[7-8] Bununla birlikte tekrar US kontrolde saptanamayan lezyonlara MR eşliğinde biyopsi yapılmalıdır. MR eşliğinde biyopsi pahalı ve zor bir tekniktir. US de lezyon izlenmemesi MR eşliğinde biyopsi endikasyonunu kaldırmaz, aksine bu tip olgularda malignite izlenebildiği bildirilmektedir.[9]

VAB kesici biyopsi kullanımından sonra kolay öğrenilebilmektedir. Biyopside en önemli kısım iğnenin doğru lokalize edilebilmesidir. Bunun için de kullanılan rehber yönteme hakim olmak gerekir. US rehberliğinde genelde kitlelere biyopsi yapılmaktadır. Burada iğne yerleştirilirken iğnenin biyopsi alan oyuk kısmının kitle altına gelmesi önerilmektedir. Böylece kitle iğne üstünde kalır ve yerçekiminin de etkisi ile kitleyi parça parça çıkarmak daha kolay olabilir. Fibroadenom gibi kitlelerde bu teknikle 2cm ye kadar kitlenin tamamı ile çıkarılması mümkün olabilmektedir (Resim 36-3, 36-4).[10-11] Stereotaksi reh-



Resim 36-3A,B,C: (A) İğne (*kalın ok*) kitle (*ince oklar*) altına yerleştirilmiş. **(B)** İğne (*kalın ok*) içindeki kesici rot (*eğri ok*) kesme işlemine başlamış. İnce oklar kiteyi gösteriyor kitle küçülmeye başlamış **(C)** Kitle tamamen kaybolmuş.

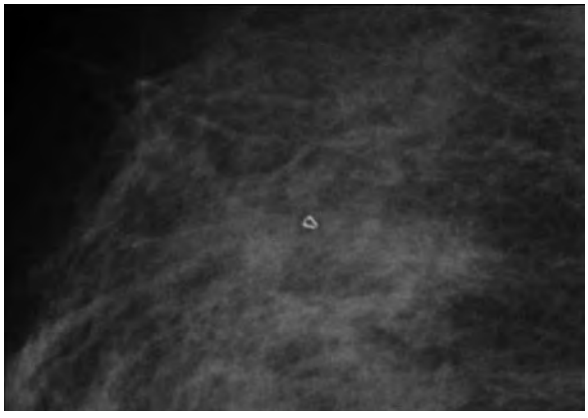


Resim 36-4: (A) Kitle 1.6 cm çapında fibroadenom. **(B)** VAB sonrası kitle tamamen kaybolmuş.

berliğinde yapılan biyopsiler ise genelde mikrokalsifikasyon kümelerine yapılmaktadır. Burada iğne kalsifikasyon ilişkisi stereotaksik görüntülerle kontrol edilmeli ve işlem öncesi kalsifikasyona yerleştiği görüldükten sonra parça alımına başlanmalıdır. İşlem bittikten sonra kontrol görüntü ve örnekleme radyografisi alınmalıdır.12 Özellikle küçük kalsifikasyon alanlarında işlem sonrası kalsifikasyon kalmayacağı için işlem yapılan bölgeye işaret amacı ile klip bırakılması gerekmektedir (Resim 36-5). Eğer biyopsi sonucu malignite gelir ise cerrahiye rehberlik amacı ile klip bırakılması önemlidir. Klip bırakıldıktan ve işlem bittikten sonra 2 ayrı planda (CC ve ML) görüntü alınarak klibin yeri belirlenmelidir.[12] Nadir de olsa klip yer değiştirebilmektedir. Hastaya cerrahi kararı verildiğine 2 planda yeni görüntüler alınmalı ve karşılaştırma yapılmalıdır.[12] Vakum aspirasyon biyopsisini öğrenmek için 15 biyopsinin yeterli olabildiği bildirilmiştir.[13]

Endikasyonlar:

Mikrokalsifikasyon kümeleri
Papillomlar
Kompleks sklerozan lezyonlar
Radyolojik histopatolojik korelasyon olmayan kesici iğne biyopsileri sonrası cerrahiye alternatif 14
BI-RADS kategori 3 lezyonlarda karar verilemeyen olgular[15]



Resim 36-5: Kalsifikasyonlar tamamen alındıktan sonra klip yerleştirilmiş.

Terapötik Amaçlı Uygulamalar: Fibroadenomlar ve papillomlarda terapötik amaçla biyopsi yapılabilir.[16] Özellikle FA ların çıkartılmasında cerrahiye alternatif olarak başarıyla kullanılabilmektedir.11 March ve ark. Histopatolojik korelasyonda 1.2 cm'ye kadar olan lezyonların %88'ini 11G iğne ile tam olarak başarı ile çıkardıklarını bildirmişlerdir.[10] Ancak bu tip lezyonlarda rekürrens olabileceği bildirilmektedir. Bildirilen rekürrens oranı %15 kadar olabilmektedir.[17-18] Geniş kompleks apselerde de VAB apseyi boşaltma amacı ile kullanılabilmektedir.[5] Terapötik amaçlı kullanım sadece benign kitlelerde uygulanmalı, ADH gibi lezyonlarda eksik tanı olabileceğinden tek başına VAB'ın yeterli olmayacağı akılda tutulmalıdır.[19-20] Özellikle mikrokalsifikasyon olan olgularda ve insitu tanısı almış olgularda mikrokalsifikasyon alanı tamamen temizlenmiş olsa bile geride rezidü tümör kalma olasılığı %70'e kadar bildirilmektedir, bu nedenle bu tip olgularda tedavi amaçlı VAB uygulanmamalıdır.[19]

VAB Yeri ve Değeri

VAB'ın 14G kesici iğneye göre en büyük avantajı eksik tanı ve yanlış negatiflik oranının daha az olmasıdır. Stereotaksik uygulamada yanlış negatiflik %1.3-3.3 oranında ve eksik tanı ise %11.8-28.6 oranında bildirilmektedir.[16,21] Ultrasonografi eşliğinde yapılan biyopsilerde ise bu değerler sırası ile %0.6-5.2 ve %0-36 olarak bildirilmektedir.[22-25] Kesici iğne biyopsisi ile eksik tanı oranları daha yüksek bildirilmekte olup %20-56 arasındadır. Her iki biyopsi yöntemi eksik tanı açısından karşılaştırıldığında VAB ile DKİS yerine ADH eksik tanısı %50'den %20'ye düşmekte ve invaziv kanser yerine DKİS eksik tanısı ise %30'dan %10'a düşmektedir.[26] Yu ve arkadaşları,[4] 21 çalışmanın metaanalizinde VAB için duyarlılığı, %98.1; özgüllüğü, %99.9; positive likelihood oranını (PLR), 93.84; negative likelihood oranını 0.05 bulmuşlar. Aynı çalışmada ADH ve DKİS için eksik tanı oranlarını %20.9 ve %11.2 olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 22 çalışmanın analizi yapılmış ve 14G tru-cut ile 11G VAB karşılaştırması değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ADH ve DKİS için eksik

tanı oranı 11G iğne ile %16 ve %11; 14G tru-cut iğne ile %40 ve %15 olarak bulunmuştur.[2]

VAB kolay uygulanabilen bir yöntemdir ve ciddi komplikasyonlara neden olmaz. En sık bildirilen komplikasyon hematomdur.[27-29] Hematom, işlem sonrası iyi basınç ugulanması ve sıkı bandaj ile engellenebilmektedir. Ekimoz ve ağrı da işlem sırasında ve sonrasında izlenebilir. Nadir olarak pseudoanevrizma ve pnömotoraks gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.30 İşlem sırasında vazovagal reaksiyon izlenebilmektedir ancak bu yatar masada belirgin olarak daha azdır.[6]

VAB birçok ara olguda kesin tanı sağladığı ve eksizyonel biyopsi gerekliliğini ortadan kaldırdığı için ilk tercih edilen biyopsi yöntemi olmuştur.[31] Batı ülkelerinde yapılan maliyet etkinlik çalışmalarında maliyet etkin olarak bildirilmektedir.[32] Ancak ülkemizde pahalı bir işlem olarak görülmektedir. Bundaki faktörler de; cihazın ithal olması, yaygın kullanılmıyor olması ve Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) değerlerinin gerçekçi olmamasıdır.[33] Zira SUT'ta eksizyonel biyopsi ücretleri çok düşük olduğundan sadece biyopsi probunun değeri bile işlem ücretinden pahalıya gelmektedir.

Sonuç

Vakum aspirasyon biyopsisi uygulaması kolay ve güvenli bir biyopsi yöntemi olup bazı özel benign olgularda terapötik amaçla kullanılabilmektedir. Malign olgular ve ara olgularda sadece tanı yöntemi olarak kullanılmalıdır. Ülkemizde henüz yaygın olmamasına ve pahalı bir yöntem olarak bilinmesine rağmen, batı ülkelerinde maliyet etkin bir yöntem olarak standart uygulamalar içine girmiştir.

KAYNAKLAR

1. Parker SH, Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. Radiology. 1996;2000:11-20.
2. Hoorntje LE, Peeters PH, Mali WP, Borel Rinkes IH. Vacuum-assisted breast biopsy: a critical review. Eur J Cancer. 2003 Aug;39(12):1676-83.
3. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP. Calcification retrieval at stereotactic, 11-gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. Radiology. 1998;208:251-60.
4. Yu YH, Liang C, Yuan XZ. Diagnostic value of vacuum-assisted breast biopsy for breast carcinoma: a meta-analysis and systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2010;120:469-79.
5. O'Flynn EA, Wilson AR, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. Clin Radiol. 2010;65:259-70.
6. Wunderbaldinger P, Wolf G, Turetschek K, Helbich TH. Comparison of sitting versus prone position for stereotactic large-core breast biopsy in surgically proven lesions. AJR Am J Roentgenol. 2002 May;178:1221-5.
7. Kuhl CK, Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Wardelmann E, Schild HH. MR imaging-guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone. Radiology. 2001;220:31–9.
8. Tozaki M, Yamashiro N, Fukuma E. MR-guided vacuum-assisted breast biopsy using a non-titanium needle. Magn Reson Med Sci. 2007;6:259-64.
9. LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. Radiology. 2003;227:856–61.
10. March DE, Coughlin BF, Barham RB, Goulart RA, Klein SV, Bur ME, Frank JL, Makari-Judson G. Breast masses: removal of all US evidence during biopsy by using a handheld vacuum-assisted device—initial experience. Radiology. 2003 May;227:549-55.
11. Thurley P, Evans A, Hamilton L, James J, Wilson R. Patient satisfaction and efficacy of vacuum-assisted excision biopsy of fibroadenomas. Clin Radiol. 2009;64:381-5.
12. Lehman CD, Shook JE. Position of clip placement after vacuum-assisted breast biopsy: is a unilateral two-view postbiopsy mammogram necessary? Breast J. 2003;9:272-6.
13. Liberman L, Benton CL, Dershaw DD, et al. Learning curve for stereotactic breast biopsy: how many cases are enough? AJR Am J Roentgenol 2001;176:721–7.
14. Kim MJ, Kim EK, Lee JY, et al. Breast lesions with imaging-histologic discordance during US-guided 14G automated core biopsy: can the directional vacuum-assisted removal replace the surgical excision? Initial findings. Eur Radiol 2007;17:2376–83.
15. Abbate F, Bacigalupo L, Latronico A, Trentin C, Penco S, Menna S, Viale G, Cassano E, Bellomi M. Ultrasound-guided vacuum assisted breast biopsy in the assessment of C3 breast lesions by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology: results and costs in comparison with surgery. Breast. 2009;18:73-7.
16. Burak Jr WE, Owens KE, Tighe MB. Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: histologic underestimation of malignant lesions. Arch Surg 2000;135:700–3.
17. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision. Breast J 2008;14:275–8.
18. Bonaventure T, Cormier B, Lebas P, et al. Benign papilloma: is US-guided vacuum-assisted breast biopsy an alternative to surgical biopsy? J Radiol 2007;88:1165–8.
19. Penco S, Rizzo S, Bozzini AC, Latronico A, Menna S, Cassano E, Bellomi M. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy is not a therapeutic procedure even when all mammographically found calcifications are removed: analysis of 4,086 procedures. AJR. 2010;195:1255-60.
20. Cusumano P, Polkowski WP, Liu H, Schulz-Wendtland R, Janssens J. Percutaneous tissue acquisition: a treatment for breast cancer? Vacuum-assisted biopsy devices are not indicated for extended tissue removal. Eur J Cancer Prev. 2008;17:323-30.
21. Lourenco AP, Mainiero MB, Lazarus E, et al. Stereotactic breast biopsy: comparison of histologic underestimation rates with 11- and 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. AJR Am J Roentgenol 2007;189:W275–W279.
22. Simon JR, Kalbhen CL, Cooper RA, et al. Accuracy and complication rates of US-guided vacuum-assisted core breast biopsy: initial results. Radiology 2000;215:694–7.

23. Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Ultrasound-guided, vacuumassisted, percutaneous excision of breast lesions: an accurate technique in the diagnosis of atypical ductal hyperplasia. J Am Coll Surg 2005;201:14–7.
24. Cassano E, Urban LA, Pizzamiglio M, et al. Ultrasound-guided vacuum assisted core breast biopsy: experience with 406 cases. Breast Cancer Res Treat 2007;102:103–10.
25. Pijnappel RM, van den Donk M, Holland R, et al. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. Br J Cancer 2004;90:595–600.
26. Schueller G, Schueller-Weidekamm C, Helbich TH. Accuracy of ultrasound-guided, large core needle breast biopsy. Eur Radiol 2008;18:1761–73.
27. Tagaya N, Nakagawa A, Ishikawa Y, Oyama T, Kubota K. Experience with ultrasonographically guided vacuum-assisted resection of benign breast tumors. Clin Radiol. 2008;63:396-400..
28. Mathew J, Crawford DJ, Lwin M, Barwick C, Gash A. Ultrasound-guided, vacuum-assisted excision in the diagnosis and treatment of clinically benign breast lesions. Ann R Coll Surg Engl. 2007;89:494-6.
29. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Oh KK. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. AJR Am J Roentgenol. 2008;190:202-7.
30. Sohn YM, Kim MJ, Kim Ek, et al. Pseudoaneurysm of the breast during vacuum-assisted removal. J Ultrasound Med 2009;28:967
31. Rovera F, Dionigi G, Marelli M, Ferrari A, Limonta G, Corben AD, Boni L, Piscopo C, De Berardinis V, Dionigi R. Breast cancer diagnosis: the role of stereotactic vacuum-assisted aspiration biopsy. Int J Surg. 2008;6 Suppl 1:S104-8. Epub 2008 Dec 13.
32. Hatmaker AR, Donahue RM, Tarpley JL, Pearson AS. Cost-effective use of breast biopsy techniques in a Veterans health care system. Am J Surg. 2006;192:37-41.
33. http://www.resmi-gazete.org/gundem/duyurular/sgk/——2010-yili-sut-metni.ht

Bölüm 37 Cerrahi Biyopsi

Dr. Şehsuvar Gökgöz

Premenapozal ve postmenapozal dönemde kadınlarda en sık görülen muayene bulgusu memede kitledir. Bunun nedeni, kadınların meme kanseri konusundaki bilgilerinin artması, kendi kendine muayene konusunda bilinçlenmeleri, daha önemlisi kendi meme muayenesini doğru ve düzenli yapan kadınların palpe edilebilen lezyonların birçoğunu kendilerinin bulabilir olmalarıdır. Mamografinin tarama amaçlı yaygın kullanımına bağlı olarak günümüzde, memede histolojik tanı gerektiren palpe edilen veya edilemeyen lezyonların sıklığı da artmıştır.

Meme biyopsisi aşağıdaki 5 yöntemden biriyle yapılır:

1. Cerrahi biyopsi (Eksizyonal ve insizyonal biyopsiler "açık biyopsi")
2. Tel lokalizasyonu ile cerrahi (eksizyonel) biyopsi
3. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)
4. Kesici iğne biyopsisi (KİB)
5. Vakum biyopsi

Minimal invaziv rayolojik tekniklerle yapılan biyopsiler günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Tel lokalizasyonu ile cerrahi (eksizyonel) biyopsi de radyolojik görüntüleme eşliğinde tamamlanmaktadır. Tek başına cerrahi biyopsi (CB) kullanım endikasyonları gün geçtikce azalmaya başlamıştır.

Meme hastalıklarının tanısı için cerrahi biyopsinin endikasyonu oldukça kısıtlıdır. Meme cerrahının fizik muayenesi, bilateral mamografi ve kuşkulu bölgeden yapılan kesici iğne biyopsisi ile benign hastalıklar için %99 prediktif değer bildirmiştir. Fibroepitelyal tümörler, duktal multipl papillamatosiz, intraduktal papillom gibi benign hastalıklar için tanısal amaçlı cerrahi biyopsi endikasyonu yaygın kullanım alanı bulamaz. Benign hastalığın tanısı minimal invaziv yöntemlerle konulduktan sonra cerrahi biyopsi ancak tedavi amacıyla ve/veya eğer tanısal yöntemler arasında uyuşmazlık varsa, hasta yaşı, risk faktörleri ve fizik muayene güvenilirliğinin tekrar irdelenmesi sonrasında yapılabilir.[1]

Genel anlamda değerlendirildiğinde meme biyopsilerinin %70-80 kadarı benign bir tanı ile sonuçlanır. Bir başka değişle, biyopsilerin %70-80 kadarı gereksiz yapılmakta gibidir. Her biyopsi hasta üzerinde bazısı kalıcı olabilen fiziksel ve ruhsal travma yaratır.[7,8,9] Bu nedenle, meme biyopsisi için mümkün olduğu kadar az doku örneklemesi ile nedbe oluşturmayan, memenin estetiğini bozmayan ve aynı zamanda da güvenilir yöntemin seçilmesi gerekliliği bilinmelidir ve çok daha önemlisi; kanser tanısını minimal invaziv teknik ile almış hastalar, cerrahi biyopsi ile alan hastalara göre, tedavi süreçlerinde daha az sayıda cerrahi prosedüre maruz kalmış olmaktadırlar.[2,3]

Yapılan çalışmalar ile stereotaktik kılavuzlu, vakum destekli veya ultrasonografik kılavuzlu KİB tiplerinin her birinin açık cerrahi biyopsiden daha güvenli ve en az açık cerrahi biyopsi kadar duyarlılığa sahip oldukları bildirilmiş ve KİB'in rutin kullanımının desteklenmesi yönünde görüş birliği sağlanmıştır. Radyolojik tanı yöntemleri içinde en yüksek duyarlılığa sahip KİB metodunun, özellikle vakum desteğinin kullanıldığı, stereotaktik kılavuzlu tip olduğu bildirilmiştir. Ultrasonografi rehberliğinde yapılan KİB de oldukça yüksek duyarlılığa sahip olarak raporlanmıştır. Genel olarak, KİB uygulanmış hastalar, başlangıçta açık cerrahi biyopsi ile tanı alan hastalara göre, daha az sayıda cerrahi prosedüre maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle, mevcut kanıtlar doğrultusunda, benzer duyarlılığa ve daha düşük komplikasyon oranına sahip KİB tekniklerinin açık cerrahi biyopsiye tercih edilmesi mantıklı görünmektedir. Eğer lezyondan biyopsi yapmak gerekiyorsa, radyolog en iyi yaklaşıma karar vermelidir, cerrahi biyopsi ise tanısı konmuş veya KİB'in uygun olmadığı olgulara saklanmalıdır.[3]

Meme lezyonlarını değerlendirmede ince ve kalın iğne biyopsileri standart tanı girişimi olmasına rağmen, cerrahi biyopsi (CB) özellikle de palpe edilemeyen lezyonlarda sıklıkla uygulanan cerrahi işlemlerden biridir. Minimal invaziv tanı yöntemi ile yapılan meme biyopsisinin patoloji raporu eğer meme cerrahının yaptığı fizik muayene ve/veya kitlenin radyolojik görüntüsü ile uyumsuz ise cerrahi biyopsi düşünülmelidir.[1,4–6]

Ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknikleri ile saptanan şüpheli veya belirsiz lezyon-

lar, daha önce yapılmış ince iğne aspirasyon sonucu şüpheli veya atipik hücreler olarak raporlanan lezyonlar ve 30 yaş altı genç kadınlarda hızlı büyüyen veya boyutu 2cm den büyük lezyonların mevcudiyetinde, tanısal amaçlı olarak kesici iğne biyopsi veya MRI görüntüleme teknikleri eşliliğinde biyopsi yapılamıyor ise cerrahi biyopsiye yönelebilinir.[3]

Özellikle 35 yaş sonrası hastada çekilen mamografik görüntüler tamamen normal bile olsa, bu yaş grubunda yeni ele gelen bir kitlenin varlığı, tarama mamografisinde yeni bir lezyonun varlığı veya daha önceden radyolog tarafından şüpheli veya belirsiz olarak tanımlanan bir değişikliğin raporlanması durumlarında öncelikle minimal invaziv teknik olan ultrason eşliğinde KİB yapılması tercih edilmelidir, eğer olanak yok veya teknik bir zorluk ile karşılaşılmış ise cerrahi biyopsi yapılabilir.[2,4,5]

Malignite kuşkusunun çok yüksek olduğu ve minimal invaziv biyopsi tekniğinin yetersiz kalabilmiş olduğu bazı olgularda hastanın evrelendirilmesi, prognozunu değerlendirmesi ve uygun tedavi seçimi için cerrahi biyopsinin, değerlendirmeyi yapacak olan patologa daha fazla yardımcı olabilmesi için lumpektomi biçiminde yapılması daha uygun olabilir ve çıkarılan spesmene mutlak oryantasyon sütürleri ilave edilmelidir. Memedeki bazı olgularda şüpheli lezyondan perkütan teknikler yardımı ile biyopsi yapmak mümkün olmayabilir. Örneğin bir lezyon, etrafı atipik hücre kümesiyle çevrili karsinoma merkezine sahip olabilir ve KİB teknikleri ile karsinoma hücreleri içeren alanlardan örnek alınamayabilir. Bu durum eksik değerlendirmelere yol açabileceğinden dolayı görüntüleme tekniklerinin yardımı ile iğne ve tel ile lokalizasyon yapıldıktan sonra cerrahi biyopsi yapılarak lezyonun çoğunluğu veya tamamı örneklenir ve daha önceki eksik değerlendirmeye bağlı tanıdaki sıkıntı giderilmiş olur.

Bu olgular özetlenecek olursa;

1. Memenin arka kısmında, uzak yerleşimli lezyonlar,
2. Meme başına yakın olarak yerleşmiş lezyonlar,
3. Stereotaktik olarak lokalizasyonu zor olan çok küçük kalsifikasyonlar,
4. Meme implantı olan hastalarda tespit edilen özellikle implanta komşu malign şüpheli lezyondan yapılacak perkütan biyopsi sonrası olası komplikasyonlardan kaçınmak için,
5. Kompleks radyolojik lezyonlarda (radial skar gibi) perkütan biyopsi sonucu elde edilen histopatolojik sonuç ve görüntüleme arasında uyumsuzluk olması durumlarında tercih edilebilir.
6. Minimal invaziv yapılan biyopsi teknikleri güvenilir olarak kulanılmaktadır fakat KİB'in patoloji raporunda atipik lobüler hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ tanısı alan hastaların tedavilerinin tamamlanmasında cerrahi biyopsi yapılması gerekmektedir.[1-4,6]

Minimal invaziv biyopsi teknikleri ile karşılaştırıldığında cerrahi biyopsilere ait komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu, onkolojik açıdan hasta takiplerinin sorunlu olabileceği bildirilmiştir. CB'ler sıkılıkla hastaneye yatışı gerektirmeyen işlemlerdir. Ayaktan takip yapıldığı için girişim sonrası gelişen komplikasyonların tespit ve takibinde zorluklar yaşanır. Tanısal amaçlı yapılan CB sonrası gelişecek komplikasyonlar radikal - ikinci müdahaleye kadar geçecek süreyi ve hatta ikinci müdahalede gelişecek komplikasyonları da etkiler.[3]

Cerrahi biyopsi sonrası memede skar dokusu gelişir. Skar dokusunun iyileşmesi, çıkarılan tümöral dokunun büyüklüğüne ve ameliyatın komplikasyonlarına bağlı olarak bazen yıllarca sürebilir; hatta bazen de kalıcı olabilir. Kozmetik olumsuz etkisinden daha da önenmlisi onkolojik açıdan memede eski ameliyatlara bağlı skar dokusu radyolojik değerlendirmeyi güçleştirir çünkü kansere benzer radyolojik görünümler oluşturabilir ya da kanserin atlanmasına yol açabilir.[2]

CB'de yara komplikasyon oranları minimal invaziv biyopsilere göre daha yüksektir. CB'ler temiz yara grubunda yer alır. Temiz yaralarda cerrahi alan enfeksiyon (CAE) riski %3'ten yüksek olmadığı için antibiyotik profilaksisi önerilmez. CB sonucunda meme karsinomu tanısı konulan hastaların cerrahi tedavisi biyopsi komplikasyonları nedeniyle gecikebilir. Aynı şekilde meme kanseri cerrahisi sonrası gelişen yara komplikasyonları da adjuvan tedavi protokollerinin gecikmesine neden olur.[3]

Yapılan çalışmalarda, CB'den sonra bildirilen CA-E'nin oranları %3-11 arasındadır fakat bu veriler temiz yara grubunda beklenen CAE oranlarından yüksektir.[3,10] Yapılan bir retrospektif çalışmada ince iğne aspirasyon biyopsisi ve kor biyopsiyi takiben yapılan meme kanseri cerrahisinde %1.6 oranında CAE saptanırken, bu oran CB'den sonra %6.9 olarak bildirilmiştir ve CB ile oluşan bakteri kolonizasyonunun sekonder cerrahi ile çevreye yayılması enfeksiyon kaynağı olarak düşünülmüştür.[11]

Gelişen yara komplikasyonları adjuvan tedaviyi geciktirir ve bu gecikmenin sağkalım üzerine olumsuz etkilerini araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların raporlarında adjuvan kemoterapinin 30 günden fazla gecikmesinin toplam sağkalımı kısalttığı bildirilmiştir.[12]

Girişim öncesi antibiyotik profilaksisi önerilmese de, girişimden sonra iyi yara bakımı ve takibi yapılmalı, yara pansumanları ihmal edilmemelidir. CAE'nin belirtileri için dikkatli olunmalı ve belirtiler tespit edilir edilmez tedavi başlanmalıdır. Yakın takip ve erken tedavi ile hastaların cerrahi tedavisinin gecikmesi önlenebilir. CB'nin ameliyathane gibi tam steril ortamlarda yapılması CAE oranlarının azalmasına katkı sağlayabilir. CB'den sonra gelişen yara komplikasyonlarında hastaya ve lezyona ait faktörlerden çok işleme ait teknik faktörler etkili gibi görünmektedir. Bu nedenle eksizyonel biyopsiler sırasında gereksiz doku çıkarılmasından kaçınılmalıdır.[3]

Memeye daha önce yapılmış cerrahi biyopsiler meme içi lenfatik drenajı olumsuz yönde etkiler. Sentinel lenf

nodu biyopsisi (SLNB) çalışmalarında, yapılan geniş cerrahi diseksiyonun lenfatik hasara neden olduğu ve bu işlemin uygulanmasının daha güç olabileceği ve yanlış negatif SLNB sonuçları ile karşılaşabileceği gösterilmiştir. Cerrahi biyopsi travması sonrası en az iki hafta beklendikten sonra SLNB işleminin yapılması ile yanlış negatiflik oranının azaltılabileceği bildirilmiştir.[13]

Cerrahi Eksizyon Tekniği

Sedasyonla birlikte lokal anestezi veya laryngeal maske genel anestezisi tercih edilebilir. Memede ele gelen kitle hasta hem oturur hem de yatar pozisyonda işaretlenmelidir. Eğer şartlar uygun ise preop ultrasonografi kullanılarak kitlenin tam üzeri ve izdüşümü de işaretlenebilir. İnsizyon şüpheli kitlenin hemen üzerinden yapılmalıdır Yeterli miktarda meme dokusu çıkarmak hem de iyi bir kozmetik sonuç elde etmek için; santral yerleşimli lezyonlarda, periareolar insizyon, periferik yerleşimli lezyonlarda ise, hastanın meme konturlarına ve Langer çizgilerine bağlı olarak kurvilineer, transvers veya radyal insizyonlar kullanılır.

Perop ultrasonografi kullanma olanağınız var ise probun ucu steril kılıfla sarıldıktan sonra değerlendirme yapılır ve çıkarılacak doku hem emniyetli olur hem de gereksiz fazla doku çıkarılması sonrası kötü kozmezis ile karşılaşma olasılığı azalır.

Palpe edilebilir bir kitle için tanısal amaçlı çok geniş bir cerrahi eksizyon yapılmasına gerek yoktur. Karsinom tanısı olan - lupektomi tarzında rezeksiyon planlanmış olgularda veya biyopsi çok şüpheli bir lezyon için yapıldığında, lezyonun etrafından 0.5-1.0 cm'lik doku çıkartılması önerilir. Cerrahi sınırların patolojik değerlendirmesini güçleştirmemek için tümoral dokuların çevre dokulardan bistüri ile rezeke edilmesi tercih edilmelidir. Spesmen tek bir parça olarak çıkartılmalıdır. Perop ultrasonografi ile spesmenin tekrar değerlendirilmesi tercih edilebilir bir yaklaşım olmaktadır.

Memeden çıkartılan her lezyona şüphe düzeyi ne olursa olsun, oryantasyon işaretleri konmalıdır. Spesmen oryantasyonu için 2.0 ipek sütürler spesmenin lateral kenarına konur ve iki iplik demeti – uzun kesilir, eğer spesmen mamografisi çekilecek ise 2 adet medyum boyutta hemoklip ilave edilir, diğer ipek sütür spesmenin üst kenarına konur, tek iplikçik, kısa ve tek klip ile işaretlenir. Eğer kitleden frozen değerlendirme yapılmayacak ise spesmen permanent patolojik değerlendirme için beklemeden formollü kap içine konmalıdır.

Tel Rehberliğinde Yapılan Cerrahi Biyopsiler

Tarama mamografisinin yaygın olarak kullanılması ile duktal karsinoma in situ tanısında belirgin bir artış olmuştur. Duktal karsinoma in situ (DKIS) mamografik görüntülemelerde sıklıkla mikrokalsifikasyonlar şeklinde kendini gösterir ve yeni tanı almış meme kanserlerinin %20-30'unu oluşturmaktadır. DKIS tanısı için şüpheli mikrokalsifikasyon kümesinden stereotaktik biyopsi yapılması en uygun olanıdır.

Günümüzde görülme sıklığı hızla artan bu meme kanseri tipinin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşım olarak sterotaksik minimal invaziv tanı yöntemi ile patolojik tanı konulduktan sonra tel rehberliğinde tümöral kitlenin cerrahi eksizyonu yapılır. Bu hastalığın tanısında CE değil önce minimal invaziv radyolojik biyopsi yöntemi kullanılması gerekirken, teknik şartlar uygun olmadığı için veya cihazın mevcut olmaması nedeniyle minimal invaziv işlem yapılamayabilir ve hastalığın tanısı da yine CE ile konabilir. Fakat bu kez hasta iki defa ameliyat olmak zorunda kaldığı için beraberinde morbidite riski de daha fazla artmış olmaktadır. Stereotaktik kılavuzlu veya vakum destekli KİB ile DKIS ve ADH tanısı için eksik değerlendirme oranları düşüktür. Bu hastalıkların tedavi planlamasını yaparken cerrahi eksizyon yeterli olduğu gibi bu olgularda sentinel lenf nodu örneklenmesine genelde gerek yoktur.

Tel lokalizasyon rehberliğinde CE işlemi; mamografik, ultrasonografik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile elde edilen bulgular için uygulanabilir. Tel lokalizasyon rehberliğinde yapılan konvansiyonel biyopsilerde radyolog ve cerrahın şüpheli alanların çıkarıldığından emin olmaları için koordinasyon ve iletişimi gerekir, hatta eğer mümkün olabiliyorsa işlem sırasında cerrahın radyoloğun yanında olması konvansiyonel biyopsinin başarısını artırmaya yönelik olacaktır.

Tarama mamografisinde saptanan palpe edilemeyen meme lezyonlarının stereotaktik işaretleme sonrası cerrahi eksizyonu, erken evre meme kanserinin tespit edilmesinde değerli bir yöntemdir. Telle işaretleme ile yapılacak cerrahi eksizyonda çıkarılacak tümöral dokuya cerrah daha kolay oryante olabildiği için ameliyatta çıkarılacak materyalin boyutları daha küçük olmakta ve bu yöntem yara komplikasyonları için daha az risk teşkil etmektedir. Ancak tel giriş yerinin ideal insizyon yerine uzak olması durumunda geniş bir alanın çıkarılması gerekebilir. Böyle durumlarda tel işaretleme infeksiyon ve kanama oranını artırabilir.

Ele gelmeyen meme lezyonlarında biyopsi yapmak için, radyolog tarafından perkütan konulan iğne veya tel ile lokalizasyon yapıldıktan sonra cerrahi biyopsi yapılır fakat unutulmaması gereken nokta çıkarılan spesmenin tekrar radyolog tarafından doğru olarak çıkarıldığının teyit edilmesi gerekliliğidir. Radyolog tarafından iğne lokalizasyonu ve tel yerleştirilmesi yapıldıktan sonra çekilen mamografilerin CC (kraniyokaudal) ve ML (medio-lateral) projeksiyonlarında lokalize edilmiş tümöral kitlenin meme başından olan tahmini uzaklığına göre insizyon planı yapılır. Çıkarılan cerrahi spesmen patolog için oryante edilir, lezyonun eksize edildiğini doğrulamak için spesmen radyografisi çekilir.

MRI rehberliğinde yapılan tel lokalizasyon tekniğinde, konvansiyonel mamografik lokalizasyon tekniğinden farklı olarak, ameliyatta çıkarılan lezyon daha küçük olduğu için genellikle spesmen radyografileri çekimi gerekmeyebilir fakat patoloğun oryantasyonunu sağlamak amacıyla çıkarılan küçük boyuttaki spesmen üzerine (uzun ip ve 2 klip lateral, kısa ip ve tek klip superior, bazı olgularda posterior cerrahi sınıra da) işaretler konması sekonder girişim düşünülen olgular için cerraha kolaylık sağlayabilir.[14,15]

Sonuç

Günümüz meme cerrahisinde tanısal amaçlı kullanılmakta olan minimal invaziv biyopsiler malign olmayan durumlarda cerrahi biyopsiden kaçınarak potansiyel morbiditeyi önlemek ve malign olgularda da doğrulama amaçlı cerrahi biyopsiye gerek kalmadan direkt tedavi planlama olanağı sağlamaktadır. Kesici iğne biyopsileri, meme koruyucu cerrahi ve SLNB uygulamalarına daha uygun zemin hazırlar. Kozmetik sonuçları çok iyidir ve tanı açısından güvenilirlik sonuçları CB'ler ile benzerdir. Bu sebeple KİB uygun hastalarda ilk seçenektir. KİB kullanılamadığı durumlarda CB'ler yerini korumaya devam edebilir ancak zorunlu değilse cerrahi biyopsi tanısal amaçlı olarak ilk tercih edilecek biyopsi yöntemi olmamalıdır. Minimal invaziv tanı yöntemi yapılan meme biyopsi patoloji raporu ile eğer meme cerrahının yaptığı fizik muayene ve/veya kitlenin radyolojik görüntüsü arasında uyumsuzluk var ise cerrahi biyopsi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected CMAJ. 1998; 158 Suppl 3:S3-8.
2. Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Connolly J, Schnitt S, Page DL, McNeil BJ; Radiologist Investigators of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study. Acad Radiol. 2004;11(3):293-308.
3. Dogan L, Karaman N, Özaslan C, Atalay C, Altınok M. Açık Meme Biyopsileri ve Komplikasyonları Gelecekteki Tedaviyi Etkiler mi? Acta Oncologica Turcica 2009;42:45-50.
4. Olaya W, Bae W, Wong J, Wong J, Roy-Chowdhury S, Kazanjian K, Lum S. Accuracy and upgrade rates of percutaneous breast biopsy: the surgeon's role. Am Surg. 2010;76(10):1084–7.
5. Olaya W, Bae W, Wong J, Wong J, Roy-Chowdhury S, Kazanjian K, Lum S. Are percutaneous biopsy rates a reasonable quality measure in breast cancer management? Ann Surg Oncol. 2010;17(Suppl 3):268–72.
6. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. Am J Surg Pathol. 2005;(4):534-43.
7. Manfrin E, Mariotto R, Remo A, Reghellin D, Falsirollo F, Dalfior D, Bricolo P, Piazzola E, Bonetti F. Benign breast lesions at risk of developing cancer—a challenging problem in breast cancer screening programs: five years' experience of the Breast Cancer Screening Program in Verona (1999-2004). Cancer. 2009;115(3):499–507.
8. Maxwell AJ, Pearson JM, Bishop HM. Crude open biopsy rates for benign screen detected lesions no longer reflect breast screening quality—time to change the standard. J Med Screen. 2002;9(2):83-5.
9. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D.Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. Ann Intern Med. 2003 Aug 19;139(4):274–84.
10. Friese CR, Neville BA, Edge SB, Hassett MJ, Earle CC. Breast biopsy patterns and outcomes in surveillance, epidemiology, and end results-medicare data. Cancer 2009;115: 716–24.
11. Lipshy KA, Neifeld JP, Boyle RM, et al. Complications of mastectomy and their relationship to biopsy technique. Ann Surg Oncol 1996;3:290–4.
12. Hall JC, Hall JL. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing breast surgery. J Hosp Infect 2000;46:165–70.
13. Nori J, Bazzocchi M, Boeri C, et al. Role of axillary lymph node ultrasound and large core biopsy in the preoperative assessment of patients selected for sentinel node biopsy. Radiol Med 2005;109:330–44.
14. Liberman L. Advantages and disadvanteges of minimally invasive breast biopsy procedures. In: (Parker SH, ed.) Interventional Breast Procedures. In: (Feig SA, ed) Semin Br Dis 1998;1:84–94.
15. Van Zee KJ. MRI rehberliğinde iğne lokalizasyonu. Meme Kanseri Cerrahi Atlası. Ed: King TA, Borgen PI. Taylor&Francis Group (Oxon, 2005). Çeviri Editörleri; Koçak S, Özbaş S. Turgut Yayıncılık ve Tic AŞ. İstanbul, 2006: 23-27.

Bölüm 38 Duktoskopi

Dr. Ercüment Tekin

GİRİŞ VE ANATOMİ

Normal erişkin bir kadında meme 2 ayrı fonksiyonel bölümden oluşmaktadır. Epitelyal komponent olarak adlandırılan birinci bölüm süt yapımından sorumludur. İkinci bölüm ise görünüm ve destekten sorumlu yağ dokusu, fasia ve bağ dokusu, damar ve kası kapsamaktadır.

Meme başında, areola ortasında yer alan konik veya silindirik çıkıntı papilla olarak tariflenmektedir. Meme başının ucunda yer alan çatlaklarda duktusların açıldığı yerler görülmektedir. Literatürde belirtilen duktus sayısı 10 ile 20 arasındadır.[1-3] Bu konudaki güncel çalışmalar az olmakla birlikte konu hakkındaki bilgiler 19.yy'da yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Meme başı ve süt kanallarının anatomisinin anlaşılması diagnostik duktoskopi, duktus lavajı ve meme başı aspirasyonlarının geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır (FT)

Memenin glanduler aparatı, meme başı-areola kompleksinin arkasında yer alan ve buradan dışarıya açılan kabaca radyal patern gösteren laktiferöz kanallardan oluşmuştur. Her dallanan duktal sistemin ucu meme başındaki orifise bağlı olan laktiferöz sinusleri oluşturmak üzere genişlemektedir. Meme başı cildi çok sayıda sebase ve apokrin bez içermektedir.

Meme başında papillada birbirine paralel seyreden 11-48 arasında santral duktus (ortalama 27, kadranlarda ise 21-30) bulunmaktadır. Fakat bunların hepsinin meme başına açılması gerekmemektedir. Duktus sayısı gelişimin farklı aşamalarında değişiklik göstermektedir. Puberte, gebelik ve laktasyonda artarken menapozdan sonra ve hastalığa bağlı olarak azalmaktadır. Her bir segmental duktus (ana) memenin değişik bölümlerinden süt drene etmektedir. Her segmental duktus 1., 2., 3., 4., 5., 6. subsegmentlerine ayrıldıktan sonra terminal duktus lobuler üniti (TDLU) oluşturur. TDLU ekstralobuler terminal duktus, intralobuler terminal duktus ve kanalcıkları içermektedir. İntralobuler terminal kanal ve kanalcıklar bir lobülü oluştururlar. Çalışmalar göstermiştir ki TDLUda yer alan normal meme epiteli malign değişikliklerle biyolojik olarak ilişkilidir.[1,3] Going ve ark bir otopside en geniş duktus sisteminin memenin %23'ünü drene ettiğini, memenin yarısının 3 duktusla drene edildiğini ve %75'inin 6 santral duktus tarafından drene edildiğini belirtmişlerdir.[1] Yazarlar aynı zamanda 68100 mikron seri kesitler alan 3D dijital cihazlarla mastektomi spesmeninde meme başının duktus yapısını incelemişlerdir. Bu çalışma, 3 farklı meme başı duktus yapısını ortaya koymuştur: 7 duktus cilde ulaşan 7 geniş lümen içermekte (populasyon A), 20 duktus meme başı apeksinde cilde 1mm kala incelerek sonlanmakta (populasyon B) ve 7 minor duktus populasyonu papillanın tabanında bulunmakta (populasyon C).[1] Duktuslar arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışma memenin %75ini drene eden ilk populasyonun (populasyon A) meme duktoskopisi (MD) için ulaşılabilir olduğunu öne sürmektedir. Farklı duktuslar arasında anatominin saptanması ve değişik duktuslarda ne sıklıkta neoplazi etkilerinin olduğunun gösterilmesi açısından ileri araştırmalar gerekmektedir. Duktusların anatomik düzeyinin anlaşılması MD için önemlidir.

Duktus anatomisi, memenin gelişimi ve involusyonu üzerine ilk çalışmalar 200'ün üzerinde meme diseksiyonuna dayanmaktadır.[8] Birçok anatomi kitabında 15-20 duktus olduğu ve meme dokusunun 15-20 lobdan oluştuğu tanımlanmaktadır.[9] Her ne kadar bazı kadınlarda 22 duktus saptansa da bunların bir kısmının nonfonksiyonel olduğu ve son çalışmalarda[4,5] 12'den daha az patent duktusun meme başına açıldığı belirtilmektedir. Yeni bir çalışmada,[4] laktasyon dönemindeki kadınlarda duktal anatominin anlaşılması için 6 farklı yol kullanılmıştır. Değerlendirilen 424 meme başında yaklaşık 5-9 (sınırlar 1-17) duktusta süt yapımı gözlenmiştir. Duktogramlar ve mamogramlar duktal anatominin incelenmesinde ayrıca kullanılmıştır. Bu çalışma[4] %90'dan fazla meme başında 5-9 duktal orifis bulunduğunu ve diğer duktusların sebase bez orifisleri olduğunu öne sürmüştür. Bir diğer çalışmada ise[5] usg ile duktal anatomisi değerlendirilen 21 laktasyon dönemindeki kadında yaklaşık 9 (sınırlar 4-18) süt kanalı tanımlanmıstır.

MD meme içi duktal intra-luminal büyümeleri ve in vivo olarak meme duktus sistemlerinin dallanma desenlerinin haritalamasını sağlayan bir cerrahi araçtır. MD meme kanal epitelinin direkt görüntülenmesini sağlayan benign ve malign meme lezyonlarının daha doğru teşhis edilmesi potansiyeline sahip olan yeni bir tekniktir.[7] 1991 yılında Makita ve arkadaşları 1.25mm dış çapa sahip rijit bir endoskop yoluyla meme kör intraduktal biyopsisinin **Radyolojik olarak Negatif Spontan/Devamlı Meme Başı Akıntısı** (PND) patolojik tanısı için kullanımını kurdu [8] Daha sonra, Okazaki ve arkadaşları Fujikura Şirketi (Tokyo, Japonya) ile işbirliği içinde, meme fiberoptik duktoskopi sistemini geliştirdi[9] Bu sistem doğrudan kanal boşluklarını ve kanal duvarlarını görmeyi mümkün kılmıştır. Toplayıcı meme kanalları meme başının ucuna açılırlar. Laktifer sinüslerden kaynaklanan geniş kanallar meme ucunun yakınında ya da içindedir. Skop çapının küçülmesiyle duktoskopideki gelişimler hız kazanmıştır. Meme başından duktus sistemine giriş sağlanabilmektedir. Başlangıçta inceden kalına doğru Bowmann lakrimal dilatatörleri kullanılmaktadır. Bu, zaman alır ve dikkatli yapılması gereken bir süreçtir.[12,13] Meme başının çapı, duktus anatomisi ve ostiumların lokalizasyonları yeni cihazların gelişimi açısından önem kazanmaktadır. Bu çalışmaların ışığında yeni bir mikrodilatatör geliştirildi.[12] Meme başı duktusları, her kanalın uzunluğu, meme başı çapı ve duktus sayısı arasındaki ilişkiye dair verilerin yeni cihazlar geliştirilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Meme başı çapı ve duktus sayısı arasında anlamlı bir korelasyon saptansa da hastanın yaşı ve meme ağırlığı açısından aynı şeyler söylenememektedir. Duktus sayısı birçok çalışmadan daha fazla görülmekte ve meme başında kanüle edilen orifis sayısı ve tespit edilen duktus sayısı arasındaki uyumsuzluğa dikkat çekilmektedir. Birçok küçük meme kanalları (çapı 0.5mm) duktoskopik olarak zorluk yaşatsa da meme hastalıklarındaki önemi belirsizdir.

Ken Uchida, Hisaki Fukushima, Yasuo Toriumi,…

Tüm meme kanserleri meme duktus veya lobullerini döşeyen epitelden köken almaktadır. Teboul ve ark[1] ilk defa 1988'de eko rehberliğinde perkütan girişle meme duktus ve kistlerini endoskopi ile incelemişlerdir. Bu raporu takiben Makita ve ark.[2] meme başı orifisinden meme başı duktusunu endoskopik olarak incelemiştir. 1.7mm çapında rod-lens tip endoskopla işlemi gerçekleştirmişlerdir. Berna ve ark.[4] aynı işlemi 1991'de yapmıştır. Aynı yıl, Okazaki ve ark.[4] 0.45mm çaplı silikon fiberoptik endoskopu rod-lensin kırılganlık ve tutuş güçlüğüne karşın geliştirmiştir. Şimdi ise, semirijid fiberoptik endoskop, keskin, net, geniş video görüntüleri ve çalışma seçenekleri ile insuflasyon ve doku çıkarılmasını sağlamaktadır. Kullanılmakta olan endoskopların dış çapı 0.55-0.90mm arasındadır. Sonuç olarak birçok ülkede MD kullanılmakta olup 1991'den beri bu konuda çok sayıda makale yayınlanmıştır. MD son 15 yıl içerisinde gelişmektedir.[5-10] İlk girişimler, lensler, geniş kalibrasyonlu skoplar ile insuflasyon veya biyopsi işleminin yapılamaması gibi zorluklar taşımıştır.[5-8] Ayrıca erken dönem skoplarda görüntünün küçük olması doğru klinik karar verememeye neden olmuştur.

Günümüz teknolojik gelişmeleri bu kısıtlamaların bir çoğunun üstesinden gelmiştir. Son nesil mikroendoskoplarda mükemmel fiberoptikler kullanılmakta ve dış çapları 0.9-1.2 mm arasında olmaktadır.[5,10] Bu tip endoskoplar görüntüyü 60 kat büyüterek cerrahların küçük lezyonları çıkarmalarını sağlamaktadır. Aynı zamanda geniş, net ve keskin video görüntüleri ile olası terapötik amaçlara yönelik insuflasyon ve doku eksizyonu da sağlanmaktadır.

Meme başının uygun problarla (örn: Bowmann'ın lakrimal dilatatörleri) dilatasyonunu takiben endoskop duktal aralıktan içeriye yönlendirilir. Salin solusyonu enjekte edilerek çalışılan duktusun genişletilmesi ve intraduktal boşlukta net görüntü elde edilmesi sağlanır. Optik görüntüleme ve endoskopik sistem meme dokusunu 60 kez büyütmekte olup konvansiyonel mamografi ve MRI ile tanımlanan lezyonları 1/100'e kadar büyütebilir. Bu prosedür muayenehane şartlarında lokal anestezi altında uygulanabilir.[5,10]

Endoskopik Bulgular

MD primer olarak açık cerrahi girişimlerle birlikte kullanılmış olan ve gelişmekte olan bir teknolojidir. MD intraduktal biyopsiye ve klinik ortamda memenin tanısal değerlendirmesine imkan sağlar.[5] MD'nin önemli bir klinik uygulaması, PND'de mevcut görüntüleme tekniklerinin veya PND sıvısının sitolojik incelemesinin altta yatan patolojiyi göstermekte başarısız olduğu durumlardır.[3] Meme kliniğine başvuran hastaların yaklaşık %5'inde PND vardır. Mastalji ve meme kitlesi ardından, PND kadınları meme kliniklerine en sık getiren durumdur. Papilloma PND olan kadınlarda en sık görülen patolojik bulgudur. PND nedeni olarak malignensi insidansı çalışmaya bağlı olarak %1 ile %23 arasında değişmektedir.[3,6]

Endoskopik yaklaşımın ilk tanınması meme başı akıntısının rutin değerlendirmesiyle olmuştur. 2001 yılında Japon Meme Duktoskopi Derneği meme için yapılan endoskopik yaklaşımı MD olarak isimlendirmiştir. Endoskopik görünümüne göre lezyonlar polipoid, superfisyal ve kombine olarak 3'e ayrılır. Polipoid tip de kendi içerisinde soliter ve multiple olarak 2'ye ayrılır. Makita ve ark.[6] endoskopik sınıflama ile histolojik tanı arasındaki ilişkiyi incelemek açısından 129 patolojik meme başı akıntılı hastayı sorguladılar. Polipoid soliter tipin benign papiller lezyonlar, kombine veya superfisiyal lezyonların sıklıkla meme kanseri, polipoid multiple lezyonlarınsa benign veya malign olabileceğini belirtmişlerdir. Matsunaga ve ark.[7] hemisferik ve papiller şekillerin intraduktal papillomda ve flat protrude lezyonların ise kanserlerde daha sık görüdü-

ğünü göstermişlerdir. Okazaki ve ark.[8] duktus duvarındaki düzensiz değişikliklerin maligniteyi gösterdiğini raporlamışlardır. Shen ve ark.[9] 92 kadında yürüttüğü çalışmada cerrahi ve duktoskopi bulguları arasında %83 konkordans saptamıştır. Bunun yanı sıra Japon Meme Duktoskopi Derneği'nin[5] yapmış olduğu sınıflama basit ve histolojik tanıyla ilişkilidir. Başka araştırmalarla daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Premalign ve malign meme lezyonlarının %85'inin meme duktus veya lobullerini döşeyen epitelden köken aldığı bilinmektedir.[1,3] Bu zamana kadar kor biyopsi veya ince iğne aspirasyonu dışında bu alanda direk girişimlerde bulunulmamıştır. Ayrıca mamografi ve ultrasonografi gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri anlamlı yanlış negatif sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.[4]

Sitolojik ve Histolojik Tanı

Spontan meme başı akıntısının sitolojik muayenesinin düşük tanı değeri mevcuttur. Teknik kısıtlamalar, epitel hücre azlığı ve kanser-displastik hücre ayrımındaki zorluklardan kaynaklanmaktadır. 2000'lerde ABD'de duktal lavaja ilgi artmıştır. Meme başı aspirasyonu (%27) ile karşılaştırıldığında duktal lavajın (%78) sitolojik açıdan uygun duktal hücre örnekleri elde etmede daha başarılı olduğu görülmüştür.

Bazı araştırmacılar MD'yi duktal lavaj için kullanmışlardır. Pilot çalışmalarında Love ve ark.[11] meme başı akıntısı olmayan meme kanserli 9 hastanın 5'inde duktal yıkama ile epitel hücreleri elde etmişlerdir. Shen ve ark.[9] MD ile aynı zamanda yapılan duktal yıkamanın efektif ve pozitif MD görüntülemesini arttırdığı ve bunun pozitif prediktif değerinin %86 olduğunu belirtmiştir. Her ne kadar tek başına meme kanser taramasında etkin olmasa da Sauter ve ark.[12] duktoskopik sitoloji muayenesinin meme kanserinin tahmininde çalışılmasını önermişlerdir. Badve ve ark.[13] 801 mastektomi spesmenini MD ve duktal lavajla inceleyerek bu yöntemlerin meme kanserinin birçok formunda efektif olmadığını belirtmişlerdir.

Beechey-Newman ve ark.[14] çalışma kanalında 380 mikronluk mikrofırça kullanarak sitolojik muayenenin sensitivitesini arttırmışlardır. Duktal lavajla karşılaştırıldığında mikrofırçanın papillom tanısını %18'den %87.5'e çıkardığı belirtilmiştir. Her ne kadar duktal yıkama ve mikrofırça yöntemi sitolojik incelemenin önemini arttırsa da çalışmanın materyalleri benign papillom ve inflamasyonla sınırlı kalmıştır. Çalışmada meme kanserine ait veriler gösterilmemiştir.

Birkaç araştırmada intraduktal lezyonlardan direkt biyopsi alınmıştır. Namba ve ark.[15] meme başı akıntısı olan hastalarda memeden kör intraduktal biyopsi yapıldığını belirtmişlerdir. Bu çalışma baz alınarak Makita ve ark.[16] MD gözleminde suction, Okazaki ve ark tüp-küretaj sitolojik muayeneyi, Matsugana ve ark.[17] iğne ile girişimleri denemiştir. Sırasıyla kanser tespit edilebilme oranları %71.8, %63.6 ve %33.3'tür. MD eşliğinde intraduktal biyopsiler benign papiller lezyonların saptanmasında efektif olsa da malign lezyonlarda hala inefektiftir. İki faktör bunu etkilemiş olabilir. İlk olarak, meme kanserinde duktustaki düz lezyonlardan biyopsi forsepsi ile uygun spesmen alınmasının zor olması. İkinci nedense meme kanserinin papillomlara oranla daha periferal meme duktuslarında yer alması olabilir. Dolayısıyla, MD ile daha derinde yer alan lezyonların yakalanmasında güçlük yaşanabilmektedir. Bu nedenle MD ile birlikte yapılan intraduktal biyopsi malign lezyonlardan örnek alınmasında daha az efektiftir. Bu problemi çözmeye yönelik yeni biyopsi forsepsleri ve daha ince MD iğneleri gerekmektedir.

Güncel Endikasyonlar

MD'nin en önemli potansiyel klinik uygulama yeri PND'dir. Bu durumlarda sıradan inceleme teknikleri ve sitolojik muayene altta yatan patolojiyi ekarte edememektedir. Meme kliniklerine başvuran semptomatik kadınların %5'inde PND görülmektedir.[11] PND'nin en sık patolojik bulgusu %4-70 arasında papillom olup,[11,12] adenomatöz veya papiller epitelyal proliferasyon (%14) bunu takip etmektedir. PND nedeni olarak malignite insidansı %1-23 arasında değişmektedir.[11] Akıntının tanımlanması, doğru tanı ve akıntının kontrol altına alınması için duktal eksizyon gerekmektedir. Spesifik duktus tanımlanamadığında ise körlemesine retroareolar duktal sistem eksizyonu yapılmaktadır.

MD; patolojinin doğru lokalizasyonu, direkt görüntü altında duktal lavajı ve intraoperatif lezyonun saptanmasında kılavuzluk sağlar.[12] İntraduktal lezyonların görüntülenmesinin eklenmesiyle endosopik olarak elde edilen duktal lavajın basit meme başı akıntısı sitolojisinden daha doğru bilgi verdiği belirtilmiştir.[5,9,10] PND'li 415 hastada yürütülen kohort çalışmasında 166 hastada MD, intraduktal lezyonun görüntülenmesinde başarılı olmuştur (%40). Bu vakalarda duktoskopiyi takiben yapılan duktal lavajdan sitoloji, meme başı akıntısından yapılana göre 100 kat daha anlamlı epitelyum hücresi kazandırmıştır.[10]

Dietz ve ark PND'li 119 hastanın 105'inde (%88) duktusu kanüle etmiştir ve 104'ünde MD eşliğinde duktus eksizyonu yapmıştır. Aynı zamanda ilişkili patolojinin lokalizasyonu açısından MD'nin (%90) preop duktografiden (%76) daha uygun olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların patolojik tanıları; 5'inde malignite, 84'ünde papillom ve 16'sında hiperplaziydi. MD'de 22 hastada multipl lezyonlar veya 4cm'in üzerinde anormallikler saptanmıştır. Bazı lezyonlar körlemesine yapılan duktal eksizyonlarda kaybedilebilmektedir.

Okazaki ve ark.[7] 46 PND'li hastada dış çapları 0.8 ve 0.45mm'lik iki fiberoptik skop kullanmışlardır. Yazarlara göre normal duktus parlak ve düzgün, kanserli olanlar ise

beyaz ve daha kabarık olarak tanımlanmıştır. İntraduktal papillomlarsa sarı renkli, kenarlarında hemorajiye sekonder kırmızılık olan intraduktal solid nodüller olarak raporlanmıştır.

Dooley ve ark (14) spontan hemookkult PND'li 27 hastada 0.9 mm'lik mikroendoskopla meme başı eksplorasyonu yapmıştır. Hastaların 26'sında (%96) endoskopla başarılı olunarak laktiferöz sinus ve proksimal duktuslar görüntülendi. Kanamaya neden olan lezyon 26 hastanın tamamında görüldü ve %70'inde intraluminal multipl defekt saptandı. DCIS 2 vakada saptandı ve her 2 vakada da daha proksimal sistemde daha fazla papillom olduğu görüldü. Hastaların 3 tanesinde ise hem papillom hem de atipik hiperplazi mevcuttu. Her ne kadar lezyonların çoğu meme başının 3cm altına kadar saptanmış olsa da bazı lezyonların derinliği 7.5cm'ye kadar ulaşabilmektedir.[14]

MD sırasında yapılan transluminasyon duktus eksizyonu açısından kılavuz olarak kullanılmaktadır. Duktoskopi ve mikroduktektomiyi sağlayan mavi boya kullanımı sayesinde yeni bir teknik geliştirildi.[15] Bu tekniklerle benign nedenlere bağlı PND'li hastalarda agresif duktus eksizyonlarının azaltılması amaçlanmaktadır.

MD Ve Meme Kanseri

Meme kanserlerinin %85 veya daha fazlası duktusları döşeyen epitelyumdan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle meme kanseri MD ile mamografi taramalarından önce tespit edilebilir.[1-3] Shen ve ark MD ve duktal lavajı birlikte uyguladıkları PND'li hastaların 11'inde DCIS saptamıştır. Bu hastaların 6 tanesinde mamografi ve fizik muayene negatif olarak raporlanmıştır.[10]

Her ne kadar MD meme kanserinde erken tanıya imkan verse de geliştirilen biyopsi kitleri uygun mikrobiyopsilerin alınmasını sağlamaktadır.

Meme kanserlerinde intraduktal yaklaşımlar meme başı aspirasyonu, duktal lavaj ve duktoskopiyle ilgili yayınların artmasıyla gündeme gelmiştir.[16] Duktal lavaj, meme duktal sıvısının yeniden elde edilmesiyle sitolojik atipinin tespit edilebileceği minimal invaziv bir prosedürdür. Her ne kadar duktal lavajın rolünü destekleyecek kanıtlar olmasa da yüksek riskli kadınlarda riski azaltmaya yönelik olarak birkaç merkezde düzenli olarak kullanılmaktadır.[17]. Açıkça lavaj sıvısında malign hücreler tespit edildiğinde, tanı mamografi, ultrasonografi ve/veya MRI ile doğrulanmaktadır. Eğer bu araştırmalarda malignite saptanamazsa duktal görüntüleme (duktografi ve veya MD) uygulanabilir. MD direkt duktusun görüntülenmesi ve daha fazla hücre elde edilmesini sağladığı için meme kanseri görüntülemesinde duktal lavajı tamamlamaktadır. Her ne kadar MD, meme kanserinin erken tanınmasında ve yüksek riskli kadınlarda proliferatif hastalığın genişliğinin saptanmasında etkili olsa da[10,18,19] meme kanserinde görüntüleme ve risk azaltıcı stratejilerdeki potansiyel rolünün netleştirilmesi için prospektif klinik araştırmalar gerekmektedir.

Dooley ve ark.[19] konvansiyonel görüntüleme teknikleriyle duktal hiperplazi, DCIS veya invaziv meme kanseri tanısı almış parsiyel mastektomi planlanan 55 kadında fleksibl fiberoptik endoskopla çalışma yapmışlardır. Meme başı akıntısının olduğu kadran işlem öncesi ovuldu. 55 hastanın 47'sinde (%85.5) prosedür başarıyla tamamlandı ve hedef lezyon 47 vakanın 41'inde (%75) tanımlandı. Ayrıca 47 vakanın 21'inde (%45) preoperatif değerlendirmede tahmin edilenden daha geniş lezyonlar olduğu saptandı ve planlanandan daha geniş meme eksizyonları uygulandı. MD'nin meme koruyucu cerrahiye yol gösterebileceği ve özellikle DCIS hastalarında reeksizyon oranlarını düşürebileceği yönünde randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

Meme Cerrahisi Rehberleri

Bazı cerrahlar MD yönlendirmeli duktal eksizyonu pratiğe koymuşlardır. Sharma ve ark.[18] MD yardımlı mikroduktektomi yapılanlarda, tanımlanan okkult karsinom oranlarının arttığını raporlamıştır. Bu durumu standart çıkarılan spesmenin daha büyük olmasının sonucu olarak yorumlamışlardır. Dietz ve ark.[19] meme başı akıntısı olan 119 hastaya yapılan duktus eksizyonlarını gözden geçirmişlerdir. Meme başı akıntısı olan hastalarda MD'nin preop duktografiyi ekarte eden güvenli bir metod olduğu belirtilmiştir. Ayrıca MD yardımlı mikroduktektomi intraduktal lezyonlara yönelik uygun ve minimal invaziv bir yaklaşımdır. Bazı cerrahlar MD ile cerrahi sınırlarda kontaminasyon oranlarını azaltmaya çalışmışlardır. Dooley [22] lumpektomi yaptığı bütün hastalarına rutin operatif endoskopi yapmıştır. 201 hastanın 150'sinde endoskopi yapılmış olup (%74.6) lumpektomilerde reeksizyon gereğini azaltmışlardır. Bir diğer yandan Kim ve ark.[23] karşıt görüş belirtmektedir. İnvaziv ve insitu meme kanseri olan, 30 parsiyel mastektomi yapılmış olan hasta incelenmiştir. Birçok intraduktal anomalinin rezeksiyon sınırlarında olabildiği belirtilmiştir. İntraoperatif MD'nin yararlarının kısıtlı olduğu söylenmiştir.

Kısıtlamalar

Günümüzde meme kanserinin TDLU'dan köken aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle bu lezyonların görüntülenmesi ve/veya sitolojik muayenesi invaziv hastalık gelişmeden anormal lezyonların saptanmasını sağlayabilmektedir. Her ne kadar MD duktal sistem hakkında yararlı bilgiler sağlasa da kısıtlamaları mevcuttur. MD genellikle memedeki 1-3 duktusu görüntülemekte ve meme başına açılan diğer 13-18 duktusun muayenesini bırakmaktadır.[20] Her ne kadar meme volumunun %75'ini ana santral duktuslar (ortalama sayı 7) drene etse de bu duktusların neoplazi geliştirme sıklığı bilinmemektedir.

MD ile laktiferöz duktus ve sinus, segmental duktus ve ana dalları görüntülenebilmektedir. Lezyonların daha küçük çaplı periferik duktuslarda yer alması, skopun dış çapı ve kompleks dallanma paterni gösteren duktus sistemleri tarafından işlemin sensitivitesini kısıtlamaktadır. Distal duktoskopinin başarısız olmasının nedenleri arasında hastalık tarafından lümenin tıkanmış olması, skar veya skleroz, yanlış traktusun görüntülenmesi ve duktal yapıdaki ani dallanmalar sayılabilmektedir.[5] Sıklıkla duktoskopik sitoloji papilloma ait atipi saptanabilmektedir, bu nedenle histolojik tanıyı sağlayacak biyopsi teknikleri geliştirilmelidir.

MD İçin Gelecek Konular

MD sistemlerinde kanser saptanması için daha kullanışlı olan spesifik ışık kullanmaktadır. Minyatür şarj eşlikli cihazların kullanımı intraduktal lezyonların daha net görülmesini sağlayabilir. Vital mikroskobun çubuk tip objektif lensle[24] değiştirilmesi durumunda intraduktal lezyonların 100 kat daha görülebilirliği arttırılabilir. Meme duktusları bu teknolojilerin adaptasyonu için en uygun organdır. Yeni jenerasyon mikroensdoskoplarla daha periferik duktusların muayenesi sağlanabilmektedir. Biyopsi kitindeki gelişmeler uygun mikrobiyopsilerin alınabilmesini sağlaması ve benign patolojilere bağlı PND'li hastalarda gereksiz duktus eksizyonunu önlemesi nedeniyle yüksek riskli kadınlarda meme kanseri görüntülenmesinde değerini arttırmaktadır. İntraduktal biyopsiler mamoskopun çekilmesinin hemen ardından gönderilen bir bıçak yardımıyla yapılmaktadır. Her ne kadar teknik etkili de olsa direk görüntüleme altında biyopsi yapılamamaktadır. Meme cerrahları ve üreticilerin birlikte çalışması ile direk görüntüleme altında biyopsi teknikleri geliştirilmelidir. MD okkult duktal patoloji ve anormal alanlardan duktal lavaja izin vermektedir. Bu teknik moleküler ve genetik markerlarla kombine edilebilmektedir.[25,26] Meme kanseri taramasında, risk azaltıcı stratejileri belirlemede ve meme koruyucu cerrahiye ek olarak MD'nin rolünü değerlendiren prospektif klinik çalışmaların tasarımına ihtiyaç vardır. MD'nin alternatifi ya kör sub-areolar eksplorasyon ya da takiptir. MD hastaları sub- areolar eksizyon nedeniyle geniş doku eksizyonundan korur. Bu özellikle anne adayları, emzirenler ve subareolar bölgenin dışındaki malign lezyonları tespit etmedeki başarısızlık nedeniyle önemlidir. Gelecekte, intraduktal lezyonların endoskopik eksizyonundan önce endoskopik snare'lerin geliştirilmesi, intraduktal lezyonların radyofrekans (RF) ile ablasyonu PND'ye yol açan meme lezyonlarının geleneksel açık cerrahi ile çıkarılmasının yerine geçebilir.

KAYNAKLAR

1. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions, J Natl Cancer Inst 1975; 55: 231–273.
2. Going JJ, Moffat DF. Escaping from flatland: clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions, J Pathol 2004; 203: 538–544.
3. Berna JD, Gracia-Medina V, Kuni CC. Ductoscopy: a new technique for ductal exploration, Eur J Radiol 1991; 12: 127–129.
4. Okazaki A, Hirata K, Okazaki M, et al. Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiberductoscopy, Eur Radiol 1999; 9: 583–590
5. Beechey-Newman N, Kulkarni D, Kothari A, et al. Breast duct microendoscopy in nipple discharge microbrush improves cytology.Surg Endosc 2005;19:1648–51.
6. Makita M, Sakamoto G, Akiyama F, et al. Duct endoscopy and endoscopy biopsy in the evaluation of nipple discharge. Breast Cancer Res Treat 1991;18:179–88.
7. Okazaki A, Okazaki M, Asaishi K, et al. Fiberoptic ductoscopy of the breast: a new diagnostic procedure for nipple discharge. Jpn J Clin Oncol 1991;21:188–93.
8. Teboul M. Echo-histological ''acino-ductal analysis''. Preliminary results. Ultrasound Med Biol. 1988;14:89–95.
9. Makita M, Sakamoto G, Namba K, et al. Mammary ductoscopy. Jpn J Breast Cancer. 1989;4:571–5.
10. Okazaki A, Okazaki M, Asaishi K, et al. Fiberoptic ductoscopy of the breast: a new diagnostic procedure for nipple discharge. Jpn J Clin Oncol. 1991;21:188–93.
11. Japanese Association of Mammary Ductoscopy. Endoscopic classification of intraductal lesions. In: Proceedings of 6th annual meeting of Japanese Association of Mammary Ductoscopy; 2001.
12. Tekin E, Akin M, Kurukahvecioglu O, et al. The Value of Breast Ductoscopy in Radiologically-Negative Spontaneous/ Persistent Nipple Discharge, The Breast Journal, 2009; 15: 329-332
13. Makita M, Akiyama F, Gomi N, et al. Endoscopic classification of intraductal lesions and histological diagnosis. Breast Cancer. 2002;9:220–225.
14. Matsunaga T, Ohta D, Misaka T, et al. Mammary ductoscopy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. Breast Cancer. 2001;18:213–221.
15. Shen KW, Wu J, Lu JS, et al. Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. Cancer. 2000;89:1512–9.
16. Sparks CA. Using ductoscopy to detect breast mass at an early stage, AORN J 2002;76: 851–854.
17. Brenner RJ. False-negative mammograms. Medical, legal and risk management implications, Radiol Clin North Am 2000; 38: 741–757.
18. Love SM, Barsky SH. Breast-duct endoscopy to study stages of cancerous breast disease. Lancet. 1996;348:997–999.
19. Sauter ER, Ehya H, Schlatter L, et al. Ductoscopic cytology to detect breast cancer. Cancer J. 2004;10:33–41.

20. Badve S, Wiley E, Rodriguez N, et al. Assessment of utility of ductal lavage and ductoscopy in breast cancer-A retrospective analysis of mastectomy specimens. Mod Pathol. 2003;16: 206–209.
21. Beechey-Newman N, Kulkarni D, et al. Breast duct microendoscopy in nipple discharge: microbrush improves cytology. Surg Endosc. 2005;19:1648–1651.
22. Namba k, Sakamoto G, Akiyama F, et al. Intraductal biopsy of the breast (I.D.B.B) for intraductal lesions—a case of breast cancer diagnosed by I.D.B.B. Jpn J Breast Cancer. 1989;4: 253–258.
23. Matsunaga T, Kawakami Y, Namba K, et al. Intraductal biopsy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. Cancer. 2004;101:2164–9.
24. Paterok EM, Rosenthal H, Sabel M. Nipple discharge and abnormal galactogram. Results of a long-term study (1964–1990), Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol 1993;50: 227–234.
25. Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S et al Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge, Surgery 2002; 132: 582–587.
26. Shen KW, Wu J, Lu JS et al., Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge, Surg Endosc 2001;15: 1340–1345.
27. Dooley WC. Routine operative breast endoscopy for bloody nipple discharge, Ann Surg Oncol 2002; 9: 920–923.
28. Escobar PF, Baynes D, Crowe JP. Ductoscopy-assisted microdochectomy, Int J Fertil Womens Med 2004; 49:222-224.
29. Dooley WC. Endoscopic visualization of breast tumours, JAMA2000; 284: 1518.
30. Sharma R, Dietz J, Wright H, et al. Comparative analysis of minimally invasive microductectomy versus major duct excision in patients with pathologic nipple discharge. Surgery. 2005; 138:591–597.
31. Kim JA, Crowe JP, Woletz J, et al. Prospective study of intraoperative mammary ductoscopy in patients undergoing partial mastectomy for breast cancer. Am J Surg. 2004;188:411–414.
32. Mokbel K, Elkak AE. The evolving role of mammary ductoscopy, Curr Med Res Opin 2002; 18: 30–32.
33. Fukuda Y, Kawano Y, Tanikawa Y, et al. In vivo imaging of the dendritic arbors of layer V pyramidal cells in the cerebral cortex using a laser scanning microscope with a stick-type objective lens. Neurosci Lett. 2006;400:53–57
34. Mokbel K. Nipple endoscopy: focus on a new diagnostic tool, Int J Fertil Womens Med 2003; 48: 197–199.
35. Bigio IJ, Bown SG, Briggs G et al., Diagnosis of breast cancer using elastic-scattering spectroscopy: preliminary clinical results, J Biomed Opt 2000; 5: 221–228.
36. Burak Jr WE, Agnese DM, Povoski SP. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision, Cancer 2003; 98: 1369–1376.

Bölüm 39 NON–Palpabl Lezyonlara Yaklaşım

Dr. Varol Çelik, Dr. Fatih Aydoğan, Dr. Mehmet Halit Yılmaz

Mamografi taramalarının yaygınlaşması ve meme kanseri konusunda bilinçlenme palpe edilemeyen meme lezyonları (PEML) görülme sıklığında artışa neden olmuştur.[1] Bunun yanında yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) ve meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin daha fazla kullanılması mamografi ile belirlenemeyen PEML'leri de ortaya çıkarabilmektedir.[2]

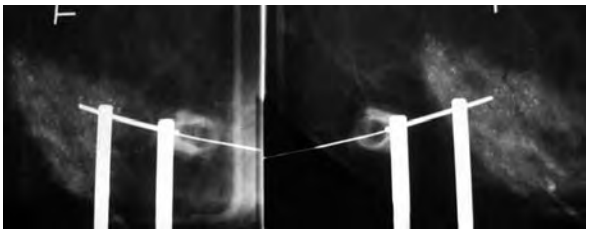
PEML lokalizasyonunda tel yardımlı işaretleme, radyonüklid okült lezyon lokalizasyonu (ROLL), cilt izdüşümünü işaretleme, karbon lokalizasyonu, mavi boya ile işaretleme, intraoperatif ultrason gibi teknikler kullanılmaktadır.[3-7] PEML lokalizasyonunda günümüzde en çok kullanılan teknik tel rehberliğinde lokalizasyondur. Son yıllarda daha çok kullanılmaya başlanan ROLL tekniği ise 1997'de Milano grubundan Paganelli ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.[8]

PEML'lerin işaretleme yöntemleri lezyonun hangi görüntüleme yöntemiyle tespit edildiğine göre değişmektedir. Lezyon USG'de görülüyorsa USG rehberliğinde, mamografide görülüyorsa stereotaksik olarak mamografi rehberliğinde yapılır. USG rehberliğinde işaretlemenin başarısı daha yüksek olduğundan lezyon hem USG'de hem mamografide gözüküyorsa USG yardımlı işaretleme tercih edilir. Son yıllarda MRG kullanımının yaygınlaşması ve bazı lezyonların sadece MRG'de görülmesi nedeniyle MRG rehberliğinde işaretlemeler de uygulanmaya başlanmıştır.

Tel Rehberliğinde İşaretleme

Palpe edilemeyen meme lezyonlarında en sık kullanılan teknik tel rehberliğinde işaretlemedir. Telin meme içinde kayma ihtimali olduğundan ameliyat günü içinde yerleştirilmesi gerekir. Tel kullanılarak yapılan işaretleme işlemi mamografi, USG ve MRG rehberliğinde yapılabilir.

Mamografik işaretlemede üst dış kadranlardaki lezyonlarda kraniokaudal, iç ve alt kadrandaki lezyonlar için lateral projeksiyonlar tercih edilir. Tek geniş delikli plaka ile meme komprese edilir. Kompresyona dik ±15? açılarla

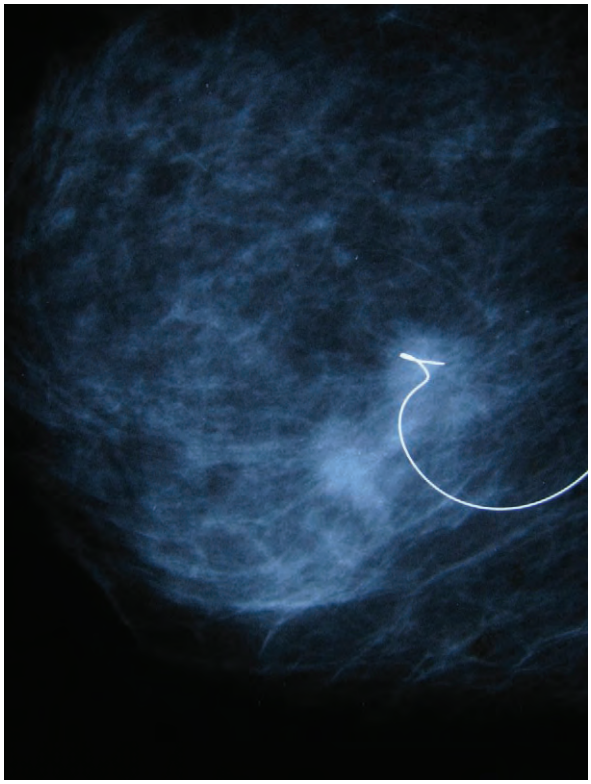


Şekil 39-1: Mamografi rehberliğinde stereotaksik tel ile işaretleme.

2 mamogram (stereo görüntü) alınır ve tek filme projekte edilir. Lezyonun plakaya uzaklığı ve derinliği otomatik hesaplanır. İşaretleme işlemi lokal anestezi sonrası lezyon içine girilen telin yeri yeni mamografi çekilerek kontrol edildikten sonra telin bırakılmasıyla sonlandırılır (Şekil 39-1). İşaretleme işlemi mamografi teknisyeni, radyolog ve cerrahı içeren bir ekip çalışması gerektirmektedir.

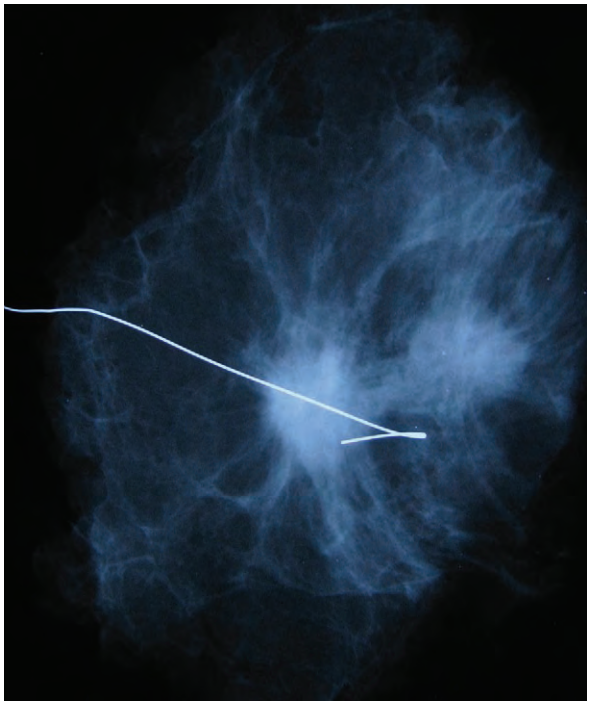
USG rehberliğinde tel ile işaretleme yöntemiyle sonografide saptanabilen her lezyon hızlı ve etkili bir şekilde işaretlenebilir. Gerçek zamanlı ve kontrollü bir şekilde işlem yapma gücü USG ile işaretlemenin üstünlüğüdür. Başarı oranı %100'e yakın olup mamografi rehberliğindeki işaretlemelerden daha yüksektir.[9] İşaretleme işlemi hasta yatar pozisyonda iken gerçekleştirilir ve komplikasyon görülme ihtimali daha düşüktür. USG rehberliğinde işaretlemenin bir dezavantajı mikrokalsifikasyonları etkin bir şekilde işaretleyememesidir. Günümüzde yüksek rezolüsyonlu USG cihazların kullanılması bu problemi nispeten azaltmıştır.

Ameliyatı yapan cerraha yol göstermesi için, kraniokaudal ve mediolateral pozisyonlarda çekilen mamografide telin lokalizasyonu ve lezyona olan uzaklığı şematik olarak gösterilir. İşlem sonrası hastaya ameliyat pozisyonu verdirilerek yerleştirilen telin seyrinin ciltten çizilerek gösterilmesi ve tel ucunun ve lezyonun ciltten izdüşümünün belirtilmesi gereklidir. İşaretlemenin başarılı kabul edilebilmesi için lezyona olan uzaklık en fazla 1 cm uzaklıkta olmalıdır (Şekil 39-2). Geniş alanda olan lezyonlarda birden fazla tel kullanılması gerekebilir. Telin avantajı ameliyat sırasında cerrah tarafından palpe edilip görüle-



Şekil 39-2: Mamografi rehberliğinde stereotaksik tel ile işaretleme.

bilmesidir. Mamografide görülebilen lezyonlara spesimen grafisi çekilmelidir (Şekil 39-3). Mamografide görülmeyen lezyonların çıkarılmış olduğu ise imkan varsa patoloji incelemesiyle doğrulanabilir. İşaretleme işleminin operasyon günü yapılması gerekliliği özellikle yoğun iş yükü-



Şekil 39-3: Eksize edilen lezyonun spesimen grafisi.

ne sahip radyoloji ve cerrahi kliniklerindede planlama güçlüklerine yol açmaktadır. Bu durum tel ile işaretlemenin önemli bir dezavantajı durumundadır. Tel ile işaretlemenin bazı komplikasyonları vardır. Bunlar tel giriş yerinin teknik nedenlerle lezyona uzak olması, sert meme dokusu olan hastalarda lokalizasyon zorluğu, iğnenin kayması-çıkması, iğneden duyulan rahatsızlık ve çok nadir de olsa pnömotoraks gelişim riski olarak sayılabilir.[10-12]

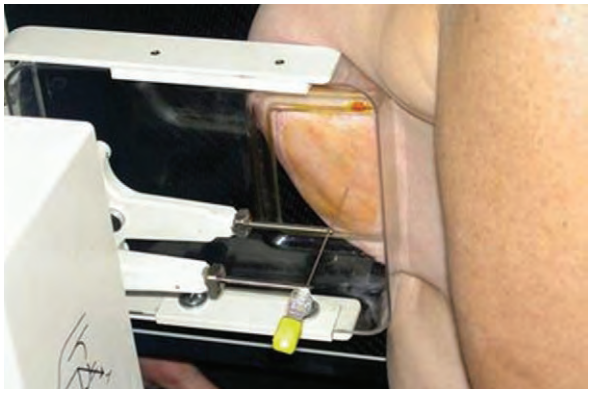
ROLL

Tc 99m ile işaretli serum albumin makroagregatlarının lezyon içine görüntüleme yöntemleri eşliğinde injeksiyonu ile uygulanan bir yöntemdir. Enjeksiyon USG rehberliğinde, stereotaksik olarak veya MRG rehberliğinde yapılabilir. Ameliyat sırasında lezyon gama prob kullanılarak eksize edilir.

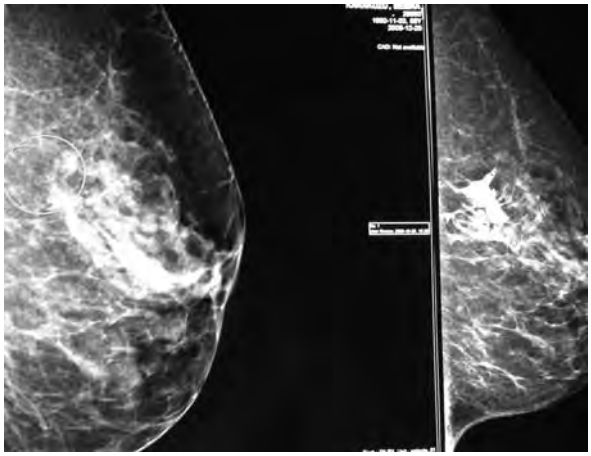
Lezyon Lokalizasyonu

Cerrahiden 24 saat önceki zaman diliminde tüm hastalara intralezyoner olarak 0.2-0.5cc salin içinde 1-2 mci Tc99m- Human Serum Albümin Makroagregatı (MAA) serum fizyolojik içinde enjekte edilir. Lezyon lokalizasyonu için partikül çapı daha büyük olan (10-150 μm) ve lenfatiklerle yayılmayan 99mTc-makroagregat human serum albumin kullanılır. Enjeksiyonlar meme radyolojisinde deneyimli radyologlar tarafından yapılmalıdır. İşaretleme ameliyattan 24 saat önceki zaman diliminde yapılabilmektedir.

Mamografide stereotaksik yöntemle işaretleme daha çok mikrokalsifikasyonlar için kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanılmaya başlanan vakum biyopsi imkanı olan merkezlerde bu yöntem ilk seçenek olarak tercih edilebilmektedir. Mamografide stereotaksik yöntemle radyonüklid madde enjeksiyonu (mamografi eşliğinde ROLL) tel ile işaretlemeye benzer şekilde yapılır. Farklı olarak işaretleme teli yerine spinal iğne kullanılır. Lokal anestezi sonrası lezyon içine girilen 22G spinal iğnenin yeri yeni mamografi çekilerek kontrol edildikten sonra radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır (Şekil 39-4). Radyofarmasötik enjeksiyonu hemen sonrası 0.2 ml radyoopak kontrast mad-



Şekil 39-4: 22 G spinal iğnenin yerinin yeni mamografi çekilerek kontrolü.



Şekil 39-5: Çekilen mamografide kontrast maddenin lezyonu örtmesiyle enjeksiyonun doğru yere yapıldığının gösterilmesi.

Şekil 39-6: Gama prob ile en yüksek aktivite alınan yerin belirlenmesi.

Şekil 39-7: Lezyonun gama prob yardımıyla eksize edilmesi.

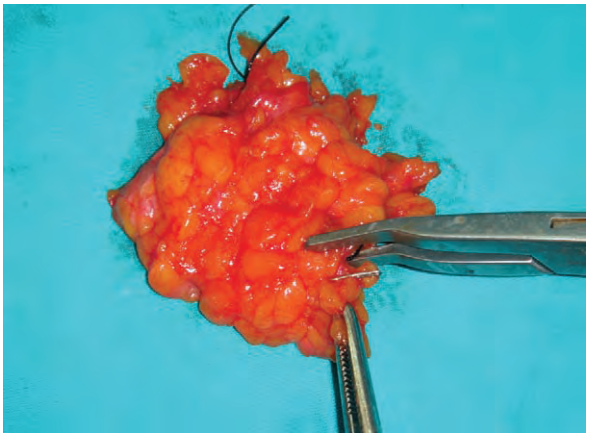
de verilerek, çekilen mamografide kontrast maddenin lezyonu örtmesiyle enjeksiyonun doğru yere yapıldığı gösterilir (Şekil 39-5).

USG'de enjeksiyon direkt görüş altında dinamik olarak yapılır, enjeksiyon sonrası lezyonda ekojenite değişikliği görülmesi işaretlemenin doğru yere yapıldığının göstergesidir.

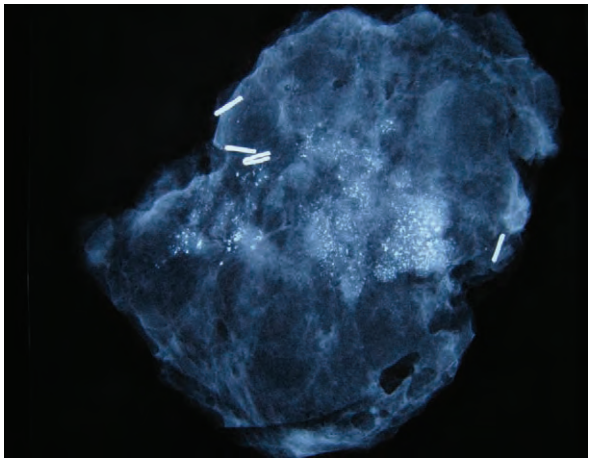
ROLL tekniği eğer sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi kombine edilerek kullanılacaksa bu yöntem SNOLL (Sentinel nod + okült lezyon lokalizasyonu) olarak adlandırılır. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılacak hastalar için 0.5-1mCi (17.5-37 MBq) 99mTc-nanokolloid veya 99mTc-tinkolloid kullanılır. Lezyonun yerine göre USG veya gama prob yardımıyla lezyon üzerindeki cilde veya periareolar bölgeye subdermal olarak enjekte edilir. Gama kamera ile lenfosintigrafi görüntülemesi yapılarak SLN cilt üzerinde işaretlenir. SNOLL tekniği için farklı maddeler ve enjeksiyon teknikleri de tanımlanmıştır. Lezyon lokalizasyonu için 99mTc-makroagregat human serum albumin, SLN için subdermal 99mTc-nanokolloid kullanılan iki enjeksiyonlu işaretlemenin yanı sıra[13-17] 99mTc-nanokolloidin tek başına intratümoral enjeksiyon şeklinde veya iki farklı izotopun kombine edildiği (125I Titanyum ve 99mTc-sülfür kolloid) lezyon lokalizasyonları da tanımlanmıştır.[18-21]

Cerrahi

Ameliyathanede gama prob rehberliğinde en yüksek aktivite alınan yer belirlenerek silinmeyen cam kalemi ile lezyonun yeri işaretlenip insizyon planı yapılır. Üst kadranlarda areolaya paralel insizyonlar tercih edilirken, alt kadranlarda areolaya paralel veya radial şekilde insizyon yapılabilir. İnsizyonun mastektomi yapılma ihtimaline karşı mastektomi insizyonu içinde yapılacak şekilde olmasına özen gösterilmelidir. Yapılan insizyonla lezyon gama prob yardımıyla eksize edilip, sınırlarına işaret konulur (Şekil 39-6, 39-7). Biz işaret için superior sınıra kısa ip, lateral sınıra uzun ip tercih etmekteyiz. Sınırlara ipliğe ek olarak spesimen grafisinde görülebilen metal klipler de konulmalıdır (Şekil 39-8). Mamografide gözüken (mikrokalsifikasyon gibi) lezyonu olan hastalara spesimen grafisi çekilerek lezyonun çıkarılmış olduğu ve sınır-



Şekil 39-8: Sınırlara spesimen grafisinde görülebilen metal kliplerin konulması.



Şekil 39-9: Spesimen grafisi çekilerek lezyonun çıkarılmış olduğunun ve sınırlara uzaklığının kontrolü.

lara uzaklığı görülür (Şekil 39-9). Kavitede aktivite kalmadığı gama prob ile kontrol edilmelidir (Şekil 39-10). Frozen inceleme sonucunda invaziv odak varlığı varsa SLN biyopsisine geçilir. Mavi boya enjeksiyonu lezyon iç kadranda ise subareolar-peritümöral, dış kadranda ise lezyon lateraline işlem öncesi yapılabilir. Ameliyat öncesi patolojik tanısı olan hastalarda öncelikle SLN bulunarak eksize edilip frozen incelemeye yollanır. Spesimen grafisinde memedeki lezyonun kenarlara yakınlığına veya frozen yapıldıysa tümörün sınırlara yakınlığına göre tekrar eksizyon yapılabilir.

ROLL Yönteminin Avantajları

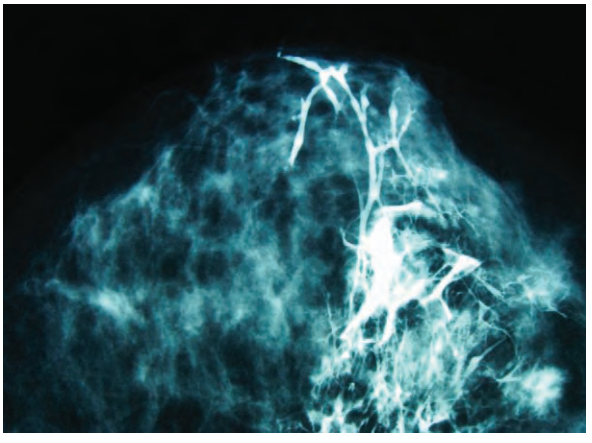
ROLL tekniğinin tel ile işaretlemeye göre bazı avantajları vardır. İşaretlemenin bir gün önce de yapılabilmesi ROLL işaretlemenin tel ile işaretlemeye göre olan en önemli üstünlüklerindendir.[22] Bu şekilde aynı gün işaretlemenin sebep olduğu ameliyat programındaki gecikmeler önlenmiş olur.

Tel ile işaretlemede telin kancasının tel giriş yerine uzak kalması gereksiz diseksiyona neden olabilmektedir. Çok sık görülmese de tel yerinden çıkabilmekte, ameliyat sırasında kesilebilmektedir.[10-12,16] Ayrıca tel bazı hastalarda ağrı ve rahatsızlık hissine sebep olabilmektedir.[23] ROLL tekniğinde işaretleme için tel yerine radyonüklid madde kullanılmasıyla insizyon lezyonun tam üzerinden yapılabilmekte, tele bağlı sorun ve komplikasyonlar görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda ROLL tekniğinin tele göre radyolog ve cerrahlar için daha kolay olduğu, hastalarda daha az rahatsızlık hissi meydana getirdiği görülmüştür. Ayrıca ROLL tekniği uygulandığında tele kıyasla daha kısa işaretleme süresi, daha iyi kozmetik görünüm ve daha az spesimen volümü olduğu gösterilmiştir.[24-25] ROLL ve telin sınır negatifliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, ROLL'de negatiflik oranının (%69-84) tele göre (%44-60) daha iyi olduğu bulunmuştur.[26-28]

Komplikasyonlar ve Sorunlar

ROLL yönteminde görülen en önemli sorunlar radyonüklid maddenin yanlış bölgeye enjeksiyonu, maddenin cilde olan kontaminasyonu ve radyonüklidin duktus içine yayılmasıdır (Şekil 39-11). Ayrıca ROLL uygulanabilmesi için Nükleer Tıp Bölümüne ihtiyaç vardır. Yanlış bölgeye enjeksiyon daha çok öğrenme periyodunda ve mamografi ile yapılan işaretlemelerde olur. Aynı sorun diğer işaretleme yöntemleri için de geçerlidir. Radyoloğun tecrübeli olması bu sorunu azaltır. Cilt kontaminasyonunu önlemek için drape ile örtülebilir. Duktus içine yayılması daha çok retroareolar lezyonlarda olur. Yayılma olan hastalarda başka bir işaretleme yöntemi tercih edilmelidir. ROLL yöntemi kullanılmak istenirse radyonüklid maddenin aktivitesinin kaybolması için birkaç gün beklenmelidir. ROLL tekniğinde kullanılan radyonüklid madde düşük dozda olduğundan korunma gerekmemektedir En fazla etkilenen cerrah olmakla birlikte yılda 100 ameliyat yapan cerrah için alınan doz 1 mSv olarak hesaplanmıştır.

Şekil 39-10: Kavitede aktivite kalmadığının gama prob ile kontrol edilmesi.



Şekil 39-11: Duktus içine yayılan radyonüklid ve kontrast maddenin mamografide görüntüsü.

Bu değer yıllık kritik eşik olan 150 mSv dozun çok altındadır.[29]

Sonuç olarak ROLL nonpalpabl lezyonların lokalizasyonunda kullanılan kolay uygulanabilir ve güvenilir bir metottur. İşaretlemenin bir gün önce yapılabilmesi, cerrah ve radyolog için daha konforlu ve kısa süreli bir işlem olması, insizyonun lezyonun tam üzerinden yapılması ve negatif sınır oranının daha fazla olması nedeniyle tel ile işaretlemeye göre olan avantajlarıdır.

KAYNAKLAR

1. Altomare V, Guerriero G, Giacomelli L, Battista C, Carino R, Montesano M, et al. Management of nonpalpable breast lesions in a modern functional breast unit. Breast Cancer Res Treat, 2005;93:85-9.
2. Chan SW, Cheung PS, Chan S, Lau SS, Wong TT, Ma M, et al. Benefit of ultrasonography in the detection of clinically and mammographically occult breast cancer. World J Surg. 2008 ;32:2593-8.
3. Tang J, Wang X, Wu YP, Wang X, Lian ZQ, Fu JH, et al. Significance of methylene blue dye for localization biopsy of nonpalpable breast lesions. AiZheng. 2009 ;28:79-81.
4. Olsha O, Shemesh D, Carmon M, Sibirsky O, Abu Dalo R, Rivkin L, et al. Resection Margins in Ultrasound-Guided Breast-Conserving Surgery. Ann Surg Oncol. 2010 DOI: 10.1245/s10434-010-1280-0
5. Tang J, Xie XM, Wang X, Xie ZM, He JH, Wu YP, et al.Radiocolloid in Combination with Methylene Dye Localization, Rather Than Wire Localization, is a Preferred Procedure for Excisional Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions. Ann Surg Oncol. 2010
6. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable breast lesions, Breast, 2003;12:264–9.
7. Aydogan F, Atasoy D, Olgun DC, Dikici AS, Aliyev A, Gazioglu E. Extraction of a foreign body from the breast parenchyma using radioguided occult lesion localisation (ROLL) technique: a new approach. Br J Radiol. 2010 ;83:e147-9.
8. Paganelli G, De Cicco C, Luini A. Radioguided surgery in non-palpable breast lesions. Eur J Nucl Med, 1997;24 (Suppl): 893P.
9. Rissanen TJ, Mäkäräinen HP, Kiviniemi HO, Suramo II. Ultrasonographically guided wire localization of nonpalpable breast lesions. J Ultrasound Med. 1994 ;13:183-8.
10. Schwartz GF, Carter DL, Conant EF, Gannon FH, Finkel GC, Feig SA. Mammographically detected breast cancer. Nonpalpable is not a synonym for inconsequential. Cancer. 1994;73:1660-5.
9. Marrujo G, Jolly PC, Hall MH. Nonpalpable breast cancer: needle-localized biopsy for diagnosis and considerations for treatment. Am J Surg. 1986;151:599-602.
10. Allen MJ, Thompson WD, Stuart RC, Gill PT, Walton EW, Karczenski K, et al. Management of non-palpable breast lesions detected mammographically. Br J Surg. 1994;81:543-5.
11. Vuorela AL, Kettunen S, Punto L. Preoperative hook-wire localization of nonpalpable breast lesions by use of standard and stereotactic technique. Anticancer Res. 1993;13:1873-5.
12. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J, Berman C, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization, Ann Surg Oncol 2001;9:711–715.
13. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. Eur J Cancer 1998;34:204–5.
14. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, Zurrida S, Zerwes F, Pigatto F, et al. Use of technetium-99m-label colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions, J Am Coll Surg 2000; 190:692–699.
15. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifirò G, Sierra ML, Pizzamiglio M, Cassano E, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. Q J Nucl Med 2002; 46:145–51
16. Aydogan F, Çelik V, Uras C, Ferahman M, Cengiz A, Gazioğlu E, et al. Palpe Edilemeyen Meme Lezyonlarinda Radyonüklid Rehberliğinde Okült Lezyon Lokalizasyonu (ROLL). Ulusal Cerrahi Dergisi. 2009;25:24-28.
17. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. Br J Surg 1999; 86:522–5.
18. Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL, Cox CE, Reintgen DS. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel lymph node(s). Am J Surg. 2001;182:404-6.
19. Tanis PJ, Deurloo EE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE, Besnard AP, et al. Single intralesional tracer dose for radioguided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. Ann Surg Oncol 2001; 8:850–5.
20. Feggi L, Basaglia E, Carcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localization. Eur J Nucl Med 2001; 28:1589–96
21. De Cicco C, Trifiro G, Intra M, Marotta G, Ciprian A, Frasson A, et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:349–354.
22. Aydogan F, Ozben V, Celik V, Uras C, Tahan G, Gazioglu E, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for non-palpable breast cancer: a comparison between day-before and same-day protocols. Breast. 2010 ;19:226-30.
23. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, Kaufman L. Intraoperative ultrasound facilitates surgery for early breast cancer. Ann Surg Oncol, 2002 ;9:988-93.
24. Nadeem R, Chagla LS, Haris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, et al. Occult breast lesions: a comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). Breast, 2005;14:283–9.
25. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. Br J Surg, 2004;91:1575-7.

26. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. Br J Surg, 1999;86:522–5.
27. Rönkä R, Krogerus L, Leppänen E, von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. Am J Surg, 2004;187:491-6.
28. Sarlos D, Frey LD, Haueisen H, Landmann G, Kots LA, Schaer G. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for treatment and diagnosis of malignant and premalignant breast lesions combined with sentinel node biopsy: A prospective clinical trial with 100 patients. Eur J Surg Oncol. 2009;35:403-8.
29. Rampaul RS, Dudley NJ, Thompson JZ, Burrell H, Evans AJ, Wilson AR, et al. Radioisotope for occult lesion localisation (ROLL) of the breast does not require extra radiation protection procedures. Breast, 2003;12:150-2.

Bölüm 40 Erken Evre Meme Kanserinin Cerrahi Tedavisi

Dr. Vahit Özmen

Tanım

Erken evre meme kanseri deyimi oldukça tartışmalıdır. Yaygın mamografi ile tarama ve meme kanseri farkındalığının artması, ele gelmeyen meme kanserlerinin (non-palpabl) tüm meme kanserlerinin %75'ini oluşturmasını sağlamıştır. Bu nedenle non-palpabl meme kanserlerini, erken evre meme kanseri olarak kabul etme eğilimi ortaya çıkmıştır. Ancak, bugün genel olarak kabul edilen erken evre meme kanseri tanımı, Evre I ve Evre IIA meme kanserini kaplar.

Klinik Evrelendirme

Erken evre meme kanserinde evrelendirmeyi bu bölümde de tekrarlamak istiyorum.[1] Çünkü, klinik evrelendirme sonucuna göre tedaviye, cerrahi veya kemoterapi ile başlanacağına karar verilir.

Primer Tümör

Tümör çapı fizik muayene veya radyolojik değerlendirmelerle ölçülebilir. Radyolojik değerlendirmelerde daha kesin boyutlar belirlenebilir.

T1: ≥2cm tümörleri belirtir ve tümör çapına göre 4 ayrı gruba ayrılır:
T1mic: ≥0.1cm
T1a: 0.1-0.5 cm
T1b: 0.5-1 cm
T1c: 1-2 cm arasındaki tümörleri göstermektedir.

T2 tümör, 2 cm' den büyük 5 cm'den küçük tümörleri ifade eder.

Bölgesel Lenf Nodülleri

Klinik Değerlendirme

Fizik muayene ile bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilmesidir.

NX: Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilemiyor (daha önce çıkarılmış vs.).
N0: Palpe edilebilen bölgesel lenf nodülü yok.
N1:Aynı taraftaki aksillada hareketli ve palpabl lenf nodülü var.
N2:Aynı taraftaki aksillada fikse, birbirine veya çevre dokuya yapışık lenf nodülleri var veya aksillada palpabl lenf nodülü yok, ancak aynı tarafta palpabl internal mammariyan lenf nodülü var.

Uzak Metastaz

M0: Uzak metastaz yok; M1: Uzak metastaz var.

Evre I Meme Kanseri

T1 N0 M0

Evre II A Meme Kanseri

T0 N1 M0; T1 N1 M0; T2 N0 M0

Evre II B Meme Kanseri

T2 N1 M0 veya T0 N2 M0 meme kanseri olarak kabul edilmektedir.

Evre II B ve Evre III meme kanseri lokal ileri meme kanseri olarak kabul edildiğinden, bu kanserlerde neo-adjuvan kemoterapi ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Cerrahi tedaviye, meme koruyucu cerrahi veya mastektomi şeklinde bu tedaviden sonra başlanır.

Şayet, Evre IIB meme kanseri olan hastalarda (T2N1=tümör 2-5 cm arasında, aksilla N1) tümör/meme oranı uygun ise, tedaviye cerrahi ile başlanıp, meme koruyucu cerrahi (MKC) veya mastektomi yapılabilir. Aksillası N2 olan hastalarda, tedavi kemoterapi ile başlanmalıdır.

Lokal ileri meme kanserinde, neo-adjuvan kemoterapi sonrası seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahi yapılabilir. Bu konu ayrı bir bölümde anlatılacaktır.

Ameliyat Öncesi Değerlendirme

Erken evre meme kanserinde, anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve rutin biyokimya tetkikleri evrelendirme için yeterlidir. Toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi ve FDG PET-CT lokal ileri meme kanserinin değerlendirilmesinde ve ancak hastaların yakınmaları var ise kullanılmalıdır.

Tümörlü Memenin Değerlendirilmesi

Özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanması, tümörlü memenin detaylı bir şekilde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Çünkü, tümörün aynı memede mültisentrik (birden fazla kadranda tümör) olması, meme koruyucu cerrahi yapılması şansını ortadan kaldıracaktır. Mültifokal (aynı kadranda birden fazla kanser olması) kanserlerde ise, tümör meme oranı uygun ise geniş eksizyon yapılabilir. Öncelikle, dikkatli bir fizik muayene ve kaliteli bir mamografi gereklidir. Hastanın yaşının genç olduğu ve/veya memenin dansitesinin yüksek olduğu hastalarda ultrasonografi ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) eklenmelidir. Aynı kadranda (mültifokal) veya diğer kadranlarda (mültisentrik) başka tümör(lerin) bulunması, uygulanacak olan tedavinin genişliğini değiştirecektir.

Dijital mamografi ve tomosentezin memeyi daha iyi bir şekilde görüntülediği, başka tümörlerin saptanması ve tümör boyutlarının daha iyi belirlenmesi konusunda başarılı olduğunu gösteren araştırmalar vardır.[2,3] Bu yöntemlerle, ultrasonografinin de gerekmiyeceği vurgulanmaktadır.

MRG'nin meme koruyucu cerrahi uygulanacak olan hastalarda rutin olarak uygulanması konusu tartışmalıdır.[4] Primer meme kanseri olan hastalarda yapılan bir meta-analizde, tedavi öncesi yapılan MRG'de %16 oranında mültifokal/mültisentrik kanser saptanmıştır.[4] Ancak, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalarda 10 yıllık takiplerde bile lokal nüks oranı %10'un altındadır. Meme koruyucu cerrahi + radyoterapi uygulanan hastaları içeren geniş bir retrospektif çalışmada, MRG'nin tedaviye herhangi bir katkısı görülmemiştir. MRG, yanlış pozitiflikleri artırarak, gereksiz biyopsilere ve mastektomilere neden olmaktadır. Bu nedenle, ancak seçilmiş olgularda ve zorunlu durumlarda yapılmalı, mümkünse pozitif olgularda MRG eşliğinde biyopsi yapılarak histolojik tanı konulmalıdır.

Diğer Memenin Değerlendirilmesi

Hastalar, memedeki tümörün dışında diğer memede de kanser olup olmadığı konusunda dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Senkronöz bilateral meme kanseri görülme olasılığı (primer tümör tanısı konulduktan sonraki 1 yıl içerisinde karşı memede kanser görülmesi) %1-3 arasında değişmektedir.[5] Fizik muayene ve mamografide herhangi bir şüpheli lezyon görülmesi durumunda, ultrasonografi ve MRG yardımcı olabilir.

Histopatolojik Tanı

Anamnez, fizik muayene ve radyolojik tanı yöntemleri ile meme kanseri düşünülen hastalarda, kesin tanıya ulaşmak için mikroskopik değerlendirme şarttır. Ameliyat öncesi tanı konulması, yapılacak olan cerrahi tedavinin önceden planlanmasını ve bunun hasta ile paylaşılmasını sağlar.

Biyopsi yöntemleri arasında, bugün en çok tercih ettiğimiz yöntem, tru-cut (core) biyopsidir. Bu biyopsi yöntemi ile alınan materyal oldukça yeterli olup, gerek doku tayini ve gerek ise, diğer gerekli tetkikler (reseptörlerin tayini vs.) yapılabilmektedir. Tanı için eksizyonel biyopsi, hiç tercih etmediğimiz bir yöntem olup, hastada sonraki girişimde cerrahi sınır tayinini ve memeyi koruyucu cerrahi yapılmasını güçleştirmektedir.

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE UYGULANAN CERRAHİ GİRİŞİMLER

1. Mastektomi
2. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)
3. Deri Koruyucu Mastektomi (Başka bir bölümde anlatılacaktır)
4. Subkutanöz Mastektomi (meme başı, areola ve meme derisini koruyucu) (Başka bir bölümde anlatılacaktır)

MASTEKTOMİ

Tarihçe

Mastektomi, ilk olarak William Stewart Halsted[6] ve Meyer[7] tarafından 1890'lı yılların ortasında "Radikal Mastektomi" adıyla tanımlanmış ve yayımlanmıştır. Bu cerrahi girişim, meme ile birlikte pektoral kasların ve aksilladaki tüm dokuların en bloc rezeksiyonunu kapsamaktadır. Meme derisi çok geniş bir şekilde çıkarıldığından, toraks duvarındaki defekti kapatmak için serbest deri grefti kullanılmıştır. Halsted Hipotezi'ne göre, meme kanseri lokal ve bölgesel bir hastalık olduğundan, memenin bölgesel lenfatikleri ile birlikte çıkarılması, hastalığın kesin tedavisini sağlamaktadır. Gerçekten o dönemlerde meme kanserinde 3 yıllık lokal/bölgesel nüks ve sağkalım oranları sırasıyla %50'nin üzerinde ve %20 civarında iken, Halsted 1907 yılında yayımladığı makalesinde, bu oranları %6 ve %40 olarak vermiştir.[8] Sağkalım oranı ve lokal nükslerdeki bu iyileşmeler Halsted radikal mastektomisinin yaklaşık bir asır süreyle meme kanserinin tedavisinde uygulanmasını sağlamıştır.[9,10] Bu cerrahi girişimin özellikle toraks deformitesi, lenfödem, motor ve du-

Resim 40-1: 35 yıl önce pT1N0M0 olan, Radikal mastektomi ve radyoterapi yapılan bir hastada sağ kol ödemi ve brakiyal pleksopati.

yu kayıpları gibi ciddi komplikasyonları vardır. Radikal mastektomiye, radyoterapinin de eklenmesi bu komplikasyonları artırmakta ve brakiyal pleksopatiye de neden olabilmekteydi (Resim 40-1). Bugün, yeryüzünde radikal mastektominin erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisi için kullanıldığı bir merkezin hemen hemen kalmadığını söyleyebiliriz. Bu nedenle radikal mastektominin yerine, mastektomi gereken olgularda pektoral kasları koruyucu modifiye radikal mastektomi ameliyatı veya mümkün olan hastalarda meme koruyucu cerrahi yapılmaya başlanmıştır.[10]

Radikal mastektomi, lokal bölgesel kontrolü çok iyi bir şekilde sağlamasına rağmen, yukarıda belirtilen yüksek morbiditesi nedeniyle 1940'lı yıllarda modifiye radikal mastektomi kavramı geliştirilmeye başlanmıştır. Bu cerrahi girişimde amaç, özellikle pektoralis majör kasını ve N. Torasikus longus ve N. Torakodorsalis sinirlerini korumak olmuştur. Patey ve Dyson,[11] pektoralis majör kasını koruyucu, ancak minör kası ile aksiller disseksiyonu kapsayan cerrahi girişimi tanımlamışlardır. Bu girişim mediyal ve lateral pektoral sinirlerin de korunmasını sağlamıştır. Daha sonra, bugün de modifiye radikal mastektomi olarak kabul edilen teknik, Auchincloss[12] tarafından belirlenmiştir. Bu teknikle, pektoralis majör ve minör kasları korunurken, Level I ve II aksiller disseksiyon yeterli bulunmuştur.

MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİ

Tanım

Tümörlü memenin, meme derisi, pektoral fasya, aksilladaki lenf nodülleri ve yumuşak doku ile birlikte çıkarılmasıdır. Burada, tümör yüzeye yakın ise, insizyon buna göre ayarlanır ve tümörle birlikte üzerindeki deri de çıkarılır. Pektoral fasya ve/veya pektoralis majör kası tutulumu var ise, lokal olarak tümörün invaze olduğu kas da birlikte çıkarılarak tümörsüz, temiz bir cerrahi sınır elde edilmeye çalışılır.

İndikasyonlar

Erken evre meme kanserinde genel olarak tercih edilen cerrahi tedavi, meme koruyucu cerrahidir (MKC). Ancak, bazı durumlarda memeyi korumak mümkün olmadığı gibi bazı hastalar da mastektomiyi tercih edebilirler.

1. Meme koruyucu cerrahi(MKC) sonrası zorunlu olan radyoterapiyi alması mümkün olmayan veya sakıncalı olan hastalar: Daha önce toraks duvarına radyasyon almış, birinci ve ikinci trimesterde gebeliği olan, kollajen hastalığı (skleroderma, aktif lupus eritematozus vs.) veya ataksi-telanjiyektazisi olanlar. Ayrıca, sosyal ve ekonomik nedenlerle radyoterapi alması güç veya radyoterapiyi istemeyen kadınlar da olabilir. Radyoterapi merkezine uzakta oturanlar, radyoterapi ve komplikasyonları için gereken masrafları karşılayamayacak durumdaki kadınlar da mastektomi yapılmasını arzu edebilirler.
2. Hastanın isteği: Hastalar, genellikle güven duydukları doktorlarının önerdiği cerrahi tedaviyi kabul ederler. Ancak bazı hastalar, suçlu buldukları tümörlü memeden kurtulmak, radyoterapiden kaçınmak, tedavilerini kısa sürede sonlandırmak amacı ile mastektomiyi tercih etmektedirler. Genellikle ileri yaşta, sakin bir yaşam sürdüren, düşük eğitimli ve düşük ekonomik düzeye sahip kadınlarda bu tercih daha fazla olmaktadır.
3. Tümörün mültisentrik olması veya invazif tümörle birlikte yaygın duktal karsinoma in situ(DKİS) bulunması: Birden fazla kadranda meme kanserinin olması (mültisentrisite), meme koruyucu cerrahi tedavi yapılma şansını ortadan kaldırır. Ayrıca, invaziv tümör küçük çapta olsa bile, etrafında yaygın duktal karsinoma in situ (DKİS) bulunması da mastektomi gerektirmektedir. İnvaziv kanserin eksizyonu sonrası cerrahi sınır pozitif gelmiş ve yapılan re-eksizyonlarda sınır pozitifliği devam ediyor ise yine mastektomi yapılmalıdır.
4. Tümör meme oranının uygun olmaması: Memenin küçük olması, tümör küçük olsa bile memenin korunmasını güçleştirebilir. Lumpektomi sonrası geriye kalan meme dokusunun görüntüsü, hastayı ve ameliyatı yapan cerrahi mutlu etmeyebilir. Yine, memenin çok büyük ve sarkık olduğu durumlarda, lumpektomi sonrası bu memeye radyoterapi verilmesi güç olabilir. Bu nedenle, meme kanserli hastaların tedaviye başlamadan tüm uzmanların bulunduğu (meme cerrahı, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu vs.) tümör konseyinde tartı-

şılması ve buna göre tedavi kararının verilmesi son derece önemlidir.

5. Daha önce meme kanseri tanısı alarak meme koruyucu tedavi (MKT) uygulanmış ve aynı memesinde nüks kanseri olanlar: MKC sonrası aynı memede lokal nükü olan hastalarda önerilen standart tedavi, mastektomidir. Bu hastalarda, daha önce aksiller disseksiyon yapılmış ve tanı sırasında aksiller nüks yok ise, aksillaya dokunmaya gerek yoktur. Bu hastalarda, sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB) yapılması ise, tartışmalıdır.
6. Profilaktik mastektomi: BRCA 1 ve 2 genleri pozitif olan veya yüksek risk grubunda bulunup mastektomi arzu eden kadınlarda, profilaktik mastektomi yapılabilir. Bu konu ayrı bir bölümde anlatılacaktır.

Profilaktik Antibiyotik Kullanılması

Mastektomi insizyonu, aslında temiz yara sınıfına girmektedir. Çünkü, gastro-intestinal sistem, genito-üriner sistem veya respiratuvar sistem gibi kontaminasyon riski olan sistemlerden uzaktadır. Buna rağmen, modifiye radikal mastektomi sonrası yara infeksiyonu oranı %2-15 arasındadır.[13] Bu nedenle meme cerrahları, genellikle preoperative olarak tek doz halinde anti-stafilokok aktivitesi olan sefalosporin veya ampisilin sulbaktamın intravenöz olarak verilmesini tercih etmektedirler. Yapılan çalışmalar da, tek doz profilaktik antibiotik kullanılmasının, yara infeksiyonunu azalttığını, bu sayede yara iyileşmesinde gecikme ve kemoterapiye geç kalınması gibi bir durumun azaldığını göstermektedir. Ancak, antibiyotik kullanımına bağlı maliyet, allerjik reaksiyonlar ve bakteri direncinde artış gibi diğer faktörler de gözönüne alınmalıdır.[14]

CERRAHİ TEKNİK

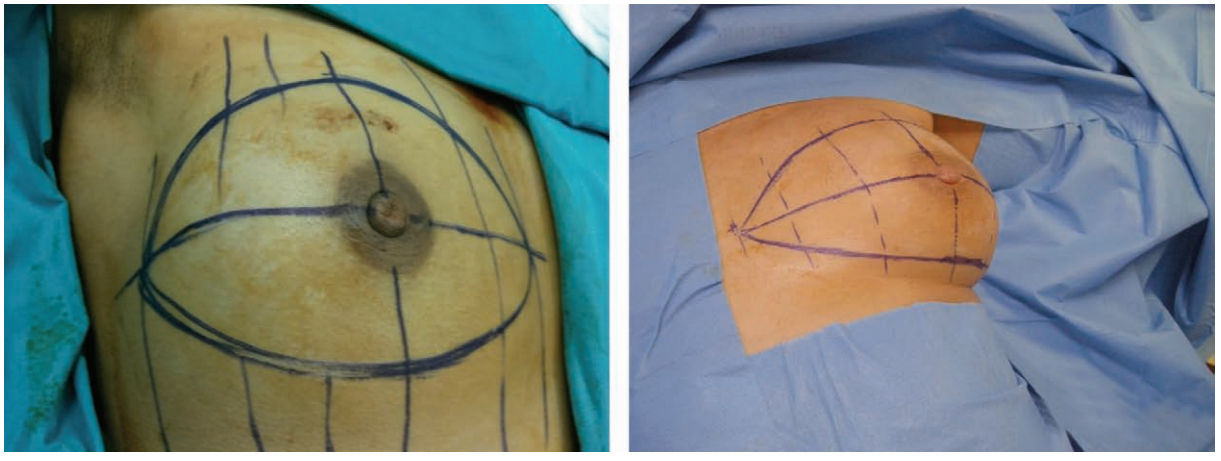
Bugün mastektomi, aksillası pozitif olan hastalarda, modifiye radikal mastektomi şeklinde, meme, pektoral fasya, aksiller lenf nodülleri ve yumuşak dokuyu kapsamaktadır. Aksillası klinik olarak negatif olan hastalarda, öncelikle sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılarak burada tümör yok ise, aksiller disseksiyona gerek kalmamaktadır. Mastektomide, cerrahi sınırlar; yukarıda klaviküla, aşağıda rektus kasının ön-arka kılıflarının üstteki birleşim yeri, mediyalde sternum, lateralde ise latissimus dorsi kası tarafından oluşturulur.

İnsizyon

Mastektomilerde, standart olarak eliptik Stewart insizyonu tercih edilmektedir (Resim 40-2). Bu insizyonun hafif oblik olarak yapılması, modifiye Stewart insizyonu olarak anılır ve sternum mediyalinden latissimus dorsi kasına kadar uzanmaktadır. Bazı cerrahlar, Orr veya modifiye Orr insizyonunu tercih etmektedir. Eğer, erken rekonstrüksüyon yapılmayacak ise, derinin bol bırakılması gerekir. Fazla deri bırakıldığında iskemi ve nekroz riski artar, toraks duvarında düzensiz bir görünüm oluşur, geç rekonstrüksüyon güçleşir. Mastektomi sonrası deri fleplerinin karşılıklı gelmesi için, marker kalemle insizyona dik çizgiler çizilerek, mastektomi sonrası hazırlanan fleplerin tam olarak karşılıklı gelmesi sağlanır.

Disseksiyon

Mastektomide amaç, meme dokusunu mümkün olduğunca tamamen çıkarmak, yani deri altına yapışık meme dokusu bırakmamaktır. Bu sayede, mastektomili tarafta tümör nüksü oranı en alt düzeye indirilmeye çalışılır. Hartmann ve arkadaşlarının[15] Mayo Klinik'te 1963-1990 yılları arasında pozitif aile anamnezi ve Gail modeli-



Resim 40-2: Transvers kesi (Stewart insizyonu).

Tablo 40-1: Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) ve Mastektomi Yapılan ve Ortalama 76 Ay Takip Edilen Hastaların Lokal Nüks ve Ortalama Sağkalım Açısından Karşılaştırılması (İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünitesi)

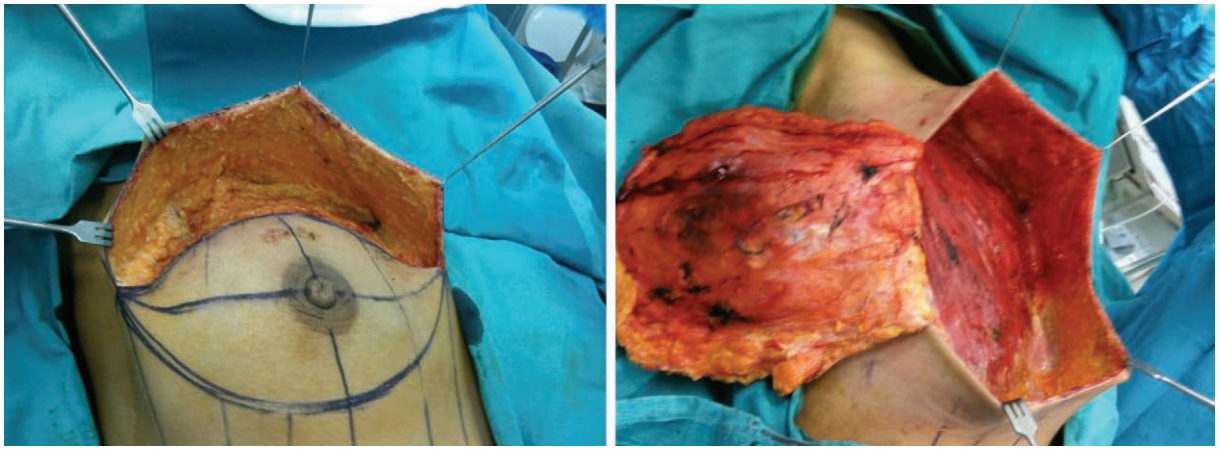
						Lokal Nüks		Ortalama Sağkalım (%)	
Meme Kanseri Evresi	Hasta Sayısı	Takip Süresi (Ay)	Tümör Çapı (cm)	MKC Cerrahi Sınır	RT Boost	MKC (%)	Mastektomi (%)	MKC	Mastektomi
Evre I	279 (%37)	76	≤2 cm	En az 2 mm	Evet	6	5	91	91
Evre IIA	243 (%32)	76	2-5 cm	En az 2 mm	Evet	6	5	89	89
Evre IIB	110 (%15)	76	2-5 cm	En az 2 mm	Evet	6	4	82	86
Toplam	632	76	<5 cm	En az 2 mm	Evet	6	4	86	85

ne göre yüksek risk grubunda bulunan ve bilateral profilaktik mastektomi (BPM) yapılan kadınlarda yaptığı retrospektif klinik araştırmada, BPM'nin bu kadınlarda meme kanseri riskini yaklaşık %90 oranında azalttığını, tamamen ortadan kaldırmadığını göstermiştir. Rebbeck ve arkadaşlarının,[14] BRCA1 ve 2 taşıyıcılarında yaptığı çalışmada da BPM'nin meme kanseri riskini %90 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, yapılan mastektomiye rağmen, aynı tarafta meme kanseri nüksünün kaybolmadığını göstermektedir. Bu nüks de, deri üzerinde bırakılan meme dokusunun miktarı ile de ilgilidir. Bizim İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünite'mizde yaptığımız bir çalışmada, meme kanseri tanısı ile mastektomi yapılan ve 76 ay takip edilen olgularda lokal nüks oranı %4 olarak bulunmuştur (Tablo 40-1).[17]

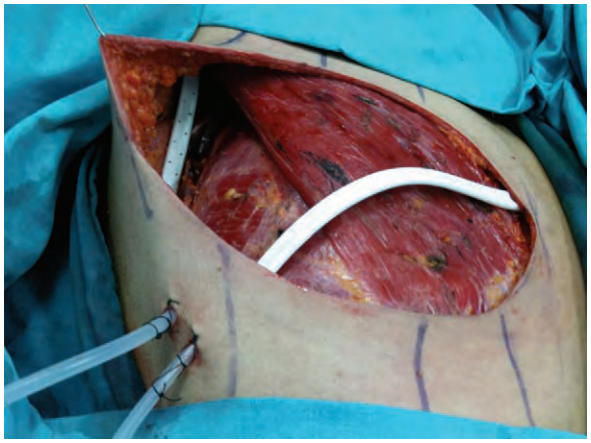
Cilt ve cilt altı dokusu bistüri ile kesildikten sonra, meme parenkiminin üzerindeki yüzeyel fasya ile karşılaşılır. İşte memenin ince deri altı dokusu ile meme parenkimi arasındaki bu klivajda disseksiyona devam edilmelidir. Üst ve alt flepler hazırlanırken, deri ve altındaki yağ dokusu ve onu besleyen damarlar yaklaşık 5mm kalınlığında olacak şekilde korunmalıdır. Disseksiyon sırasında, elektrokoter veya bistüri kullanılabilir. Elektrokoterle deri iskemisi ve nekrozu riski biraz daha fazladır. Cerrahın teknik becerisi ve deneyimi kusursuz bir flep hazırlanması için son derece önemlidir. Bazı cerrahlar, laktatlı ringer, lidokain ve epinefrinle hazırlanan solüsyonu deri altına vererek disseksiyonu kolaylaştırmayı ve kan kaybını azaltmayı hedeflemektedirler. Ancak, bu tekniğe ait sonuçların daha iyi olduğunu söylemek güçtür.

Flepler, yukarıda klavikülaya, aşağıda rektus kası fasyasının başlangıç kısmına, içte sternuma dışta ise M.Latissimus Dorsi'ye kadar hazırlanmalıdır. Bu şekilde tüm meme dokusu deriden ayrılmış olur. Daha sonra, sternumdan laterale doğru M.Pektoralis Majör üzerindeki fasya meme dokusu ile birlikte olacak şekilde kas üzerinden sıyrılır ve işlem latissimus dorsi kasına kadar devam eder. Şayet, birlikte aksiller disseksiyon da yapılacaksa, latissimus dorsi, pektoralis majör ve aksiller ven arasındaki aksiller doku da meme ile birlikte en bloc çıkarılır (Resim 40-3).

Disseksiyon sırasında, çok iyi bir hemostaz sağlanmalıdır. Özellikle antikoagülan kullanan hastalarda daha dikatli olunmalıdır, aksi takdirde ciltaltı drenlere rağmen flep altında kolayca hematom gelişebilir. Pektoral fasyanın kastan ayrılması sırasında, elektrokoter yerine bistüri tercih edilmesi, kaslarda koagülasyona bağlı nekroz ve doku kaybını azaltır. Ancak, bistüri ile disseksiyon sırasında daha fazla kan kaybı görülür. Ayrıca, fleplerdeki ve kas üzerindeki kanamalarda bipolar elektrokoter kullanılması doku kaybını en az düzeye indirir.



Resim 40-3: Mastektomide fleplerin hazırlanması.



Resim 40-4: Mastektomi tamamlanmış ve drenler yerleştirilmiş.

Flepler tamamen hazırlanıp, meme glandı tamamen çıkarıldktan sonra, kavite ılık serum fizyolojik ile birkaç kez yıkanır, hemostaz kontrolü tekrarlanır. Aksiller disseksiyon eklensin eklenmesin 2 adet 10F Jackson Pratt dren, üst ve alt flep altına yerleştirilerek, 2-0 ipekle cilde tespit edilir (Resim 40-4).

Mastektomi insizyonu, ciltaltı ve cilt dikişleri ile kapatılmalıdır. Ciltaltı için 3/0 eriyebilen sütür materyali (poliglaktin 910-Vicryl veya polidiyoksanon- pds) ile tek tek dikişlerle kapatılır. Cilt ise, 3/0 veya 4/0 yine çabuk eriyebilen sütür materyali (rapid vicryl veya pds) ile ve devamlı intra-kütan dikişlerle kapatılır. Mediyal veya lateral uçta ortaya çıkabilecek fazla deri dokusu üçgen şeklinde insizyonla eksize edilir.

Kapatılmış olan mastektomi insizyonu, ince steristripslerle vertikal olarak örtülür. Gazlı bezler, dren çevresine ve yara üzerine yerleştirilir ve hypafixle bantlanır. Kadınlarda derinin hassas olması, flasterlerin uzun süre yapışık olarak kalmaması sağlanmalıdır. Buna bağlı olarak, kısa sürede deride erozyonlar ve büller oluşmaktadır. Bu nedenle, ameliyat akşamı veya ertesi günü, şayet kapalı yara arzu ediliyor ise, 8 bandajı şeklinde bir sargı yapılmalıdır.

MASTEKTOMİNİN KOMPLİKASYONLARI

Mastektomi, genel cerrahi uzmanının güvenle yapabileceği, mortalite ve morbiditesi düşük olan bir cerrahi girişimdir. Ancak her cerrahi girişim gibi, hastaların ameliyat öncesi iyi değerlendirilmeleri, ameliyat sırasında dikkatli bir teknik uygulanması, iyi bir hemostaz sağlanması, fleplerin meme dokusu kalmayacak ve derinin beslenmesi de bozulmayacak bir şekilde hazırlanması ve ameliyat sonrası hastaların iyi izlenmesi gerekir. Ameliyat öncesi dönemde, hastaların muayeneleri sonrası kardiyak, solunum ve diğer sistemler açısından ve genel anestezi için değerlendirilmeleri, anemi, koagülopati (özellikle uzun süreli antikoagülan kullanılması), diyabet, hipertansiyon gibi sorunlarının düzeltilmesi gerekir. Bağışılık sistemini baskılayan ilaçların (kortikosteroidler, anti-tümör ilaçlar, vs.) kullanılıp kullanılmadığı sorgulanmalıdır.

Mastektomi sonrası, ameliyat alanının vücut ısısındaki serum fizyolojik ile yıkanması, gerek kanaması durmuş vasküler yapıların yeniden kanadığını görmek, gerekse gereksiz dokuların temizlenmesi açısından önemlidir. Flepler ve pektoralis majör kası üzerindeki kanama odakları, tercihan bi-polar koterle koagüle edilmelidir. Bi-polar koter, mono-poler kotere göre daha az dokuyu yakarak, özellikle deri nekrozunu ve pektoral kas kaybını azaltmaktadır. İyi bir hemostazla ameliyat alanında hematom oluşması engellenerek, iyileşme süresinin kısalması ve diğer tedavilerin zamanında başlaması sağlanabilir.

Ameliyat sonrası yara yerindeki seromayı azaltmak ve hematomu önlemek için, kapalı-emici drenler (closed-suction, Jackson-Pratt veya Blake) kullanılmalıdır. Bunlar flep altına yerleştirilir ve ayrı bir inziyondan dışarı alınarak 2/0 non-absorbal dikişle tespit edilir. Bu insizyon, radyoterapi gerekebileceği düşünülerek mastektomi ensizyonuna yakın ve radyoterapi alanı içerisinde olmalıdır. Kapalı-emici drenler 5-10 gün arası bir süre yerinde bırakılmalıdır. Bu süre içerisinde kateterler kontrol edilerek içerisinde olabilecek pıhtı ve fibrin artıkları temizlenmeli ve drenaj sağlanmalıdır. Toplam 24 saat içerisinde drene edilen miktar 25 ml'ye düştüğünde drenler alınabilir.

Flepler, çift kat üzerinden kapatıldıktan ve stripler yapıştırıldıktan sonra üzerine steril gazlı bez konularak yapıştırılır. Yara üzerine kompresyon sağlayacak sıkı pansuman ve sargı uygulamasının seromayı azaltıcı ve flepleri yapıştırıcı bir etkisi olmadığı bilinmektedir. Ancak, flasterler hassas olan deride uzun süre kaldıklarında erozyon ve bül oluşturduklarından pansumanı yerinde tutacak bir sargı ameliyat akşamı veya ertesi gün flaster yerine uygulanabilir.

Mastektomi sonrası hastaların çoğunlukla ameliyatlı ekstremiteyi az kullandıklarını veya bazen hiç kullanmadıklarını görüyoruz. Genellikle hastanede 1 gün yatırılan hastalara, taburcu olduklarında evde yapacakları aktiviteler ve yiyecekleri konusunda sözlü ve yazılı bilgi verilmelidir. Ameliyatlı elini/kolunu günlük normal işlerinde kullanacağı, ameliyat öncesi yaptığı kol egzersizlerine ise, drenler alındıktan sonra başlayacağı söylenmelidir. Kol/omuz hareketlerinin eski durumuna kavuşabilmesi için gerektiğinde fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinden destek alınmalıdır.

Yara İnfeksiyonu

Modifiye radikal mastektomiden sonra yara infeksiyonu oranları %2-15 arasında verilmektedir.[16] İnsizyon yerinde veya kolda meydana gelen infeksiyon, ekstremitenin kullanılmasını geciktirip, lenfödemi artırarak ciddi postoperatif morbidite nedeni olmaktadır.

Selülit, genellikle antibiyotiklere cevap vermektedir. Bunun sonucu olarak gelişen abse, erken dönemde drene edilmeli, yara yıkanmalı, debride edilmeli ve yeniden kapalı-emici drenaj sistemine alınmalıdır. Antibiyotik hassasiyet testi sonucuna göre antibiyoterapi yapılmalıdır. Hastaya ait olumsuz faktörler (kontrolsüz diyabet, yaşlılık, anemi vs.), teknikle ilgili problemlerle birleştiğinde(flepin iyi hazırlanamaması, nekroz, iskemi vs.) yara infeksiyonu, nekroz ve abse gibi komplikasyonlar da artmaktadır. Yara infeksiyonlarında en sık karşılaşılan mikroorganizmalar, Stafilokokus Aureus ve Stafilokokus Epidermidis'tir.

Mastektomi öncesinde profilaktik antibiyotik kullanılması genellikle rutin bir uygulama olmuştur. Ancak, bazı cerrahlar hastalar infeksiyon için yüksek risk grubunda değil ise antibiyotik kullanmamaktadır. Biz, mastektomi öncesinde tek doz ve Stafilokoklara etkili bir antibiyotik kullanılmasını önermekteyiz.

Seroma

Seroma, ameliyat alanında seröz sıvı birikimini ifade etmektedir. Mastektomi sonrası, fleplerin altındaki ölü boşlukta drenaja rağmen veya drenaj sonrası sıvı birikme sıklığı %30'a ulaşmaktadır.[18] Memenin geniş bir şekilde disseksiyonu, lenfatiklerin, vasküler yapıların ve yağ dokularının kesilmesine ve lenfovasküler sıvıların (transuda) ölü boşlukta birikmesine neden olur. Uygulanacak olan cerrahi teknik, fleplerin beslenmelerinin korunmasına, vasküler ve lenfatik yapıların daha az travmatize olmasına yardımcı olmalıdır. Bu şekilde seroma da azalabilir.

Seroma sonucu, yara infeksiyonu riski artar, ameliyat yerinde ağrı ve dolgunluk hissi olur, yara iyileşmesi gecikir, hastanede kalış süresi uzar ve hastanın kemoterapiye başlaması gecikebilir. Yaklaşık 30 yıldır kapalı-emici drenaj sistemlerinin kullanılması, seroma oluşumunu ve buna bağlı komplikasyonları ciddi olarak azaltmıştır.

Seroma oluşumunu artıran faktörler olarak; vücut/kitle indeksinin yüksek olması (>30), cerrahi sonrası fiziksel aktivitenin artması, cerrahi teknik, kapalı-emici drenaj sisteminin etkin olarak çalışmaması sorumlu tutulmuştur. Tadych ve Donegan'ın[19] yaptıkları bir çalışmada, günlük ve total hastanede yatış süresindeki drenaj miktarı kapalı-emici drenaj sistemi ile ölçülmüş ve drenaj miktarının lenfödem oluşumu ile ilişkisi araştırılmıştır. Toplam drenaj miktarı ile hastanın kilosu arasında bir ilişki görülmezken, bu miktarın yüksek oluşu ile o taraftaki kol ödemi arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır.

Mastektomi sonrası, fiziksel aktivitenin erken başlatılması da, seroma oluşumunda bir risk faktörü olarak görülmektedir. Shamley ve arkadaşlarının[20] yaptığı bir literatür taramasında, geciktirilmiş fiziksel aktivite ile daha az seroma olduğu ortaya çıkmıştır.

Mastektomi sonrası seroma oluşumunu önlemek için iki mekanik yöntem tanımlanmıştır.[18] Bunlardan birincisi dışarıdan flepler üzerine basınç uygulamaktır. Ancak, bunun uygulanması sonucu seroma azalması gözlenmediği gibi, basınca bağlı flep nekrozu da görülmüştür. İkinci yöntem, fleplerin eriyebilen dikişlerle toraks duvarına tespit edilmesidir. Bu yöntemin seromayı azalttığı, postoperatif bakımı ve pansumanları kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür. Ancak, dikkatli bir cerrahi teknik ve iyi bir hemostaz, fleplerin normalden daha geniş tutulmaması seromayı azaltacak ve ilave bir girişime gerek olmayacaktır.

Kanama

Kapalı-emici drenaj sistemlerinin kullanılması, kanamanın erken farkedilmesini ve hematomları azaltmıştır. Mastektomilerden sonra kanama oranı %1 ila %4 arasında verilmektedir.[21] Erken farkedilen kanamalarda, drenlerin yıkanarak aktive edilmesi ve ameliyat alanına basınçlı pansuman uygulanması, kanamanın durdurulmasını sağlayabilir. Orta veya şiddetli düzeydeki kanamalarda, ameliyathane ortamında yaranın açılması, irrigasyonu ve kanama odağının bulunarak bağlanması veya dikişle kontrol altına alınması gerekir. Ölü boşluk, daha sonra yine kapalı-emici drenaj sistemine alınır. Ciddi kanamalar, daha çok torako-akromiyal damarların perforan dalları veya internal mammariyan arterden olmaktadır.

Cerrahlar, mastektomi sırasında fleplerin hızlı ve kansız bir şekilde hazırlanması ve post-operatif komplikasyonları azaltmak için, mono-polar elektrokoagülasyon, bi-polar elektrokoagülasyon, soğuk bistüri, Shaw sıcak bistüri, lazer koagülasyon ve fibrin dolgu gibi teknikler uygulamaktadırlar.[21,22] Bunlarla ilgili olarak yapılan çalışmalar, herhangi birinin belirgin üstünlüğünü göstermemiştir. Dikkatli bir teknik ve iyi bir hemostaz uygulayarak ameliyatı tamamlamak ve hastayı düzenli takip ederek kanama ve hematom oluşumunu engellemektir.

Pnömotoraks

Çok nadir görülen bir komplikasyondur. Radikal mastektomi ameliyatları sırasında pektoralis majör kası çıkarılırken daha sıkça karşılaşılmaktaydı. İnterkostal perforan damarların yaralanması sırasında yapılan kanama kontrolü veya disseksiyon sırasında pariyetal plevra açılabilir. Ayrıca, internal mammariyan lenf nodülü biyopsisi sırasında, sternuma yakın olan lenf nodülünün disseksiyonu sırasında pnömotoraks gelişebilir.

Pnömotoraks oluştuğunda, yırtılan plevra tamir edilebilir, üzeri kasla örtülebilir. Genellikle herhangibir girişime gerek kalmadan plevral boşluktaki hava absorbe olur. Postoperatif toraks grafisinde ciddi bir pnömotoraksla karşılaşıldığında, 2. İnterkostal aralıktan küçük bir tüp yerleştirilerek içerideki hava aspire edilir ve kapalı-emici

toraks drenaj sistemine bağlanır. Akciğer tam ekspanse olduğunda toraks tüpü çıkarılır.

Doku Nekrozu

Geniş disseksiyon yapılan mastektomilerde, derialtı vasküler yapıların disseksiyon sırasında korunamadığı durumlarda deri nekrozu meydana gelmektedir. Ayrıca kontrol altına alınamayan seromalarda ve infeksiyonlarda da doku nekrozları ile karşılaşabiliriz. Küçük nekrozlarda, debridman ve yara bakımı yeterli olmaktadır.

Bugünkü mastektomi tekniğinde, mastektomi boşluğunun serbest deri grefti ile kapatılmasına nadiren gerek duyulmaktadır. Ancak, mastektomi sonrası fleplerde ortaya çıkan nekroz, kemoterapiye rağmen regrese olmayan ileri evre meme kanserleri, toraks duvarı nükslerinde ve büyük meme sarkomlarında mastektomi sonrası rekonstrüksüyon ve serbest veya pediküllü deri greftleri ile tamir gerekebilir.

Mastektomi Sonrası Lokal Nüks

Rowell,[23] 18.863 hastayı içeren 22 araştırmayı analiz etmiştir. Bu çalışmalarda, hastaların mastektomi materyallerinin %2.5'inde pozitif, %8'inde yakın cerrahi sınır, %7.2'sinde ise pektoral fasya ve/veya kas invazyonu saptanmıştır. Yakın cerrahi sınır olarak, bazı çalışmalar 1mm, bazıları 2mm, diğerleri ise 4-10 mm uzaklıkları kabul etmişlerdir.

Bu meta-analizde, çalışmalardaki mastektomi sonrası lokal nüks oranları, %4 ile %30 arasında değişmektedir. Lokal nükste en önemli risk faktörü olarak, yakın cerrahi sınır bulunmuştur. Tedaviye radyoterapinin eklenmesi, lokal/bölgesel nüksün azaltılması için zorunlu bulunmuştur.

Mastektomi sonrası lokal-bölgesel nüksler, aksillanın tutulumu ve pozitif lenf nodülü sayısı, ekstra kapsüler invazyon, hormon reseptör pozitifliği, histolojik grad, tümör çapı, lenfovasküler invazyon, genç yaş (bazı çalışmalarda 40 bazılarında 35), premenopozal olma gibi faktörlerle ilişkili bulunmuştur[23-26] (Tablo 40-2).

Tabii ki mastektomi sonrası lokal/bölgesel nüks için önemli faktörlerden bir tanesi de ameliyatı yapan meme cerrahının deneyimidir. Avrupa Birliği'nin 2006 yılında yayımladığı "Meme kanserinde erken tanı, tarama ve tedavi kılavuzu'na" göre meme cerrahı yılda en az 150 meme kanserinin tedavi edildiği "Meme Ünite'sinde" eğitim görmeli ve yılda en az 50 meme kanseri ameliyatı yapıyor olmalıdır.[27] Daha az sayıda meme kanseri ameliyatı yapan bir cerrahın, daha fazla meme dokusunu fleplerin altında bırakması ve buna bağlı olarak lokal nüksün artması söz konusu olabilir.[28]

MEME KORUYUCU CERRAHİ

Tanım

Meme kanseri tanısı konulan hastalarda, sadece tümörün (mültifokal ise tümörlerin) etrafındaki en az 10mm'lik sağlıklı meme dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır. Bu işleme, lumpektomi, geniş tümör eksizyonu, segmental mastektomi, tilektomi gibi isimler de verilmektedir. Tümör çıkarıldıktan sonra, geriye kalan memenin kozmetik olarak güzel ve kabul edilebilir bir görünümde olması gereklidir.

Tarihçe

Halstedin radikal mastektomisine bağlı yüksek morbidite, cerrahları öncelikle modifiye radikal mastektomi yaparak pektoral kasları korumaya yönlendirmiştir. Bu şekilde 1890'lı yıllarda tanımlanan ve uygulanması 100 yıla yakın süren "Radikal Mastektomi", 1940lı yıllarda yerini "Modifiye Radikal Mastektomi" ile değiştirmeye başlamıştır.[6-10] Fisher'in 1970'li yıllarda yapılan çalışmalar sonucu geliştirdiği "Meme kanseri sistemik bir hastalıktır" hipotezi, meme kanserinin tedavisinde cerrahinin memeyi korumaya yönelmesini sağlamıştır.[29,30]

Meme Koruyucu Cerrahi için ilk prospektif randomize klinik çalışma Guy's Hospital'da (Londra/İngiltere) yapılmış ve 1972 yılında yayımlanmıştır.[31] Bu çalışmada

Tablo 40-2: Mastektomi Uygulanan Hastalardaki Lokal Nüks Faktörleri

	Lokal Nüks İle İlişkisi		
Lokal Nüks Faktörleri	**Güçlü (+++)**	**Orta (++)**	**Zayıf (+)**
Aksilla +liği ve + nodül sayısı	+++		
Sistemik Tedavi Almamış olması		++	
Cerrahi sınırın pozitif olması		++	
Yakın Cerrahi Sınır (<2 mm)			+
Tümör çapı			+
Hastanın yaşı (<40 veya <35)			+
Lenfovasküler İnvazyon (+)			+
Ekstrakapsüler invazyon			+

+++, Literatürde sürekli olarak belirtilen ilişki; ++, Literatürde sık sık olarak belirtilen ilişki; +, Literatürde az sıklıkla belirtilen ilişki.

Tablo 40-3: Meme Koruyucu Cerrahi ve Mastektomi'yi Karşılaştıran Modern Prospektif Randomize Klinik Çalışmalar

						Lokal Nüks		Ortalama Sağkalım (%)	
Meme Kanseri Evresi	Hasta Sayısı	Takip Süresi (Yıl)	Tümör Çapı (cm)	MKC Cerrahi Sınır	RT Boost	MKC (%)	Mastektomi (%)	MKC	Mastektomi
NSABP[32]	1851	20	<4	Tümörsüz	Yok	14.3	10.2	46.2	47.2
Milan[33]	701	20	<2	Uzak	Evet	8.8	2.3	41.7	41.2
NCI[34]	247	10	<5	Gross	Evet	18.0	10.0	77	75
EORTC[35]	903	8	<5	1 cm	Evet	15	10	60	64
Danish[36]	859	6	-	Gross	Evet	3	4	79	82
Gustav-Roussy[37]	179	14.5	<2	2 cm	Evet	11.4	11.0	72	65
EBCTCG[38]	3100	10	Hepsi	Değişik	+/-	5.9	6.2	50.1	48

NSABP, National Surgical Adjuvan Breast Project; NCI, National Cancer Institute; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.

hastalara verilen radyasyon dozu (3800 cGy) standart tedavi dozunun (6500 cGy) altında olduğundan, meme koruyucu cerrahi yapılan grupta lokal nüks oranı daha yüksek bulunmuştur.

1970'li yıllarda bir çok klinik prospektif klinik çalışmada meme koruyucu cerrahi(MKC) ile mastektomi karşılaştırılmıştır. Bunlardan en çok bilinen ve kabul edilen 6 çalışma ve bu çalışmaların meta-analizinde, MKC'nin mastektomiye benzer sağkalım oranları sağladığı, kabul edilebilir lokal nüks oranı, kozmetik sonuç ve fonksiyonel sonuç verdiği gösterilmiştir[32-38] (Tablo 40-3).

Bu çalışmalardan, NSABP-B06[32] ve Milan[33] çalışmalarının 20 yıllık takip sonuçlarında, MKC yapılan hastalarla mastektomi yapılanlar arasında ortalama sağkalım açısından istatistiksel bir fark görülmediği halde, lokal nüks oranları MKC grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. NSABP-B06 çalışmasında radyoterapisiz MKC grubunda lokal nüks oranı %39.2 iken, MKC+Radyoterapi grubunda bu oran %14.3'e düşmüştür. Bu sonuç, MKC sonrası radyoterapinin standart bir tedavi olması gerektiğini göstermektedir.

EORTC Radyasyon Onkolojisi grubunun yaptığı çalışmada, memeye verilen 50Gy radyasyona ek olarak tümör yatağına verilen 16Gy ek radyasyonun (boost), lokal nüksü %10.2 den %6.2'ye düşürdüğü saptanmıştır.[39] Bu çalışma ve diğer benzer çalışmalar, meme koruyucu cerrahide memeye uygulanan radyoterapi ve tümör kavitesine uygulanan boost'un lokal nüksü azaltmada ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.[32-39]

Milan çalışmasında, MKC olarak yapılan kadrantektomiye bağlı kozmetik sonucun hastaların ancak %60'ında tatmin edici olduğunu ortaya koymuştur.[33] Bu nedenle, MKC olarak geniş tümör eksizyonu ve kavitenin çok geniş olduğu hastalarda, kavitenin meme dokusu veya latissimus dorsi kası ile doldurulması (onkoplastik cerrahi) kozmetik görünümü iyileştirmektedir.

Hasta Seçimi

MKC'de düşük lokal nüks ve iyi bir kozmetik görünüm elde edebilmek için hastaların çok özenle seçilmesi gerekir. Hastalar, anamnez, dikkatli bir fizik muayene ve gerekli radyolojik tetkiklerden sonra MKC için hazırlanmalıdırlar. Lokal nüks olasılığı fazla olan, yoğun meme yapısına sahip ve genç yaştaki hastalarda ve radyoterapi yapılması ekonomik ve sosyal nedenlerle güç olanlarda mastektomi tercih edilebilir.

MKC'nin lokal nüks oranının düşük olması için, tümör birden fazla ise aynı kadranda (mültifokal), cerrahi sınırlar negatif ve lumpektomi sonrası memenin görünümü kozmetik olarak kabul edilebilir olmalıdır.

MKC için kontrindikasyonlar, Tablo 40-4'de özetlenmiştir. Mültisentrik kanserler (birden fazla kadranda 2 veya daha fazla kanser olması), aynı kadranda tümör(ler) ile birlikte yaygın pleomorfik kümeleşme eğilimi gösteren mikrokalsifikasyonlar, re-eksizyonlara rağmen cerrahi sınır negatifliği elde edilememesi, birinci veya ikinci trimesterde gebelik, daha önce toraks duvarına radyoterapi alın-

Tablo 40-4: Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) Kontrindikasyonları

Mutlak Kontrindikasyonlar
Gebelik (1. ve 2. trimesterde)
Mültisentrisite
Diffüz malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar
Göğüs duvarına daha önce radyoterapi alınmış olması
Re-eksizyonlara rağmen devam eden cerrahi sınır pozitifliği

Rölatif Kontrindikasyonlar
Meme/Tümör çapının uygunsuzluğu
Kollajen vasküler hastalıklar
Hastanın mastektomi istemesi
Radyoterapi alma imkanının olmaması (ekonomik nedenler, merkezler uzaklık)

ması (Hodgkin lenfoma, timoma vs.) MKC'nin yapılmasını imkansız kılmaktadır.

Hastada kollajen vasküler hastalığın bulunması (skleroderma, lupus eritematozis vs.), bu bölgeye yapılacal radyoterapiye bağlı yara iyileşmesi sorunu yaratacağından, bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Meme volümü küçük olan kadınlarda, lumpektomi sonrası geriye kalan meme dokusu azalacağından kozmetik görünüm bozulabilir. Aynı şekilde büyük bir tümör çapına sahip olan kadınlarda da MKC kozmetik açıdan güç olabilir.

Bazı hastalar, tümörlü memeyi suçlu bularak bundan kurtulmayı, mastektomi yapılmasını arzu etmektedirler. Ayrıca, hastanın radyoterapi yapılacak olan merkeze uzak olması, ekonomik veya diğer nedenlerle bunlara gidip gelememesi de mastektomi yapılmasını gerektirmektedir.

Cerrahi Teknik

MKC'nin amacı, tümörü memeden tamamen temizlemek, lokal nüksü azaltmak ve kabul edilebilir kozmetik bir görünüm sağlamaktır. Meme kanserinin cerrahi tedavisinin, sadece lokal nüksü azaltmakla kalmayıp, sağkalıma da katkı sağladığı bilinmektedir. EBCTCG'nin (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) yaptığı bir meta-analizde, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapinin 15 yıllık bir süre sonunda sağkalıma %5.3 katkı sağladığını göstermiştir.[40] Mastektomi ve radyoterapi yapılan hastalarda bu oran %4.4 kadardır.[40,41]

Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Meme ve aksillaya yapılan kesiler, temiz yara oluşturur ve bunların düşük infeksiyon riski taşıdığı kabul edilir. Ancak yapılan çalışmalarda, meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen hastalarda yara yeri infeksiyonu oranı %1 ila %15 arasında verilmektedir.[42,43] Bu oran, lumpektomi yapılanlarda düşük iken (%1-5), mastektomi (%2-17) ve rekonstrüksüyon yapılanlarda (%6-15) daha yüksektir. Bu nedenle, S.aureus ve S.epidermidise etkili tek doz profilaktik antibiyotik (sefalosporin, ampisilin sulbaktam vs.) yapılmasını önermekteyiz.

İnsizyon

MKC'de genellikle tercih edilen insizyon areolaya paralel olan ve Langer'in doğal çizgilerine uyan sirküler insizyonlardır (Resim 40-5). Fakat bazı durumlarda, 3,6 veya 9 lokalizasyonundaki tümörlerde radyal insizyon yapılabilir. Ancak, diğer meme sulkusundan başlayan insizyonlar kötü bir kozmezis nedenidir ve uygulanmamalıdır

Resim 40-5: Meme koruyucu cerrahi için (MKC) areolaya paralel insizyonlar.

Resim 40-6: Meme Koruyucu Cerrahide kötü, kabul edilemez bir insizyonuna örnek.

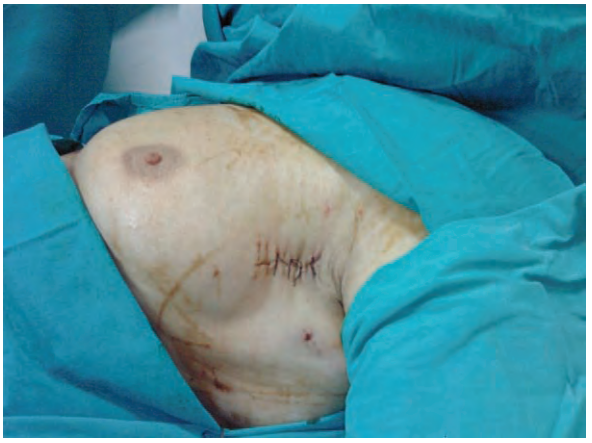
(Resim 40-6). İnsizyon hemen tümörün üzerinden yapılmalı ve palpabl tümörlerde tümörün 1 cm kadar proksimalinden 1 cm kadar distaline uzanmalıdır. Şayet tümör cilde yakın ise, ciltle birlikte çıkarılmalıdır. Bu durumda kozmetik görünüm biraz bozulabilir. Meme başından uzak tümörlerde, areolaya kesi yaparak tünel oluşturmak ve buradan tümörü çıkarmak hiç tavsiye edilmez. Bu sırada tümör hücrelerinin ekilmesi ve cerrahi sınır negatifliğinin elde edilmesinin güçleşmesi söz konusudur.

MKC'de güzel bir kozmetik sonuç elde edilebilmesi için, üst dış kadranda lokalize tümörlerde tümör ve aksiller disseksiyon için ayrı insizyonlar kullanılmalıdır (Resim 40-7). Işınsal olarak yapılan ve aksillayı da içine alan insizyonlar, daha sonra artmış nedbe dokusu ve deformiteye neden olabilir (Resim 40-8).

Tümörün Çıkarılması

Tümörün, etrafındaki sağlıklı meme dokusu ile birlikte tamamen çıkarılması gerekir. Tümör etrafındaki sağlıklı dokunun makroskopik olarak 10 mm kadar olması yeterlidir. Mikroskopik olarak, 2 mm sınır genel olarak kabul görmektedir. Cerrahın deneyimi, palpabl lezyonlarda tümör etrafındaki sağlıklı dokuların belirlenmesi ve tümörün yeterli bir sınırla çıkarılmasını sağlar.

Resim 40-7: MKC ve Sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB) yapılmış bir hastada ameliyat sonundaki görünüm.



Resim 40-8: Meme koruyucu cerrahide kötü bir tümör insizyona örnek. Aksillaya doğru oblik bir kesi kullanılmış.

Morrow ve arkadaşları,[44] toplum tabanlı bir araştırmada meme kanseri tedavisi gören 2030 hastayı incelemişlerdir. Hastaların %38'inde mastektomi yapılmış, bunların %9'u baştan mastektomi istemiş, %13'ünde ise re-eksizyon denenmeden mastektomiye geçilmiştir. Başarılı MKC yapılan hastaların %22'sinde re-eksizyon gerekmiştir. Bu sonuçlar, MKC yapılmasında, cerrah, radyoterapist ve hastalara ait birçok faktörlerin rol oynadığını göstermektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'daki Radyasyon Onkolojisi Dernekleri Üyeleri'ne "negatif sınır" ile ilgili bir anket yapılmış, Kuzey Amerika'daki radyasyon onkologlarının %46'sı mürekkepli yüzeye tümör hücrelerinin dokunmamasını, %22'si 2mmlik sınırı, %15'i ise 5mm sınırı negatif olarak kabul etmişlerdir. Avrupa'lı radyasyon onkologlarının ise sırası ile %28'i sınırda mürekkebi, %9'u 2mm'yi, %45'i 5mm'yi cerrahi sınır olarak kabullenmişlerdir.[45] ABD'deki 188 cerrahla yapılan bir ankette ise, %13'ü sınırdaki boyanın tümöre dokunmamasını, %25'i 2mm ve daha geniş, %55'i ise 5 mm'den daha geniş cerrahi sınırı negatif olarak yeterli bulmuşlardır.[46]

Cerrahi girişim sırasında, ultrasonografi kullanılması da, sınır negatifliğinin sağlanmasında yardımcı olmaktadır. Fine ve arkadaşlarının[47] yaptığı bir çalışmada, intraoperatif ultrasonografi yardımı ile yapılan lumpektomilerde, eksize edilen volümün daha az olduğu, daha küçük insizyon kullanıldığı ve sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyon oranının azaldığı gösterilmiştir.

Lumpektomilerde, lumpektomi sırasında eksize edilen dokunun volümü ile kozmetik görünüş arasında ters bir orantı söz konusudur (Resim 40-11). Özellikle küçük volümlü memelerde bu daha belirgin olmaktadır. Ancak, yaygın intraduktal komponenti ve invaziv lobüler kanseri olanlarda patolojik mültifokalite ve mültrisentrisite oranı

Resim 40-9: Lumpektomi materyalinde sınırlar farklı renkteki Mürekkepler boyanmış.

Resim 40-11: Tümör kavitesinin metal klips ile işretlenmesi.

yüksek olup, bunlarda daha geniş eksizyonlar gerekli olmaktadır.

Tümör üzerindeki deriye yakın değil ise, derialtı yağ dokusunun korunması cildin retraksiyonunu önlemektedir. Deriye yakın tümörlerde, tümör üzerindeki deri ile birlikte çıkarılmalıdır.

Cerrahi Sınırların Değerlendirilmesi

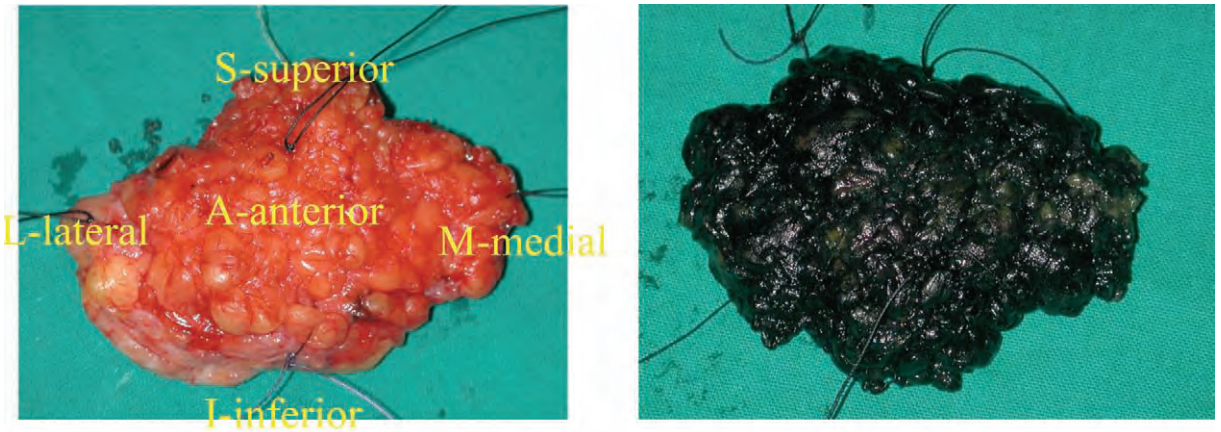
Tümör çıkarılmadan veya çıkarıldıktan sonra sınırlar işaretlenmelidir. Eğer farklı renkteki mürekkepler kullanıyor ise, her sınır ayrı renklerle boyanır (Resim 40-9). Sadece siyah hindistan mürekkebi ile boyanan lumpektomi materyalinin en az 3 sınırı farklı boyda veya renkte sütür materyalleri ile işaretlenir (Resim 40-10). Çıkarılan spesmenin makroskopik olarak (gross) değerlendirilmesi, tümörün yeterli eksizyonu için şarttır. Yakın veya pozitif cerrahi sınırlar re-eksize edilir ve tekrar değerlendirilir. Bu işlem negatif cerrahi sınır elde edilinceye kadar tekrarlanır. Şayet negatif cerrahi sınır elde edilemiyor ise, mastektomi yapılır. Bu nedenle hastalara ameliyat sırasında cerrahi sınırların değerlendirileceği ve gerekiyor ise, mastektomi yapılabileceği söylenmelidir.

Bazı olgularda cerrahi sınırın değerlendirilmesi güç olabilir ve parafin sonuçları beklenerek buna göre re-eksizyon veya mastektomi kararı verilebilir. Bazen frozen tanısı sırasında negatif bulunan sınır, parafin kesiti değerlendirilmesinde pozitif bulunabilir ve yine re-ekssizyon veya mastektomi yapılır.

Pektoral fasyadan uzak tümörlerde, derine inilerek pektoral fasyanın çıkarılmasına gerek yoktur.

Eksize edilen materyalde cerrahi sınırların negatif olduğu kesinleştikten sonra, kavite duvarları boost radyoterapisi için 4 veya 5 metal klipsle işaretlenir (Resim 40-11).

Lumpektomiden sonra kavitenin çok geniş olduğu durumlarda, kavite boost radyoterapi için metal klipslerle ile işaretlendikten sonra, kavite duvarına yakın meme parenkimi kaviteye doğru kaydırılabilir. Böylece, post-operatif dönemde kavitenin çökmesi ve kötü kozmetik görünüm engellenmiş olur.



Resim 40-10: Lumpektomi materyali farklı uzunlukta sütür materyalleri ile İşaretlenmiş (solda) ve tek renk boyanmış (sağda).

İnsizyonun Kapatılması

Lumpektomi kavite duvarlarına çok dikkatli bir hemostaz yapılmalıdır. Bu hemostaz için mümkün ise bipolar koter kullanılmalıdır. Böylece daha az meme parenkimi hasar görmüş olur. İyi bir hemostaz sağlanmaz ise, ciddi bir hematom gelişebilir. Bu da yara iyileşmesini geciktirir ve kozmetik görünümü bozar. Adjuvan tedavilerin başlamasını geciktirir.

İyi bir kozmetik görünüm için, kavite duvarlarının sütürle yaklaştırılmaması ve dren kullanılmaması gerekir. Derialtı dokusu, tek tek eriyebilen dikiş materyali ile (3-4/0 kapatılır. Cilt ise, daha ince ve yine eriyen dikiş materyali ve devamlı dikişle (3,4 veya 5/0) yaklaştırılır. Üzeri ince striplerle örtülür.

Re-eksizyon

Makroskopik muayenede, mürekkebe temas eden veya yakın (2mm'den yakın) bir cerrahi sınır var ise re-eksizyon yapılmalıdır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların %20-30'unda re-eksizyon gerekli olmaktadır.[38] Re-eksizyon yapılan hastaların ise, %40-70'inde rezidüel tümör bulunmaktadır.[37]

Kadrantektomi

Veronesi ve arkadaşalrı tarafından Milan'da popülarize edilen bir yöntemdir. Çapı 2 cm'den küçük tümörlerde, çevresindeki 2-3 cm'lik doku ile birlikte deriyi ve pektoral fasyayı da içine alacak şekilde tümörlü kadran radyal şekilde çıkarılmaktadır (Resim 40-12). Üst dış kadranda lokalize tümörlerde aksilla da beraber çıkarılır. Milan II çalışmasında çıkarılan volüm lokal nüksle ters orantılı bulunmuştur.[48] Ancak, daha önce de belirtildiği gibi daha geniş eksizyon daha kötü bir kozmetik görünüm oluşturacağından bu yöntem fazla tercih edilmemektedir.

Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Lokal Nüks

Meme koruyucu cerrahi tedavinin amacı, daha önce belirtildiği gibi tümörü cerrahi sınırları negatif olacak şekilde tamamen çıkarmak, lokal nüksü azaltmak ve kabul edilebilir bir kozmetik görünüm elde etmektir. Bu girişimi yapan cerrahın, daha önce mastektomi bölümünde belirttiğim gibi deneyimli bir meme cerrahı olması gerekir. Meme cerrahının hastayı ameliyat öncesi "Haftalık Tümör Konseyi'nde", radyolog, patolog, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog gibi diğer meme uzmanları ile tartışması ve hastanın MKC için uygunluğunun belirlenmesi şarttır. Patolog, ameliyat sırasında çıkarılan materyali cerrah ile birlikte değerlendirmeli ve gerektiğinde re-eksizyon(lar) yapılmalıdır. Eğer, cerrah bu koşulları sağlayamıyor ise, MKC yapmamalıdır.

Resim 40-12: Sol meme üst iç kadranda lokalize bir tümör için kadrantektomi yapılan hasta.

MKC'de lokal nüksü azaltmak için, cerrahın deneyiminin yanında, hastanın ameliyat öncesi fizik muayene ve radyolojik olarak çok iyi değerlendirilmesi, tümörün yaygınlığının, mültifokal veya mültisentrik olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Hastanın arzusuna uyarak indikasyonlar zorlanmamalıdır.

Bugünkü mevcut görüntüleme yöntemleri, MKC yapılan hastalarda cerrahi sınırın %20 ile %40 arasında pozitif olmasına neden olmaktadır. Pozitif cerrahi sınırla ilgili risk faktörleri, tümör biyolojisi ve hastaya ait faktörlerle ilişkili olmaktadır. Pjleijhuis ve arkadaşlarının[49] yaptığı bir meta-analizde MKC sonrası lokal nüks oranı %6-17 arasında verilmiştir. Bu çalışmada, cerrahi sınırın yakın veya pozitif olması, tümör çapı, tümörün mültifokal olması, aksilla pozitifliği, tanı için biyopsinin eksizyonel olarak yapılmış olması (tru-cut veya İİAB ile karşılaştırılmış), hastanın genç olması (<40 yaş veya <35 yaş), yaygın intraduktal komponent pozitifliği, lobüler histolojik tip, mamografide mikrokalsifikasyonların olması, östrojen reseptör negatifliği lokal nüksle ilişkili bulunmuştur (Tablo 40-5).

Meme Koruyucu Tedavi Uygulanan Hastaların Takibi

MKC sonrası tedavi edilen memede ve karşı memede her yıl yaklaşık %1-2'lik kanser gelişme riski vardır.[50] Lokal nükslerin yaklaşık %75'i ilk 2 yıl içerisinde, %95'i ilk 5 yıl içerisinde görülür. Bu nedenle, meme kanseri olan hastaların takibi, ilk üç yıl için 3 aylık, 3. ve 5. yıllar arasında 6 aylık, 5. yıldan sonra yıllık fizik muayene ve gerekli tetkikler istenerek yapılır.

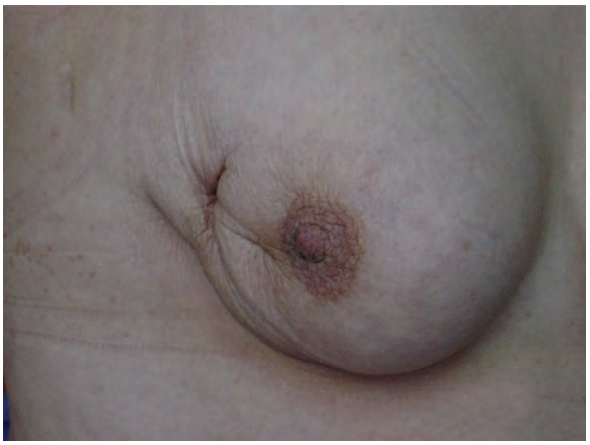
Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalarda, radyoterapiden 6 ay sonra, tedavi edilen memenin mamografisi çekilir. Daha sonra yıllık mamografilerle hasta takip edilir. Tümör eksizyonu yapılan yerde meydana gelen nedbe dokusu ve filmde oluşan opasite nedeniyle bu bölgenin mamografik olarak değerlendirilmesi güç olabilir, bu durumda doppler ultrasonografi yardım-

Tablo 40-5: Meme Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastalardaki Lokal Nüks Faktörleri

	Lokal Nüks İle İlişkisi		
Lokal Nüks Faktörleri	**Güçlü (+++)**	**Orta (++)**	**Zayıf (+)**
Cerrahi sınırın pozitif olması	+++		
Hastanın yaşı (<40 veya <35)		++	
Sistemik Tedavi Almamış olması		++	
Yakın Cerrahi Sınır (<2 mm)			+
Lenfovasküler İnvazyon (+)			+
Aksilla pozitifliği			+

+++, Literatürde sürekli olarak belirtilen ilişki; ++, Literatürde sık sık olarak belirtilen ilişki; +, Literatürde az sıklıkla belirtilen ilişki.

Resim 40-13: Bilateral meme kanseri olan hastada iki taraflı kol ödemi.



Resim 40-14: Daha geniş eksizyon, radyoterapinin ve fibrozis daha kötü bir kozmetik görünüme neden olmaktadır.

cı olabilir. Ancak, şüpheli olgularda ayırıcı tanı için, gadolinyum kontrastlı MR görüntüleme oldukça yardımcı olmaktadır. Nedbe dokusunda kontrast azalması olduğu halde, nüks eden tümör dokusunda kan dolaşımının artışı ile birlikte kontrast tutulumunda artış vardır. Yapılan radyolojik tetkiklerde nüksten şüheleniliyorsa, bu kitlenin yeniden değerlendirilmesi ve biyopsisi gerekir.

Meme Korucu Tedavinin Uzun Dönem Komplikasyonları

Erken evre meme kanseri olan hastaların standart tedavisi olan meme koruyucu cerrahi ve radyoterapinin 5 yılı aşan takip sonucunda meydana gelen komplikasyonlar sıklık sırasına göre; kol ödemi, meme derisinde fibrozis, omuz hareketlerinde kısıtlanma, radyasyon pnömonisi, nöropati, yağ nekrozu ve kot fraktürü olarak sıralanabilir. MD Anderson Kanser Merkezi'nde ortalama 84 ay takip edilen ve MKT alan 294 hastada, grade 2 veya daha yüksek komplikasyon oranı %9.9 bulunmuştur.[51] Komplikasyon görülen 29 hastanın 13'ünde kol ödemi (Resim 40-13), 12'sinde ise meme derisi fibrozisi en sık komplikasyonları oluşturmuştur. Memedeki fibrozisin aşırı bir düzeyde olması, memede deformiteye neden olmaktadır (Resim 40-14).

KAYNAKLAR

1. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2006; 56(1):37-47.
2. Hambly NM, Mc Nicholas MM, Phelan N, Hargaden GC, O'Doherty A, Flanagan FL. Comparison of digital mammography and screen-film mammography in breast cancer screening: a review in the Irish breast screening program. AJR Am J Roentgenol. 2009 Oct;193(4):1010-8.
3. Hakim CM, Chough DM, Ganott MA, Sumkin JH, Zuley ML, Gur D. Digital breast tomosynthesis in the diagnostic environment: A subjective side-by-side review. AJR Am J Roentgenol. 2010 Aug;195(2):W172-6.
4. Solin LJ. Counterview: Pre-operative breast MRI (magnetic resonance imaging) is not recommended for all patients with newly diagnosed breast cancer. Breast. 2010 Feb;19(1):7-9.).
5. Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, McLaughlin R, Newell J, Kerin MJ. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul 28. [Epub ahead of print]).
6. Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894, Ann Surg 20:497-555, 1894.
7. Meyer W: An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. Med Rec NY 46:746, 1894.

8. Halsted WS: The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. Tr Am S A 25:61, 1907.
9. Özmen V: Meme cerrahisinin tarihçesi ve cerrahi tekniklerin gelişimi. In Topuz (Ed.) : Meme Kanseri. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü yayınları 3. 1997, p.218-228.
10. Özmen V. Meme koruyucu cerrahide prospektif randomize klinik çalışmalar. Meme Kanseri, Topuz E, Aydıner A, Dinçer M (Eds), Nobel Tıp Kitabevleri, 2003, p.297-300.
11. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of mastectomy performed. Br J Cancer 1948;2:7–13.
12. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: why not? Am J Surg 1970;119(5):506–509.
13. Cunningham M, Bunn F, Handscomb K. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD005360.
14. Throckmorton AD, Boughey JC, Boostrom SY, Holifield AC, Stobbs MM, Hoskin T, Baddour LM, Degnim AC. Postoperative prophylactic antibiotics and surgical site infection rates in breast surgery patients. Ann Surg Oncol. 2009 Sep;16(9):2464-9. Epub 2009 Jun 9.
15. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al.: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. N Engl J Med 1999, 340:77–84.
16. Rebbeck TR, Freibel T, Lynch HT, et al.: Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group. J Clin Oncol 2004, 22:1055–1062.
17. Karanlık H, Ozmen V, Asoglu O, et al. Long term results of breast cancer surgery. The Journal of Breast Health 2006, 2:89-95.
18. Katsumasa Kuroi, Kojiro Shimozuma, Tetsuya Taguchi, Hirohisa Imai, Hiroyasu Yamashiro, Shozo Ohsumi and Shinya Saito: Effect of mechanical closure of dead space on seroma formation after breast surgery . Breast Cancer 2006, 13: 260-65.
19. Tadych K, Donegan WL. Postmastectomy seromas and wound drainage. Surg Gynecol Obstet. 1987 Dec;165(6):483-7.
20. Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2005 Apr;90(3):263-71.
21. Vitug AF, Newman LA. Complications in breast surgery. Surg Clin North Am. 2007 Apr;87(2):431-51.
22. Carless PA, Henry DA. Systematic review and meta-analysis of the use of fibrin sealant to prevent seroma formation after breast cancer surgery. Br J Surg. 2006 Jul;93(7):810-9.
23. Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. Breast. 2010 Feb;19(1):14-22.
24. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366:2087–2106.
25. Gruber G, Cole BF, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, Golouh R, Collins J, Crivellari D, Thürlimann B, Simoncini E, Fey MF, Gelber RD, Coates AS, Price KN, Goldhirsch A, Viale G, Gusterson BA; International Breast Cancer Study Group. Extracapsular tumor spread and the risk of local, axillary and supraclavicular recurrence in node-positive, premenopausal patients with breast cancer. Ann Oncol. 2008 Aug;19(8):1393-401.
26. Elkhuizen PH, van Slooten HJ, Clahsen PC, Hermans J, van de Velde CJ, van den Broek LC, van de Vijver MJ. High local recurrence risk after breast-conserving therapy in node-negative premenopausal breast cancer patients is greatly reduced by one course of perioperative chemotherapy: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol. 2000 Mar;18(5):1075-83.
27. http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp.pdf. European guidelines for quality assurance of breast cancer screening, diagnosis, and treatment 4th edition, 2006.
28. Ozmen V. Meme hastalıklarının cerrahi tedavisinin kalitesi nasıl yükseltilebilir? Meme Sağlığı Dergisi 2009, 3:119-121.
29. Fisher B. The present status of tumor immunology. Adv Surg. 1971;5:189-254. Review.
30. Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological, and radiation considerations. World J Surg 1985;9:692-8.
31. Atkins HJ, Hayward JL, Klugman DJ, et al. Treatment of early breast cancer. A report after ten years of clinical trial. Br MJ 1972, 2:423-429, 1972.
32. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
33. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
34. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, d'Angelo T, Steinberg SM, Pierce L, Lippman ME, Lichter AS, Glatstein E, Okunieff P. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. N Engl J Med. 1995 Apr 6;332(14):907-11.
35. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, van der Schueren E, Sylvester R, Winter J, van Zijl K. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. J Natl Cancer Inst Monogr. 1992;(11):15-8.
36. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, Mouridsen HT. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr. 1992;(11):19-25.
37. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 1996 May;14(5):1558-64.
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. N Eng J Med 333:1444, 1995.
39. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L.Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 begin_of_the_skype_highlightingend_ of_

the_skype_highlighting trial. J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3259-65. Epub 2007 Jun 18.

40. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087-106.
41. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. N Engl J Med. 2007 Jun 7;356(23):2399-405.
42. Olsen MA, Chu-Ongsakul S, Brandt KE, Dietz JR, Mayfield J, Fraser VJ. Hospital-associated costs due to surgical site infection after breast surgery. Arch Surg. 2008 Jan;143(1):53-60; discussion 61.
43. Indelicato D, Grobmyer SR, Newlin H, Morris CG, Haigh LS, Copeland EM 3rd, Mendenhall NP.Association between operative closure type and acute infection, local recurrence, and disease surveillance in patients undergoing breast conserving therapy for early-stage breast cancer. Surgery. 2007 May;141(5):645-53.
44. Morrow? M, Hamilton AS, Katz SJ. Why do women get mastectomy? Results from a population based study J. Clin. Oncol. 25(18S),28S (2007) (Abstract 605)
45. Taghian? A, Mohiuddin M, Jagsi R, Goldberg S, Ceilley E, Powell S. Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. Ann. Surg 2005, .241:629–639.
46. Monica Morrow. Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture? Expert Review of Anticancer Therapy 2008, 8: 1193-1196.
47. Fine RE, Schwalke MA, Pellicane JV, Attai DJ. A novel ultrasound-guided electrosurgical loop device for intra-operative excision of breast lesions; an improvement in surgical technique. Am J Surg. 2009 Aug;198(2):283-6.).
48. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrida S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. World J Surg. 1994 Jan-Feb;18(1):70-5.
49. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: Current Modalities and Future Directions. Ann Surg Oncol. 2009; 16(10): 2717–2730.
50. Blair SL, Thompson K, Rococco J, Malcarne V, Beitsch PD, Ollila DW. Attaining negative margins in breast-conservation operations: is there a consensus among breast surgeons? J Am Coll Surg. 2009 Nov;209(5):608-13.
51. Meric F, Bucholz TA, Mirza NQ, et al. Long-term complications associated with breast conserving surgery and radiotherapy. Ann Surg Oncol 2002; 9:543-549).

Bölüm 41 Lokal İleri Meme Kanseri Cerrahi Tedavisi ve Prognostik Faktörler

Dr. Cihan Uras

GİRİŞ

Lokal ilerimeme kanseri (LİMK) hala önemli bir sağlık problemidir. Meme kanseri tarama programlarına katılan kadınlar arasında LİMK sıklığı %5'in altındayken, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda tanısı yeni konmuş meme kanserlerinin %40-60'ını oluşturmaktadır. Dünyada her yıl 300.000-450.000 yeni LİMK tanısı konacağı düşünülmektedir.[1,2,3]

LİMK'nin tedavisinde cerrahi önemli yere sahiptir. Lokal kontrolü sağlamanın en hızlı ve etkili yoludur. Ancak sistemik tedavi olmadığı taktirde bu kontrol yeterli olmamaktadır. LİMK'nin tedavisinde cerrahi,kemoterapi ve radyoterapinin birleştirilmesi ile palyasyonda ve hatta sağkalımda düzelmeler elde edilmiştir.[4]

LİMK 4 farklı klinik tablodan oluşmaktadır: (1) Lokal olarak tekrarlayan meme kanseri, (2) Enflamatuar meme kanseri, (3) EvreIIIA meme kanseri, (4) EvreIIIB meme kanseri. Lokal olarak tekrarlayan ve enflamatuar meme kanserleri başka bölümde anlatılmıştır. EvreIIIA'da birbirlerine veya çevre dokulara fikse metastatik aksiller lenf nodları olan herhangi bir çaptaki meme kanserleri veya birbirlerine fikse olmayan aksiller lenf nodu metatstazlı 5 cm veya daha büyük çaptaki meme kanserleri, EvreIIIB hastalık (1) Aksiller veya mamaria interna lenf tutulumu ile beraber deri veya gögüs duvarı invazyonu yapmış tümörler (2) Mamaria interna lenf tutulumu olan herhangi bir tümörü içerir. Günümüzde, "American Joint Committee for Cancer" tarafından önerilen evrelendirmede aynı taraftaki infraklaviküler veya supraklaviküler lenf tutulumu N3'dür ve evreIIIC olarak belirlenmiştir. Ayrıca lenf tutulumu yoksa 5 cm veya daha büyük tümörlü hastalar evreIIB grubundadır. LİMK'li hasta tanımlamaları Tablo 41-1'de gösterilmiştir.[4,5,6,7]

Tablo 41-1: Lokal İleri Meme Kanseri Tanımı

Başvuru sırasında ameliyat edilebilir olan LİMK
Evre IIIA: T3 ve herhangi bir N; herhangi bit T1-T3 ve N2
Başvuru sırasında inoperabl olan LİMK
Evre IIIB:T4a, deri; T4b, göğüs duvarı; T4c (a + b)
Evre IIIC:Herhangi bir T ve N3
T4d (inflamatuar meme kanseri)
LİMK: Lokal ileri meme kanseri

TANI

LİMK çoğunlukla memede, koltuk altında ve supraklaviküler bölgede kitle bulunması ile hasta tarafından saptanır. Diğer belirtileri de memede büyüme, meme cildinde renk ve deri değişiklikleridir. Hastalar doktora başvurmadan aylar hatta yıllar önce bu belirtilerin farkındadır. Ancak korku,hastalığı inkar etmek veya sağlık kuruluşuna ulaşmadaki güçlükler nedeniyle geç başvurmaktadırlar.Hastaların az kısmında (%10-15) memede belirli bir kitle veya deri değişiklikleri olmadan meme oldukça serttir. Daha çok diffüz bir endürasyon vardır. Bu lezyonlar daha çok yoğun memeli genç kadınlarda görülür.[8]

LİMK'li kadını değerlendirmedeki ilk adım her iki memenin,servikal, supraklaviküler ve aksiller bölgenin detaylı olarak muayene edilmesidir. Bundan sonra mamografi ve ultrasonografi ile memeler değerlendirilmelidir. Bilateral mamografi bilinen primer tümörü değerlendirmede,senkron bilateral kanseri ve karşı taraf metastazları elimine etmede yardımcıdır. Ancak çok büyük kitlelerde bile mamografi ve ultrasonografi bulguları belirsiz olabilir. Bu durumlarda kesin değerlendirme için Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gerekebilir. LİMK'de tümörün meme içersindeki yaygınlığını saptamak, diğer kanser odaklarını bulmak ve neoadjuvan sistemik tedaviye cevabı değerlendirmek için MRI yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.[3]

Tüm hastaların yeterli bir doku tanısına ve evrelendirmeye ihtiyacı vardır. Neoadjuvan kemoterapiye (NAKT) başlamadan önce tanıyı doğrulamak ve hormon reseptör durumunu saptamak için tercihen kor biobsi (gerekir ise ensizyonal) ile tümör dokusu alınmalıdır. Tanı için İİAB daha ucuz ve basit bir yöntemdir. Kor biopsi hormon ve HER2 reseptör tayini için daha yeterli miktarda doku sağ-

lamaktadır.Ancak deneyimli sitopatolog ekibi İİAB-hücre bloğu yaparak da bunların tayini yapabilir.[7,8]

LİMK'li hastaların tanısı konduktan sonra doğru bir evrelendirme yapılmalıdır. Bu tümörlerin çoğunluğunda (%80'den fazlası) lenf nod metastazı tespit edilir. Yaklaşık %20-30'unda da uzak metastazlar saptanır. Evrelendirmek için anamnez ve fiziksel muayene yapılmalıdır. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, alkali fosfataz, Ca seviyeleri,tümör belirleyicileri, akciğer grafisi, batın ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Tümör belirleyicileri tedaviye cevabı izlemekte ve nüksleri erken saptanmasında kullanılabilir. Diğer testler spesifik semptomların varlığında veya araştırma amaçlı yapılabilir. Görüntüleme metodlarına alternatif olarak metastatik odakları göstermek amacı ile "Positron emission tomography" (PET) kullanımı oldukça artmıştır.[3,8]

CERRAHİ TEDAVİ

LİMK'li hastalarda neoadjuvan kemoterapiden sonra rezidüel tümörün tam bir eksizonu gereklidir. Günümüzde hala çoğu merkezde bunun sağlanabilmesi için modifiye radikal mastektomi standart tedavi olarak yapılmaktadır. Ancak yeterli bir tümör küçülmesi sağlanır ise meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanabilir. Bu konudaki araştırmalar da giderek artmaktadır.[2,3,9]

LİMK'li kadınların %60-70'inde tümörlerde görülen küçülme ile hastalar hem operabl hemde MKC uygulanabilir hale gelmektedir. MKC yapılması düşünülen hastalara NAKT başlamadan önce tümör merkezine görüntüleme yöntemi eşliğinde radyoaktif bir belirleyici konulmalıdır. Bu marker tam bir klinik cevap elde edilen olgularda cerrah ve patologa kılavuzluk edecektir. Marker konulmadığında cerrahi girişim körlemesine yapılacaktır ve rezidüel hastalığın geride bırakılma olasılığını artıracaktır.[2]

NAKT'den önce ve sonra yapılan MRI'da 2 farklı tipte tümör küçülmesi (konsantrik ve dentritik) ayırt edilebilir.Ancak MRI'ın spesifikliği düşüktür.Yapısal distorsiyonun düzensizliği ve mikrokalsifikasyonların varlığı NAKT'ye cevabın doğru olarak ölçülmesini güçleştirir.İlk veya NAKT'den sonraki MRI'da multisentrik lezyonlar mevcutsa cerrahi karardan önce biopsi ile bu lezyonlar değerlendirilmelidir.[10,11]

Temiz bir cerrahi sınırla rezidüel tümörün tam eksizyonu optimal lokal kontrol için vazgeçilmezdir.NAKT den sonra temiz sınırın optimal genişliği tam tanımlanmamasına rağmen amaç 1 cm'dir. Ancak kılavuzlarda görüldüğü gibi 2 mm ve üstü yeterlidir. LİMK'li hastalara NAKT den sonra meme koruyucu cerrahi teklif edilmeden önce bazı kriterler sağlanmış olmalıdır. Bu kriterler Tablo 41-2'dedir. Literatürde evre IIB ve IIIA'lı hastaların %50-60'ına meme koruyucu cerrahi yapıldığı bildirilmektedir. Bazı merkezlerde bu gruba daha yüksek oranlarda meme koruyucu cerrahi yapılmıştır ancak bu hasta seçimi ile ilgili olabilir yada bu grup hastada local nüks ihmal edilmiş olabilir. Rezidüel hastalığın cerrahi olarak rezeke edilmediği hastalara daha yüksek radyoterapi dozları uygulanabilir. Optimal kombine modalite tedavileri ile evre IIB ve IIIA'lı hastaların çoğu 10 yıldan fazla yaşayabilmektedir. Bu nedenle standarda göre daha yüksek dozlarda uygulanan radyoterapinin uzun dönem etkileri ve lokal kontrolün yeterliliği dikkatlice düşünülmelidir.[8,9,12]

Tablo 41-2: Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası Meme Koruyucu Cerrahi İçin Seçme Kriterleri

Hasta meme koruyucu cerrahi isterse
Radyoterapi yapılabiliyorsa (örn. Kollajen doku hastalığı yoksa)
Deri ödemi geçerse
Geride kalan tümör büyüklüğü < 5 cm ise
Deri veya göğüs duvarı invazyonu yoksa
Yaygın intrammarian lenfatik invazyon yoksa
Yaygın şüpheli mikrokalsifikasyonlar yoksa
Bilinen multisantrisite bulgusu yoksa
Cerrahi sınırlar temizse

LİMK de MKC'nin uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılan erken çalışmalardan birisi M.D.Anderson Cancer Center tarafından yapılmıştır. Evre IIB ve evre III meme kanserli NAKT almış 143 hastanın mastektomi piyesi retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların %16'sında tam cevap(TC) %84'de kısmi cevap(KC) saptanmıştır. Erken evre meme kanserindeki MKC tedavi kriterleri kullanıldığında NAKT' den sonra bu kadınların %23'ünde MKC'nin teklif edilebileceğini gözlemişlerdir.Bu gözleme dayanarak LİMK'li kadınların seçilmiş subgrubuna MKC teklif edilmeye başlanmıştır.[13]

Schwartz ve ark.(14) NAKT uyguladıkları 189 hastada %85 cevap elde etmişlerdir. Bu hastaların 103 (%64) mastektomi 55 (%36)'ine MKC uyguladılar. 5 yılda hastalıksız sürvi oranları mastektomide %56, MKC ile tedavi edilenlerde %77 olarak buldular. 5 yıllık total sürvi ise mastektomililerde %67, MKC'lilerde %80'di. Mastektomi piyeslerinin %10'unda invaziv veya insitu kanser yoktu. %7'sinde ise sadece insitu kanser vardı.Ancak en iyi cevap verenler MKC grubunda idi. Cevap alınanlar yaşa göre gruplandığında her iki grup arasında sürvi farkı bulunmadı.

Neoadjuvan kemoterapiden sonra meme koruyucu cerrahiden sonra lokal nüks ve sürvi sonuçlarının mastektomi yapılan gruptan daha iyi olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır.Ancak bu çalışmalarda seçilme kriterleri aynı değildir. Her iki grup arasında evre farklılıkları vardır.Ayrıca koruyucu meme cerrahisi uygulanan grupta cevap veya tam cevap verenlerin oranı mastektomi grubuna göre daha fazladır.[15,16]

Bazı çalışmlarda tam cevap alınan hastalarda MKC +radyoterapi ve sadece radyoterapi sonuçları karşılaştırılmıştır. Ancak cerrahi yapılan grupta sürvinin daha iyi olduğu bulunmuştur.[13]

Yaygın deri tutulumu veya göğüs duvarı fiksasyonundan dolayı radikal ablatif işlemler gerekli olabilir. Bu işlemlerden sonra oluşan defektlerin kapatılması için çeşitli flepler kullanılmaktadır. En sık olarak kulllanılanlar rektus abdominus ve latissimus dorsi flepleridir. Bazen göğüs duvarı onarımı için prostetik materyallller de gerekebilir.[6]

Mastektomi ile tedavi edilen hastalara meme rekonstrüksiyonu rutin olarak teklif edilmelidir.Meme rekonstrüksiyonunun tipi ve zamanı plastik cerrahi uzmanı ve radyasyon onkologu ile beraber tartışılarak yapılmalıdır.LİMK'li hastalarda hemen yapılan meme rekonstrüksiyonunun radyoterapiyi geciktirebileceği ve radyoterapinin olumsuz kozmetik etkileri nedeniyle uygun olmadığı düşünülmektedir. Newman ve ark. 50 hastalık serilerinde hemen yapılan meme rekonstrüksiyonunun adjuvan tedavi aralığını biraz uzattığını fakat bunun nüks oranlarını etkilemediğini saptamışlardır. Ancak protez konulan kadınlarda radyoterapi ile ilişkili komplikasyonlar daha fazladır (kapsül kontraktürü ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi). Bu nedenle genellikle mastektomi yapılan LİMK'li kadınlarda geç rekonstrüksiyon tercih edilmektedir.[8,17]

Rejional lenf nodlarına yaklaşım 10 yılı aşkın süreden beri değişim göstermiştir. Uzun yıllardan beri tam aksiller lenf nodu disseksiyon (3 seviye) lokal kontrolü sağlamak için önerilmiştir. Ancak daha sınırlı aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) yapılsa da aksiller nüksün sık olmadığı görülmüştür. Meme kanseri cerrahi tedavisinin en morbid kısmı aksiller disseksiyondur. Bu nedenlerle neoadjuvan kemoterapi gören bu hastalara seviye 1 ve 2 aksiller disseksiyon yeterlidir. 10 yıldan uzun süreden beri sentinel lenf nod haritalama ve biopsi tekniği erken evre meme kanserleri için yaygın olarak uygulanmaktadır. LİMK'li hastalarda SLN biopsisinin kullanımı hala değerlendirme aşamasındadır. LİMK'li hastalarda tümör embolileri ile lenf kanallarının tıkanabileceği ve lenf drenajının değişebileceği dolayısıyla da SLN olarak yanlış lenf bezinin bulunabileceği endişesi vardır.Ancak literatürde bu hasta grubunda da yüksek SLN bulma ve düşük yanlış negatiflik oranları bildirilmiştir.Bu hastalara SLN biopsisinin neoadjuvan kemoterapiden önce mi yoksa sonramı yapılması konusunda da tam bir fikir birliği yoktur.[8,12,18]

Kemoterapiden önce SLN biopsisi yapıldığında hasta en az 2 ameliyat geçirecektir ve tedavi sonrası hastalık ortadan kalksa bile bunlara ALND yapılacaktır.Kemoterapi öncesi SLN biopsisi yapılan serilerde SLN pozitifliği %30-80 arasında bulunmuştur.Tedavi öncesi SLN pozitif olan ve ALND gereken hastaların tedavi sonrasında aksillaları negatif olabilir ve ALND gerekmeyebilir. Neoadjuvan tedaviden önce sitolojik olarak aksillası pozitif olan hastalarda tedavi sonrasında aksiller lenf nodüllerinde %20-36 arasında komplet patolojik cevabın olduğu bildirilmiştir.Tedavi öncesi SLN yapıldığında aksilla N0'a küçültülse bile ALND yapılacağından hasta bunun yararının farkına varamayacaktır.Günümüzde tedavi öncesi pozitif SLN'lu hastalara ALND yapılmaktadır. Bu yaklaşım tartışmaya açıktır.[18,19,20]

En çok tartışılan nokta neoaadjuvan kemoterapiden sonra yapılan SLN biopsisinin uygun ve doğru bir işlem olup olmadığıdır. Buradaki endişeler kemoterapinin lenf nod ve yollarını etkileyerek SLN bulmayı güçleştirmesi ve SLN'nin aksillanın gerçek durumunu yansıtmayacabileceği ile ilgilidir.Kemoterapiden sonra SLN biopsisini tanımlayan çalışmaların çoğunda hastalar klinik olarak aksillası negatif olanlardır veya çoğunluğunu bunlar oluşturmaktadır NSABP B27 çalışmasında neoadjuvan kemoterapiden sonra SLN bulma oranı %85 ve yanlış negatiflik %11 olarak bulunmuştur. Literatürde 3 çalışmada kemoterapiden önce lenf metastazı saptanmış hastalara neoadjuvan tedaviden sonra SLN biopsisi yapılmıştır. Sonuçlar Tablo 41-3'de gösterilmiştir.[21,22,23,24]

Neoadjuvan kemoterapiden sonra SLN biopsisini savunanlar;metaanalizlere ve çok merkezli çalışmalardan elde ettikleri %11-12 yanlış negatiflik oranlarının SLN biopsisinin genelindeki %5-10'luk yanlış negatiflik oranlarından çok yüksek olmadığını ileri sürmektedirler. Ancak burada aydınlatılmamış en önemli soru rejiyonal nüksteki etkisidir. Neoadjuvan kemoterapiden sonraki yanlış negatiflik oranları SLN biopsisinin genelindeki ile aynı olsa bile rejiyonal kontrol oranları farklı olabilir. Çünkü yanlış negatifliğe bakılarak hastaların ancak çok az bir kısmı adjuvan tedavi almamaktadır. Geri kalanlar ise adjuvan tedavi almaktadır. Bu nedenle lenf nodlarında bırakılabilecek olan mikroskopik hastalığın klinik etkisi oldukça küçüktür. Bu hastalık kemoterapi ve/veya hormonoterapi ile yok edilebilir. Sadece SLN biopsisi yapılan hastalarda rejional nüks oranları oldukça düşüktür (%0-3). Halbuki neoadjuvan kemoterapiden sonra yanlış negatif-

Tablo 41-3: Kemoterapi Başlanmadan Önce Klinik Olarak Pozitif Lenf Düğümleri Varlığında Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası SLN Biyopsisi Çalışmaları

Yazar	Yıl	N	Nod Pozitif Tanımı	Belirleme Oranı	Yalancı Negatiflik Oranı
Newman[22]	2007	54	İİAB veya SLN +	%98	%10.7
Shen[23]	2007	69	İİAB +	%92.8	%25
Lee[24)]	2007	238	İİAB + veya USG ve PET kriterlerine göre +	%77.6	%5.6

liğe sahip olarak rezidüel hastalık bırakılacaktır.Hormona duyarlı tümörlerde hormonoterapi rejiyonal metastazların kontrolüne yardım edebilir. Fakat kemoterapiden sonra geride kalmış hastalığın kemoterapiden önce kalmış olana göre nüks olasılığı daha fazla olabilir.[18,25]

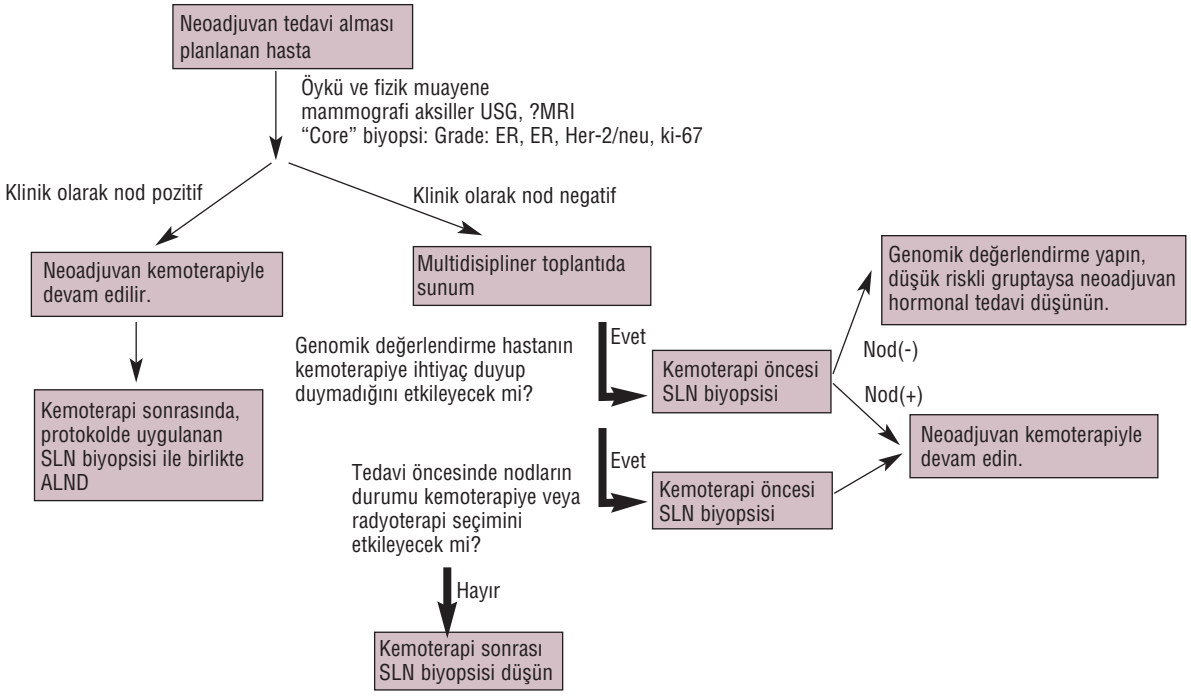
Hunt ve ark.[26] neoadjuvan tedaviden sonra SLN biopsisi yaptıkları 575 hastanın 55 aylık takiplerinde lokorejiyonal nüks oranlarını %1,2 olarak bulmuşlardır. Ancak bu çalışmanın bazı noktaları çok net değildir. Neoadjuvan tedavi sonrası SLN biopsisi negatif olduğu için ALND yapılmayan hastalardaki lokorejiyonal nükslerle ilgili daha fazla bilgi gereklidir.

Michigan üniversitesinde LİMK'li hastalarda aksillaya neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrasında değerlendirme yapılmaktadır.Hastalara önce aksiller ultrasonografi, şüpheli lenf bezi varsa İİAB'si, yoksa SLN biopsisi yapılmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi öncesi aksillası negatif olan gruba ALND yapılmamaktadır.Lenf nodu tutulumu olanlarda ise (aksiller İİAB veya SLN ile tanı konmuş) kalıcı cerrahi sırasında SLN biopsisi ve ALND uygulanmaktadır. Bu yaklaşımla hastalar nod-negatif, nod-pozitiften evre düşürerek nod-negatif ve kalıcı nod-pozitif olarak üç gruba ayrılmaktadır. Sonuçlar NAKT'den sonra yapılan SLN biopsisinin sonuçlarının aksillanın son durumu ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ileride başlangıçta aksillası pozitifken NAKT sonrası negatif hale gelen hastalarda da ALND'dan kaçınılabilecektir.[17]

Meme kanserinin tedavisi multidisplinerdir. Hastalığın evrelenmesi ve lokorejiyonal kontrol cerrahın dışında medikal ve radyasyon onkologunu da etkileyecektir. Bu nedenle herkes tarafından kullanımı zorunlu olan tek bir yaklaşım yoktur.Neoadjuvan kemoterapi düşünülen LİMK'li hastalarda SLN biopsisi zamanlaması (sonuçların sistemik ajan seçimini, radyoterapi sahasını veya sürviyi bile nasıl etkileyeceğini saptamak için) multidisipliner olarak tartışılmalıdır. Bu hastalara fizik muayene,aksiller us ve şüpheli lenf nodüllerinden İİAB ile lenf nodülleri tam olarak değerlendirilmelidir. Yanlış negatiflik ve rejiyonal nüks oranları hakkında yeterli bilgi edilinceye kadar İİAB ile lenf metastazı saptanan hastalara cerrahi sırasında ALND yapılmalıdır. Klinik olarak nod negatif olan hastalar tümör konseyinde veya medikal ve radyasyon onkologu ile tartışılmalıdır. Tedavi öncesi nodal durum neoadjuvan tedavi kararını,tedavinin tipini, mastektomi sonrası radyoterapi kullanımını ve radyoterapi alanını etkileyecek ise tedaviden önce SLN biopsisi yapılmalıdır. Aksi taktirde tedavinin tamamlanmasından sonra yapılabilir. Neoadjuvan kemoterapi düşünülen hastalarda SLN biopsisine yaklaşım Şekil 41-1'de gösterilmiştir.[18]

Prognostik Faktörler

LİMK'li hastalarda hastalığın yaygınlığının artmış olması (primer lezyonun boyutunun artması, deri ve göğüs duvarı tutulumunun varlığı), rejional lenf nodüllerinin tutulumunun artması, kötü histolojik ve nükleer grade ve yüksek proliferatif fraksiyon kötü prognoz belirtisidir. Hastanın genel durumu da prognozda etkilidir.[8,27]



Şekil 41-1: Neoadjuvan kemoterapi düşünülen hastalarda SLN biopsisine yaklaşım (Sabel MS:Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy:Pros and cons.Surg Oncol Clin N Am 2010;19:519-538).

Biyolojik belirleyicilerin prognozdaki değerleri hakkında farklı görüşler vardır. Hormon reseptörleri prognostik değerden çok hormonal tedavi kullanım kararında önemlidir. Ancak ER ve PR negatifliği prognozda orta derecede dezavantajdır. HER2 overexpresyonunun ve gen amplifikasyonunun prognozda olumsuz bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Fakat LİMK'de HER2 hakkında kesin bir bildiri yoktur. TP53 mutasyonlarının prognozda olumsuz bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Tümör nekrozu, P-glikoprotein, Bcl-2 overexpresyonu,multidrog dirençli gen-1(MDR-1)'in varlığının prognostik index olaral kullanılabileceği ileri sürülmüştür.[8,28]

Bu özelliklerin bazılarının neoadjuvan kemoterapiye cevabın belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir. Kemoterapiye cevap oranlarının kötü diferansiye ve östrojen reseptörü negatif tümörlü hastalarda daha fazla olduğu görülmektedir. Bu özellikle kemoterapiye tam cevaplar için doğrudur. Neoadjuvan endokrin tedavi de ise iyi diferansiye ve östrojen reseptörü pozitif meme kanserlerinde açıkca daha fazladır. Tümörlerin proliferasyon fraksiyonlarının saptanmasında proliferatif index,mitotik index, timidin işaretleme indeksi,S-faz fraksiyonu ve Ki-67 gibi testler kullanılmıştır..Genelinde daha yüksek proliferatif fraksiyonlu tümörler düşük proliferatif fraksiyonlulara göre kemoterapiye daha fazla cevap verirler. P53 overexpresyonu kötü bir prognozun ve relatif kemoterapi direncinin, Bcl-2 overexpresyonu ise iyi bir prognozun göstergesidir. P-glikoprotein ekspresyonlu tümörler antrasiklinli kemoterapiye daha az cevap verir.Bununla beraber bu markerların hiçbiri veya kombinasyonları yeterince duyarlı değildir ve tedaviye cevabı öngöremezler.[8,29,30]

Neoadjuvan kemoterapiye klinik cevap ile tedavinin uzun dönem sonuçları arasında uyumlu bir ilişki vardır.Bu ilişki hastalığın ilk klinik evresine bakılmaksızın tam cevaplı hastalarda daha fazladır. Tam cevap ile hastalıksız ve tüm sürvi arasındaki bu ilişki tüm klinik çalışmalarda doğrulanmıştır. Thomas ve ark. 200 LİMK'li hastalarının tam klinik cevap verenlerde hastalıksız (%79) ve total sürvi (%85) oranlarını tam klinik cevap elde edilmeyenlere göre(sırasıyla %40 ve %52) daha yüksek olarak bulmuşlardır. Aynı şekilde Heys ve ark. da daha iyi klinik ve patolojik cevap elde ettikleri grupta hastalıksız sürvinin (%90'a karşı %77) ve total sürvinin (%97'ye karşı %84) daha iyi olduğunu saptamışlardır. Daha etkili kemoterapiler ile tam remisyon hızının artırılması ile hastalıksız ve tüm sürvi oranlarında belirgin bir düzelmeye götürüp götürmeyeceği sorusunun cevabı çok merkezli çalışmalarla sağlanabilir.[4,31]

Aksiller lenf nodüllerinin durumu prognozda önemlidir. Neoadjuvan kemoterapiden sonra geride kalan pozitif lenf nodları sayısı da prognozda etkilidir. Kemoterapiden sonra geride kalan hastalıklı lenf bezi sayısı arttıkça prognoz olumsuz etkilenmektedir.[4,32]

Kaynaklar

1. Rodriguez-Cuevas S,Macias CG,Franceschi D,et al:Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries.Cancer 2001;91:863-868.
2. Tewari M,Krishnamurthy A,Shukla HS:Breast conservation in locally advanced breast cancer in developing countries:Wise or waste.Surg Oncol 2009;18:3-13.
3. Hortobagyi GN,Singletary SE,Strom EA:Locally advanced breast cancer. In:Harris JR,Lippman ME,Morrow M,Kent Osborne C,editors.Diseases of the breast . 4th. Edition.Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins;2010.p.745-761.
4. Mathew J,Asgeirsson KS,Cheung KL,et al:Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer:A review of the literature and future directions. EJOS 2009;35:113-122
5. Singletary SE,Allred C,Ashley p,et al:Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer .J Clin Oncol 2002;20: 3629-3636.
6. Beahm EK, Hunt KK,Pollock RE.:Surgical procedures for advanced local and regional malignancies of the breast.In:Bland KI,Copeland EM,editors. The Breast; comprehensive management of benign and malignant disorders. Thırd edition.St.Louis,Missouri:Saunders; 2004.p. 1235-1254.
7. El Saghir NS,Eniu A,Carlson RW,Aziz Z,et al:Locally advanced breast cancer:Treatment guideline ımplementation with particular attention to low-and middle-income countries.Cancer Supplement 2008;113:2315-2324.
8. Hortobagyı GN,Sıngletary SE,Thomas AB:Locally advanced breast cancer .In:Sıngletary SE,Geoffrey LR,Gabriel NH.editors.Advanced therapy of breast disease.2nd edition.Hamilton:B.C.Decker;2004.p.498-508.
9. Singletary SE,McNeese MD,Hortobagyi GN:Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma.Cancer 1992;69:2849-52.
10. Nakamura S,Kenjo H,Nishio T,et al:Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy.Breast Cancer 2002;9:15-19.
11. Chen JH,Feig B,Agrawal G,et al:MRI evaluation of pathologically complete response and residual tumors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.Cancer 2008;112:17-26.
12. Breslin TM,Cohen L,Sahin A,et al:Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.J Clin Oncol 2000; 18:3480-3486.
13. Rustogi A,Budrukkar A,Dinshaw K,Jalali R:Management of locally advanced breast cancer :Evolution and current practice.J Cancer Res Ther 2005;1:21-30.
14. Schwartz GF,Birchansky CA,Komarnicky LT,et al:Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. Cancer 1994;73:362-369.
15. Kuerer H,Newman L,Smith T,et al:Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumour and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy.J Clin Oncol 1999;17: 460-469.
16. McIntosh S,Ogston K,Payne S,et al:Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. Am J Surg 2003;185:525-531.

17. Lee MC,Newman LA:Management of patients with locally advanced breast cancer.Surg Clin n Am 2007;87:379-398.
18. Sabel MS:Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy:Pros and cons.Surg Oncol Clin N Am 2010;19:519-538.
19. Straver ME,Rutgers EJT,Russel NS,et al:Towards rational axillary treatment in relation to neoadjuvant therapy in breast cancer.Eur J Cancer 2009;45:2284-2292.
20. Beatty JD,Precht LM,Lowe K,et al:Axillary –conserving surgery is facilitated by neoadjuvant chemotherapy of breast cancer.Am J Surg 2009;197:637-642.
21. Mamounas EP,Brown A,Anderson S,et al:Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer .Results from National surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27.J Clin oncol 2005;23:2694-2702.
22. Newman EA,Sabel MS,Nees AV,et al:Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvan chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation.Ann Surg Oncol 2007;14:2946-2952.
23. Shen J,Gilcrease MZ,Babiera GV,et al:Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases.Cancer 2007;109:1255-1263.
24. Lee S,Kim EY,Kang SH,et al:Sentinel node identification rate,but not accuracy,is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients.Breast Cancer Res Treat 2007;102:283-288.
25. Guenther JM,Hansen NM,DiFronzo LA;et al:Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes.Arch Surg 2003;138:52-6
26. Hunt KK,Yi M,Mittendorf EA,et al:Sentinel lymp node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients.Ann Surg 2009;250:558-566.
27. Jaiyesimi IA,Buzdar AU,Hortobagyi G:İnflamatory breast cancer :A rewiew. J Clin Oncol 1992;10:1014-24.
28. Gajdos C,Tartter PI,Estabrook a,et al:Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer.Jsurg Oncol 2002:80:4-11.
29. Abu-Farsakh H,Sneige N,Atkinson EN,et al:Pathologic predictors of tumor response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast carcinoma.Breast J 1995;1:96-101.
30. Colleoni M,Minchella I,Mazzarol G,et al:Response to primary chemotherapy in breast cancer patients with tumors not expressing estrogen and progesterone receptors.Ann Oncol 2000;11:1057-9.
31. Kuerer HM,Newman IA,Smith TL,et al:Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy.J Clin Oncol 1999;17:460-9.
32. Fisher B,Bryant J,Wolmark N,et al:Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer.J Clin Oncol 1998;16:2672-85.

Bölüm 42 Aksiller Nodların Değerlendirilmesi

Dr. Mahmut Müslümanoğlu, Dr. Münire Kayhan

İnvaziv meme kanserinde sağkalımı ve adjuvan tedaviyi belirlemede en önemli majör prognostik faktör aksiler lenf nodlarının durumudur. Aksiler değerlendirmenin (Sentinel Lenf Nodu, Aksiler Küraj) sağkalıma anlamlı bir katkısı olmasa da aksilladan metastatik lenf nodlarının çıkartılması lokorejyonel kontrolü sağlar ve hasta hayat kalitesini arttırır.

Geçmişte aksiler evreleme tam bir aksiller diseksiyon (ALND) ile yapılırken, morbiditesi oldukça yüksek olan bu yöntem, günümüzde, yerini sentinel lenf nodu biyopsisine (SLNB) bırakmıştır. SLNB, meme kanserinde, memenin lenf drenajının ilk gittiği dolayısı ile tümör hücrelerinin ulaşma olasılığının en yüksek olduğu ilk lenf nodlarının incelenmesi prensibine dayanır. Sentnel lenf nodunda kanser yayılımı yoksa diğer lenf nodlerının da temiz olduğu gösterilmiş ve Aksiler kürajdan vazgeçilmiştir.

Memenin Lenfatik Drenaj Yolları

Memenin lenfatikleri birbiriyle bağlantılı, yüzeyel ve derin lenfatik kanallardan oluşur. Areola altında yer alan ve Sappey pleksusu olarak adlandırılan subdermal pleksus, areola ve meme başının lenfatik drenajını alır. Ayrıca memenin interlobuler bağ dokusundaki ve laktiferöz kanalların duvarındaki lenfatikler de bu pleksusa boşalır. Pleksustan çıkan efferent lenf damarları pektoralis majör kasının lateral kenarından geçerek klavipektoral fasyayı deler ve aksillaya girer. Aksiller lenf nodları memenin lenfatik drenajının yaklaşık %75'ini alır (Şekil 42-1). Kalanı ise internal mammarian arterin perforan dallarına eşlik eden "internal mammarian" (parasternal) lenf nodlarınadır ve bu grup genellikle memenin medial kısmından drenaj alır.

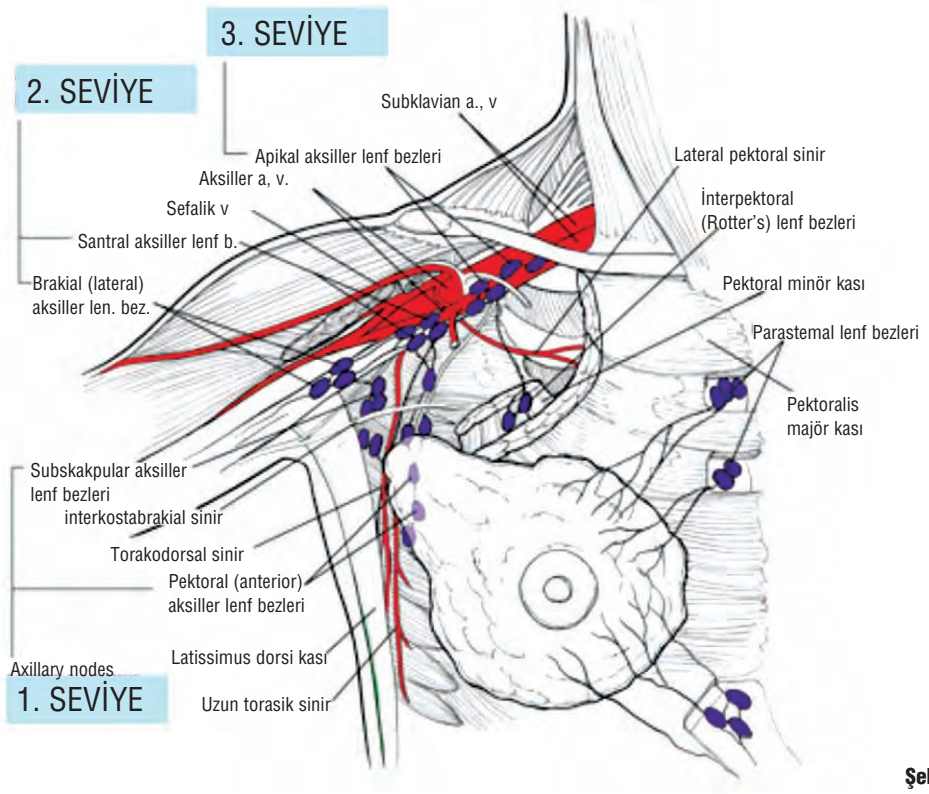
SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

Sentinel "bekçi" demektir. Sentinel lenf nodu (SLN) ise kanser hücrelerinin primer tümörden lenfatik kanallar aracılığıyla drene olduğu ilk lenf düğümüdür, birkaç adet olabilir. Bu lenf nodları meme kanserinin lenfatik yolu üzerinde bulunduğu için, lenfatik metastaz varlığında kanser hücreleri içerir. Çıkartılan SLN'lerin patolojik incelemesinde metastaz görülmezse aksilla temiz kabul edilerek aksiler diseksiyon uygulanmaz.

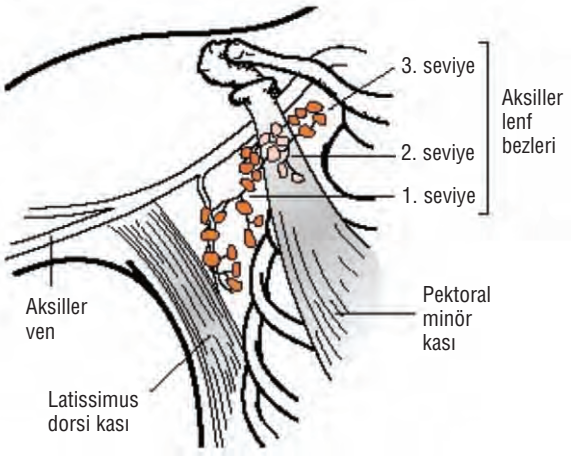
Teknik olarak SLN tespitinde radyoaktif madde, mavi boya ya da ikisi birlikte kullanılmaktadır. Preoperatif dönemde sintigrafik görüntüleme ile tespit edilen sentinel nodlar ameliyat esnasında bir gamma prob yardımı ile bulunabilir ve/veya ameliyatta memeye yapılan mavi boya enjeksiyonu sonrası aksillada boyalı kanal ve devamında boyalı lenf nodu görülerek cerrahi olarak çıkartılır (Şekil 42-2). Kullanılacak ajanların seçimi (mavi boya, radyoaktif madde ya da her ikisi birden), enjeksiyonun yapılacağı yer (periareolar, subareolar, peritümöral), sintigrafinin zamanlaması (ameliyat sabahı ya da bir gün önce), ekstraaksiller lenf nodlarına müdahale edilip edilmeyeceği (mammaria interna grubu) ve çıkartılan lenf nodlarının incelenmesi sonrası uygulanacak aksiler yaklaşım (mikrometastaz varlığında aksiler diseksiyon) gibi konularda farklı uygulamalar mevcuttur, tartışmalı konulardır.

Tarihçe

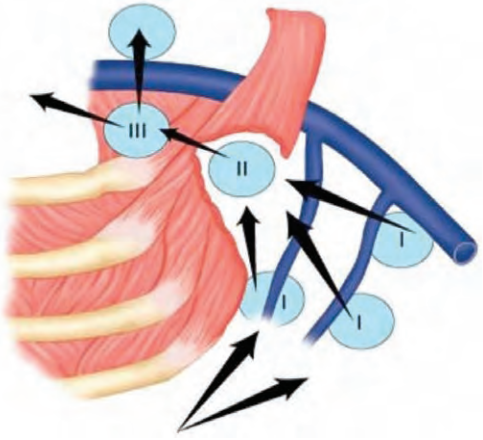
Mavi boya yöntemi ile lenf nodu görüntülemesi ilk 1952 yılında Morl[1] tarafından her iki memeye hint mürekkebi enjeksiyonu ile yapılmış ve tüm meme kadranlarının drenajının sternal lenf nodlarına olduğu kaydedilmiştir. Haagensen[2] 1972'de mavi boyanın memeden aksiller lenf nodlarına drene olduğunu göstermiştir. SLNB tekniği ise ilk olarak penil sukuamöz hücre kanserlerinde inguinal lenf nodlarındaki metastazı değerlendirmek için 1977 yılında Cabanas tarafından uygulanmıştır.[3] 1992'de Morton erken evre melanomlu hastalarda SLNB tekniğini kullanarak gereksiz bölgesel lenf nodu diseksiyonundan kaçınılabileceğini göstermiştir.[4] Mavi boya ile SLNB'yi meme kanseri cerrahisine yerleştiren kişi ise Armando Guiliano'dur, 1994 yılında meme kanserinde lenfatik sistem haritalaması için vital boya kullanmıştır.[5] Yüz yetmiş dört meme kanseri vakasında kitle etrafına isosülfan ma-



Şekil 42-1A



Şekil 42-1B



Şekil 42-1C

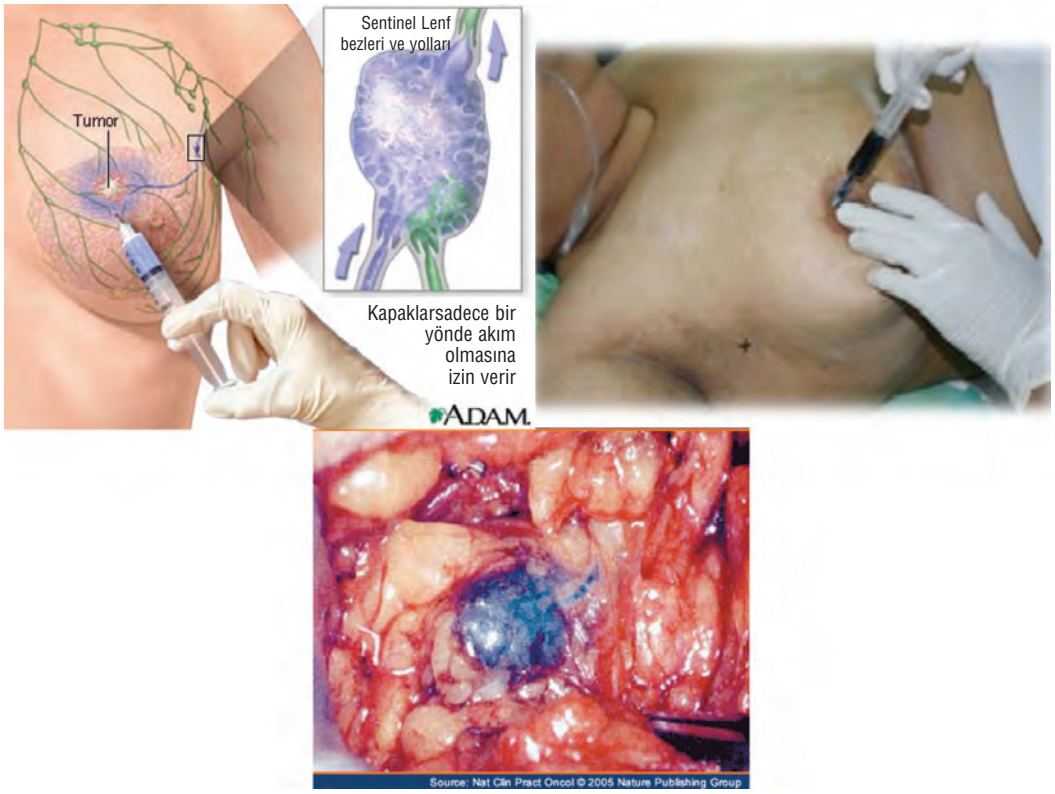
visi enjeksiyonu yaparak aksilladaki boyalı lenf nodunu 114 vakada (%65,5) görebilmiştir. Vermont Üniversitesinden David Krag 1993'te Tc-sülfür kolloid kullanarak vakaların %82'sinde sentinel lenf noduna ulaşmıştır.[6] Mavi boya ile radyoaktif maddeyi bir arada ilk kullanan ise 1996 yılında Albertini ve arkadaşlarıdır.[7]

SLNB Endikasyonları

SLNB, primer tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonundan bağımsız olarak, klinik nod-negatif (fizik muayene ve görüntüleme ile) tüm meme kanseri vakalarında standart yaklaşım olarak kabul görmüştür. Günümüzde SLN'nin doğruluğunu etkilediği düşünülen hasta ile ilgili faktörlerin (büyük tümör, multifokal-sentrik tümör gibi) büyük bölümü önemini yitirmiştir ve SLNB çoğu vakada güvenle uygulanabilmektedir.

SLNB Kontrendikasyonları

Aksillada klinik olarak metastatik lenf nodu varlığında ya da preoperatif iğne biyopsisiyle lenf nodu metastazı tespit edildiğinde SLNB kontrendikedir. Klinik N1 vakalarda tümör hücrelerinin lenf kanallarını infiltre edebileceği, bu nedenle boya ya da radyokolloidin kanal içinde ilerlemesi engellediği varsayılır. Bu durumda gerçek senti-



Şekil 42-2

nel lenf nodları görüntülenemeyeceği için işlemin yanlış negatifliği artar. Nod pozitif hastaların yaklaşık %40'ı preoperatif ultrasonografi ve iğne biyopsisi ile tanınabilir.[8] Bu durumda doğrudan ALND uygulanmamalıdır

SLNB esnasında şüpheli lenf nodları palpe edildiğinde sentinel nodlardan bağımsız olarak, onlar da çıkartılmalı (non-sentinel nod) ve patolojik incelemeye tabi tutulmalıdır. İntraoperatif incelemede ya da parafinde SLN'de ya da non-sentinel nodda metastaz saptanması halinde ALND uygulanmalıdır.

Mavi boya alerjisi vakaların yaklaşık %1-3'ünde görülür ve ciddi anaflaktik reaksiyona neden olabilir.[9] Boya alerjisi olduğu bilinen kişilerde boya ile SLNB kontrendikedir. Mavi boya, gebelikte de potansiyel fatal etkileri nedeniyle kullanılmaz.[10] Radyoaktif maddenin düşük dozda gebelikte güvenle kullanılabildiğini kaydeden yayınlar vardır[11-13] ancak genellikle aksiler diseksiyon tercih edilir. Klinik negatif aksillada aksiller evreleme için gebeliğin sonlanmasını bekleyip doğum sonrası SLNB yapmak da diğer bir seçenektir.

İnflamatuar meme kanseri, ve cilt ödemi ile seyreden lokal ileri meme kanserlerinde lenfatik kanalların yaygın olarak tıkalı olması, SLNB için diğer bir kontrendikasyondur.

Özel Durumlarda SLNB

Duktal Karsinoma İn Situ

Duktal karsinoma in situ (DCIS) duktuslarda sınırlı, stroma invazyonu göstermeyen noninvaziv meme karsinomudur. Ancak vakaların %1-2'sinde aksiler metastaz saptanması, bazı DCIS vakalarının aslında invaziv odak içerdiğini ve tanıdaki yetersizliğin örnekleme hatası nedeniyle olduğunu düşündürmektedir.[14,15] SLN metastazı tespit edilme oranı, DCIS tanısı iğne biyopsisi ile konduğunda %7,4 iken, eksizyonal biyopsi ile DCIS tanısını almış vakalarda %3,7 olarak kaydedilmiştir.[16] Güncel yaklaşım, parafin incelemede invaziv odak saptanabildiği ve SLNB'nin fazla komplikasyona yol açmadığı düşünülerek, kor biyopsi ile tanı konmuş DCIS vakalarında grade III tümör, multifokal DCIS, komedo tip, palpasyon bulgusu veriyorsa (kitle), DCIS alanı genişse (>2-3 cm kalsifikasyon alanları gibi) SLNB uygulanması yönündedir.[10] Eksizyonal biyopsi sonucunda invaziv veya mikroinvaziv odak tespit edilen vakalarda da SLNB ile aksilla değerlendirilir. Ayrıca mastektomi yapılması planlanan tüm DCIS vakalarında, piyesin postoperatif incelemesinde invaziv odak saptanma olasılığına karşı mastektomi ile birlikte SLNB uygulanması önerilmektedir.[17]

Multisentrik ve Multifokal Meme Kanseri

Aynı kadranda birbirine 3-4 cm'den az mesafede kanser odaklarının saptanması multifokal meme kanseri olarak adlandırılır. Multisentrik meme kanseri iki farklı kadranda (4 cm'den uzakta) kanser bulunmasıdır. Yapılan çalışmalar memenin SLNB'nin multifokal/multisentrik meme kanserlerinde de güvenle yapılabileceğini göstermiştir. Bununla beraber bazı çalışmalarda yanlış negatifli-

ğin arttığı bildirilmiştir.Teknik olarak işleme radyoaktif madde eklenmesinin SLN doğruluğunu arttıracağı kaydedilmiştir.[18-21]

Meme ve Aksiler Cerrahi Geçirmiş Hastalarda SLNB Uygulaması

Memeye ve aksillaya uygulanmış önceki cerrahilerin memenin lenfatik drenaj yollarını değiştirerek SLNB'nin bulunmasını engelleyeceği düşünülüyordu. Ancak son yapılan çalışmalar SLNB'nin, eksizyonel biopsi yapılmiş meme kanserlerinde (özellikle üst dış kadranda geniş cilt insiyonu ve derin pektoral faysa etkilenmemiş ise) aksillaya götüren yüzeyel ve derin lenfatik kanallar bozulmamışsa, SLNB'nin bulunduğunu göstermiştir. Ancak, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanmış, aksiler diseksiyon yapılmış kişilerde lenfatiklerin etkilenmesinden dolayı başarı düşmekte çoğu olguda aksiler SLN bulunamamaktadır, bu vakalarda mamaria interna ve karşı aksillaya lenfatik akımın olduğu görülmekte, 2. bölge Sentinel LN olarak değerlendirilmektedir. Daha önce SLNB yapılan hastalarda 2. kez aksiler SLN bulunması araştırılan konulardandır, operasyon sonrası erken dönemde (adjuvan tedavi öncesi- parafin sonucu pozitif gelen SLNB lerinde AD dan kaçınmak için) yapılan SLN araştırması genellikle başarısız olmaktadır. Adjuvan tedavisini tamamlamış hastalarda meme nüksü nedeniyle yapılan 2. kez SLN araştırmalarında ise lenfatik akımın yol bulması nedeniyle aksiler veya ekstra aksiler SLN başarı ile (%95-99) bulunabilmektedir.[22-25] Yayınlarda estetik girişimler ve hatta mastektomi sonrası SLNB'nin uygulanabileceği belirtilmiştir.[26,27] Müdahaleli hastalarda SLNB yapılırken ikili yöntemin kullanılmasının (mavi boya-lenfosintigrafi) kullanılması başarıyı arttırmaktadır.[22]

Neoadjuvan Kemoterapi Alması Planlanan Hastalarda Aksiler Evreleme

Neoadjuvan kemoterapi planlanan hastaların yaklaşık %40-50'sinde klinik olarak aksilla negatiftir, pozitif vakalarda ise tedavi ile %30-40 oranında aksillada evre düşmesi kaydedilir.[28,29] Bu iki hasta grubunda gereksiz aksiler diseksiyondan kaçınabilmenin yolları aranmaktadır ancak aksilla evrelemesinin yöntemi ve zamanlaması hala tartışmalıdır. Klinik aksilla negatif vakalarda neoadjuvan kemoterapi öncesi SLNB yapılıp tedavi sonrası aksiler diseksiyon yapılacak hasta grubunun belirlenebileceği kaydedilmiştir.[30]

Kemoterapötik ajanların meme ve lenfatik kanallarda neden olduğu değişimlerin kemoterapi sonrası yapılan SLNB'nin başarı oranını düşürdüğü ve yanlış negatiflik oranını yükselttiği yönündeki düşünceler günümüzde büyük ölçüde terk edilmiştir. NSABP-B27 çalışmasında neoadjuvan kemoterapi sonrası SLN bulma oranı %84,8 ve yanlış negatiflik oranı %10,6 olarak kaydedilmiş, radyokolloidin tek başına ya da mavi boya ile birlikte kullanılmasının doğruluk oranını anlamlı şekilde yükselttiği ve SLNB'nin neoadjuvan kemoterapi sonrası uygulanabileceği vurgulanmıştır.[31-33] Sentinel nod tespit edilemediği taktirde aksiler diseksiyon uygulanmalıdır.

Erkek Meme Kanseri

Erkekte meme kanseri nadirdir, tüm meme kanseri vakalarının %1'ini oluşturur. Hastalık erkekte daha geç yaşta ortaya çıkar ve klinik olarak kitle daha büyük ve aksiler metastaz sayı ve büyüklüğü daha fazladır. Ancak klinik olarak nod negatif erkek meme kanserinde gereksiz aksiler diseksiyondan kaçınmak üzere SLNB uygulanmalıdır. SLN'nin %97-100 oranında tespit edilebildiği kaydedilmiştir. Kadın meme kanserinden daha geç tanı konduğu için SLN pozitifliği erkek meme kanserinde daha yüksektir ve pozitif SLN varlığında non-sentinel nod pozitiflik oranı daha fazladır. Ancak SLNB ile vakaların yarısından fazlasında gereksiz aksiler diseksiyon önlenir.[34,34,36]

Yaşlı ve Şişmanlar

Çalışmalarda yaşlı ve şişman hastalarda SLNB tespitinde yüksek oranda başarı bildirilmesine rağmen pratik uygulamada bu hasta grubunda sorun yaşandığını görmekteyiz. Özellikle mavi boya kullanılan hastalarda SLN bulmak mümkün olmamaktadır. Yaşlı ve şişman hastalarda lenfosintigrafinin kullanılması başarıyı arttırmaktadır.

SLNB Tekniği

Radyokolloid Kullanımı ve Lenfosintigrafi

Lenfosintigrafi, enjekte edilen radyofarmasötik ajanın lenf akımı ile bölgesel lenf nodlarına taşınması ve lenf bezi tespitine dayanır. Bu yöntemle bölgesel lenf akımı haritası oluşturulur ve ameliyat öncesi yapılan çekimlerle SLN'nun aksiler mi, ekstra aksiler mi olduğu tespit edilir, ameliyat esnasında gama prob yardımı ile sentinel lenf nodu bulunur.[37]

Lenfosintigrafinin ilk denemelerinde kullanılan radyoaktif altın kolloid yüksek gama ışımasına sahip olduğu için pratik kullanımdan çıkartılmıştır.[38] Günümüzde en sık kullanılan radyofarmasötikler, 99mTc-sülfür kolloid, 99mTc-Nanokolloid ve 99mTc-Antimon trisülfid kolloiddir. Sentinel lenf nodunu görüntülemede kullanılan radyofarmosötik ajanın partikül büyüklüğü önemlidir. Partiküllerin radyofarmasötik ajan içinde dağılımı homojen değildir, dolayısıyla belli bir partikül büyüklüğü elde edebilmek için filtreden geçirilmesi gerekebilir. İdeali, radyofarmosötiğin hızla sentinel noda geçip orada kalmasıdır. Boyutları 100nm'den küçük partiküller lenf akımına girer ve lenf noduna drene olur, daha büyük partiküller onları takip eder, ancak büyüklüğü 500-2000nm arası olanlar hareket edemeden enjeksiyon bölgesinde kalır. Çok küçük partiküller (<4-5nm) ise kapiller akıma kaçar,

lenf noduna taşınamaz.[39] Küçük partiküller işlemden sonraki 2 saat içinde SLNB yapılmasına olanak sağlar, operasyonun ertesi sabaha planlandığı vakalarda ise radyofarmasötik içinde daha büyük partiküllerin bulunması gereklidir.

Kullanılacak farmasötik ajanı mevcut merkezin olanakları belirlerken, partikül büyüklüğü kullanım şekline göre ayarlanır. Amerika'da 100-220 nm arasında partikülleri olan 99mTc-sülfür kolloid kullanılırken, Avrupa'da partikül büyüklüğü 5-100nm olan 99mTc-nanokolloid albumin, Kanada ve Avustralya'da 3-30nm olan 99mTc-Antimon trisülfid kullanılır.[10]

Radyofarmasötik hızına etki eden bir diğer faktör ise enjeksiyon yeridir. İntratümoral, peritümöral, subkutan ve intradermal enjeksiyon yolları tariflenmiştir ancak en hızlı sonuç zengin lenfatik ağı nedeniyle intradermal enjeksiyon ile elde edilir.[39]

Radyokolloid enjeksiyonu ameliyattan 2-3 saat veya bir gün önce, yüzeyel tümörlerde intradermal, derin yerleşimli olanlarda peritümöral ve daha önce eksizyon uygulanmış vakalarda kavite duvarına enjekte edilir. Lenfosintigrafi yönteminde sentinel nod lokalizasyonu gama kamera ile preoperatif yapılabilir ancak intraoperatif gama prob kullanılarak bulunabilmektedir. Zaman alan, ek masraf getiren ikincin bir üniteye bağımlı olan lenfosintigrafi komplike vakalar dışında rutin uygulanması önerilmez.

Teknik

Ameliyatta sayımı doğru yapmak ve geri plan aktivitesini en aza indirgemek için önce primer enjeksiyon bölgesini içeren tümöral kitle çıkartılır. Gama prob, aksillada cilt üzerinde gezdirilerek en yüksek aktivite sayımının alındığı nokta belirlenir ve küçük bir insizyonla aksillaya girilir. Gama prob insizyondan içeri sokularak en yüksek aktivite sayımı veren lenf nodu, etrafındaki yağlı doku ile birlikte ince diseksiyonla çıkartılır. Çıkartılan doku ayrı bir yerde aktivite sayımı için tekrar kontrol edilir, sentinel lenf nodu olduğundan emin olunarak patolojiye gönderilir. Daha sonra prob ile aksilla tekrar değerlendirilir. Hala yüksek sayım varsa, ilk nodun sayım değerinin %10'undan daha az kalana kadar diğer sentinel nodlar da çıkarılır.

Vital Boya

Mavi boya enjeksiyonu, sentinel lenf nodu görüntülemesinde diğer bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan vital boyalar; patent blue V, isosülfan blue (%1'lik lymphazurin) ve metilen mavisidir. Vital boyalar oksijen satürasyonunda değişikliğe neden olur. Gebelikte kullanım risklidir.[10] İzosülfan blue en sık kullanılan ajandır ancak enjeksiyon sonrası %1-1,1 insidansla, basit cilt döküntüsünden ciddi anaflaksiye kadar değişen reaksiyonlar görülebildiği kaydedilmiştir.[40,41] Metilen mavisi ise daha ucuzdur, plazma proteinlerine bağlanmaz ve daha az sıklıkla anaflaktik reaksiyona neden olur. Ancak intradermal yapıldığında cilt nekrozuna yol açabilir, 1:2 dilusyonla kullanılması önerilir.[42] Çalışmalarda her iki boya ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Teknik

Yaklaşık 2- 5ml mavi boya operasyon esnasında cerrah tarafından peritümöral (tümörün 1cm etrafına, 4 kadrandan), subareolar ya da eksizyon uygulanmış vakalarda kavite duvarlarına enjekte edilir. Tümörün aksillaya uzaklığına bağlı olarak 2-5 dakika aksillaya doğru masaj yapılır. Ardından kıl çizgisinin hemen altına yapılan 2-3 cm uzunluğunda transvers bir insizyonla aksillaya girilir. Klavipektoral fasya açıldıktan sonra meme kuyruğuna doğru uzanan lateral torasik ven bulunur. Sentinel nod genellikle interkostal sinirin bu veni çaprazladığı bölgededir (aksilla 1. seviye). Diseksiyonla boyalı kanal bulunur, aksillaya ve memeye doğru takip edildiğinde boyalı lenf nodu ya da lenf nodlarına ulaşılır. Etrafında ince bir yağlı doku ile boyalı lenf nodları çıkartılır ve patolojik incelemeye gönderilir. Mavi boya ile SLN tespitinde radyoaktif madde kullanımına benzer sonuçlar elde edilmiştir.[43]

Vital Boya ile Radyoizotop Yöntemlerinin Birlikte Kullanımı

Yapılmış birçok çalışmada maviboya ile radyokolloidlerin birbirlerini tamamlayıcı yöntemler olduğu, birlikte kullanım halinde ilave sentinel lenf nodu tespit edildiği ve birlikte kullanımın tek bir yöntem kullanımına üstün olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca radyokolloide mavi boyaya eklenmesi cerrahı gereksiz diseksiyondan uzaklaştırır. SLN tespiti radyoizotop yöntemi ile %95-98'dir.[44] Kombine yöntem kullanımı ile SLN tespit oranı %95-100 olur.[10] Radyoizotop yönteminin mavi boyaya eklenmesi yarar sağlar ancak radyoizotop yöntemine mavi boya eklenmesinin katkısı sadece %2 olarak açıklanmıştır.[45] Her iki yöntemin de tek başına başarısı çok yüksektir, kombine yöntemler seçilmiş zor vakalarda (yaşlı-şişman, 2. kez SLNB yapılacak hastalar) kullanılmalıdır, biz kliniğimizde rutin uygulamada mavi boyayı (isosulfan blue) kullanmaktayız.

Ekstraaksiller lenf nodlarının tespit edilmesinde ve daha önce meme cerrahisi geçirmiş hastalarda mavi boya enjeksiyonuna preoperatif lenfosintigrafi ile intraoperatif gama prob kullanımının eklenmesi lenf nodunun bulunmasına (hangi interkostal aralıktan girileceği, infra-supra klaviküler yerleşim ve karşı aksilla) olanak verir, yanlış negatifliği azaltır.[10]

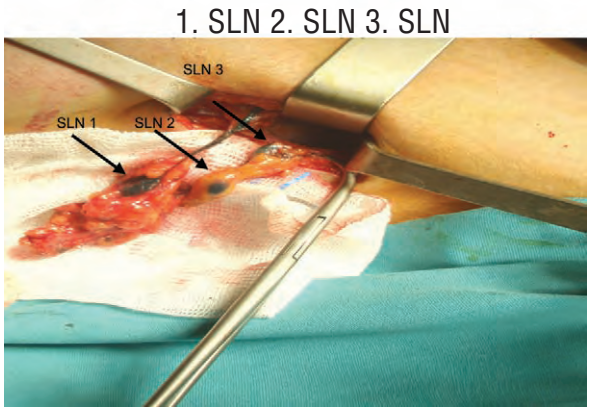
Birlikte kullanımda önce gama prob ile yüksek aktivite olan yer işaretlenir. Mavi boya enjeksiyonu tercih edilen yoldan yapılır ve 5-10 dakika beklendikten sonra işaretli yere insizyon yapılarak aksillaya girilir. Hem mavi kanallar takip edilerek hem de gama probun verdiği aktivite sayımına göre sentinel noda ulaşılır.

Enjeksiyon Yerinin Belirlenmesi

Mavi boya Giuliano tarafından meme kanserinde ilk kullanıldığında peritümöral ya da biyopsi kavitesi duvarına enjekte edilmiştir.[5] Ancak daha sonradan yapılan çalışmalarda subdermal, intradermal, periareolar ve subareolar yollar da denenmiştir. Meme parankimi ve meme cildinin lenfatik drenaj yolları aynıdır (Şekil 42-2). İntradermal ya da subareolar/periareolar enjeksiyon ile SLN tespitinin daha iyi olduğu yönünde çalışmalar vardır ancak çoğu çalışma, enjeksiyon lokalizasyonunun SLN tespitini etkilemediği yönündedir.[44,46,47] Yanlış negatiflik oranlarını azaltmak için derin ve superfisiyal enjeksiyon tekniklerinin (peritümöral ve subareolar/periareolar, ya da subdermal ve peritümöral) bir arada kullanılmasının önemini vurgulayan yayınlar vardır.[48,49] Her klinik başarılı bulduğu yöntemi uygulamalıdır, biz peritümöral enjeksiyonla başladık, bugün için subareolar enjeksiyonu tercih etmekteyiz, ayrıca santral ve iç kadran tümörlerinde derin pektoral enjeksiyon ile mamaria interna drenajını araştırmaktayız.

SLN Sayısı

Aksilladan sıklıkla 1 sentinel lenf nodu çıkartılır. Az sayıda lenf nodu çıkartıldığında metastatik lenf nodunu atlama olasılığı vardır, çok fazla çıkartılması da aksiler küraj gibi işlemin morbiditesini arttırır. Yanlış negatiflik tek SLN çıkartıldığında %10 iken, 3 ve daha fazla SLN çıkartıldığında %1'e düşer.[50,51] Ancak 4-5'den fazla SLN çıkartılmasının faydası gösterilememiştir,[50,52] birden fazla mavi boyalı ganglion saptandığında hepsinin çıkarılması yanlış negatiflik oranını azaltır (Şekil 42-3).



Şekil 42-3

Mikrometastazlarda Tutum

SLN detaylı incelenmesi (çok sayıda kesit ile birkaç ganglionun) daha küçük metastazların saptanmasına ve daha önce negatif kabul edilen (tek kesitle incelenen) aksilla değerlendirmelerinin metastatik olmasına, evre yükselmesine yol açmıştır. Yeni evreleme sisteminde <0.2 mm metastazlar submikro-izole tümör hücreleri olarak adlandırılır, 0.2-2 mm olanlar mikro metastaz, >2 mm makrometastaz olarak kabul edilir. İzole tümör hücresi saptanan olgularda aksilla negatif kabul edilir, ilave diseksiyon yapılmasına gerek görülmez. SLN'da mikro metastaz tespit edilen hastalarda nonsentinel node metastaz oranı %10-40 oranında saptanmaktadır, makro metastazlarda ise bu oran daha da yükselmektedir, bu nedenle ALND yapılması altın standart kabul edilen bir işlemdir. ALND nun lokal aksiler nüksü azalttığı ve yaşam süresini iyileştirdiğine (tartışmalı da olsa) inanılmaktadır.

Viale ve ark SLNB + hastalarda yaptığı çalışmada ilginç bulgular tespit edilmiştir: SLNB de tespit edilen metastaz sinusal lokalizasyonda ise nonsentinel LN metastaz oranı %3 iken intranodal yerleşimli ise %29 non sentinel LN metastazı saptanmıştır. Ayrıca < 1mm metastaz varlığında başka metastaz saptanma oranı %8 iken 1-2 mm metastaz varlığında %28 başka metastatik LN saptanmıştır.

Son yıllarda SLN'da mikrometastaz saptanan ve AD yapılmayan hastalarla ilgili çalışmalar yayınlanmış, ortalama 5 yıllık takiplerde diseksiyon yapılan ve yapılmayan grupta loko-rejional nüks farkı tespit edilmemiştir. Bu konudaki en büyük çalışma olan Amerikan Cerrahlar Birliğinin SLN + hastalarda (Z0011) planladığı randomize çalışma sonuçları, 2010 da açıklanmıştır. Bu çalışmada 446 hasta SLNB yapılıp takibe alınmış, 445 hastada ise SLNB+ALND yapılmıştır. 3 ve daha fazla LN + hasta oranları: SLNB yapılan grupta %5, SLNB+ALND yapılan grupta %17.6 bulunmuştur ($p < 0.001$). Otalama 6.2 yıl takip sonunda 5 yıllık meme nüksü SLNB grubunda %2.1, diğer grupta %3.7'dir ($p = 0.16$). 5 yıllık Lenf Nodu nüksü ise SLNB grubunda %1.3, diğer grupta %0.6'dır ($p = 0.44$). 5 yıllık hastalıksız yaşam ve genel yaşam süreleri arasında fark yoktur (%82.8&%82.2; %92.5&%91.9). Bu çalışma, günümüzde adjuvan tedavi protokolları ile birlikte ALND nun yaşam süresini iyileştirdiğine dair oluşan yaygın kanaatin doğru olmadığını göstermiştir. Ayrıca hasta toplama zorlukları ve düşük nüks sayısı nedeniyle erken kapatılan bu çalışmada, ALND yapılmasının, hasta lehine herhangi bir fayda sağlayacağına ilişkin en küçük bir bulguya rastlanmamıştır.

SLN da minimal hastalık (mikrometastaz) saptanması adjuvan tedaviyi yönlendirmeye yeterlidir, bugün geçerli bütün protokollerde bu hastalar Aksilla + (N1a) gibi adjuvan tedavi almaktadır, hastaların bu açıdan da eksik tedavi alması sözkonusu değildir.

Mirometastatik hastalıkda tek sorun aksilla ve periferik lenfatik ışınlama alanının tespit edilmesindedir. Bilindiği gibi bu konuda karar vermek için Aksiler tutulun gösteren lenf nodlarının sayısı rol oynamaktadır, bugün için etkin adjuvan tedaviler ve çok düşük aksiler nüks nedeniyle (ALND ile benzer) Radyoterapi alanını belirlerken hasta lehine konservatif davranmak, Nx gibi değerlendirip geniş alanları ışınlamak aşırı tedavi gibi gözükmektedir.

Mamaria İnterna Lenf Nodülü Biopsisi (MİLNB)

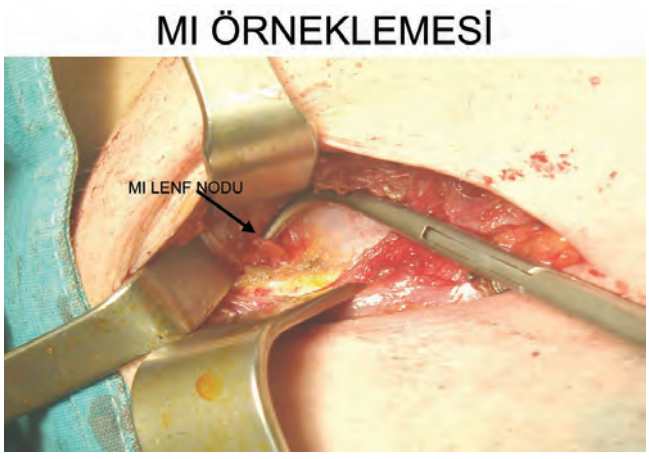
lenfatik drenajın az bir kısmının (%10) drenajı, özellikle santral ve medial yerleşimli tümörlerde MİLN olmaktadır. Aksiler tulum varlığında Mİ (Mamaria interna) nın + veya – olmasının bugün için adjuvan tedavi rejimini değiştirmediği bilinmektedir. Bu nedenle teorik olarak MİLN biopsisinin tedaviyi etkilemesi %0,1 seviyesindedir bu nedenle gereksiz kabul edilmektedir. Ancak yeni evreleme sisteminde tek başına Mİ pozitifliği N1c olarak sınıflanmış ve bir grup hasta için evreyi etkileyebileceği kabul edilmiştir (Şekil 42-4). Aksilla negatif olgularda Adjuvan tedavi rejiminin belirlenmesinde (Taxan türü ilaçlar node pozitif hastalarda verilebilmektedir) ve MİLN nın işınlanıp ışınlanmayacağının belirlenmesinde MİLN saptanması, örneklenmesi gerekmektedir bu nedenle santral ve medial yerleşimli tümörlerde aksilla negatifliğinde MİLNB'si yapılmasını önermekteyiz.

MİLN'ları sıklıkla 2.,3. İKA da yer almaktadır, buraya lenfatik drenajın olduğunu gösteren tek yöntem lenfosintigrafi ve gama prob kullanımıdır, mavi boya hangi aralıkğa drenaj olduğunu gösteremez. Drenajın ortaya konulabilmesi için kolloid enjeksiyonunun derin prepektoral alana yapılması gerektiği bildirilmektedir. Klinik deneyimlerimiz MİLN tutulumunun olduğu hastalarda (lenfatik drenajın bloke) kolloid enjeksiyonunun da fayada vermediğini göstermektedir. Bu nedenle 2.-3. İKA aksilla negatifliğinde rutin eksplore edilmelidir (Şekil 42-4, 42-5)

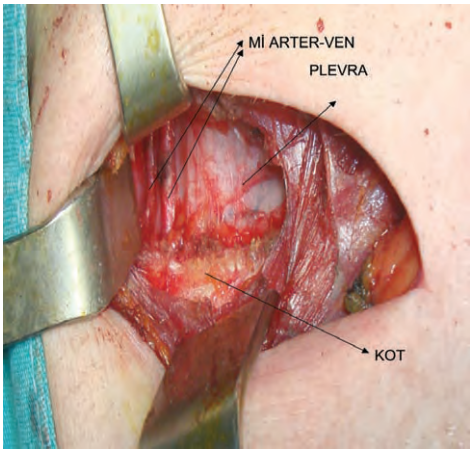
MİLN'ları plevranın hemen önünde, Mİ arter ve venin çevresinde yer alır, bu nedenle plevra yaralanmasına bağlı pnömotoraks, hemotoraks gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.

Sentinel Nodunun İncelenmesi

Perinodal yağ dokusu invazyonunun değerlendirilebilmesi için lenf nodunun etrafında ince bir yağlı doku bulunmasına dikkat edilmelidir. Parafin bloklar hazırlanıp laboratuarın kabul ettiği sayı ve kalınlıkta kesitler alınıp HE ve immunhistokimya yöntemleri ile değerlendirilir. İmprint ve kazıma sitolojisi, frozen kesit ve hızlı immunhistokimyasal yöntemler ile intraoperatif inceleme yapılarak metastatik lenf nodu tespit edilebilir ve aynı seansta aksiler diseksiyon uygulanabilir. İmprint yöntemi basit, ucuz ve hızlı sonuç veren bir yöntemdir, doku kaybına neden olmadığı için de sık kullanılır. Frozen kesitlerde donma artefaktı nedeniyle daha sonra yapılacak parafin inceleme engellenebilmektedir, ayrıca doku kaybına neden olur ve işlem daha uzun sürer. Ancak makro ve mikrometastazların ayırt edilmesine olanak sağlar ve patoloğun sitoloji deneyimi olmasını gerektirmez.[53] Yanlış negatiflik frozen kesitlerde %9-52, imprint sitoloji içinse %5-70 arasında değişen oranlarda kaydedilmiştir.[54,55] Bu yüksek oranlar nedeniyle intraoperatif SLN değerlendirmesini sadece klinik şüpheli lenf nodu varlığında önerenler vardır. Hızlı sonuç elde edilen immunhistokimya yöntemi maliyeti nedeniyle sık kullanılmamaktadır. Biz kliniğimizde intraoperatif değerlendirmede impirint sitolojiyi kullanmaktayız, parafin incelemede ise kitabın Patoloji: Prof. Dr. Ekrem Yavuz'a ait bölümünde detayı verilen incelemeyi yapmaktayız (lenf nodları 2mm makroskopik dilimlere ayrılmakta, her kesitten 2-4 parafin blok elde edilmekte, her bloktan 4-8 ardarda seri kesit yapılmakta, 1. kesit hematosilen eozin ile boyanmakta, metastaz saptanırsa diğer kesitler çalışılmamakta, ancak boyut tespiti



Şekil 42-4



Şekil 42-5

sorunlu ise 2. kesit hematoksilen eozin, 3. kesit pansitokeratin ile boyanmakta, 4. kesit boş bırakılmaktadır).

Yanlış Negatiflik

Aksillada metastaz olduğu halde, çıkartılan sentinel lenf nodunun negatif olması durumudur. Literatürde %29'a kadar varan yanlış negatiflik oranları mevcuttur. Yanlış negatiflik nedenleri arasında cerrahi teknik, patoloji laboratuarında kullanılan inceleme tekniği ve lenfatik kanallardaki anatomik varyasyonlar sayılabilir.

SLNB'yi rutin uygulayabilmek ve aksiler diseksiyondan vazgeçebilmek için kabul edilen kriterler vardır: uyguladığınız yöntemle hastaların en az %85 inde sentinel lenf nodu tespit edilmelidir yanlış negatiflik oranı da %5'in altında olmalıdır.[17] Öğrenme eğrisindeki cerrahların mavi boya tekniğini radyokolloid ile birlikte kullanması anatomiye hakim olmalarını arttıracak, yanlış negatifliği azaltacaktır.

AKSİLLER DİSEKSİYON

Endikasyonlar

Geçmişde meme kanseri vakalarında ALND uygulanırdı ancak erken evre (evre I, II) klinik N0 vakalarda SLNB yapılmaya başlanması ile ALND'nin endikasyonları yeniden düzenlenmiştir. Günümüzde lokal ileri meme kanserinde ALND uygulanır. Erken evre meme kanserinde ise : başvuru anında klinik, radyolojik ya da biyopsi ile doğrulanmış lenf nodu metastazı saptanırsa, SLN araştırılıp bulunamadığında ve SLN pozitifliğinde ALND yapılmalıdır.

Aksiller Anatomi

Aksilla, ipsilateral göğüs duvarı ve koldan gelen lenfatiklerin sistemik dolaşıma katılmadan önce geçtiği bölgesel lenf nodlarını bulunduran piramit şeklinde bir boşluktur. Medialde serratus anterior kası ve göğüs duvarı, lateralde latissimus dorsi kası, yukarıda aksiler ven ve arkada subskapular kas, teres majör kası ve kısmen latissimus dorsi kası ile sınırlıdır. Üzerini klavipektoral fasya örter ve apeksini aksiler venin subklaviküler ven olarak adlandırılmaya başladığı yerde bulunan kostoklaviküler ligaman (Halsted ligamanı) oluşturur.

Aksilladaki lenf nodları 6 gruba ayrılarak incelenir. Aksiller venin medial ya da posteriorundaki 4-6 lenf nodu **aksiler ven grubunu** oluşturur ve üst ekstremite lenfatik drenajının da büyük kısmını alır. Memenin lateral kısmının büyük ölçüde drene olduğu **eksternal mammarian grup** pektoralis minör kasının alt kenarı boyunca lateral torasik damarları izleyen yaklaşık 5-6 lenf nodunu içerir. **Skapular grup** aksillanın arka duvarında skapulanın lateral kenarında subskapular damarlar boyunca uzanan 5-7 lenf nodundan oluşur ve boynun alt kısmı, omuz ve gövdenin posterior kısımlarının drenajını alır. Bu 3 lenf nodu grubunun drene olduğu **santral grup** ise pektoralis minör kasının hemen arkasında aksiler yağlı doku içine gömülmüş 4-5 lenf nodundan oluşur. Bu gruba memeden de direkt drenaj görülür. Cilde yakın olduğu için palpasyonla ele gelen metastatik lenf nodları genellikle santral gruba aittir. Pektoralis minör ve majör kasları arasında **interpektoral lenf nodu grubu** (Rotter) yer alır, 1-4 lenf nodundan oluşur, direkt olarak memeden drenaj alır. Santral ve subklaviküler lenf nodlarına drene olur. Tüm lenf nodu gruplarının boşaldığı grup ise **subklaviküler (apikal)** gruptur. Pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda yer alan 6-12 lenf nodunu içerir (Şekil 42-1a).

Cerrahi kolaylık sağlamak için bu lenf nodu grupları pektoralis minör kasına göre yerleşimleri dikkate alınarak 3 düzeye ayrılarak incelenir. **Düzey 1**'de pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde bulunan aksiler ven, eksternal mammarian ve skapular gruplar yer alır. Pektoralis minör kasının medial ve lateral kenarları arasında yer alan santral ve interpektoral gruplar **düzey 2**'yi oluşturur. Pektoralis minör kasının üst sınırının medialinde ya da yukarısında yer alan subklaviküler grup ise **düzey 3** olarak adlandırılır (Şekil 42-1b)

Memenin lenfatiklerinin aksillada ilk uğrak yeri genellikle eksternal mammarian lenf nodu grubu, daha az sıklıkla da skapular gruptur. Lenf sıvısının aksillada uğradığı son istasyon ise subklaviküler lenf nodu grubudur. Buradan çıkan lenfatiklerin oluşturduğu trunkus, direkt olarak internal juguler vene, subklavian vene ya da bunların birleşim yerine açılabileceği gibi sağda sağ lenfatik kanala solda duktus torasikusa da açılabilir (Şekil 42-1c).

Aksilladaki Önemli Yapılar

Aksiller arter pektoralis minör kası medialinde ortaya çıkar. Arterin ikinci kısmı kas arkasında yer alır ve buradan aksiler diseksiyonda da görebildiğimiz torakoakromial ve lateral torasik arterler çıkar. Daha distalden çıkan torakodorsal arter latissimus dorsi kasının arteridir ve aşağıda torakodorsal sinir ile yakınlaşır. Venler arterlere eşlik eder (Şekil 42-1a).

İnterkostal brakial sinir ve **interkostal torasik sinirler** duysal sinirlerdir ve üst kolun mediali ile aksillanın arka kısmının cildini innerve ederler. Altından çıktıkları kota göre adlandırılırlar. İnterkostal brakial sinir ikinci interkostal aralıktan çıkar, aksiler venin yaklaşık 1cm altındadır ve laterale doğru ilerleyerek aksiler doku içinden geçer. Kesilmesi halinde ilgili bölgede his kusuruna neden olur.

Serratus anterior kasını innerve eden **nervus torasikus longus**, ikinci interkostal aralık düzeyinde, interkostal brakial sinirin posteriorunda görülür. C5-7'den köken alır ve göğüs duvarı üzerinde aşağı doğru ilerleyerek 4.-5. interkostal aralık düzeyinde dallanarak serratus anterior kasına girer. Bazen daha lateralde aksiler doku içinde yer

alabilmektedir, ancak her zaman interkostal brakial sinirin posteriorundadır. Yaralanması halinde kanatlı skapula defekti ortaya çıkar bu nedenle aksiler diseksiyonda sinirin görülmesi ve korunması önemlidir (Şekil 42-1a)

Latissimus dorsi kasını innerve eden **torakodorsal sinir** C6-8'den köken alır. Yukarıda lateral torasik venin (torakoepigastrik ven) posteriorunda yer alır. İnferolaterale doğru ilerler, subskapular kas üzerinde subskapular damarlara eşlik eder ve sonunda latissimus dorsi kasının medial kısmına girer. Diseksiyonda bu sinirin korunması, sonradan yapılacak rekonstrüktif girişimlerde gerekebileceği için önemlidir.

Rotter ganglionları pektoralis majör kası arkasında yer alan lateral pektoral pedikül ile temastadır. Bu pedikülde yer alan **lateral pektoral sinir** pektoralis majör kasının medial kısmını innerve eder. Brakial pleksusun lateral kordundan (C5-7) köken alır, pektoralis minör kasının medialinde yer alır. Yaralanması, pektoralis majör kasında atrofi ile sonuçlanır (Şekil 42-1a).

Pektoralis majör kasının inferolateral kısmı ile pektoralis minör kasını innerve eden sinir ise **medial pektoral sinir**dir. Medial sinir pektoralis minör kası önünde ve kenarına 1-2 cm mesafede, lateral sinirden daha lateralde bulunur. Brakial pleksusun medial kordundan (C8-T1) köken alır. Yaralanması halinde her iki kasta da atrofi görülür.

Pektoral kaslarda oluşacak atrofi, erken dönemde sorun yaratmaz ancak uzun dönemde göğüs duvarında kozmetik bozukluğa neden olur.

ALND Tekniği

Günümüzde geniş lenfatik rezeksiyonun hasta sağkalımına fayda sağlamadığı bilinmektedir. Bu nedenle rutin aksiler diseksiyonda sadece düzey 1 ve 2 lenf nodları çıkartılır. Preoperatif dönemde tetkiklerle doğrulanmış ya da intraoperatif palpasyonla tespit edilmiş lenf nodu varlığında düzey 3 lenf nodları da diseksiyona dahil edilir. İyi bir ekartasyonla pektoralis minör kası feda edilmeden düzey 3 lenf nodları çıkartılabilmektedir.

Sırtüstü yatar konumdaki hastanın baş tarafına siper yerleştirip kolu askıya almak distal aksiler ven ve latissimus dorsi kasının üst kısmında ekspojuru azaltır, asistanın cerrahi sahaya yaklaşmasını zorlaştırır. Bu nedenle siper kullanmadan kolu gövdeden 90-80 derece abduksiyona almak daha uygundur. Cerrah hastanın kolu ile gövdesi arasında iken asistan hastanın başı ile kolu arasındaki açıklıkta yer alır. Operasyon sahasının temizliği lateral göğüs duvarından dirseğe kadar devam ettirilir ve ön kol sarılarak operasyon sahasında bırakılabilir. İnsizyon, sonradan epilasyona olanak vermek için kıllı alanın altına yapılmalıdır ve önde pektoral kas ile arkada latissimus dorsi kası kenarını aşmamalıdır. Eğimli transvers insizyon, açıklığı yukarı bakan U ya da ters-S gibi kesiler ile iyi ekpojur sağlanır.

İnsizyon boyunca elektrokoter yardımı ile aksiler fasyaya kadar inilir ve bu düzeyde deri flepleri hazırlanır. Daha yukarıda flep hazırlığına başlanması işlem sonrası aksillada derin bir çukur oluşumuna neden olacaktır. Medialde pektoralis majör kası kenarına ulaşılır ve bunun üst kısmında aksiler ven görülür. Burası diseksiyonun üst sınırıdır. Lateralde latissimus dorsi kasının lateral kenarına ve inferiorda bu kasın serratus anterior kası ile birleşimine kadar (4.-5. kaburga) diseksiyon yapılır. İşleme, cerrahın tercihine göre, medialden laterale ya da lateralden mediale doğru başlanabilir.

Medialden başlandığında; pektoralis majör kası ekartörle kaldırılır. Altındaki pektoralis minör kasının anteriorunda, kenarından 1-2 cm medialde medial pektoral pedikül görülür. Pektoralis majör kasında atrofi gelişmemesi için korunmalıdır.

Pektoralis minör kasının lateral kenarı göğüs duvarından serbestleştirilir. Bu işleme yukarı doğru aksiler ven görülene kadar devam ettirilir. Göğüs duvarı üzerinde pektoralis minör kası arkasına doğru devam edilirse serratus anterior kası lifleri arasından çıkıp aksillayı transvers geçen interkostal brakial ve interkostal torasik sinirler görünür. Çoğu zaman feda edilirler, ancak üstteki T2 ve T3 ince diseksiyonla aksiler dokudan ayrılıp korunabilir.

Ardından yine serratus anterior kası üzerinde fakat bu duysal sinirlerden daha derin (posterior) yerleşimli olan nervus torasikus longus aranır. Bu sinir aksiler venin medial kısmından aksillaya girer ancak giriş yerinde aranmaz, çünkü burada travmaya açıktır. Aşağıda 3. interkostal sinir hizasında işaret parmağıyla serratus anterior kası sıvazlanarak bulunur. Kasın fasyası üzerinde yerleşim gösterir ve her zaman korunmalıdır. Sinir görüldüğünde aksiler doku göğüs duvarından laterale doğru disseke edilir.

Pektoralis majör kası ekarte edilerek interpektoral bölgede palpabl lenf nodu (Rotter ganglionu) aranır. Bu alanda bulunabilecek 1-2 lenf nodu, anteriordaki pektoralis majör kasına ilerleyen lateral pektoral pediküle zarar verilmeden ince bir diseksiyonla çıkartılır.

Level 3 diseksiyonu için pektoralis minör kası kesilmesine gerek yoktur. Pektoral kaslar iyi bir ekartasyonla kaldırılır, pektoralis minör kası medialinde aksiler kılıf takip edilir. Üst sınır, Halstedt ligamanıdır. Yağlı doku damar üzerinden sıyrılarak çıkartılır, ayrı olarak işaretlenir ve gönderilir.

Level 2 diseksiyon için pektoralis minör kası arkasında en yüksek noktadan başlanır. Aksiller venin üzerine çıkılmaz, üzerindeki yağlı dokunun alınması lenfödem riskini arttırır. Aksiller venin altından ve göğüs duvarından yağlı doku aşağı doğru sıyrılır. Diseksiyona lateral ve aşağı doğru devam edilerek aksiler venden çıkan küçük dallar bağlanır. Aksiller venin önünden çıkıp aksiler doku

içine karışan lateral torasik ven (torakoepigastrik ven) bağlanır. Torakodorsal ven bu venin lateralinde, aksiller venin distalinden ve arka kısmından çıkar. Torakodorsal sinir ise aksillaya bazen daha medialden katılır, daha derinde ilerler ve distalde torakodorsal damarlara katılır. Bazen de sinir, torakodorsal damarlara bitişik olarak tek bir pedikül halinde görülür. Ancak latissimus dorsi kasına her zaman inferomedialden girer.

Nervus torasikus longus ile torakodorsal pedikül arasındaki yağlı doku aksiler venden aşağı doğru sıyrılır ve arkada subskapular kas çıplaklaştırılır. Ardından işaret parmağı nervus torasikus longus üzerine konarak sinirin serratus kasına girdiği yere kadar ilerlenir (parmak disseksiyonu) ve bu düzeyde piyes, sinir korunarak göğüs duvarından serbestlenir. Lateralde torakodorsal pedikül latissimus dorsi kasına giriş yerine kadar takip edilir, bu esnada küçük venöz dallar bağlanır ve spesmen çıkartılır.

Aksillaya lateralden mediale yaklaşılırken latisimus dorsi kası kenarından yukarı doğru devam ettirilir ve tendinöz hale geldiği yerde aksiler vene ulaşılır. Diseksiyon aşağıda latissimus dorsi kasının serratus anterior kası ile birleşim yerine kadar devam ettirilmelidir.

Piyes çıkartıldıktan sonra alt flebin insizyona yakın bir noktasından emici bir dren aksiler boşluğa yerleştirilir. Cilt altı emilebilir sütür materyali ile tek tek ve cilt devamlı subkutan sütürle kapatılır.

ALND Komplikasyonları

Günümüzde aksiler evrelemede SLNB, aksiler diseksiyonun neden olduğu erken ve uzun dönem morbiditelerden kaçınabilmek için tercih edilen yöntemdir. Ancak ne yazık ki birçok vakada hala aksiler diseksiyon uygulanması gerekmektedir. Hastaların operasyon sonrası karşılaşabilecekleri sorunlar konusunda eğitilmeleri birçok komplikasyonun gelişimini engelleyebileceği gibi ortaya çıktığında tolere edilebilir boyutta kalmasını da sağlayacaktır.

1. Nörovasküler yaralanma
2. Seroma
3. Hematom
4. Yara enfeksiyonu
5. Hareket kısıtlılığı
6. Kronik ağrı
7. Lenfödem

Nörovasküler Yaralanma

Böyle bir komplikasyona meydan vermemek için aksilladaki nörovasküler yapılar operasyon esnasında görülmelidir. N.Torasicus longus posterior yerleşimlidir, serratus anterior kası üzerinde aşağı doğru ilerler. Bazen lateralde aksiler doku içine bombelenmiş halde olabilir. Yaralanması kesilme, traksiyon ya da termal hasar sonucudur, ancak vakaların %1'inden azında kaydedilir. Neden olduğu kanatlı skapula defekti kozmetik sıkıntı yaratır. Ameliyatta sinirin kesildiği fark edilirse hemen onarılmalıdır.

Latissimus dorsi kasını innerve eden Torakodorsal sinirin kesilmesi ileride bu kasın rekonstrüksiyonda kullanılmasını engeller. Ciddi bir nörolojik sorun yaratmaz bu nedenle sinire infiltre metastatik lenf nodları varlığında, tam bir aksiler temizlik için kesilebilir.

Aksillayı transvers olarak geçen interkostal brakial sinir ise genellikle ALND esnasında kesilir. Üst kolun iç yarısında keçelenme ve parestezi ortaya çıkar. Kadınlarda hayat kalitesini olumsuz etkiler.

Medial pektoral sinirin kesilmesi erken dönemde sorun yaratmaz ancak uzun dönemde pektoralis majör kası atrofisine neden olarak kozmetik sorun yaratabilir.

Brakial pleksus ise aksiler venin superiorunda yer alır, bu nedenle standart ALND'de venin üzerine çıkılmadıkça yaralanma riski yoktur. Ender olarak brakial pleksus liflerinden biri aksiler ven üzerinden aşağı doğru uzanır. Bu nedenle ALND esnasında tüm nöral yapılar kesilmeden önce tanınmalıdır. Hasta pozisyonuna bağlı ortaya çıkabilen brakial pleksus hasarı ise konservatif kalınarak zamanla düzelir.

Seroma

Seroma, ALND sonrası beklenen bir durumdur, vakaların hemen tamamında bir miktar seroma oluşur, bu nedenle cerrahi komplikasyon olarak kabul edilmez. Ancak uzamış seromalar hem enfeksiyon riskini arttırır, hem de adjuvan tedaviyi geciktirir. Seroma oluşumuna karşı operasyonda düşük basınçlı emici bir drenin yerleştirilir. Drenin uzun dönem tutulması bakterilerin retrograd yürümesine olanak sağlayarak enfeksiyon riskini arttırır. Dren çekildikten sonra devam eden seroma, enfeksiyon kaynağı olduğu için perkütan aspirasyonla boşaltılmalıdır. Seroma oluşumunu engellemek için operasyonda elektrokoter yerine keskin diseksiyon uygulanması, ölü boşluğun cerrahi olarak ya da fibrin yapıştırıcılarla kapatılması, postoperatif dönemde elastik bandaj uygulaması gibi yöntemler denenmiş ancak çok etkili olmadığı görülmüştür. Etkin yöntem omuz hareketlerinin aktif ve tam olarak yapılmasının postoperatif 5. günden sonraya geciktirilmesidir. Buna karşın kısmi kol ve omuz egzersizleri, hareket kısıtlılığına bağlı omuz sorunları oluşumuna engel olmak için erken dönemde yapılmalıdır.

Kronik Ağrı ve Hareket Kısıtlılığı

Kadınların %50'sinden fazlasında göğüs duvarı, aksilla, kol, ya da omuz bölgesinde hareketle artan ve postoperatif 3. aydan sonra da devam eden, bazen şiddetli, uykuyu engelleyen değişik şiddette nöropatik ağrılar olmaktadır. Bu ağrıların sinir hasarı yanında tedaviye radyoterapi ve/veya kemoterapi eklenmesi ile geliştiği düşünülmektedir.[56] Hareketle ağrısı artan hasta grubu genellikle omuz

hareketlerini kısıtlar ve bunun sonucunda donuk omuz sendromu ortaya çıkar.

Operasyon sonrası iyi bir analjezi ile hastanın erken kol hareketlerine başlaması bu komplikasynları önler. Ayrıca, hasta uyanmadan interkostal sinir blokajı yapılarak hastanın postoperatif ağrı duyması engellenebilmektedir. Ancak geleneksel aksiler diseksiyon yerine SLNB uygulanması cerrahi girişimi daha az invaziv hale getirmiş ve bu problemi büyük ölçüde ortadan kaldırmıştır. Tedavide akupunktur, masaj, biofeedback gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

Lenfödem

Lenfatiklerin görevi, doku boşluklarında biriken ve boyutları nedeniyle venüllere giremeyen protein, bakteri, kan hücreleri gibi büyük partikülleri toplamaktır. Küçük lenfatik kanallarda oluşan lenf sıvısı önce bölgesel lenf nodlarına, oradan da efferent lenfatik kanallar ve ana lenf kanalı vasıtası ile sistemik dolaşıma ulaştırılır. Bu yollarda oluşacak bir kesinti, drene olamayan dokuda lenfödem gelişimi ile sonlanır. Periferik lenfatiklerin ışınlanması lenfödemi arttıran bir faktördür. Ayrıca tekrarlayan lenfanjit ve selülit atakları kolda lenfödem riskini arttırır. 2-3 cm'e kadar olan lenf ödem hafif lenf ödemdir ve 1-2. seviye ALND yapılan hastaların %20-30'unda görülür, daha fazla şişmesi ciddi lenfödemdir ve hastaların %5'inden azında görülür. 3. seviye ALND diseksiyonu yapılan hastalarda ciddi lenfödem riski %30'dur, bu nedenle özel bir durum olmadıkça yapılmamaktadır. SLNB sonrası %5 oranında hafif lenfödem görülebilir.

Lenfödem meme kanseri cerrahisi sonrası geç dönemde de (3-5 yıl) ortaya çıkabilir ve çoğu zaman hastalık nüksünden bağımsızdır.

Lenfödem konusunda hedef, hastaların eğitilmesi ve lenfödem gelişmeden önlenmesidir. ALND geçiren hastalara ilgili kolu uzun süre yormamaları ve sarkıtarak iş yapmamaları ve lenfanjit riskini arttıracak işlemlerden kaçınmaları (manikür vb), kilo almamaları önerilir.

Lenfödem geliştiğinde önce lenfödemin şiddeti belirlenir.

Evre 0: Sadece kolda ağırlık hissi vardır.
Evre 1: Gode bırakır tarzda ödem vardır (geridönüşümlü aşama, çünkü fibrozis yok)
Evre 2: Kol gergin, fibrozis var
Evre 3: (elefantiazis) fibrozis, skleroz ve keratoz gibi cilt bulguları eşlik eder.

Tedavi-Önlem

Hastalara önce eğitimli fizyoterapistler tarafından düzenli olarak trunkal temizlik ve manuel lenfatik drenaj olarak adlandırılan masaj uygulanarak bandajlama yapılır. Bu işlemde önce gövdenin lenfatik kanallarını boşaltılıp ardından ödemli kolun lenfatiklerinden gövdeye doğru lenfatik akış sağlanır. Bazı ülkelerde aynı işlemi otomatik olarak yapan ve hastaların evde kullanabileceği elektrikle çalışan manuel lenfatik drenaj giysileri vardır. Bunlarla sonuç alınamazsa ve kolda fibrozis başlamışsa lazer tedavisi (low level laser therapy, LLLT) denenebilir. Lazer tedavisi fibroblastlar üzerie etkiyerek fibrotik skar dokusunu eritir, lenfatik akışı uyarır. Vakaların %52'sinde lenfödemi azaltıcı etkisi olduğu görülmüştür.[57]

Thompson ve arkadaşları, memenin ve kolun lenfatik akışının aksillada farklı lenf nodlarına olduğu hipotezi üzerinde çalışarak, ALND'de üst ekstremite lenfatiklerinin korunabileceğini ve bu şekilde lenfödem gelişiminin engellenebileceğini kaydetmişlerdir. Üst kola yapılan mavi boya enjeksiyonu ile kolun lenfatiklerinin aksillada belirlenerek korunması işlemi aksiler ters haritalama (reverse axillary mapping) olarak adlandırılır ve bu konu üzerinde çalışmalar devam etmektedir.[58]

KAYNAKLAR

1. Morl F. Importance of the sternal lymph vessels for metastases of cancer of the breast. Chirurg. 1952 Jul;23(7):298-300.
2. Haagensen CD, Feind KR, Herter FP, Slanetz CA, Weinberg JA: The Lymphatics in Cancer. Philadelphia: WB Saunders Company,. 1972.
3. Cabanas RM. An approach fort he treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39(2):456-66.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127(4):392-9.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.[see comment]. Ann Surg. 1994;220:391–8.
6. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993;2(6):335-9.
7. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996;276(22):1818-22.
8. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. Eur J Cancer 2003, 39:1068-1073.
9. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. Cancer 2005, 104:692-699.
10. Cheng G, Kurita S, Torigian DA, Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Aug 11. [Epub ahead of print]
11. Vogt H, Schmidt M, Bares R, Brenner W, Grünwald F, Kopp J, Reiners C, Schober O, Schümichen C, Schicha H, Sciuk J, Sudbrock F, Wengenmair H. Procedure guideline for senti-

nel lymph node diagnosis. Nuklearmedizin. 2010;49(4):167-72; quiz N19. Epub 2010 May 19.
12. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Jan;37(1):78-83.
13. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. Ann Surg Oncol. 2009 May;16(5):1143-7. Epub 2009 Mar 7.
14. Sakr R, Bezu C, Raoust I, Antoine M, Ettore F, Darcourt J, et al. The sentinel lymph node procedure for patients with preoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ: risk factors for unsuspected invasive disease and for metastatic sentinel lymph nodes. Int J Clin Pract 2008;62:1730–5.
15. Sakr R, Antoine M, Barranger E, Dubernard G, Salem C, Darai E, et al. Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma in situ upstaged to invasive carcinoma. Breast J 2008;14:55–60.
16. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. Br J Surg 2008;95:547–54.
17. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7703-20. Epub 2005 Sep 12.
18. Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegel B, Bernik S, Mills C, Wallack M, Abdel-Dayem HM. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. J Nucl Med 2003;44:7–10.
19. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Postlberger S, Reitsamer R, Schrenk P. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy – a multi-institutional validation study. J Clin Oncol 2006;24:3374–80.
20. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M; ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. Eur J Surg Oncol 2004;30:475–9.
21. D'Eredita G, Giardina C, Ingravallo G, Rubini G, Lattanzio V, Berardi T. Sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer using subareolar injection of the tracer. Breast 2007;16:316–22.
22. Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. Ann Surg Oncol 2007;14:2209–14.
23. Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifiro G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. Breast Cancer Res Treat 2005;89:159–63.
24. Intra M, Trifiro G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. Br J Surg 2007;94:1216–9.
25. Koizumi M, Koyama M, Tada K, Nishimura S, Miyagi Y, Makita M, et al. The feasibility of sentinel node biopsy in the previously treated breast. Eur J Surg Oncol 2008;34:365–8.
26. Rodriguez Fernandez J, Martella S, Trifiro G, Caliskan M, Chifu C, Brenelli F, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. Ann Surg Oncol 2009;16:989–92.
27. Karam A, Stempel M, Cody 3rd HS, Port ER. Reoperative sentinel lymph node biopsy after previous mastectomy. J Am Coll Surg 2008;207:543–8.
28. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? World J Surg Oncol. 2007 Jan 29;5:10. Review.
29. Soran A. Neoadjuvan kemoterapi alanlarda sentinel lenf nodu biyopsisi. Uras C, Aydoğan F, ed. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi, 1.Baskı, İstanbul, 2007:93-99.
30. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Diehl KM, Hayes DF, Chang AE, Pierce LJ. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg. 2003 Aug;186(2):102-5.
31. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al.Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol. 2005 Apr 20;23(12):2694-702.
32. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg. 2006 May;93(5):539-46.
33. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis.Acad Radiol. 2009 May;16(5):551-63.
34. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Akins JS, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. J Am Coll Surg 2006;203:475–80.
35. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. Oncologist 2007;12:512–5.
36. Flynn LW, Park J, Patil SM, Cody HS 3rd, Port ER. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. J Am Coll Surg 2008;206:616–21.
37. Sayman HB. Sentinel lenf nodu biyopsisinde nükleer tıp teknikleri. Uras C, Aydoğan F, ed. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi, 1.Baskı, İstanbu., 2007:45-53.
38. SHERMAN AI, TER-POGOSSIAN M. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. Cancer. 1953 Nov;6(6):1238-40.
39. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection – an overview. Eur J Nucl Med1999;26:S36–42.
40. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitwoth PW, Reintgen DS, Leitch AM, Gabram SG, Lucci A, Cox CE, Hunt KK, Herndon JE 2nd, Giuliano AE. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. Ann Surg Oncol 2006;13:491-500.
41. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Kuerer HM. Anaphylactic reactions to isosulphane blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Am J Surg 2001;182:393-398.
42. Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin reactions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. Am J Surg 2002;184:350-352.
43. Kargozaran H, Shah M, Li Y, Beckett L, Gandour-Edwards R, Schneider PD, et al. Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. J Surg Res 2007;143:126–9.

44. Rodier JF, Velten M, Wilt M, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye fort he detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: Fransenode Trial. J Clin Oncol 2007;25(24):3664-9.
45. Derossis AM, Fey J, Yeung H, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. J Am Coll Surg 2001;193:473–8.
46. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP, et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:169–76.
47. Pelosi E, Baiocco C, Ala A, Gay E, Bello M, Varetto T, Giani R, Bussone R, Bisi G. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. Nucl Med Commun 2003;24:519–23.
48. Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. J Surg Oncol 2009;100:100–5.
49. Argon AM, Duygun U, Acar E, Daglioz G, Yenjay L, Zekioglu O, et al. The use of periareolar intradermal Tc-99m tin colloid and peritumoral intraparenchymal isosulfan blue dye injections for determination of the sentinel lymph node. Clin Nucl Med 2006;31:795–800.
50. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE; Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. Br J Surg 2005;92:438–42.
51. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer—results of the ALMANAC validation phase. Breast Cancer Res Treat. 2006 Sep;99(2):203-8. Epub 2006 Mar 16.
52. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel node biopsy for breast cancer: does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? J Surg Oncol. 2002 Jul;80(3):130-6.
53. İlvan Ş. Sentinel lenf nodlarının patolojik değerlendirmesi. Uras C, Aydoğan F, ed. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi, 1.Baskı, İstanbu., 2007:77-83.
54. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. Eur J Cancer. 2003 Aug;39(12):1654-67.
55. Sauer T, Engh V, Holck AM, Sørpebøl G, Heim M, Furu I, Schlichting E. Imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. Experience with rapid, intraoperative diagnosis and primary screening by cytotechnologists. Acta Cytol. 2003 Sep-Oct;47(5):768-73.
56. Couceiro TC, Menezes TC, Valênça MM. Post-mastectomy pain syndrome: the magnitude of the problem. Rev Bras Anestesiol. 2009 May-Jun;59(3):358-65.
57. Dirican A, Andacoglu O, Johnson R, McGuire K, Mager L, Soran A. The short-term effects of low-level laser therapy in the management of breast-cancer-related lymphedema. Support Care Cancer. 2010 May 6. [Epub ahead of print]
58. Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Feb;119(3):529-35.
59. A. E. Giuliano, L. M. McCall, P. D. Beitsch, P. W. Whitworth, M. Morrow, P. W. Blumencranz, A. M. Leitch, S. Saha, K. Hunt, K. V. Ballman ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node.; 2010 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 28:18s, 2010 (suppl; abstr CRA506).

Kısım X

Meme Kanserinde Özel Durumlar

Bölüm 43
İnflamatuvar (İltihabi) Meme Kanseri
Bölüm 44
Gizli (Okkült) Meme Kanseri
Bölüm 45
İleri Yaş ve Meme Kanseri
Bölüm 46
Bilateral Meme Kanseri
Bölüm 47
Erkeklerde Meme Kanseri
Bölüm 48
Gebelikte Meme Kanseri
Bölüm 49
İntrakistik Kanser
Bölüm 50
Memenin Paget Hastalığı
Bölüm 51
Memenin Fillodes Tümörü
Bölüm 52
Paraneoplastik Sendromlar

Bölüm 43 İnflamatuvar (İltihabi) Meme Kanseri

Dr. Murat Kapkaç, Dr. Levent Yeniay

İltihabi meme kanseri (İMK) ilk kez 1924 yılında Lee ve Tannenbaum tarafından tanımlanan, memede yaygın eritem ve ödemle (peau d'orange) kendini gösteren, sıklıkla memede palpabl kitle saptanamayan klinikopatolojik bir durumdur.[1,2,3] Hastaların yaklaşık % 75'inde histopatolojik incelemede dermal lenfatiklerde tümör embolileri vardır.[4] ABD de tüm meme kanserleri arasında görülme sıklığı %1-5 arasındadır ve görülme sıklığı ciddi şekilde artmaktadır.[1,2] Meme kanserleri arasında mortalitesi en yüksek olanıdır. Ortalama sağkalım süresi 3 yıldan az olarak bildirilmektedir.[2] Günümüzde genel olarak meme kanseri tedavisinde sağkalım ve hastalıksız yaşam yönünden çok iyi sonuçlar alınmasına karşın İMK'de 5 yıllık sağkalım oranı %30–40'ı aşamamıştır. İltihabi olmayan meme kanserlerinde bu oranın %70–80 olduğu düşünülecek olursa İMK'de prognozun ne kadar kötü olduğu ortadadır.[4] Son 3 dekatta İMK'de 5 yıllık sağkalım süresinde bir artma olmuştur. Daha önceki yıllarda hastalık sadece radyoterapi ve/veya cerrahi gibi lokal tedavi yöntemleri ile tedavi edilmeye çalışılmış ancak sağkalımda bir düzelme sağlanamamıştır.[2] Tanı sırasında olguların üçte birinde uzak metastazlar olduğu kabul edilmektedir. Primer kemoterapi bu nedenle tedavinin temelini oluşturmaktadır. KT sadece tümör gerilemesi ve lokal kontrolu sağlamaya değil aynı zamanda sağkalıma da olumlu etki eder.[2]

İMK'de son yıllarda diğer meme kanserleri tedavisinde elde edilen başarılı sonuçlardan söz etmek olası değildir. Örneğin meme koruyucu cerrahi tedavi ve radyoterapinin en az total mastektomi kadar etkin olması; sentinel lenf nodu biyopsisinin aksilla için seviye 1-2 aksiller diseksiyon kadar enformasyon sağlayan bir işlem olması; tarama mammografileriyle meme kanserine bağlı ölümlerde belirgin azalma olması; tamoksifenin hem adjuvan tedavide hem de koruyucu olarak kullanılması; BRCA1, BRCA2, PTEN gibi tümör oluşumunda rol oynayan genlerin meme kanserindeki rolünün daha iyi anlaşılması; c Erb B2 pozitif kanserlerde trastuzumab (Herceptin) etkin olması tedavideki olumlu gelişmelerdir.[5] ER pozitif ve c Erb B2 pozitif İMK, iltihabi olmayan meme kanserleri gibi hedefe yönelik tedavilerden çok fazla yarar görmemektedir. Bunun nedenleri şöyle özetlenebilir: - İMK'de lenfovasküler invazyon veya lenfovasküler tümör embolileri hastalığın çok erken döneminde ortaya çıkar. Lenfovasküler emboliler lenfovasküler alandaki tümör hücre kümeleridir. Bu hücre kümeleri çok erken dönemde meme dışı dokulara kaçar ve uzak organ metastazları yaparlar. İMK sıklıkla bu LV embolilerle kendini gösterir ve memede dominant bir kitle yoktur.[5]

- LV emboliler nedeniyle meme koruyucu cerrahi İMK de bir tedavi seçeneği olamaz.
- İMK hemen daima aksiler lenf nodlarına metastaz yaptığı için tedavide Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin (SLNB) rolü sınırlıdır.
- İMK'de sıklıkla dominant bir kitle olmadığı ve LV emboli çok süratle organ dışına gittiği için mammografik tarama erken tanıda etkin değildir.
- İMK'li olguların pek çoğunda ER negatif olduğu için tamoksifen ve diğer endokrin tedavi yöntemleri etkin değildir.
- BRCA1-2 ve PTEN gibi diğer meme kanserlerine yol açan genler, İMK gelişiminde fazla rol oynamamaktadır. ER pozitif veya c Erb B2 pozitif İMK lerinde teorik olarak tamoksifen ve trastuzumab yararlı gibi görünse de, gerçekte etkinlikleri çok azdır.

Pek çok yeni tedavi yöntemi geliştirilmesine karşın İMK'de ölüm oranlarının halen yüksek olması hastalığa olan ilgiyi artırmaktadır. Kötü prognoz, hastalığın çok hızlı ilerlemesi, son 30 yılda daha sık görülmeye başlaması, bazı ırklarda ve Kuzey Afrika gibi bazı bölgelerde olgu sayısının artması ve moleküler özelliklerinin diğer öldürücü kanserlerle benzerlik göstermesi bu ilgi artışının nedenleridir.[5, 6]

Tanım

İMK ilk tarif eden yazarların da belirttiği gibi meme cildinde eritem ve ödem (peau d'orange) ile karekterize hızlı ilerleyen ve kötü prognozu olan bir meme kanseridir.

Dermal lenfatiklerin tümör embolileri ile yaygın şekilde invaze olması çok sık saptanan bir histopatolojik bulgudur. Hastalıkda bu iltihabi cilt değişiklikleri iltihabi hücre infiltrasyonuna bağlı değil, daha ziyade cilt lenfatiklerindeki tümör embolilerinin yarattığı lenfödeme bağlıdır.[1, 5, 6]

Haagensen İMK tanısı için bazı kriterler tarif etmiş ve AJCC (The American Joint Committee on Cancer) meme kanseri evrelemesinde bu tür kanserleri T4 d olarak belirlemiştir. Haagensen in tanımladığı kriterler : Meme cildinin en az üçte birinde yaygın eritem, üçte ikisinden fazla bölümünde peau d'orange (portakal kabuğu görünümü), memede büyüme, duyarlık, sertlik ve ısı artışıdır. Yazar bu bulguların çok kısa sürede ilerleme gösterdiği konusunu da vurgulamıştır. İMK de klinik belirtilerin ortaya çıkması dermal lenfovasküler tümör embolilerine bağlıdır. Ancak olguların en çok %75'inde dermal lenfatik invazyon kanıtı gösterilebildiği unutulmamalıdır.[1] Günümüzde AJCC rehberlerinde İMK tanısı için bu histopatolojik özellik tanı için gerekli görülmemektedir. Klinik belirtilerden en az birinin varlığı ve patolojik olarak invaziv tümörün kanıtlanması İMK tanısı için yeterlidir.[1]

Bazı yazarlar primer İMK'nin yukarda sözü edilen özellikler ile kısa sürede geliştiğini, sekonder İMK'de ise meme kanserli bir olguda benzer iltihabi özelliklerin ortaya çıktığını kabul ederler.[7] İMK ve lokal ileri meme kanseri arasında da kavram karmaşası olmaktadır. Bu iki hastalık da kötü prognozlu ancak farklı biyolojik kavramlardır. Genç yaş, yüksek grade ve ER negatifliği daha çok İMK ni akla getirir. Irk, yaş, tümör boyutu, aksiler lenf nodu durumu, histolojik grade ve ER gibi değişkenlerle yapılan multivariate analizlerde İMK de ölüm riski LİMK ne göre 2 kat daha yüksek bulunmaktadır.[7,8]

TNM sınıflamasına göre İMK T4d olarak kabul edilir. Nodal evreleme lenf nodu tutuluşuna göre değişir. Uzak metastazı olmayan olgular evre III B, olan olgular evre IV olarak sınıflandırılır.[1]

Epidemiyoloji

ABD'de tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %1-4 'İMK'dir. Siyah ırk ve Hispaniklerde bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Dünyanın bazı bölgelerinde (Morocco, Tunus, Cezayir ve Mısır gibi) İMK tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10–15'inin oluşturmaktadır. Ancak bu bölgelerdeki kanser kayıtlarının güvenirliği ve İMK tanımlamasındaki değişiklikler nedeniyle İMK'nin bildirilen oranlardan daha düşük olması mümkündür. ABD'de 1988–2002 yılları arasında yeni tanı alan kadınların sadece %1'inde patolojik olarak dermal lenfatiklerde tutuluş saptandığı bildirilmiştir. Klinik ve patolojik olarak tanı alan İMK oranı ise %1.9'dur. Sıklık siyah ırkta anlamlı yüksektir (siyah ırk için 3.1/100.000, beyaz ırk için 2.2/ 100.000). İMK diğer meme kanserlerine göre daha genç yaşta görülmektedir (58 y : 63 y). İMK de 50 yaşına kadar görülme sıklığı yüksektir. Buna karşın iltihabi olmayan meme kanserleri daha çok 50 yaşından sonra görülmektedir.[1–6]

İMK'de ortalama sağkalım süresi 2.9 yıldır. Bu süre diğer LİMK lerinde 6.4 yıl, T4 d olmayan meme kanserlerinde 10 yıldan fazladır. Siyah kadınlarda ortalama sağkalım süresi 2, beyazlarda 3 yıldır. ER negatif İMK de sağkalım ortalama 2 yıl iken, ER pozitif olgularda 4 yıldır. Yeni tanı alan İMK li olguların %23'ünde tanı konduğunda hastalık metastatik iken, diğer meme kanserlerinde bu oran %4'dür.

Görülme sıklığı ABD dışındaki ülkelerde farklıdır. Bu oran Nijerya'da %17.5, Tunus'da %6.2, İspanya'da %2.9'dur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Türkiye'de İMK oranı %5 olarak bildirilmiştir.[9,10]

İMK de gebelik, kırsal kesim ve A gurubu kan risk faktörleri olarak belirlenmiştir.[11,12] Obezite ve süt verme dönemleriyle ilgili bilgiler sınırlı çalışmalara dayandırılmaktadır.

Klinik Belirtiler ve Tanı

Primer İMK nadir görülmesine karşın meme kanserine bağlı ölümlerde önemli bir yer tutmaktadır. Hastalık için karekterize bir özellik olan lenfovasküler emboliler iltihabi olmayan meme kanserlerinde de değişik derecelerde görülebilmektedir. Lokal ileri meme kanserinde (LİMK) NAKT den sonra kalıntı hastalık sıklıkla orta düzeyde lenfovasküler invazyon (LVİ) şeklinde görülür. İltihabi olmayan ve nispeten daha sık görülen meme kanserlerinde nüksler de LVİ ile ortaya çıkarlar. Metastatik meme kanseri nedeniyle ölen hemen tüm olgularda LVİ varlığı sözkonusudur.

Hem primer hem de sekonder İMK lerinde lenfovasküler tümör embolileri klinikopatolojik tabloyu açıklamaya yeterlidir. İMK erken tanı yöntemlerinden fayda görmez. Çünkü hastalıkta sıklıkla belirgin bir kitle yoktur, dolayısıyla kendi kendine muayene, fizik muayene ve mamografi gibi tanı yöntemleri başarısızdır, çünkü bulgular kısa sürede oluşur. İMK için memede duyarlılık ve kızarıklık çok tipik bulgulardır. Bununla beraber İnflamatuar hücreler yoktur, bu nedenle iltihabi meme kanseri tanımlaması gerçekte çok uygun değildir. İnflamatuar semptomlar genellikle tümör embolilerine bağlı gelişen lenfovasküler tıkanıklık ile açıklanmaktadır. Ancak vücudun başka bölgelerinde örneğin aksillada lenfatik akım tıkandığında kolda kızarıklık ve duyarlılık gelişmemektedir. Bu nedenle İMK de semptomları lenfovasküler tıkanıklık ile basit şekilde açıklamak da doğru değildir. Tümörden salgılanan inflamatuar sitokinler veya tümörün indüklediği endoteliyal veya mikroçevresel faktörler bundan sorumlu olabilirler.

İMK de tipik olarak memede hızlı ilerleyen ağrılı bir büyüme vardır. Meme cildinde kalınlaşma ve ısı artışı por-

Resim 43-1: Ciltte kızarıklık, portakal kabuğu görünümü ve meme başında çekilme.

takal kabuğu görünümüyle birlikte çok tipiktir. Cildin rengi hafif pembelikten ekimoza kadar giden değişiklikler gösterebilir. Memedeki eritem memenin en az üçte birinde vardır. Tanı konduğunda hemen tüm olgularda lenf nodu tutulumu (%46–100), 1/3 olguda uzak metastazlar saptanmaktadır. Meme başında çekilme, kızarıklık, düzleşme görülebilir. Semptomların ortaya çıkması genellikle 6 aydan kısa bir sürede olmaktadır. Olguların yarıya yakınında memede belirgin bir kitle palpe edilemez (42-1).[1,6]

İnfeksiyona bağlı mastitler ve meme abseleri (özellikle laktasyonda) klinik olarak İMK ne benzer. Ancak bu durumlarda hastalarda ateş yüksekliği ve lökositoz vardır. Bu gibi durumlarda tedavi için antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır. Antibiyotik tedavisine rağmen bir hafta içinde klinik tabloda düzelme olmazsa veya daha da kötüleşirse biyopsi endikasyonu vardır. İMK'nin gerçek bir inflamatuar hastalık olmadığı unutulmamalıdır. İnflamasyonun mekanizması anlaşıldıktan sonra tanıda gecikmemek için cilt biopsisi (dermal lenfovasküler embolilerin varlığı ortaya konabilir) ve USG de ve/veya MR da saptanan kitle varsa görüntüleme eşliğinde core biopsi yapılmalıdır . Gerçek İnflamasyonun olduğu duktal ektazide hastalık daha lokalizedir. Lenfomada ve lösemide meme tutuluşu da klinik olarak İMK ne benzer. İltihabi olmayan lokal ileri meme kanserlerinden ayırıcı tanı da zor olabilir. Bu olgularda hastalığın önce kitle ile başladığı lokal olarak ilerleme ve sonra cilt kızarıklığının sekonder olarak eklenmesi tanıya yardımcı olur. Ayrıca cildi tutan nüksler geç dönemde inflamatuar görüntüye neden olabilir. Daha önce klinik inflamatuar kanser bulguları olmayan meme kanserlerinde inflamatuar klinik bulguların oluşmasına sekonder İMK denir. Atopik dermatit, psöriasis, egzema, idiopatik granülomatöz mastit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve vaskülitler de memenin iltihabi meme kanserini taklit edebilir.[1,5,6]

Öykü ve fizik muayene, bilateral mamografi ve US, hemogram, KC fonksiyon testleri ve alkalen fosfataz tanı için yapılması gerekenlerdir. Mamografide malign görünümlü kitle, geniş bir alanda mikrokalsifikasyonlar ve parankimal distorsiyon görülebilir. İMK de ciltte kalınlaşma mamografideki tipik bulgudur. Olguların %10–15'inde mamografide sadece inflamatuar bulgular vardır. USG de ciltte kalınlaşma, artmış vasküler yapılar, yapısal distorsiyon ve tutulu aksiler lenf nodları saptanabilir. Tanıda meme MR, BT ve PET BT'nin yeri sınırlıdır. İMK de meme MR yüksek sensitivite, düşük spesifiteye sahip bir yöntem olarak kabul edilir.[12] Rutin olarak İMK de meme MR önerilmez. MMG ve US ile parankimal lezyonlar gösterilemiyorsa MR yapılabilir.[1,6]

Dermal lenfatiklerin tümör hücreleriyle invazyonunun gösterilmesi için sıklıkla tam kat cilt biyopsisi yapılır. Bunun yanında palpasyon veya US yardımıyla kalın iğne biyopsisi, streotaksik biyopsiler de tanıda uygulanabilir yöntemlerdir.

İMK'de kemik, KC ve AC metastazlarının araştırılması için (sistemik tutuluş için) ek radyolojik tetkikler (tüm vücut BT, kemik sintigrafisi gibi) yapılmalıdır. PET-BT İMK'li olgularda sistemik evreleme için rutin kullanılamaz. Bu konuyla ilgili prospektif çalışmalara gereksinim vardır.[1,5]

Tedavi

Multidisipliner tedavilerin başladığı 1970'li yıllardan sonra iMK de prognoz ve tedavide çok olumlu gelişmeler olmuştur. RT ve KT'den önce sadece radikal mastektomi yapılan olgularda 5 yıl sağkalım %5'den azdı. Cerrahi tedaviye RT eklenmesi sağkalımda anlamlı bir artış yapmamıştır. Sistemik kemoterapi (KT) sonrası cerrahi tedavi ve RT ile 5 yıllık sağkalım oranları %30–50 düzeylerine yükselmiştir.[13-16]

Primer Sistemik Kemoterapi (PSK)

PSK ile uzak mikrometastazlar erken dönemde tedavi edilir ve primer tümörde ve lenf nodlarında evre düşmesi olur. Bu sayede hastalığın daha etkin tedavisi olasıdır. İMK nispeten daha nadir olduğu için 100'den fazla hasta içeren sadece 2 randomize klinik çalışma dikkat çekmektedir. Hastalıkla ilgili diğer çalışmalar tek kollu veya retrospektif çalışmalardır.[2,4]

Antrasiklinlerin standart risk taşıyan meme kanserlerinde sağladığı faydalar nedeniyle Doksorubisin içeren rejimler İMK tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. M.D. Anderson Kanser Merkezi'nde 1974–1993 arasında İMK de antrasiklin kullanımıyla ilgili 4 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda toplam 178 hasta antrasiklin içeren 4 farklı KT rejimi ile tedavi edilmiştir. Tüm antrasiklin içeren rejimlerin tedavi edici etkisi eşit bulunmuştur. Bu çalışmalarda elde edilen klinik yanıt oranı %72, tam yanıt oranı %12'dir. Tüm tedavi kollarında genel sağkalım süresi 37 aydır. Tahmini 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı ise %32'dir. PSK sonrası klinik tam yanıt alınan olgularda

15 yıllık genel sağkalım oranı %51, kısmi yanıtlılarda %31 olmuştur. Minimal yanıt veya stabil hastalık durumlarında bu oran ancak %7 civarındadır.[5,6,17]

LİMK li 448 olguda randomize çok merkezli bir çalışma yapıldı. Bu çalışmada NAKT olarak bir grup hastaya 6 FEC bir diğer guruba da doz yoğun 6 EC ve filgrastim uygulandı. Bu çalışmada 206 İMK li olguda 5 yıllık sağkalım oranı %44 olarak bildirildi.[18]

Fransız çalışmasında (GETIS 02) 120 hastada 4 kür yüksek doz FEC (± lenograstim) uygulandı. Metastazı olmayan, tek taraflı İMK li olgularda yapılan bu çalışmada 4 kür KT sonrası cerrahi ve/veya RT yapıldı. Daha sonra 4 kür FEC-75 ile tedavi tamamlandı. Bu seride genel patolojik tam yanıt oranı %15 bulundu. 10 yıl ortalama izlemde hastalıksız sağkalım %36, genel sağkalım %41 idi.[15]

MD Anderson Kanser Merkezi'nden yapılan retrospektif bir çalışmada PSK ye taksanların eklenmesi yararlı bulunmuştur. FAC ve paklitaksel ile tedavi edilen 62 olgu ve sadece FAC uygulanan 178 olgu patolojik tam yanıt yönünden karşılaştırıldı. Paklitaksel eklenen gurupta bu oran % 25, diğer gurupta % 10 bulundu. Ayrıca ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri taksan kolunda daha iyiydi.[19] İdeal tedavi rejimleri için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu ileri sürülmektedir. British Columbia çalışmasında 1980–2000 yılları arasında 308 İMK li olguda daha yoğun KT rejimleriyle ilgili veriler elde edilmiştir. Bu çalışma da taksan eklenen olgularda 10 yıllık meme kanserine bağlı spesifik sağkalım oranları, sadece antrasiklin bazlı tedavi alanlara göre daha yüksek (% 44'e karşın %26) bulunmuştur. İMK de yüksek doz KT ve kemik iliği (stem cell) transplantasyonu tedavisi tartışmalıdır.[5,20]

Son zamanlarda İMK de NAKT amacıyla trastuzumab ve lapatinib gibi ajanlarla hedefe yönelik tedaviler konusunda cesaret verici sonuçlar gelmeye başlamıştır. Yapılan bir çalışmada İMK de PSK ve trastuzumab kombinasyonu ile tedavi edilen olgularda patolojik tam yanıt oranı %17–55 olarak bildirilmiştir.[21] Lapatinib gibi ajanlarla LİMK de hastalıksız sağkalımda bir düzelme sağlanmış olsa da İMK de kullanımı ile ilgili veriler çok sınırlıdır. Trastuzumabı tolere edemeyen veya dirençli olgularda lapatinib salvage tedavi için bir alternatif gibi gözükmektedir. Bevacizumab ile yapılan çalışmalar oldukça yeni ve sınırlı sayıda olgu ile yapıldığı için burada daha detaylı değinilmesine şimdilik gerek yoktur. Ayrıca bu ajanlarla İMK postoperatif KT nin yararı konusunda henüz bir bilgi elde edilememiştir.[17,22–25]

PSK ye yanıtın değerlendirilmesinde klinik ve radyolojik değerlendirmeler önemlidir. Mamografi ve USG gibi radyolojik yöntemler yanında son yıllarda meme MR'a olan ilgi artmıştır. MR kalıntı tümör yönünden sınırlı bir değerlendirme sağlar. KT nedeniyle tümör kanlanmasında ve vasküler permeabilitedeki azalma bunun başta gelen nedenleridir.[5,26,27]

Hormonal Tedavi

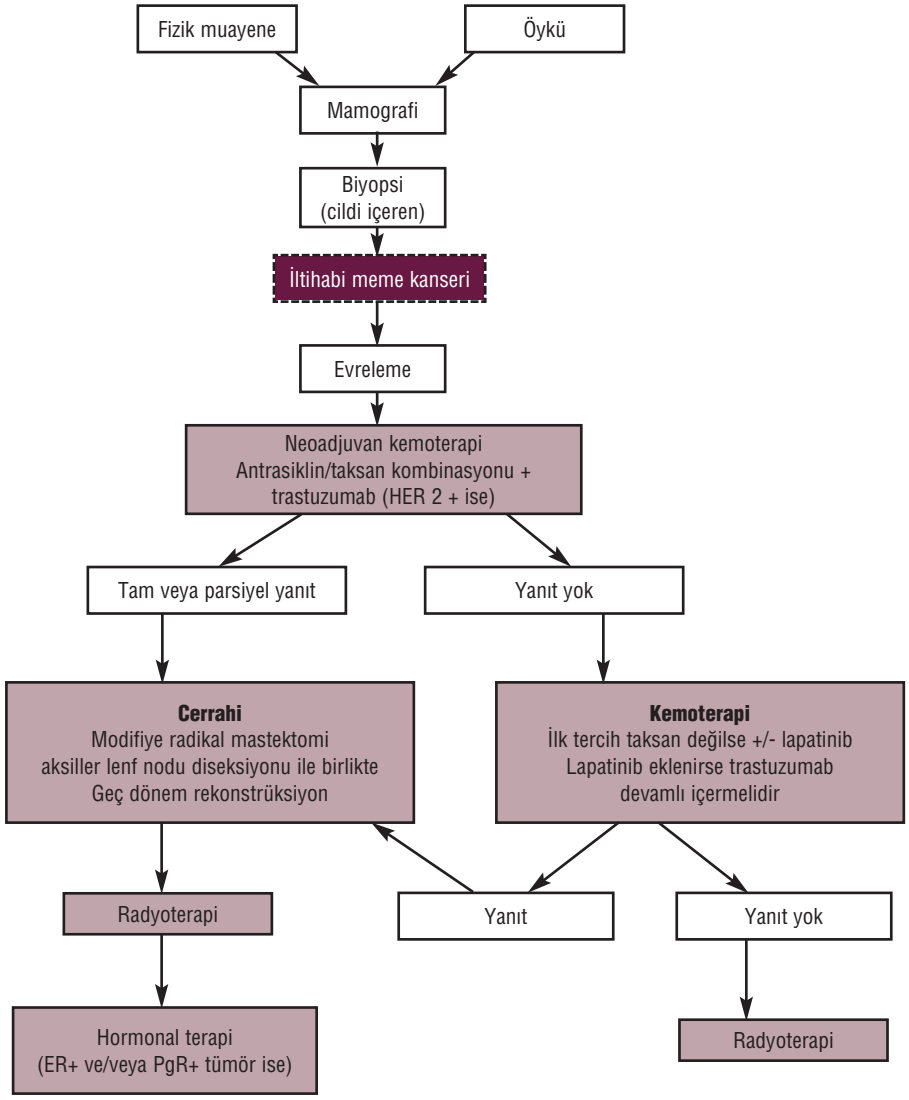
ER ve/veya PR pozitif İMK li olgularda hormonal tedavi standart olmalıdır. Halen özellikle İMK li olgularda hormonal tedaviyi değerlendiren klinik çalışmalar yoktur. Reseptör pozitif İMK'li olgular iltihabi olmayan meme kanserleri gibi hormonal tedavi almaktadır. Bu amaçla tamoksifen veya aromataz inhibitörleri NAKT ve diğer lokal tedaviler biter bitmez başlanmalıdır . Ajan seçiminde hastanın menopozal durumu belirleyicidir.[28,29]

Lokal Tedavi

İMK de etkin bir lokal tedavi hastalığın sistemik doğasına karşın çok önemlidir. Genellikle RT ve cerrahi tedavi maksimum bir lokal kontrol sağlar. Cerrahi tedavi lokal kontrol yanında prognostik bir enformasyon da sağlamaktadır. İndüksiyon KT ile elde edilen patolojik tam yanıt hastalıksız sağkalım için en önemli göstergelerden biridir. İMK de mastektomi ve meme koruyucu cerrahi tedaviyi karşılaştıran randomize çalışmalar yoktur. British Columbia çalışmasında 485 İMK li olguda mastektomi yapılan olgularda lokal nükssüz sağkalım süreleri daha iyi bulunmuştur. Bu çalışmada KT sonrası mastektomi yapılan olgularda 10 yıllık lokal nükssüz sağkalım %63, mastektomi yapılmayanlarda %34'dür.[1,5,6,29]

İMK de modifiye radikal mastektomi NAKT sonrasında cerrahi yaklaşımda altın standarttır. Genel olarak meme koruyucu cerrahi tedavi ve sentinel lenf nodu biyopsisi İMK li olgularda uygun bir tedavi değildir. NAKT sonrası sadece mastektomi ve mastektomi ile RT yapılan olguları karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Bununla birlikte RT nin lokal kontrolü sağlamada çok önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir. Yapılan 2 büyük retrospektif çalışmada RT yapılan gruplarda lokal kontrolda anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır.[1,30-33] Supraklavikuler ve mammaria interna bölgeleri RT sahasına dahil edilmelidir. Genç hastalar (<45y), cerrahi sınır yakın olgular, 4 veya daha fazla lenf nodu tutuluşu olan olgular ve NAKT'ye direnç gösteren olgularda toplam doz 66 Gy olarak verilmektedir. C Erb B2 pozitif olgularda trastuzumab RT ile eş zamanlı verilebilir.[1,34,35]

İMK de tanı ve tedaviden sonra kısa sürede lokal nüks gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle eş zamanlı rekonstrüksiyon önerilmemektedir. Özellikle NAKT sonrası tam klinik yanıt alınan ve eş zamanlı rekonstrüksiyon yapılacak olan olgularda dermal lenfatiklerde tutuluş olduğu için cilt koruyucu mastektomiler (skin sparing) kesinlikle kontrendikedir. Sağkalımın nispeten diğer meme kanserlerine göre kötü olması ve klinikopatolojik farklılık nedeniyle İMK büyük çalışmaların dışında tutulmaktadır. Nadir görülse de İMK de tanı ve tedavi ile ilgili yaklaşımlar Şekil 43-1'deki algoritmada özetlenmiştir.[6]



Şekil 43-1: İltihabi meme kanserinde tedavi algoritması.

İltihabi Meme Kanserinde Moleküler ve Biyolojik Özellikler

İMK fenotip olarak meme kanserinin ayrı bir şeklidir. Teorik olarak iltihabi tümörlerde histopatolojik olarak yüksek derecede neovaskülarizasyon ve anjiolenfatik invazyon varlığı sık metastazdan sorumlu tutulabilir.[36] Moleküler analizde yüksek düzeylerde anjiogenik faktörlerin varlığı (vasküler endotelial growth faktör ve fibroblast growth faktör gibi) tedavi için potansiyel hedefler olarak gözükmektedir.

İMK'de p 53 mutasyonları KT ye direnç ve kötü prognozla birliktedir.[37] CXCR4 ve CCR7 pozitifliği İMK de kötü prognozda rol oynamaktadır.

İMK'nin gen profilinde tek bir moleküler gösterge yoktur. Aslına bakılırsa meme kanserlerinin başlıca moleküler alt türleri İMK'nin parental kategorisinde gözlemlenmiştir. Yine de İMK de bazı genlerin aşırı ekspresyonu (örn. E-cadherin, RhoGTPase, ribozomal-başlatma faktörü) ve diğerlerinin eksikliği (örn. WISP3 gen) söz konusudur. İMK de RhoGTPase onkogen overekspresyonu % 90 iken, iltihabi olmayanda bu oran %38'dir. Bu grup olgularda yüksek histolojik grade, ileri evre ve kötü prognozdan söz edilir.[38]

Ayrıca İMK, CD44+ / CD24- ve çok nadiren CD 133 ile karakterize olmuş kanser kök hücre profilini göstermektedir. Notch 3 gibi prototip kök hücre işaret yolları da İMK 'de aktiftir. İMK lerinde Notch – 1, E – cadherin ve lenfoanjiogenik faktörler (vasküler endotelial büyüme faktörleri gibi) iltihabi olmayanlara göre yüksektir. İMK nin onkogenik komponentlerinin belirlenmesi tedavi ajanlarının geliştirilmesinde yardımcı olmuş ise de tedavide daha büyük başarılar için araştırmalar sürmektedir.[5,39,40]

İltihabi Meme Kanserinde Tartışmalı Konular

İltihabi meme kanserinin sebebi nedir? daha iyi tarama programları, erken tanı ve tedavideki gelişmeler İMK için yarar getirecek mi? İMK de kür elde edilebilecek mi ? gibi sorular ilk anda akla gelmektedir.

İltihabi ve iltihabi olmayan meme kanserlerindeki risk faktörleri yönünden olası farklılıklar konusunda sınırlı epidemiyolojik veri vardır. İMK de risk faktörlerini araştıran tek bir epidemiyolojik çalışma vardır. Bu çalışmada İMK de daha erken menarş ve yüksek vücut kütle indeksinden söz edilmektedir. ABD de toplum bazlı çalışmalarda İMK sıklığının arttığı görülmektedir.[8] Toplumda doğurganlığın azalması, geç doğum yapma gibi üreme şeklindeki değişiklikler ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması bu konuda rol oynayan faktörler gibi gözükmektedir. İMK de, tarama MMG leri sıklıkla inflamasyona bağlı artmış meme dansitesine bağlı olarak belirgin bir kitle imajının alınamaması nedeniyle bu artışda rol oynamamaktadır[8–12]

İMK toplum bazlı çalışmalarda daha genç yaşlarda görülmektedir. İltihabi olmayan lokal ileri meme kanserleri için görülme yaşı ortalama 74; iltihabi meme kanserleri için 50'dir. Ardışık, üç toplum bazlı çalışmada ilk verilere göre BRCA1, 2 ve PTEN gibi meme kanserine yol açan major genler İMK de güçlü bir rol oynamamaktadır.[39] İMK li olgularda 1. derece akrabalarda meme kanseri oranı %14, iltihabi olmayanlarda ise bu oran %21'dir. Meme kanseri gelişiminde meme hücrelerinde gebelik veya laktasyon sırasında DNA hasarı veya DNA onarımının bozulmasıyla prekanseröz lezyonların oluşumu şüpheli kabul edilmektedir. Bu nedenle ilk tamamlanmış gebelik yaşı İMK gelişiyle ilişkilendirilmeye çalışılmaktadır. Örneğin özellikle bu dönemde infeksiyonlar veya anjiogenik kimyasallara maruz kalma İMK riskini yükseltmede rol oynayabilir. Hastalığın sık görüldüğü bölgelerde yapılacak çalışmalarla İMK etiyolojisiyle ilgili ip uçlarına ulaşılabilecektir.[5,32]

Bası uygulamadan yapılan US ve meme MRG gibi görüntüleme yöntemleri güvenilir ve kolayca tekrarlanabilen yöntemlerdir. Bu yöntemler tedaviden önce hastalığın varlığını ve memedeki yaygınlığını göstermede oldukça yararlıdır. Fakat bu yöntemler erken tanıda yararsızdır. Sistemik KT sırasında meme MR yönteminin duyarlılığının azaldığı gözlenmiştir. Sistemik KT den sonra neoanjiogenezin azalması bunda rol oynamaktadır. Bu nedenle sistemik tedavinin yapılıp yapılmaması hastalığın anatomik yayılımını belirlemede önemlidir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde klinik değerlendirme çok yararlıdır. Klasik görüntüleme yöntemleri İMK nin erken tanısında (hastalık memede çok sınırlı bir bölgede birkaç emboli yaptığı sırada) başarılı değildir. Bazı yeni görüntüleme yöntemleri ile lenfovasküler embolilere bağlı gelişen vasküler konjesyonun ortaya konulmasına çalışılmaktadır.[5, 26,27]

Batıda çeşitli KT rejimleri ve hedefe yönelik tedavilerle (hormonal veya c Erb B2) invaziv meme kanserlerinde mortalite azalmaktadır. Ancak İMK de 5 yıllık sağkalım oranları hala çok düşük düzeylerdedir (%30–50). Klinik olarak İMK düşünülen olguların yaklaşık üçte birinde tanı konduğunda uzak metastaz saptanmaktadır. Batıda klinik tanı memede hızlı gelişen infalamatuar olay ile ilgilidir. Organda şişme, kızarıklık, duyarlık, ısı artışı ve portakal kabuğu görünümünde cilt en önemli bulgulardır. Antibiyotik tedavisine karşın klinik tabloda düzelme olmazsa iltihabi meme kanseri akla gelmelidir. AJCC İMK ni meme cildinin üçte birinden daha fazla bölümünde yaygın kızarıklık ve ödemle (portakal kabuğu görünümü) karekterize klinikopatolojik bir kavram olarak tanımlamaktadır. Tanı için cilt biyopsisi yapılmalı (en az 2-8 mm çapında) ve dermal lenfatiklerde tümöre bağlı lenfovasküler emboliler gösterilmelidir.[5,41,42]

İMK de reseptörler pozitif veya negatif olabilir, ancak sıklıkla c Erb B 2 pozitifdir. İMK li olguların %52'sinde ; buna karşın iltihabi olmayan meme kanserlerinin %25–30'unda c Erb B2 pozitifliği söz konusudur (6). İMK lerinde c Erb B2 gerçekte prognoza etkisi tam olarak bilinmemektedir. Kaliforniya 'da 2000 den fazla olguda yapılan bir analizde c Erb B2 pozitif ve negatif İMK li olgularda meme kanserine spesifik sağkalım süreleri benzer bulunmuştur. Daha küçük bir retrospektif çalışmada da 179 İMK li olguda C Erb B2 pozitif ve negatifliği nükssüz sağkalıma etkisiz bulunmuştur.[42]

İMK li olgularda ER pozitifliği, iltihabi olmayan LİMK ne göre daha düşüktür (%44'e karşı %64). PR için bu oran %30'a karşı %51'dir. Bazı çalışmalarda İMK lerinde ER, PR negatifliği iltihabi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. ER negatifliğinin %83'e kadar yükseldiği çalışmalar vardır.[43] İMK'nin daha saldırgan klinik seyrinde ER ve PR negatifliğinin rolü olduğu kabul edilmektedir (1'in 13'ü). SEER e göre ER pozitif İMK de ortalama sağkalım süresi ER negatif olana göre anlamlı şekilde daha uzundur (2 yıla karşın 4 yıl).[44]

Klinik belirtilerin ve cilt biyopsisinde lenfovasküler alanda tümör embolilerinin görüldüğü saf İMK erken dönemde sistemik yayılım yapan, çok malign, uygulanan KT rejimlerine dirençli ve 2-3 yıl gibi kısa sürede hastayı öldürebilen bir hastalıkdır. En azından tüm İMK'li olgularda tanı sırasında uzak organlarda mikrometastaz olduğunu varsaymak gereklidir.

Agresif neoadjuvan KT, mastektomi ve radyoterapiye rağmen İMK de 5 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) %35, genel sağkalım %40–45 dolayındadır. Neoadjuvan KT rejimlerine antrasiklinlerin eklenmesi tedavi gelişimindeki önemli köşe taşlarından biridir. Antrasiklinli tedavilerde sonra gerek klinik gerekse patolojik yanıtlarda bir düzelme olmuştur. İMK'de taksanlı tedavilerde sonra patolojik tam yanıt oranları da yükselmiştir. Klinik olarak remisyon sağlanan olgularda yapılan meme MR'larda canlı tümör

dokularının varlığının gösterilmesi nedeniyle tedavi kararlarında görüntülemeden de yararlanılması düşünülmelidir. Bu şekilde canlı tümör dokularının varlığı halinde KT rejimlerine devam edilmesi daha rasyonel gibi gözükmektedir. Adjuvan tedavide doz yoğun tedavilerin daha iyi sonuç verdiği bildirilse de neoadjuvan tedavilerde henüz böyle sonuçlar elde edilmemiştir. İMK de sistemik KT nin hastalığın tamamen remisyona uğrayıncaya kadar devam etmesi daha mantıklı gibi gelmektedir. KT rejimleri ile kaybolmayan tümörlerde farklı genetik ve moleküler özellikler olabileceği varsayılmalıdır. İMK'de patolojik yanıt parsiyel ise hem hastalıksız hem de genel sağkalım bundan olumsuz etkilenmektedir. Parsiyel yanıtda patolojik olarak tümörde küçülme ve nekroz vardır ancak lenfovasküler emboliler belirgin şekilde varlığını sürdürmektedir. İMK'de daha başarılı tedaviler için lenfovasküler emboliler hedef alınmalı, doğrudan tümör hücrelerini yok eden KT ve RT'ler uygulanmalıdır. Diğer yeni tedavi yöntemleriyle (targeting stem cell gibi) mikroskopik hastalığın eredikasyonu daha etkin olabilir.[1,5,6]

KAYNAKLAR

1. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Bucholz TA. et al. International expert panel on iflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Annals of Oncology 2010: July 5.
2. Abrous-Anane S, Savignoni A, Daveau C, Pierga JY, Gautier C, Reyal F. et al. Management of inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2010; 1016: 1 – 9.
3. Singletary SE, Ames FC, Buzdar AU. Management of inflammatory breast cancer. World J. Surg. 1994; 18: 87 – 92.
4. Sutherland S, Ashley S, Walsh G, Smith IE, Johnston SRD. İnflammatory Breast Cancer – The Royal Marsden Hospital Experience. Cancer 2010; June 1: 2815 – 20.
5 Barsky SH, Mrozek E, Love R. Inflammatory Breast Cancer: In: Bland KI, Copeland III EM, eds. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders. 4 th ed. Philadelphia; Saunders; 2009. p . 1393 – 1402.
6. Iniesta MD, Money CJ, Merajver SD. İnflammatory breast cancer: what are the treatment options? Expert Opin. Pharmacother. 2009; 10 (18): 2987 – 97.
7. Anderson WF, Chu KC, Chang S. İnflammatory breast carsinoma and noninflammatory locally advanced breast carsinoma: Distinct clinicopathologic entities?. J Clinic Oncol 2003; 21: 2254 – 59.
8. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival : The Surveillence, Epidemiology and End Results program at the National Cancer İnstitute. J Natl Cancer İnst. 2005; 97: 966 – 75.
9. Günhan Bilgen I, Ustün EE, A Memis. İnflammatory breast carcinoma: Mammographic, ultrasonograpgic, clinical and pathologic findings in 142 cases. Radiology. 2002 ; 223: 929 – 38.
10. Saydam BK, Goksel G, Korkmaz E, Zekioglu O, Kapkac M, Sanli UA. et al. Comparison of inflammatory breast cancer and noninflammatory breast cancer in Western Turkey. Med Princ Pract. 2008;17(6):475-80.
11. Tabbane F, el May A, Hachiche M, Bahi J, Jaziri M, Cammoun M. et al. Breast cancer in women under 30 years of age. Breast Cancer Res Treat. 1985; 6(2):137-44.
12. Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. Semin Oncol. 2008 ; 35 (1): 11 – 6.
13. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA. et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. Cancer. 2007 ;110 (11): 2420 - 7.
14. Bauer RL, Busch E, Levine E, Edge SB. Therapy for inflammatory breast cancer: Impact of doxorubicin-based therapy. Ann Surg Oncol. 1995; 2: 288 – 94.
15. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Kerbrat P,et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. Cancer. 2006 ;107(11): 2535 - 44.
16. Yang R, Cheung MC, Hurley J, Byrne MM, Huang Y, Zimmers TA, et al. A comprehensive evaluation of outcomes for inflammatory breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2009; 117: 631 – 41.
17. Sinclair S, Swain SM. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. Cancer. 2010; 116 (11): 2821 – 28.
18. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. J Clin Oncol . 2003; 21: 843 – 850.
19. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Clin Breast Cancer. 2004; 4: 415 – 419.
20. Laere SV, Limame R, Marck EAV, Vermeulen PB. Is there a role for mammary stem cells in inflammatory breast carcinoma?. Cancer. 2010; 116 (11): 2794 – 2805.
21. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, Jahanzeb M, Lewis D. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2007 ; 25(10):1232-8.
22. Cristofanilli M. Novel targeted therapies in inflammatory breast cancer. Cancer. 2010; 116 (11): 2837 – 39.
23. Yamauchi H, Ueno NT. Targeted therapy in inflammatory breast cancer. Cancer. 2010: 116 (11): 2758 – 59.
24. Viens P, Tarpin C, Roche H, Bertucci F. Systemic therapy of inflammatory breast cancer from high dose chemotherapy to targeted therapies. Cancer. 2010; 116 (11): 2829 – 2836.
25. Overmoyer BA. İnflammatory breast cancer: Novel preopetative therapies. Clinical Breast Cancer. 2010: 10 (1): 27 – 32.

26. Chen JH, Mehta RS, Bahri S, Nalcioğlu O, Su M-Y. İnflammatory breast cancer following neoadjuvant chemotherapy: Can MR imaging precisely predict the pathological response?. Ann Surg Oncol 2008; 15 (12): 3609 – 13.
27. Yang WT. Advances in imaging of inflammatory breast cancer. Cancer. 2010 ; 116 (11): 2755 -57.
28. Giordano SH, Hortobagy GN. Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed. Breast Cancer Res. 2003; 5 (6): 284 – 8.
29. Molekovsky A, Fitzgerald B, Freedman O, Heisey R, Clemons M. Approach to inflammatory breast cancer. Can Fam Physician 2009; 55: 25 – 31.
30. Singletary SE. Surgical management of inflammatory breast cancer. Semin Oncol. 2008; 35 (1): 72 - 77.
31. Hidar S, Bibi M, Gharbi O, Tebra S, Trabelsi A, Korbi S, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. International Journal of Surgery 2009; 7: 272 – 275.
32. Ionta MT, Atzori F, Massidda B. İnflammatory breast cancer in Italy. Cancer. 2010; 116 (11): 2736 – 2740.
33. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. Ann Surg Oncol. 2002 ; 9(3): 235 - 42.
34. Chargari C, Kirova YM, Cottu P, Salmon RJ, Fourquet A. Progresive inflammatory breast cancer in patient receiving chemotherapy: The importance of radiotherapy as a part of locoreginal treatment. Radiotherapy and Oncology. 2009; 90: 160 – 162.
35. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Domain D, Singletary SE, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2008; 72 (2): 474 – 484.
36. McCarthy NJ, Yang X, Linnoila IR, Merino MJ, Hewitt SM, Parr AL, et al. Microvessel density, expression of estrogen receptor alpha, MIB-1, p53, and c-erbB-2 in inflammatory breast cancer. Clin Cancer Res 2002; 8 (12): 3857 – 62.
37. Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, Buzdar AU, Valero V, Kau SW, Broglio K, et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. Clin Cancer Res. 2004 ;10 : 6215-21.
38. Kleer CG, Griffith KA, Sabel MS, Gallagher G, van Golen KL, Wu ZF, et al. RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast. Breast Cancer Res Treat 2005; 93: 101 – 10.
39. Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D, Viens P. Gene expression profiling of inflammatory breast cancer. Cancer 2010; 116 (11): 2783 – 93.
40. Vermeulen PB, Golen KL, Dirix LY. Angiogenesis, lymphangiogenesis, growth pattern, and tumor emboli in inflammatory breast cancer. Cancer 2010; 116 (11): 2748 – 54.
41. Nogi H, Kobayashi T, Tabie I, Kawase K, Toriumi Y, Suzuki M, et al. The predictive value of PgR and HER-2 for response to primary systemic chemotherapy in inflammatory breast cancer. Int J Clin Oncol. 2008; 13: 340 – 44.
42. Dawod S, Broglio K, Gong Y, Yang WT, Cristofanilli M, Kau S-W. Prognostic significance of Her-2 status in women with inflamatory breast cancer. Cancer. 2008; 112: 1905 – 11.
43. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, Li X, Wong H, Mohsin S, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. Clin Cancer Res. 2006 ;12(17): 5047 - 54.
44. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst. 2005 ; 97 (13): 966-75.

Bölüm 44 Gizli (Okkült) Meme Kanseri

Dr. M. Rasih Yılmaz

Memedeki primer odağının bilinmediği ve bulunamadığı, kendisini aksiler bölgedeki palpabl metastatik lenf bezlerinin varlığıyla gösteren meme kanserleri için okkült meme kanserleri ifadesi kullanılmaktadır.[1-4] Okkült (occult), Latince "occultare" kelimesinden İngilizceye girmiştir ve "gizli, saklı, bilinmez, anlaşılamaz" anlamına gelmektedir.

Primer kanser odağının hangi memede ve memenin neresinde olduğunun anlaşılamadığı veya belirlenemediği, aksiler bölgede metastazıyla kendini gösteren meme kanserleri için "okkült meme kanseri" terimi tüm dünyada benimsenmiştir. Meme kanserleri içinde bu ender rastlanan klinik tabloya meme kanserinin memedeki primer odağının saptanması için iyi bir klinik muayeneyle birlikte meme görüntüleme yöntemlernden yararlanılmasına karşın olumlu sonuç elde edilememiş olmalıdır. Bu ender rastlanan klinik tablo, ilk kez 1907'de Halsted tarafından tanımlanmış ve 3 olgu bildirilmiştir. Böyle bir klinik tablonun varlığı, UICC (Union for International Cancer Control) ve AJCC (The American Joint Commitee on Cancer)'nin sınıflandırmalarında T0N2M0, T0N1M0 (Evre IIA) olarak belirtilmektedir.[1,5,6] AJCC, aynı zamanda bu kinik tabloyu evre 3 olarak da kabul etmektedir.[7,8] Bu evreleme okkült meme kanserinin ilk belirti olarak aksiler metastazla kendini belli etmesidir. Okkült karsinoma bağlı metastazın genellikle ipsilateral aksillada metastaz ile ortaya çıktığı bilinmekte olup, bilateral aksiler metastaz kliniğiyle kendini göstermesi çok daha enderdir. Böyle bir olgu sunumu ve tanımlama 2005'de M.Steunebrink ve arkadaşları[2] tarafından yayımlanmıştır. Aksiller metastaz ile kendini gösteren okkült meme kanserlerinin primer operabl meme kanserleri içinde kendini gösterme oranı %1'den azdır.[1,3,9-16] Postmenapozal kadınlarda meme kanser riskinin premenapozal kadınlara göre daha fazla olmasına karşın okkült meme kanseri riskinin premenapozal kadınlarda (%13.3) postmenapozal kadınlardan (%3.5) daha fazladır.[17] FK Beller ve ark.,[17] okkült meme kanseri riskinin postmenapozal kadınlara göre premenapozal olanlarda daha fazla olduğunu belirtmelerine karşın A.Fourquet ve ark.,[1] Curie Enstitüsü kayıtlarına göre okkült meme kanserli hasta serilerinde %61 olgu postmenapozal dönemde olup, %26 hastanın ailesinde meme kanseri öyküsü bulunmaktadır. Bu 49 olguluk serinin %53'ünde sağ aksiller, %47'sinde sol aksiller tarafta metastaz saptanmıştır.

A. Fourqeut ve ark.,[1] 1981-93 yılları arasında Paris Curie Enstitüsü arşivlerinden 13.000 non metastatik primer meme kanserli hastanın kayıtlarını incelemişler ve occult meme kanseri oranının %0.2 olduğunu bulmuşlardır. Bu olguların değerlendirilmesinde en sık ve çok kullanılan meme kanseri tanı yöntemi mamografi olup, net ya da kuşkulu görüntüler kanser yönünden değerlendirilmiştir. Yüksek kaliteli mammogramların (digital MG), yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi, PET-CT, meme MRI ve meme BT yöntemlerinin kullanılmasıyla okkült meme kanseri oranının azalacağı beklenmelidir.

AKSİLLER LENFADENOPATİ

İzole aksiller lenfadenopati, çoğu hastada benign bir hastalığın yansıması olup aksiller lenfadenopatide malignite saptanmış ise, nedensel faktör genellikle lenfomalardır. Adenokarsinom metastazı tanısı alan aksiller lenfadenopatilerde primer kaynağın meme dışında tiroid, akciğer, mide, pankreas ve kolorektal bölge karsinomu olabileceği akılda tutulmalıdır.[1,9] Primer kaynağı bilinmeyen büyümüş aksiller lenf bezinin yapılan biyopsi sonunda malignite taşıdığının görülmesiyle cerrah zor bir problemle karşı karşıya olduğunu anlamalıdır. Muayene veya radyolojik incelemede malignite için yüksek kuşku duyulan lenf bezine tanısal girişim için öncelikle ince iğne biyopsisi şeklinde olmalıdır. Büyümüş aksiller lenf bezinin patolojik olarak incelenmesinde adenokarsinom saptanırsa kadın hastalarda en olası köken ipsilateral memelerdir.[5,18,19] ABD'de Mississippi Hastanesi'nde primer kökeni anlaşılamayan aksiller metastazlı 10 hasta değerlendirilmiş, 1977-1986 yılları arasında bunlardan 2'sinde akciğer tümörü belirlenmiş, kalan 8 hastanın 7'sinde ise 6-39 aylık izlem sırasında meme dokusunda anormallikler ortaya çıkmış ancak primer kanser odağı saptanamamış, bu

8 hasta 2-93 ay içinde kaybedilmiştir. Bu sonuçlar, başka hasta serilerinin sonuçlarıyla benzerlik göstermemektedir.[5] Benign etiyolojiye sahip hastalarda aksiler lenfadenopatinin ortaya çıkışından sonra aksiler lenfadenopatinin çok hızlı irerdiği, malign hastalıklardan kaynaklanan lenfadenopatinin ise yavaş büyüdüğü dikkat çekici bir özelliktir. Kısa sürede irerip kaybolan lenf bezi viral bir nedene veya akut lokal inflamatuvar bir hastalığa bağlı olarak yorumlanabilir.[5] Aksiller lenfadenopatili hastalarda iyi bir fizik muayene yapılmalı, iyi ve ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Lenf bezi irermesinin aksilla dışındaki diğer alanlarda da (servikal ve inguinal bölgelerde) saptanması viral bir neden veya lenfomayı akla getirmelidir. Malign melanom yönünden, lenfatik drenajını o bölgeye yapan deri alanları, özellikle pigmente lezyonlar ile daha önceki zamanlarda geçirilmiş cerrahi girişim izleri (skar dokusu) aranmalı ve olabilecek hastalıklar yönünde öykü iyice irdelenmelidir. Meme, tiroid, karın ve pelvis bölgelerinin dikkatli fiziksel muayenesine önem verilmelidir. Meme dışında başka bir organdan kaynaklanan maligniteye rastlanırsa "okkült" ifadesi geçerli değildir.

1907'de Halsted'in tanımlayıp yayımladığı vakalardan sonra o zamandan beri okkült meme karsinomlarında standart tedavi ipsilateral aksiler disseksiyon ve total mastektomi idi. Ancak, bu hastaların 1/3'ünde total mastektomiye karşın primer meme kanser odağı saptanamamaktaydı.[11] Bazen, primer meme kanseri, memenin aksillaya doğru bir anatomik uzantısı olan Spence kuyruğunda oluşmuş olabilir. Böyle bir olguda primer meme dokusundan kaynaklanan tümöral oluşum lenf nodu irermesi (aksiler metastaz) sanılabilir. Aksiller kitleden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sırasında Spence kuyruğundaki tümöral kitleyle birlikte normal yapıdaki lenf nodülünden de geçmiş olan iğne, yanılgı olarak, aksiller lenf bezinde meme karsinomu metastazı tanısı alabilecektir. Bazen tümöral dokunun lenf bezi kapsülünü yırtarak aksiler yağ dokusuna yayılması ve lenfoid paternin bozulması halinde "metastatatik lenf nodu " tanısının konulması zor ya da olanaksız olabilir.[1] Walker ve ark.,[12] bu konuda yayımlanmış en büyük seriyi sundukları yazılarında; 770.030 meme kanserli hastanın 750'sinde (%0.10), memedeki primer odak saptanamamıştır. Klinik muayene ve mamografiyle primer odağın saptanamadığı hastalarda NCCN tarafından, meme MR önermektedir. NCCN'nin 2009 rehberinde;[20] okkült meme kanseri ve aksiller metastaz varlığında alternatif tedavi yöntemleri ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Bir hastada aksiler metastaz oluşmasında 2 faktör önemlidir:[3]

1. İnvaziv duktal karsinom (intraduktal karsinom değil) lenf nodu metastazı yapabilir. İntraduktal karsinomlarda invaziv olduklarına dair bulgu olmadıkça insitu karsinom sayıldıklarından teorik olarak lenf nodu metastazı yapamayacakları kabul edilir. Ancak, intraduktal karsinomların da metastaz yapması olasılık dahilindedir. Böyle vakalarda metastaz, mikroinvaziv alanlardan köken alabilir, bu mikroinvazyon alanları da genellikle saptanamaz. Memedeki tümörigenezis süresince tümör damarlanmasının (neoanjiogenezis) erken oluşması tümörün kan ve lenf yoluyla erken dönemde yayılmasıyla sonuçlanarak ilk belirtilerin lenf nodu veya uzak organ metastazı olarak kendini göstermesine neden olabilir. Böyle durumlarda erken evrede klinik ve mamografi görüntüleme ile primer odak saptanamayabilir.[3,5,21,22]
2. Primer tümörün lenfositik infiltrasyonu, ev sahibiyle tümör arasındaki yakın bir ilişkiyi işaret eder. Okkült meme kanserinin lenfatik metastazından ötürü büyümüş olan aksiler lenf bezlerindeki lenfositik infiltrasyon lokal olarak tümöre karşı iyi ve güçlü bir ev sahibi defansının varlığını gösterebilir.[5,6]

TANISAL DEĞERLENDİRME

Okkült meme kanserli kadınlar ve klasik meme kanseri kliniğiyle kendini gösteren kadınların rastlantısal olarak 45-55 yaş grubunda oldukları genel olarak bilinmektedir.[13] Okkült meme kanserli kadınların aksiller lenfadenopatileri sıklıkla daha büyük çaplı oldukları (3-5 cm) belirtilmektedir.[1,3] Ender olarak aksiler metastazın primer kaynağı ipsilateral meme değil, kontrlateral memedeki karsinom da olabilir. Bu durumda primer kaynağın hangi memede olduğunu saptamak zor hatta olanaksız olabilir.[23]

Hastadaki aksiler lenf nodunun patolojik boyutta (>2 cm) ve patolojik görünümde olduğu saptanırsa, dikkatli bir genel muayeneyle özellikle lenfoma kuşkusu ön planda olmak üzere sistemik inflamatuvar ve viral hastalıklar yönünden değerlendirilmelidir. Aksiller metastaz yönünden ilk tanı yöntemi olan İİAB ile, sonuç alınamazsa büyümüş kuşkulu lenf bezi veya bezleri normal görünümlü lenf bezleriyle birlikte çıkarılmalıdır. Lenf bezinin kapsül yapısının bozulmadan parçalanmadan lenfadenomektomi yapılması lenf bezinin patolojik değerlendirilmesi yönünden çok önemlidir. Değerlendirmede subkapsüler bölgenin histopatolojik özellikleri önemli bilgiler sağlayacaktır. Çıkan parçanın laboratuara taze olarak gönderilmesiyle fresh tetkik, özel boyaların yapılması, estrogen ve progesteron reseptör tetkikleri sonraki zamanlarda elektron mikroskobik incelemeler yapma gereğinin doğabileceği düşünülerek tamponlanmış formalin veya glutaraldehid solüsyonunda piyeslerin saklanması uygun olacaktır.[3,21] Patolojik incelemede adenokarsinom tanısı konmuş ise kadın hastaların % 90'dan çoğunda aynı taraf meme dokusunda okkült karsinom bulunabilecektir.[3] Adenokarsinomu diğer malignitelerden ayırmada elektron mikroskobik inceleme özelikle çok değerlidir. Yani, sekretuvar glandüler epitelin ultrastrüktürel özelliklerini gös-

termek suretiyle adenokarsinomu diğer malignitelerden ayırmada elektron mikroskop çok iyi bilgi verir.[13] Aksillaya metastazın en genel kaynağı memeler olduğu için her iki meme çok iyi bir biçimde (özellikle digital MG, USG ve MRG ile) taranmalıdır.

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin metastatik lenf bezinde varlığının araştırılması iki nedenle çok önemlidir.[3] Pozitif reseptör saptanması kaynağın meme olduğunu telkin eder ve kadınların yaklaşık %50'sinde reseptör pozitifliği saptanır.[18,23-25] Eğer lenf bezinde ER ve PR negatif bulunursa meme kanseri tanısını ekarte ettirmez. Kolon, over, böbrek, endometrium ve maliğn melanom gibi meme dışı malignitelerde de ER ve PR nin pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır.[26-28] İkinci neden ise, ER ve PR ler sayılamayacak ve gösterilemiyecek kadar az olabilir. Aksiller metastazdaki steroid hormon reseptörleri primer köken hakkında bir telkinde bulunabilirse de, kesin olarak primer odağın neresi olduğunu göstermez.[24]

İmmunohistokimyasal markerlar meme kaynaklı metastazları primer kaynağı meme dışı organ olan maliğnitelerden ayırt etmekte yararlı olabilmektedir. İmmunohistokimyasal olarak ER'nin sensitivitesi %63, spesifitesi %95, PR ekspresyonu için ise, daha düşük değerler belirtilmiştir.[29]

Bunların dışında gros kistik hastalık sıvı proteini (aynı zamanda bir apokrin diferansiyasyon markeridir, GCDFP-15) tanıda kullanılmaktadır. Bu protein BRST-2 olarak da bilinir. GCDFP-15'in ekspresyonunun spesifitesi %98, sensitivitesi ise %83 olarak bildirilmiştir. GCDFP-15'in ER veya PR ile kombinasyonu halinde meme kanserlerinde sensitivitesi %83 ve spesifitesi %93 olarak belirtilmiştir.[29] Han ve ark.,[20] lenf nodülündeki mamoglobin ekspresyonunu meme kanseri için %84 sensitivite ve % 85 spesifite değerleriyle immunohistokimyasal olarak önemli bir lenf bezi metastaz markeri olarak bildirmişlerdir.

Okkült meme kanserleri relatif olarak küçük kanser kütleleri olsa da metastatik potansiyelleri yüksek tümörlerdir. Yamaguchi ve ark.,[10] bildirdikleri 52 yaşındaki hastayı incelerken vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ailesinin iki önemli üyesinin immunohistokimyasal durumunu incelemişlerdir. VEGF-C ve VEGF-D metastatik lenf bezinde incelenmiş, sitokeratin pozitif olan kanser hücrelerinin VEGF-D ve VEGF-C ye karşı pürifiye afiniteli hedef poliklonal antikorlarla boyandığını göstermişlerdir. Tümör tarafından VEGF-C ve VEGF-D salgılanması lenfangiogenesis ile birlikte olmaktadır. Bu growth faktörler lenfatik endotel hücreleri üzerindeki VEGF reseptörlerine bağlanabilirler ve proliferasyonu endükleyebilirler. Bu growth faktörler yeni lenfatik kapiller damarları oluşturur, geliştirir. Böylece regional lenf nodu metastazı insidensini artırdığı kabul edilmektedir.[30] Kurebayashi ve ark.,[31] meme tümörlerinde VEGF ekspresyonunu araştırmışlardır. VEGF-A ve VEGF-B hem nod pozitif, hem de nod negatif tümörlerde eksprese edilseler de, VEGF-C ekspresyonu nod pozitif olguların ancak %75'inde saptanmakta nod negatif olanların hiçbirinde saptanamamaktadır.[31] Bir diğer immunohistokimyasal incelemede, VEGF-D ekspresyonunun varlığı lenf nodu metastazı ile anlamlı derecede korelasyon içinde olup vakaların %81.9'unda saptanmıştır.[32] Ishikawa ve ark.,[33] indiferansiye erken mide kanserlerinde lenf nodu metastazlarında yapılan incelemede, VEGF-C ve D'nin lenf nodunda ekspresyonunun varlığını saptamışlardır. Yani, VEGF'nin yalnızca meme kanseri lenf nodu metastazıyla ilgili spesifik bir niteliği bulunmamaktadır. Okkült meme kanserlerinin patolojik olarak %73'ü infiltratif duktal karsinomdur. En çok sol memede üst kadranda lokalize olup diğer meme kadranlarındaki dağılım oranları klasik meme kanserine benzerdir.[5] Baron ve ark.[9]'nın vakalarında okkült meme kanserlerinin mastektomi materyelinde olguların %45'inde multisentrik özellikte olduğu belirlenmiştir. Kontrlateral meme karsinomundan da metastaz yoluyla karşı taraf aksiler bölgede lenf adenomegali ortaya çıkabilir. Sentinel lenf nodu biyopsi çalışmalarında olguların %20-30'unda kontrlateral lenf nodunda lenfosintigrafi ile izotop madde birikimi saptanabilmektedir.[34,35] Kontrlateral aksillaya lenf drenajının olası yolları şunlardır:

1. Toraks duvarının derin lenfatik faysal pleksusu yoluyla olup karşı memenin retromammar dokusundan geçerek aksillaya ulaşır.
2. Subkutan-dermal lenfatikler yoluyla drenaj.
3. Aynı taraftaki lenfatiklerin ağır tümör yüküyle blokajı nedeniyle.
4. Daha önce yapılmış aksiller diseksiyondan veya göğüs duvarı veya aksillaya önceden yapılmış olan radyoterapiden.[36] Aksiller bölgedeki lenfadenomegaliden tanı amaçlı biyopsi materyelinde immunhistokimyasal incelemeler yapılırken aynı zamanda memede primer odak araştırmasına da başlanmalıdır. Bu incelemeler dijital mamografi, yüksek rezolüsyonlu USG, meme MRG, PET-CT (toraks, karın, pelvis) olarak söylenebilir. Bu tetkikler içinde en güvenilir olanı %85-100 sensitivite ve %35-95 spesifite ile meme MRG'dır. PET ve onun CT ile kombinasyonu halinde sensitivite %96, spesifite %100 olmaktadır. Ancak, <1 cm lezyonların saptanmasında zorluk vardır.[19,37]

Okkült meme kanserli ve aksiller metastazlı hastalarda lenf bezleriyle ilgili 3 önemli özelliğin varlığı, Milan grubundan Merson ve ark.[5] tarafından ileri sürülmektedir:

1. İrermiş ve belirgin hale gelmiş lenf bezleri çoğunlukla sol tarafta olup, mastektomi yapıldığında veya olguların izlenmesi halinde primer odak saptanamaz ya da belirgin hale gelmezler.
2. Histolojik olarak oldukça fazla indiferan neoplastik özellik gösterirler.

3. Memede geç kalmış veya erken yakalanmış, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi almış veya almamış olgular arasında prognoz açısından hiçbir farklılık veya değişiklik belirlenemez.

Memenin lenfatik drenajının ekstra aksiller yönlere doğru olma olasılığına sentinel nod çalışmalarında %25 dolayında rastlanmaktadır. Bunların çoğu mammaria interna lenf bezi, intramammar lenf bezleri ve supra klaviküler lenf bezleridir. Yani olguların çoğunda meme ile aynı tarafta aksiler sentinel lenf nodu saptanırken yukarıda belirtilen bölge ve yerlerde de lenf bezine rastlanabilmektedir.[38] Lenfatik sistemin malign tutuluşu memenin alternatif drenajını etkileyebilir. Yani bir memeden hem aynı taraf aksilerle hem de kontrlateral aksillaya lenfatik drenaj olabilir. Sentinel lenf nodu araştırması sırasında radyoizotop maddenin veya boya maddesinin enjeksiyondan sonra meme masajının biçimi infraklaviküler ve interna mammarian lenfatiklerin görüntülenmesine neden olabilir. Yani injeksiyondan sonra yapılan masaj kullanılan radyoizotopun trasesini belirler.[36,39] Aksiller patolojik lenf bezi meme karsinom metastazı tanısı almışsa %90 olguda primer kanser odağı aynı taraftaki memedir.[5] Primer odak aranırken mamografi pozitifliği yalnızca %12-25 olarak bildirilmiştir. Memedeki lezyon bir kitle oluşturmuyorsa ve kuşkulu bir alan olarak kendini gösteriyorsa, çengel tel iğne yöntemiyle lokalize edilerek kuşkulu alanın cerrahi eksizyonu ve patolojik incelemesi tanıyı sağlayabilir. Mississippi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1986'danberi okkült meme kanseri olgusuna rastlamadıkları, bunun nedeni olarak mamografi tekniklerindeki yeni gelişmelerin olduğu ifade edilmektedir. Mamografide fibrozis ve kalsifikasyon odakları gibi solid görünümlü oluşumlar mamografide gerçek lezyonu bulmakta zorluklar yaratabilmektedir.[5] Mamografi öncesi dönemlerdeki olgu serilerinde okkült meme kanser insidansı %0.3-1 arasında belirlenirken, üstün kaliteli mamografi dönemlerindeki serilerde okkült meme kanseri insidensinde azalma (%0.34-0.88) gözlemlenmektedir.[23,40] Okkült meme karsinomlu hastalarda familyal meme kanser insidensi daha yüksek olarak bildirilmektedir.[9,41]

Klinik muayenede patolojik olarak saptanan aksiler lenfadenopatilerin büyük bir kısmı benign olup, %70 kadarı nonspesifik inflamasyon ve hiperplastik değişiklikler, %7'si granülom, geri kalan %23'lük olgu ise, lenfoma ve metastatik kanserlere bağlıdır. Metastatik kanserler içinde en sık rastlanan meme kanseri olmakla birlikte meme taramalarında karşılaşılan malign görünümlü lezyonların kutanöz melanomların memeye metastazlarından kaynaklanabileceği unutulmamalıdır. Erkek hastalarda primer odağın belirlenemediği aksiler metastazlı olgularda olası odağın prostat olabileceği düşünülmelidir.[4] Primer kökeni bilinmeyen kanserlerin gen ekspresyon profilini değerlendirmek için moleküler düzeyde bir test geliştirilmiştir. 30 dan fazla tümör cinsini sınıflandırmak için 92 gen paneli üzerine ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tahlilini geliştirmek için ayrıntılı mikroarray kökenli tümör veri tabanı oluşturulmuştur. Dokular parafine gömülerek formalinle fiske edilmekte ve hastaların gen ekspresyon profilleri bilinen tümör tiplerinden gelen referans verileriyle karşılaştırılmaktadır.[38]

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Mamografi

Aksiller lenf bezine metastaz yapmış okkült karsinomlarda ilk akla gelen tümör odağı memeler olmalıdır. Okkült meme karsinomu mamografiyle saptanamamış olabilir. Tümöre benzer görünümler, meme dokusu fibrozisi, normal meme parankimine komşu dokulardaki reaktif değişiklikler ile karıştırılabilir. Mamografide yanlış negatif sonuçları azaltmak için yüksek kaliteli digital mamografi yapılmalıdır.

USG

Dansitesi yüksek (mamografide beyaz görünümlerin egemen olduğu) meme dokularında mamografiden başka inceleme yöntemleri yardımcı olarak kullanılmalıdır. USG ile kabul edilemez derecede fazla yanlış pozitif ve yanlış negatif bulgular saptanmaktadır. USG'de bazen tümör dokusunun oluşturduğu duktal basıyla veya duktusların tümör infiltrasyonu sonucu lümenlerinin tıkanmasına bağlı olarak dilate duktuslar saptanabilir. Son yıllarda kullanılmaya başlayan Doppler USG tekniğiyle tümöre doğru olan kan akımı artışları (tümör akım sinyalleri) primer tümörün içinde neoangiogenezis ile oluşan aşırı kan akımını göstererek malign tümörü işaret edebilir.[3,42] Böylece malign tümörün tam yerini işaret ederek konservatif meme cerrahisine olanak sağlayabilir.[42]

Bilgisayarlı Tomografi

Bu yöntem, meme malignitesinin araştırılması ve kontroller için rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile meme tümörünün saptanmasından sonra, MRG rehberliğinde okkült meme kanserleri preop dönemde lokalize edilebilir. Bu yöntemin ışığında meme koruyucu cerrahi de uygulanabilir.[3,43]

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'nin mammografiye oranla sensitivitesi yüksektir (%85-100). Klinik mammografik ve USG olarak saptanamayan meme kanserinde, meme MRG ile tümör varlığı ve lokalizasyonu belirlenebilir ve tedavi planı yapılabilir. Dens memelerde ve silikon protezli memelerde kontraslı MRG tanıda ideal yöntemdir.[44] Dezavantajları ise

maliyetinin fazla, spesifitesinin düşük (%30-95) olmasıdır. Tanıyı histopatolojik olarak doğrulamak gerektiğinden, düşük spesifiteli olması önemli bir dezavantaj sayılmaz. Okkült meme kanserinde ve diğer kanserlerde tanı histopatolojik incelemeyle doğrulanmadıkça kesin olarak kanser varlığı doğrulanamaz veya reddedilemez. MRG'de, düzensiz veya spiküler kitle görüntüsü lokalize edilerek kuşkulu hedef kitle çıkarıldığında kuşkulu alan mamografiyle görüntülenemediğinden hedef kitlenin çıkarıldığından emin olunamaz. Bu nedenle geniş olarak eksizyon tercih edilmelidir. Preoperatif lokalizasyonda bir diğer yöntem ise, preoperatif lezyon lokalizasyonunda kullanılan "MRG rehberliğinde" meme USG'dir.[3,45] Halen daha yaygın olarak MRG rehberliğinde USG veya kompüterize tomografi okkült meme kanserlerinin lokalizasyonunda yararlıdır. Meme koruyucu cerrahiye de standart kriterler kullanılarak olanak tanınmış olabilir.[3,43]

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET'in meme kanserinde sensitivitesi %96 spesifitesi %100 dür.[63,64] PET özellikle dens memelerde, augmentasyon mamoplastili hastalarda ve okkült meme kanserli olgularda başarıyla kullanılmaktadır. PET primer malign lezyonların tanısında ve metastazların varlığının araştırılmasında (özellikle okkult metastazlarda) etkin biçimde kullanılmaktadır.[46,47]

Sintimamografi

Radyoizotopla işaretlenmiş bazı maddelerin kanser hücreleri tarafından aşırı miktarda tutulmasıyla elde edilen görüntüleme yöntemidir. Bu amaçla, Tec99m ile işaretlenmiş tetrafosmin kullanılmaktadır. Aynı zamanda meme kanser hücreleri tarafından da tutulduğu için güçlü bir tanısal yöntemdir. Meme kanseri tanısında sensitivitesi %95, spesifitesi %91'dir.[48] Meme kanseri hastalarının %70'inde kanser hücreleri somatostatin reseptörleri bulundurduğundan ^{111}In-pentetraotid sintimammografisiyle başarılı bir şekilde meme kanserli dokunun görüntüsü elde edilebilmektedir.[49] Meme kanser hücrelerinin mitokondrilerinde konsantre olan Tec 99m-Sestamibi sintimamografik görüntüyü bu şekilde oluşturur. Tal 201 sintimamografisi ise meme kanserli hastaların değerlendirilmesinde etkin bir test olarak kullanılabilir. Sintimamografi ucuz, pratik, kolay olduğu için okkült meme kanser tanısında yararlı olabilir. Ancak, bu konudaki deneyim henüz yeterli değildir.[26,49-53]

Okkült meme kanserlerinde MG ile memedeki primer odağın bulunma şansı %5-59 (ortalama %25) idi. Günümüzde ise, digital mammografi ve USG ile primer odağın bulunma şansı artmıştır. Bu iki yöntemle primer odak bulunamazsa büyük olasılıkla memedeki odak saptanamayacaktır.[4,54,55] Mammografiyle primer odağın saptanamadığı olgularda MRG ile memedeki primer tümörü bulma oranı %12-100 olarak belirtilmiştir.[4,56-58] Tüm vücut PET'inin malign meme tümörlerini saptamada oldukça spesifik olduğu birçok incelemeyle gösterilmiş olup pozitron emisyon mamografisi için çalışmalar sürmektedir. Genel bir sorun olarak karşımıza çıkan, PET'teki anatomik spesifitenin kaybı, aynı anda yapılan CT ile çözümlenmiş ve mükemmel anatomik rezolüsyon sağlanmıştır.[4] Mamografi ve meme USG ile negatif sonuç alınması durumunda MRG rehberliğinde iğne biyopsisi ve vakum asiste biyopsi yapılabilir.[4]

OKKÜLT MEME KANSERLERİNDE YÖNETSEL ALGORİTMA

Aksiller bölgede patolojik lenf bezi varlığıyla kendini gösteren meme incelemelerinde farklı görüntüleme yöntemleriyle memedeki primer lezyonun belirlenemediği özel bir meme kanser tipi olan okkült meme karsinomlarının yönetilmesinde Blanchard ve ark.,[59] bir algoritma oluşturmuşlardır. İlk adım, patolojik boyuttaki aksiller lenf bezinin içerdiği patolojiyi belirlemek için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapmaktır. İİAB ile değerlendirmenin yapılamadığı ya da tanının konamadığı olgularda eksizyonel lenfadenektomi gerçekleştirilmelidir. Bu incelemeler sonucu aksiller lenfadenopati adenokarsinom tanısı alırsa ve primer odağın meme olduğu kanısına varılırsa, fizik muayene ve yapılan görüntülemeler yeniden ve dikkatle değerlendirilmelidir. Palpabl bir kitle saptanır veya mamografi ve USG anormal olarak bulunursa, memedeki lezyonun ortadan kaldırılması için total mastektomi veya meme koruyucu cerrahilerden birisi uygulanmalıdır. Eğer fizik muayene, mamografi ve USG normal bulunursa, diğer meme görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Bu yöntemler meme MRG, PET-CT, diğer nükleer görüntüleme yöntemleridir (PET ve B12 vitamin görüntüleme). Bu yöntemlerle memede primer odak saptanırsa total mastektomi veya meme koruyucu cerrahi ile birlikte aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Eğer meme görüntüleme yöntemleri negatif bulunursa total mastektomi (modifiye radikal mastektomi veya radyoterapi + kemoterapi) ile birlikte aksiller diseksiyon uygulanmalıdır. Aksiller lenf nodlarında adenokarsinom metastazı saptanmış ise, ER ve PR tayinleri yapılmalıdır. Bu bilgilerin sağlanması için eksize edilen meme dokusu yeterli bulunmazsa yeni eksizyon yapılmalıdır.[4] Tüm meme kanserleri içinde %0.5 dolayında görülen okkült meme kanserlerinde primer odak belli olmadığı halde immonuhistokimyasal tetkikler meme kanserini işaret ediyorsa tüm vücut metastaz yönünden taranmalıdır. Başka organda metastaz yoksa bu evre 2 düzeyinde meme kanseri olup modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilmeli, gerekirse kemoterapi ve radyoterapi eklenmelidir. Taramalarda eğer uzak organ metastazı belirlenirse bu evre 4 meme karsinomu olup inkürabldır. Bu son durum için karar vermek oldukça zor olduğundan

tüm vücut ayrıntılı olarak incelenmeli ve araştırılmalıdır. Diğer bir deyişle vücudun hiçbir yerinde tümör olmadığı belirlenmelidir. Bunun için, BT, endoskopi, PET-BT, MRG yöntemlerinden yaralanılmalıdır.[10] Metastatik meme kanserinden diğer organ kökenli kanserlerin ayırımında immunohistokimyasal tetkiklerin değeri kanıtlanmıştır. Pozitif ER, PR değerleri hastalığın meme kökenli olduğunu gösterir. Kaufmann ve ark.,[29] meme dışı diğer organ tümörleriyle karşılaştırdıklarında ER'nin meme için sensitivite ve spesifitesinin %63 ve %95 olduğunu göstermişlerdir. PR için bu değerler daha az orandadır. Yazarlar, BRST-2 olarak da bilinen gros kistik hastalık sıvı protein-15'i (GCDFP-15), bir apokrin diferansiyasyon markeri olarak değerli bulmuşlardır. GCDFP-15'in ekspresyonunun sensitivitesi %98, spesifitesi %62 bulunmuştur. ER veya PR ile GCDFP-15'in kombinasyonunda ise, sensitivite %15, spesifite %93 olarak bulunmuştur. Han ve ark.[21] ise, mammoglobin ekspresyonunu lenf bezindeki önemli bir meme metastaz markeri kabul etmişler, %84 sensitivite, %85 spesifite bulmuşlardır. Meme kanserlerinde VEGF'lerin messenger RNA ekspresyonu aksiller nod pozitif tümörlerde VEFG-A ve B ekspresyonları saptanmıştır. Özellikle VEGF-D ekspresyonu lenf nodu pozitifliğiyle korelasyon halindedir.[31,32] Yani, VEGF'ler okkült meme kanserlerinin tanısında önemli rol oynar.[10]

Mastektomiyle tedavi edilen okkült meme kanserli hastaların %69'unda meme kanserine rastlanmıştır.[23,24,40] Takibe bırakılan olgularda ise, izlem boyunca ipsilateral memede kanser ortaya çıkış oranı %50 dolayındadır.[42,43] Metastatik aksiller lenfadenopatilerin eksizyonundan sonra ipsilateral memeye hiçbir tedavi uygulanmayıp izlenen 53 olgunun %38'inde 5-64 aylık izlem süresinde ipsilateral memede kanser saptanmıştır.[1] Aksillada metastatik lenf bezi sayısı değişik serilerde ortalama 3-4 olarak belirtilmiştir.[1,60]

Shannon ve ark.,[15] okkült meme kanserli hastalardan retrospektif değerlendirme yapmışlar ve radyoterapi alan hastalardaki lokal nüks oranı ile hiçbir lokal tedavi veya cerrahi girişim geçirmeyen hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Grupları hastalıksız geçen süre ve genel sağ kalım ve nüks oranları bakımından karşılaştırdıklarında; radyoterapi alan grupta %25, hiçbir tedavi almayanlarda %69 oranında ipsilateral memede nüks saptanmıştır. Lokal nüks kontrolünde radyoterapi oldukça etkilidir. Uzun süreli lokal kontrolde de RT ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.[15,61] Ellerbrock ve ark, radyoterapisiz lokal nüksü %54, radyoterapi yapılanlarda ise lokal nüksü %19 olarak bulmuşlardır.[61] Merson ve ark, yaşam üzerinde negatif bir etkisi olmaksızın memeyi koruyarak okkült meme kanserlerinde başarılı tedavi yapılabileceğini göstermişlerdir.[5] MD Anderson ve Memorial Sloan Kettering Tıp merkezi serilerinde okkült primer meme kanserlerinde radyoterapi ve mastektomi sonuçlarının benzer olduğu, radyoterapinin lokal nükse karşı anlamlı bir koruyuculuk sağladığı görülmektedir.[9,61,62]

Okkült meme kanserlerinde 5 yıllık yaşam oranları yapılan tedaviye bakılmaksızın %57-80'dir. Okkült meme kanserlerinde prognoz diğer evre 2 meme kanserlerinden daha iyidir. 5 yıllık genel yaşam, radyoterapi alanlar ve almayanlarda %88'dir. Lokal ve bölgesel nüksü önlemek için radyoterapinin yapılması gerektiği aşikardır.[4,62,63]

CERRAHİ TEDAVİ

Okkült meme kanserinin tanımlanmasından sonra memedeki primer odak belirsiz olduğu için tedavi olarak modifiye radikal mastektomi yapılmaktaydı. Modern tanı yöntemleri kullanılarak primer kanser odağını saptadıktan sonra (temel tanısal yöntem preoperatif meme MRG dir). Uygunsa konservatif meme cerrahisi (aksiler lenf nodu diseksiyonu ile birlikte lumpektomi veya kadrektomi) yapıldıktan sonra RT ve KT eklenmelidir. Radyoterapi ve kemoterapinin standart tedavi kriterlerine uyulmalıdır. Aksillada lokal kontrolü sağlamada en etkili yol aksiller diseksiyondur. Tümör kitlesini ortadan kaldırmak, aynı zamanda (debulking) tümörle mücadeleyi kolaylaştıracak, aksiller bölgede ülserasyon gelişmesini, tümör ile aksiler oluşumlar ve eklem arasında olumsuz ilişkilerin oluşmasını engelleyecektir. Aksillada metastatik lenf bezlerinin, aksiller oluşumlara fiksasyonu gibi durumlarda eksternal radyoterapi ile tedaviye başlanmalıdır.[5,9,60]

Mastektomi piyeslerinin 2/3'ünde histopatolojik olarak kanser görülebilir. Karsinom saptanan olgularda yaklaşık %75 oranında infiltratif duktal karsinom patolojisi bulunur. Memedeki primer tümörlerin büyük bir kısmı üst dış kadranda görülür.[5,23,63] Baron ve ark.,[23] modifiye radikal mastektomi piyeslerinde, olguların %45'inde multifokal kanser odaklarına rastlamışlardır. Total mastektomi yapılan olguların %30'unda, kanserli dokuya rastlanmaz. Olguların %70'inde uygulanan mastektomi hastaya ek avantajlar da sağlamıştır. Cerrahiye radyoterapinin eklenmesi, kombine edilen kemik iliği transplantasyonu veya otolog periferik stem cell desteği önemli yararlar sağlayabilmektedir.[1,64]

RADYOTERAPİ

Okkült meme karsinomlarında aksiler bölgenin ve arteriye mammaria interna lenf bezi grubunun meme ile birlikte irradiyasyonu mastektomiye ciddi bir alternatiftir. İlk tanı sırasında aksillaya fikse lenfadenopatiler var ise RT önerilmektedir. Günümüzde konservatif tedaviye (meme koruyucu cerrahi) büyük bir eğilim vardır. Konservatif meme cerrahisinden sonra RT uygulanan hasta grubunda mastektomi yapılan hastalara göre 5 yıllık yaşam oranları aynı olsa da, genellikle radyoterapi alan has-

talarda lokal nüks görülme oranı mastektomi grubuna göre daha fazladır.[9,65] Curie Enstitüsü raporlarında, primer odağın bulunamadığı ve bu nedenle memeye radyoterapi uygulanan 54 hastanın 5 yıllık takipte nüks oranı %7.5; 10 yılda ise, %20 olarak bildirilmiştir. Memeye hiçbir tedavinin uygulanmadığı hastalarda ise, aynı taraf memede 5 yıl içinde meme kanserinin ortaya çıkma oranı %50'dir.[5,61]

PROGNOZ

Memedeki kanser odağının okkült olduğu aksiller lenf bezi metastazlı olan hastalarda, tedavi sonrası 5 yıllık yaşam oranı %36-79'dur. Bu hastalar klinik olarak genellikle evre 2 grubuna girerler. Ancak, aksillada saptanan metastatik lenf bezi sayısı arttıkça (>3) yaşam oranları azalmaktadır. ER pozitif olanlar ER negatif olanlardan daha iyi prognoza sahiptir.[1,9,60,63] Rosen ve Kimmel[60] yaşam oranını metastatatik lenf bezi sayısının belirlediğini göstermişlerdir. Tedaviden sonra metastazsız zaman aralığını belirleyen en önemli faktörlerden birisi de yine aksiler bölgedeki metastatik lenf bezi sayısı olup, 4'ten fazla metastatik lenf bezi varlığı metastazsız intervalin kısalmasına neden olmaktadır. Fourquet ve ark.,[1] bulgularına göre, 8 yıllık metastazsız interval, aksiler lenf bezi tutuluşunun 4'den az olduğu olgularda %88, fazla olduğu olgularda %48'dir. Metastazsız interval üzerine etkili bir diğer prognostik faktör menapoz durumu olup premenapozal kadınlarda %65, post menapozal kadınlarda %86 lık metastazsız interval saptanmıştır. Okkült meme kanserlerinde primer odağın bulunması ve lokalizasyonu cerrahi tedavinin biçimini belirleyebilir.[16,65]

Okkült meme karsinomlarında ipsilateral memeye hiçbir tedavi yapılmasa da aksiler lenf bezi diseksiyonu mutlaka uygulanmalıdır.

Okkült meme kanseri, premenapozal kadınlarda %13.3, postmenapozal kadınlarda ise, %3.5 olup bu durum memede belirgin kanseri olan hastaların durumuyla zıtlık göstermektedir.[2] Kontrlateral aksillaya meme kanser metastazı ender olup yalnızca fizik muayeneye dayalı olarak saptanma oranı %4, otopsi serilerinde ise %6 dır. Kontrlateral aksillaya yayılma yolu tam olarak bilinmemekle birlikte, ulaşım yolunun dermatik lenfatikler ve derin fasyal lenfatik pleksus olduğu düşünülmektedir.[2,66] Okkült meme kanserlerinin nadir metastaz yerlerinden birisi de retroperitoneal bölgedir.[67] Okkült meme kanserleri, yüksek nükleer gradeli maligniteler olmasına ve düşük histolojik grad'e sahip olmalarına karşın adjuvan sistemik kemoterapi ile iyi prognoz gösterirler.[11] MRM yapılan hastalar relatif olarak iyi klinik prognoz gösterirler. Palpabl aksiller metastaz ve palpabl meme kanseri olan olgularla karşılaştırıldığında prognozun daha iyi olduğu anlaşılmaktadır.[11,60]

KAYNAKLAR

1. Fourquet A, Rochefordiére De La Anne, Campana F: Occulr primary cancer with axşllary metatsase. In Diseases of the breast, Harris, Lippman, Morrow Hellman
2. Steunebrink M, Schnater JM, Storm RK, vanIngen G, Vegt PA, Plaisier PW: Bilateral axillary metastases of occult breast carcinoma. Report a case with a review of the literature. The Breast, 14:165-168,2005
3. Sakorafas G, Tsiotou AG: Occult breast cancer: a challenge from a surgical perspective. Surgical Oncology,1999;8:27-33
4. Singletary SE, Middleton LP, Le Petross HT. Unknown primary presenting with axillary lympadenopathy. From The Breast Comprehensive management of benign and malignant disorders. Bland-Copeland Barsky, Gradisher, Recht, Urist.Vol 2, 4.edt. Saunders Elsevier Philadelphia. 2009
5. Merson M, Andreola S, Galimberti V, Bufolinor Marchini S, Veronosi U: Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of primary tumor. Cancer 1992;70: 504-508
6. Scoggins CR, Vitda JV, Sandler MP, Atkinson JB, Frexes-Steed M: Occult breast carcinoma presenting as an axillary mass. Am Sorgeon. 1999;65:1-5
7. Khandelwal Ak, Garguilo GA: Therapeutic options for occult breast cancer: a survey of the American Society of Breast Surgeons and review of the literature. Am J Surg. 2005;190:609-613
8. Green FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, Page DL et al. Commitee on Cancer: Cancer Stating Handbook 6th ed. New York : Springer, 2002;255-81
9. Baron PL, Moore MP, Ki,nne DW, Candela FC, Osborne MP, Petrek JA: Occult breast cancer presenting with axillary metastases. Arch Surg 1990;125:210-214
10. Yamaguchi H, Ishikawa M, Hatanaka R, Uekusa T, Ishimara M, Nagawa H, The Breast, 2006; 15:259-62
11. Matsuaka K, Ohsumi S, Shigemitsu T, Toshiaki S, Kenjiro A, Mandai K: Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases: Follow up of eleven patients. Breast cancer 2003; 1014:330-334
12. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, Oh CL, Woodward W, Yu T-K, Hunt KK. Population based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node-metastases. Cancer 2100;000:000-000
13. Iglehard JD, Ferguson BJ, Singleton WW, Sabiston DC, Silva JS, Fetter BF. An ultrastructural analysis of breast carcinoma presenting as isolated axillary adenopathy. Ann Surg 1982;196:8-13
14. Shannon C, Walsh G, Sapunar F, Al Hern R, Smith I. Occult primary breast carcinomas presenting as axillary lymphadenopathy. The Breast 2002;11:414-418
15. Monica Morrow, Seema Khan. Occult primary tumor presenting with nodal metastases. In Greenfields Surgery, ed: MW. Wulholand, KD. Lillemore 4th edt. Lippincott-Williams L Wilkins,2006, p.1283
16. Beller FK, Nienhaus H, Nieder W, Halzgrewe W: Bilateral Breast cancer: the frequenccy of undiagnosed cancers. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:247-55
17. Jackson Blair, Scott-Conner Carol. Axillary metastasis from occult breast carcinoma:Diagnosisi and management. Am Surgeon, 00031348, May 95, vol 61, issue 5
18. Lanitis S,Behranvala KA, Al-Mujti R, Hadjiminias D: Axillary metastatic disease as presentation of occult or contrlateral breast cancer. The Breast. 2009;18:225-227

19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN Clinical Practice Guedlines in Oncology. Breast Cancer VL. 2009 Accessed August 2009
20. Rosen PP.Axillary lymph node metastasee in patient with occult noninvasive breast carcinoma. Cancer 1980;46:1298-1306
21. Magennis DP. Angiogenesis:a new prognostic marker for breast cancer. Br J Biomed Sci.1998;55:214-220
22. Patel J, Nemoto T, Rosner D, Dao TL, Pickren JW: Axillary lymph node metastasis from occult breast cancer. Cancer 1981;47:2923-27
23. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, Bonomi PD, Anderson KM, Economous SG, Hormone reseptore studieas in axillary metastases from occult breast cancers. Cancer 1987;59:1170-72.
24. Ingelhardt JD, Ferguson BJ, Singleton WW, Sabiston DJ, Silva JS, Fetter BF. An ultrastructural analysis of breast carcinoma presenting as isolated axillary adenopathy. Ann Surg 1982;196:8-13
25. High HM,Watne AL.The axillary mass in occult breast carcinoma case reports and overview. Am Surg 1984;50:630-36
26. Haupt HM, Rosen PP, Kinne DW. Breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastasis. Am J Surg and Path. 1985;9:165-175
27. Copeland EM, Mcbraide CM: Axillary metastases from unknown primary sites. Ann Surg 1973;179:25-27
28. Kaufmann o Deidesheimer T, Muelenberg M, Deicke P, Dietal M. Immunohistochemical differantiation of metastatic breast carcinomas from metastatic adenocarcinomas of other commen primary sites. Histopathology. 1996;29:233-40.
29. Han JH, Kang Y, Shin HC, Kim H-S, Kang YM, Kim Y-B, Oh SY: Mammoglobin expression in lymp nodes is an important markers of metastatic breast cancer. Arch pathol Lab Med. 2003;127:1330-1334
30. Kurebayashi J, Otsuki T, Kunisue H.Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) familial members in breast cancer. Japon J Cancer Res. 1999;90:977-81
31. Nakamura Y, Yasuaka H, Tsujimoto M, YangQ, Imabun S, Nakahara M, Nakao K, Makamura M, Mori I, Kakudo K, Prognostic significance of endothelial growth factor D in breast carcinoma with long-term follow-up. Clin Cancer Res. 2003; 9:716-21
32. Ishikawa M, Kitauama J, Kozama S, Nagawa H. Expression of vascular endothelial growth factor C and D (VEGF C and D) is an important risk factor for lymphatic metastasis in undifferantiated early gastric carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2003;33:21-27
33. Guiliano AE, Kırgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lenfadenoctomy for braest cancer Ann Surg. 1994;220:394-98
34. Erika A, Newman EA, Cimmio VM, Sabel MS, Diehl KM, Frey KA, Chang AE, Newman LA. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for patients with local recurrence after breast conservation therapy. Ann Surg Oncol 2006;13:52-57
35. Barranger E, Montravers F, Kerrou K, Marpeau O, Raileanu I, Antoine M, Talbot JN, Uzan S: Contrlateral axillary sentinel lymph node drainage in breast cancer: A case report. J Surg Oncology.2004;86:167-69
36. Tanis PJ, Nıeweg OE, Valdes –Olmes RA.etal. Impact of nonaxillary sentinel node biopsy on staging and traetmant of breast cancer patients. Br J Cancer 2002;87:705-710
37. Bass SS, Cox CE, Salud CJ. Lyman GH, McCann C, Dupont E, Berman C, Reintgen DS. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. Am J Coll Surg 2001;192:9-16
38. Fitts WT, Steiner GC, Enterline HT. Prognosisi of occult carcinoma of the breast. Am J Surg 1963;106:460-466
39. Varadarajar R, Edge SB, Yu J, Watrobe Janarthanan BR: Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. Oncology 2006;71:456-59
40. Cosgrove DO, Kedar RP, Bamber JC, Vagios E. Breast disease:color Doppler US in differential diagnosis. Radiology 1993; 189:99-104
41. Slanetz PJ, Jain R, Kline JL, McCarthy KA, Goldenberg JL, Edmister WD, Foley MT, Campbell TA, Weisskoff RM, Kopans DB. CT guided preoperative needle localisation of MR imaging detected mammographically occult lesions. AJR 1999; 172:160-162
42. Harms SE, Flaming DP, Hesley KL Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation of resonance:clinical experience with pathologic correlation. Radiology 1993;187:493-501
43. Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, Troupin RH. Suspicious breast lesions: MR imaging with rdiplogic-pathologic corelation. Radiology. 1994;190:485-493
44. Adler LP, Crowe Jp, al-Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluating of breast masses and axillary lymph nodes with (F-18) 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. Radiology 1993;187:743-750
45. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y, Mattahi J, Brunicardi FC, Phelps ME, Glaspy JA. The aplication of position emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evoluation of breast disease. Ann Surg 1992;216:27-34
46. Mansi L, Rambaldi PF, Procaccini E. Scintimammography with technectium-99 m tetrafosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases. European J Nucl Med.1996;23:932-39
47. Lenzi R, Kim EE, Raber MN, Abruzzese JL. Detection of primary breast cancer presenting as metastatic carcinoma of unknown primary origin by ^{111}In-pentretreotide scan. Ann Oncol. 1998;9:213-16
48. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, Holman BL, Piwnica-Worms D. Subcellular distrubition analysis of Tc-99 m MIBI isolated perfused rat hearts. J Nucl Med 1992;33:1516-1521
49. Khalkhali I, Mena I, Diggles L: Review of imaging techniques for the diagnosis of the breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m Sestamibi. Eur J Nucl Med.1994;21:357-62
50. Waxman AD, Ramanna L, Memscic LD, Foster CE, Silberman AW, Gleishman SH, Brenner RJ, Brachman MB, Kuhar CJ, Yadegar J. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. J Nucl Med. 1993;34:18-23
51. Obwegeser R, Obruca A, Aurbah L. Axillary metastasis. Non occult primary carcinoma of the breast discovered only by 99m-Tc-tetrafosmin scintigraphy. Gynecol Oncol. 1999;72:418-420
52. Blanchard DK, Farley DR. Retrospective study of women presenting with axillary metastases from occult breast cancer. World J Surg 2004;28:535-539
53. Buchanon CL, Morris EA, Dorn PL, Borgen PI, VanZee KJ. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:1045-1053

54. MARIBS Study Group: Screeening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer. A Prospective multicentric cohort study. Lancet, 2005;365:1769-78
55. Arel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynold CA, Schutter LM, Frankel DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patient with axillary node metastases and unknown primary malignancy. Radiology 1999;212;543-49
56. Stamper PC, Maddeli PE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MR in the evaluation of patients with occult primary breast carcinoma. Breast J; 1999;5:230-234
57. Kay Blanchard D, Farley DR: Retrospective study of women presenting with axillary metastases from occult breast carcinoma. World J Surg. 2004;28:535-539
58. Rosen PP, Kimmel M. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. A follow-up of 48 patients. Human Pathol. 1990;21:518-523
59. Ellerbraek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M, McNeese M. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from on occult primary carcinoma consistent with breast origin. Cancer 1990;66:1461-67
60. Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, Mirza NQ, Kuerer HM, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Buchholz TA, Buzdar AU, Singletory SE. Feasibility of breast preventing in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. Ann Surg Oncol, 2001;8 :425-431
61. Kemeny MM, Rivera DE, Teri JJ, Benfield JR. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. Am J Surg. 1986;152:43-47
62. Piccart MJ, Hortobagyi NG: Futur strategies in the treatment of breast cancer. Seminars and Oncology. 1997;24: S:34-40
63. Carr JA. Treating occult breast malignancy presenting as axilalray node metastases. J Am Coll Surg.2007;204:517-519
64. Olson Jr. JA, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast concervation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol, 2000; 7:411-415
65. Devitt JE, Michalchink AW. Significance of contralateral axillary metastasis in carcinoma of the breast. Can J Surg 1969;12:178-180
66. Hudolin T, Nola N, Milas I, Nola M, Juretic A. Ureteral metastasis of occult breast cancer. The Breast. 2004;13:530-532

Bölüm 45 İleri Yaş ve Meme Kanseri

Dr. Orhan Demircan, Dr. Sinan Yavuz

Yaşam standartlarının yükselmesi, sağlık hizmetlerindeki iyileşme, sağlıklı toplum bilincinin gelişmesi sonucunda insan yaşamı uzamaktadır. Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanseri sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Bu nedenle meme kanseri artan yaşlı nüfusun en önemli sağlık problemlerinden biridir. Kadınların büyük bir bölümünde ileri yaş meme kanseri için primer risk faktörüdür.[1]

Amerika'da 2004 yılında meme kanseri tanısı alan kadınların %41'i 65 yaşın üzerindedir.[2,3] İngiltere'de ise yılda 40.000'in üzerinde meme kanseri tanısı konulan kadınların yaklaşık %30'unun 70 yaş ve üzerinde bulunduğu belirtilmektedir.[4] Yaşlı hastaların gençlere göre daha geç evrelerde gelmesi, standart tedavi yaklaşımlarının daha az kullanılması nedeniyle prognoz kötüdür.[5] Amerika Birleşik Devletlerinde 1990-2003 yılları arasında meme kanserinden ölüm oranlarında azalma saptanmasına karşın, bu durum 70 yaş üzerindeki meme kanserli hastalara yansımamıştır.[6] Kötü prognoza, var olan yandaş hastalıklar, bozulan fonksiyonel durum ve sınırlı yaşam beklentisi de eklendiğinde ileri yaştaki ortaya çıkan bu tablo daha iyi anlaşılabilmektedir. Erken evre hastalıkta 10 yıllık meme kanseri ile ilişkili yaşam beklentisi ve hastalıksız toplumdaki yaşam beklentisi benzer bulunmuştur.[7,8] Bu grupta sadece 85 yaş ve üzeri hastalarda prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir.[9]

Meme kanserli hastaların önemli bir bölümünü oluşturan ileri yaş grubunda tedavi sonuçlarıyla ilgili kanıt düzeyi yüksek, yeterli veri bulunmamaktadır. Bu bölümde konuyla ilgili mevcut çalışmalar incelenerek tarama ve tedavi yöntemleri tartışıldı.

TÜMÖR ÖZELLİKLERİ

Yaşlı meme kanseri, tanıdaki evresi ve biyolojik özellikleri ile genç kadınlardan farklılık göstermektedir. Daha az agresif biyolojik özellikleri içermektedir. Düşük histolojik grade, yüksek hormon reseptör pozitifliği, düşük HER2 ekspresyonu prognozun daha iyi olduğunu gösteren tümör özellikleridir.[10-13] Hormon reseptörlerinin %80'in üzerinde pozitif olması da seçilecek tedavi yöntemlerinde önemli avantaj sağlamaktadır.[12]

Bunların dışında primer tümör boyutunun büyük, aksiller tutulumun yüksek olması, başvuruda lokal ileri ve metastatik hastalık sıklığının artması, yaşam beklentisini olumsuz etkileyen özelliklerdir.[14-16]

Yaşlı hastalarda en yaygın tip infiltratif duktal karsinomadır. Müsinöz ve papiller karsinoma gibi daha iyi prognostik özelliklere sahip tümör sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır.[10,17-19]

YAŞAM BEKLENTİSİ, YANDAŞ HASTALIKLAR VE FONKSİYONEL DURUM

Yaşam beklentisi, yandaş hastalıklar ve fonksiyonel durum, yaşlı meme kanseri hastalarında tedavi seçeneklerini belirlemek için değerlendirilen en önemli faktörlerdir. İlerleyen yaşla birlikte yaşam beklentisinde azalma, fizyolojik strese toleransın azalması, yandaş hastalıkların sıklığının artması, bilişsel bozulma ve sosyal destekte azalma meydana gelmektedir. Bu faktörlerin tümü kanser tedavisine toleransı azaltır, 65 yaşından büyük meme kanserli hastalarda on yıllık sağ kalımı etkiler.[20]

Ülkemizde 65, 70, 75, 80 ve 85 yaşındaki kadınlarda yaşam beklentisi sırasıyla 12, 9, 7, 4 ve 3,5 olarak tahmin edilmektedir. Bu yaşam beklentisi yandaş hastalıklar varlığında yarıya inmektedir.[21]

Kötü fonksiyonel durum artan mortalite oranının önemli ve güçlü göstergesidir. Son organ hasarlı diabet, steroid bağımlı KOAH, kardiyovasküler bozukluklar, mental aktivitedeki değişiklikler yaşam beklentisini önemli oranda sınırlamaktadır. Yapılan bir çalışmada yaşlılarda, 65 yaşından daha genç hastalara göre meme kanserine bağlı olmayan ölümlerin %20'ye %3 gibi bir oranla yüksek olması bu varsayımları desteklemektedir.[22] İleri evrelerde tanı konulan bu hastalara tedavi ilişkili toksisite de eklendiğinde meme kanserine bağlı ve meme kanseri dışı ölüm riski artmaktadır.[23-26] Satariano ve arkadaşları

tarafından yapılan çalışmada, 40-84 yaş arası meme kanserli, bir veya daha fazla yandaş hastalığı olan 936 olguda, yaş ve meme kanserinin evresinden bağımsız olarak mortalitenin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.[23]

İleri yaştaki hastaları objektif ölçütlere göre değerlendiren önemli skorlama sistemleri bulunmaktadır. İçlerinde en kapsamlı olanı; fonksiyonel durum, yandaş hastalıklar, bilişsel fonksiyon, beslenme, psikolojik durum, sosyal destek ve aldığı ilaçları içeren Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)'dır. Yaşlı kanser hastalarında CGA yapılacak tedavi seçiminde önemlidir. Belirlenen sorunlar yapılacak tedavilerle optimal düzeye getirilir. Bu şekilde hastanede kalış süresi kısalır, tedaviye tolerans daha yüksek hale getirilerek sağkalım düzeltilebilir.[27] Bununla birlikte cerrahların büyük bir bölümü bu skorlama sistemlerini kullanmamaktadır. Cerrahiye uygunluk değerlendirmesinde de sıklıkla American Society of Anaesthesiology Classification (ASA)'u kullanırlar.[28]

YAŞLI KADINLARDA MEME KANSERİ İÇİN TOPLUM TARAMASI

Toplum tabanlı mamografik taramanın 50-70 yaş arasında etkili olduğu bilinmektedir.[29,30] Bazı çalışmalarda 70 yaş üzerindeki taramalarda meme kanser mortalitesinde bir azalma saptanamamıştır.[31] Ancak 70-75 yaş arası kadınlarda yapılan Alman çalışmasında taramanın üst sınırı olarak 75 yaşın uygun bulunduğu belirtilmektedir.[32] Farklı bir çalışmada 50-75 yaş arasında yapılan mamografik tarama ile meme kanserine bağlı ölümlerde %25-30'luk bir azalmanın bulunduğu gösterilmektedir.[33] Mamografinin seksen yaşın üzerinde bile sağ kalıma potansiyel faydasının olduğunu destekleyen çalışma da bulunmaktadır.[34] Amerikan Geriatri birliği, tarama mamografisinin 75 yaşına kadar yıllık veya iki yılda bir, 75 yaş ve üzerinde, yaşam beklentisi 4 yıl veya daha üzerinde olanlar için iki veya üç yılda bir yapılmasını önermektedir.[35] Uluslararası Geriatrik Onkoloji Birliği ise 70 yaş üzerinde tarama amaçlı mamografi yapılmasını destekleyen veya karşısında olan kanıtların bulunmadığını belirtmektedir. Bu nedenle kültürel farkların dikkate alınması gerekmektedir. İyi organize toplumlarda tarama mamografisinin 75 yaşın üzerinde de yapılabileceği, kararın bireye özgün alınmasının uygun olacağı düşünülmektedir.[36] Ülkemizde, henüz hiçbir yaş grubunda düzenli olarak yapılan toplum tabanlı mamografik tarama bulunmamaktadır.

ERKEN EVRE MEME KANSERİNİN TEDAVİSİ

Yaşlı hastalarda, gençlere göre, yandaş hastalıklar ve fonksiyonel durumdaki değişiklikler nedeniyle daha az agresif tedavi yöntemlerinin seçildiği görülmektedir.

Cerrahi Tedavi

Yaşlı kişilerde meme kanseri cerrahisi ile ilişkili mortalite %0-0,3 arasında değişmektedir.[11,37,38] Bu nedenle, meme kanseri tedavisi, tıbbi bir kontrendikasyon yoksa genç hastalarla farklılık göstermemektedir.

Buna karşın 65 yaşın üzerindeki meme kanserli hastaların %13-55'i meme kanseri ile ilişkili olmayan nedenlerden kaybedilmektedir.[23,39] Bu nedenle sınırlı yaşam beklentisi olan, düşkün ve çok yaşlı hastalarda cerrahi tedavi yapılmaksızın endokrin tedavi önerisi makul bir çözüm olarak önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda 70 yaş ve üzerindeki meme kanserli hastalarda tamoksifenle yapılan primer endokrin tedavi cerrahi tedavi ile karşılaştırılmıştır. Bu randomize çalışmaların meta-analizinde lokal kontrol ve progresyonsuz sağ kalım cerrahi grubunda daha iyi olmasına karşın toplam sağ kalımda her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.[40] Primer endokrin tedavi ve cerrahi tedaviyi karşılaştıran ESTEeM (Endocrine ± Surgical Therapy for Elderly women with Mammary cancer) çalışmasının bu konuda önemli bilgi vermesi beklenmektedir. ESTEeM çalışmasında 75 yaş ve üzerindeki primer opere edilebilir östrojen reseptör (ER) pozitif meme kanserli hastalar randomize edildi. Bir gruba aromataz inhibitörleri (Primer Endokrin Tedavi), diğer gruba cerrahi tedavi ve adjuvan aromataz inhibitörü verilerek iki grup karşılaştırılması planlandı. Bu çalışmada lokal kontrol, sağ kalım, yaşam kalitesi, hasta tercihleri ve fiyat-yarar analizinin araştırılması planlandı. Çalışma sonlandığında bir çok sorunun cevabının kanıt düzeyi yüksek olarak verilebileceği düşünülmektedir.[41]

Yaşlı meme kanserli hastalarda da genç meme kanserinde olduğu gibi, standart cerrahi ve adjuvan tedavilerin yapılması gerekmektedir. Tedavi yönteminin seçiminde genel sağlık durumu, tümörün evresi, biyolojisi, hastanın sosyal imkanları ve tercihi önem kazanmaktadır.

Sınırlı yaşam beklentisi olan, yandaş hastalıklara sahip, ileri yaştaki hastalar, ayrı bir alt grup olarak düşünülüp tedavinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

Meme Cerrahisi

Günümüzde, erken evre meme kanserinde, meme koruyucu cerrahi (MKC) ve radyoterapi standart tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Diğer seçenek ise mastektomi olarak uygulanmaktadır. Her iki yöntemde hastalıksız ve toplam sağ kalım benzer olmasına karşın yerel yineleme MKC'de anlamlı olarak daha yüksektir.[36] Bazı çalışmalar MKC sonrası daha düşük oranlarda lokal yineleme için yaşın önemli bir faktör olduğunu belirtmektedir.[42-48] Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi yapılan 65 yaş altındaki hastalarda 10 yıllık lokal yineleme oranı %13 bulunurken, 65 yaş üzeri hastalarda %4 olarak bulunmuştur.[49] "The Early Breast Cancer Trialists Group" 42 000 meme kanserli kadını içeren çalışmasında MKC ve radyo-

terapi sonrası 5 yıllık lokal yinelemeyi 50 yaşın altında %11, 70 yaş ve üzerinde %3 olarak saptamışlardır.[50] Yapılan çalışmalarda yaşlı hastaların meme cerrahisini düşük mortalite ile iyi bir şekilde tolere edebildiği gösterilmiştir.[12,45-48] Yaşlı hastalarda genel anestezi sonrası algılama ve zihinsel fonksiyonlarda kısa süreli bir azalma yaşanabilir. Bu ameliyatlar genel anestezi dışındaki yüksek torasik epidural, interkostal sinir bloğu, paravertebral blok ve lokal anestezi kullanılarak yapılabilir.[51] Yaşlı, erken evre meme kanserlerinin büyük bir bölümü MKC'ye uygundur. Büyük randomize çalışmalarda 70 yaş ve üzerindeki hastalar çalışma kapsamına alınmadığı için yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak daha küçük çalışmalarda MKC sonrası yaşam kalitesinin daha iyi olduğu ve yaşlı hastaların çoğunun bu tedaviyi tercih ettiği belirtilmektedir.[52,53] Ayrıca mastektomiden daha küçük, komplikasyon oranı çok daha az ve kısa sürede lokal anestezi ile yapılabilen bir cerrahi girişimdir.

Mastektomi endikasyonu, hasta isteği, büyük tümör, multisentrik tümörler, radyoterapi için kontrendikasyon veya radyoterapi olanağı bulunmaması, sosyal desteğin yeterli olmaması, MKC ile uygun kozmetik sonuç sağlanamayacak hastalar olarak özetlenebilir.

Aksilla Cerrahisi

İleri yaş meme kanserli klinik olarak aksilla negatif hastalarda, aksiller girişimin yapılmamasının toplam sağ kalımı etkilemediği, T1 tümörlerde 15 yıllık takipte yerel yinelemenin %4 gibi düşük oranlarda olduğu belirtilmektedir.[54] Yine farklı bir çalışmada aksiler diseksiyon yapılmayan 499 hastada beş ve 10 yıllık aksiller yineleme %4,4 ve %5,9 bulunmuştur.[55] Tekrar eden yerel hastalığın da cerrahi veya radyoterapi ile kontrol edilebileceği bilinmektedir. Randomize bir çalışmada klinik olarak aksilla negatif 60 yaş ve üzeri hastalarda 6,5 yıllık takip sonucunda aksiller diseksiyon yapılan ve yapılmayan gruplar arasında hastalıksız ve toplam sağ kalım arasında fark bulunmamıştır.[56] Klinik olarak aksilla negatif, ER pozitif küçük tümöre sahip hastalarda aksiller yineleme nadir olarak görülmektedir.[54] Bu nedenle bu hasta grubunda aksiller girişimden kaçınılabileceği belirtilmektedir.

Günümüzde klinik olarak aksilla negatif T1 ve T2 tümörlerde daha az invaziv bir işlem olan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılması önerilmektedir. Lokal anestezi ile yapılabilmesi de yaşlı hasta grubu için avantaj sağlamaktadır.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu, klinik olarak aksilla pozitif veya SLNB'si pozitif hastalar ve yüksek riskli tümörlerde yapılması önerilmektedir.

Aksilla da yoğun tutulum olduğunda ER negatif hastalarda neoadjuvan kemoterapi, ER pozitif hastalarda ise neoadjuvan hormonoterapi önerilmektedir.

RADYOTERAPİ

Genel sağlık durumu iyi yaşlı kadınlarda, tüm memenin ve lumpektomi kavitesinin özel (Boost) ışınlandığı standart meme radyoterapisi, MKC'nin ayrılmaz bir parçası olarak uygulanmaktadır.[57] Meme koruyucu cerrahi sonrası yapılan radyoterapinin lokal yineleme riskini azalttığı, ancak genel sağ kalımı etkilemediği yapılan prospektif randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Randomize çalışmalardaki üst yaş sınırı genellikle 70'le sınırlandırılmıştır. Bu nedenle 70 yaşın üzerindeki hastalarla ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışma bulunmamaktadır.

"The Early Breast Cancer Trialists Group"'un 42000 erken evre meme kanserli hastaları içeren meta-analizinde radyoterapinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada MKC sonrası 5 yıllık lokal yineleme oranı, 50 yaşın altında %33, 70 yaşın üzerinde %13, radyoterapi eklenen hastalarda ise %11 ve %3 olarak bulunmuştur. Radyoterapinin 50 yaşın altında %22, 70 yaşın üzerinde ise %10 oranında lokal yineleme oranlarında azalma sağladığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, lokal yinelemenin genç hastalara göre daha az görüldüğü, radyoterapinin lokal kontrolü sağlamada önemli bir tedavi yöntemi olduğu saptanmıştır.[50] Lokal eksizyon yapılıp tamoksifen verilen iki çalışmada da lokal yineleme yaklaşık %10 olarak bulunmuştur.[58,59] Çalışmalar, radyoterapi için yaşın sınırlayıcı bir faktör olmadığını, radyoterapinin ileri yaş grubunda da etkili olduğunu göstermektedir.[60]

Hormon reseptör pozitif yaşlı meme kanserli kadınlarda MKC sonrası adjuvan endokrin tedavinin yeterli olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan retrospektif çalışmalarda, lokal yineleme oranları, 2-10 yılda %5-10 arasında değişmektedir. Ölümler daha çok meme kanseri dışındaki nedenlerden olmaktadır.[58,59,61-63] Bu nedenle düşük riskli yaşlı hastalarda radyoterapiden kaçınılabileceği belirtilmektedir.[43-48,61,64]

Veronesi ve arkadaşlarının çalışmasında da 2,5 cm'den küçük tümörlü, 65 yaş üzerindeki kadranektomi yapılan kadınlarda, dokuz yıllık izlem sonucunda lokal yinelemenin %4,4, radyoterapi eklendiğinde ise %4 olarak bulunması bu görüşü desteklemektedir.[65]

The Cancer and Leukemia Group-B tarafından yapılan çalışmada 70 yaşından büyük, Evre I ER pozitif meme kanserli kadınlarda, bir gruba MKC yapılmış ve tamoksifen verilmiş, diğer gruba radyoterapi eklenmiştir. Beş yıllık lokal yineleme oranları radyoterapi verilmeyen grupta %4, radyoterapi verilen grupta ise %1 olarak bulunmuştur. Uzak metastaz, meme kanserine bağlı ölüm oranları arasında fark saptanmamıştır.[66] "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)" verilerinden 70 yaş ve üzerindeki hastalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir.[61] Bu çalışmalar erken evre hormon reseptör pozitif hastalarda, yerel bölgesel kontrolün endokrin tedavi ile sağlanabileceğini göstermektedir.

Mastektomi sonrası radyoterapi 70 yaş altındaki ileri evrelerdeki hastalarda yerel ve bölgesel yinelemeleri azaltıp, meme kanserinden ölüm riskini düşürmektedir. Ancak yaşlı hastalarda mastektomi sonrası radyoterapinin etkinliğini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Truong ve ark. tarafından yapılan çalışmada 70 yaş ve üzerinde 5 cm'den büyük tümöre sahip, ve/veya 4 nod ve üzerinde tutulumu olan hastalarda yerel ve bölgesel yineleme %30 olarak bulunmuştur.[67]

SEER verilerinden 1992-1999 yılları arasında, invaziv meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılan 70 yaş ve üzerindeki 11594 kadında radyoterapinin etkisi araştırılmıştır.[68] Ortalama 6.5 yıl izlem sonucunda yüksek riskli hasta grubunda (T3/T4 ve/veya N2/N3) önemli sağ kalım avantajı sağladığı belirlenmiştir. Düşük (T1/T2 N0) ve orta (T1/T2 N1) risk grubunda ise sağ kalım avantajı saptanmamıştır.

Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise 70 yaşın üzerinde T3 tümör ve/veya dört veya daha fazla nodal tutulum olan hastalarda, mastektomi sonrası radyoterapi yapılarak, beş yıl izlendiğinde lokal ve bölgesel yineleme %16 iken yapılmayanlarda bu oran %28 olarak bulunmuştur.[69] Postmenapozal yüksek riskli kadınlarda yapılan kontrollü randomize çalışmada mastektomi sonrası radyoterapi, tamoksifen ve yalnız tamoksifen grupları oluşturulmuştur.[70] Radyoterapi verilen hastalarda yerel bölgesel yineleme riskinde %27'lik azalma, hastalıksız sağ kalımda %12 artma, ve %9 toplam sağ kalım avantajı bulunmuştur. Sağ kalım avantajının beş yıldan sonra belirginleştiği kaydedilmiştir. Bu noktada yaşlı hastalarda yaşam beklentisi önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak; MKC sonrası radyoterapi lokal yineleme riskini azaltmaktadır. İleri yaş, reseptör pozitif düşük riskli hastalarda lokal yineleme oranı düşüktür. Radyoterapi planı yaparken hastanın şartları dikkatle değerlendirilmeli, lokal yineleme riski ile karşılaştırılmalıdır.

T3/T4 tümör, dört veya daha fazla aksiler lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli tümörlerde postmastektomi radyoterapinin yerel bölgesel kontrolün yanında genel sağ kalıma da katkısı olduğu düşünülmektedir. Yaşam beklentisi beş yıldan daha az olanlarda sadece lokal kontrolün sağlanmasında katkı sağlayacaktır.

TEDAVİ-ÖZET

Sonuç olarak; genel sağlık durumu iyi yaşlı kadınlarda meme kanseri için standart tedavi en uygun tedavi seçeneğidir. Bu konu detaylarıyla ilgili bölümlerde anlatılmıştır.

Yandaş hastalıklar, sınırlı yaşam beklentisi, genel sağlık durumu nedeniyle standart tedaviye uygun olmayan hastalar için, Reed ve arkadaşlarının kılavuzundan yararlanılarak hazırlanan aşağıdaki kılavuz izlenebilir (Şekil 45-1).[4] Bu şemada tanımlanamayan hastalarda tedavi yöntemlerinin aile ve hastayla açık şekilde tartışılarak bireyselleştirilmesi gerekmektedir.

ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ

Adjuvan Endokrin Tedavi

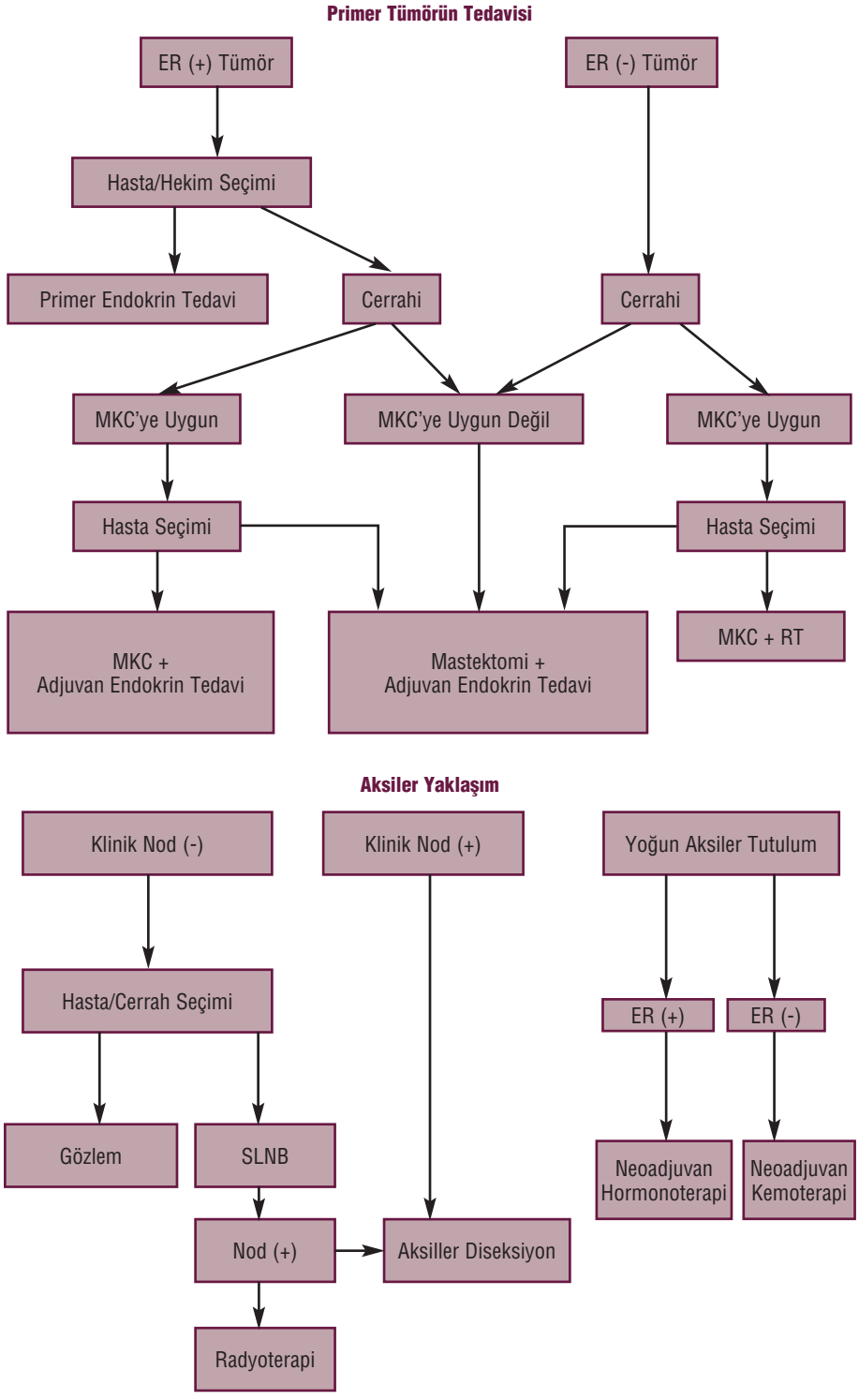
Postmenopozal meme kanseri olgularında sıklıkla hormona duyarlı bir patern söz konusudur. Olguların %80'e yakınında hormon reseptörleri pozitif bulunur. Gençlere göre ileri yaşta kemoterapi faydası daha az olmaktadır. Hastalıksız ve genel sağ kalım üzerine endokrin tedavinin katkısının daha fazla olduğu bilinmektedir.

Geleneksel endokrin tedavide ilk akla gelen ajan tamoksifen'dir. *Early Breast Cancer Clinical Trialist Collaborative Group* (EBCCTCG) tarafından yapılan analizlerde adjuvant tamoksifen tedavisinin, mortalite hızını %30 civarında azalttığı gösterilmiştir.[71] Tamoksifen tedavisinin etkinliği yaştan bağımsızdır. Tamoksifen tedavisine bağlı gelişebilecek en önemli yan etkiler tromboembolik fenomen ve endometriyal karsinomdur. Bu yan etkiler ile karşılaşma sıklığı ileri yaştaki hastalarda, gençlere göre daha fazladır.[72-74] Tamoksifen tedavisi tercih edilirken, ilaç ilişkili toksisiteler hastanın mevcut tıbbi öyküsü göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Yetmiş yaş üstü reseptör pozitif meme kanserli hastalarda yapılan primer endokrin tedavi bu bölümün ilgili kısmında anlatılmıştır.

Son on yıl içerisinde postmenopozal erken evre ER pozitif meme kanserli olgularda, adjuvan endokrin tedavi stratejilerinde önemli gelişmeler ortaya çıkmıştır. Bu konudaki en önemli farklılık, tamoksifen tedavisiyle karşılaştırıldığında, aromataz inhibitörlerinin (Anastrazol, Letrozol, Ekzemestan) klinik etkinlik bakımından üstün olduklarının gösterilmesidir.[75] Aromataz inhibitörleri lokal, bölgesel, uzak yineleme ve karşı memede kanser gelişme riskini daha etkili olarak kontrol edebilmektedir.[76-78] Tamoksifen ile karşılaştırıldıklarında klinik etkinlik farkının yanı sıra, toksisite profilinin de daha iyi olduğunu göstermektedir. Ancak yeni ajanlara ait özgün yan etkiler arasında kas ağrıları, osteoartiküler ağrılar, osteoporoz riskinde ve patolojik kemik kırığı insidansında artış dikkati çekmektedir.[76] İleri yaşlarda kas iskelet sistemi hastalıklarında bilinen yüksek insidans düşünüldüğünde, adjuvant aromataz inhibitörü tedavisi planlanırken bu önemli antitenin mutlaka iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Kemik mineral dansitometrisi ile bazal ölçümlerin yapılması, varsa osteoporoz tedavisinin eş zamanlı başlatılması doğru yaklaşım olacaktır.

Yaşlı hastalarda adjuvan endokrin tedavi yaklaşımlarını genel olarak özetlemek gerekirse, üç farklı tedavi stratejisinden bahsetmek doğru olacaktır: Hastanın klinikopatolojik özellikleri, tıbbi öyküsü değerlendirildikten sonra, baştan tamoksifen tedavisi seçilebilir. Bunun dışında, günümüzde en sık tercih ettiğimiz seçenek olan baştan aromataz inhibitörü tedavisi ile başlayıp 5 yıl devam edilebilir. Son olarak, ardışık endokrin tedavi seçeneği denenebilir (ilk iki yıl tamoksifen, son üç yıl aromataz inhibitörü).



Şekil 45-1: Yandaş hastalığı, sınırlı yaşam beklentisi, genel sağlık durumu nedeniyle izlenecek kılavuz[4] (M.W.R. Reed'den yaralanılarak hazırlanmıştır).

Bu alternatifler arasından hangisini seçmemiz gerektiğine, hastanın kişisel özelliklerine bakarak karar vermek en doğru yaklaşımdır.

Adjuvan Kemoterapi

Günümüzde, erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi uygulamalarıyla önemli oranda artan sağ kalım avantajı sağlanmaktadır. Özellikle genç hastalarda, hormon reseptörü negatif olgularda kemoterapi faydası tartışılmaz bir konudur. Ancak postmenopozal, hormona duyarlı meme kanseri olgularında adjuvant kemoterapinin faydası, gençlerle karşılaştırıldığında daha azdır.[71] Buna karşın hormon reseptörü negatif hastalarda ise kemoterapi uygulaması vazgeçilmezdir.

Sitotoksik ajanlarla tedavinin en önemli dezavantajı sağlam doku ve hücreleri de etkilemesidir. Yetmiş yaş ve üzeri hastalarda kemoterapi toksisitesi daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Kemoterapi seçimi çok dikkatli yapılmalı, yaşam kalitesi ve toksik ölüme eğilim rasyonel bir şekilde değerlendirilmelidir. Yapılan bir klinik çalışmada 65 yaş üstündeki meme kanserli hastalarda kemoterapi ilişkili mortalite hızı %1.5 olarak bulunmuştur.[79] Ancak daha yüksek oranların dökümante edildiği çalışmalar da mevcuttur. Altmış beş yaş üstü hastalarda özellikle eşlik eden ciddi organ disfonksiyonlarının varlığı, kanser dışı üç yıllık ölüm oranlarını 4-20 kat artırdığı gösterilmiştir.[23] Bu olgularda antineoplastik tedaviye bağlı meme kanseri-spesifik mortalite azalmasının önemi kalmamaktadır. MD Anderson Kanser Merkezi'nde yapılan gözlemsel bir çalışmada sadece diabetes mellitus'un varlığının bile kemoterapi toksisitelerinde ciddi artışa yol açtığı gösterilmiştir.[80] Hastanede yatış gerektiren kemoterapi toksisitesi olasılığının %48, febril nötropeni riskinin de %43 arttığı ortaya konmuştur. Meme kanserine bağlı mortalite hızının kemoterapi uygulaması ve diabetik hasta olmak nedeniyle %35 artmış olduğu, yine bu çalışmada dikkati çeken çok önemli bir gözlemdir.

Yaşlı meme kanseri olgularında adjuvan kemoterapi özellikle hormon reseptörü negatif ve/veya nod pozitif olgularda tercih edilmelidir. Hormon reseptörü pozitif, nod negatif hastalarda sadece adjuvant endokrin tedavi yeterli olabilir. Ancak yüksek "grade"li, nod pozitif, HER2/neu gen amplifikasyonu gösteren kötü prognostik özelliklere sahip hastalarda kemoterapi ve sonrasında endokrin tedavi daha akılcı bir seçim olacaktır. Tedavi planı yapılırken, sadece yaşı değil, performansı ve genel sağlık durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek yineleme riskine sahip olgularda gençlerde olduğu gibi, etkin kemoterapi rejimleri tercih edilmelidir.

Nod negatif, hormon reseptörü negatif yaşlı hastalarda dört siklus doksorubisin, siklofosfamid (AC: *adriamycin, cyclophosphamide*) ya da altı siklus siklofosfamid, metotreksat, 5 florourasil (CMF: cyclophosphamide, methotrexate, 5 FU) tercih edilebilir. AC rejiminde yer alan doksorubisin bir antrasiklin grubu antineoplastik ajandır. En önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Tedavi öncesi hastaların kardiyak performansları mutlaka değerlendirilmeli, yüksek riskli olgularda antrasiklinlerden kaçınılmalıdır. Etkinlik bakımından 4 siklus AC, 6 siklus CMF ile eşittir. Fakat son yıllarda elde edilen kanıtlara göre, antrasiklin yerine taksan grubu ilaçlarla oldukça iyi sonuçlar alındığı görülmüştür. Dört siklus AC ile dört siklus dosetaksel, siklofosfamid (TC: taxotere, cyclophosphamide) karşılaştırıldığında TC kolunun gerek etkinlik gerekse emniyetlilik bakımından daha faydalı olduğu anlaşılmıştır.[81] Bu nedenle günümüzde adjuvan kemoterapi endikasyonu olan ve genel performansı iyi olup, tedaviyi tolere edebileceği düşünülen yaşlı erken evre meme kanseri olgularında TC etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olarak kullanılmaktadır.

Nod pozitif lokal ileri evre yaşlı meme kanserli olgularda, hormon reseptöründen bağımsız olarak, hastanın organ fonksiyonları ve performansı elverişli ise, gençlerde olduğu gibi taksan (dosetaksel, paklitaksel) ve antrasiklin (doksorubisin, epirubisin) içeren kombinasyon kemoterapileri, ardışık uygulama şeklinde verilebilir (dört siklüs AC, sonra dört siklüs dosetaksel/paklitaksel). Eğer hasta uzun süreli kemoterapiyi tolere edemeyecek durumda ise, yukarda bahsedilen dört siklüs AC ya da dört siklüs TC tedavisi uygulanabilir. Ancak hasta kemoterapiyi tolere edemeyecek klinik özelliklere sahip ve kanser dışı ölüm olasılığı daha yüksek ise, hormon reseptörü pozitif olgularda sadece adjuvan endokrin tedavi seçilebilir. Hormon reseptörü negatif ve kemoterapi toksisitesinin fazla olacağı düşünülen olgularda ise herhangi bir adjuvan tedavinin seçilmemesi en doğru yaklaşım olacaktır.

HER2/neu (c-erbB-2) gen amplifikasyonu tüm meme kanserleri içinde %20-30 olasılıkla artmıştır. Tümör hücresinin agresif bir karakter kazanmasına yardımcı olur. Yapılan bir çalışmada, 70 yaş ve üzerinde evre I ve II meme kanserli hastalarda HER2 ekspresyonu yüksek olan hastalarda beş yılık yineleme %30, HER2 negatif hastalarda %3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada HER 2 ekspresyonu yüksek hastalarda meme kanseri ile ilişkili sağ kalımın %86, HER 2 ekspresyonu düşük hastalarda %98 olarak gösterilmiştir.[82] Yapılan çok merkezli çalışmalarda HER2/neu gen amplifikasyonunun belirgin olduğu meme kanseri olgularında kemoterapiye trastuzumab'ın eklenmesiyle, yineleme riskinde %50 daha fazla azalma olduğu saptanmıştır.[83] Günümüzde HER2/neu pozitif erken evre meme kanserlerinde standart yaklaşım, adjuvan trastuzumab kullanılmasıdır.

Trastuzumab etkin olduğu kadar önemli bir komplikasyon riski taşımaktadır. Kardiyotoksik olan bu ilacın antrasiklinlerle birlikte kullanımı bu riski önemli ölçüde artırmaktadır. Yaşlı hastalarda tedavi planı yapılırken risk/yarar değerlendirmesi önem taşımaktadır. Yaşlı has-

talarda kardiyovasküler hastalıkların sıklığının artmış olması, kompanse ve klinik olarak aşikar olmayan kardiyak disfonksiyonların varlığı nedeniyle yaşlı meme kanserli olgularda adjuvan trastuzumab endikasyonu koyarken, mutlaka iyi bir kardiyolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir. Trastuzumab kullanılmasının sakıncasının bulunmayacağı düşünülerek tedaviye başlanan hastalar da sık aralıklarla, dikkatli bir şekilde kardiyak disfonksiyon açısından izlenmelidir.

METASTATİK MEME KANSERLERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

İleri evre meme kanserinde tedavi amacı kür değildir. Temel hedef, yaşam kalitesini ileri derecede bozmadan, tolere edilebilecek, emniyetli ajanlarla semptom kontrolünü sağlamak ve yaşam süresini uzatmak olmalıdır.

Hormon reseptörü pozitif, yumuşak doku ya da kemik metastazlarıyla seyreden olgularda sadece endokrin tedavi (aromataz inhibitörleri, tamoksifen, fulvestrant, medroksiprogesteron) yeterli olabilir. Ancak, performansı iyi, hormona refrakter hastalarda, yaşam kalitesini bozan semptomatik progresyon ortaya çıktığında, endokrin tedaviye kemoterapi eklenebilir. Visseral metastazları olan hormon reseptörü pozitif yaşlı meme kanserli olgularda, hastalığa bağlı şiddetli semptomlar yoksa, sadece endokrin tedavi uygulaması yapılabilir.

Hormon reseptörü negatif olgularda tek seçenek kemoterapidir. Yaşlılarda dikkat edilmesi gereken parametreler yukarıda anlatılmıştır. Eğer hastanın durumu uygunsa öncelikle tek ajan kemoterapileri ya da ardışık tek ajan tedavileri seçilebilir. Kombinasyon tedavilerinin toleransı çok düşük olup, yaşamsal tehdit oluşturacak toksisite görülme sıklığı yüksektir. Tek ajan tedavisi olarak tercih edilebilecek ilaçlar arasında antrasiklinler, taksanlar (özellikle haftalık uygulamaları), gemsitabin, lipozomal doksorubisin, kapesitabin, vinorelbin sayılabilir.

Metastatik hastalarda, sitotoksik tedavi beklenen sağ kalımı etkilemeyecekse, ya da toksisite nedeniyle ölüm riski yüksekse, antineoplastik tedavi kullanılmamalı, destek tedavi yöntemleriyle uygun palyatif bakım gerçekleştirilmelidir.

İleri yaş metastatik hastalıkta temel amaç, yaşam kalitesini iyileştirmek, klinik kötüleşmeye yol açan temel semptomları ve ruhsal zedelenmeyi minimalize etmektir.

KAYNAKLAR

1. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59:225-249.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al: Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54:8-29.
3. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER*Stat database: Incidence-SEER 12 Regs Public-Use, Nov 2002 Sub (1973-2000). National Cancer Institute,DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2003, based on the November 2002 submission. http://www.seer.cancer.gov
4. Reed MWR. Audisioy RA, Wyld L. The Role of Surgery in the Treatment of Older Women with Breast Cancer. Clinical Oncology 2009; 21: 103-10.
5. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol 2003;21:3580-3587.
6. Goodwin, JS, Hunt, WC, Samet, JM. Determinants of cancer therapy in elderly patients. Cancer 1993; 72:594-601.
7. Herbsman H, Feldman J, Seldera J, Gardner B, Alfonso AE. Survival following breast cancer surgery in elderly. Cancer 1981; 47: 2358-2363.
8. Masetti R, Antinori A, Terribile D, Marra A, Granone P, Magistrelli P, et al. Breast cancer in women 70 years of age or older. J Clin Oncol 1996; 13: 2722-2730.
9. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer aging women: a population- based study of contrasts in stage, surgery and survival. Cancer 1989; 63: 976-981.
10. Diab, SG, Elledge, RM, Clark, GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92:550-556.
11. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleini M, Zurrida S, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopasual patients. Cancer 2004; 101:1302-1310.
12. Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Diéras V, Jouve M, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. Breast 2004; 13:369-375.
13. Rodrigues NA, Dillon D, Carter D, Parisot N, Haffty BG. Differences in the pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. Cancer 2003; 97:1393-1403.
14. Wyld L, Garg DK, Brown H, Reed MWR. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. Br J Cancer 2004;90 (8):1486–1491.
15. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden. PloS Med 2006;3 (3):e25.
16. Wyld L, Reed MW. The need for targeted research into breast cancer in the elderly. BJS 2003;90:388–399.
17. Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, Esaki Y, Sawabe M, Arai T et al. Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. Histopathology 2003; 42:120-127.
18. Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: a clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. Hum Pathol 1989; 20:758-764.
19. Anderson, WF, Pfeiffer, RM, Dores, GM, Sherman, ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1899-1905.
20. Goodwin, JS, Hunt, WC, Samet, JM. Determinants of cancer therapy in elderly patients. Cancer 1993; 72:594-601.

21. Kocaman T. Bulunulan yaşa göre hayatta kalma İhtimalleri. ekutup.dpt.gov.tr/planlama/42nciyil/kocamant.pd.f 157-164
22. Fish, EB, Chapman, JA, Link, MA. Competing causes of death for primary breast cancer. Ann Surg Oncol 1998; 5:368-375.
23. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. Ann Intern Med 1994; 120:104-110.
24. Satariano WA. Comorbidity and functional status in older women with breast cancer: implications for screening, treatment, and prognosis. J Gerontol 1992; 47 Spec No:24.
25. Satariano WA. Aging, comorbidity, and breast cancer survival: an epidemiologic view. Adv Exp Med Biol 1993; 330:1-11.
26. Vaeth, PA, Satariano, WA, Ragland, DR. Limiting comorbid conditions and breast cancer stage at diagnosis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000; 55:M593.
27. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, von Minckwitz G, Brain E, Goldhirsch A, et al. Breast cancer in the elderly. J Clin Oncol 2007; 25:1882-1890.
28. Audisio RA, Osman N, Audisio MM, Montalto F. How do we manage breast cancer in the elderly patients? A survey among members of the British association of Surgical Oncologists, (BASO). Crit Rev Oncol/Haematol 2004;52:135–141.
29. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137: 347–360.
30. Vainio H, Bianchini F: Breast cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention, volume 7. Lyon: IARC Press, 2002.
31. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term eff ects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002; 359: 909–919.
32. Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruijn AE, Verbeek AL, et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. Int J Cancer 2006; 118: 2020–2025.
33. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 1995; 273 (2):149-54.
34. Galit W, Green MS, Lital KB. Routine screening mammography in women older than 74 years: a review of the available data. Maturitas 2007; 57: 109–119.
35. American Geriatrics Society Clinical Practice Commitee. AGSposition Statement: breast cancer screening older women. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 842-44.
36. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol. 2007 Dec;8 (12):1101-115.
37. Gennari R, Rotmensz N, Perego E, dos SG, Veronesi U. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. Surg Oncol 2004; 13: 193–196.
38. Audisio RA. The surgical risk of elderly patients with cancer. Surg Oncol 2004; 13: 169–173.
39. Mor V, Masterson-Allen S, Goldberg RJ, Cummings FJ, Glicksman AS, FretWell MD: Relationship between age at diagnosis and treatments received by cancer patients. J Am Geriat Soc 1985; 33:585-589.
40. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: cochrane review. Br J Cancer 2007;96:1025-1029.
41. Reed MW, Wyld L, Ellis P, Bliss J, Leonard R; ACTION and ESTEeM Trial Management Groups. Breast cancer in older women: trials and tribulations. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2009 Mar;21 (2):99-102.
42. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast—long-term results of 3 randomized trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 1995; 31A: 1574–1579.
43. The Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 1990; 82: 277–282.
44. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ, et al. Randomized clinical trial to assess the eff ectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 683–689.
45. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1659–1664.
46. Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage-I breast cancer—5-year results of a randomized trial. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 717–722.
47. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1999; 17: 2326–2333.
48. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med 1993; 328: 1587–1591.
49. Merchant TE, McCormick B, Yahalom J, Borgen P. The influence of older age on breast cancer treatment decisions and outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 ;34 (3):565-570.
50. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366: 2087–3106.
51. Wyld L, Reed M. The role of surgery in the management of older women with breast cancer. Eur J Cancer. 2007 Oct;43 (15):2253-2263.
52. De Haes JCJM, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. Eur J Cancer 2003; 39: 945–951.
53. Sandison AJP, Gold DM, Wright P, Jones PA. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. Br J Surg 1996; 83: 994–996.
54. Martelli G, Miceli R, Costa A, Coradini D, Zurrida S, Piromalli D, et al. Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: fifteen-year results of a prospective study. Cancer 2008; 112:481-488.
55. Martelli G, Miceli R, De Palo G, Coradini D, Salvadori B, Zucali R, Galante E, Marubini E. Is axillary lymph node dissection necessary in elderly patients with breast carcinoma

who have a clinically uninvolved axilla? Cancer. 2003; 97:1156-1163.
56. International Breast Cancer Study Group, Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. J Clin Oncol 2006 Jan 20;24 (3):337-44.
57. Vinh-Hung, V, Verschraegen, C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst 2004; 96:115-121.
58. Dünser M, Häussler B, Fuchs H, Margreiter R. Tumorectomy plus tamoxifen for the treatment of breast cancer in the elderly. Eur J Surg Oncol. 1993 Dec;19 (6):529-531.
59. Sader C, Ingram D, Hastrich D. Management of breast cancer in the elderly by complete local excision and tamoxifen alone. Aust N Z J Surg. 1999 Nov;69 (11):790-793.
60. Deutsch M. Radiotherapy after lumpectomy for breast cancer in very old women. Am J Clin Oncol 2002; 25:48-49.
61. Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2006 May 17;98 (10):681-90.
62. Martelli G, DePalo G, Rossi N, Coradini D, Boracchi P, Galante E, et al. Long-term follow-up of elderly patients with operable breast cancer treated with surgery without axillary dissection plus adjuvant tamoxifen. Br J Cancer 1995; 72:1251-1255.
63. Geiger AM, Thwin SS, Lash TL, Buist DS, Prout MN, Wei F, et al. Recurrences and second primary breast cancers in older women with initial early-stage disease. Cancer 2007; 109:966-974.
64. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B,, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004; 351: 971–977.
65. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann Oncol 2001; 12: 997–1003.
66. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004; 351:971-977.
67. Truong PT, Lee J, Kader HA, Speers CH, Olivotto IA. Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy. Eur J Cancer 2005; 41:1267-1277.
68. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, Galusha DH, Gross CP, et al. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24:4901-4907.
69. Lee JC, Truong PT, Kader HA, Speers CH, Olivotto IA. Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high-risk breast cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005; 17: 623–629.
70. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999; 353: 1641–1648.
71. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Eff ects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–717.
72. Silliman RA, Guadagnoli E, Rakowski W, Landrum MB, Lash TL, Wolf R, et al. Adjuvant tamoxifen prescription in women 65 years and older with primary breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20:2680-2688.
73. Blackman SB, Lash TL, Fink AK, Ganz PA, Silliman RA. Advanced age and adjuvant tamoxifen prescription in early-stage breast carcinoma patients. Cancer 2002; 95:2465-2472.
74. Malek K, Fink AK, Thwin SS, Gurwitz J, Ganz PA, Silliman RA. The relationship among physicians' specialty, perceptions of the risks and benefits of adjuvant tamoxifen therapy, and its recommendation in older patients with breast cancer. Med Care 2004; 42:700-706.
75. Witherby SM, Muss HB. Special issues related to breast cancer adjuvant therapy in older women. Breast 2005 Dec;14 (6):600-11.
76. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365:60-62.
77. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349:1793-1802.
78. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350:1081-1092.
79. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D, et al; Cancer and Leukemia Group B. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA 2005; 293:1073-81.
80. Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2009 May 1;27 (13):2170-2176.
81. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol 2006; 1;24 (34):5381-5387.
82. Poltinnikov IM, Rudoler SB, Tymofyeyev Y, Kennedy J, Anne PR, Curran WJ Jr. Impact of Her-2 Neu overexpression on outcome of elderly women treated with wide local excision and breast irradiation for early stage breast cancer: an exploratory analysis. Am J Clin Oncol. 2006; 29:71-79.
83. Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, Bell R. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. Oncologist. 2006;11 Suppl 1:4-12.

Bölüm 46 Bilateral Meme Kanseri

Dr. Mustafa Tireli

TANIMLAMA

Bir memesinde kanser gelişen bir kadında diğer memesinde de kanser gelişme olasılığı 2-6 kat artar.[1,2] Meme kanserli bir kişide karşı memede yeni bir meme kanseri gelişme riski, her yıl için %0,5-0,8 oranındadır.[3,4] Diğer memede ortaya çıkan kanserler, senkron ve metakron olmak üzere iki ayrı grup olarak incelenmektedir. Bir memede kanser tanısı konduktan sonra 3-6 ay içinde diğer memede saptanan kanser, **senkron kanser** diye tanımlanmaktadır.Ancak pek çok araştırıcı[3,5,6] meme kanseri tanısı konmasından sonraki ilk 6 ay içinde karşı memede yeni bir kanser gelişmesini senkron meme kanseri olarak tanımlamalarına karşılık; bazı araştırıcılar[7-9] bu ara süreyi 3ay; diğerleri[1] 12 ay olarak kabul etmektedirler. **Metakron kanser** ise, senkron kanser için kabul edilen süreden sonraki zaman içinde, bir diğer ifadeyle, hastanın yaşadığı süre boyunca ortaya çıkan kanser olarak tarif edilmektedir.[1-3,5-9]

SIKLIK

Araştırıcılar arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte, senkron kanser görülme sıklığı %0,3-4,8;[1,3,6-11] metakron kanser gelişme olasılığını ise %1,5-10[1,6,8,9,11] oranları arasında bildirilmektedir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Karşı memede kanser gelişmesinde etkili olduğu öne sürülen birçok faktörden sözedilmektedir. Aile öyküsü, ilk meme kanseri tanısının genç yaşta (40 yaş altı) konulması, premenopoz, invaziv lobüler kanser tipi, ilk meme kanserinin multisentrik oluşu, ilk kanser tedavisi için göğüse radyasyon uygulanması, BRCA 1 ve 2 pozitifliği öne sürülen başlıca risk faktörleridir.[1,5,10,12,13,19] Ancak öne sürülen bu risk faktörleri üzerinde de tartışmalar sürüp gitmektedir. Örneğin, ailede kanser bulunma öyküsünü senkron veya metakron kanserli olgularının %20-26'sında pozitif buldukları için önemli sayanlara[7,10,13] karşılık; bazı yazarlar aile öyküsünü risk faktörü olarak görmemektedirler.[2,14] Aynı şekilde ilk meme kanseri tedavisi amacıyla göğüse uygulanan radyoterapinin bir risk faktörü olmadığı da ileri sürülmüştür.[15,16] Bir diğer tartışılan risk faktörü de, ilk meme kanserinde lobüler histolojinin (invaziv yada insitu) bulunmasıdır. İnvaziv veya insitu lobüler kanserin küçümsenemeyecek bir oranda bilateralite riski taşıdığını pek çok yazar açıkça ifade etmektedir.[7,13,16-18] Lobüler histoloji bulunmasını risk faktörü olarak görmeyenlerde vardır.[15] Bir diğer önemli risk faktörü de BRCA 1-2 geni pozitifliğidir. Bu gen pozitifliği bulunan hastalarda karşı memede kanser gelişme oranının %30-60 arasında olduğu ileri sürülmektedir.[19,20]

PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Senkron ve metakron meme kanserlerinin bazı özellikleri primer tümörden farklı olabilir. Daha da önemlisi, araştırıcıların bu konuda yaptıkları araştırma sonuçları arasında göz ardı edilemeyecek farklılıkların bulunmasıdır.

Intra ve ark.,[7] 143 senkron meme kanserli hastanın tümör özelliklerini primer tümörünkilerle karşılaştırmışlardır. İnvaziv tümör histolojisi, mültisentrite, aksiler lenf nodu tutulumu, Her-2 ekspresyonu, menapoz durumu yönlerinden arada bir farklılık bulunmamasına karşılık, tümör çapının senkron kanserlerde daha küçük, östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliğinin senkron tümörlerde anlamlı derecede daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Gong ve ark.,[5] 14 senkron ve 27 metakron kanserin özelliklerini hastadaki primer meme kanserininkilerle karşılaştırmışlardır. Araştırıcılar,histopatolojik tip yönünden senkron tümörlerin %93; metakron tümörün %59 oranında primer tümörle uyum gösterdiğini bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunduğunu saptadılar.Araştırıcılar ayrıca,tümör evresinin, östrojen-progesteron reseptörü pozitifliğinin, Erb-2 ekspresyonunun da senkron tümörlerde,metakrona göre, daha yüksek oranda primer tümörle uyumlu olduğunu tespit etmişlerdir.

Renz ve ark.,[10] 42 senkron tümörün özelliklerini primer tümörle karşılaştırdı ve İnsitu (lobüler veya duktal) tümör tipinin senkron tümörlerde daha yüksek oranda bulunduğunu; tümörün memedeki yerleşim yerinin benzer olduğunu; senkron tümörlerde çapın primer tümörünkinden daha küçük olduğunu; östrojen-progesteron reseptörü pozitifliğinin, Her-2 ekspresyonunun ise primer tümörde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Newman ve ark.[12] 70 hastadaki memedeki ilk kanserle daha sonra karşı memede oluşan kanserin özelliklerini gözden geçirdiler. Histopatolojik tip,tümör grade, lenfovasküler invazyon, hormon reseptör pozitifliği, Ki-67 ve Her-2 pozitifliği yönlerinden bir fark bulamadılar. Ancak diğer memede gelişen tümörlerin çapının daha küçük ve tümörün daha sık oranda multisentrik olduğunu da tespit ettiler.

Irvine ve ark.,[3] 128 unilateral meme kanseri ile 68 senkron meme kanserinin bulgularını karşılaştırdıklarında, yaş, menepoz durumu, tümör çapı, tümörün histolojik tipi, aksiler lenf nodu tutulumu yönünden bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Karşı memede senkron veya metakron kanser gelişmesi tam olarak açıklanamamaktadır. Senkron veya metakron bir tümörün pek çok özelliği yukarıda ifade edildiği gibi, primer tümörünkine benzemektedir. Bu bulgulara ve bazı genetik çalışma verilerine dayanarak, aynı hormonal uyarılar varlığında, aynı genetik yetmezlik ortamında ve daha pek çoğunu bilemediğimiz karsinojenik faktörlerin etkisiyle karşı memede kanser gelişebileceği ileri sürülmektedir. Primer meme kanseri ile sekonder kanserin özellikleri arasındaki farklılıkların, kanserin klonal evoluasyonu sırasında meydana gelen değişikliklerin sonucu olduğu da belirtilmektedir.[7,10]

TANI

Pekçok hastada mamografi ve ultrasonografi bulgularıyla karşı memedeki kitle gösterilebilir. Bu kitleden ince iğne biyopsisi veya tru-cat biyopsi ile örnek alınarak patolojik tanı konabilir. Karşı memede bir kitle oluşumu ile kendini gösteren tümörlerde ultrasonografinin doğruluk oranının mamografiden daha yüksek olduğu,[21,22] mikrokalsifikasyon bulgularıyla kendini gösteren olgularda (özellikle insutu tümörler) ise mamografinin daha değerli olduğundan söz edilmiştir.[21-23] Ozaki ve ark.,[23] 14'ü senkron, 10'u metakron kanserli hastanın 20'sinde mamografi ve ultrasonografi ile patolojik bir bulgu saptayabildiklerini, kalan 4 hastada tanıya meme MR'ı ile ulaştıklarını bildirmişlerdir.

Mikrokalsifikasyon, ele gelmeyen kitle bulgularına sahip hastalarda, tel ile işaretleme, vakum biyopsisi, Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) gibi yöntemlerden yararlanılarak, patolojik yerden doku örneklemesi yapılabilir, elde edilen dokunun patolojik incelemesiyle kesin tanıya ulaşılabilinir. Bu tür tekniklerin kullanıldığı hastalarda ilk seansta lezyonun cerrahi sınır güvenliği sağlanarak çıkarılmasına özen gösterilmelidir.

Son zamanlarda, tanıda meme magnetik rezonans (MR) incelenmesinin önemi üzerinde durulmaktadır.[10,21,23,24] Meme MR'ı ile, mamografi ve ultrasonografi ile ortaya çıkarılamamış senkron kanserlerin kolayca tanınabildiği ileri sürülmüştür. Meme kanserli bir hastanın karşı memesindeki olayın mamografik ve ultrasonografik incelemeyle açıklığa kavuşturulamadığı hallerde, MR tetkikine başvurulmalıdır. Renz ve ark.,[10] 42 senkron tümörlü hastanın 20'sinde mamografi ve ultrason bulgularıyla; 22 hastada ise yalnızca MR verileriyle tanıya gidebilmişlerdir. Araştırıcılar, MR ile tanı konan hastalardaki senkron tümör çapının, klasik yöntemle (mamografi, ultrason) gösterilebilen tümörlerinkinden anlamlı farklılıkta, daha küçük olduğunu da bildirmişlerdir. Meme MR incelemesinin kontrlateral memede tümörü göstermede sensitivitesinin %90-100; spesifitesinin %88-94 olduğundan da söz edilmektedir.[10,21,24]

TEDAVİ

Senkron veya metakron meme tümörü saptanan hastada cerrahi tedavi yöntemi, tümörün memedeki yerleşim yerine, büyüklüğüne, meme-tümör oranına, hastanın yaşı ve talebine, aksiler lenf nodlarına yayılım bulunup bulunmamasına göre seçilir. Kontrlateral tümörlerin daha agresif seyredeceği düşünülerek geçmiş yıllarda daha agresif bir tutum sergilenmiştir. Pekçok cerrahta mastektomi yapılması yönünde bir eğilim vardı. Ancak son yıllarda yayımlanan sonuçlar gösterdi ki, meme koruyucu cerrahi de mastektomi kadar iyi sonuç sağlamaktadır.[3,9] Meme kanserli hastaların bilinçli bir izleme alınması ve ultrasonmamografi bulguları kuşkulu vakalarda MR'a başvurulmasıyla, karşı memede gelişen tümörler erkenden yani küçük çapa ulaştıklarında yakalanabilmekte ve bu durum meme koruyucu cerrahi uygulama olanağını arttırmaktadır. Hastalarda aksillayı değerlendirmek amacıyla sentinal lenf nodu örneklemesi işlemi yapılabilir. Cerrahi tedavi sonrası patolojik veriler göz önüne alınarak, kemoterapi,radyoterapi ve hormonoterapi uygulanabilir.

PROGNOZ

Senkron veya metakron kanserlerin prognozu ile ilgili olarak çok farklı görüşler bildirilmiştir. Bazı yayınlarda[1-3,8,11,12,17,25,26] senkron veya metakron kanserin prognozunun, ilk meme tümörününkinden daha kötü olduğundan söz edilmektedir. Buna karşılık diğer çalışmalarda,[3,6,9,27-31] senkron veya metakrom kanserlerin prognozunun tek taraflı meme kanserlerininkine benzer olduğu öne sürülmektedir. Ancak son yıllardaki bazı yayınla-

rın[3,6,9] sonuçlarını göz önüne aldığımızda, senkron veya metakron kanserlerin sürvi,lokal nüks,uzak metastaz yönünden, unilateral meme kanserinin sonuçlarına paralel olduğu açıkça görülmektedir. Bu çalışmalarda iyi sonuçlar elde edilmesinde, modern tanı yöntemlerinin kullanılmasının ve meme kanserli hastaların bilinçli bir proğram dahilinde izlenmesinin önemli bir etkisi olabilir. Bir diğer çelişkili sonuç da bazı çalışmalarda senkron, bazı yayınlarda da metakron kanserlerin prognozunun unilateral meme kanserinden daha kötü olduğunun rapor edilmesidir.[1,2,8,25,26] Bu sonuçları tatminkar bir şekilde açıklayacak bilgi de ne yazıkki bulunmamaktadır. Uzun yıllar izlenmiş hastaları içeren bazı yayınların sonuçları sürvi konusunda bir fikir verebilir. Koilias ve ark.,[2] 16 yıl izledikleri hastalarında senkron kanserlerin yaşam süresinin, metakron ve tek taraflı meme kanserlerinden anlamlı farklılıkta, daha kısa olduğunu saptamışlardır. Irvine ve ark.,[3] hastalıksız sağ kalımın 5 ve 10 yıl sonunda senkron ve tek taraflı meme kanserleri arasında eşit olduğunu rapor etmiştir. Takahashi ve ark.,[6] hastalıksız sağ kalım yönünden 5. ve 10. Yıl sonunda, senkron, metakron ve tek taraflı meme kanserli hastalarında bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bunlara karşılık, Kuo ve ark.,[25] 15 yıl izlem sonunda, senkron ve tek taraflı meme kanserlerinin genel sürvisinin benzer olmasına karşılık, metakron kanserlerin yaşam süresinin, senkron ve tek taraflı meme kanserli hastalara göre, anlamlı derecede, kısa olduğunu rapor etmişlerdir. Hartman ve ark.,[8] 1970-2000 yılları arasında İsveçte tedavi edilmiş 123757 meme kanserli hastayı izlemişler ve 6550 olguda karşı meme de yeni bir kanser (1893 senkron, 4657 metakron) geliştiğini saptamışlardır. Bütün hastaların izlemi sonucunda, ilk 5 yıl içinde senkron ve metakron kanserlerin sürvisinin, ünilateral kanserli hastalarınkinden daha kötü olduğu tespit edilmiştir. 10. yıldan sonra oluşan metakron kanserin sürvisinin tek taraflı kanserinkine eşit olduğu da görülmüştür. 3 yıl ve daha uzun bir zaman diliminden sonra ortaya çıkan metakron meme kanserli hastaların daha iyi bir prognoza sahip oldukları başka araştırıcılar[1,2,6,8,25] tarafından da zikredilmiştir.

SONUÇ

Bir memesinde kanser gelişen bir hastanın diğer memesinde yaşadığı müddetçe kanser gelişme riski vardır. İlk meme kanserinden sonra hastaların düzenli bir şekilde izlenmesiyle karşı memede gelişecek yeni bir tümör, günümüzde yararlandığımız modern görüntülenme yöntemleriyle, erkenden saptanabilir ve meme koruyucu cerrahi yöntemleriyle başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma.Risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. Cancer 2000; 88:2739-2750.
2. Kollias J, Ellis IO, Eiston CW, Blamey RW. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. World J Surg 2001; 25: 117-1124.
3. Irvine T, Allen DS, Gillet C, Hamed H, Fentiman IS. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer. Br J Surg 2009; 96: 376-380.
4. Heston KM, Peoples GE, Singletary SE, Feig BW, Ross MI,Ames FC, et al. Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral breast cancer.Ann Surg Oncol 1999; 6: 102-108.
5. Gong SJ, Rha SY, Jeung HC, Roh JK, Yang WI, Chung HC.Bilateral breast cancer:Differential diagnosis using histological and biological parameters. Jpn J Clin Oncol 2007; 37:487-492.
6. Takahashi H, Watanebe K, Takahashi M, Taguchi K, Sasaki F, Todo S. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: A comparative study with unilateral breast cancer. Breast Cancer 2005; 12: 196-202.
7. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua MG, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. Cancer 2004; 101:905-912.
8. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adalfsson J, Bergh J, Adami HO, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:4210-4216.
9. Yamauchi C, Mitsumori M, Nagata Y, Kokubo M, Inamoto T, Mise K, et al. Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer: Result and consideration of radiation technique. Breast Cancer 2005; 12: 135-139.
10. Renz DM, Böttcher J, Baltzer PA, Dietzel M, Vag T, Gajda M, etal. The contralateral synchronous breast carcinoma: a comparison of histology,and magnetic resonance imaging characteristics with the primary index cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 120: 449-459.
11. Zhang T, Zhang BN. Bilateral primary breast cancer: a report of 217 cases. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2004; 26: 756-758.
12. Newman LA, Sahin AA, Bondy ML, Mirza NO, Vlastos GS, Whitman GJ,et al. A case control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. Cancer 2001; 91:1845-1853.
13. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Sharmsa F, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in-situ analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J clin Oncol 2005; 23: 5534-5541.
14. Matsuo K, Fukutomi T,Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Tsuda H. Histological grade,p 53, Her-2, and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma.Breast Cancer 2002; 9:127-133.
15. Cook LS, White E, Schwartz SM, McKnight B, Daling JR, Weiss NS. A population based study of contralateral breast cancer following a first primary breast cancer.Cancer Causes Control 1996; 7: 382-390.
16. Broet F, Rochefordiere A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand IC, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. J Clin Oncol 1995; 13:1578-1583.
17. Healey EA, Cook EF, Orav EJ, Schnitt SJ, Connoly JL, Harris JR. Contralateral breast cancer : clinical characteristics and impact on prognosis.J Clin Oncol 1993; 11:1545-1552.

18. Hunt KK, Newman LA, Copeland EM, Bland KI. The Breast, İn: Brunicardi CF, eds, Schwart's Principles of Surgery, ninth edition, New York, Mc Graw Hill Medical,2010, p: 423-474.
19. Szczepka JR, Hutka BU, Grzybowska E, Maka B, Nowicka E, Ragankiewicz AS, et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients.Ann Oncol 2004; 15:1373-1376.
20. Weitzel JN, Robson M, Pasini B, Manoukian S, Lyonned DS, Lynch HT, et al. A comparison of bilateral breast cancer in BRCA carriers.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14:1534-1538.
21. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Park BW,Kim SI, Oh KK. Bilateral synchronous breast cancer in an Asian population: mammographic and sonographic characteristics,detection methods, and staging. AJR 2008; 190:208-213.
22. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: bilateral whole breast US in the preoperative evaluation of patients. Radiology 2002; 224:569-576.
23. Ozaki S, Tuzaki M, Fukuma E, Kawano N, Suzuki T, Yamushiro N, et al. Bilateral breast MR imaging: is it superior to conventional methods fort he detection of contralateral breast cancer? Breast Cancer 2008; 15: 169-174.
24. Lehman CD, Gatsonis C, Kahl CK, Hendrick RE, Pisano ED,Hanna L, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. N Engl J Med 2007; 365:1295-1303.
25. Kuo WH, Yen AMF, Lee PH, Chen KM, Wang J, Chang KJ, et al. Cumulative survival in early-onset unilateral and bilateral breast cancer: an analysis of 1907 Taiwanese women. Br J Cancer 2009; 100: 563-570.
26. Jobsen JJ, Van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Synchronous bilateral breast cancer : prognostic value and incidence.Breast 2003; 12:83-88.
27. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie I, Prescott R, Bates T.The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilaterale tumours. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 388-391.
28. Mose S, Adamietz IA, Thilmann C, Saran F, Bernhard M, Pahnke R, Bottcher H. Bilateral breast carcinoma versus unilaterale disease review of 498 patients. Am J Clin Oncol 1997; 20:541-545.
29. Nomura Y, Tsutsui S, Murakami S, Takenaka Y. Prognostik impact of second cancer on the survival of early breast cancer patients. Int J Oncol 1993; 14; 1103-1109.
30. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitwort PW. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. J Am Coll Surg 1994; 178: 390-396.
31. Gajalakshmi CK, Shanna V, Hakama M. Survival from contralateral breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1999; 58:115-122.

Bölüm 47 Erkeklerde Meme Kanseri

Dr. Yamaç Erhan

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmasına karşın erkeklerde oldukça nadirdir ve tüm malignitelerin %1'inden azını oluşturur.[1] Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm meme kanseri olgularının %1'inden azını meydana getirirken erkeklerde kansere bağlı ölümün yaklaşık %0.1'inden sorumludur.[2-3] 2008'de, tahmini 1990 yeni erkek meme kanseri (EMK) olgusu eklenmiş olup, buna bağlı 450 ölüm görülmüştür.[4] EMK birçok özellikleriyle kadın meme kanserine (KMK) benzer ancak bazı tipik özellikleriyle farklılık gösterir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha sık görülürken Asya'da daha düşük oranlardadır.[5] EMK görülme oranı, Tanzanya ve Orta Afrika'da %6 ve daha yukarılardadır.[6] Ortalama görülme yaşı 67 olup KMKne göre ortalama olarak yaklaşık 5-10 yıl fazladır.[7] KMKnde olduğu gibi, EMK insidansında da geçen 25 yıl boyunca yaklaşık %26 civarında bir artış olmuştur.[7]

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Birçok risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 47-1).[8]

Bugünkü bilgilerimizle jinekomastinin EMK ile ilişkisi olduğuna dair ikna edici bir kanıt yoktur; ancak ortak hormonal risk faktörleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[9] BRCA1 ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir.[10] BRCA2 gen mutasyonu olan ailelerde artmış risk söz konusudur.[11] Ancak etkilenen erkeklerde bu gende mutasyonlar gösterilmiştir.[12] Mesleki olarak yüksek ısının etkisi altında kalanlarda artmış risk aşırı ısıyla oluşan testiküler harabiyete bağlı olabilir. Bu dolaşan androjen ve östrojen düzeylerinde değişime yol açar.[13] Özellikle çelik sanayi, değişik taşlama değirmenleri, makine onarımı ve otomobil sanayii çalışanları artmış risk altındadırlar. Ancak bu alanlarda çalışanlar sadece yüksek ısıyla değil beraberinde diğer potansiyel karsinojenler olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrojen oksitler, nitrosaminler vb. ile temas içinde olabildiklerinden, hangisinin buna yol açtığı konusunda karar verebilmek pek mümkün değildir.[13]

Diyette meyve ve sebze alımının EMK'ne karşı koruyucu olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur.[14,15] Alkol alımının özellikle hormon düzeylerine etkisiyle kanser gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir.[16] Bunun aksine herhangi bir ilişki göstermeyen çalışmalar da vardır.[17,18] Yüksek alkol tüketimi olanlarda değerlendirmedeki en büyük güçlük sonuçlar üzerindeki karaciğer sirozunun olası etkisidir. Özetle, diyetsel faktörler etkili olabilir ancak gelişime önemli bir etki yaptığına ait çok az kanıt olduğu gözükmektedir.

Tablo 47-1

Genetik: Meme kanseri gen (BRCA 2) mutasyonu, Klinefelter sendromu, ailesel meme kanseri öyküsü, Eskenazi Yahudileri, Cowden sendromu, diğerleri: PTEN supresör geni mutasyonu, hMLH1 mutasyonu
Endokrin: Östrojen fazlalığı: karaciğer hastalığı (siroz, alkolik karaciğer hastalığı, şistosomiazis)
Androjen eksikliği: prolaktinoma
Diğerleri: Göğüs duvarına iyonizan radyasyon uygulanması;
Testiküler nedenler: İnmemiş testis, konjenital inguinal herni, orşiektomi, kabakulak orşiti, infertilite;
Yaşam şekli: obezite, alkol, diyet;
Mesleki ve çevresel temaslar: ısıya maruz kalma, yüksek ortam ısısı, egsoz emisyonu, elektromanyetik alan radyasyonu (elektrik hattı çalışanları)

Klinik Özellikler

EMK'ndeki tipik özellik ağrısız, subareoler kitledir.[19] Daha az sıklıkla, üst dış kadranda kitleyle ortaya çıkabilir.[4] Çok az ve küçük meme dokusu bulunduğundan, meme başı çoğunlukla erken dönemde tutulur; retraksiyon %9, akıntı %6 ve ülserasyon %6 görülür.[9] Sol meme sağa göre daha sık tutulur; olguların %1'i bilateraldir. Kitle üzerindeki cilt veya altındaki kasa fiske olabilir. Ayırıcı tanıda jinekomasti (sağlıklı erkeklerin %30'unu etkiler), meme apsesi, memeye metastaz ve diğer meme kanseri olmayan primer tümörler (ör: sarkomlar) düşünülmelidir.[8]

Tanı ve Evreleme Yöntemleri

İlk adım mammografidir. Sensitivite ve spesifitesi (EMK için) sırayla %92 ve %90'dır.[20] Genellikle mammografi, malignite ve jinekomasti ayrımında başarılıdır. Malignite düşündüren mammografik özellikler kitlenin meme başına eksantrik olması ve spiküle sınırlara sahip olmasıdır.[21] Mikrokalsifikasyonlar erkekte daha az görülür. Yanlış-negatif sonuçlar olabilir ve bu nedenle memede kuşkulu herhangi bir kitle doku tanısı gerektirir. Bu kor biyopsi veya açık biyopsiyle mümkündür çünkü ince iğne aspirasyon biyopsisi (FNAB) kesin sonuç vermeyebilir.

Ultrasonografi (USG) yardımcı bir tanı yöntemi olarak yararlı olabilir ve nodal tutuluşa ait bilgi verebilir4. USGde, invaziv kanserler tipik olarak soliddir ve tüm solid lezyonlar biyopsi gerektirir. Erkekte tanısal değerlendirme ve evreleme çalışmaları aynen KMK'nde olduğu gibidir. İyi bir hikaye ve fizik muayene metastatik hastalık bulgu ve semptomları için yapılmalıdır. Hastalığın yaygınlığı laboratuvar değerlendirme, akciğer grafisi, kemik sintigrafisi ve abdominopelvik CT scan ile değerlendirilmelidir.[22] Meme ve aksillanın USG'si çoğunlukla yapılır.Çünkü USG yönlendirmeli FNAB preoperatif olarak nodal metastazı gösterirse sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) yapmaya gerek yoktur.[4] Evreleme Amercan Joint Committee on Cancer (AJCC) klasifikasyon sistemine göre yapılır. Bu sistem tümör çapı, nodal tutulum ve uzak metastazı esas alır.[23] Sadece erkek meme kanserinin %48'i evre I/II olarak saptanır. Kadınlarla kıyaslandığında, erkeklerde daha ileri evrede tanı konur.[9]

Histolojik Özellikler

KMK'ne ait hemen bütün histolojik alt tipler erkeklerde de bildirilmiştir. Sadece dağılım farklıdır. Yaklaşık %90'ı invaziv karsinomlardır.[24] Noninvaziv kanserlerin neredeyse tamamı duktal karsinoma in situ (DCIS)'dur. Lobuler karsinoma in situ oldukça nadirdir çünkü erkek memesinde terminal lobüller bulunmaz; sadece invaziv lobuler karsinom ile birlikte bildirilmiştir.[25] Erkeklerde DCIS kadınlardakinden farklılık gösterir ve yaklaşık olguların %75'ini papiller alt tip oluşturur.[26] Diğer nadir görülen alt tipler arasında medüller, tubuler, musinöz, skuamöz ve invaziv duktal karsinomun özel bir alt tipi mikropapiller karsinomlar sayılabilir.[24,27,28,29,30] İnflamatuvar karsinom ve Paget hastalığı erkek ve kadında benzer sıklıkta görülür.[24,29,31]

Östrojen (ER) ve progesteron reseptör (PR) ve Her2/neu durumu her hastada belirlenmelidir. EMK daha yüksek hormon reseptör (HR) ekspresyonu gösterir (%90 ER, %81 PR). Kadınlarda bu oran %60-70 (ER veya PR)'dir.[7] Her2/neu overekspresyonu erkeklerde kadınlara oranla daha azdır.[4] Kadınlardaki DNA microarray çalışmalarına dayandırılarak, meme kanserinin farklı klinik sonuca sahip ayrı moleküler alt tipleri luminal, Her2 over-ekspresyon gösteren, normal meme-benzeri ve bazal tip'dir.[32,33,34] Ge ve arkadaşları erkeklerdeki immünprofili 42 hastayı inceleyerek alt sınıflara ayırmışlar ve en sık görülen alt tipin luminal A (%83) ve luminal B (%17) olduğunu, bazal tip ve Her2 over-ekspresyon alt tiplerinin tanımlanmadığını bildirmişlerdir.[35] Luminal B alt tipli tümörler daha yüksek nükleer grade'e sahiptir.[8] Ancak az sayıda olgu bulunması ve kısa takip süresi sebebiyle EMK-nde immün alt tipler ve klinik davranış arasında bir ilgi saptamak olası değildir.

TEDAVİ

Erken Evre Hastalığın Tedavisi

Cerrahi Rezeksiyon ve Aksiler Lenf Nodu Diseksiyonu

Erkekde lokalize invaziv erken evre meme kanserinin tedavisi KMK tedavisiyle aynı ilkeleri içerir. Standart tedavi modifiye radikal mastektomi ve aksiler diseksiyon veya sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB)'dir.[36] Ancak yaygın göğüs duvar kası tutuluşunda radikal mastektomi yapılmalıdır. Meme koruyucu tedavi, kadınların aksine, küçük meme dokusu ve santral lokalizasyonlu tümörler nedeniyle düşünülmez. Aksiller lenf nodlarının diseksiyonu primer tedavinin önemli bir kısmını oluşturur. 397 olguluk bir seride aksiler diseksiyonsuz %13 hastada rejyonel nodal rekürrens gelişirken bu oran diseksiyon uygulananlarda %1,2'dir.[37] SLNB elde az miktarda veri olsa da başarılı olabilir; bu doğrultuda Amerikan Klinik Onkoloji Birliği'ne ait kılavuzlarda SLNB'sinin erkeklerde kullanımının uygun olacağı şeklinde görüş bildirilmiştir.[37]

Adjuvan Tedavi

EMK'nde adjuvan tedavi için öneriler çoğunlukla kadınlarda saptanan faydalar ve az sayıda retrospektif yayınlara dayandırılmıştır çünkü randomize kontrollu çalışmaların erkeklerde yapılabilmesi çok az sayıda olgu nedeniyle olanaksızdır.

Radyoterapi

EMK tedavisinde mastektomi sonrası radyoterapi endikasyonlarına ait veriler sınırlıdır. Genellikle meme başı ya da cilt tutulumu nedeniyle mastektomi sonrası radyoterapi ile tedavi önerilir.[18] Scott-Conner ve arkadaşlarına ait bir derlemede hem kadın hem EMK'nde aynı endikasyonlarla mastektomi sonrası radyoterapi uygulanabileceği bildirildi.[39] Kısaca, EMK'nde adjuvan radyoterapi pozitif lenf nodu varlığı, 5 cm'den büyük tümör veya sınır pozitifliğinde önerilmektedir.[22]

Hormon Tedavisi

Erkeklerde olguların çoğunluğunun hormon reseptör (HR) pozitif olması nedeniyle 5 yıllık adjuvan tamoksifen sıklıkla önerilir. Bu konuda yapılan randomize klinik çalışma yoktur ancak birkaç retrospektif çalışmada tamoxifenin etkinliği incelenmiştir.[40,41] Retrospektif karşılaştırmalarda adjuvan tamoksifen tedavisi ile rekürrens ve mortalitede azalma gösterilmiştir. Ancak erkekler kadınlara göre tamoksifene ait yan etkileri tolere etmekte daha çok zorlanırlar.[42] Tedavi bu yan etkiler nedeniyle %21 erkek hastada yarım kalır; bu oran kadınlarda %4-7'dir.[43] Anastrozol ve letrozol metastatik hastalıkta etkili olsalar da, aromataz inhibitörlerinin (Aİ) adjuvan uygulamadaki rolü erkeklerde sınırlıdır.[44]

Özetle, tolere edebilen HR pozitif erkek hastalarda 5 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisi önerilmektedir. Bugün için erkeklerde Aİ'nin adjuvan uygulamada önerilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır.

Kemoterapi

EMK'nde adjuvan kemoterapi için öneriler kadınlarda yapılan klinik çalışmalardan elde edilen yararlara dayandırılır. Bu konuda erkeklerde yayınlanan tek bir prospektif çalışma mevcuttur.[45] Retrospektif karşılaştırmalarda adjuvan kemoterapi ile rekürrens ve mortalitede azalma gösterilmiştir.[28,46] Tüm bu verilerin ışığında adjuvan kemoterapi için birçok klinisyen erkek ve bayan hastalarda benzer kriterleri kullanmaktadır. Lenf nodu pozitifliği veya 1 cm'den büyük tümör çapı ve aynı zamanda HR-negatif tümörler adjuvan kemoterapi için düşünülmelidir.[4] Her-2/neu ve p53 ekspresyonu kötü prognoz işareti olup daha agresif bir sistemik tedavi gerektirebilir. Seçilecek ajanlar kadınlardakiyle aynı olup nod negatif olgularda antrasiklin bazlı kemoterapi, nod pozitif olgularda ise genellikle antrasiklin ve taxanlardan oluşur.[4]

Trastuzumabın yararına ait herhangi bir veri mevcut değildir. Kadınlarda saptanabilen faydaları dikkate alınacak olursa Her2/neu pozitifliği, nod pozitif hastalık ve yüksek riskli nod negatif hastalık durumunda adjuvan trastuzumab tedavisi uygulanabilir.[9]

Kısaca, adjuvan kemoterapi orta veya yüksek riskli primer EMK'nde ve HR-negatif tümörlerde düşünülmelidir.

Lokal İleri Hastalığın Tedavisi

Erkek T3/T4 veya enflamatuvar meme kanseri olguları kadınlara benzer şekilde tedavi edilirler. İndüksiyon kemoterapisi ile başlanır ve sonrasında tümörleri operabl hale gelenler için cerrahi uygulanır. Bu olgularda cerrahi sonrasında radyoterapi ve HR-pozitif olanlarda adjuvan tamoksifen önerilir. Elde bildirilen herhangi bir veri olmasa da, EMK'nin özellikle endokrin duyarlılığı göz önüne alındığında, indüksiyon hormon tedavisinin birçok hastada kemoterapiye alternatif oluşturabilecek kadar ilginç bir seçenek olabileceği akılda bulundurulmalıdır.[8]

İleri Hastalığın Tedavisi

Metastatik meme kanserine yaklaşım erkek ve kadında aynı prensiplere dayanır. Yüksek insidansda HR-pozitif tümörler sebebiyle, hormonal tedavi metastatik EMK'nde sıklıkla ilk yaklaşımdır. HR-pozitif ileri EMK olgusunun %80'inden fazlası tamoksifene yanıt verir.[47] Hastalar metastatik hastalıkta halen HR-pozitif ise hormon tedavisi birinci basamak tedavi olarak, sistemik kemoterapi ise ikinci basamak tedavi olarak uygulanmalıdır.[4] Hormon tedavisi tamoksifen dışında medikal (progestinler, androjenler, steroidler, aminoglutethemid, luteinizan hormon-releasing hormon agonistleri (LH-RH) veya cerrahi (orşiektomi, adrenalektomi veya hipofizektomi) olabilir.[4] Ancak tamoksifen dışındaki medikal seçeneklerde yan etki insidansı daha yüksektir.[8] Aİ'lerinin ileri EMK'nde kullanılabilirliği konusu belirsizdir. Veriler anastrozolün erkeklerde östrojen seviyelerini kadınlara oranla daha az bir düzeyde düşürdüğünü ve bunun hipotalamo-hipofizer negatif feedback halkası sebebiyle testosteron seviyelerinde artışa yol açtığı yönündedir.[48] Bu düşünceden yola çıkarak anastrozol+leuprolide birlikte kombine edilerek metastatik HR-pozitif EMK'nde devam eden bir çalışmada kullanılmaktadır.[8] Fulvestrantın rolü belirsizdir. Sadece bir olgu sunumunda kısmi bir yanıt elde edilmiştir.[49]

Sistemik kemoterapi genellikle hızlı ilerleyen veya yaşamsal tehdit oluşturan visseral hastalığı olan HR-negatif erkek hastalarda endikedir. Bir diğer seçenek hormon tedavisine yanıt vermeyen hasta grubudur.[8]

Trastuzumab Her2/neu pozitif hastalıkta yararlı olabilir; ancak elde yeterli veri yoktur.

Prognoz

En önemli prognostik faktörler tümör çapı ve lenf nodu durumudur.[47] 2-5 cm tümör çapına sahip olanlar 2 cm'den daha küçük tümör çapı olanlara oranla %40 daha fazla ölüm riskine sahiptir; benzer bir şekilde lenf nodu pozitif olanlar lenf nodu negatif olanlara göre %50 daha fazla ölüm riskine sahiptir.[47] Aksillada pozitif lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşir.[50]

Geçmişte EMK'nin kadınlara oranla daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülürdü. Bugün için güncel yayınlarda tanı, evre ve grade'de yaşa göre dikkatli bir şekilde eşleştirilmiş olgularda erkeklerdeki prognoz kadınlardan daha kötü bulunmamıştır.[47,51] Kadınlarda olduğu gibi siyahlardaki EMK beyazlara göre daha kötü bir prognoz gösterir.[52]

HR-negatif ve yüksek tümör grade kötü prognoz göstergesi olsa bile, bunların hiçbiri bağımsız prognostik değere sahip değillerdir.[7,28,39] KMK'nde Her2 overekspres-

yonu kötü prognostik markerdır. HER2 amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu birçok çalışmada olumsuz prognozun göstergesidir.[53,54] HER2 overekspresyonunun erkeklerde kötü prognozun belirleyicisi olup olmadığı ise belirsizdir.

Kadınlarda tümör urokinaz tip plazminojen aktivatörleri (uPA) ve inhibitörlerinin (PAI-1 ve PAI-2) ekspresyonu meme kanserinde daha kısa bir yaşamın göstergesidir.[55] Erkeklerde buna ilişkin veriler çok kısıtlıdır. Sadece PAI-1 ekspresyonu bir çalışmada kötü prognostik gösterge olarak belirtilmiştir.[56]

BRCA2 ile birlikte olan erkek meme kanseri kötü bir prognoza sahiptir (BRCA2 mutasyonlu olgularda 5 yıl yaşam %28, mutasyon olmayanlarda %67dir).[57]

EMK'li olgularda sekonder primer kanser gelişme insidansı da artmıştır. Kontrlateral meme kanseri gelişme olasılığı kadınlara göre daha fazladır, ancak hastalığın prevalansı nedeniyle mutlak risk kadınlarda daha yüksektir; benzer şekilde melanom ve prostat kanseri de dahil olmak üzere diğer kanserlerin gelişme riski özellikle BRCA mutasyon taşıyıcısı olan EMKli olgularda daha fazladır.[58]

Birçok yönden kadın meme kanseriyle ortak özellikler taşısa da EMK farklı özelliklere sahiptir. İnsidans artsa da hala nadir görülen bu hastalık için prognozun ve ideal tedavinin belirlenmesinde daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225-49.
2. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. Eur J Cancer 1998; 34: 1341-7.
3. Donegan WL, Redlich PN. Breast cancer in men. Surg Clin North Am 1996; 76: 343-63.
4. Sabel MS. Breast cancer in special populations. In: Sabel MS, ed. Surgical Foundations: Essentials of Breast Surgery. 1st ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 323-333.
5. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14:20-6.
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Public-use data (1993-1997). Bethesda (MD): National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2000.
7. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. Cancer 2004; 101: 51-7.
8. Gomez-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereno Moyano M, Lopez Gomez M, Casado E. Male breast cancer. Cancer Treat Rev 2010, doi: 10.1016 / j. Ctrv.2010.02.002 (Epub ahead of print)
9. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. Lancet 2006; 367: 595-604.
10. Ottini L, Masala G, D'Amico C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. Cancer Res 2003; 63: 342-347.
11. Osorio A, Barroso A, Martinez B, Cebrian A, San Roman JM, Lobo F, et al. Molecular analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in 32 breast and/or ovarian cancer Spanish families. Br J Cancer 2000; 82: 1266-1270.
12. Struewing JP, Brody LC, Erdos MR, Kase RG, Giambarresi TR, Smith SA, et al. Detection of eight BRCA1 mutations in 10 breast/ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer. Am J Hum Genet 1995; 57: 1-7.
13. Cocco P, Figgs L, Dosemeci M, Hayes R, Linet MS, Hsing AW. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. Occup Environ Med 1998; 55: 599-604.
14. Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, Co Chien HT, Fraumeni JF Jr. Risk factors for male breast cancer (United States). Cancer Causes Control 1998; 9: 269-75.
15. Xu Z. A case-control study on male breast cancer. Chinese Public Health 1991; 10: 1-4.
16. Guenel P, Cyr D, Sabroe S, et al. Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. Cancer Causes Control 2004; 15: 571-80.
17. Rosenblatt KA, Thomas DB, Jimenez LM, et al. The relationship between diet and breast cancer in men (US). Cancer Causes Control 1999; 10: 107-13.
18. Weiderpass E, Ye W, Adami HO, Vainio H, Trichopoulos D, Nyren O. Breast cancer risk in male alcoholics in Sweden. Cancer Causes Control 2001; 12: 661-4.
19. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. Oncologist 2005; 10: 471-9.
20. Evans GF, Anthony T, Turnage RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. Am J Surg 2001; 181: 96-100.
21. Appelbaum AH, Evans GF, Levy KR, Amirkhan RH, Schumpert TD. Mammographic appearances of male breast disease. Radiographics 1999; 19: 559-68.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines available on line at www. nccn. org.
23. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628-36.
24. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stemhagen A, et al. Histologic subtypes and hormone receptors in breast cancer in men: a population-based study in 282 United States men. Cancer Causes Control 1993; 4: 143-51.
25. Erhan Y, Zekioğlu O, Erhan Y. Invasive lobular carcinoma of the male breast. Can J Surg 2006; 49: 365-6.
26. Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: a morphologic study of 84 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma-a preliminary report. Cancer 1998; 83: 2139-49.
27. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Banerjee S, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. The Breast 1996;5: 141-6.
28. Stierer M, Rosen H, Weitensfelder W, Hausmaninger H, Teleky B, Jakesz R, et al. Male breast cancer: Austrian experience. World J Surg 1995; 19:687-92; discussion 692-3.

29. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast: a multiinstitutional survey. Cancer 1998; 83: 498-509.
30. Erhan Y, Erhan Y, Zekioğlu O. Pure invasive micropapillary carcinoma of the male breast: report of a rare case. Can J Surg 2005; 48: 156-157.
31. Holleb AI, Freeman HP, Farrow JH. Cancer of the male breast. II. N Y State J Med 1968; 68: 656-63.
32. SorlieT, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 10869-74.
33. SorlieT, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 8418-23.
34. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 10393-8.
35. Ge Y, Sneige N, Eltorky MA, et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. Brit Cancer Res 2009; 11:R28.doi:10.1186/bcr2258.
36. Gough DB, Donohue JH, Evans MM, et al. A 50-year experience of male breast cancer: is outcome changing? Surg Oncol 1993; 2: 325-33.
37. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. Eur J Cancer 1995: 31A: 1960-4.
38. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 7703-20.
39. Scott-Conner CE, Hochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. Surgery 1999; 126: 775-80; discussion 780-1.
40. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. Cancer 1999; 85: 629-39.
41. Giordano SH, Perkins G, Garcia SM, et al. Male breast cancer: the M.D. Anderson experience with adjuvant therapy. Breast Cancer Res Treat 2003; 82: S42.
42. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebwohl DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. Cancer 1994; 74: 74-7.
43. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh, Lancet 1987;2: 171-5.
44. Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. J Surg Oncol 2005; 90: 26-30.
45. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. Am J Clin Oncol 1987; 10: 55-60.
46. Izquierdo MA, Alonso C, De Andres L, Ojeda B. Male breast cancer. Report of a series of 50 cases. Acta Oncol 1994; 33: 767-71.
47. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Intern Med 2002; 137: 678-687.
48. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen supression in males: metabolic effects. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2370-7.
49. Agrawal A, Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant in advanced males breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007; 101: 123.
50. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al. The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. Cancer 1993; 71: 154-61.
51. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? Breast Cancer Res Treat 2004; 83:77-86.
52. Crew KD, Neugut Al, Wang X, et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1089-98.
53. Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, et al. Male breast cancer: pathological and immunohistochemical features. Anticancer Res 1997; 17: 2335-8.
54. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, et al. Male breast carcinoma: correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-neu and p53 with treatment and survival. A study of 65 cases. Mod Pathol 2002; 15: 853-61.
55. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plazminojen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 116-28.
56. Meijer-van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, et al. Clinical relevance of biologic factors in male breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 68: 249-60.
57. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, Mackiewicz A. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. Clin Cancer Res 2003; 9: 4452-9.
58. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1330-2.

Bölüm 48 Gebelikte Meme Kanseri

Dr. Murat Kapkaç, Dr. Levent Yeniay

Gebelik sırasında birçok malign ve benign hastalık ortaya çıkabilmektedir. Meme kanseri görülme sıklığı, yaşla beraber artış göstermekle birlikte, doğurganlık çağındaki kadınlarda da azımsanamayacak bir oranda görülmektedir. Gebelik döneminde ortaya çıkan meme kanseri, gebelik süreci içerisinde vücutta oluşan fizyolojik değişiklikler ve sürece eşlik eden embriyonun varlığı nedeniyle özel yaklaşımlar gerektiren bir klinik durumu oluşturmaktadır. Bu hastaların tedavisinde amaç, gebe olmayan hastalarda elde edilen onkolojik sonuçlara ulaşmak ve bu süreçte fetuse zarar vermemektir.

Gebelikte ortaya çıkan bu tür bir patoloji, başta hasta, aile ve hekimler açısından zor bir tablo meydana getirmektedir. Tedavi yönetiminde mutlaka kanıta dayalı sonuçlar ve literatür bilgileri (retrospektif çalışmalar ya da olgu sunumları) yol gösterici olmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Gebelikte meme kanseri (GMK), gebeliğin başlangıcı ile emzirmenin bitmesi ya da postpartum birinci yıl içinde ortaya çıkan meme kanseri olarak tanımlanmaktadır.[1]

GMK'nin insidansı tüm meme kanserli hastalar değerlendirildiğinde %0,2-3,8 arasında iken doğurganlık çağındaki kadınlarda (<45 yaş) insidansı %7-14'e yükselmektedir.[2,3] Gebelikte görülen kanserler arasında ise serviks kanserlerinden sonra en sık ikinci kanser türü olduğu bildirilmektedir. Gebelikte görülme oranı 1/3000-3/10000'dir.[4,5] Ortalama görülme yaşı 32-34'dür. Meme kanserinin yaşla birlikte artan insidansı göz önüne alındığında, ilk gebeliğini 30 yaşın üzerinde yaşayan hastalarda meme kanseri insidansı, 20 yaş altındakilere göre 2-3 kat fazladır.[6] Kadınların son yıllarda gebe kalma yaşındaki yükselme hesaba katıldığında görülme sıklığında bir artış olması muhtemeldir.

Gebelik sırasında trimesterlere göre bakıldığında, görülme sıklığı yönünden bir farklılık saptanmamıştır. Ancak GMK daha yüksek oranda emzirme döneminde teşhis edilmektedir.[7]

PROGNOZ

İnsidans yüksek olmamasına rağmen GMK'nin prognoz olarak kötü olması hastalığın önemini arttırmaktadır. Tarihsel açıdan bakıldığında GMK'nin hızlı seyreden, kötü prognozlu ve tedavi edilemez derecede malign olduğuna ait yaygın bir kanaat mevcuttur. Ancak son 20 yılda yapılan çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri gebe olanlarda, olmayan hastalara benzer klinikopatolojik özellikler taşımakta ve aynı evredeki gebe olmayan hastalar ile benzer sağkalım sonuçları vermektedir.[5,8] Günümüzde artık bu yanılgının bu hastaların tanı aldıklarında daha ileri evrelerde olmalarından ve standart tedavilerin uygulanamamasından kaynaklandığı kesinlik kazanmıştır. Meme kanseri tansının geç konulması, gebe hastaların tanı aldıklarında daha büyük tümör boyutlarına ve lenf nodu metastazlarının artmasına dolayısı ile de evrenin yükselmesine yol açtığı gösterilmiştir.[9-11]

Tanıda gecikmenin en önemli sebebi, gebelikte meme dokusunda meydana gelen değişimlerdir. Laktasyonel değişiklikler oluşan dönemde, memede fizyolojik hipertrofi gelişerek büyüme görülür. Bu durum kitlelerin geç fark edilmesine ya da emzirmeye bağlı değişiklikler olarak yorumlanmasına neden olur.

Gebeliğin meme kanseri prognozunda olumsuz bir faktör olmadığı ve bu dönemde oluşan yüksek östrojen düzeyinin hastalığın seyrini hızlandırmadığı artık kabul edilmektedir.

PATOLOJİ

Gebe olmayan meme kanserli hastalara benzer şekilde bu hasta topluluğunda da invaziv duktal karsinom histolojisindeki tümörler daha sık görülmektedir. Tümör çapı aynı yaş grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında daha büyüktür. Lenfovasküler invazyon, yüksek derece ve hormon reseptör negatifliği gebe hastalarda daha sıktır.[12]

GMK'de hormon reseptör negatifliği gebe olmayan hastalara göre daha sıktır. Kötü prognozun sebepleri ara-

Tablo 48-1: Gebelikte Ortaya Çıkan Kitle, Ayırıcı Tanı

- İnvaziv karsinom
- Laktasyonel adenom
- Fibroadenom
- Kistik hastalık
- Lobüler hiperplazi
- Süt retansiyon kisti (Galaktosel)
- Apse
- Lipom
- Hamartom
- Lenfoma
- Sarkom
- Nöroma
- Tüberküloz

Resim 48-1

sında gösterilen bu durumun nedeni bilinmemektedir.[13] İleri sürülen en önemli teori; gebelik sırasında dolaşımda bulunan yüksek düzeydeki östrojen ve progesteron hormonlarının, dokulardaki tüm reseptör bölgelerini kapatmasına ikincil olarak meme dokusunda gelişen down-regülasyon'un reseptör bulunmamasına yol açtığıdır.[14] Human epidermal growth factor reseptör 2 (HER-2) pozitifliği gebe meme kanserli hastalarda daha yüksek oranda görülmektedir.[15]

TANI

Gebelikte karşılaşılan meme kitlelerinin %80'nin benign olduğu bilinmektedir. Tablo 48-1'de gebelikte görülen kitlelerin ayırıcı tanısında yer alan durumlar gösterilmiştir. Bu hastalarda da meme kanserinin ilk bulgusu genellikle ele gelen ağrısız bir kitledir. Bu semptom hastaların %90'ında başvuru nedenini oluşturur. İnfantın anne sütünü almamaya başladığı bir grup hastada ileriki dönemde meme kanseri tanısı almaktadır. Literatürde bahsedilen ancak gerçek sıklığı ve mekanizması ortaya konamayan bu duruma "süt reddetme" fenomeni denmektedir.[16]

Tanıda gecikmeye yol açmamak için gebeliğin başlangıcından itibaren dikkatli bir takip gerekmektedir. Gebelik başlangıcında her kadına ilk vizit sırasında genel muayeneye ek olarak meme muayenesinde yapılmalıdır. Takip sırasında 2-4 haftadan uzun sebat eden nodüler oluşumlara daha ileri incelemeler uygulanması şarttır.[9,17] Aynı şekilde meme cildinde oluşan değişikliklerde dikkate alınmalı ve meme kanserini dışlayacak incelenmeler uygulanmalıdır (Resim 48-1).

Meme başı akıntılarıda bazen meme kanserinin ilk bulgusu olabilmektedir. Özellikle üçüncü trimesterde intraduktal proliferasyon ve epitel dökülmelerine bağlı intraduktal papillomdakine benzer akıntılar gözlemlenebilir. Bu akıntıya travmanın da eklenmesi kanlı akıntıya sebep olabilir. Üçüncü trimesterde ortaya çıkan bu tür bulgular alarm semptom olarak kabul edilmeyebilir. Ancak akıntının doğumdan sonra 2 ay ve daha uzun sürmesi durumunda sitoloji uygulanmalıdır.

Mamografi ve Ultrasonografi

Fizyolojik değişiklikler geçiren meme dokusunda mamografi gibi tanısal yöntemlerin çeşitli korkularla uygulanmaması tanıda önemli gecikmelere yol açabilmektedir. Gerekli görülen durumlarda mamografi, karın bölgesine uygun koruma tedbirleri alınarak güvenle uygulanabilir. Yapılan ölçümlerde standart çift plan mamografide (ortalama doz 200-500 mrad) karın bölgesi korunduğunda fetüsün aldığı radyasyon dozunun 0,4 mrad'dan az olduğu saptanmıştır.[9] Bu doz, Uluslararası Radyolojik Korunma Komitesi'nin fetal malformasyon ve santral sinir sistemi anomalileri için belirlediği riskli doz olan 100 mrad'tın oldukça altındadır.[18] Mamografiye bağlı malformasyon bugüne kadar bildirilmemiştir. Mamografinin gebelik ve emzirme dönemindeki sensivite ve spesifitesine bakılacak olursa; %68-74 arasında olduğu görülmekedir.[10,19] Gebe olmayan kadınlarda bu oranın %80 düzeyinde olduğu göz önüne alındığında sensivitenin bir miktar düştüğü görülmektedir. Bu nedenle negatif mamografi sonuçları bu durum akılda tutularak değerlendirilmelidir.

Ultrasonogragrafi (USG), memenin mamografik olarak hiperdens olduğu <30 yaş hastalarda genellikle ilk sırada tercih edilen tanısal araçtır. İnvaziv olmaması ve kolay uygulanabilir olması yansıra fetal radyasyon riski olmaması nedeniyle gebe hastalarda kullanılmaya çok uygundur. Yapılan bir çalışmada palpabl kitlesi olan gebe hastalarda US'nin sensivitesi %93-98 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur.[20] Primer kitlenin dışında var olan ikincil odakların saptanmasında da etkili olan bu yöntemle aksiller lenf nodları da metastaz yönünden incelenebilir. Gebeliğe bağlı fizyolojik meme değişiklikleri mamografi ve ultrasonografide değişikliklere yol açar. Glandüler doku proliferasyonu ve yağ dokuda azalma ses geçirgenliğini azaltarak, görüntülerde karlanma efekti meydana getirir. Bu değişimlerin ultrasonografinin sensivitesini azalt-

lığı kadar değiştirmediğini de savunan yazarlar mevcuttur.[21] Ultrason gebe hastalarda tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi olmalı ve bu bulgulara göre diğer tetkikler planlanmalıdır. Ayrıca biyopsi işlemi sırasında ultrason rehberliği oldukça kullanışlıdır.

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme özellikle kontrast madde (gadolinium) kullanıldığında standart mamografiye göre daha yüksek sensivite göstermektedir. Ancak gadolinium gebelikte plasenta bariyerini geçtiği için kontrendikedir.[22]

Kemik metastazlarını değerlendirmek amacıyla yapılan kemik sintigrafilerinde fetuse zararlı olabilecek radyasyon riski taşımaktadır. Zorunlu durumlarda izotop olarak Tc-99 tercih edilmelidir. Tetkik sırasında hasta iyi hidrate edilmeli ve foley katater takılarak pelvis bölgesinde radyoizotop birikimi önlenmelidir.[23]

Karaciğer metastazı US veya MR ile değerlendirilmelidir. Bilgisayarlı tomografi gebelikte kontrendikedir.

Gebelik ve Emziren Kadında Meme Biyopsisi

Meme kitlelerinde tanısal süreçte radyolojik incelemelerden sonra gelen işlem biyopsilerdir. Tanısal amaçla yapılan biyopsilerde en az invaziv metodla başlamak gerekir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) bu anlamda ilk tercih edilen yöntemdir. Ancak gebe-emziren kadınlarda bu işlem çok dikkatli kullanılmalıdır. Memede oluşan histolojik (atipiye eşlik eden hiperplasti) değişiklikler özellikle deneyimli olmayan merkezlerde yanlış pozitif İİAB sonuçlarına neden olabilir. Sito-patolog'un önceden hastanın gebelik-laktasyon durumu konusunda uyarılması yanlış pozitif sonuç ihtimalini azaltacaktır. İİAB'de atipi görülen, klinik şüphenin devam ettiği ya da sonuç alınamayan hastalarda kor biyopsi ve açık biyopsi yöntemleri uygulanır. Kor biyopsi için vakum ya da tru-cut yöntemleri tercih edilebilir.

Açık biyopsi uygulanan hastalarda işlem artan vaskülarite nedeniyle kanamalı olabilir. Bir diğer önemli komplikasyon "süt fistülü" gelişmesidir. Hastalar bu konuda önceden bilgilendirilmelidir. Biyopsi öncesinde ve sonrasında emzirmeye ara verilmesi bu riski azaltmaktadır. Özellikle santral kadrana yönelik girişimlerde fistül riski daha büyüktür. Girişimin yapılacağı günün sabahı yumuşak biçimde sağılarak memenin boşalması sağlanmalıdır. Fistül gelişmiş ise emzirmeye bir süre ara verilerek drenajın azalması beklenmelidir. Uzamış fistüllerde bromokriptin uygulanabilir. Meme içinde biyopsi sonrası ölü boşluk olabildiğince az bırakılarak enfektif komplikasyon riski azaltılabilir.

Bir diğer önemli nokta, laktasyonda sık görülen meme apseleridir. İltihabi meme kanserleri apseye benzer klinik tablo ile ortaya çıkabileceğinden, apse drenajı sırasında mutlaka apse duvarından ve ciltten biyopsi alınması unutulmamalıdır.

TEDAVİ

Meme kanseri teşhisi konulan hastalarda gebeliğin derhal sonlandırılması gerektiği görüşü uzun yıllar savunulmuşsa da artık geçerliliğini yitirmiştir. Yapılan retrospektif çalışmalarda gebeliğin sonlandırılmasının hastanın sağkalımına olumlu katkı yapmadığı gösterilmiştir.[24,25] Abortus, ancak reseptörleri pozitif, ileri evre metastatik hastalığı olan veya kemoterapinin yüksek risk oluşturduğu gebeliğin ilk trimesterindeki hastalara önerilebilir.

Gebelikle ilişkili meme kanserinin tedavisinde amaç, gebe olmayan hastalarda da olduğu gibi öncelikle hastalığın lokal kontrolünü sağlamak ve sistemik metastazların önüne geçmektir. Tedavi planlamasında fetusta birey olarak kabul edilmeli ve buna yönelik koruyucu önlemler mutlaka yer almalıdır. Hastalığın evresi ve gebelik haftası tedaviye yön verirken göz önünde tutulması gereken önemli iki kriterdir. Her hasta için özel tedavi planlamaları yapılmalıdır. İçerisinde cerrah, medikal onkolog ve kadın doğum uzmanının bulunduğu multidisipliner bir ekip, tedaviyi koordineli şekilde uygulamalıdır. Genetik danışmanlık ve psikiyatrik destek her hastaya sunulmalıdır. Tedavi aşamalarında olası riskler hastaya ve ailesine anlatılmalı ve her aşamada onam istenmelidir.

Cerrahi

Cerrahi tedavi her trimesterde minimal fetal risk ile gebelere uygulanabilir. Modifiye radikal mastektomi bu anlamda rezektabl hastalarda standart operasyon yöntemi olarak eskiden beri kabul edilmektedir. Total mastektomi radyoterapinin doğum sonrasına ertelenemeyeceği hastalarda uygun bir seçenektir. Meme koruyucu ameliyatların daha çok 2. trimesterin sonları ve 3. trimesterde uygulanması mümkündür. Meme koruyucu ameliyatlar sonrasında radyoterapi gerekeceğinden tedavi planlamasında göz önünde tutulmalıdır.

Aksillanın değerlendirilmesinde, 1. ve 2. seviye lenf nodlarını içine alacak biçimde "aksiller disseksiyon" günümüzde de yapılan standart uygulamadır.

Gebelikte sentinel nod uygulaması, başlarda radyokolloid ve mavi boyanın olası fetal etkileri nedeniyle kontrendike kabul edilmiştir. Ancak günümüzde bu yöntemin gebelerde uygulanması sorgulanmaktadır. Mavi boya (isosülfan veya Patent Blue V) FDA'e göre C kategorisindedir (Hayvan çalışmalarında fetal toksisite gösterilmiş ancak insan çalışması bulunmayan ilaç) ve gebelikte kullanılması önerilmemektedir. Bu kategorideki ilaçların kullanımında kar-zarar değerlendirmesine göre yarar beklentisi daha yüksek ise kullanılabileceği bildirilmektedir. Literatürde bildirilen iki çalışmada mavi boya ile gebelik üzerine olumsuz etki bildirilmemiştir.

Radyokolloid (Tc 99-Sülfür Koloid) enjeksiyonuna bakıldığında ise, 500-600 μCi arasındaki minimal dozlar kullanıldığında gebelik yönünden sakınca bildirilmemiş-

tir.[9,26] Ancak bu bilginin kanıt düzeyi yüksek değildir. Gebe olmayan kadınlarda epigastrik bölge, umblikal ve hipogastrium bölgelerinde yapılan ölçümlerde radyasyon miktarı <50 μCi bulunmuştur. Enjeksiyonda uygulanan 0,5 mCi radyokolloid ile vücuda giren radyasyon dozu 250 μCi gibi oldukça düşük düzeydedir. Fetusun maruz kaldığı toplam radyasyon miktarı Amerikan Nükleer Düzenleme Komitesinin gebelik için riskli olarak belirlediği 0,5 rem düzeyini geçmemektedir. Bu açıdan lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi güvenli olarak kabul edilebilir.[27]

Sentinel lenf nodu yönteminin bu hastalarda kullanımında sorgulanan bir diğer düşüncede gebelikte lenfatik akımın fizyolojik değişikliklere bağlı değiştiği hipotezidir. Yöntemin yanlış negatif sonuçlar vereceğini ileri süren bu hipotez yapılan çalışmalarda doğrulanamamıştır.

Sonuç olarak aksiller disseksiyonun bir alternatifi olan sentinel lenf nodu biyopsisinin gebe ve emziren hastalarda uygulanmasıyla ilgili deneyim ve bilgi henüz sınırlıdır. Fetusun maruz kaldığı radyasyon doz kabul edilebilecek düzeyde düşüktür. Ancak sadece radyokolloid ile yapıldığında başarı oranı kombine yönteme kıyasla azlamkatadır. Hastalara detaylı bir değerlendirme sonrasında, iyi bilgilendirerek önerilebilir.

Sistemik Tedavi

Sistemik kemoterapi (KT) hem adjuvan hem de neoadjuvan tedavi olarak meme kanseri tedavisinde önemli bir role sahiptir. Özellikle ileri evre tümörü olan hastaların bu grupta sayıca çok olması neoadjuvan KT'nin önemini arttırmaktadır. Gebe hastalarda uygulanan KT rejimleri ile ilgili deneyim az olmakla beraber hematolojik malignitelerin eşlik ettiği hastalardan elde edilen veriler yol gösterici olmaktadır.

KT ilaçlarının büyük kısmı teratojenik ve mutajenik etkiye sahiptir. Kategori D (teratojenik etkisi kanıtlanmış ancak başka ilaçların kullanılamadığı durumlarda verilebilir) olarak FDA tarafından sınıflandırılan bu ilaçlara bağlı intrauterin ölümler bildirilmiştir. Ancak bu riskler önemli oranda ilk trimester dönemi için geçerlidir. Hatta ilk trimester dışında uygulandığında şaşırtıcı biçimde güvenlik profiline sahip kemoterapiler bildirilmiştir. İlk trimesterda KT'ye bağlı fetal malformasyon insidansı %20 civarındadır, normal gebeliklerde ise risk %3'tür.[28] İlaçların en teratojenik etkiye sahip olduğu dönem 5-10. gebelik haftalarıdır. Beyin ve gonadlar dışındaki organogenezis büyük oranda 13. haftadan sonra tamamlanır. Bu haftadan sonra KT'ye bağlı etkilerin azalması beklenir. Ayrıca KT'ye bağlı uzun dönemde çıkabilecek fertilite bozuklukları, resesif mutasyonları ve nörolojik gelişme gerilikleri ile yeterli veri şu anda bulunmamaktadır.

Glomerüler filtrasyon hızı, renal akım ve kreatinin klirensinde artma gibi gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler KT ilaçlarının farmakokinetiğini değiştirebilir. Amniyon sıvısında kemoterapötik ilaçların birikmesi sonucu toksik etki düzeyine ulaşabilmektedir. Sitotoksik ilaçların kanplasenta bariyerini geçebildiğine ait kanıt olmamakla birlikte bu konuda açıklanamamış geçişin olabileceğini de düşündürmektedir.

Bu konuda en büyük prospektif çalışma MD Anderson Kanser merkezinde yapılmıştır. İkinci ve 3. trimesterinde olan 24 gebe hastaya KT uygulanmıştır. 5-Fluorourasil, Doksurubisin ve Siklofosfamid (FAC rejimi) uygulanan bu hastaların sonuçları değerlendirildiğinde; doğum öncesi komplikasyonla karşılaşılmamış ve doğan bebeklerin apgar skorları, doğum ağırlıkları ve ilk muayeneleri normal bulunmuştur.[28] Antrasiklin içeren tedavilerin doza bağlı olmak üzere fetal kardiyotoksik etkileri olabilmektedir. Metotoraksat'ın düşük yapma riski yüksek olduğundan gebelerde kullanılmamalıdır. Taksanların gebelikle ilişkili meme kanserli hastalarda kullanımına ait birkaç olgu sunumu mevcuttur.[29] Ancak doz yoğun rejimde antrasiklinler ile kombine edildiklerinde güvenlik profili konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

KT dozları ayarlanırken güncel yaklaşım vücüt yüzeyi yerine kilonun esas alınması şeklindedir. Yine doz belirlenirken gebede artan plazma volümünü, artan hepatorenal fonksiyonları yanısıra azalan albümin konsantrasyonu, gastrik motilite amniyotik sıvıya ait 3.boşluk hesaba katılmalıdır. Beklenen doğum tarihinin 3-4 hafta öncesinden KT kesilerek doğumda oluşabilecek enfeksiyon ve pansitopeniye bağlı hemoraji riski azaltılmalıdır.[9,30]

Tedavi kürleri sırasında emzirmeye KT ilaçlarının süte yüksek konsantrasyonda geçebildiğinden ara verilmelidir.

Kısaca trastuzumab tedavisine değinilecek olursa; bu ilacın bilinen toksik etkileri bulunmamaktadır. Ancak eldeki veriler kısıtlıdır. Literatürde bildirilen 6 olgunun beşinde oligohidroamniyoz bildirilmiştir.[31] Oldukça nadir görülebilecek böyle bir durumda amniyon sıvısının ve fetal gelişimin yakın monitörizasyonu yapılmalıdır.

Radyoterapi

Radyoterapi (RT) özellikle birinci trimesterde fetuse toksik etkilidir. Son trimestere doğru olumsuz etkileri azalır. Embriyonun implantasyonundan önce RT hep ya da hiç şeklinde bir etkiye sahiptir. Gebeliğin 10-38. günleri fetusun dış etkilere en duyarlı olduğu dönemdir. Bu dönemde 10-40 cGy düzeyindeki doz fetuste ölümcül malformasyonlar yaratır.

Meme operasyonu sonrası terapötik doz 50 Gy'dir. Fetusun bu dozdaki ışınlamada maruz kaldığı doz 0,05-0,15 Gy'dir. Bu miktar gebelik haftası ilerledikçe fetusun yukarıya doğru yer değiştirmesine bağlı olarak artar. Gebelik döneminde oluşan anatomik değişimler sonucu karın bölgesini ışından korumak güçleşmektedir.

Bütün bunlardan dolayı meme koruyucu cerrahi uygulanacak hastalar seçilirken RT'nin postpartum döneme gelecek şekilde ayarlanması önemlidir. RT'ye başlanması 8 haftadan fazla geciktirilmemelidir.

Endokrin Tedavi

Daha öncede belirtildiği gibi GMK hastaların hormon reseptör negatifliği yüksek bulunmasına rağmen reseptör pozitif hastalar ile de karşılaşmak olasıdır.

Literatürde tamoksifen (Tx) kullanımına bağlı oldukça çok sayıda yan etki bildirilmiştir. Bunlar trans vajinal kanama, spontan abortus, intrauterin ölüm ve ambigus genitale ve Goldenhar's sendromu gibi malformasyonlardır. Kız bebeklerde jinekolojik kanser görülme sıklığını arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur.

Tamoksifen (Tx) gebelik sırasında kontrendikedir. Ancak doğum sonrası reseptör pozitif hastalara başlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Sanchez Martinez MC, Ruiz Simon A., Breast cancer during pregnancy. Breast Cancer Res Treat 2010 Sep:123 Suppl 1;55-8
2. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy.Ann Oncol 2005,16:1855–1860
3. Pavlidis NA . Coexistence of pregnancy and malignancy.Oncologist 2002, 7:279–287
4. Anderson JM. Mammary cancers and pregnancy. Br Med J 1979: 1(6171):1124–1127
5. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B. ve ark. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. 2006
6. Middleton L, Amin M, Gwyn K, ve ark. Breast carcinoma in pregnant women-assessement of clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer 2003;98:1055-60
7. Ulery MA, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C, Pregnancy –Associated Breast Cancer:Significance of Early Detection. Am Col Nurse-Midwives, 2009 54:5 Sep-Oct 357-63
8. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P. ve ark. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy Am J Obstet Gynecol, 1992;166:781-7
9. Woo JC, Taechin Y, Hurd T,. Breast cancer in pregnancy-a literature review. Arch Surg 2003;138:91-9
10. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, Sakamoto G, Makita M, Tominaga T.Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res 1992;83:1143-1149.
11. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E. ve ark. Pregnancy and breast cancer:a population-based study Virchows Arch 2003;443:44-50
12. Barnes DM, Newman LA. Pregancy-Associated Breast Cancer: A Literature Review. Surg Clin N Am 87, 2007 417-430.
13. Pertek JA, Dukoff R, Rogatko A, Prognosis of pregnancy associated breast cancer. Cancer 1991;67:869-72
14. Gupta PB, Proia D, Cingoz O, Weremowicz J, Naber SP ve ark., Systemic stromal effects of estrogen promote the growth of estrogen receptor-negative cancers. Cancer Res 2007;67:2062-71
15. Scott-Conner CEH, Jochimsen PR, Sorosky JI. Breast cancer in pregnancy.In: Roses DF, ed. Breast Cancer. New York:Churchill Livingstone;1999. p. 688.
16. Kline TS, Lash S. Nipple secretion in pregnancy: a cytologic and histologic study. Am J Clin Pathol 1962;37:626
17. Ngu SL, Duval P, Collins C. Fetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. Australas Radiol 1992;36:321-2
18. International Commision on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). Ann ICRP 2003;33:205-6
19. Liberman L, Geiss C, Dershaw DD, Deutch BM, Petrek JA. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology 1994;191:245-248.
20. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995;196:123-134.
21. Lister D, Evans AJ, Burrell HC, Blamey RW, Wilson AR, Pinder SE,et al. The accuracy of breast ultrasound in the evaluation of clinically benign discrete, symptomatic breast lumps. Clin Radiol 1998;53:490-492
22. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED ve ark. The lactating breast:MRI findings and literature review. Breast J 2003;9:237-240
23. Gallegos-Hernandez JF. Diagnostic-therapeutic approach to breast cancer associated with pregnancy: update 2010. Cir Cir 2010; 78:271-279
24. Gwyn KM, Theriault RL, (2000) Breast cancer during pregnancy. Curr Treat Options Oncol 1 :239-43
25. Trivers KF, Gammon MD, Abrahamson PE, Lund MJ ve ark. Association between reproductive factors and breast cancer survival in younger women. 2007 Breast Cancer Res Treat 103:108-110
26. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL,ve ark. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J 2008;14:250-254.
27. Mondi MM, Cuenca RE, Olila DW, Stewart JH 4th, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during initial clinical experience. Ann Surg Oncol 2007;14:218-221
28. Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in pregnant cancer patients. Semin Oncol 2000;27:623-32
29. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. Eur J Surg Oncol 2005;31:232-236.
30. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Booser DJ, Singletary SE, Buzdar AU, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999;17:855-861
31. Ring AE, Smith JE, Jones A, Shannon C ve ark. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. J Clin Oncol 2005;23:4192-7
32. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during pregnancy. Lancet Oncol 2004;5:283-91
33. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D. ve ark. Trastuzumab treatment for breast cancer during pregnancy. Can Fam Physician 2008;54:31-2.

Bölüm 49 İntrakistik Kanser

Dr. Emin Özdedeli

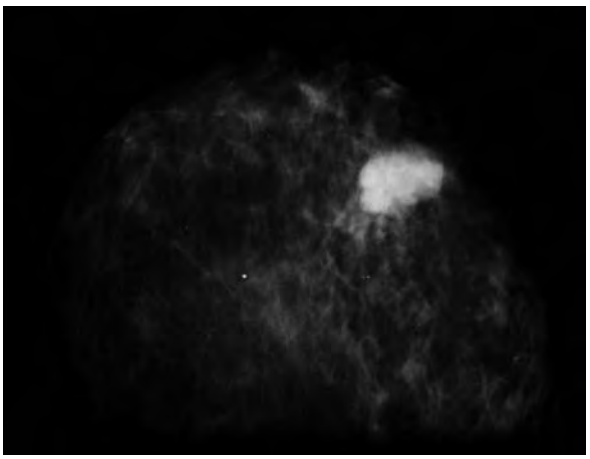
Memedeki kistik yapılar polikliniklerde sık rastlanan olgulardır. Büyük çoğunluğuna basit aspirasyonla müdahale edilirken küçük bir bölümü ise malign özelliktedir. Kistik meme kanserlerinin çoğunu intrakistik papiller karsinom, kistik dejenerasyonlu invaziv duktal adenokarsinom, meduller karsinom, müsinöz karsinom, adenoid kistik karsinom ve skuamöz karsinom oluşturur. Basit kistler sıklıkla perimenapozal kadınlarda izlenir. Oysa postmenapozal östrojen almayan kadınlarda nadirdir. İntrakistik papiller karsinom sıklıkla ileri yaşta izlendiği için postmenapozal kistlere her zaman şüpheli yaklaşılmalıdır.

İntrakistik papiller karsinom, papiller kanserin bir çeşidi olup tüm meme kanserleri içindeki görülme oranı %2'nin altındadır. İntrakistik papiller karsinom noninvaziv papiller kanserin bir çeşidi olarak bildirilmesine rağmen ana tümör dokusu çevresinde duktal karsinoma insitu yada invaziv kanser ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalara göre yaklaşık %40-70 İPK (İntrakistik papiller karsinom) tanılı hastada %0-11 oranında ana tümör çevresinde duktal karsinoma insitu, %3-10 oranında invaziv kanser, %0-%4 oranında aksiler lenf nodu metastazı yada lokal, uzak rekürrens izlenmektedir.

Diğer meme kanserleri ile karşılaştırıldığında İPK sıklıkla postmenapozal kadınlarda (60-70 yaş) izlenmektedir ve iyi prognozludur. İPK semptomsuz, ele gelen kitle olarak ya da kanlı meme başı akıntısı bulguları ile seyredebilir.

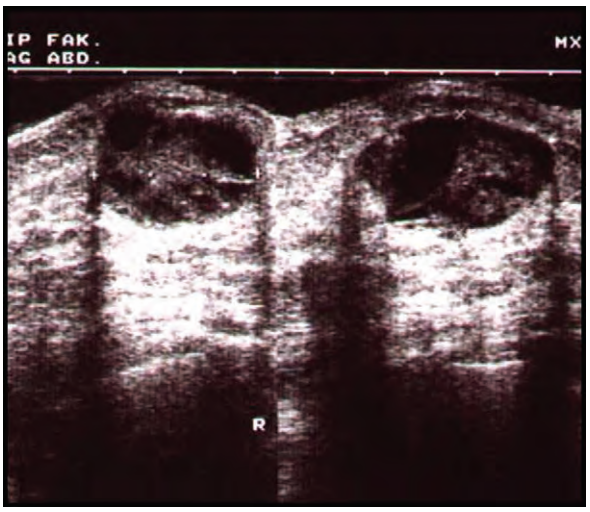
Mamografide sık olarak yuvarlak ya da oval şekilli ve genellikle retroareolar kitle şeklinde izlenir (Resim 49-1). Sonografide genellikle kist lümeni içine doğru uzanmış solid papiller kitle içeren kistik yapı olarak görülür. Sonografi kist duvar kalınlaşmasını ve hemorajiye ait olabilecek anekoik, hiperekoik alanları göstermede faydalıdır (Resim 49-2).

İİAB ve tru-cut biyopsi invaziv ve insitu papiller lezyonları ayırmada yetersiz kalır çünkü biyopside hedef çoğunlukla kitlenin merkezi iken invazyon sıklıkla tümörün periferinde oluşur. Bu yüzden papiller lezyondan şüphelenilir veya İİAB, tru-cut biyopsi ile tanısı konulursa eksizyon önerilir. Patolojik olarak İPK iyi sınırlı, iç yüzünde



Resim 49-1: İntrakistik papiller ca mamografi.

nodüler veya papiller yapı içeren kistik komponenti olan bir kitledir. İPK'un büyüme hızı oldukça yavaş ve prognozu iyidir. Histolojik olarak sınıflaması oldukça akıl karıştırıcı olasa da İPK in-situ ve invaziv olarak iki alt grup şeklinde sınıflandırılmıştır. İnvaziv tümörler ise kendi içle-



Resim 49-2: İntrakistik papiller ca usg.

rinde lokalize, bölgesel ve metastatik olarak sınıflandırılabilirler. Hastaların yaklaşık olarak yarısında Duktal Karsinoma in-situ (DKİS) ya da invazyon izlenmektedir. Uzun sağ kalım oranlarına bakıldığında iki alt grup arasında (in-situ, invaziv) önemsenecek bir fark yoktur. İnvaziv yada in-situ tanısı ne olursa olsun İPK prognozu çok iyidir. Cerrahi ve adjuvan tedavi planlarken bunu göz önünde bulundurmak gerekir.

Son yirmi beş yıl içinde İPK tedavisi üzerine birçok farklı yöntem uygulanmıştır. Fakat günümüzde İPK tedavisine yaklaşım konusunda net bir görüş birliği yoktur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki tedavi ne olursa olsun İPK'un prognozu çok iyidir ve rekürrens oranları düşüktür. Yeni çalışmalar meme koruyucu yaklaşımlara eğilim olduğunu göstermektedir. Günümüzde tedavide öncelik negatif cerrahi sınırla yapılan segmenter mastektomidir. Radyoterapinin tedaviye eklenmesi lokal rekürrensde ve sağ kalımda herhangi bir değişiklik sağlamamıştır. Ayrıca hormonoterapinin de etkin bir sonucu görülmemiştir. Litaretürde aksiler diseksiyonun evrelemeye rolü hakkında net bir birlik yoktur. İPK'lu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi aksiller tutulumu değerlendirmede ihtiyatlı bir yol olarak seçilebilir.

Sonuç olarak İPK çok iyi prognozlu nadir bir tümördür. Tümör ağırlıklı olarak 60-70 arası kadınlarda izlenir. Fakat genç kadın ve erkeklerde de görülebilir. İnvaziv ve in-situ olarak iki altgruba ayrılır. Uzun zaman sağ kalım oranları alt gruplarından bağımsız olarak iyidir. İPK tedavisi DKİS tedavisine benzer şekilde yönetilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Dogan B., Whitman G., Middleton L., Phelps M. Intracystic Papillary Carcinoma of the Breast AJR 2003; 181:186 0361–803X/03/1811–186
2. ShigekawaT., Tsuda H., Sato K., Ueda S., Asakawa H., Shigenaga R., et al Breast Cancer 2007 January; Vol. 14 No. 1 109-112.
3. Ravichandran D., Carty N. J., Al-Talib R. K., Rubin C., Royle G. T., Taylor I. Cystic carcinoma of the breast: a trap for the unwary. Ann R Coll Surg Engl 1995; 77: 123-126
4. Oran E. Ş., Mecit N., Calay Z., İğdem Ş., Soybir G. Intracystic Papillary Carcinoma of the Breasy: Case Report. The Journal of Breast Health 2010 Vol: 6 No: 1 30-33
5. Grabowski J., Salzstein S. L., Sadler G. R., Blair S. Intracystic Adenomyoepithelioma of the Breast: Case Report and Review. Breast Cancer October 2007; Vol. 14 No. 4 429 – 433
6. Wagner A.E., Middleton L. P., Whitman G. J. Intracystic Papillary Carcinoma of the Breast with Invasion. AJR 2004;183:1516 0361–803X/04/1835–1516
7. Bland K., Beenken S.W., Copeland E. M., Breast, Andersan D.K., Billiar T.R., Dunn D.L., Hunter J.G., Pollock R.E., Schwartz's Principles of Surgery, 8th ed., McGrawm – Hill, USA, 2004, 473-524

Bölüm 50 Memenin Paget Hastalığı

Dr. Atilla Çökmez

Memenin Paget hastalığı (MPH) ilk olarak 1874 yılında Sir James Paget tarafından, kanserin ön bulgusu olarak meme başında ekzamatöz değişiklikler ile karakterize, nadir bir meme kanseri formu olarak tarif edilmiştir.[1] Paget, meme başı lezyonunun başlamasından yaklaşık olarak bir yıl sonra memede kanserin ortaya çıkması nedeniyle, benign olmasına rağmen bu lezyonun altta yatta malignitenin sorumlusu olabileceğini düşünmüştür.

Hastalık günümüzde, meme başı ve/veya areola epidermisinde lokalize bir adenokarsinom olarak tarif edilebilir. Kural olarak areola altındaki laktiferöz kanallarda başlayan bir invaziv ya da in-situ kanser ile birliktedir.[2, 3]

EPİDEMİYOLOJİ

MPH, nadir rastlanılan bir durumdur ve tüm meme kanserleri içinde görülme oranı; %0,7-4,3 arasındadır.[3-5] Meme kanserinin kadınlardaki belirgin görülme sıklığı MPH için de paralellik gösterir (Kadın/Erkek oranı 1:50-200).[4, 6] Hastalık çoğunlukla yaşamın altıncı dekat ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %70'i menapoz sonrası kadınlardan oluşur. Buna karşın ergenlikte[7] ve çok ileri yaşlarda da (93 yaş)[3] nadiren görülebilir.

KLİNİK BULGULAR

Meme başı ve daha nadir olarak areolada; üzeri pullu, çatlaklı, sızıntılı ve eritemli cilt lezyonları yavaş seyirli bir biçimde gelişirler.[2] Meme başı retraksiyonu ve ülserasyonu sık rapor edilen bulgulardır. Cilt lezyonları, tekrarlayan areolar veziküller veya kronik nemli eritamatöz ve egzamatöz lezyonlardan, kuru psoriyazis benzeri lezyonlara ya da kırmızı granüler erozyonlara kadar değişebilen bir yelpazede olabilir (Resim 50-1). Genellikle meme başında başlar ve areolaya doğru yayılım gösterir. Ancak nadir de olsa areola çevresi meme cildine de yayılarak, 15 cm çapa ulaşabilir.[2,8] Lezyonlar neredeyse değişmez bir kural olarak tek taraflıdır. Aynı anda iki memede hastalık çok nadir bir durumdur.[9,10] Gene çok nadir olarak hastalık ektopik memelerde,[11] aksesuar meme başlarında da[7] görülebilir.

Resim 50-1:

Hastaların yaklaşık olarak dörtte birinde kaşıntı, yanma, ağrı, hipersensitivite gibi subjektif erken semptomlar görülebilir. Yine hastaların yaklaşık olarak yarısında (%30-60) altta yatan ve palpe edilebilen bir meme tümörü saptanabilir. Palpabl meme tümörü olan olgulardaki cilt lezyonları daha çok ülsere ya da nodüler yapıdadır. Buna karşın egzama benzeri lezyonların olduğu olgularda sıklıkla palpabl bir tümör yoktur.[2,8] Cilt lezyonlarının klinik görünümü ile tümörün histolojisi arasında bir korelasyon yoktur.[2]

AYIRICI TANI

Meme başının atipik ya da kontak (alerjik ya da irritan) dermatiti, genellikle hamilelik esnasında ve laktasyonda ya da uyuzu takiben ortaya çıkar. MPH da, lezyonların genellikle tek taraflı, keskin sınırlı ve kronik gidişli oluşu ayırıcı tanıda önem taşır. Eroziv adenomatosis (ya da meme başı adenomu) ayırıcı tanıda önem taşıyan, laktiferöz duktuslardan başlayan nadir bir benign tümördür. Meme başında seröz ve kanlı sızıntılı bir lezyon olup, ile-

ri dönemlerinde eritamatöz, eroziv ya da kabuklu bir görünüm alabilir. Bunların dışında; Bowen's hastalığı, psoriasis, meme başının hiperkeratozu, yüzeyel bazal hücreli karsinom, amelanotik melanom, intraduktal papillom ve duktal ektazi de ayırıcı tanıda akla gelmelidir.[2,8]

Bir kural olarak, meme başı ya da areoladaki kronik dermatozlar mutlaka biyopsi ile histolojik olarak değerlendirilmelidir.[2]

MPH-MEME KANSERİ İLİŞKİSİ

MPH, olguların %92-100'ünde altta yatan bir meme kanseri ile ilişkilidir.[4,13] Bu durum %30-60 olguda, areola yakınında ya da daha uzakta palpe edilebilen bir kitle ile ortaya çıkabileceği gibi, görüntüleme yöntemleriylede (Mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans, termografi gibi) ortaya koyulabilir.[14] Tümör invaziv ya da in-situ duktal olabilir. Genellikle areola yakınında yerleşir ve sıklıkla multifokal olmak eğilimindedir.[12] Lenf nodu tutulumu, palpe edilebilen tümörü olan olgularda daha sıktır (%50-84'e karşı %13). Çok nadir olarak tüm araştırmalara rağmen altta yatan bir tümör bulunamayabilir.[15] Bu olgular evre 0 MPH olarak kabul edilirler ve "memenin meme dışı paget hastalığı" biçiminde de adlandırılırlar.[16]

PATOLOJİ

MPH, epidermisin parlak stoplazmalı, geniş hiperkromatik atipik nukleuslu epitelyal Paget hücreleri (PH) tarafından invazyonu ile karakterizedir. PH genellikle epidermisin alt tabakalarında yerleşirler ancak nadiren de merkezi lümenli gland benzeri yapılar oluştururlar. Üst epidermiste yerleştiklerinde, genellikle en üstteki boynuzsu tabakaya kadar izlenirler. Epidermis, orto yada parakeratotik görünümde erode yada hiperplastik olabilir. PH nadiren kıl folikülleri veya salgısal glandların ekskratuar duktuslarında yerleşerek basal hücreli karsinomu taklit ederler. Dermis polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve dilate vasküler yapılar ile beraber ödemli bir görünüm alabilir. Deri biyopsisinde bazen duktal karsinom izlenebilir.[2]

Histolojik olarak MPH, berrak hücre ile seyreden Bowen hastalığı ve Pagetoid melanom gibi cilt malignileri ile karışabilir. Bu gibi durumlarda immuno-histokimya ayırıcı tanıda çok yarar sağlar. PH, keratin-7, epitelyal membran antijeni (EMA), CEA ve GCDFP-5 gibi antijen ekspresyonları gösterirler. Bununla birlikte yüksek MW keratini ve melanositik antijenler içermezler. Aynı zamanda birer onkoprotein olan c-erb-B2/HER-2/neu ve p53, hücre siklusu ile ilgili antijenler (p21, Ki67, cyclin D1) ve androjen reseptörleri eksprese ederler. Genel olarak paget hücrelerinin immuno-histokimyasal profili altta yatabilecek duktal karsinomaya çok benzemektedir.[2]

PAGET HÜCRELERİ

PH'nin nereden kaynaklandığı halen gizemini koruyan tartışmalı bir konudur. Günümüzde kabul gören güncel açıklama, epidermotropik yayılım teoremidir. Buna göre, PH altta yatan meme kanserinden kaynaklanırlar ve laktiferöz kanallar boyunca ilerleyerek meme başı ve areolada epidermisi invaze ederler. Bu teoriyi destekleyen çeşitli kanıtlar vardır. Bunlar; hemen hemen tüm MPH olgularında altta yatan bir meme kanserinin saptanması, PH ile altta yatan kanser hücrelerinin, epidermal keratinositlerden farklı olarak ortak immünohistokimyasal fenotipe sahip olmaları ve meme başının konjenital yokluğuna rağmen MPH nın gelişebilmesi olarak özetlenebilir. Son zamanlarda, meme başı epidermisi içinde PH'ni çekebilme yeteneğine sahip, epidermal keratinositler tarafından salgılanan bir motilite faktörü izole edilmiştir. "Heterogulin-a" adı verilen bu faktör, PH'ni ekprese eden HER2/neu reseptörünü bağlayabilmektedir.[2,17]

Altta yatan bir meme kanseri olmayan nadir MPH olgularında (Evre 0), MPH epidermisteki Toker hücrelerinden gelişebilir.[18] Bu hücreler, meme başı ya da areola epidermisi içinde yer alan berrak sitoplazmalı hücreler olup, çeşitli antijenlerin (keratin-7, GCDFP-15, EMA, CEA) PH ekspresyonu işlemine katılırlar ve PH hücrelerinin benign karşılığı olarak kabul edilirler.

PROGNOZ

Tedavi edilmeyen olgularda, aşikar meme kanseri ortaya çıkmadan önce cilt lezyonları progresif bir biçimde yayılırlar. Bunu palpe edilebilen bir meme kitlesi, aksiler lenf nodları ve uzak organ metastazları izler. Beş ve on yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %59 ve %44 olarak tespit edilmiştir.[19] Kötü prognozu etkileyen faktörler; palpe edilebilen meme tümörünün varlığı (sağ kalım %25-40'a karşı %82-92), aksiler lenf nodu varlığı (10 yıllık sağ kalım %26'ya karşı %76),[12] histolojik tip (invazif karsinomlara göre in-situ karsinomlarda prognoz daha kötüdür), yaşın 60'tan az olması (genç yaşlarda palpe edilebilen tümör oranı daha yüksektir) olarak sıralanabilir.[6] MPH olan invaziv meme kanserli hastaların prognozu olmayanlara göre daha kötüdür (10 yıllık sağ kalım %49'a karşılık %64). Bu hasta grubunu içeren çeşitli serilerde, altta yatan invaziv meme kanseri genellikle daha kötü prognostik faktörler sergilemektedir.[20] Bu tümörler çoğunlukla kuvvetli (3+) c-erbB-2 ekspresyonuna sahip, östrojen ve progesteron reseptörleri negatif, aksiler lenf nodu metastazı yapmış, yüksek dereceli tümörlerdir.[12,21]

MPH varlığında altta yatan tümörün karakteri, standart duktal kansere göre kötü de olsa, sağ kalımı belirleyen esas faktörler; tümör boyutu ve aksiler lenf nodu metastazı varlığı olarak belirlenmektedir.[21]

TEDAVİ

MPH'nın tedavisi meme kanseri tedavisindeki prensiplere paralel bir evrim geçirmiştir. Temel olarak tedavi altta yatan tümörün doğası ile ilişkilidir ve radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi gibi ek tedavileri de içerecektir.[8] Tümörün boyutu, invazyon durumu, aksiler lenf nodu durumu, tümöre ve aksillaya yaklaşımı belirleyen temel faktörlerdir. Geçmiş yıllarda tümörün prognostik faktörlerindeki kötülük nedeniyle, radikal ya da modifiye radikal mastektomi tercih edilen tedavi biçimiydi. 1987 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) verileri sonrasında, altta yatan kanserin invaziv olmaması durumunda meme başı ve areolayı da içeren konik eksizyon biçiminde (santral lumpektomi) konservatif tedavi seçeneği gündeme geldi ve mastektomi ile sonuçlarında bir farklılık olmadığı ortaya koyuldu.[22] Yine son yıllarda 104 olgu üzerinde yürütülen bir çalışmada, uygulanan cerrahi tipinin hastalıksız sağ kalım üzerinde bir etkisi olmadığı gösterildi.[6] 1738 MPH olgusunu içeren bir seride, altta yatan tümörün invazif ya da non-invazif olduğu her iki hasta grubunda da mastektomi ve santral lumpektomi arasında sağ kalım farkı olmadığı saptandı.[21]

Tüm bu verilere rağmen geniş serilerde, MPH söz konusu olduğunda, altta yatan tümörün noninvaziv ya da palpe edilemiyor olması, mastektomi oranlarını %80'lerin altına indirmemiştir. Aynı evrede MPH içermeyen tümörler söz konusu olduğunda bu mastektomi oranları anlamlı olarak daha yüksektir.[6,21]

ÖZEL DURUMLAR

Erkek memesinde Paget hastalığı nadir bir durumdur.[23] Histolojik özellikler ve semptomlar kadınlar ile bir farklılık göstermez ancak semptomların başlangıcı ile cerrahi tedavi arasında geçen süre erkeklerde daha kısadır.[2,8] Prognoz, kadınlar ile karşılaştırıldığında daha kötüdür (5 yıllık sağ kalım %20-30'a karşın %30-50). Olguların yaklaşık olarak yarısında memede palpe edilebilen bir tümör ve aksiler metastatik lenf nodu mevcuttur. Prostat kanseri için östrojen tedavisi alan, Klinefelter sendromlu ya da jinekomastili erkeklerde MPH bildirilmiştir.[24] Erkekte MPH'da kabul edilen tedavi modifiye radikal mastektomidir.[8]

MPH, meme kanseri için subkutan mastektomi yapılmış memelerde çok nadir de olsa görülebilir. Bu olgularda meme başı ve/veya areola eksizyonu gerekebilir. Kalıntı meme dokusunda tümör saptanabilir. Radyoterapi bir diğer tedavi seçeneğidir.[25]

İnvaziv ya da non-invaziv meme kanseri için yapılmış meme koruyucu cerrahi sonrasında da MPH görülebilir. Meme koruyucu cerrahi sonrasında meme başında oluşabilecek cilt lezyonları genellikle radyoterapiye sekonder olarak yorumlanır ve bu da olası bir Paget hastalığının tanısında gecikmeye neden olabilir.[26,27]

KAYNAKLAR

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. St Bartholomew's Hosp Rep 1874; 10:87.
2. Kanitakis J. Mammary and extramammary Paget's disease. JEADV 2007; 21: 581-590.
3. Dalberg K, Hellborg H, Warnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. Breast Cancer Res Treat 2008; 111(2): 313-319.
4. Ashikari R, Park K, Huvos A, Urban JA. Paget's disease of the breast. Cancer 1970; 26: 680-685.
5. Chaudary M, Milis R, Lane E, Miller N. Paget's disease of the nipple: a ten years review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. Breast Cancer Res Treat 1986; 8: 139-146.
6. Kawase K, DiMaio D, Tucker SL, Buchholz TA, Ross MI, Feig BW, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therarapy. Ann Surg Oncol 2005; 12: 1-7.
7. Martin V, Pellettiere E, Gres D, Miller A. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. J Cutan Pathol 1994; 21: 283-286.
8. Kaelin CM. Paget Disease. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, osborne CK. Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1007-1013.
9. Franceschini G, Masetti R, D'Ugo D, Palumbo F, D'Alba P, Mule A, et al. Synchronous bilateral Paget's disease of the nipple associated with bilateral breast carcinoma. Breast J 2005;11: 355-356.
10. Uçar AE, Korukluoğlu B, Ergül E, Aydın R, Kuşdemir A. Bilateral Paget disease of the male nipple. Breast 2008; 17(3): 317-318.
11. Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Paget's disease of the ectopic breast with an underlying intraductal carcinoma: report of a case. J Cutan Pathol 1986; 13(1): 59-66.
12. Kothari A, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. A Paget's disease of the nipple. A multifocal manifestationof higher-risk disease. Cancer 2002; 95: 1-7.
13. Kollmorgen D, Varanasi J, Edge S, Carson W. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg 1998; 187: 171-177.
14. Frei K, Bonel H, Pelte M, Hylton N, Kinkel K. Paget disease ofthe breast: azfindings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. Invest Radiol 2005; 40: 363-367.
15. Viehl P, Validire P, Kheirallah S. Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor: histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. Pathol Res Pract 1993; 189: 150-155.
16. Pinero A, Illana J, Martinez-Barba E, Sola J, Parilla P. Extramammary Paget's disease of the breast: an unusual location with prognostic implications. Breast 2005; 14: 388-391.
17. Schelfhout V, Coene E, Delaey B, Thys S, Page DL, De Potter CR. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-α, motility factor, and the HER receptor familiy. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 622-628.
18. Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. Cancer 1970; 25: 601-610.

19. Salvadori B, Fariselli G, Saccozzi R. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. Tumori 1976; 62: 529-535.
20. Wolber RA, Dupuis BA, Wick MR. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in mammary and extramammary Paget's disease. Am J Clin Pathol 1991; 96: 243-247.
21. Chen C-Y, Sun L-M, Anderson BO. Paget disease of the breast: Changing Patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. Cancer 2006; 107(7): 1448-1458.
22. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. Cancer 2001; 91:472-477.
23. El Harroudi T, Tijami F, El Otmany A, Jalil A. Paget's disease of the male nipple. J Cancer Res Ther 2010; 6(1): 95-96.
24. Muretto P, Polizzi V, Staccioli M. Paget's disease in gynecomastia. Tumori 1988; 30: 183-190.
25. Shearman CP, Watts GT. Paget's disease of the nipple after subcutaneous mastectomy for cancer with primary reconstruction. Ann R Coll Surg 1986; 68: 17-18.
26. Plowman PN, Gilmore OJA, Curling M, Janvrin SB. Paget's disease of the nipple occuring after conservative management of early infiltrating breast cancer. Br J Surg 1986; 73: 45.
27. Markopoulous CH, Gazet JC. Paget's disease of the nipple occuring after conservative management of early breast cancer. Eur J Surg Oncol 1988; 17: 77.

Bölüm 51 Memenin Fillodes Tümörü

Dr. Savaş Selçuk

Fillodes, memenin ender görülen fibroepitelyal bir tümörüdür. Fillodes tümör görülme insidansı çok düşüktür. Tüm meme tümörlerinin %0,3-0,9 kadardır. 1838'de Johannes Müller tarafından ilk kez "Cystosarcoma Phylloides" olarak tanımlanmıştır.[1] Eski Yunancada Phylloide yaprağa benzeyen anlamındadır. Tümör kesildiğinde büyük yaprak benzeri çıkıntıların kesit yüzeyinde olması bu şekilde adlandırılmasına sebep olmuştur. 1981 yılında dünya sağlık örgütü (WHO) "Phyllodes tumor" ismini kabul edip[2-3] Salvadori ve Azzopardi'nin kriterleri ışığında tümörü; benign, borderline malign ve malign olarak üç ayrı sınıfa ayırıp bir yerde "benign- sarkommalign" tanımlamaları ile oluşan çelişki ve karışıklığa son vermiştir. Yaklaşık 150 yıla yakın süren isim ve tanımlama karmaşası kesin histopatolojik kriterler temel alınarak "fillodes tümör" için kendi arasında benign sınırda malign, malign olarak sınıflandırılmıştır.[4]

SIKLIK VE YAŞ DAĞILIMI

Meme kanserinin ortalama görülme yaşına göre daha erken görülseler de hastaların %83'ü 30-60 yaşlar arasındadır.[5,6] Serilerin çoğunda görülme yaşının ortalaması 45-50 yaş aralığında bildirilmektedir. Fillodes tümör 20 yaşın altında ender görülür. Prepubertal dönemde ise çok çok az karşılaşılır. Zissis-Apotolikas ve ark. 84 olguluk serilerinde 55 benign olguda yaş ortalaması 34, 14 borderline olguda 46,5 ve malign 15 olguda 52 olarak bildirilmiştir.[8] Pek çok seride geniş bir yaş dağılımı görülür.[9-88] Kadın toplumunda tüm ırklar için yıllık görülme sıklığı her 1 milyonda 2,1 olarak hesaplanmıştır.[9] Erkeklerde fillodes tümöre yok denecek kadar az rastlanır. Lobüle-alveoler yapıya sahip olmayan erkek meme dokusunun fillodes tümör geliştirme kapasitesinden uzak olduğu varsayılır. Literatürde 60 olguluk Mayo klinik serisinde 1 olgu bildirilirken;[10] bir başka yayında Tip2 diabetli, alkolik bir erkek hastadaki borderline tümöre uygulanan geniş eksizyon ve radyoterapi sonrası takip süreci ve sonuçları bildirilmiştir.[11] Yayınlanan tüm büyük serilerdeki olguların tamamının kadın hastalardan oluştuğu gözlenir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Her iki memede eşit sıklıkta görülürler. Genellikle üst dış kadranda bulunurlar (%46).[12] Fillodes tümörün bilateral olma olasılığı fibroadenoma göre çok daha azdır. Bilateral olguların birbirinden bağımsız olduğu kabul edilir.[13] Aynı memede invaziv duktal kanser ve fillodes tümörün senkron varlığına literatürde olgu sunumları şeklinde çok nadir rastlanır. Soyder-Özbaş ve ark. 53 yaşındaki bir kadın hastada fillodes tümör ile birlikte aynı memede invaziv duktal kanser gelişimini gösteren bir olguyu bildirdiler.[14,15] Fillodes tümörden gelişen olgu sayısı ise bugüne kadar literatürde bilidirilen 30 vakayı geçmemektedir.[16]

Fillodes tümörleri fizik muayenede; oldukça iyi sınırlı lobüle yuvarlak konturlu, sert, çoğunlukla ağrısız, mobil, palpabl kitlelerdir. Meme cildine hiçbir zaman yapışmazlar. Hızla büyüyenleri ciltte gerilme ve incelmeye neden olurlar. Ciltaltındaki dolaşımın bozulması venlerin genişleyerek variköz bir görünüm alması fillodes için tipik bilinen görüntüyü ortaya çıkarır. Tüm bu değişiklikler meme cildinde retraksiyona neden olmazlar. Hastaların büyük çoğunluğu meme dokusu boyutunu ani olarak büyüten bir yakınma ile kliniğe başvururlar. Fillodes tümörlerin gelişim ve belirti verme peryodu bir hafta ile yıllar arasında değişebilir yıllarca stabil kalmış bir kitlenin boyutları birdenbire hızla büyüyebilir. Malign fillodes tümörlerin daha hızlı büyüdükleri tanı konuncaya kadar geçen sürede bile boyutlarında ciddi bir artış olduğu gözlenir. Hızlı büyüyen meme içinde 4 cm'den 20 cm'ye kadar çapa ulaşabilen fillodes tümörün güvenli cerrahi sınırlar içinde eksize edilebilmesi için ameliyat öncesi sınırlarının ve çapının net olarak ortaya konması gereklidir. Literatürdeki büyük seriler genelde tümör ortalama çapı ile ilgili 5-9 cm aralığında rakamlar vermektedirler.[13,17,18] Lenf bezlerindeki büyüme genelde reaktiftir. Tüm olguların yaklaşık %15-20 kadarında aksiler lenf bezleri palpabl bulunur. Ancak fillodes

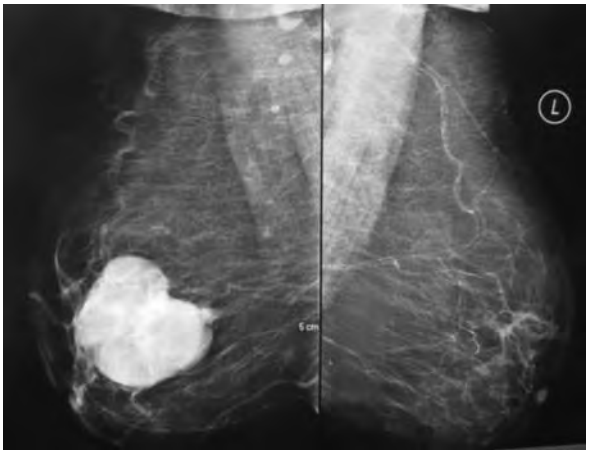
tümör serilerinde aksiller metastaz az görülür. Patolojik olarak saptanan metastaz oranı %3-5'i geçmez.[19,20] Fillodes tümörlerinin metastaz ve yayılımı genellikle kan yolu ile olur. Malign fillodes tümörler yüksek oranlarda %25 lokal nüks ve metastaz riski taşırlar.[21,22] Mayo klinik serisinde tümör büyüklüğü cerrahi sınır <1 cm ve stromal aşırı gelişme bulguları lokal nüks oranlarını artıran faktörler olarak bulunmuştur.[23] Malign fillodes tümör uzak organ metastazına en sık akciğerlere yapar. Kemik metastazı ikinci sırada yer alırken literatürde çok nadir karaciğer ve uzak lenf bezi metastazları bildirilmiştir.[24]

GÖRÜNTÜLEME VE RADYOLOJİK BULGULAR

Ultrasonografi ile Fillodes tümör tanısı kesin olarak konulamaz.[25] Heterojen yapıda ya da kalsifikasyonlar içeren solid komponentdeki tümoral kitlenin posterior akustik gölgesi görülebilir. Filloides tümörün ultrasonografi ile fibroadenom ve iyi sınırlı memenin diğer malign oluşumlarından ayırıcı tanısı yapılamasa da klinik bulgular ışığında bakıda fillodes tümör olasılığı gözden uzak tutulmamalıdır. Mamografi ile fillodes tümor tanısını tek başına koymak zordur. Genç hastalarda yoğun memede tümör görüntülenemeyebilir, fibroadenomdan ayırtedilmesi güçtür (Resim 51-1). İlk kez 1992'de filloides tümörlü bir olguda İV kontrast madde verildikten sonra elde edilen MR görüntüleri yayınlanmıştır.[26] MRI çekilen malign yada sınırda malign olguların Tı ağırlıklı görüntülerde yüksek kontrast tutulum paterni gösterdikleri saptanmıştır. Özellikle malign fillodes tümör düşünülen olgulara yaptırılacak olan MR değerlendirilmesi sınırları güvenli cerrahi tekniğin seçiminde doğrudan yol gösterici olacaktır. Ayrıca MR diğer meme dışı yumuşak doku tümörlerinde olduğu gibi tedavi sonrası lokal nükslerin takibi açısındanda son yıllarda önem kazanmış bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (Resim 51-2).[17] Pozitron emisyon tomografisi, normal fizyolojiden sapan odakların anatomik olarak yerini kesin dedekte ve lokalize etmektedir. Özellikle tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve takip yıllarında rezidü yada nüksün saptanmasında, bulunamayan uzak metastazların ortaya konmasında son yıllarda sıkça kullanılır hale gelmiştir.

TANI

Ender görülen bu olguların ameliyat öncesi tanılarının doğru konması cerrahi yaklaşım ve tedavi yönteminin doğru tespitini sağlar. Fizik muayene ve dikkatli anamnez ile cilt invazyonu bulunmayan çoğunlukla hızlı büyüyen bu olgulara tanısal biopsi öncesi ultrasonografi, mamografi ve meme MR tetkikleri yaptırılmalıdır. Ultrasono grafi ve mamografi ile bu tümörleri fibroadenomlardan ayırtetmek oldukça zordur. MR ile yapılan çalışmalarda

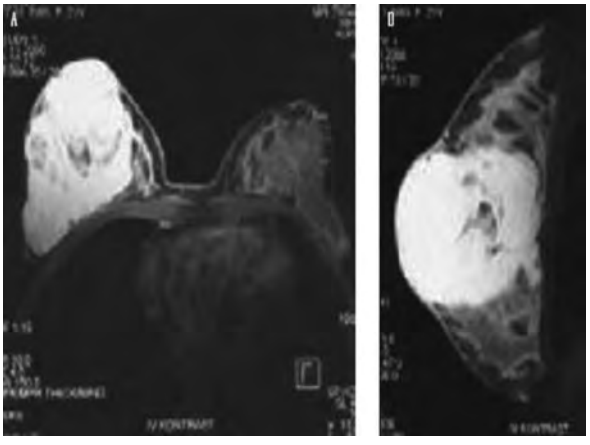


Resim 51-1: Sağ meme üst dış kadranda yaklaşık 5 cm çapında fillodes tümörün moamografik görünümü.

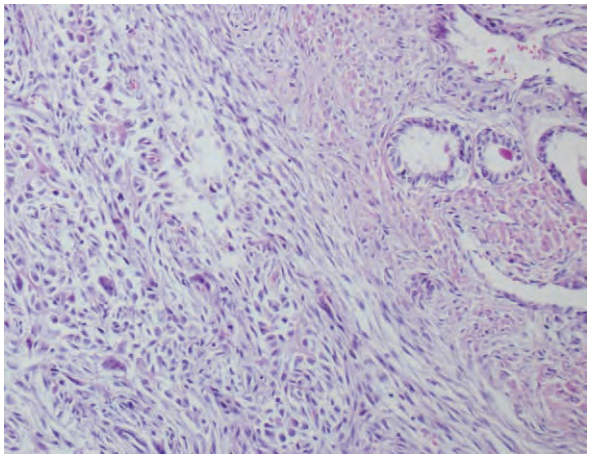
malign fillodes tümörlerin de benign olanlara kıyasla Tı ağırlıklı kesitlerde daha yüksek kontrast tutulum paterni saptanmıştır.[27] Bu bulgularla malign olgularda MR ayırıcı tanıda önem taşıyabilir. Preoperatif histopatolojik tanı amacıyla eksizyon tümörün doğru tanı ve değerlendirilmesi için en alışılmış geleneksel yoldur. Ancak klinik olarak meme kanseri düşünülmeyen fizik bakı ve radyolojik olarak büyük çapa ulaşmış kitlelere insizyonel yada eksizyonel biopsiden önce kor biopsiler tercih edilebilir.[28] Son yıllarda hasta sayısı çok yüksek deneyimli merkezlerde ince iğne aspirasyon biopsi tekniği de öncelikle kullanılmaya başlanmıştır. Yalancı negatifliğinin yüksek olmasını bildiren daha klasik yaklaşım genelde kor biopsi ve eksizyonu tercih etmektedir. Çapı küçük klinik olarak fillodes tümör düşünülen olgularda güvenli sınırlarda eksizyonel biopsi yaklaşımının uygun olacağı düşünülmektedir.

PATOLOJİ

İntralobüler stromadan köken alan bifazik tümörlerdir. Çoğu düşük gradeli tümörlerdir, yüksek gradeli olan-



Resim 51-2



Resim 51-3: Malign fillodes tümör (Sağda benign fillodes komponent, solda sarkamotoid malign komponent).

lar agresiv seyredebilir. Makroskopik olarak fibroadenoma benzer, büyük lezyonlar bulböz protrüzyonlar yapar ki bunlar epitel ile döşeli prolifere stromanın yarıklar içerisine yaprak tarzında uzantısıdır. Nekroz, kistik değişim ve hemoraji olabilir. Fibroadenomdan sellüleritesinin, mitoz ve pleomorfizmin fazla olması ile ayrılır. Mikroskopik olarak; düşük gradeli olanlar fibroadenoma benzer fakat yine de sellülerite ve mitozu farklıdır. Yüksek gradeli olanları yumuşak doku sarkomlarından ayırmak güçtür, heterolog mezankimal elementler içerebilir. Karşılaştırmalı sitolojik incelemelerde, fillodes tümörde fibroadenomdan farklı olarak atipi içeren epitel fragmantasyonunun her zaman görüldüğü bildirilmektedir. Stromal fragmantasyon fillodes tümör olgularının yarısında tespit edilmiştir. Stroma boyutu değişmemesine rağmen epitel/stroma oranı fillodes tümörlerde fibroadenoma göre daha düşüktür. Multinükleer stromal dev hücreler fillodes tümörlerde görülebilmesine karşın fibroadenomda görülmez. Histolojik olarak fillodes tümörleri Treves ve Sunderland'in yaptığı, Azzoperdi ve Salvadori tarafından önerilen kriterler doğrultusundan WHO tarafından benign,sınırda malign ve malign olarak üç ayrı gurup altında değerlendirilir.

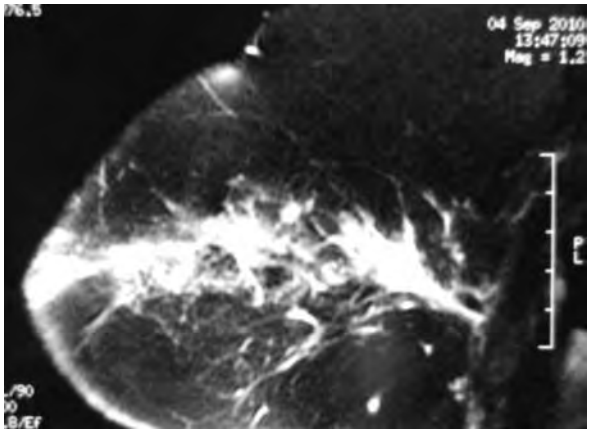
TEDAVİ

Fillodes tümörlerinin primer tedavisi cerrahidir. Histopatolojik tipi ne olursa olsun lokal nüksü en aza indiren kür şansını veren cerrahi sınırları güvenli geniş eksizyonlar önerilmektedir.[29] Tümörün histopatoljik özellikleri ve büyüklüğü ayrıca meme yapısı ve volümü seçilecek cerrahi eksizyon tekniğini belirler. Özellikle 5 cm'den küçük lezyonlar çoğu kez fibroadenom olduğu düşünülerek enükleasyon şeklinde çıkartılır. Ancak fillodes tümörlerin kapsüle sahip olmaması nedeni ile enükleasyon ile tedavinin yetersiz kalacağı kabul edilir. Lezyonun çevresinden en az 2 cm'lik sağlam meme dokusu ile birlikte çıkartılması girişim için uygun yöntemdir.[30] Cerrahi eksizyon materyalinde çevre sağlam doku sınırı 2 cm'den az ise lokal nüksü önlemek amacı ile tekrar eksizyon uygulanabilir. Eğer tümör geniş eksizyon ile çıkartılamayacak kadar büyük ise cerrahi sonrası kalan meme dokusunun kozmetik deformitesi kabul edilemez sınırlarda ise mastektomi seçilecek cerrahi yol olmalıdır. Buchanan'nın algoritmine göre tümör çapı 5 cm'nin üzerinde ise veya histopatolojik tipi borderline ya da malign fillodes tümör ise simple mastektomi uygulanması gereken yöntemdir.[31] Malign fillodes tümörlerde klnik olarak %15-20 aksiller lenf nodu saptanır. Bunlarında %5'in altında histopatolojik olarak metastaz saptanmıştır. Bu nedenle rutin olarak olgulara aksiller diseksiyon yapılması önerilmemektedir.[30,32] Lokal nüks, metastaz ve yaşam süresi; tümörde nekroz varlığı, stromal aşırı büyüme ve mitotik aktivite ile doğrudan ilişkilidir. 172 olguluk uzun takip süreli bir seride 5 cm'nin üzerindeki tümörde %68 oranında nükse rastlanmıştır. Chen ve arkadaşlarının bu çalışmasında geniş eksizyon ile tedavi edilen hastalarda %42'lik nüks görülürken mastektomi yapılanlarda nükse rastlanmamıştır. 478 hastalık başka bir büyük seride 5 yıllık lokal kontrol oranı 5-10 cm tümörlerde lumpektomi yapıldığında %59 iken mastektomi yapıldığında lokal kontrolun %88'e çıktığı bildirilmiştir.[33] Nüks özellikle tümör çapı ve seçilen cerrahi yöntemlede ilişkili olabilmektedir.

Filloides tümörlerde yeterli cerrahi sonrası adjuvan tedavinin yeri halen tartışmalıdır. Radyoterapi bazı seçilmiş olgularda kullanılmış olmakla birlikte rutin değildir. Bazı merkezlerde tümörün büyüklüğü ve buna bağlı olarak cerrahi sınır pozitifliğinin olabileceği varsayımı ile lokal nüks riskinin yüksek olduğu olgulara adjuvan radyoterapi önerilmiştir.[34] MD Anderson serisinde sadece cerrahi sınırı pozitif veya yakın ve ileri cerrahi uygulanamayacak seçilmiş olgulara radyoterapi önerilmektedir.[35] Geniş cerrahi eksizyon uygulanan vakalarda radyoterapinin yararı ve surveye katkısı bilinmemektedir. Flloides tümörlerde adjuvan sistemik kemoterapinin rolü kanıtlanmamıştır. Uygulanan protokollerin ana hatları diğer sarkomlardan farksızdır. Liaratürde siklofosfamid,sisplatin ve etaposid içeren uygulamalarda sınırlı parsiyel cevapların alındığına dair olgular sunulsada adjuvan kemoterapinin surveye doğrudan katkısı kanıtlanmamıştır. Malign olgularda Doksorubisin ve Dakarbazin içeren adjuvan sistemik kemoterapi uygulanmış hastalarla yapılan son bir çalışmada surveye etkilerinin olmadığı bulunmuştur.[36] Sonuç olarak sistemik adjuvan kemoterapi filloides tümörlü olgularda günümüzde sınırlı uygulamaların ötesine henüz geçememiştir.

PROGNOZ VE TAKİP

Malign filloidesli hastaların yaklaşık %20 kadarında uzak metaztazlar gelişir.[37] Sıklıkla kan yoluyla olan metas-



Resim 51-4: Resim 51-1'de mamografik görüntüleri bulunan hastanın erken postoperatif çekilen MR görüntüsü.

tazların yaklasık %60-70'i akciğerlere ve plevraya ardından %25-30'u kemiklere %5-10'u kadarı da diğere organlara olur.[38] Akciğer metastazları rezektabl olabilirler. Uzak organ metastazlarının tespitinden sonraki yaşam süresi 24 aydan azdır. Malign ve borderline malign hastalar genelde uzak organ metastazları ile kaybedilirler. MD Anderson serisinde 5 yıllık genel sağ kalım oranları benign filloidesli olgularda %91, malign olgularda %82 olarak verilmiştir.[35] İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesinin serisinde borderline malign ve malign olgularda 5 yıllık genel ve hastalıksız sağ kalım oranlarının %83 olduğu; akciğer metastazlı bir olgunun 24. ayda kaybedildiği bildirilmiştir.

Olası lokal nüks ve metastazları açısından fillodes tümörlü hastalara uygulanan cerrahi tedavi sonrasında dikkatli takipleri gerekmektedir. Dikkatli fizik bakının ötesinde özellikle lokal nüks açısından cerrahi uygulanan meme ve diğer memenin ultrsonografi, mamografi ve MR değerlendirmeleri takip sürecinde yerine göre kullanılır. Özellikle uzak metastaz ve lokal nüksün en sık görüldüğü ilk 2 yıl içerisindeki takip aralıkları kısa olmalı; hastalığıyla ilgili bilinçlendirilen hastaların yakın takibi sağkalım sürelerince devam ettirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Müller J: Uber den feineran Bau und die Forman der krankhaften.Geschwilste. Berlin,G Reimer,1838
2. Azzopardi JG: Sarcomas of the breast. İn Bennington JL(ed): Problems in breast pathology. Vol 2, Major problmes in Patology.Philedelphia, WB Saunders, 1979
3. Salvodori B, Cusumano f, Del Bo r,et al: surgical treatment of phylodes tumors of the breast, Cancer, 63:2532-2536,1989
4. Pietruzka M, Barnest l. scytosakoma phyllodes:a clinicopathological of analysis of 42 cases.Cancer 1978;41:1974-83
5. Haagensen CD:scytosarcoma phyllodes İn, Hagesen CD (ed). diseases of the Breast. third edition.Philadelphia, W.B.Saunders,1986, pp 284-312
6. Treves n:a study of cystosarcoma phyllodes. Ann NY Accad Sci114:922,1964
7. İnder M, Vaishnav K, Mathur DR. Benign breast lesions inprepubertal female children a study of 20 years. J Indian Med Assoc 2001,99;619-620
8. Zissis C, Apostolikas N, Konstandinidau A, et al:The exetn of surgery and prognosisi of the patients wtih phyllodes tumor of the breast. Breast Cancer Res Treat Apr;48(3):205-10,1998
9. Berstein L, Deapen D, Ross RK:The descritive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast Cancer 71:3020,1993
10. Kelan PA, Myers JL, Wodl LE, et al:Phyllodes tumor:Aclinicopathology review of 60 patients flow cytometric analysis in 30 patients.Hum pathol 23:1048-54,1992
11. KahanZ, Toszegi AM, Szarvas F et al. Recurrent phyllodes tumor in aman Pathol Res Pract 193 (9) 653 -8 1997
12. Stebbing JF, Nash AG, Diagnosis and mangement of phyllodes tumor of the breast. Experince of 33 cases at a specialist center. Ann R coll Surg Engl 1995,77:181-184
13. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher c, et al: The clinical and histologic criteria that predict metastases from cysto sarkoma phyllodes. Cancer 69:141-7 1992
14. Soyder A, Meteoğlu İ, Özbaş S, ipsilatarlal Memede filloid tümör ve invaziv duktal kanser birlikteliği. Meme Sağlığı Dergisi 2008 vol.4 Numb:2 D49-52
15. Auerbach L, Concamitant phyllodes tumor and homolaeral breast cancer. Lancet Oncol 2002;3:279
16. Parfitt JR, Armstrong C, O malley F, RossJ, Tuck AB in –situ and invasive carsinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. World J Surg.Oncol 2004;3:279
17. Cabıoğlu N, Çelik T, Özmen V, İğci A, Müslümanoğlu M, Özçınar B, Memenin fillodes tümörlerine tedavi yaklaşımları. Meme Sağlığı Dergisi 2008 Vol:4 Numb:2 P:99-104
18. Palmer MI DeRisi DC, Pelikan A et al:Treatments opsions and recurrence potential for cystosarcoma phyllodes. Surg Gynecol Obstet 170:193-6,1990
19. Reinfus M, M itus J ,Krzystof D, et al:The Treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast an analysis of 170 cases.Cancer 77:910-16,1996
20. DoneganWL, Sarkomas of the breast. In:Donegan WL, Sprat JS, eds Cancer of the breast . 4 th edition, Philadelphia, WB Saunders 1995 ,pp 742-764
21. GimesMM: Cystosarkoma phyllodes of the breast: Histologic features, flow cytometric analysis and clinical correlations. Mod Pathol 5:232-9,1992
22. Macdnald OK, LeeCM, Tward JD, Chappel CD, Gaff ney DK, MalignantPhyllodes tumor of the female breast. Cancer 20006;107:2127-2133
23. Asoğlu O, Uğurlu MM, Blanchard K, Grant CS, Reynolds C. Risk factors recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors.Ann.Surg Oncol 2004;11:1011-1017.
24. Kessinger A,Folley JF, Lemon HM, et al:Metastatic cystosarkoma phyllodes:A case report and review of the lieratüre. J Surg Oncol 4:131 -145, 1972
25. VosDI, Mastboom WJ, de Vos RA:Phyllodes tumor in the breast. Ned Tijdschr geneeskkd Mar 28:142(13):716-21,1998
26. Grebe P, Wilhelm K, Brunier A, et al: MR tomography of cystosarkoma phyllodes. A case report. Aktuelle Radiol Nov;2(6):376-8 1992
27. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okuji T, Eguichi T, Sakais S, Kurokis, Tagunaga E,Ohna S. Phyllodes tumor of the breast:Corelation between MR findings and histologic grade. Radiology 2006;241:702-709

28. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminas D, Darzi A.Review:Optmising preoperative dagnosis in phyllodes tumor of the breast. JClin Pathol 2006 ;59:454-459
29. Kopiris I, Nasiri N, A Hern R, Healy V, GuiGPH . Outcome and predictive factors of local recurrrence anddistant metastases following primary surical, treatmant of high grade malignant phyllodes tumor of the breast.Eur J Surg Oncol 2001;27:723-30
30. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM, Malignant phyllodes tumor of the breast: riview of the literature and case report of tromal overgrowth. Surg.Oncol 2003;12(1):27-37
31. Buchanan EB, Cystosarkoma phyllodes and its surgical management. A nn. Surgen 1995 Apr;61(4):35355
32. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC.Phyllodes tumors.American Journal of Surgery 1993;165: 376-79
33. Pezner RD, Schultheis S, TE, Paz, IB. Malignant phyllodes tumor of the breast:Local control rates with surgery alone.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71: 710-3
34. Cede Mark CG, Rutguist LE, Rosendhal I, et al Prognostic factors in cystosarkoma phyllodes Aclinico-pathologic sutdy of 77 patients. Cancer 1991; 68:2017-22
35. Chaney AW, Pollack A, Mcneese MD, Zagors GK, Pisters PWT, Pollock RE, Hunt KK, Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer 2000;89:1502-1511
36. Morales-Vasquez F, Gonzales-Angula Broglio K Adjuvant Chemotharpy with doxorubicine and dacarbazine has no effect in recurrence free survival of malignant phyllodes tumors of the breast.The Breast Journal 2007:13:551-556
37. Parker SJ, Harries SA:Phyllodes tumors.postgrad Med J Jul:77(909):428-35,2001
38. Guerrero MA, Ballrd BR, Grau AM, Malignant phylodes tumor of the breast:review of the literature and case report of stromal overgrowt.Surg Oncol 2003;12(1):27-37.

Bölüm 52 Paraneoplastik Sendromlar

Dr. Ulus Ali Şanlı

Kanserin primer tümör yerleşim yeri uzağında oluşturduğu indirek etkiler paraneoplastik sendromlar olarak isimlendirilir. Paraneoplastik sendromlar pek çok organ ve sistemlerde ortaya çıktığından heterojen bir gruptur. Paraneoplastik sendromlar primer ya da metastatik kanserin direk etkisi ile ortaya çıkmaz. Nedenlerindeki farklılık, değişen tanımlamalar, etiyolojilerindeki belirsizlik, sistematik kontrollü çalışmaların olmayışı gibi sebeplerle sıklıklarını belirlemek zordur.

Paraneoplastik sendromların ortaya çıkışında sorumlu tutulan faktörler:

1. Tümör tarafından üretilen peptik hormonlar ve onların öncülleri, büyüme faktörleri, sitokinler, interlökinler, prostoglandinler, onkofetal proteinler, immünglobulinler, tümörden salınan enzim ya da benzeri ürünler,
2. Otoimmünite, immün kompleks üretimi, immün baskılanma,
3. Ektopik reseptör üretimi veya tümör tarafından üretilen biyolojik aktif hormonlar ya da benzeri ürünler,
4. Paraneoplastik etkiyle sonlanan normal substanslardaki tüketimdir.

Paraneoplastik sendromlar kanserin klinik seyri sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabildiği gibi bazen kanserin ilk belirtisi olabilir. Etiyolojilerindeki belirsizlik ve pek çok faktörün yer aldığı düşünülürse ayırıcı tanıları için olası bütün nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir. Özellikle kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan olgularda bu paraneoplastik tabloların direk kansere mi bağlı yoksa antineoplastik tedavinin bir yan etkisi mi iyi belirlenmelidir. Paraneoplastik sendromların tedavisinde sadece kanserin tedavi edilmesi yeterli olmayabilir, ek medikal özgün tedavilerin uygulanmasını da gerektirebilir.

Bu bölümde meme kanserine bağlı olarak ortaya çıkabilecek paraneoplastik sendromlar sistematik olarak gözden geçirilecektir.

NÖROLOJİK PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Meme kanseri ile birlikte olan nörolojik paraneoplastik sendromlar: subakut serebellar dejenerasyon, paraneoplastik retinopati, opsoklonus-miyoklonus sendromu, sensorimotor nöropati, ve Stiff-man sendromu (SMS) dur.

SUBAKUT SEREBELLAR DEJENERASYON (SSD)

Paraneoplastik SSD hızla gelişen serebellar disfonksiyona bağlı semptom ve bulgularla karakterize bir tablodur. SSD ve okkült jinekolojik kanser (meme ve over kanseri) arasındaki ilişki ilk olarak 1938'de tanımlanmıştır.[1] Posner tarafından serebellar purkinje nöronları ve meme/over tümör dokusundan elde edilen antijenlerle reaksiyona giren antikor varlığı gösterilmiş ve SSD bu antijen varlığına göre sınıflandırılmıştır.[1-3]

SSD meme kanseri dışında diğer pek çok kanserde de ortaya çıkabilmektedir. Kadın genital traktüs kanserleri, over kanseri, küçük hücreli akciğer kanserleri SSD görülebilen malignitelerdir.

Hastalarda tipik olarak yaygın serebellar disfonksiyonu yansıtan belirti ve bulgular görülür. Başlangıç semptomları baş dönmesi, görsel problemler, bulantı, kusma, disartridir.[4-6] SSD bazı olgularda paraneoplastik periferal nöropati veya Eaton-Lambert miyastenik sendromla birlikte olabilir.

Nörolojik bozukluklar birkaç haftadan birkaç aya kadar olan süreçte giderek kötüleşir. En belirgin nöro-patolojik bulgu serebellar kortekste diffüz pürkinje hücre kaybıdır.[7]

Nörolojik tablosu olan olgularda serum veya serebrospinal sıvıda anti-Yo antikorlarının tespit edilmesi durumunda bu olgularda okkült meme kanseri veya over kanseri araştırılmalıdır. Paraneoplastik tümörlerin tümünde Yo antijeninin eksprese edildiği gösterilmiştir. Anti-Yo antikoru varlığı yüksek titrelerde ise mutlaka SSD ile birliktedir.

SSD tablosunda spontan gerileme veya antineoplastik tedavi ile gerileme olabilse de kural değildir.[4-6]

PARANEOPLASTİK OPSOKLONUS-MİYOKLONUS SENDROMU

Opsoklonus-miyoklonus sendromu, gözde tüm yönlerde yüksek amplitüdlü hızlı hareketlerle birlikte olan baş, gövde veya ekstremitelerdeki istemsiz kasılmalarla karakterize bir tablo oluşturur. Opsoklonusun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hızlı hareketten sorumlu nöronların tonik inhibitör kontrolünün bozulması sorumlu tutulmaktadır. Meme kanseri olan kadınlarda anti-Ri antikorları ile birlikte olan formu görülmektedir. Santral sinir sisteminin bazı yapılarının tutulumu sonucu bu tablo ortaya çıkmaktadır.[4-6]

PARANEOPLASTİK RETİNOPATİ

Görmeyi etkileyen paraneoplastik olaylar nadirdir. Paraneoplastik retinopatisi olan hastalar tipik olarak fotosensitivite, görme keskinliğinde bozulma, renkleri seçmede bozulma, karanlıkta görme bozukluğu, periferal skotomlar gibi semptom ve bulgularla başvurur. Semptomlar birkaç ay içerisinde progrese olur. Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserinde görülmekle birlikte meme kanseri ve jinekolojik kanserlerde de görülebilmektedir. 23 kDa fotoreseptör proteini rekoverin'ne karşı antikorlar en yaygın olarak bulunur; bunun dışında 15 den fazla antijene karşı antikor tespit edilmiştir.[8]

STİFF-MAN SENDROMU

İskelet kasında (özellikle aksiyal) yavaş ilerleyici katılık ve spazmlarla karakterize klinik tablodur. Moersch ve Wolthman tarafından ilk kez 1956'da tanımlanmıştır. Tanı kriterleri (1) aksiyel kaslarda rijidite ve katılık (2) proksimal kaslarda yürümeyi zorlaştıran yavaş progresyon gösteren katılık (3) omurgada sıklıkla lordoz seklinde olan deformite (4) sıklıkla dış uyarılarla başlayan kas spazmları (5) normal motor ve duyusal nöron bulguları (6) normal mental durum (7) EMG'de dinlenimde devamlı motor ünite aktivitesi. Yapılan araştırmalarda bu olgularda sinaptik proteinlere karşı immünoreaktivite tespit edilmiştir.[8,9]

PARANEOPLASTİK SENSORİMOTOR NÖROPATİ

Pek çok kanser türü ile birlikte görülebilir. Klinik bulgular heterojendir, etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Meme kanserli olgularda olgu sunumu ya da az olgu içeren serilerde bu sendrom tanımlanmıştır. Alt ve üst ekstremitelerde parastezi, kas güçsüzlüğü, kramplarla karakterizedir. Bazı olgularda radiküler belirti ve bulgular olabilir. Serum ve serebrospinal sıvıda inflamatuar değişikliklerin olması immün patogenezi düşündürtmektedir, ancak sinir sistemi elemanlarına karşı oluşan antikor ya da antikorlar tespit edilememiştir. Olgularda nörolojik seyir kroniktir. Bu tablonun olduğu olgularda altta meme kanseri varlığının olabileceği düşünülmelidir.[8,10]

DERMATOLOJİK PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Malignitenin kutanöz belirteçleri deri metastazları ve kutanöz paraneoplastik dermatozlar olarak iki ana grupta sınıflandırılır. Hipertrikozis lanuginoza akuisita, eritema giratum repens ve sweet sendromu meme kanseri ile birlikte görülebilen paraneoplastik dermatozlardır.

ERİTEMA GİRATUM REPENS

En spesifik paraneoplastik dermatozlardan birisidir. Yaklaşık olarak olguların %82'sinde altta yatan bir malignite söz konusudur. Metastatik meme kanseri ile birlikteliği 1952'de tanımlanmıştır. Serpijinöz, konsantrik, eritamatöz bantlar şeklindedir. Sıklıkla gövde, proksimal ekstremiteler, yüzde yerleşim gösterir. Tanı klinik bulgularla konur; histopatoloji nonspesifiktir.[11,12] Pek çok olguda meme kanserine yönelik tedavilerle lezyonlar geriler.[13]

HİPERTRİKOZİS LANUGİNOZA AKUİSİTA

Kadınlarda meme kanserine bağlı olarak birden bire ortaya çıkan uzun, düzgün, pigmente olmayan lanugo tüyleri ile karakterizedir. Bu hirsütizm yüzde, gövdede, aksilla ve ekstremitelerde görülür. İlk kez 1865'de meme kanserli bir kadında tanımlanmıştır. Nadir olarak görülür genellikle olgu sunumu tarzında rapor edilmiştir. Genellikle metastatik hastalık seyrinde görülmektedir.[14]

SWEET SENDROMU

Ateş, nötropeni, üst ekstremiteler, yüzde ve boyunda hassas eritamatöz plaklar ile karakterize klinik tablodur. Plaklar 5-12 mm çaplı, kırmızı veya morumsu renkte olup keskin demerkasyon hattına sahiptir. Sweet sendromu %80 olguda idiopatiktir, %20 olguda altta malignite vardır. Meme kanserine bağlı olgular nadirdir. Altta yatan maligniteden bağımsız olarak kortikosteroid tedavisine cevap verir.[12]

DİĞER PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Hipokalsemi

Meme, prostat ve akciğer kanseri gibi kemik metastazı ile birlikte olan tümörler hipokalsemiye neden olabilir.

Osteoblastik metastazlar iskelette kalsiyum döngüsünü hızlandırır, kemikte artmış kalsiyum depolanması hipokalsemiye neden olur. Hipokalsemiye katkıda bulunan diğer faktörler maligniteyle birlikte olan vitamin D eksikliği, magnezyumun renal kaybı ile birlikte olan ciddi hipomagnezemidir. Kalsitonin sekrete eden tümörlerde hipokalsemi ortaya çıkabilir. Klinik tablo hipokalsemi düzeyi ve süresiyle ilişkilidir. Asemptomatik tablodan komaya varan düzeyde klinik görünüm olabilir. Tedavide hipokalseminin düzeltilmesi esastır. Mutlaka eşlik eden hipomagnezemi gibi tablolar tedavi edilmelidir. Tümöre yönelik tedavi orta uzun vadede refrakter hipokalseminin düzeltilmesi açısından esastır.[15-17]

Anemi

Kanserli olgularda normositik/normokromik kronik hastalık anemisi, kemik iliği invazyonuna ve kemoterapi/radyoterapiye sekonder anemi ortaya çıkabilir. Normositik normokrom anemi sık görülen paraneoplastik sendromdur. Düşük serum demir düzeyi, normal veya artmış ferritin düzeyi, normal demir deposu ve düşük serum eritropoetin düzeyleri ile karakterizedir. Meme kanserinde nadir olarak otoimmün hemolitik anemi görülebilir.[18,19]

Trombositopeni

Trombositopeni tipik olarak tedaviye sekonder, DİK veya kemik iliği infiltrasyonuna sekonder olarak ortaya çıkar. İdiopatik trombositopenik purpuraya benzer bir sendrom nadir olarak meme kanserli olgularda görülebilir. İTP benzeri sendrom olarak (ITP like syndrom) isimlendirilir. Bu hastalarda kanama, peteşi ve purpura gibi klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Tedavide yüksek doz prednizon, splenektomi, yerine göre uygulanır. Primer maligniteye yönelik tedaviler esastır.[20,21]

Koagülopati

Paraneoplastik koagülopatiler meme kanseri seyrinde rapor edilmiştir. Yaygın damar içi koagülasyon bu tablolar arasında yer almaktadır. DİK olgularının %7'si altta yatan malignite nedeniyle olmaktadır. İleri yaş, meme kanseri, erkek cinsiyet, ileri evre, tümörde nekroz varlığı DİK için bağımsız risk faktörüdür. Lin PH ve ark. Meme kanseri ile birlikte olan DİK tablosu bulunan 16 hasta rapor etmiştir. Bu seride 4 hastada antineoplastik tedaviye yanıt alınmıştır. Yanıt alınan ve alınmayan hastalar toplu olarak değerlendirildiğinde medyan sağkalım 13 ay olarak bildirilmiştir.[23]

VASKÜLER BOZUKLUKLAR

Spesifik bir vasküler bozukluk olan Mondor Hastalığı (göğüs ön duvarı trombofilebiti) meme kanseri ile birlikte görülebilir. Bu tabloda göğüs ön duvarı subkutan venlerde anjitis söz konusudur. Sıklıkla benign seyirlidir. Kendi kendini sınırlayan bir süreçte lezyon kendiliğinden iyileşir.[24,25]

KAYNAKLAR

1. Cunningham J, Graus F, Anderson N, Posner J B. Partial characterization of the Purkinje cell antigens in paraneoplastic cerebellar degeneration. Neurology 1986; 36: 1163–1168.
2. Darnell RB. The importance of de_ning the paraneoplastic neurologic disorders. N Engl J Med 1999; 23: 1831–1833.
3. Peterson K, Rosenblum M K, Kotanides H, Posner J B. Paraneoplastic cerebellar degeneration I. A. clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. Neurology 1992; 42: 1931–1937.
4. Giometto B, Taraloto B, Graus F. Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes. Brain Pathol 1999; 9: 261–273.
5. Posner J B. Paraneoplastic syndromes. In: Posner J B eds. Neurological Complication of Cancer. Contemporary Neurology Series 45. New York: OUP 1995; 353–383.
6. Verschuuren J J, Dalmau J, Horard R, Posner J B. Paraneoplastic anti-Hu serum: studies on human tumor cell lines. J Neuroimmunol 1997; 79: 202–205.
7. Dropcho E J. Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders: mechanisms, diagnosis, and therapeutic options. Ann Neurol 1995; 1: 102–112.
8. Folli F, Solimena M, Co_ell Ret al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. N Engl J Med 1993; 25: 546–551.
9. Folli F, Piccolo G. Stiff-man syndrome: pathogenetic, nosological, and therapeutic considerations. In: Vincent A, Martino G eds. Antibodies in Neurological Diseases, Chapter 9, 1st edition. Milano: Springer-Verlag Italia, 2002; 124–135.
10. Teruaki I, Inoue A, Koh C S et al. A study on a new antineural antibody in a case of paraneoplastic sensory neuropathy associated with breast carcinoma. J Neurol Psychiatry 1997; 63: 516–519.
11. Eubanks LE, McBurney E, Reed R. Erythema gyratum repens. Am J Med Sci 2001;321:302–305.
12. DeWitt CA, Buescher LS, Stone SP. Cutaneous manifestations of internal malignant disease: Cutaneous paraneoplastic syndromes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 1999;2106–2120.
13. Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. J Am Acad Dermatol 1992; 26:757– 762.
14. Perez-Losada E, Pujol RM, Domingo P, et al. Hypertrichosis lanuginosa acquisita preceding extraskeletal Ewing's sarcoma. Clin Exp Dermatol 2001;26:182–183.
15. Raskin P, McClain CJ, Medsger TA. Hypocalcemia associated with metastatic bone disease. Arch Intern Med 1973;132:539.
16. Dawson SJ, Murray RM, Rischin D. Hypocalcemia associated with bone metastases in a patient with salivary-gland carcinoma. Natl Clin Pract Oncol 2006;3:104.
17. Abramson EC, Gajardo H, Kukreja SC. Hypocalcemia in cancer. Bone Miner 1990;10:161.
18. Frenkel E, Bick R, Rutherford C. Anemia of malignancy. Hematol Oncol Clin North Am 1997;10:861.

19. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, Hargreaves HK, Canellos GP. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. Medicine (Baltimore) 1979;58:377.
20. Doan C, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura. Clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. Ann Intern Med 1960;53:861.
21. Bellone JD, Kunicki TJ, Aster RH. Immune thrombocytopenia associated with carcinoma. Ann Intern Med 1983;99:470.
22. Sallah S, Wan JH, Nguyen NP, et al. Disseminated intravascular hemolysis in solid tumors: clinical and pathologic studies. Thomb Haemost 2001;24:59
23. Lin PH, Lu YS, Lin CH, Chang DY, Huang CS, Cheng AL, Yeh KH. Vinorelbine plus 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin as effective palliative chemotherapy for breast cancer patients with acute disseminated intravascular coagulation. Anticancer Res. 2010 Jul;30(7): 3087-91.
24. Quéhé P, Saliou AH, Guias B, Bressollette L [Mondor's disease, report on three cases and literature review] J Mal Vasc. 2009 Feb;34(1):54-60.
25. Alvarez-Garrido H, Garrido-Ríos AA, Sanz-Muñoz C, Miranda-Romero A. Mondor's disease. Clin Exp Dermatol. 2009 Oct;34(7):753-6.

Kısım XI

Rekonstrüktif ve Onkoplastik Meme Cerrahisi

Bölüm 53
Rekonstrüktif ve Onkoplastik Meme Cerrahisi

Bölüm 53 Rekonstrüktif ve Onkoplastik Meme Cerrahisi

Dr. Savaş Koçak, Dr. Ali Uğur Emre

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde temel amaç diğer kanserlerde olduğu gibi kanserli dokunun hastanın vücudundan uzaklaştırılması ve yaşamının kurtarılmasıdır. Bu tedavi ondokuzuncu yüzyıldan itibaren yaygın olarak tüm memenin alınması biçiminde uygulanmıştır. Bunun sonucu olarak da meme kanseri tanısı konan kadınlar, yalnızca tüm kanser hastalarının yaşadığı ölüm korkusunu değil, "memesini kaybetme" korkusunu da yaşamaktadır.[1,2,3]

Bir kadına mastektomi yapıldığında ortaya çıkan psikolojik çöküntü, kanser tanısı ve tedavisinin üzerinden çok uzun zaman geçse de devam eder, "organın eksikliği hastaya kanseri de hatırlatır".[4]

Meme kanseri tanısı almamış kadınlarda da memeyi kaybetme korkusu son derece yaygındır. Bu korku kadınların meme kanseri taramalarına yaklaşımlarını etkiler ve taramalarda kanser dışı bir tanı alan hastalarda çok şiddetli anksiyeteye neden olur.[5]

Günümüzde erken evre meme kanserinde sıklıkla meme koruyucu tedavi uygulanmaktadır. Ancak meme koruyucu tedavide bazen iyi bir kozmetik sonuç elde edilemez ve bu da hastalarda tıpkı mastektomi gibi olumsuz ruhsal sonuçlara yol açar.[3]

Onkoplastik meme cerrahisi meme kanseri cerrahi tedavisi sonucunda kozmetik ve buna bağlı psikolojik sorunlar olmasını engellemeyi amaçlar. Meme kanseri cerrahi tedavisini onkolojik ilkelerden ödün vermeden iyi bir kozmetik sonuçla uygulamayı amaçlar.

Onkoplastik meme cerrahi uygulamaları, ya meme rekonstrüksiyonu eğitimi almış olan genel cerrahi kökenli meme kanseri cerrahları tarafından, ya da meme kanseri konusunda eğitim almış plastik cerrahlar tarafından gerçekleştirilir.

Günümüzde onkoplastik meme cerrahisinin dört ana uygulama alanı vardır:

1. Yüksek riskli hastalarda risk azaltıcı (profilaktik) mastektomi uygulamaları,
2. Lokal ileri veya nüks meme kanserinde toraks duvarı defektlerinin onarılması,
3. Meme koruyucu cerrahi tedavi sonrasında en iyi kozmetik sonucu elde etmek için yapılan girişimler,
4. Mastektomi sonrası rekonstrüksiyon

YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA RİSK AZALTICI (PROFİLAKTİK) MASTEKTOMİ

Meme kanseri riskini azaltmak için yapılan mastektomiyi daha doğru anlatan terim "risk azaltıcı mastektomi" olmalıdır. Ancak tüm dünyada yaygın kullanılan terim "profilaktik mastektomidir". İki biçimde uygulanır: (1) meme kanseri riski yüksek hastalarda bilateral profilaktik mastektomi (BPM) ve (2) bir memesinde kanser olan hastaların karşı memesine yapılan kontrlateral profilaktik mastektomi (KPM).

Bilateral Profilaktik Mastektomi

BPM ile birlikte eşzamanlı meme rekonstrüksiyonu yapılır. Genellikle nipple-areola kompleksinin korunduğu subkütan mastektomi biçiminde uygulanır. Subkütan mastektomide, nipple-areola kompleksi korunduğunda, altında ince meme dokusu şeridi kalır (Resim 53-1a,b). BPM'de nipple-areola kompleksi çıkartılarak yapılırsa meme kanseri riski çok daha azdır, ancak kozmetik sonuç kötüdür, hasta isterse, nipple-areola rekonstrüksiyonu yapılmalıdır.

Nipple ve/veya areola korunarak subkütan BPM yapılan hastalarda, meme kanseri riski ortalama %85–100 azalır.[6,7] Nipple areola çıkartılarak BPM yapılan hastalarda bu risk daha fazla azalır. Ancak risk azaltıcı mastektomi, meme kanseri riskini asla sıfıra indiremez.[8,9]

BPM'nin meme kanseri mortalitesini ne kadar düşürdüğü de tartışmalıdır. Çünkü günümüzde meme kanserinde erken tanı ile mortalite zaten çok düşüktür.

BPM, yaşam boyu meme kanseri riski çok yüksek olduğu için BRCA1 ve 2 olgularına önerilmelidir. BRCA bakılamayan veya negatif bulunan kadınlar arasında da, hem çok güçlü aile öyküsü (ailede çok sayıda, genç, bila-

Resim 53-1A,B: Güçlü aile öyküsü (annede 38 yaşında, ve ablada 42 yaşında meme kanseri) olan ve her iki memede küme mikrokalsifikasyonlar nedeniyle bilateral eksizyonel biyopsi yapılan 47 yaşındaki kadında her iki memede LIN 3 alanları saptanmıştır. (Prof Dr Serdar Özbaş'ın arşivinden, izniyle alınmıştır). **(A)** Hastanın preoperatif fotoğrafında her iki memedeki biyopsi skarları görülmekte. **(B)** Bilateral proflaktik subkütan (nipple-areola kompleksi korunarak) mastektomi ve pektoral kas altına yerleştirilen implantlarla rekonstrüksiyon sonrasında 10. günde fotoğrafı.

teral meme kanseri), hem de histopatolojik risk faktörü (lobüler neoplazi, atipik duktal hiperplazi) olanlara önerilebilir.

Bilateral profilaktik mastektomi meme kanseri riskini azaltıcı tedavi seçenekleri arasında en etkili olandır. Ancak unutulmamalıdır ki, meme dokusunun tümünü cerrahi olarak ortadan kaldırabilecek bir yöntem yoktur. Yani profilaktik amaçla radikal mastektomi bile yapılsa meme kanseri riski asla sıfıra inmez.

Yüksek meme kanseri riski olan hastalar arasından, genellikle meme kozmezisinden hoşnut olmayan hastalar, profilaktik mastektomi için daha istekli olmaktadır. Ancak bu hastalara basit bir kozmetik ameliyat geçirmeyecekleri anlatılmalıdır. Bilateral profilaktik mastektomi ile ilgili en önemli sorun kuşkusuz büyük bir ameliyat olması ve "geri dönüşsüz" olmasıdır. Bu uygulama genellikle hem ailesel hem de histopatolojik (atipik hiperplazi, lobüler karsinoma in situ) yüksek riski olan hastalarla sınırlı tutulmalı ve hastaların emosyonel durumları da göz önüne alınmalıdır.

Kontrlateral Profilaktik Mastektomi

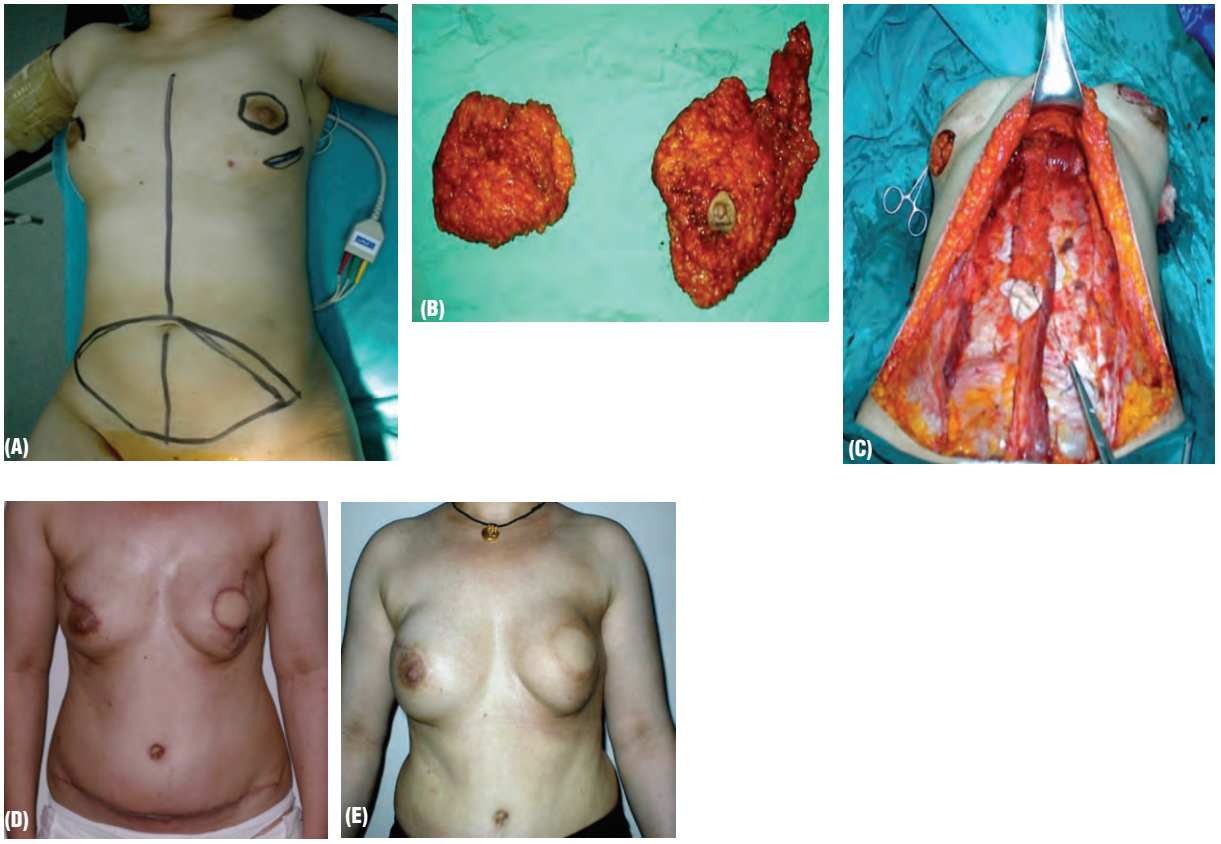
Meme kanserinde mastektomi ve rekonstrüksiyon yapılacaksa, karşı memeye de aynı girişim uygulanabilir. Karşı memeye uygulanan risk azaltıcı mastektominin meme kanseri mortalitesine katkısı tartışmalıdır.[10,11,12] Bu nedenle KPM iyi seçilmiş sınırlı bir hasta grubuna önerilmelidir. Hastaların genç, meme kanseri dışında yaşamı tehdit eden hastalığı olmayan, erken evre olgular olması ve hasta memeye mastektomi ± rekonstrüksiyon planlanmış olması ön koşuldur. Bu hastalar arasından güçlü aile öyküsü olanlarda, karşı memede prekanseröz lezyonlar veya mamografide yaygın mikrokalsifikasyonlar gibi riskin yüksek olabileceğini gösteren değişiklikler varsa KPM ± rekonstrüksiyon önerilmelidir (Resim 53-2A,B,C,D,E).

LOKAL İLERİ VEYA NÜKS MEME KANSERİNDE TORAKS DUVARI DEFEKTLERİNİN ONARILMASI

Lokal ileri veya nüks meme kanserinde, yaygın deri tutulumu, toraks duvarına fiksasyon veya her ikisi birlikte olabilir. Bu durumda radikal girişimlerle memenin standart mastektomi kesisini aşan sınırlarla ablasyonu uygulanır ve rekonstrüktif tekniklerle onarılması gereken toraks duvarı defektleri ortaya çıkabilir. Yine sıklıkla pektoral kasın hatta kostaların rezeksiyonu gerekebilir. Ortaya çıkan defektlerin mastektomi deri fleplerinin karşılıklı getirilmesiyle ya da basit deri greftleriyle onarımı olanaklı değildir. Bu durumlarda lokal rotasyon ve ilerletme deri flepleri ya da kas deri flepleri ile toraks duvarı defektlerinin onarımı yapılır.

Bazen bu defektlerin onarımı önceki cerrahi, hastaya özel yara iyileşmesi sorunları ve sıklıkla da radyoterapi nedeniyle çok güç olabilir. Daha önce radyoterapi uygulanmış olan hastalarda yapılan mastektomilerin yaklaşık yarısında yara iyileşme sorunları görülmektedir. Bu nedenle yalnızca tümörün lokal olarak kontrol edilmesini sağlayacak genişlikte değil, sağlam deriye ulaşmak için daha geniş rezeksiyonlar gerekmektedir.[13]

Geçmişte beklenen mortalite oranı yüksek olan bu hasta grubunda büyük ablatif ameliyatlar yapılması ve oluşan defektin onarılması için özel teknikler gerekmesi eleştirilmiştir. Sağ kalıma katkısı olmayacak, ancak memede tümör yaraları gibi durumlarda zorunlu olarak yapılan girişimlere verilen "tuvalet mastektomi" adı da bu bakışın sonucudur. Ancak günümüzde hastalığın tedavisindeki gelişmeler, lokal ileri ve nüks meme kanserinde çok iyi sağkalım oranları sağlamıştır. Bu nedenle de sağkalıma katkısı az da olsa uygun olgularda palyatif geniş rezeksiyonlar önerilmektedir.[14,15]



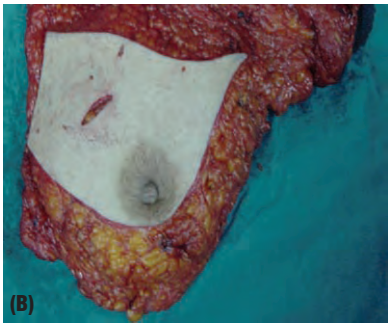
Resim 53-2A,B,C,D,E: Her iki memede küme mikrokalsifikasyon alanları ve sol memede spiküle kitle nedeniyle bilateral eksizyonel biyopsi yapılmış olan hastada, sol memede invazif duktal karsinom (T2 N1), sağ memede atipik duktal hiperplazi saptanmıştır. Hastaya sol memeye modifiye radikal mastektomi, sağ memeye subkütan mastektomi, bilateral TRAM flep ile rekonstrüksiyon planlanır.**(A)** Ameliyat öncesinde hastanın her iki memedeki biyopsi skarları ve ameliyat plan çizimleri görülmekte.**(B)** Spesmenlerin fotoğrafında modifiye radikal mastektomi materyalinde nipple-areolanın eksize edilmiş olduğu, ve aksilla diseksiyonu yapıldığı, sağda ise subkütan mastektomi yapılmış olduğu görülmekte.**(C)** Ameliyat sırasında bilateral pediküllü TRAM flep hazırlanıp mastektomi ceplerine mobilize edildikten sonra abdominoplasti ve üst abdominal flep görülmekte. **(D)** Hastanın ameliyat sonrası 10. gündeki fotoğrafı. Sola modifiye radikal mastektomi, sağa subkütan mastektomi, bilateral TRAM flep ile rekonstrüksiyon yapılmış, abdominoplasti ve yeni oluşturulan umblikusun skarları görülmekte.**(E)** Hastanın ameliyattan 1 yıl sonra, kemoterapi ve sol memeye radyoterapi tamamlandıktan sonraki fotoğrafı.

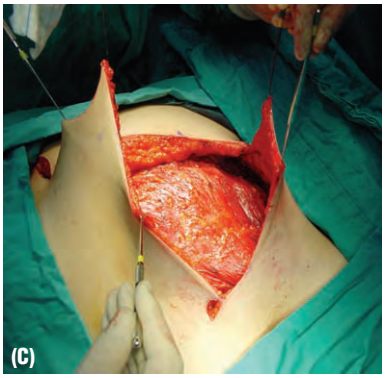
Yalnızca Deri ve Yumuşak Doku Kaybı olan Defektler

Defektin yalnızca deri ve derialtı dokusu ile sınırlı olduğu durumlarda en basit onarım tekniği serbest deri greftleridir. Ancak deri greftlerinde mutlaka kontraktür gelişir ve kozmetik sonucu vaskülarize fleplerden çok daha kötü olur. Meme kanserine bağlı yumuşak doku defektlerinde en sık kullanılan onarım lokal deri flepleridir. Lokal ilerletme flepleri eğer defekti kapatırsa en basit ve en iyi kozmetik sonuç veren seçeneklerdir (Resim 53-3A,bB,C,D). Rotasyon flepleri arasında en sık kullanılanlar interkostal damarların perforatörlerinden beslenen torakoepigastrik fleptir. Bu flep geniş deri ablasyonu yapılan radikal mastektomiler den sonra derinin kapatılması için geliştirilmiştir.[16] En basit, ancak kozmetik sonucu kötü olan uygulama ise sıklıkla meme başının orta hatta kaymasına neden olduğu için tek göz (cyclops) flep olarak adlandırılan karşı meme derisinin bir flep olarak kullanılmasıdır.[17]

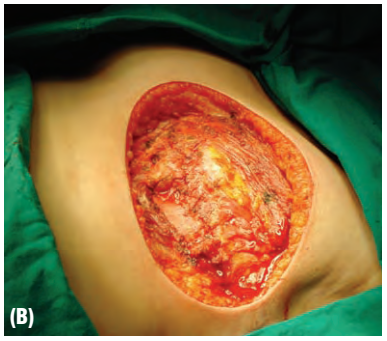
Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu gibi, toraks duvarı defeklerinin onarımında da kas deri flepleri kullanılabilir. Latissimus Dorsi kas deri flebi bu amaçla bugüne kadar en fazla kullanılmış olan fleptir.[13] (Resim 53-4A,B,C,D,E, Resim 53-5A,B,C) En önemli avantajı çok güçlü bir vasküler pedikülünün olmasıdır. İki ayrı vasküler pedikül ile (ana pedikül olan torakodorsal damarlar, ya da serratus dalları) uygulanabildiği için toraks ön duvarının ortasına kadar uzatılabilir. Torakodorsal arter ve ven interkostal damarlarla anastomoz edilerek serbest flep olarak da uygulanabilir. Geniş bir kas bölümü olduğu için derin defektlerin doldurularak onarılmasına olanak sağlar. Dezavantajı ise ameliyat sırasında pozisyon değişikliği gerektirmesi ve sırttaki verici saha ile ilgili sorunlardır. Latissimus Dorsi flebi kol ve omuz hareketlerinde çok az kısıtlanma ve güç kaybına neden olur. Latissimus Dorsi kas deri flebi mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu bölümünde daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

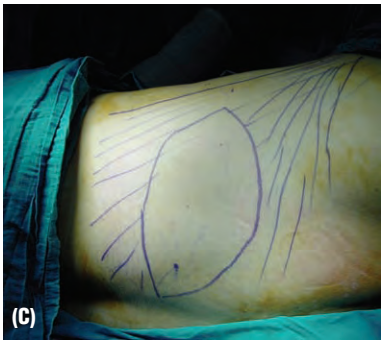
Rektus abdominus kas deri flepleri superior ve inferior epigastrik arterlerden beslenir. Flep kasa paralel olarak, yani vertikal yapıldığında daha iyi kanlanır. Ancak hem kozmetik sonuç kötüdür, hem de çok az doku transvers





Resim 54-3A,B,C,D: 48 yaşındaki hastaya sol meme üst iç kadran ve areola inferiorunda yerleşik mültisentrik meme kanseri nedeniyle mastektomi planlanmıştır (Prof Dr Bülent Alıç'ın arşivinden, izniyle alınmıştır). **(A)** Mültisentrik tümörün güvenli ablasyonu için hastaya standart dışı bir mastektomi kesisi gerektiği görülmekte. **(B)** Modifiye radikal matektomi materyali görülmekte. **(C ve D)** Göğüs duvarındaki defektin lokal deri ilerletme flepleri ile onarımı görülmekte.





Resim 53-4A,B,C,D,E: Modifiye radikal mastektomi sonrası toraks duvarında, 5. kaburgaya infiltre lokorejyonel nüksü olan olguya kaburganın rezeksiyonu ile birlikte geniş lokal eksizyon planlanmıştır. (Prof. Dr. Bülent Alıç'ın arşivinden, izniyle alınmıştır). (**A**) Toraks duvarında ülserli kitle biçimindeki lokal nüks görülmekte. (**B**) Yumuşak dokunun geniş eksizyonu ile birlikte beşinci kaburgaya kısmi rezeksiyon yapılmış durumda. (**C**) Latissimus dorsi kas deri flebi ile onarımın planlanması görülmekte. (**D**) Flebin hazırlanışı görülmekte. (**E**) Kas deri flebi ile defektin onarılmış durumu görülmekte.

Resim 53-5A,B,C: Meme koruyucu cerrahi sonrasında radyoterapiya bağlı deri hasarı olan ve bir yıl sonra üst iç kadrandaki primer tümör lokalizasyonunda lokal nüks gelişen olgu. (**A**) Hastanın mastektomi öncesinde görünümü. (**B**) Geniş ve atipik mastektomi kesisini kapatmak için planlanan standart dışı latissimus dorsi kesi planıb. (**C**) Latissimus dorsi kas deri flebi ile onarımın planlanması görülmekte.

edilebilir. Bu nedenle vertikal yerine alt abdominal deri ve derialtının transvers olarak kullanıldığı transvers rektus abdominus (TRAM) flepler yaygın olarak kullanılmıştır. Pediküllü ve serbest TRAM flepler meme dokusuna hacim ve yoğunluk olarak benzer bir doku oluştuğu için mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonda en yaygın kulanılan yöntemlerdir. Ancak uygulama güçlüğü ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle toraks duvarı defektlerinin onarımında kullanılmaz. TRAM flep mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu bölümünde daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Yumuşak doku onarımı teknikleri arasında geçmişte önerilmiş olan pektoralis majör ve eksternal oblik kas flepleri ve omentum majus flepleri fazla yaygın kullanılmamaktadır.[13]

Tam Kat Doku Kaybı Olan Defektler

Bir veya iki kaburganın eksize edildiği durumlarda solunum fonksiyonlarında bozulma yoksa kas deri flepleri ile yumuşak dokunun rekonstrüksiyonu yeterli olacaktır (Resim 53-4A,B,C,D,E). Ancak solunumu etkileyen geniş rezeksiyonlar yapılırsa, onkoplastik meme cerrahı bir toraks cerrahı ile birlikte çalışmak zorundadır. En sık yapılan uygulama prostetik mesh ile toraks duvarının solid rekonstrüksiyonudur. Meşin üzeri canlı yumuşak doku ile örtülecek biçimde kas deri flebi uygulanır.

Sternum ve çok geniş kostal rezeksiyon yapıldığında prolen meşe ek olarak daha sert prostetik materyaller de (metilmetakrilat gibi) kullanılabilir.[13]

MEME KORUYUCU CERRAHİDE ONKOPLASTİK UYGULAMALAR

Günümüzde, meme kanserini, özellikle de erken kanserlerin ideal tedavisi meme koruyucu tedavidir. Meme koruyucu tedavinin iyi bir kozmetik sonucu olmalıdır. Onkoplastik meme cerrahisi uygulamaları ile kanserin lokal kontrolünü meme kozmezisini bozmadan, hatta bazen daha iyi hale getirerek sağlamak mümkündür.

Meme koruyucu cerrahide onkoplastik uygulamalar iki grupta toplanabilir:

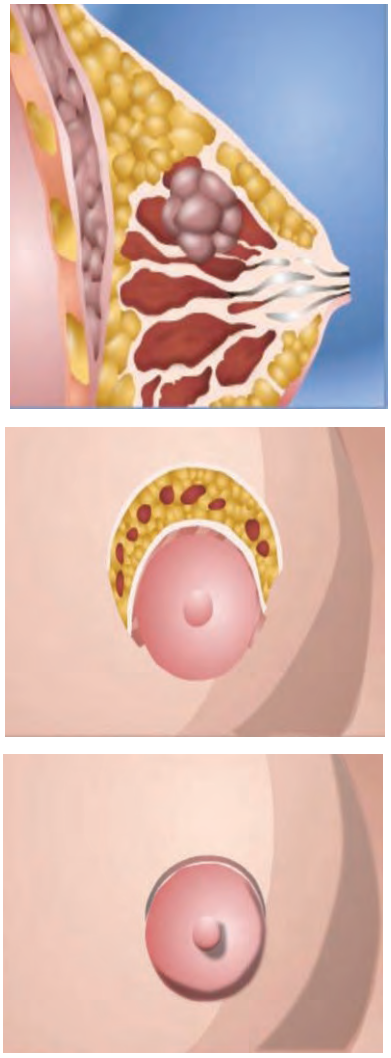
1. Hacim büyütme yerine koyma uygulamaları
2. Hacim küçültme veya yer değiştirme uygulamaları

Hacim büyütme, mastektomi sonrası rekonstrüksiyonda olduğu gibi implant veya kas-deri flepleri ile yapılır. Lumpektomi ya da segmental mastektomi, meme hacminin büyük bölümünü çıkartarak, geride meme içi parankimal fleplerle onarılamayacak kadar büyük bir defekt bırakacaksa uygulanır.

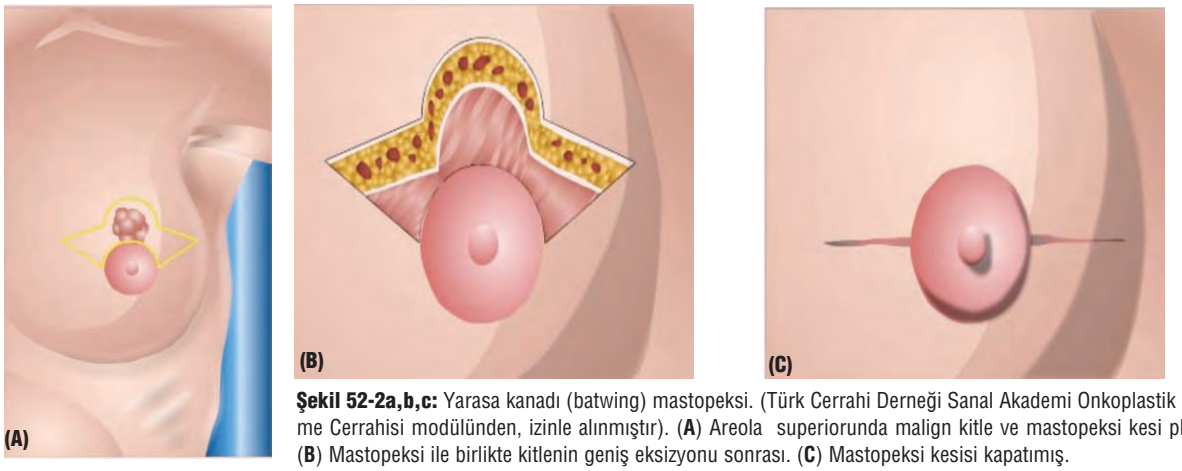
Hacim yer değiştirme uygulamaları, özellikle de meme içi parankimal flepler tüm meme cerrahları tarafından mutlaka bilinmesi gereken girişimlerdir. Kanser tedavisi için yapılan lumpektomiler hemen daima büyük boşluklar oluşturur. Bu boşluğun drene edilmesi hemen ameliyat sonrası dönemde görülen, seroma ile dolmak üzere olduğu gibi bırakılması ise aylar sonra otaya çıkan çöküntülerle sonuçlanır. Glandüler doku alta pektoral fasyadan, üstte ise deriden serbestleştirildiğinde rahatlıkla bir ilerletme, hatta rotasyon flebi olarak kullanılabilir.

Meme hacmi büyük olan hastaların çoğunda basit meme küçülme teknikleri ile meme kanserinin tedavisi sırasında meme kozmesinde belirgin iyileştirmeler de yapılabilir. En basit ve her meme cerrahının uygulayabileceği iki girişim hilal biçimli (*crescent*) mastopeksi ve yarasa kanadı (*batwing*) mastopeksidir. Her iki girişim, meme üst yarısındaki tümörlerde uygulanır.

Hilal mastopeksi aslında bir meme dikleştirme girişimidir. Çok sınırlı bir hacim küçülmesi sağlar. Areolanın superiorundaki tümörlerde uygulanabilir (Şekil 53-1A,B,C).



Şekil 53-1A,B,C: Hilal (crescent) mastopeksi. (Türk Cerrahi Derneği Sanal Akademi Onkoplastik Meme Cerrahisi modülünden, izinle alınmıştır). (**A**) Areola superiorunda malign kitle. (**B**) Mastopeksi kesisi ile kitlenin geniş eksizyonu sonrası. (**C**) Mastopeksi kesisi kapatımış



Şekil 52-2a,b,c: Yarasa kanadı (batwing) mastopeksi. (Türk Cerrahi Derneği Sanal Akademi Onkoplastik Meme Cerrahisi modülünden, izinle alınmıştır). (**A**) Areola superiorunda malign kitle ve mastopeksi kesi planı. (**B**) Mastopeksi ile birlikte kitlenin geniş eksizyonu sonrası. (**C**) Mastopeksi kesisi kapatımış.

Yarasa kanadı mastopeksi, hilal mastopeksiden iki yana uzatılan kanatlar eklenerek yapılır. Kanatlar, hem daha fazla doku çıkarılarak memenin küçültülmesine, hem de daha lateral yerleşimli tümörlerde uygulanabilmesine olanak sağlar (Şekil 53-2A,B,C).

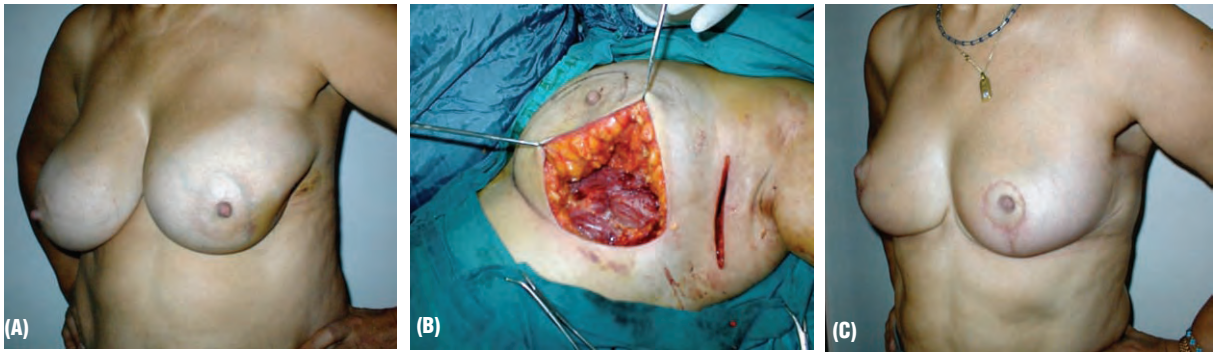
Deneyimli onkoplastik meme cerrahları daha özellikli meme küçültme tekniklerini meme koruyucu cerrahide kullanarak hem daha fazla hacim küçülmesi sağlayıp, hem de değişik lokalizasyonlardaki tümörlerde uygulayabilirler. Fotoğrafta inferior pediküllü meme küçültme ameliyatı biçiminde yapılan bir meme koruyucu cerrahi uygulaması görülmektedir (Resim 53-6A,B,C).

MASTEKTOMİ SONRASI MEME REKONSTRÜKSİYONU

Günümüzde meme kanseri cerrahi tedavisinde ilk tercih meme koruyucu cerrahidir. Ancak bazı hastalarda hastalık erken evrede olmasına rağmen ya radyoterapiyi olanaksız kılan koşullar, ya da multisentrik tümör, yaygın proliferatif değişiklikler veya yaygın mikrokalsifikasyonlar gibi nedenlerle meme koruyucu tedavi yapılamamaktadır. Bazı hastalarda da küçük veya çok büyük meme, meme başına yakın tümör gibi meme koruyucu tedavide kozmetik sonucu olumsuz etkileyecek koşullar saptanabilmekte ve mastektomi tercih edilmektedir. İşte bu olgularda hastanın da memesini kaybetmeme beklentisi varsa mastektomi sonrası rekonstrüksiyon uygulanmalıdır.[18,19]

Meme rekonstrüksiyonu ile her zaman mükemmel bir meme formu sağlanamayabilir. Ama meme formuna yakın ve en azından çamaşır (sütyen, bikini, mayo) giyildiğinde dışarıdan organ eksikliğinin belli olmadığı bir simetri, hastalarda kendine güven ve dişiliklerinin korunduğu duygusu yaratır.

Mastektomi sonrası rekonstrüksiyonun karşıtları bu girişimin lokal nüksleri saptamayı güçleştirdiğini, bunun da tedaviyi geciktirerek prognozu kötü etkilediğini öne sürmektedir. Bu yaklaşım lokal nüks izleminin ancak palpasyonla yapıldığı dönemlerden kalmadır. Kuşkusuz memesi olmayan bir hastada derialtında gelişebilecek bir lokal nüks palpasyonla rahatlıkla tanınabilir. Ancak günümüzde gelişen görüntüleme teknolojisi ile meme rekonstrüksiyon yapılmış hastalardaki lokal nüksler de oldukça erken dönemde saptanabilmektedir.



Resim 53-6A,B,C: İnferior pediküllü meme küçültme ile birlikte yapılan meme koruyucu cerrahi tedavi olgusu. (**A**) Eksizyonel biyopsi ile invazif duktal kanseri alan hastanın, eksizyonel biyopsi sonrası görünümü. Cerrahi sınır (+) olduğundan re-eksizyon gerekmektedir, ve daha şimdiden belirgin bir defekt oluşmuştur. (**B**) Ameliyat görüntüsü: re-eksizyonla (-) cerrahi sınır elde edilmiştir. Aksilla diseksiyonu yapılmıştır. (**C**) Hastanın bilateral inferior pediküllü meme küçültme ile tamamlanan ameliyattan 1 yıl sonraki görüntüsü (bu süre içinde kemoterapi ve radyoterapi yapılmıştır)

Yalnızca erken değil lokal ileri meme kanserlerinde bile eşzamanlı meme rekonstrüksiyonunun hastalığın tedavisinde olumuz etkisinin olmadığını saptayan araştırmalar vardır.[20]

Meme Rekonstrüksiyonunda Hasta Seçimi

Mastektomi yapılan her kadın rekonstrüksiyona adaydır. Aşağıdaki faktörler değerlendirilerek gereken önlemler alınmalıdır:

Yaş: Rekonstrüksiyonda yaş sınırı yoktur, fakat herhangi bir ek hastalık nedeniyle anestezi süresinin uzaması istenmeyebilir ve bu nedenle bazı tip operasyonlar yaşlı hastalar için uygun olmayabilir. İleri yaştaki hastalarda sarkma nedeniyle sıklıkla karşı memeye de mastopeksi gerekir.

Mastektomi gerektiren bir kadına rekonstruksiyon önerirken yaş ön yargısı (*ageism*) taşımamak gerekir. Genç insanlar elbette rekonstruksiyonu daha fazla isteyecektir ama yaşı ileri olup vücuduna önem veren kadınlar da vardır.

Radyoterapi: Gerek rekonstrüksiyon öncesinde, gerekse sonrasında uygulanan radyoterapi, yapılan rekonstrüktif girişimi etkiler. Bu konu ayrı bir başlık altında anlatılacaktır

Diyabet: Bu hastalarda artmış enfeksiyon riski nedeniyle protez yerleştirilirken çok titiz davranılmalıdır.

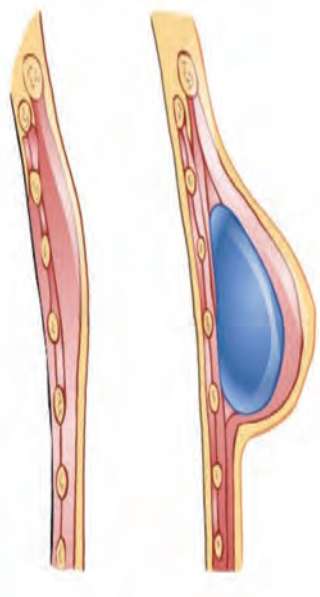
Kollajen doku hastalıkları: Kötü kapiller perfüzyon fleplerde başarısızlık riskini arttırtabilir.

Meme Rekonstrüksiyonunda Zamanlama

Meme rekonstrüksiyonu mastektomi ile aynı anestezi seansında yapılırsa "erken" veya "eşzamanlı", daha sonra ayrı bir ameliyat olarak yapılırsa "geç" rekonstrüksiyon olarak tanımlanır. Eşzamanlı meme rekonstrüksiyonunun en önemli avantajı hastanın hiç memesi olmadan yaşamamasıdır. Geciktirilmiş rekonstrüksiyon ise hem adjuvan tedavilerin ve onların olası yan etkilerinin sona ermesine zaman tanır, hem de eğer süre 2-3 yıla kadar uzatılırsa, lokal nüks riskinin yüksek olduğu bir dönem geçirilmiş olur.

Erken rekonstrüksiyona karşı olanlar, bu uygulamanın adjuvan tedavileri geciktirebileceğini öne sürerler. Ancak Taylor ve arkadaşları tarafından yapılan literatür taramasında eşzamanlı meme rekonstrüksiyonunun meme kanseri olgularında kemoterapinin başlama zamanını geciktirmediği saptanmıştır.[21]

Mastektomiden sonra adjuvan radyoterapi gerekebilecek olan olgularda eşzamanlı rekonstrüksiyon iyi düşünülmelidir. Çünkü radyoterapi kozmetik sonucu olumsuz etkilemektedir. Ancak bu gruba giren "lokal ileri" meme kanseri olgularında gerek yüksek lokal nüks riski, gerekse beklenen sağkalım süresinin fazla uzun olmaması nedeniyle rekonstrüksiyon endikasyonunun olmadığı öne sürülmüştür. Ancak eşzamanlı meme rekonsrüksiyonunun özellikle de bu hasta grubunda daha insansal bir gereksinim olduğunu da öne sürülebilir.[20]

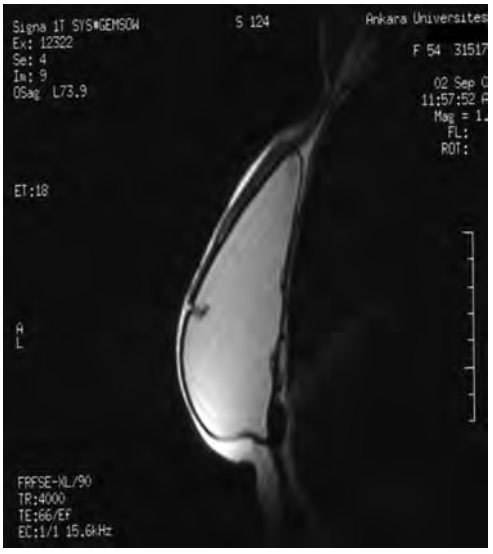


Şekil 53-3: İmplantın subpektoral yerleşimi (Türk Cerrahi Derneği Sanal Akademi Onkoplastik Meme Cerrahisi modülünden, izinle alınmıştır).

Meme rekonstrüksiyonu,meme implantları, hastanın kendi (otojen) dokuları veya bunlar birlikte kullanılarak yapılabilir.

İmplant ile Meme Rekonstrüksiyonu

En basit ve bu nedenle en sık kullanılan meme rekonstrüksiyonu yöntemi pektoral kas arkasına yerleştirilen (submüskülofasyal) meme implantlarıdır (Şekil 53-3, Resim 53-7). Silikon jel veya serum fizyolojik içeren imp-



Resim 53-7: Mastektomi sonrası subpektoral implant ile rekonstrükson yapılmış olan hastada manyetik rezonans görüntülemede implant ve kas altındaki yerleşimi.

Resim 53-8: Sağ memeye deri koruyucu mastektomi ve subpektoral implant ile rekonstrükson yapılmış olan hastanın görünümü.

lantlar tek seansta kalıcı olarak yerleştirilebilecekleri gibi, önce yerleştirilen bir doku genişleticinin ("tissue expander") yavaş yavaş şişirilmesi ile deride yeterli esneklik sağlanarak ikinci bir ameliyatla da yerleştirilebilirler. İmplantların pahalı olması ve kapsül kontraktürü adı verilen ağrılı fibrotik reaksiyonlara neden olabilmesinin yanı sıra, implantla yapılan rekonstrüksiyonlarda genellikle doğallıktan uzak bir meme görünümü ortaya çıkmaktadır. Bu durum özellikle de karşı memesi pitotoik olan hastalarda belirgin bir asimetriye neden olur.[22] Küçük ve dik meme yapısında ise kozmetik sonuç iyi olur (Resim 53-8).

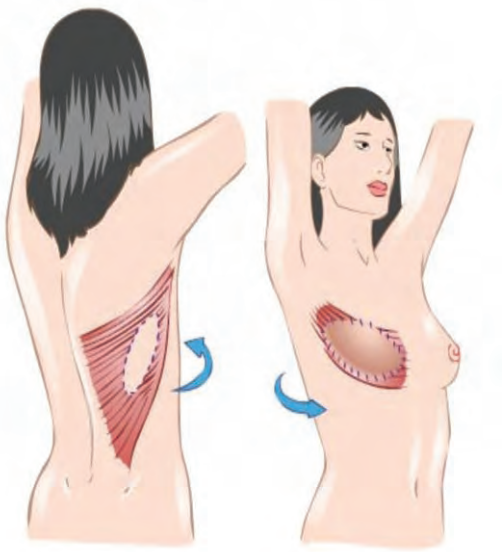
Hastanın Kendi (Otojen) Dokuları ile Meme Rekonstrüksiyonu

Otojen doku ile rekonstrüksiyon seçenekleri arasında en yeni uygulama serbest flep, ya da mikrovasküler doku transferleridir. Bu prosedürlerde flebin damarları kesilir ve lokal damarlarla, genelde ikinci interkostal arter ve vene anastomoz edilir. Bu yöntem özel bir teknoloji ve beceri gerektirdiği için ancak bu konuda deneyimi olan merkezlerde yapılabilir.

Halen en yaygın kullanılan yöntemler ise Latissimus Dorsi (LD) ve transvers rektus abdominus (TRAM) pedikküllü kas deri flepleri ile otojen meme rekonstrüksiyonlarıdır.[23]

Latissimus Dorsi flebinin vasküler pedikülünü oluşturan torakodorsal arter ve ven, aksilla disseksiyonu sırasında tümüyle açığa konulmaktadır. Bu da eşzamanlı rekonstrüksiyonlarda bu flebin, vaskülaritesi çok iyi korunarak, kontrollü biçimde mobilize edilmesini sağlar.

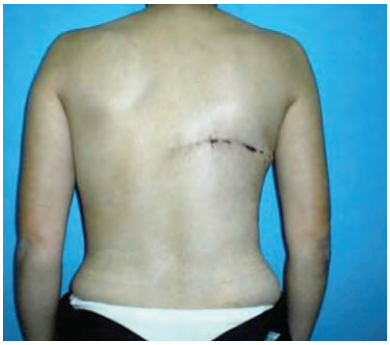
LD flep iyi kanlanması nedeniyle flep nekrozu riski çok düşük olan güvenli bir fleptir. Hem erken hem geç rekonstruksiyonda güvenle kullanılabilir. Kanlanmasını torakodorsal arter sağlar fakat mobilizasyon sırasında torakodorsal arter yanlışlıkla hasarlanırsa serratus anteriordan gelen dallarla da flep beslenebilir. Flep değişen şekil ve boyutta cilt elipsi, cilt altı yağ dokusu ve kas içerir (Şekil 53-4).



Şekil 53-4: Latissimus dorsi kas deri flebinin şematik görünümü.

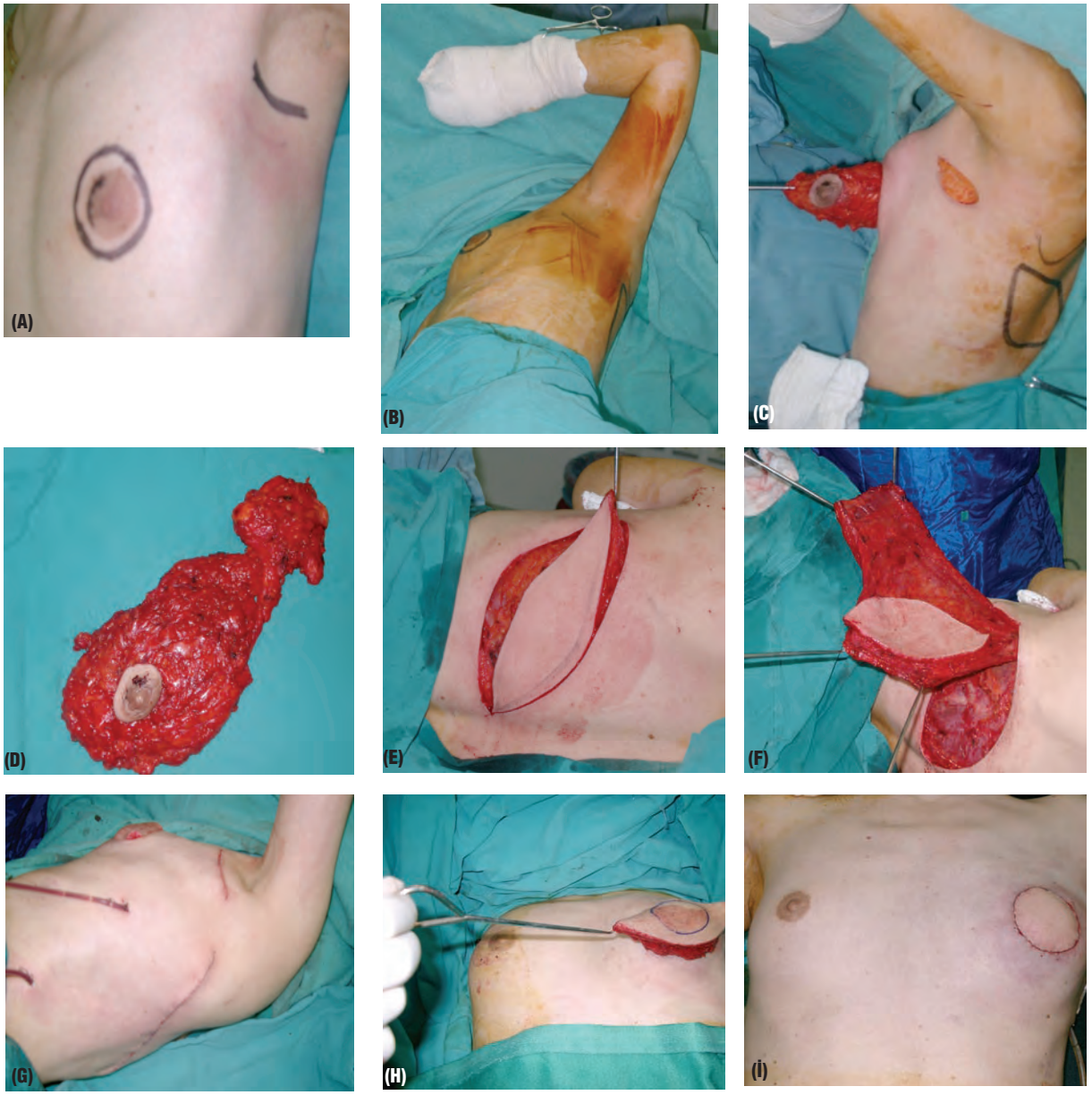
LD fleple rekonstrüksiyonda, sırttan kaldırılan cilt adasının büyüklüğü, memenin büyüklüğüne ve cildin yapısına göre değişir. Hastanın sırtında bir insizyon skarı kalır. İnsizyonda gerginlik olursa hipertrofik skar oluşabilir. Bazı hastalar sırtta ameliyatlı tarafta hafif düzleşmiş görünüm ve omuz kuşağında bir süre devam eden zayıflıktan yakınır (Resim 53-9A,B)

(A)



(B)

Resim 53-9A,B: Latissimus dorsi kas deri flebi öncesinde sırt kesisinin planlanması. (**A**) Skapula ve latissimus dorsinin izdüşümleri (kırmızı kalemle) işaretlenmiş, bikini trasesi (siyah kalemle) çizilerek, bu trase içinde kalacak biçimde insizyon planlaması (mavi kalemle) yapılmıştır. (**B**) Ameliyattan 10 gün sonra sırt kesisi görülmekte.

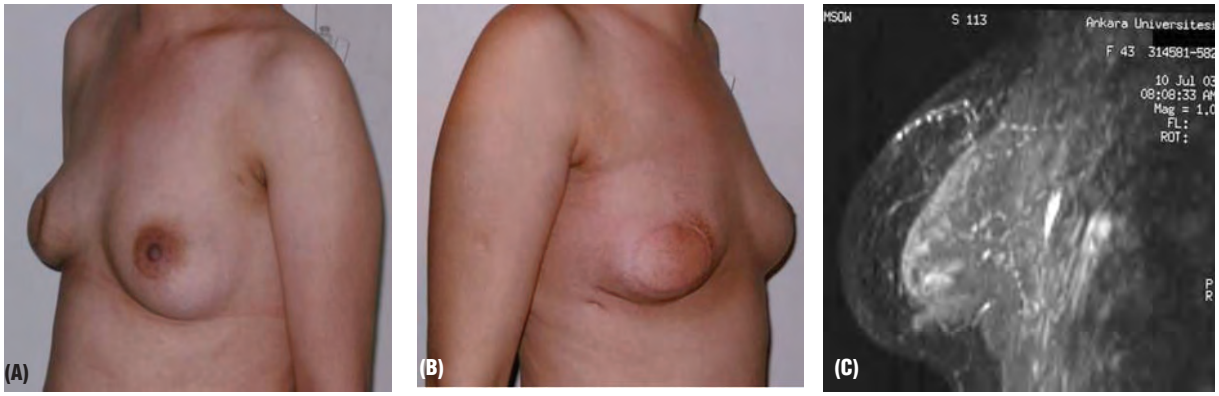


Resim 53-10A,B,C,D,E,F,G,H,İ: Deri koruyucu mastektomi, ayrı kesiden aksilla girişimi ve latissimus dorsi kas deri flebi ile meme rekonstrüksiyonu ameliyatının görüntüleri. (**A**) Deri koruyucu mastektomi ve aksilla kesilerinin planlanması. (**B**) Ameliyat başlangıcında hastanın lateral dekübit pozisyonu; hasta biraz arkaya eğilerek öne tarafta mastektomi, biraz öne eğilerek sırtta LD girişimi yapılacaktır. (**C**) Sirkümareolar deri koruyucu mastektomi kesisinden mastektomi tamamlanmış, aksilla diseksiyonu başlayacaktır. (**D**) Deri koruyucu mastektomi ile tamamlanmış modifiye radikal mastektomi materyali. (**E**) LD flebin eliptik deri kesisi yapılmıştır. (**F**) Latissimus dorsi kas deri flebi aksilladan geçirilerek meme alanına yerleştirilmeye hazırlanmıştır. (**G**) Flep verici sahası ve aksilla kesileri kapatılmıştır. (**H**) LD flep ön taraf aşınmıştır. Flebin üzerindeki deri adacığında sirkümareoler kesinin dışında kalan ve de-epitelize edilmesi gereken bölüm işaretlenmiştir. (**İ**) LD flebin kas bölümü ile meme tümseği oluşturulmuş, deri adacığının lateral bölümü de-epitelize edilmiş ve orta bölümü sirkumareolar kesinin içini dolduracak biçimde meme derisine dikilmiştir.

Latissimus Dorsi kas deri flebi ile meme rekonstrüksiyonu hastanın memesi küçük ise meme tümseğini oluşturmak için yeterli olmaktadır (Fotoğraf 53-10A,B,C,D,E,F,G,İ). Bunu için aslında çok ince bir kas olan Latissimus Dorsi'yi kendi üzerine katlayarak bir kitle oluşturulması sağlanır. Prof. Dr. Bülent Alıç tarafından geliştirilmiş olan bu teknik ile Latissimus Dorsi meme derisinin içini dolduracak bir projektil yapı haline gelir (Resim 53-11A,B,C). Gerektiğinde ise flebin altına, pektoral kasın önüne bir implant yerleştirilerek daha büyük bir meme hacmi elde edilebilmektedir.[24] (Resim 53-12, Resim 53-13)

LD flebin hacmini artırmak için implant kullanmak yerine, genişletilmiş LD myokutanöz flep tanımlanmıştır. Standart LD ile benzer, fakat flebe bitişik yağ dokusu da kaldırılır.

Pediküllü TRAM flebi, altta rektus abdominus kasından gelen perforanlarla beslenen büyük transvers cilt elipsi ile birlikte altındaki yağ dokusunu içerir. Pediküllü TRAM flep superior epigastrik damar pedikül esas alına-

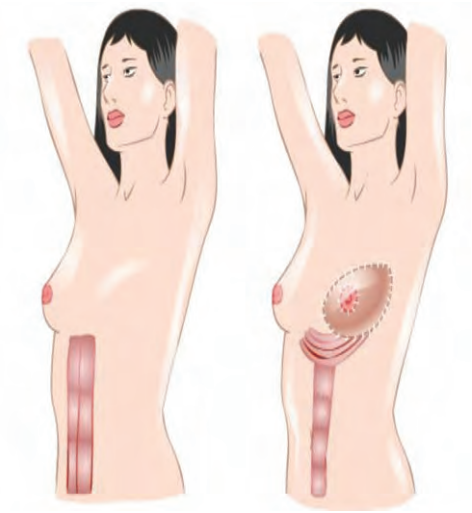


Resim 53-11A,B,C: Sağ memeye deri koruyucu mastektomi sonrasında yalnızca latissimus dorsi kas deri flebi il yeterli meme tümseği oluşturulabilen hastanın görünümleri. (**A**) sol önden görünüm. (**B**) sağ önden görünüm (**C**) manyetik rezonans görüntülemede.

Resim 53-12: Karşı memeye uygun bir hacim elde etmek için latissimus dorsi flebinin altına implant yerleştirilmiş olan bir hasta.

Resim 53-13: Karşı memeye uygun bir hacim elde etmek için latissimus dorsi flebinin altına implant yerleştirilmiş ve ikinci bir seansta nipple rekonstrüksiyonu yapılmış olan bir hasta. Hastaya areola dövmesi yapılacaktır.

rak kaldırılır ve rekonstrüksiyon planlanan meme dokusuna doğru oluşturulan tünelden geçirilir ve defekte yerleştirilir. Her iki rektus kası kullanılabilir. Daha yaygın olan uygulama karşı taraf rektus kasının kullanılmasıdır (Şekil 53-5). Her iki rektus kası birlikte (bipediküler flep) kullanılabilir. Bu durumda flebin kanlanması daha iyi olur, ancak abdominal morbidite artar.[25]



Şekil 53-5: Pediküllü transvers rektus abdominus (TRAM) kas deri flebinin şematik görünümü.

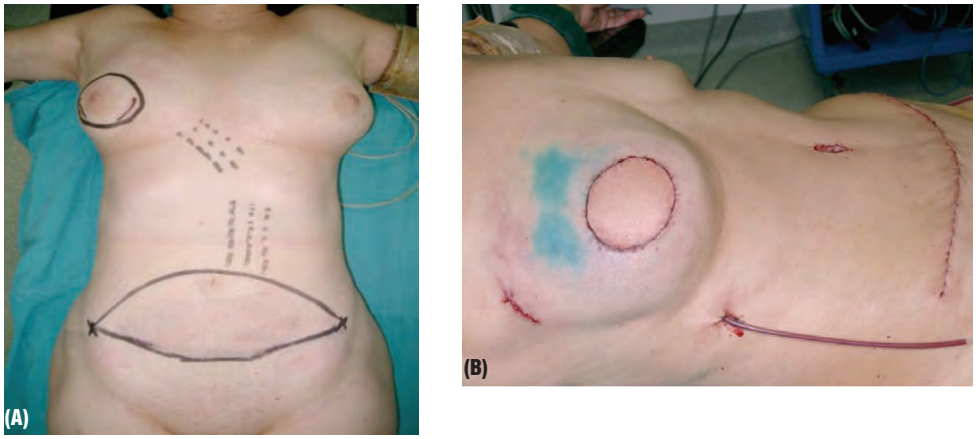
Abdominal insizyon yeni bir umblikus oluşturularak sonlandırılır. Genelde abdominal duvarda onarım (mesh ile) gereklidir. Memede flebin oryantasyonu ve şekillendirilmesi yapılır. TRAM flep hemen daima meme tümseğini oluşturmak için yeterli hacim sağlar (Resim 53-14A,B)

Superior epigastrik arter ve ven, torakodorsal damarlar kadar dayanıklı değildir. Bu nedenle TRAM flepte beslenme LD flepteki kadar iyi olmayabilir. Kanlanmayı artırmak için ameliyattan bir veya iki hafta kadar önce inferior epigastik arterin bağlanması (*Taylor Delay*) tanımlanmıştır.[26]

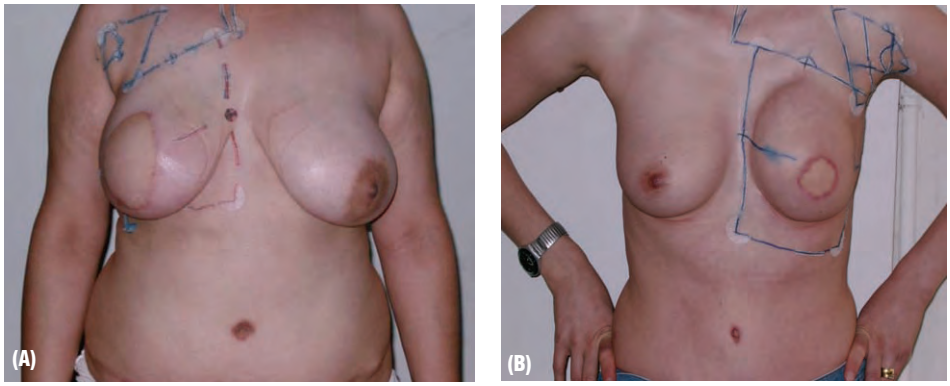
Flep kaybı LD flebe oranla TRAM flepte daha fazla görülür. Genellikle total flep nekrozu değil, parsiyel nekroz gelişir. Diğer major komplikasyon abdominal hernidir. Operasyonda onarım ve destek iyi yapılmalıdır. Preoperatif ve postoperatif fizyoterapi önleyici olabilir. Diğer rekonstrüksiyonlarda olduğu gibi, radyoterapi alanlarda görünüm bozulabilir. (Resim 53-15A,B) RT alma olasılığı yüksek olan hastalarda geç rekonstruksiyon önerilir

Pediküllü TRAM Flebin Avantajları

- Orta ve büyük memeleri olan hastalarda proteze gerek bırakmadan kullanılabilir.



Resim 53-14A,B: Sağ memeye mastektomi ve eşzamanlı pediküllü TRAM flep rekonstrüksiyonu yapılan bir hasta. (**A**) Ameliyat planlanması: Sağ memeye sirkümareolar kesi ile deri koruyucu mastektomi yapılacak, ayrı kesiden sentinel lenf nodu biyopsisi ve gerekirse aksilla diseksiyou yapılacak, sol rektus abdominus kası pedikül olarak kullanılarak TRAM flep yapılacaktır.(**B**) Ameliyat sonrası hastanın görünümü. İzosulfan mavisi ile sentinel nod biyopsisi yapılmıştır. Abdominoplasti kesisi kapatılmış, yeni bir umblikus oluşturulmuş ve dren konularak ameliyat sonlanmıştır.



Resim 53-15A,B: Pediküllü TRAM flep sonrasında radyoterapi uygulanan hastalar. (**A**) Sağ memeye deri koruyucu mastektomi ve pediküllü TRAM flep sonrasında radyoterapi uygulanmakta olan hasta. (**B**) Sol memeye deri koruyucu mastektomi ve pediküllü TRAM flep sonrasında radyoterapi uygulanırken deride inflamatuar değişiklikler görülen hasta. Flepte daha sonra yağ nekrozu gelişmiştir.

- Projeksiyon, asimetri ve pitosis açısından doğal görünümlü ve yumuşak meme elde edilir.
- Hastaya abdominoplasti (karın küçültme) de yapılmış olur. Ancak abdominoplasti, bazen karın duvarında zayıflık hatta herniye yol açabilir.
- Karşı memeye müdahale gereksinimini azaltır.

TRAM Flebin Komplikasyonları

- Vasküler problemler nedeniyle flep kaybı
- Seroma
- Yağ nekrozu
- Cilt-flep nekrozu
- Karın duvarında herni

TRAM Flebin Kontrendikasyonları

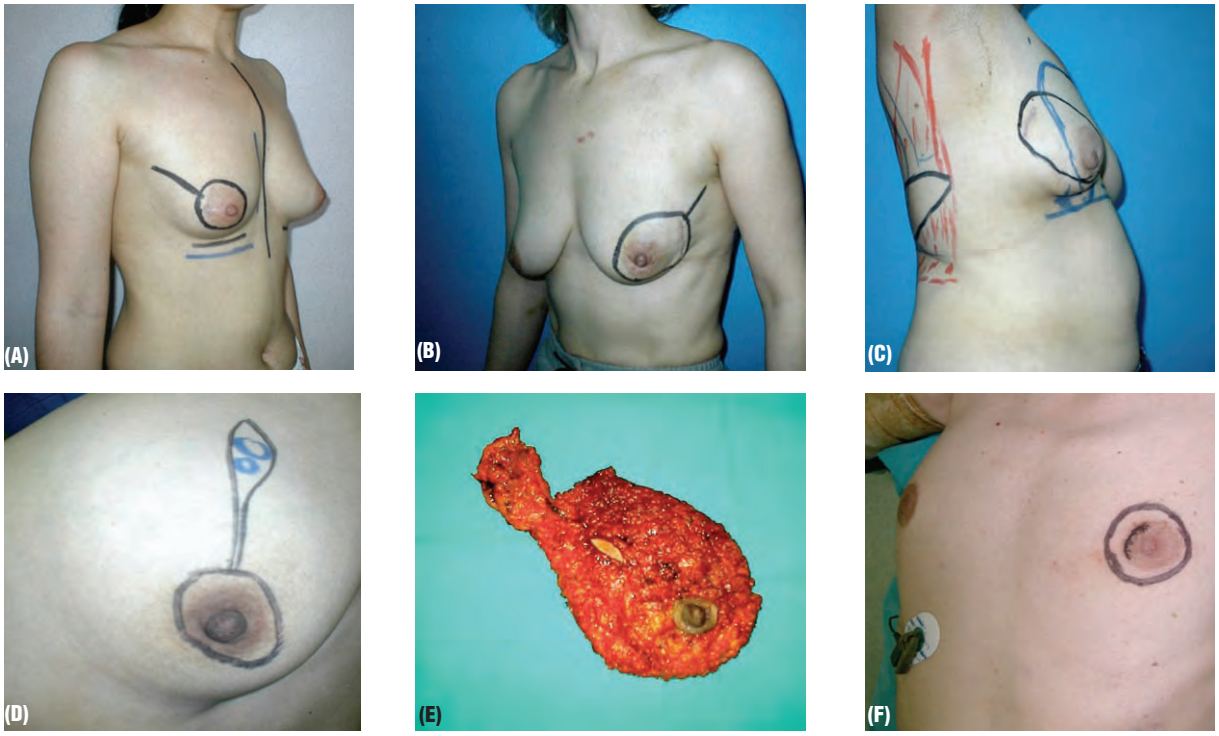
- Sigara içmek
- Aşırı obesite veya karın duvarında aşırı yağ dokusu
- Subkostal, paramedian skarlar
- Motivasyonun kötü olması
- Genel sağlık durumunun bozuk olması

Nipple-Areola Rekonstrüksiyonu

Rekonstrüksiyon ister eşzamanlı isterse geç dönemde yapılsın, genellikle, meme tümseğinin oluşturulduğu ilk ameliyatla aynı seansta meme başı yapılmaz. Bunun için birkaç ay sonra lokal anestezi ile nipple rekonstrüksiyonu yapılır. Areola rengi ise karşı areola veya inguinal bölgeden deri grefti, ya da dövme ile sağlanmaktadır.[27] Son yıllarda yapışkanlı yapay nipple-areolaların teknolojisi giderek gelişmiştir. Yapay nipple areolalar, çoğu hastada bu girişime gerek kalmamasını sağlamaktadır.

Deri Koruyucu ("skin sparing") Mastektomi

Meme derisinin olabildiğince büyük bölümünün korunması, rekonstrüksiyonların kozmetik başarısını artırmaktadır. Rekonstrüksiyon yapılmayan "basit" veya "modifiye radikal" mastektomilerde kesinin eliptik yapılmasının nedeni, daha fazla doku çıkartarak iyi bir tümör kontrolü sağlamak değil, deriyi en iyi kozmetik sonuçla en iyi primer kapatmanın böyle mümkün olmasıdır. Ancak yine de deri koruyucu mastektomi uygulamalarına başlan-



Resim 53-16A,B,C,D,E,F: Deri koruyucu mastektomi kesi planlarına farklı örnekler. (**A**) Raket sapı insizyon (sirkumareoler kesi ile mastektomi yapılır, aksillaya ulaşmak için üst dış kadrana doğru raket sapı uzantısı oluşturulur) planı. (**B**) Üst dış kadrandaki biyopsi kesisini içine almak için, sirkümareoler kesinin elips biçiminde planlandığı ve kısa raket sapı uygulanan insizyon planı. (**C**) Üst dış kadrandaki biyopsi kesisini içine almak için, sirkümareoler kesinin geniş bir elips biçiminde planlandığı insizyon planı. (**D**) Raket sapı insizyonun lateral ucunu tümörün cilde yakın olduğu noktaya lokalize eden ve tümöre yakın cildi eksize etmeyi hedefleyen insizyon planı. (**E**) Aynı kesi ile çıkarılmış, nipple-arolaya ek olarak tümöre yakın cildi de içeren modifiye radikal mastektomi materyali. (**F**) En sık uygulanan girişim olan: sirkümareoler kesi ile mastektomi ve aksillaya ayrı kesi ile girişim planı.

gıçta meme kanserinin lokal nüks riskini artıracağı gerekçesiyle karşı çıkılmıştır. Günümüzde eşzamanlı meme rekonstrüksiyonu yapılacak olan olgularda kabul edilen deri koruyucu mastektomi uygulamasında aşağıdaki yapılar çıkartılarak memeyi örten derinin kalan bölümü korunur:

1. Nipple areola kompleksi,
2. Malignite tanısının konulduğu insizyon skarı
3. Malignite tanısının konulduğu tru-cut giriş yeri
4. Tümöre çok yakın deri bölümleri (Resim 53-16A,B,C, D,E,F)

Retrospektif karşılaştırmalı çalışmalarda, bu kurallara uyularak yapılan deri koruyucu mastektomi uygulamalarında klasik mastektomi kesileri ile aynı lokal kontrol oranları sağlandığı gösterilmiştir.[28,29,30,31]

Deri koruyucu mastektominin, primer tümörü T3 ve aksilla tutulumu olan lokal ileri meme kanseri olgularına da uygulanabileceği bildirilmiştir.[32]

Meme başına uzak tümörlerde ameliyat sırasında nipple yakınındaki duktuslardan 'frozen section' inceleme ile tutulma olmadığı gösterilerek nipple areola korunabileceği bildirilmiştir.[31] Ancak daha yaygın olarak kabul gören görüşe göre nipple korunursa ışınlanmalıdır.[33] Simmons ve arkadaşları ise duktal sistemin areoladan bağımsız olarak nipple ile ilişkili olmasına dayanarak, areola korunarak nipple ekzisyonu yapılmasını önermişlerdir. [34]

Cunnick ve Mockbell tarafından yapılan ve bu konu ile ilgili 2004'e kadar yayınlanan yazıları değerlendiren çalışma, deri koruyucu mastektominin seçilmiş meme kanseri olgularında onkolojik olarak güvenli bir teknik olduğunu belirlemiştir.[35] Buna göre T1 ve T2, mültisentrik tümörler, duktal karsinoma in situ ve proflaktik mastektomilerde bu yöntem uygundur. T3 tümörlerdeki onkolojik güvenilirliği için daha fazla araştırma gereklidir.

Kanıtlar, deri koruyucu mastektominin lokal nüks riskini azaltmadığını ve adjuvan tedavileri geciktirmediğini göstermektedir. Deri koruyucu mastektominin kontrendikasyonları, inflamatuar meme kanseri ve deride yaygın tutulmadır. Ameliyat öncesi ve sonrası radyoterapi deri koruyucu mastektomi için kontrendikasyon değildir.[33]

Radyoterapi Gerekebilecek Olgularda Mastektomi Sonrası Rekonstrüksiyon

Mastektomiden sonra adjuvan radyoterapi gerekebilecek olan olgularda eşzamanlı rekonstrüksiyon daha sorunlu olabilir. Çünkü radyoterapi kozmetik sonucu olumsuz etkileyebilir ve komplikasyon riskini artırabilir.

İmplantla meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda ameliyat sonrasında radyoterapi yapılması, implantla ilişkili yabancı cisim reaksiyonları ve komplikasyon riskini

artırmaktadır.[36] Kapsül kontraktürü oranı implantın büyüklüğü ile artmaktadır.[37] Ameliyat sırasında doku genişletici uygulanıp, radyoterapiden sonra bu genişletici kalıcı implant ile değiştirilirse kozmetik sonuç ve uzun dönem komplikasyonlar açısından daha başarılı olunmaktadır.[38] Ascherman ve arkadaşlarına göre, implantla meme rekonstrüksiyonu yalnızca eşzamanlı rekonstrüksiyon olgularında değil, radyoterapi sonrasında yapılsa da hem komplikasyon riski artmakta, hem de kozmetik sonuç daha kötü olmaktadır.[39]

Bazı çalışmalarda ameliyat sonrası radyoterapinin kozmetik sonucu olumsuz etkileyen bir faktör olmadığı bulunmuştur.[40]

Otolog doku ile yapılan rekonstrüksiyonlarda ise ameliyat sonrası radyoterapi komplikasyonları artırmaz.[41,42] Ancak kozmetik sonuç bozulabilir. En azından deride hiperpigmentasyon radyoterapiden sonra kemoterapi yapılan hastalarda daha fazla olmaktadır

Adjuvan radyoterapi uygulanacak olan meme kanseri olgularında meme rekonstrüksiyonu yapılmış olması uygulamayı etkileyebilmektedir. Alıcı damar olarak mammaria interna arter ve veninin kullanıldığı serbest fleple rekonstrüksiyonlarda pedikülün korunması için bu bölge ışınlanmamakta, bu da radyoterapinin mammaria interna lenf nodlarının kontrolüne olan katkısını azaltmaktadır.[43]

Javaid ve arkadaşlarının konu ile ilgili yayınları değerlendirerek yaptıkları çalışmada meme rekonstrüksiyonu sonrasında radyoterapi yapılan hastalarda kozmetik sonucun olumsuz etkilendiği sonucuna ulaşmışlardır. Buna göre radyoterapi alacak hastalarda geç rekonstrüksiyon daha iyi bir seçenek olabilir.[44]

Klauber-Demore ve arkadaşları, adjuvan radyoterapi gerekmesi olasılığını belirlemek için meme kanseri hastalarında mastektomiden birkaç gün önce sentinel lenf bezi örneklemesi yapılmasını önermişlerdir. Buna göre, aksilla metastazı olan olgulara, olası radyoterapi gereksinimi nedeniyle eşzamanlı rekonstrüksiyon yapılmaz, ya da implant kullanılmadan, otojen doku ile rekonstrüksiyon yapılır.[45]

Neo-Adjuvan Tedavi Alan Olgularda Mastektomi Sonrası Rekonstrüksiyon

Lokal ileri meme kanseri olan genç olgularda neo-adjuvan kemoterapi sonrasında da meme rekonstrüksiyonu yapılabileceği bildirilmiştir.[20,46]

KAYNAKLAR

1. Cooper CL, Cooper R, Faragher EB. Incidence and perception of psychological stress. Psychol Med. 1989 May;19(2): 415-422.
2. Deadman JM, Dewey MJ, Owens RG, Leinster SJ, Slade PD. Threat and loss in breast cancer. Psychol Med. 1989 Aug;19(3):677-681.
3. Ganz PA. Psychosocial problems related to breast cancer. In: (Singletary E, RobbGL eds) Advanced therapy of breast disease. BC Decker Inc. 2000;325
4. Greer S, Morris T, Pettingale KW, Haybittle JL. Psycological response to breast cancer and 15 year outcome. Lancet. 1990 Jan 6;335(8680):49-50.
5. Gram IT, Lund E, Slenker SE.. Quality of life following a false positive mammogram. Br J Cancer. 1990 Dec;62(6):1018-1022.
6. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA 2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Inst. 2001 Nov 7;93(21):1633-1637.
7. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB et al. Breast cancer after bilateral prophylactic mastectomy in women with BRCA 1 and BRCA 2 mutation. N Engl J Med. 2001 Jul 19;345(3):159-164
8. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces the risk in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers; the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004 Mar 15;22(6):1055-1062
9. Borgen PI, Hill AD, Tran KN, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne D, Biggs CG. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. Annals of Surgical Oncology 1998;**5** (7):603–606.
10. Peralta E, Ellenhorn J, Wagman L, Dagis A, Anderson J, Chu D. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. American Journal of Surgery 2000; 180(6):439–445
11. Babiera GV, Lowy AM, Davidson BS, Eva Singletary, SE. The role of contralateral prophylactic mastectomy in invasive lobular carcinoma. Breast Journal 1997;**3**(1):2–6.
12. Lee JS, Grant CS, Donohue JH, Crotty TB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Arguments against routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. Surgery 1995;118 (4):640–647.
13. Beahm EK, Chang DW. Chest Wall Reconstruction and Advanced Disease. Semin Plast Surg. 2004 May;18(2):117-129.
14. Downey RJ, Rusch V, Hsu FI, Leon L, Venkatraman E, Linehan D et al. Chest wall resectıon for locally recurrent breast cancer: ıs ıt worthwhıle? J Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Mar;119(3):420-428
15. Veronesi G, Scanagatta P, Goldhirsch A, Rietjens M, Colleoni M, Pelosi G, Spaggiari L. Results of chest wall resection for recurrent or locally advanced breast malignancies. Breast. 2007 Jun;16(3):297-302
16. Baroudi R, Pinotti JA, Keppke EM. A transverse thoracoabdominal skin flap for closure after radical mastectomy. Plast Reconstr Surg 1978;61(4):547–555
17. Hughes KC, Henry MJ, Turner J, Manders EK. Design of the cyclops flap for chest-wall reconstruction. Plast Reconstr Surg 1997;100(5):1146–1151
18. Jahkola T, Asko-Seljavaara S,von Smitten K. Safety of immediate breast reconstruction. Handchir Mikrochir Plast Chir. 2004 Dec;36(6):355-361.

19. Watson M. Meme rekonstrüksiyonunda psikolojik konular. Onkoplastik ve rekonstrüktif meme cerrahisi (Çev: Koçak S, Özbaş S), Turgut Yayıncılık,İstanbul; sayfa 137- 139, 2005
20. Foster RD, Hansen SL, Esserman LJ, Hwang ES, Ewing C, Lane K et al. Safety of immediate transverse rectus abdominis myocutaneous breast reconstruction for patients with locally advanced disease Arch Surg. 2005 Feb;140(2):196-198
21. Taylor CW, Horgan K, Dodwell D, Oncological aspects of breast reconstruction. Breast, 2005, 14(2):118-130.
22. Newman MI, Gayle LB Materyaller, mastektomi ve doku genişlemesi. Onkoplastik ve rekonstrüktif meme cerrahisi (Çev: Koçak S, Özbaş S), Turgut Yayıncılık,İstanbul; sayfa 55 – 59, 2005
23. Leal R, Kogut J. Yorum: flepler. Onkoplastik ve rekonstrüktif meme cerrahisi (Çev: Koçak S, Özbaş S), Turgut Yayıncılık,İstanbul; sayfa 95 – 98, 2005
24. Modena S, Latissimus dorsi kas deri flebi ile meme rekonstrüksiyonu. Mangiante G, della Rovere GQ Onkoplastik ve rekonstrüktif meme cerrahisi (Çev: Koçak S, Özbaş S), Turgut Yayıncılık,İstanbul; sayfa 63 – 75, 2005
25. Petit JV, Rietjens M, Youssef O, De Lorenzi F. Pediküllü TRAM flep rekonstrüksiyonu. Onkoplastik ve rekonstrüktif meme cerrahisi (Çev: Koçak S, Özbaş S), Turgut Yayıncılık,İstanbul; sayfa 77 – 87, 2005
26. Taylor G. Ian The delayed tram flap for breast reconstruction: Why, when, and how Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery 1999 6(1), 74-82
27. Nannelli A, Calabrese C, Cataliotti L, dela Rovere GQ. Kontrlateral memede yapılan cerrahi girişimler ve meme başı rekonstrüksiyonu. Onkoplastik ve rekonstrüktif meme cerrahisi (Çev: Koçak S, Özbaş S), Turgut Yayıncılık,İstanbul; sayfa 115 – 127, 2005
28. Howard MA, Polo K, Pusic AL, Cordeiro PG, Hidalgo DA, Mehrara B et al. Breast cancer local recurrence after mastectomy and TRAM flap reconstruction: incidence and treatment options. Plast Reconstr Surg. 2006 Dec;118(7):1664-1665.
29. Uriburu JL, Vuoto HD, Cogorno L, Isetta JA, Candas G, Imach GC et al, Local recurrence of breast cancer after skin-sparing mastectomy following core needle biopsy: case reports and review of the literature. Breast J. 2006 May-Jun;12(3):194-198
30. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. Am J Surg. 2005 Dec;190(6):918-922
31. Fersis N, Hoenig A, Relakis K, Pinis S, Wallwiener D. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: incidence of recurrence in patients with invasive breast cancer. Breast. 2004 Dec;13(6):488-493.
32. Salhab M, Al Sarakbi W, Joseph A, Sheards S, Travers J, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: patient satisfaction and clinical outcome. Int J Clin Oncol. 2006 Feb;11(1):51-4
33. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treat. 2006 Mar;96(1):47-51
34. Simmons RM, Hollenbeck ST, Latrenta GS. Two-year follow-up of areola-sparing mastectomy with immediate reconstruction. Am J Surg. 2004 Oct;188(4):403-6.
35. Cunnick GH, Mokbel K. Skin-sparing mastectomy. Am J Surg. 2004 Jul;188(1):78-84.
36. Eriksen C, Stark B. Early experience with the crescent expander in immediate and delayed breast reconstruction Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2006;40(2):82-88.
37. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: five years of monitoring of a prospective trial. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2006;59(1):27-34.
38. Fabre G, Gangloff D, Fabie-Boulard A, Grolleau JL, Chavoin JP. Breast reconstruction after prolonged tissue expansion. About 247 cases. Ann Chir Plast Esthet. 2006 Feb;51(1):29-37.
39. Ascherman JA, Hanasono MM, Newman MI, Hughes DB Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy. Plast Reconstr Surg. 2006 Feb;117(2):359-365.
40. Clough KB, Sarfati I, Fitoussi A, Leblanc-Talent P. Breast reconstruction: late cosmetic results of implant reconstruction Ann Chir Plast Esthet. 2005 Oct;50(5):560-574.
41. Sitathanee C, Puataweepong P, Swangsilpa T, Narkwong L, Kongdan Y, Suvikapakornkul R. Acute effects of postmastectomy radiotherapy after immediate TRAM flap reconstruction in breast cancer patients. J Med Assoc Thai. 2005 Dec;88(12):1861-1866.
42. Rolle MJ, Radiotherapy in breast reconstruction is mostly safe BMJ. 2005 Jun 4;330(7503):1330
43. Schechter NR, Strom EA, Perkins GH, Arzu I, McNeese MD, Langstein HN, et al. Immediate breast reconstruction can impact postmastectomy irradiation. Am J Clin Oncol. 2005 Oct;28(5):485-494.
44. Javaid M, Song F, Leinster S, Dickson MG, James NK. Radiation effects on the cosmetic outcomes of immediate and delayed autologous breast reconstruction: an argument about timing. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2006;59(1):16-26.
45. Klauber-Demore N, Calvo BF, Hultman CS, Kim HJ, Meyers MO, Damitz L. Staged sentinel lymph node biopsy before mastectomy facilitates surgical planning for breast cancer patients. Am J Surg. 2005 Oct;190(4):595-597.
46. Gouy S, Rouzier R, Missana MC, Atallah D, Youssef O, Barreau-Pouhaer L.Immediate reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: effect on adjuvant treatment starting and survival Ann Surg Oncol. 2005 Feb;12(2):161-166

Kısım XII

Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Bölüm 54
Adjuvan Kemoterapi

Bölüm 55
Neoadjuvan Kemoterapi

Bölüm 56
Hedefe Yönelik Tedaviler

Bölüm 57
Adjuvan Endokrin Tedavi

Bölüm 58
Neoadjuvan Endokrin Tedavi

Bölüm 54 Adjuvan Kemoterapi

Dr. Nil Molinas Mandel

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tanı anında hastaların %25 kadarı 50 yaşın, %5 kadarı da 35 yaşın altındadır. Erken tanı konan hastalarda, prognoz daha iyidir ve sağkalım daha uzundur. Lokal tedavilerin hastalığın tekrarlamasını engelleyemediği anlaşıldıktan sonra, hastalığı kontrol altına alabilmek için adjuvan kemoterapi çalışmaları başlatılmıştır. Adjuvan kemoterapinin hedefi, tanı anında kanda dolaşan mikrometastazları ortadan kaldırıp, hastalığın tekrarlama ve ölüm riskini azaltmak veya engellemek, sağkalımı uzatmaktır. Tedaviye bağlı olarak gelişebilecek yan etkilerin kontrol altında tutulabileceği öngörülen erken evre meme kanseri hastalarına, belli özellikleri dikkate alınarak, adjuvant kemoterapi (KT) önerilmektedir.[1,2]

PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

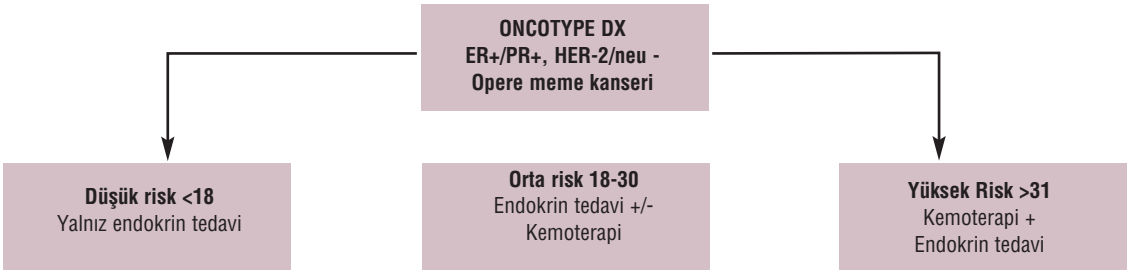
Günlük pratiğimizde, tedavi seçimini belirleyen önemli risk faktörleri belirlenmiştir; hastalığın evresi, hastanın yaşı ve komorbid faktörlerinin varlığı, tümör büyüklüğü, aksillanın durumu ve varsa metastazlı lenf düğümü sayısı, hormon reseptörlerinin (HR) ve HER-2/neu onkogen ekspresyonunun saptanması, tümörün farklılaşma derecesi (grade), Ki-67 skoru, lenfovasküler invazyon varlığı gibi. Her ne kadar aksilladaki lenf nodu sayısı (0, 1-3, 4-10, >10 şeklinde) önemli ise de, son zamanlarda, cerraha bağlı olarak farklı sayılarda çıkartılan lenf nodu sayısı ile metastazlı olanların oranı üzerinde tartışmalar değer kazanmaktadır. Tümör büyüklüğü, patolog tarafından bildirilen, mikroskopik olarak ölçülmüş invazif tümör büyüklüğü olarak ele alınmaktadır. Tedavi seçiminde hasta tercihi de oldukça önemlidir.[2-4]

Yapılan çalışmalarda, hastanın yaşının prognostik değerinin bulunduğu gösterilmiştir; 35 yaş ve altındaki hastalar, daha yaşlı olanlara göre daha kötü prognoza sahip bulunmuştur. Bu grup hastalarda genellikle hormon reseptörleri negatiftir, grade ve proliferasyon indeksleri yüksektir ve lenfovasküler invazyon vardır. Çoğunda aksiller lenf nodu (ALN) metastazına rastlanır.

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı, antiöstrojen tedavi uygulamasını belirleyen çok önemli prediktif faktörlerdir; hem adjuvan tedavide, hem de metastazlı hastalığın tedavisinde belirleyici rolleri vardır. Ayrıca, prognostik değer taşımaktadırlar; daha iyi klinik gidişe işaret etmektedirler.

Meme kanseri hastalarının %20 kadarında, HER-2/neu onkogen amplifikasyonu bulunmaktadır. Bunun varlığı, özellikle daha hızlı proliferasyon ve daha yüksek grade'li hastalık tanımlamasına girer ve kötü prognoz ifadesidir. Ancak, bu gen amplifikasyonu aynı zamanda, trastuzumab ve lapatinib kullanımını belirleyen çok önemli bir prediktif faktördür (bu konu başka bir bölümde ayrıntılı olarak anlatılmıştır). HER-2/neu varlığına immunohistokimya (IHK) veya fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile bakılır. ASCO (American Society of Clinical Oncology) kılavuzlarına göre IHK ile bakıldığında invazif tümörün %30 ve fazlasında 3+ boyanma veya FISH ile yapılan incelemede nukleusta gen kopya sayısının >6 ve yine FISH ile belirlenmiş HER2 ile CEP17 (kromozom 17 sentromer polimorfizm) oranı ≥2.2 olması halinde HER-2/neu amplifikasyonundan söz edilebilir.

Tümör özelliklerine bakarak St Gallen Konsensus Konferansında hastalar düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılarak, adjuvant tedavi kararını belirlemekte bir çizelge oluşturulmuştur. Buna ek olarak, risk skorlarını belirleyerek, adjuvant tedaviyi yönlendirmek üzere çoklugen çalışmalarından da faydalanmak olanağı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmalarda, gen profillerine bakılmakta ve gen ekspresyon profillerine göre, özellikle aksilla tutulumu olmayan hastalarda, klinik seyir belirlenmektedir.[5-7] 21 gen ile yapılan Oncotype DX ve 70 gen üzerinden oluştulan MammaPrint, bu konuda geliştirilmiş 2 farklı sistem olarak, tedavi planlamakta zorlanılan hastalar için hekimlere yardımcı olabilmektedir. Oncotype DX ile gen profili tayini parafin bloklardan yapılabilmekte, MammaPrint yönteminde ise taze tümör dokusuna gereksinim duyulmaktadır. Bunlardan elde edilen sonuçlara göre, ça-



Şekil 54-1: Oncotype DX uygulamasına göre tedavi seçimi.

lışılan tümör dokusunda Oncotype-DX ile iyi, orta ve yüksek risk skorları belirlenmektedir. MammaPrint ile de iyi ve kötü prognozlu olmak üzere 2 risk grubu oluşturulmaktadır. Tedavi kararı vermek için zorlanılan, ALN tutulumu olmayan hastalarda, yardımcı bir yöntem olarak danışılabilecek bir risk skoru ortaya konulmaktadır. NSABP B20 çalışmasının verilerine göre Oncotype-DX ile belirlenen rekürrens skorunun (RS), KT'den elde edilecek yararı belirlemede anlamlı bir veri sunduğu kanıtlanmıştır (p= 0.038). Bu çalışmada RS <18 olan bireyler, kemoterapiden minimal ya da hiç yarar görmemiş, RS ≥31 olan bireyler ise kemoterapiden oldukça faydalanmışlardır. Buna göre de, Oncotype-DX, yalnız prognostik değil, aynı zamanda prediktif değere sahip bulunmaktadır; düşük risk grubundakilerin KT almaması ve yüksek gruptakilere KT verilmesi önerilmektedir (Şekil 54-1). NSABP B20 çalışmasının verilerine göre, yüksek risk skorlu hastalara kemoterapi verilmesinin, hastalığın 10 yıllık mutlak nüks riskini %27 oranında azalttığı gösterilmiştir. Gene de, %30-35'lik bir orandaki orta risk grubuna giren, RS 18-31 arasındaki hastalar için, klinik veriler ve hekimin kararı önem kazanmaktadır.[8-10] Bu yöntemlerin günlük standart pratiğe girmeleri için çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca tedavi kararını vermek için günlük pratikte sıklıkla kullanılan "Adjuvant! Online" programı da vardır (www.adjuvantonline.com). Bu program tümör çapını ve biyomarker bilgisini, hastanın yaşını, genel sağlık sorunlarını da kapsamı içine alarak, hastaya, adjuvan KT'den ne kadar fayda sağlayabileceği konusunda bilgi verebilmektedir. Bu da hastalara, bilgisayarla hazırlanmış bir simülasyon modeli şeklinde, tedavi kararını belirlemeleri için yol gösterici olmaktadır.[1]

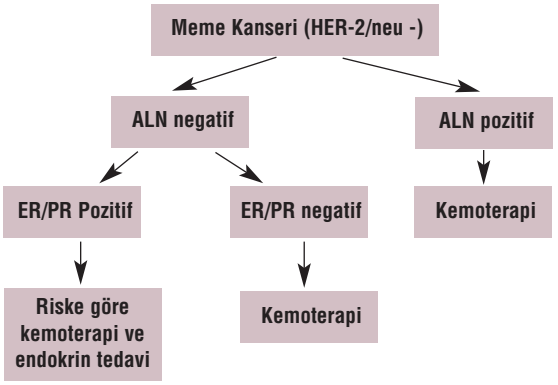
ADJUVAN KEMOTERAPİ

Meme kanseri görülme sıklığı, yıllar boyunca giderek artış göstermektedir. Meme kanserine bağlı ölüm oranlarında ise azalma olmaktadır. Şüphesiz, tanı yöntemlerinin gelişmesiyle beraber, erken tanı konulmuş olması, şifa şansını arttırmaktadır. Ancak, kullanılmakta olan adjuvan tedavilerin katkısı çok büyüktür. Adjuvan sistemik tedavi, meme kanserine bağlı rekürrensleri azaltmayı ve tanı anında var olduğu kabul edilen mikrometastazları yok etmeyi hedefler. Adjuvan sistemik tedavide 3 farklı yöntem kullanılmaktadır; adjuvan sistemik kemoterapi, hormonoterapi (tamoksifen, aromataz inhibitörleri ve/veya over supresyonu veya ablasyonu) ve anti-HER2 tedaviler (trastuzumab). Tabii ki, adjuvan KT alacak hasta grubunun iyi belirlenmesi, toksisiteden kaçınmak ve gereksiz tedavilerden uzak durmak son derece önemlidir. Tedavi seçimi için prognostik ve prediktif faktörler, tümörün biyolojik özellikleri ve hastanın bireysel yapısı ile komorbid durumları dikkate alınır. Unutulmamalıdır ki, uygulanan tedavilerin, psikososyal ve fiziksel birçok yan etkisi vardır. Bu etkilerin çoğu, geçici ve kısa süreli olsa da, hastalar için önemli bir travma oluşturmaktadır.[11] Adjuvan sitotoksik KT çalışmaları 1960'lı yıllarda başlamıştır. Bonadonna ve arkadaşları 1976 yılında adjuvan polikemoterapinin erken evre meme kanserinde sağkalımı uzattığını yayınladıktan sonra, bu konuda önemli gelişmeler yaşanmıştır.[12] Adjuvan tedavileri yönlendirmede önemli bir çalışma olan ve EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) tarafından yapılan ilk Oxford Metaanalizi, 1995 yılından önce yapılmış 102 klinik çalışmayı değerlendirerek ortaya konmuştur. Buna göre, adjuvan tedavi olarak tek ilaç ya da polikemoterapi karşılaştırıldığında, kombine KT kullanılması, tek ilaçla tedaviden daha üstün bulunmuştur. Ayrıca adjuvan tedavide antrasiklin içeren kombine kemoterapinin 6 siklus uygulanması ve tamoksifen kullanılması, lenf bezi tutulumu ve hormon reseptör durumuna bakılmaksızın, meme kanserine bağlı ölüm oranlarında 50 yaş altındaki kadınlarda %38, 50 yaş üzerindeki kadınlarda %20 azalma sağlamaktaydı.[13,14]

İkibinbeş yılında yapılan güncelleme ile Oxford metaanalizine göre, adjuvan kemoterapinin etkinliği, ALN tutulumu olan ve özellikle hormon reseptör negatif olan meme kanserlerinde daha belirgin bulunmuştur. Meme kanserine bağlı ölüm oranları, hiç tedavi almayanlara göre CMF (siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil) ile %4.2, CMF'e göre antrasiklinli tedavi alanlarda ek olarak %4.3 ve antrasiklinli tedavi alanlara göre taksan kullananlarda da ek olarak %5.1 azalma göstermektedir. Bu metaanalizde, hormon reseptörleri negatif olan hastaların tamoksifenden yararlanmayacağı da anlaşılmıştır.[15,16]

Tedaviye antrasiklinlerin ve sonra da taksanların eklenmesi ile sağkalım avantajı gösterilmiştir. Polikemoterapi uygulanırken antrasiklinler ve taksanlar ya eş zamanlı veya ardışık olarak kullanılabilmektedir. Günlük pratiğimizde kullanımda bulunan 2 antrasiklin vardır; doksorubisin ve epidoksorubisin. Epidoksorubisin, daha az kardiyoyoksisiteye ve daha az miyelosupresyona neden olmaktadır; emetojen etkisi de daha azdır. Antrasiklinli uygulamalarda 4-6 siklus kemoterapi verilmektedir (FAC: fluorourasil, adriamisin, siklofosfamid, FEC:fluorourasil, epidoksorubisin, siklofosfamid, AC: adriamisin, siklofosfamid, EC: epidoksorubisin, siklofosfamid). Dört siklus epidoksorubisinin CMF tedavisinin önüne eklendiği protokollerin, tek başına CMF tedavisine üstün olduğu, 5 yıllık genel sağkalımın sırasıyla %82 ve %75 olduğu ($p<0.001$) gösterilmiştir. Burada bağımsız prognostik parametreler, nodal tutulum, tümör çapı, tümör grade'i, östrojen reseptörlerinin varlığı olarak belirlenmiştir. Ayrıca lenfatik ve vasküler invazyonun varlığının da prognostik önemi gösterilmiştir. Epidoksorubisin(epirubisin) eklenmesiyle, toksisitenin arttığı da gözlemlenmiştir.[16]

Metastatik hastalıktaki etkinlikleri gösterildikten sonra taksanlar da adjuvan tedavide yer almışlardır. Kullanımda bulunan 2 taksan türü vardır; paklitaksel ve dosetaksel. Paklitaksel daha fazla nöropatiye ve miyaljilere neden olurken, dosetakselin miyelosupresif etkisi, diyare ve el-ayak sendromu yapması ön plana çıkmaktadır. Bu ilaçların da eş zamanlı ya da ardışık uygulandığı, 3 haftada ya da haftalık kullanıldıkları, ya da 2 haftada bir yoğun doz uygulamaları vardır.[17-19] Paklitakselle yapılmış 6 tane, dosetakselle yapılmış 7 tane randomize adjuvan tedavi çalışması bulunmaktadır. Bunların sonuçları toplu olarak irdelendiğinde, taksanların özellikle ALN metastazı bulunan hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.[20-22] Bu randomize çalışmalarda AC'nin, ya da FAC veya FEC'in ardından uygulanan paklitaksel veya dosetakselin etkinlikleri arasında önemli bir fark gösterilememiştir. Bu arada yapılan doksorubisinin veya siklofosfamidin dozunu yükseltmenin, toksisiteyi arttırdığı, fakat sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir.[18] En etkin taksan uygulama şeması ve dozu konusundaki bazı araştırmalar sürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, doksorubisinsiz tedavi programlarının etkinliğini araştırmak önemli bir konu haline gelmiştir. Bunlardan bir tanesi, 3 haftada bir 4 siklus doksorubisin ve siklofosfamid (AC) ile gene 4 siklus dosetaksel ve siklofosfamidin (TC) karşılaştırıldığı randomize çalışmadır. ALN tutulumu bulunmayan ya da 1-3 lenf bezi metastazı olan 1016 kadın çalışmaya alınmış, ortanca 7 yıllık izlem süresinde, TC ile hem hastalıksız sağkalım (%85 ve %79, $p= 0.018$) hem de genel sağkalım (%88 ve %84 $p=0.045$) daha üstün bulunmuştur. Miyelosupresyonun AC'ye göre daha yoğun gözlendiği bu tedavi şeması, gerekli G-CSF (granülosit-koloni stimulan faktör) desteği verilmek kaydıyla, orta riskli hastalar ve kalp hastalığı olan meme kanserli hastalar için uygun bir seçim olarak kullanılabilir.[20] Daha yüksek riskli hastalarda, doksorubisin içermeyen kemoterapilerin tercih edilmesi için yeterli veri yoktur. HER-2/neu onkogen ekspresyonu bulunmayan meme kanserinde adjuvan kemoterapi ile ilgili algoritmalar Şekil 54-2'de özetlenmiştir. HER-2 ve HR durumuna göre tedavi seçimi de Tablo 54-1'de özetlenmiştir.



Şekil 54-2: HER-2/neu (-) meme kanserinde adjuvan tedavi

Taksanların adjuvan tedavide 3 ilaç birlikte olacak şekilde kullanıldığı, FAC ile TAC (dosetaksel, doksorubisin, siklofosfamid) protokolleri ile tedaviyi karşılaştıran randomize çalışma, 10 yıllık sonuçları ile 2010 San Antonio Meme Kanseri Konferansında güncellenmiştir (BCIRG 05 çalışması: The Breast Cancer International Research Group çalışması). Bu çalışmada hastalara, 3 haftada bir 6 kez FAC veya aynı düzende TAC ile kemoterapi uygulanmış ve hormon reseptör pozitif olan hastalara daha sonra uygun anti-östrojen tedavi verilmiştir. Açıklanan sonuçlara göre, 10 yıllık hastalıksız sağkalım TAC alan hastalarda %62, FAC alanlarda %55 bulunmuştur; bu farkın ALN tutulumdan, östrojen reseptör ve HER-2 statusundan bağımsız olduğu gösterilmiştir. 10 yıllık genel sağkalım ise TAC ve FAC kollarında sırasıyla %76 ve %69 olarak bulunmuştur. TAC koluna randomize olan hastalardaki febril nötropeni oranı, G-CSF desteği olmadan yapılan tedavilerde %18'e çıkmakta, bu nedenle profilaktik olarak G-CSF kullanılması önerilmektedir. Kardiyotoksisite oranları bakımından 2 grup arasında fark gözlenmemiştir.[21, 22]

Tablo 54-1: HER-2 ve Hormon Reseptör Durumuna Göre Tedavi Seçimi

	Hormon Reseptörleri Pozitif	Hormon Reseptörleri Negatif
HER-2 negatif	Endokrin tedavi ve riske göre ± Kemoterapi	Kemoterapi
HER-2 pozitif	Kemoterapi+Endokrin tedavi + Anti HER-2 tedavi	Kemoterapi+Anti HER-2 tedavi

Tablo 54-2: Sık Kullanılan Kombine Kemoterapi Protokolları

Tedavi	İlaçlar	Uygulama	Siklus Sayısı
CMF	Siklofosfamid 600 mg/m^2	Gün 1, İ.V.*	21 gün arayla 8 kez
	Metotreksat 40 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
	5 Fluorourasil 600 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
	Veya	Veya	28 günde bir 6 kez
	Siklofosfamid 100 mg/m^2	Gün 1-14, p.o.**	
	Metotreksat 40 mg/m^2	Gün 1 ve 8, İ.V.	
	5-Fluorourasil 600 mg/m^2	Gün 1 ve 8, İ.V.	
AC	Doksorubisin 60 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	21 günde bir 4 kez
	Siklofosfamid 600 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
TC	Taxotere 75 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	21 günde bir 4 kez
	Siklofosfamid 600 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
FAC	Fluorourasil 500 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	21 günde bir 6 kez
	Doksorubisin 50 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
	Siklofosfamid 500 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
FEC	Fluorourasil 500 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	21 günde bir 6 kez
	Epidoksorubisin 100 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
	Siklofosfamid 500 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
TAC	Dosetaksel 75 mg/m^2	Gün1, İ.V.	21 günde bir 6 kez
	Doksorubisin 50 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
	Siklofosfamid 500 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
AC →P	Doksorubisin 60 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	21 günde bir 4 kez
	Siklofosfamid 600 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	(Yoğun doz ise 14 gün
	ardından		aralıklarla)
	Paklitaksel 175 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	21 günde bir 4 kez
			(Yoğun doz ise 14 gün
			aralıklarla)
FEC→D	Fluorourasil 500 mg/m^2	Gün1, İ.V.	21 günde bir 3 kez
	Epidoksorubisin 100 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
	Siklofosfamid 500 mg/m^2	Gün 1, İ.V.	
	ardından	Gün 1, İ.V.	21 günde bir 3 kez
	Dosetaksel 100 mg/m^2		

* İ.V.: İntravenöz; ** p.o.: per oral

Kullanılmakta olan adjuvan kemoterapi protokolları Tablo 54-2'de özetlenmiştir.

Son olarak 2011 yılında yapılan St Gallen Konsensusu uzman tartışmasında, üçlü negatif (ER, PR ve HER-2 negatif hastalık) meme kanseri hastaları için adjuvan kemoterapi seçiminde, tedaviye platin tuzlarının eklenmesi gibi farklı bir yaklaşımın gereksiz olduğu kabul edilmiştir.[23, 24] Bu toplantıda kemoterapinin meme kanserinin alt tiplerine göre planlanması üzerinde durulmuştur. Buna göre Luminal A alt grubundakilerin kemoterapiden en az yararlanan hastalar olduğu, Luminal B hastalıkta hem antrasiklinlerin hem de taksanların kullanılması gerektiği ve üçlü negatif hastalıkta da siklofosfamid gibi bir alkilleyici ile birlikte antrasiklin ve taksan içeren tedavilerin tercih edilmesi konusunda uzlaşmışlardır.

YAŞLIDA MEME KANSERİ

Yaşlı meme kanserleri için standart bir yaklaşım yoktur. Altmışbeş yaşın üzerindeki hastalarda yapılan çalışmalarda, standart tedavinin uygulanması için, yaşın değil performans statusunun önemli olduğu anlaşılmıştır.[24-27] EBCTCG tarafından yapılan metaanaliz sonuçlarına göre, östrojen reseptörü zayıf veya negatif olan tüm yaştaki kadınlar, kemoterapiden aynı oranda fayda görmektedir. Östrojen reseptörü negatif, aksillada 4 veya daha fazla lenf bezi tutulumu bulunan veya Oncotype DX ile yüksek risk skorunda bulunduğu gösterilip, kemoterapi uygulanması gereken 65 yaş üzeri hastalara, tedaviden yarar görmesi için en etkin tedavi verilmelidir. Komorbid olaylarına da dikkat ederek standart tedaviyi tercih etmek gereklidir. Bu konuda yapılan yeni çalışmalardan biri olan CALGB (Cancer and Leukemia Group B) çalışmasında, yaşlı hastalarda, standart polikemoterapi ile tek ilaç olarak kapesitabin tedavisi kıyaslanmış ve bu randomize çalışmada standart polikemoterapi uygulanan hastaların sonuçları daha üstün bulunmuştur. Kapesitabin alanlarda, nüksler ve ölüm oranları, standart tedavinin 2 kat üstünde olmuş ve ayrıca tedaviye bağlı toksisite de, kapesitabin alan hastalarda daha yoğun gözlenmiştir.

KEMOTERAPİ-RADYOTERAPİ SIRALAMASI

Erken evre meme kanserinde KT ve radyoterapi (RT) zamanlaması konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Ancak, genel yaklaşım, tedaviye KT ile başlayıp, hormon te-

davisini ve RT'yi, KT bitimine bırakmaktır. RT'nin cerrahiden itibaren ilk 7 ayda tamamlanması önerilmekte ve ideal olarak da en kısa zamanda, yani 4-20 haftalık zaman dilimi içinde uygulanması öngörülmektedir.[29,30] 2010 San Antonio Meme Kanseri Konferansında sonuçları açıklanan ve İngiliz araştırıcılar tarafından yapılan SECRAB (The optimal **SE**quencing of adjuvant **C**hemotherapy (CT) and **RA**diotherapy (RT) in early **B**reast Cancer (EBC)) çalışmasında 3 haftalık yoğun doz RT'nin , CMF ve Antrasiklin-CMF tedavileri ile birlikte veya ardışık uygulaması kıyaslanmış, sonuçlar arasında istatistiksel fark görülmediği bildirilmiştir.[30] Prospektif, çok merkezli ve randomize bir çalışma olan bu araştırmada, CMF, A-CMF, E-CMF, A-T-CMF gibi farklı kemoterapi rejimleri ile eş zamanlı 15 fraksiyonda tamamlanacak şekilde RT uygulanabileceği de gösterilmiştir. Bu çalışmada, meme kanseri tedavisinde, sistemik kontrolu ön sıraya alarak, adjuvan tedaviye sistemik KT ile başlamak ve tedavi bitiminde veya hipofraksiyone olmak kaydıyla 2 kemoterapi arasında, sistemik tedaviyi aksatmayacak şekilde RT uygulamak uygun bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Hipofraksiyone radyoterapinin toksisiteyi arttırmadığı ve tedavi süresini kısaltmak gibi bir katkı sağladığı gösterilmiştir. Yakın cerrahi sınır olan hastalarda bile, önce sistemik tedavi uygulamanın istatistiksel olarak sağkalımı arttırdığı anlaşılmıştır.

YAN ETKİLER

Sistemik KT'nin, bilinen akut ve geç yan etkileri bulunmaktadır. Tedavi seçimi yapılırken, hastaların komorbid durumlarına ve ilaçların yan etkilerine de bakılarak karar vermek gerekir. Sitotoksik KT, bulantı, kusma, mukozit, diyare veya kabızlık gibi gastrointestinal sistem toksisiteleri; alopesi, miyelosupresyon, nötropeni ve nötropenik ateş, çeşitli infeksiyonlar, kas ve kemik ağrıları, nörotoksisite, kardiyotoksisite, böbrek fonksiyon bozuklukları, menstrüasyon ve fertilite bozuklukları, katarakt, cilt ve tırnaklarda trofik bozukluklar gibi çok çeşitli yan etkilere yol açmakta ve oldukça farklı sistemleri etkilemektedir. Özellikle bilinen kalp hastalığı olan hastaların tedavisinde, kardiyomiyopati yaptığı bilinen antrasiklinlerden kaçınmak gerekir. Gene daha önce başka bir nedenle (Non Hodgkin Lenfoma gibi) antrasiklin kullanmış olan hastalarda da dikkatli olmak, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu kontrol etmek gerekir. Nöropatisi olan hastalarda da, taksan içeren kemoterapilerin kullanılması sırasında nörotoksisite oranı artmaktadır. Özellikle antrasiklin ve alkilleyicilerin yol açtığı ciddi komplikasyonlar arasında, miyelodisplastik sendrom ve akut lösemiler de yer almaktadır. Adjuvan tedavi kararını verirken ve daha sonra tedavi bitimindeki takipleri yaparken hastaya tüm bilgilerin verilmesi, yakın iletişim halinde bulunulması gerekir. Tedaviye bağlı psikososyal ve kognitif fonksiyon bozukluklarının göz ardı edilmemesi çok önemlidir. Adjuvan tedavi sırasında kilo artışları yakın kontrol altına alınarak engellenmelidir. Hastaların, tedavi dönemleri sırasında fiziksel aktivitelerini sürdürmeleri, KT sürecini daha kolay geçirmelerine de yardımcı olmaktadır. Bu amaçla, çeşitli sportif aktiviteler ve yoga önerilmektedir. Ayrıca, bazen kemoterapiye, bazen de uygulanan endokrin tedavilere bağlı olarak erken menopoz ortaya çıkmakta ve kemik metabolizması bozukluklarıyla beraber osteoporozu hızlandırabilmektedir. Bu tür, olabilecek komplikasyonlar konusunda hastaların ve yakınlarının bilinçlendirilmesi, gerekli önlemlerin alınması ve özellikle menopozdaki meme kanseri hastaları için 3 yıl süreyle 6 ayda bir uygulanacak bifosfonatlardan yararlanabilecekleri, bunun aynı zamanda adjuvan tedavinin bir parçası olarak kullanılabileceğini açıklamak uygundur.[1,31-34]

KAYNAKLAR

1. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology. Eds: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA: 8th ed. Lippincott Williams&Wilkins, a Walters Kluwer business, Philadelphia, 2008; pp:1636-39.
2. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (suppl 5): v9-v14.
3. Goldhirsh A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ and Panel members. Thresholds of therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary treatment of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009; 20:1319-29.
4. Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group (EBCTCG): Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival. An overview of the randomized trials. Lancet 2005; 1687-1717.
5. Van't Weer LJ, Dal H, van deVijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts outcome of breast cancer. Nature 2002; 415: 530-35.
6. Buyse M, Loi S, vant't Veer L, Viale G, Delorenzi G, Glas AM, et al. On behalf of the TRANSBIG Consortium. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1183-92.
7. Cardoso F, Van't Veer, L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical Application of the 70-Gene Profile: The MINDACT Trial. J Clin Oncol 2008; 26: 729-35.
8. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Cronin B, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 3726-34.
9. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 2008; 26:721-28.
10. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, et al. Association between the 21-gene recurrence score

assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor–positive breast cancer: Results From NSABP B-14 and NSABP B-20 J Clin Oncol 28; 2010:1677-83.
11. Swain SM. A Step in the right direction. J Clin Oncol 2006; 24, 10), 2006: 3717-18.
12. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med. 1976; 294(8):405-10.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Lancet 1992; 1: 339(8785):71-85.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930-42.
15. Levine MN, Whelan T. Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer — 30 Years Later. N Engl J Med 2006; 355:1920-22.
16. Poole CJ, Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Grieve RJ, et al for the NEAT Investigators and the SCTBG. Epirubicin and Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Therapy for Early Breast Cancer. N Engl J Med 2006; 355: 1851-62.
17. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winner EP, Gradishar WC, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21:1431-39.
18. Mamounas EP, Bryllant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek S M. Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: results of NSABP B-28. J Clin Oncol 2005; 23: 3686-96.
19. Sparano J, Wang M, Morrino S, Jones V, Perez E, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Eng J Med 2008; 358:1663-71.
20. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009; 27:1177-83.
21. Martin M, Mackey J, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J-P, Sami A, et al. Ten-year follow-up analysis of the BICRG 001 trial confirms superior DFS and OS benefit of adjuvant TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide) over FAC (fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide) in women with operable node positive breast cancer Cancer Res 2010; 70 (24suppl) 85s S4-3.
21. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. for the GEICAM 9805 Investigators Adjuvant Docetaxel for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2010; 363:2200-10.
22. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C: St Gallen 2011: Summary of the consensus discussion. Breast Care 2011; 6: 136-41.
23. Goldhirsh A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J&Panel members: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol 2011 doi:10 1093/annonc/mdr304.
24. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. for the CALGB Investigators. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early- Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2009; 360:2055-65.
25. Buist DSM, Chubak J, Prout M, Ulcickas Y, Bosco JIF, Thwin SS, et al. Referrral, receipt, and completion of chemotherapy in patients with early-stage breast cancer older than 65 years at high risk of breast cancer recurrence. J Clin Oncol 2009; 27:4508-14.
26. Swain SM. Early Breast Cancer: Clinical update. Chemotherapy: updates and new perspectives. The Oncologist 2010: 15(supppl5): 8-17.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy in estrogen-receptor poor breast cancer patient level meta-analysis of randomized trials. Lancet 2008; 371:29-40.
28. Tsoutsou PG, Belkacemi Y, Gligorov J, Kuten A, Boussen H, Bese N, Koukourakis MI, on behalf of the Association of Radiotherapy and Oncology in the Mediterranean Area (AROME). Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider. The Oncologist 2010; 15: 1169-78.
29. Fernando IN, Bowden SJ, Buckley L, Grieve R, Spooner D, Agrawal RK, et al.SECRAB: The optimal sequencing of adjuvant chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) in early breast cancer (EBC), results of a UK multicentre prospective randomised trial. Cancer Res 2010; 70 (24suppl) 86s S4-4.
30. Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonneterre J, Cesana B, Coombs RC, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2005;23:4179-91.
31. Coleman RE, Major P, Lipton A, Janet E. Brown JE, Lee K-A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. J Clin Oncol 2005; 23:4925-35.
32. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 2007; 25(7):820-28.
33. Burstein JH, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In. Cancer Principles & Practice of Oncology. Eds: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. 9th edition. Lippincott Williams&Wilkins, a Walters Kluwer Business, 2011; pp:1431-33.
34. Burstein JH, Harris JR, Morrow M. Malignant tumors of the breast. In. Cancer Principles & Practice of Oncology. Eds: De uVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. 9th edition. Lippincott Williams&Wilkins, a Walters Kluwer Business, 2011; pp:1431-33.

Bölüm 55 Neoadjuvan Kemoterapi

Dr. Adnan Aydıner

GİRİŞ

Kemoterapi meme kanserinde metastatik ve cerrahi sonrası adjuvan tedavide kullanımda önemli yararlar sağlamaktadır. İlk tanıda opere edilemeyecek meme kanseri olan hastalarda veya memenin korunması istenen büyük tümörlü hastalarda preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi düşünülmelidir. Neoadjuvan endokrin tedavi kemoterapi yapılamayan östrojen reseptörü (ER) (+) tümörlü hastalarda kullanılabilmektedir. HER-2 pozitif tümörlü hastalarda bu reseptöre yönelik ilaçların neoadjuvan kullanımı meme kanserinde son 10 yıldaki en önemli gelişmelerden birisidir.

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) hastaya cerrahi açıdan katkılar sağlamasının yanında ek avantajlar da sağlayabilmektedir. İn vivo olarak kemoterapinin etkinliğini göstermesi yönünden de önemlidir.

Neoadjuvan tedavinin katkılarını gösteren çeşitli hipotezler mevcuttur. Bunlar aşağıda özetlenmiştir;

- Erken dönemde kemoterapi verilmesi metastatik odaklar çok küçükken ilacın daha etkili olmasını sağlayabilir.
- Tümörün cerrahi olarak çıkarılması sırasında kanser hücrelerinin yayılmasını önleyebilir.
- Tümör ve çevresindeki vasküler yapılar sağlamken ilacın daha etki olarak gitmesini sağlayabilir.
- İlk tanıda cerrahi olarak tümörün çıkarılması metastatik odaklarda daha hızlı hücre çoğalmasına neden olabilir (hayvan çalışmalarında gösterilmiştir).
- Neoadjuvan kemoterapi daha sınırlı cerrahi yapılmasına olanak sağlayabilmektedir.
- Kemoterapiye tümörün verdiği yanıt gözlenebilmektedir.

Buna karşılık dezavantajları da olabilir. Bunlar da aşağıda özetlenmiştir;

- Küratif tedavinin gecikmesi,
- Primer tümörde gözlenen yanıt mikro metastazlarda görülmeyebilir.
- Cerrahi evrelemede eksikliklere neden olabilir.
- Neoadjuvan tedavi ilaç rezistansına neden olabilir.
- İlacın etkili olması gereken tümör yükü daha fazladır.
- Cerrahi ve sonrasındaki radyoterapi komplikasyonlarını arttırabilir.

Preoperatif kemoterapi alacak hastalar için tümörden kor biyopsi (kalın iğne biyopsisi) yapılmalıdır. Neoadjuvan tedavi öncesi MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) çekimi daha sonraki değerlendirmelerde önemli katkı sağlamaktadır. Klinik negatif aksillalı hastalarda sentinel lenf nod biyopsisi düşünülebilir. Klinik şüpheli aksiller lenf nodları için ise bu nodlardan kor biyopsi ya da İAB (İğne Aspirasyon Biyopsisi) önerilmektedir.[1]

Opere edilebilen ancak meme koruyucu cerrahi (MKC) planlanan bazı hastalarda, preoperatif kemoterapi ile, koruyucu tedaviyi olanaklı kılacak düzeyde tümör yanıtı alınır. Tam veya tama yakın klinik yanıtlar sık olduğundan, kemoterapiden önceki tümör hacminin yerleşimini belirleyen bir yöntemin rehberliğinde memeye perkutan klips yerleştirilmesi, kemoterapi sonrasında orijinal alanın rezeksiyonuna yardımcı olacağı için, önerilmektedir.

Klinik muayenede aksiller lenf nodları negatif olan kadınlarda tedavi öncesi sentinel lenf nodu rezeksiyonu yapılabilir. Sentinel lenf nodu histolojik olarak negatifse, lokal cerrahi tedavi sırasında aksiller diseksiyonun atlanması düşünülebilir. Sentinel lenf nodu histolojik olarak pozitifse, o zaman primer cerrahi tedavi sırasında I. ve II. seviye aksiller diseksiyon gerçekleştirilmelidir. Kemoterapi öncesi sentinel lenf nodu eksizyonu yapılmamışsa, primer cerrahi tedavi sırasında I. ve II. seviye aksiller diseksiyon önerilir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası sentinel lenf nodu eksizyonu araştırma konusudur.

OPERE EDİLEBİLİR MEME KANSERİ-NAKT

Meme koruyucu cerrahi B06 çalışması ile mastektomi ile eşdeğer bulunmuştur.[2] Bonadonna, başlangıçta mastektomi yapılması gereken 165 hastanın neoadjuvan kemoterapi sonrası %81'inde MKC yapılabildiğini göstermiştir.[3] NSABP B-18 çalışması sonuçları, preoperatif kemoterapi sonrasında memenin korunma oranlarının da-

ha yüksek olduğunu göstermiştir.[4] Bununla beraber, preoperatif kemoterapi, evre II tümörü olan hastalarda sağkalımda avantaj sağlamamıştır. NSABP B-27'de hastalar preop 4 AC sonrası lokal tedavi – 4 AC+4 dosetaksel sonrası lokal tedavi – 4 AC sonrası lokal tedavi ve sonrasında 4 dosetaksel kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 2411 hastada preop 4AC-4 dosetaksel kolunda daha yüksek patolojik tam cevap oranları elde edilmiştir. B-27 çalışmasında hastalıksız sağkalım(HS) ya da genel sağkalım(GS) açısından fark bulunmamıştır.[5]

Mauri ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde 9 randomize çalışma değerlendirilmiştir. Sonucunda neoadjuvan grupla adjuvan grup arasında HS ve GS farkı bulunamamıştır. Buna karşılık neoadjuvan kolda lokorejyonel nüksler daha fazla bulunmuştur. Ancak, neoadjuvan tedavi sonrası bazı hastalarda sadece radyoterapi yapıldığı görülmüştür. Buna karşılık adjuvan koldakilerin hepsine mastektomi uygulanmıştır. (Tablo 55-1).[6]

Bu sonuçlarla adjuvan tedavi koşullarında tavsiye edilen rejimler preoperatif kemoterapi için de uygundur.

Birkaç randomize çalışmada, ER pozitif meme kanserli postmenopozal kadınlarda neoadjuvan kemoterapi yerine endokrin tedavinin değeri araştırılmıştır. Aromataz inhibitörüyle preoperatif hormon tedavisi, hormon reseptörü pozitif postmenopozal kadınların tedavisinde bir seçenektir. Genellikle kemoterapi verilemeyecek hastalarda uygulanır. Tek başına anastrozol veya letrozol kullanımıyla daha yüksek MKC oranları ve objektif yanıt elde edilebileceği gösterilmiştir.[16,17] Tam yanıt oranları çok azdır.

Tümörün preoperatif kemoterapiye yanıt vermesi durumunda, meme koruyucu tedavinin şartları mevcutsa, lumpektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu düşünülebilir. Birkaç siklus preoperatif kemoterapiden sonra tümör hala yanıt vermiyorsa, yanıt minimalse veya hastalık herhangi bir noktada ilerliyorsa, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Bu hastalarda postoperatif tedavi; bireye özel olarak belirlenmelidir.

Neoadjuvan tedavi sonrası MKC değerlendirilmesinde hasta tercihi de sorulmalı, multidisipliner bir ekip tarafından MKC'ye karar verilmelidir.

EVRE III İNVAZİV MEME KANSERİ–NAKT

Evre III invaziv meme kanseri olan hastaların evreleme amaçlı değerlendirilmesi evre I veya evre II hastalığı olan hastalarla benzerdir. Tetkiklerde, öykü ve fizik muayene, tam kan sayımı, trombosit sayımı, kemik sintigrafisi, toraks grafisi, patolojik değerlendirme, kemoterapi öncesi tümör ER/PR durumunun ve HER-2 durumunun saptanması, diagnostik bilateral mamogram ve klinik gereksinime göre meme ultrasonu; ve semptomlar, karaciğer enzim bozuklukları veya alkalen fosfataz anormalliği bulunmasa dahi, batın bilgisayarlı tomografisi (BT'si), ultrasonu veya MRG yer almaktadır. PET-BT evrelemede bazı hastalarda yararlı olabilir.

Tablo 55-1: Opere Edilebilir Meme Kanserinde Adjuvan ve Neoadjuvan Tedavileri Karşılaştıran Çalışmalar

Çalışma	Yıl	n	Kemoterapi	pTY, %	Genel Yanıt Oranı, %	MKC oranı,%	5 yıllık HS %	5-yıllık GS
Bonadonna ve ark[3]	1990	165	Neo-adjuvan CMF Neo-adjuvan FAC Neo-adjuvan FEC	4.2	77	81	-	-
Scholl ve ark[7,8] ve Broet ve ark[9]	1995, 1999	200 190	Neo-adjuvan FAC Adjuvan FAC	RE	69	63 62	74 80	84.4 77.1
Fisher ve ark (B-18)[10,11]	1998	760 763	Neo-adjuvan AC Adjuvan AC	13	77	67 59.8	55 53	69 70
Makris ve ark[12]	1998	157 152	Neo-adjuvan + adjuvan 3M veya 2M Adjuvan 3M veya 2M	18	83	89 78	50 48	53 52
Mauriac ve ark[13]	1999	134 138	Neo-adjuvan EVM/MTV Adjuvan EVM, MTV	-	-	63.1 100	-	-
Van der Hage ve ark[14]	2001	698	Neo-adjuvan FEC Adjuvan FEC	2	-	- 65	65 70	82 84
Gianni ve ark[15]	2005	451 904	Neo-adjuvan AT+CMF Adjuvan CMF+/-AT	20	78	34		
Bear ve ark[5]	2006	768 767 776	Neo-adjuvan AC Neo-adjuvan AC + dosetaksel Neo-adjuvan AC + adjuvan dosetaksel	12.9 26.1 14.4	-	-	67.7 71.1 70	-

n: Hasta sayısı; HS: Hastalıksız sağkalım; GS: Genel sağkalım; pTY:Patolojik tam yanıt; MKC: Meme koruyucu cerrahi "-", bildirilmemiş; FEC, fluorourasil-epirubisin-siklofosfamid; AC, doksorubisin-siklofosfamid; CMF, siklofosfamid-metotreksat-fluorourasil; FAC, fluorourasil-doksorubisin-siklofosfamid; 3M, mitomisin-mitoksantron-metotreksat+tamoksifen; 2M, mitoksantron-metotreksat + tamoksifen; AT, doksorubisin-paklitaksel; EVM/MTV, epirubisin-vinkristin-metotreksat takiben mitomisin C-tiotepa-vindesin,

Lokal İleri Operabl Meme Kanseri (Klinik Evre T3N1M0)

Yeni AJCC meme kanseri evreleme sistemi, daha önceki evreleme sistemi versiyonlarına benzer klinik evreleme kriterleri kullanmaktadır. Bununla beraber, bölgesel lenf nodu durumunu (pN evresi) saptamak için kullanılan patolojik evreleme kriterleri evreleme sisteminin önceki versiyonlarından hem nitelik hem de nicelik olarak farklılık göstermektedir. Lokal olarak ilerlemiş meme kanseri tanımı için ve opere edilebilirliğin belirlenmesi için tümörün klinik evrelemesi, özellikle de lenf nodu durumunun klinik evrelemesi gereklidir. Evre IIIA hastalar multidisipliner bir ekibin değerlendirmesine göre klinik T3N1M0 hastalığı olanlar ve klinik olarak herhangi bir T N2M0 hastalığı olanlar olarak ayrılırlar.

Evre IIIA(T3N1M0) meme kanseri olan ve neoadjuvan kemoterapi verilmeyen hastalarda cerrahi sonrası sistemik adjuvan tedavi evre II hastalığı bulunanlardakiyle benzerdir.

Lokal İleri İnoperabl Meme Kanseri (Klinik Evre IIIA [T3N1M0 Hariç], Klinik Evre IIIB veya Klinik Evre IIIC)

Bu grup hastalarda yapılmış randomize bir neoadjuvan çalışması yoktur. Ancak faz II çalışmalarda elde edilen yüksek yanıt oranları nedeni ile bu grup hastalarda neoadjuvan kemoterapi standart bir yaklaşım olmuştur (Tablo 55-2).

Lokal olarak ilerlemiş inoperabl kanserle gelen hastalarda başlangıçta antrasiklin ve taksan bazlı preoperatif kemoterapi kullanılması, standart tedavidir. Preoperatif tedavi sonrası lokal tedavi genellikle şu tedavilerden oluşur: (1) Geç meme rekonstrüksiyonu yapılsın veya yapılmasın, aksiller lenf nodu diseksiyonuyla birlikte total mastektomi veya (2) Lumpektomi ve aksiller diseksiyon. Her iki lokal tedavi grubunda da radyoterapi daha sonra uygulanır. Preoperatif kemoterapiden sonra sadece **yüksek dozda** meme ve bölgesel lenf nodu ışınlaması genellikle kabul edilmeyen bir yaklaşımdır. Bu uygulama az sayıda hastada, operasyon riskleri olan vakalarda bir seçenek olabilir.

İnoperabl evre III meme kanserli hastalarda preoperatif kemoterapi sürerken hastalığın ilerlediği durumlarda, lokal kontrolü arttırmak amacıyla palyatif meme ışınlaması düşünülmelidir. Bütün hasta alt gruplarında, lokal tedavi sonrası ek sistemik adjuvan kemoterapinin standart kabul edilmesi gerektiğine inanılmaktadır. Hormon reseptörü pozitif veya hormon reseptörü durumu bilinmeyen tümörlerde tamoksifen (veya postmenopozal hastalarda bir aromataz inhibitörü) eklenmelidir. Premenopozal hormon reseptörü pozitif tümörlü hastalarda over ablasyonu/supresyonu tedaviye eklenir. Evre III hastalığı olan kadınların tedavi sonrası izlemi, aynen daha erken evre invaziv meme kanserli hastalardaki gibidir.

İnflamatuvar Meme Kanseri

İnflamatuvar meme kanseri (IMK) meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturan nadir ve agressif bir formudur.[30] IMK'nin tedavisi mültidisipliner yaklaşımla olur.

IMK'nin hastalık olarak daha iyi tanımlanmasına ve tedavinin optimize edilmesine yönelik olarak genetik ka-

Tablo 55-2: İnflamatuvar ve Lokal İleri Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi Çalışmaları (n >100 Hastalı Çalışmalar).

Çalışma	n	Hasta Grubu	Kemoterapi	%pTY	% Genel Yanıt Oranı	% 5-yıllık HS	% 5-yıllık GS
Hortobagyi,1988[18]	174	LİMK	FAC	17	RE	IIIa 84, IIIb 33	84 44
Perloff, 1988[19]	113	LİMK ve IMK	CAFVP	RE	72	RE	RE
Pierce, 1992[20] ve Low, 2004[21]	107	LİMK ve IMK	CAFM	29	57	RE	IIIa 61 IMK 36
Ueno, 1997[22]	172	İMK	FAC, FACVP, FACVP +/- MV	RE	74	32	40
Kuerer, 1999[45]	372	LİMK	FAC	12	RE	RE	RE
McIntosh, 2003[23]	166	LİMK	CVAP	15	75	RE	RE
Therasse, 2003[24]	448	LİMK	CEF, EC ve filgastim	14 ve 20	80 ve 86	RE, RE	53 ve 51
Ezzat, 2004[25]	126	LİMK	PC	16	91	63	85
Gajdos, 2004[26]	138	LİMK	CMF veya CAF	13	53	46	55
Thomas, 2004[27]	193	LİMK	VACP	12	83	51	60
Veyret, 2006[28]	102	LİMK	FEC-Yüksek doz	15	91	36 (10 yıl)	41 (10 yıl)
Ellis, 2006[44]	265	LİMK ve İMK	AC+T, metronomik AC+T	17 ve 26	RE	RE	RE
von Minckwitz, 2009[29]	1390	LİMK ve İMK	TAC	22	100	RE	RE

n: Hasta sayısı; pTY: Patolojik tam yanıt; HS: hastalıksız sağkalım; GS: Genel sağkalım; IMK: inflamatuvar meme kanseri; LİMK: lokal ileri meme kanseri; RE: Rapor edilmemiş; CAFVP, siklofosfamid-doksorubisin-fluorourasil-vinkristin-prednison; FAC, fluorourasil-doksorubisin-siklofosfamid; VP, vinkristin-prednison; CMF, siklofosfamid-metotreksat-5-fluorourasil; CAF, siklofosfamid-doksorubisin-5-fluorourasil; MV, metotreksat-vinblastine; FEC, 5-fluorourasil-epirubisin-siklofosfamid; AC, doksorubisin-siklofosfamid; T, paklitaksel; CAFM, siklofosfamid-doksorubisin-5-fluorourasil-metotreksat; CVAP, siklofosfamid-vinkristin-doksorubisin-prednisolon; PC, paklitaksel-sisplatin; VACP, vinkristin-doksorubisin-siklofosfamid-prednison; EC, epirubisin-siklofosfamid; CEF, siklofosfamid-epirubisin-fluorourasil; TAC, dosetaksel-doksorubisin-siklofosfamid.

rakterizasyonuna odaklanan çalışmalar desteklenmektedir.[31] Yakın zamanlı retrospektif bir çalışmada taksanların antrasiklin temelli rejimlere ilavesinin ER negatif IMK'lı hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirebileceği gösterilmiştir.[32] Yakın bir sistematik analizde preoperatif tedavinin yoğunluğu ile patolojik tam cevap olasılığının artabileceği kanıtına ulaşılmıştır.[33]

İMK'de primer cerrahi kontrendikedir. Kemoterapiye yanıt alınmayan hastada cerrahi kontrendikedir. KT'ye yanıt alınamayan hastalara radyoterapi veya ikinci seçim kemoterapi düşünülebilir. Yeterli yanıt alındığı takdirde bu hastalar opere edilebilir. MRM (Modifiye Radikal Mastektomi) yapılmalıdır.

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

HER-2 proteini, epidermal growth faktör reseptörüdür (EGFR). Yeni bulunan trastuzumab gibi moleküller tarafından başarılı bir şekilde hedeflenebilmektedir. Bu reseptörün varlığında tümör daha agressif ve yüksek grade'lidir. HER-2 ekspresyonu negatif olan hastalara kıyasla HER-2 ekspresyonu pozitif olan hastaların antrasiklinden daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır. Bu sonuç, birçok klinik çalışmada araştırılmıştır ve HER-2 pozitif meme kanserinde adjuvan antrasiklin bazlı rejimlerin üstün olduğunu gösteren bir meta-analiz yayınlanmıştır.[34] Doksorubisin ve trastuzumab arasındaki sinerjik etkinliği gösteren bir randomize çalışmada, bu kombinasyon hastaların %16'sında grade III veya IV kardiyak disfonksiyona yol açmıştır. Trastuzumab ile ilgili planlanan tüm adjuvan çalışmalar antrasiklinlerin ve trastuzumabın ardışık uygulanmasını incelemektedir.[35-37] Bu çalışmalarda %1-4 konjestif kalp yetmezliği görülse de, antrasiklinlerin ve trastuzumabın ardışık uygulanmasının hastalarda nüks riskini yaklaşık olarak %50 ve ölüm riskini de yaklaşık olarak %30 oranında azalttığı gösterilmiştir. Üç prospektif, neoadjuvan çalışma HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda antrasiklinlerin trastuzumab ile eşzamanlı kullanımının engellenmesi görüşünün değişmesine neden olmuştur.[38-40] Antrasiklinlerin trastuzumab ile eşzamanlı kullanımının neden olduğu kardiyak riski daha iyi tanımlayabilmek için, üç çalışmada bildirilen kardiyak olayların kombine bir analizi gerçekleştirilmiştir.[41] Üç çalışmanın (1765 hasta) sonuçlarını birleştirilip değerlendirdiğimizde, antrasiklin bazlı kemoterapinin trastuzumab (583 hasta) ile eş zamanlı kullanımının kardiyak toksisite riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur (OR 1.95, 95%CI 1·16–3·29). Kemoterapi tek başına uygulandığında hastalarda 28 kardiyak olay gelişirken, trastuzumabın kemoterapiye eklenmesi 44 kardiyak olaya neden olmaktadır. Bu nedenle antrasiklinle trastuzumab kombinasyonunun randomize çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Aşırı HER-2/*neu* ekspresyonlu tümörü olan ve neoadjuvan kemoterapi verilen kadınlarda, paklitaksele neoadjuvan trastuzumab eklenmesi, ardından FEC kemoterapisi verilmesi patolojik tam yanıt oranını %26'dan %65.2'ye çıkarmıştır (p=0.016).[38] Dolayısıyla, neoadjuvan kemoterapi rejimlerine trastuzumab eklenmesi, aşırı HER-2/*neu* ekspresyonu yapan tümörlerde önemli görünmektedir. Neoadjuvan dosetaksel ve karboplatin trastuzumab ile birlikte neoadjuvan olarak denenmiştir. Trastuzumab kullanılan kolda tam yanıt oranı %36, kullanılmayan kolda %9 bulunmuştur.[42] Kardiyak toksisite yönünden hasta değerlendirilerek neoadjuvan tedavinin şekli belirlenmelidir.

Lapatinib HER-2 ve HER-1 reseptörünü hedef alan ve hap olarak kullanılan bir hedef ajandır. NEO-ALTTO (paklitaksel, trastuzumab ve lapatinib kullanılmakta) ve NSABP-41 (AC sonrası lapatinib, trastuzumab veya ikisi birden) faz III randomize çalışmalarda değerlendirilmektedir.

TEDAVİDE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Klinik yanıtın olmaması patolojik tam yanıtın olmadığını gösteren en önemli prediktif faktördür.[43] ER – hastalar ER + hastalara göre daha iyi yanıt verirler. PR – hastalar PR + hastaya göre daha iyi yanıt verirler.[3,44] ER – ve yüksek grade'li tümörlerde patolojik tam yanıt oranı daha yüksek olmaktadır.[45]

Neoadjuvan tedaviden yarar görmeyenlerde çapraz direnç göstermeyen başka bir ajana geçilebilir mi? Bu konuda yapılan çalışmalar başlangıçta tedaviye yanıt vermeyen vakaların ikinci seçim tedaviye de dirençli olduğunu göstermektedir. Aberdeen çalışmasında siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon tedavisi neoadjuvan verildikten sonra taksotere geçilmiştir. Başlangıç tedavisine 154 hastanın 104'ü yanıt vermiştir. Buna karşılık taksoter tedavisinde başlangıç tedavisine yanıt verenlerin %34'ünde tam yanıt alınırken başlangıç tedavisine yanıtsız olanların sadece %2'sinde tam yanıt alınabilmiştir.[46] Diğer bir çalışmada da TAC rejimine yanıt vermeyen hastalar TAC rejimine veya vinorelbin-kapesitabin tedavisine randomize edilmişlerdir. İki koldaki yanıt oranı %5 bulunmuştur. Bu sonuçlar başlangıçta tedaviye dirençli vakalarda farklı bir ilaç kullanımının yanıtı arttırmadığını göstermektedir.

Standart neoadjuvan kemoterapisi (6-8 siklus) preoperatif dönemde tamamlanmış olan hastalarda, operasyondan sonra tam yanıt olmasa bile, klinik çalışma dışında ek kemoterapi önerilmemektedir.

LOKAL İLERİ MEME KANSERİNDE TEDAVİ ÖZETİ[47-49]

Başlangıç Tedavisi Olarak Cerrahi Uygulanmış Hastalar

Evre IIIA meme kanseri olan ve neoadjuvan kemoterapi verilmeyen hastalarda cerrahi sonrası sistemik adju-

van tedavide kullanılacak kemoterapi rejimleri evre II hastalık ile benzerdir.

Premenopozal Evre (IIIA) Hastalar

Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrası en az 6 siklus kemoterapi uygulanmalıdır. Kemoterapilerin bitiminde RT uygulanır. Hormon reseptör pozitif hastalara tamoksifen 20 mg/gün dozunda kemoterapilerin bitiminde hemen başlanır.

Kemoterapilerin bitiminde menopoza girmeyen reseptör pozitif hastalara over ablasyonu/supresyonu uygulanır.

Postmenopozal (IIIA) Hastalar

Bu hastalarda cerrahi tedavi sonrası en az 6 siklus kemoterapi uygulanır. Kemoterapilerin bitiminde RT uygulanır. Reseptör pozitif hastalara aromataz inhibitörü veya tamoksifen kemoterapilerin bitiminde hemen başlanır.

Başlangıç Tedavisi Olarak Cerrahi Rezeksiyona Uygun Olmayan veya Teknik Olarak Mümkün Olmayan Hastalar

Lokal olarak ilerlemiş inoperabl kanserle gelen hastalarda başlangıçta antrasiklin ve taksan bazlı preoperatif kemoterapi kullanılması, standart tedavidir. Preoperatif tedavi sonrası lokal tedavi uygulanır.

1. Modifiye radikal mastektomi (geç meme rekonstrüksiyonu yapılabilir – radyoterapiden en az iki yıl sonra yapılması önerilir)
2. Lumpektomi ve aksiller diseksiyon: Kemoterapi öncesi ve sonrasında multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmelidir.

Her iki lokal tedavi grubunda da radyoterapi yapılmalıdır. Preoperatif kemoterapiden sonra sadece yüksek dozda meme ve bölgesel lenf nodu ışınlaması seçilmiş nadir hastalarda uygulanabilir.

İnoperabl evre III tümörün preoperatif kemoterapi sürerken ilerlediği hastalarda, ikinci seçim kemoterapi veya lokal kontrolü arttırmak amacıyla preoperatif meme ışınlaması düşünülmelidir. Standart neoadjuvan kemoterapisi (6-8 siklus) preoperatif dönemde tamamlanmış olan hastalarda, operasyondan sonra tam yanıt olmasa bile, klinik çalışma dışında ek kemoterapi önerilmemektedir. Preoperatif dönemde kemoterapilerini tamamlamamış olan hastalarda, postoperatif dönemde eksik kalan kemoterapi rejimleri tamamlanmalıdır.

Hormon reseptör pozitif olan premenopozal vakalara kemoterapi bitiminde tamoksifen 20 mg/gün başlanır. Postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörü tedavinin bir parçası olmalıdır. Premenopozal hormon reseptörü pozitif tümörlü hastalarda over ablasyonu/supresyonu tedaviye eklenir.

İnflamatuvar Meme Kanseri

İMK'de primer cerrahi kontrendikedir. Kemoterapiye yanıt alınmayan hastada cerrahi kontrendikedir. Kemoterapiye yanıt alınamayan hastalara radyoterapi veya ikinci seçim kemoterapi düşünülebilir. Yeterli yanıt alındığı takdirde bu hastalar opere edilebilir. MRM yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. Cancer. 2008;114:89-93.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. Oct 17 2002;347(16):1233-41.
3. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. J Natl Cancer Inst 1990: 82: 1539-45.
4. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. Aug 1998;16(8):2672-85.
5. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol B-27. J Clin Oncol. 2006; 24: 2019-27.
6. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer. A meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2005; 97:188-94.
7. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6. Eur J Cancer 1994;30A:645–52.
8. Scholl SM, Asselain B, Beuzeboc P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: An update. Anticancer Drugs 1995;6S:69, abstract 48.
9. Broet P, Scholl SM, de la Rochefordiere A, Fourquet A, Moreau T, De Rycke Y, et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: An updated analysis of a randomized trial. Breast Cancer Res Treat 1999;58:151–56.
10. 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.
11. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al.: Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26: 778–85.

12. Makris A, Powles TJ, Ashley SE, Chang J, Hickish T, Tidy VA, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. Ann Oncol 1998;9:1179–84.
13. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: A unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Ann Oncol 1999;10:47–52.
14. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. J Clin Oncol 2001;19:4224–37.
15. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res 2005;11:8715–21.
16. Semiglazov V, Semiglazov VV, Ivanov VG, Ziltsova EK, Dashyan GA, Kletzel A, et al. Anastrozole (A) vs tamoxifen (T) vs combine (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients (Abstr #3538).Paper presented at: Proc Am Soc Clin Oncol, 2003.
17. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. Aug 1 2005;23(22): 5108-16.
18. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer 1988;62:2507–16.
19. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, Chu F, Holland JF, Thirlwell MP, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1988;6:261–69.
20. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, Swain S, O'Shaughnessy J, Bader JL, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:949–60.
21. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. J Clin Oncol 2004;22:4067–74.
22. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: Twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. Cancer Chemother Pharmacol 1997;40:321–29.
23. McIntosh SA, Ogston KN, Payne S, Miller ID, Sarkar TK, Hutcheon AW, et al. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. Am J Surg 2003;185:525–31.
24. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a doseintensified epirubicin and cyclophosphamideşfilgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. J Clin Oncol 2003;21: 843–50.
25. Ezzat AA, Ibrahim EM, Ajarim DS, Rahal MM, Raja MA, Tulbah AM, et al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: Analysis of 126 patients. Br J Cancer 2004;90:968–74.
26. Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss IJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 2002; 80:4–11.
27. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, Buzdar AU, Frye DK, Fraschini G, et al.: The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: Long-term results from a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2004;22: 2294–02.
28. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Kerbrat P, et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy. Cancer 2006;107:2535–44.
29. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: Phase III randomized GeparTrio study. J Natl Cancer Inst 2008; 100:552–562.
30. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? Oncology. 2007;21: 673-87.
31. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, Li X, Wong H, Mohsin S, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer; a hyperproliferative phenotype. Clin Cancer Res. 2006;12: 5047-54
32. Bleicher RJ, Morrow M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? The Dawood/Cristofanilli article reviewed. Oncology. 2007;21: 679-80.
33. Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. Clin Breast Cancer. 2006;7: 386-95.
34. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst 2008; 100:14-20.
35. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783–92.
36. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1659–72.
37. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1673–84.
38. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete

remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:3676–85.

39. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375:377–84.
40. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. J Clin Oncol 2010; 28:2024–31.
41. Bozovic-Spasojevic I, Azim HA Jr, Paesmans M, Suter T, Piccart MJ, de Azambuja E. Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? Lancet Oncol. 2011; 12(3):209-11
42. Chang HR, Slamon D, Prati R, Glaspy J, Pegram M, Kass FC, et al. A phase II study of neoadjuvant docetaxel/carboplatin with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer. Response and cardiotoxicity. J Clin Oncol 2006; 24(18S): 10515.
43. Verrill MW, Ashley SE, Walsh GE, et al. Pathologic complete response (pCR) in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Breast Cancer Res and Treat 1998; 50:328, abs 549.
44. Ellis GK, Green SJ, Russell CA, Royce ME, Perez EA, Livingston RB. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standart doxorubicin and cyclophophamide followed by weekly paclitaxel versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophophamide plus G-CSF followed by weekly paclitaxel as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24: LBA537.
45. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999; 17: 460-69.
46. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 2002; 20: 1456-66.
47. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. J Surg Oncol 2010; 101: 283-91.
48. Sinclair S, Swain S. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. Cancer 2010; 116:2821-28.
49. Chang H. Trastuzumab based neoadjuvant therapy in patients with Her-2 positive breast cancer. Cancer 2010; 116:2856-67.

Bölüm 56 Hedefe Yönelik Tedaviler

Dr. Yalçın Çırak, Dr. Erdem Göker

GİRİŞ

En sık görülen kanserlerden biri olan meme kanserinin, sıklığının yanısıra göreceli olarak daha erken yaş grubunda da görülmesi ve daha uzun sağkalımla birlikte olması gibi özellikleri vardır. Bu özellikleri nedeniyle de hedefe yönelik tedaviler meme kanserinde öncelikli olarak geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Meme kanserinde hedefe yönelik tedaviler üç ana başlıkta irdelenecektir:

1. Östrojen ve progesteron reseptörünü hedefleyen tedaviler.
2. HER-2 pozitif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler.
3. HER-2 negatif tümörlerde hedefe yönelik tedaviler.

Hormon reseptörlerini hedefleyen tedaviler ayrı bir konu başlığı altında tartışıldığı için burada HER-2 pozitif ve negatif meme kanserlerindeki hedefe yönelik tedavilere ağırlık verilecektir.

HER-2 POZİTİF TÜMÖRLERDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Trastuzumab

Sitotoksik tedavi ile kıyaslandığında toksisitelerinin az olması ve çok daha iyi tolere edilebilmeleri nedeniyle hedefe yönelik moleküllerin hem kullanımları hem de aday moleküllerin geliştirilmesi giderek artmaktadır. Bu moleküllerin geliştirilmesi ve kanser tedavinde kullanılmasının tarihçesine baktığımızda, 1987 yılında HER-2/neu reseptörünü kodlayan genin amplifikasyona uğradığının gösterilmesi ile başladığını görüyoruz.[1]HER-2/neu, meme kanserinin en invaziv formundan sorumlu bir hücre reseptörü olarak ta ifade edilen onkogendir. Meme kanserli hastaların %20'sinde bu reseptörü kodlayan gende amplifikasyon saptanmıştır. Bu oran 40 yaş altı hastalarda %38 gibi rakamlara ulaşabilmektedir. Bu nedenle genç hastalarda önemi daha büyüktür. Bu reseptörü inhibe edebilecek antikor üretimi ise yıllar sonra gerçekleştirilebilmiştir. HER-2'ye karşı geliştirilen trastuzumab dünyada piyasaya verilmiş ilk monoklonal antikanser antikorudur. Bu nedenle hem kanser tedavisinde çığır açmış hem de kötü prognozlu bir grup meme kanseri için umut ışığı olmuştur.

Human Epidermal Growth Faktor Reseptör Ailesi: HER-1, HER-2, HER-3, HER-4 olarak isimlendirilen dört reseptörün oluşturduğu bir transmembran tirozin kinaz reseptör ailesidir. Hücrenin çoğalması ve canlılığını devam ettirmesi yanı sıra diferansiasyon , migrasyon, adezyon gibi birçok hücresel cevabı düzenleyen önemli biyolojik işlevlere sahiptir.[2] Bu reseptörlerin her biri ekstrasellüler kısım (spesifik ligandın bağlandığı bölüm), transmembran lipofilik segment ve fonksiyonel intrasellüler tirozin kinaz (HER-3 hariç) kısmı olmak üzere 3 bölümden oluşur. HER-2 hariç diğer 3 reseptörün, spesifik ligandlarının bağlanmasından sonra heterodimerizasyon ve homodimerizasyon ile tirozin kinaz kısımları aktive edilir. HER-2'nin aktive olabilmesi için ligandının bağlanmasına gereksinimi yoktur. Diğer bir HER-2 reseptörü ile homodimerizasyon ya da diğer HER-1, HER-3, HER-4 reseptörleri ile heterodimerizasyon sonrası tirozin kinaz kısımları aktive olur.[3] HER-2 reseptörünü kodlayan gende amplifikasyon veya mutasyon HER-2'nin dimerizasyonunu artırır.[4] Dimerizasyon sonrası intraselüler tirozin kinaz bölümü bir kez aktive olduktan sonra, RAS-MAPK yolağını aktifleştirerek hücrenin çoğalması yönünde ve fosfotidilinositol 3 –kinaz (PI3K)-AKT-mTOR yolağını aktifleştirerek te antiapoptotik etki ile hücre canlılığını arttırmak yönünde işlev görür. Trastuzumabın etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte, genel olarak kabul gören mekanizmalar şunlardır: 1)HER-2 overexprese olduğunda, artmış proteolitik kesilmeye uğrar ve ekstrasellüler kısmı ayrılarak trastuzumab bağlanma bölgesi olan ekstraselüler kısım içermeyen artmış HER2 -P 95 oluşumuna neden olur. HER2 –P95 alt sinyal ileti yolaklarını aktifleştirerek hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve canlılığını devam ettirme yönünde işlev görür. Trastuzumab, HER-2'nin kesilmesini engelleyerek HER2-P95 oluşumunu azaltır. 2) HER-2'nin homodimerizasyon ve heterodimerizasyonunu engeller. Dolayısıyla alt sinyal

Tablo 56-1: Metastatik Meme Kanserinde Trastuzumab Tek Başına Kullanıldığında Elde Edilen Sonuçlar.[5]

Çalışma İsmi	Hasta Sayısı	Yükleme	İdame	Cevap Oranı	Tedavi Süresi
Baselga et al	46	250 mg	100 mg/hafta	%11	20 hafta(4-240)
Cobleigh et al	222	4 mg/kg	2 mg/kg/hafta	%15	12 hafta (0-118)
Vogel et al	116	4 mg/kg-8 mg/kg	2 mg/kg/hafta- 6 mg/kg/3 haft	%26	15 hafta (13-21)

ileti yolaklarının aktifleşmesini engelleyerek etkili olur. 3) İn vitro çalışmalar trastuzumabın steostatik etkisinin yanında sitostatik etkisinin de olduğunu göstermiştir. Bu durum kısmen antikor ilişkili hücresel sitotoksisite ile açıklanmaktadır. 4) Trastuzumabın HER-2 ye bağlanması, endositozisi arttırarak, reseptörde down regulasyona sebep olur. Son olarak heregulinin (HER-3 ve HER-4 ün ligandı) VEGF(vasküler endotelyal growht faktör) üretimini düzenlediğinin gösterilmesi ile trastuzumabın antianjiojenik özelliklerinin de olduğu anlaşılmıştır.[5]

Trastuzumab İle Yapılan İlk Klinik Çalışmalar-Metastatik Meme Kanseri: Trastuzumab ile yapılan ilk klinik çalışmalar, metastatik meme kanseri nedeniyle daha önce birden fazla kemoterapi görmüş hastalar üzerinde trastuzumabın tek başına kullanımı şeklinde dizayn edilmiş ve %11-26 arasında objektif cevap bildirilmiştir (Tablo 56-1). Metastatik evrede tek başına etkinliği gösterildikten sonra 469 hastanın katıldığı randomize faz 3 çalışmada kemoterapi ile birlikte etkinliği değerlendirilmiştir. Önceden tedavi almamış metastatik meme kanserli hastalar, ilk hat olarak tek başına kemoterapi ve kemoterapi ile birlikte trastuzumab kollarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktasının progresyonsuz sağkalım (PS) olarak belirlendiği bu çalışmada 4.6 aya karşılık 7.4 aylık bir PS ($p<0.001$) ve %32'ye karşılık %50 cevap oranı ($p<0.001$) saptanmıştır.[5] Trastuzumab ile kombinasyon kolundaki farklar genel sağkalıma (GS) da yansımıştır (20.3 aya karşılık 25.1 ay $p=0.046$). Trastuzumabın etkinlik ve güvenilirliğinin belirlendiği bu ilk çalışmaların ardından birçok kemoterapötik ajanla birlikte kullanılmasını değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (Tablo 56-2).

Trastuzumab'ın Klinik Kullanımı-Adjuvan Tedaviler: Trastuzumab ile yapılan daha önceki klinik çalışmaların retrospektif subgrup analizleri, tümörün immünhistokimyasal (İHK) boyama ile 3+ ya da floresans insutu hibridizayon (FISH) ile gen kopya sayısı artışı 2'den büyük olanlarda tedavinin etkin olduğunu göstermiştir. FISH ile gen kopya sayısı artışı olmaksızın yalnızca IHK ile 2+ boyananlarda etkinliği gösterilememiştir.[6,7] Vakaların %20 kadarında primer tümörde HER-2 ekspresyonu gözlenmezken, metastazlarında HER-2 ekspresyonu saptanmaktadır. Bu oran kısmen değerlendirme tekniğinden ve laboratuvarların uyumsuzluğundan kaynaklanmış olsa da yapılan çalışmalarda primer tümör HER-2 negatif iken metastazlarının HER-2 eksprese edebildiği gösterilmiştir.

Tablo 56-2: Metastatik Meme Kanserinde Trastuzumabın Kemoterapi ile Birlikte Kullanılmasıyla Elde Edilen Cevap Oranları.[5]

Kemoterapi Rejimi	Çalışma	Cevap Oranları (%)
Dosetaksel	Marty et al	61
	Esteva et al	70
Vinorelbin	Burstein et al	42
	Jahanzeb et al	78
Kapesitabin	Bengemann et al	56
Lipozomal doksorubicin	Theodoulout et al	58
	Chia et al	52
Gemsitabin	O'Shaughnessy et al.	38
Sisplatin	Pegram and Slamon	24
Paklitaksel+karboplatin	Robert et al	52
Paklitaksel+gemsitabin	Sledge	67
Paklitaksel+doksorubisin	Bianchi et al	88
Dosetaksel+sisplatin	Pegram et al	79
Dosetaksel+ karboplatin	Pegram et al	58
Gemsitabin+sisplatin	Heinemann	43

HER-2 (+) metastatik meme kanserinde yüksek etkinliğinin gösterilmesi ve taksanlar başta olmak üzere çeşitli kemoterapötik ajanlarla birlikte uygulandığında etkinliğinin daha da artması, trastuzumabın, HER-2(+) erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Bu amaçla yapılan 5 çalışmanın [(The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – NSABP B-31/The North Central Cancer Treatment Group – NCCTG–N9831), (Herceptin® Adjuvant Trial – HERA), (The Breast Cancer International Research Group – BCIRG 006) (Fin Her Study) ve (PACS-04 study)] sonuçları, trastuzumabın adjuvan kullanımını standart hale getirmiştir.[8-15] İki ayrı Amerikan çalışması olan NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmaları, trastuzumabın paklitaksel ile birlikte haftalık olarak uygulandığı ve sonrasında tek başına devam edilerek 1 yıla tamamlandığı çalışmalardır. NSABP B-31 çalışmasında HER-2 (+), nod (+) 2700 erken evre meme kanserli hasta, standart kol olan 4 kür adriamisin/siklofosfamid (AC) kemoterapisini takiben 12 haftalık paklitaksel (80 mg/m^2) koluna ya da araştırma kolu olan 4 kür AC kemoterapisini takiben 12 haftalık paklitaksel ile birlikte trastuzumab başlanıp, sonrasında tek başına trastuzumab tedavisinin 52 hafta devam ettiği kola randomize edilmiştir. NCCTG N9831 çalışması ise üç kollu bir çalışma olup, bu çalışmaya HER-2 (+), hem nod (+) hem de nod (-) yüksek riskli (tüm hastaların %11'i) hastalar dahil edilmiştir. İlk kol

Tablo 56-3: NSABP B-31/NCCTG N9831Adjuvan Trastuzumab Çalışmaları Ortak Analiz Sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	P
Hastalıksız Sağkalım (3 yıl)	%87	%75	0.48	2p=3x10-12
Uzak Metastazsız Sağkalım (3 yıl)	%90	%81	0.47	2p=8x10-10
Genel Sağkalım (3 yıl)	%94	%92	0.67	2p=0.0015
Kardiyotoksisite (Ciddi KKY*)	%4	%0.6		

*KKY: Konjestif kalp yetmezliği

standart kol olup 4 kür AC ve takiben 12 haftalık paklitaksel (80 mg/m^2) uygulanmıştır. İkinci kolda (eşzamanlı trastuzumab kolu) ise trastuzumab bu standart tedavide paklitaksel ile birlikte verilip sonrasında tek başına bir yıla tamamlanırken, üçüncü kolda ise (ardışık trastuzumab kolu) paklitakselden sonra başlanmış ve yine bir yıla tamamlanmıştır. Bu iki çalışmanın kombine analizinde homojenizasyonun sağlanması için NCCTG N9831 çalışmasının üçüncü kolu değerlendirmeye alınmamıştır. Üç bin üç yüz elli bir hasta üzerinden yapılan değerlendirmede, ortanca 2 yıllık takip sonucunda adjuvan trastuzumab kullanımı, nüks oranında %52'lik bir azalma (HR: 0.48) ve ölüm oranında %33'lük bir azalma (HR:0.67) sağlamıştır (Tablo 56-3).[8] Bütün alt grup analizlerinde (lenf nodu sayısı, hormon reseptör durumu, yaş, menopoz durumu) bu yararlılığın korunduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda, kardiyak durum da yakından takip edilmiş ve kardiyotoksisite oranı trastuzumab kolunda %4 dolayında, standart kolda ise %0.6 dolayında izlenmiştir. Bu çalışmalardaki yaş ortalamasının 50 civarında olması ve bu yaşın genel meme kanseri ortalama yaşının altında olması dikkate alınırsa daha ileri yaşlarda bu tedavinin kardiyak toksisitesinin daha da artacağı muhtemeldir.[9] Bu nedenle tedavi planlamada bu konunun göz önünde bulundurulmasında yarar olacaktır. NCCTG-N9831 çalışmasının 5.5 yıllık güncellenmiş sonuçları 2009 San Antonio Breast Cancer sempozyumunda bildirilmiş olup hastalıksız sağkalım (HS), ardışık ve eş zamanlı trastuzumab kollarında yalnızca kemoterapi koluna göre istatistiksel olarak anlamlı kalmaya devam etmiştir (kemoterapi kolunda %72, ardışık trastuzumab kolunda %80 ve eş zamanlı trastuzumab kolunda %84). Ardışık trastuzumab kolu ile eş zamanlı trastuzumab kolu karşılaştırıldığında eş zamanlı kol daha üstün bulunmuştur (HR:0.77 ve p=0.019). Fakat, bu anlamlı sonuçlar, 5.5 yılık takip sonrası GS'de anlamlılığını kaybetmiştir.[16]Bu çalışmada trastuzumabın taksanlarla birlikte kullanımının, ardışık kullanıma üstün olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla trastuzumabın taksanlarla birlikte mi, yoksa sonrasında mı kullanılacağı sorusuna da yanıt getirmiştir. NCCTG N9831 çalışmasının kardiyak güvenliğine ilişkin ara sonuçlar ASCO 2005'te Perez tarafından sunulmuş ve iki ajanın birlikte kullanımının kardiyotoksisiteyi arttırdığı, ancak bu oranın eşik değer olan %4'ü geçmediği bildirilmiştir [10].

İkinci adjuvan trastuzumab çalışması HERA çalışması olup, bu çalışmaya cerrahi tedavi ve neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapilerini tamamlamış olan 5081 HER-2 (+) erken evre meme kanserli hasta alınmıştır. Hastaların yaklaşık üçte biri nod (-) yüksek riskli hastalar iken kalanı nod (+) hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma üç kollu olup birinci kolda hastalar neoadjuvan ya da adjuvan tedavi sonrası izleme alınırken, ikinci kolda trastuzumab 3 haftada bir 1 yıl süreyle, üçüncü kolda ise aynı dozda trastuzumab 2 yıl süreyle uygulanmıştır. Bu çalışmanın 1 yıllık trastuzumab kullanımına ilişkin ön sonuçları 2005 yılında yayınlanmıştır. Buna göre 3387 hastanın analizinde 2 yıllık HS ve uzak metastazsız sağkalım (UMSK) oranları trastuzumab kolunda izlem koluna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %85.8 ve %77.4, HR: 0.65, p<0.0001 ve; %70 ve %64, HR: 0.51, p<0.0001) (Tablo 56-4). İzlem süresi kısa olduğundan GS avantajı anlamlı düzeye ulaşmamıştır (HR: 0.76, p=0.26). Bu çalışmanın 3 yıllık verileri de ASCO 2006'da sunulmuş ve HS yanı sıra GS'nin de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde trastuzumab lehine olduğu bildirilmiştir (HS ve GS sırasıyla %81 ve %74,HR:0.64, %92.4 ve %89.7, HR: 0.66, p=0.01).[11] Gianni ve arkadaşları 2009 yılında bildirdikleri HERA'nın dördüncü yıl sonuçlarında HS'de farklılık devam etmesine karşılık (HR:0.76) GS'de anlamlılık kaybolmuştur. Bu durum, kontrol hastalarının %65'inin adjuvan trastuzumab koluna geçmesi ve trastuzumabın ardışık kullanımının eşzamanlı kullanımına göre daha az etkili olması ile açıklanmaya çalışılmıştır.[16] Bu çalışmanın da alt grup analizlerinde, tüm alt gruplarda trastuzumab kolu, izlem koluna göre anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. Sonuçlar, kardiyak toksisite bakımından değerlendirildiğinde, semptomatik konjestif kalp yetmezliği trastuzumab kolunda %0.5 oranında izlenirken, izlem kolunda hiç izlenmemiştir. Bu sonuçlar HER-2 (+), nod (+) ve nod (-) yüksek riskli hastalarda adjuvan trastuzumab kullanımının uygun bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır.

Üçüncü adjuvan trastuzumab çalışması BCIRG 006 çalışmasıdır.[12] Bu çalışmada da hastaların %29'u nod (-) yüksek riskli hastalardan oluşmakta olup, toplam 3222

Tablo 56-4: Adjuvan Trastuzumab HERA Çalışması Sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	P
Hastalıksız (2 yıl) Sağkalım (3 yıl)	%85.8 %81.0	%77.4 %74.0	0.54 0.64	2p<0.0001
Uzak Metastazsız Sağkalım (2 yıl)	%89.7	%81.8	0.51	2p<0.001
Genel (2 yıl) Sağkalım (3 yıl)	%96.0 %92.4	%95.0 %89.7	0.76 0.66	2p=0.26 p=0.01
Kardiyotoksisite (Ciddi KKY*)	%0.5	%0		

*KKY: Konjestif kalp yetmezliği

HER-2 (+), erken evre meme kanserli hasta 3 kola randomize edilmiştir. Birinci kol yalnız kemoterapi kolu olup, doksorubisin ve siklofosfamid rejimini takiben dosetaksel (AC——> T) uygulanmış, ikinci kolda aynı tedavi rejimine trastuzumab eklenmiş (AC ——> TH), üçüncü kol ise antrasiklinsiz kombinasyon kolu olup dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab (TCH) birlikte uygulanmıştır. Trastuzumab ikinci kolda dosetaksel ile birlikte başlanmış ve dosetaksel bittikten sonra tek başına 52 haftaya tamamlanmıştır. Üçüncü kolda ise dosetaksel/karboplatin kemoterapisi ile birlikte başlanmış ve kemoterapi bittikten sonra tek başına 52 haftaya tamamlanmıştır. Çalışmanın birincil amaçları, trastuzumabın HS üzerine etkisini araştırmak ve antrasiklinli kol ile non-antrasiklin kolu etkinlik ve güvenlik bakımından karşılaştırmaktır. Trastuzumabın AC——>T kemoterapisine eklenmesinin hastalık rekürrensinde yaklaşık %50 oranında azalma (HR: 0.46, p<0.01) sağladığı, antrasiklinsiz kol olan TCH kombinasyonunun da tek başına kemoterapiye oranla daha iyi sonuçlar sağladığı (HR: 0.61, p<0.01) bildirilmiştir ((Tablo 56-5). Trastuzumab içeren iki koldaki olay sayısı az olduğu için bu iki kolun birbiriyle karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermemiştir. Ancak mevcut izlem sonuçlarına göre AC ——> TH kolunun TCH kolundan daha iyi sonuç verdiği söylenebilir. Adjuvan trastuzumab kullanımındaki en önemli sorun kardiyotoksisitedir. Klinik bulgulara yansıyan konjestif kalp yetmezliği AC ——> TH kolunda (%2.3) TCH (%1.3) ve AC ——> T (%1) kollarından daha yüksek bulunmuştur. Ancak, 2. yıldaki ortanca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları (SVEF) karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 56-5). Bu çalışmanın sonuçları kardiyak sorunu olan hastalarda antrasiklinsiz bir rejim olan TCH kombinasyonunun yüksek etkinlik ve olumlu güvenlik profiliyle tercih edilebilecek bir rejim olduğunu ortaya koyması bakımından önemlidir. BCIRG 006 çalışmasında ayrıca antrasiklinlere yanıt bakımından bir prediktif faktör olan Topoizomeraz II-alfa (TOPO-2A) gen amplifikasyonu da araştırılmıştır. Sonuçta HER-2 (+) meme kanserli hastalarda TOPO-2A gen amplifikasyonunun antrasiklinlere daha iyi yanıt bakımından bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır. Muhtemel mekanizma olarak, HER-2 ve TOPO-2A lokuslarının yakın olmasının rol oynadığı belirtilmiştir.[13]

Her üç çalışmanın ortak özelliği, nüks riskini azaltma oranlarının benzer oluşudur (HR: 0.50 dolayında). Ayrıca, trastuzumab kullanım süresi olarak 1 yıllık kullanım öngörülmüştür. Trastuzumab kullanım süresinin 1 yıl veya daha fazla seçilmesinin nedeninin, relapsların en fazla pik yaptığı dönemin 18 ila 24 ay arası olması ve HER-2

Tablo 56-5: BCIRG 006 Çalışması Sonuçları

Parametre	AC——>T	AC—>TH	TCH
Hastalıksız Sağkalım (4 yıl)	%73	%84	%80
	HR:0.46, p<0.01 (AC—T vs AC–TH) HR:061, p>0.01 (AC——T vs TCH)		
Uzak rekürrens	113	52	67
Kardiyotoksisite (Klinik KKY)	%1	%2.3	%1.3
2. yılda ortanca SVEF	%62	%61	%64

A: Doksorubisin: C: Siklofosfamid; T: Dosetaksel; H: Herseptin; TCH: Dosetaksel/karboplatin/herseptin
KKY: Konjestif kalp yetmezliği; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon.

(+) meme kanserinin etkin tedavisinde HER-2 aktivitesinin uzun süre zayıflatılması gerekliliği olarak belirtilmektedir. HERA çalışmasının 2-yıllık sonuçlarının adjuvan trastuzumab kullanım süresine açıklık getirmesi beklenmektedir.

Yakın dönemde gerçekleştirilen ve özellikle trastuzumabın kullanım süresi bakımından dikkatleri üzerinde toplayan bir çalışma Finlandiya'dan (Fin-Her Study) yayınlanmıştır. Bu çalışmada nod (+) ya da nod (–) yüksek riskli 1010 erken evre meme kanserli hasta 3 siklus dosetaksel (D) ve bunu takiben 3 siklus FEC (D —-> FEC) ya da 3 siklus vinorelbin (V) ve bunu takiben FEC (V —->FEC) kollarına randomize edilmiştir. HER-2 (+) olan 232 hasta ayrıca dosetaksel ya da vinorelbin ile birlikte 9 hafta boyunca trastuzumab alıp almamak şeklinde tekrar randomize edilmiştir. Dosetaksel 100 mg/m^2, 21 günde bir; vinorelbin 25 mg/m^2 1., 8. ve 15. günler(21 günde bir); 5-fluorourasil, epirubisin, siklofosfamid rejimi de 600/60/600 mg/m^2 (21 günde bir) uygulanmıştır. Trastuzumab ise 4 mg/kg yükleme dozunu takiben 2 mg/kg idame dozunda haftalık olarak uygulanmıştır. Trastuzumab dosetaksel ve vinorelbin tedavisiyle birlikte verilmiştir. Fin-Her çalışmasının sonuçları dosetaksel ve vinorelbin bakımından değerlendirildiğinde 3-yıllık rekürrenssiz sağkalım dosetaksel kolunda daha iyi bulunmuş (%91 ve %86, HR: 0.58, p=0.005), ancak GS farkı saptanmamıştır (p=0.15). Sonuçlar trastuzumabın etkinliği bakımından değerlendirildiğinde 3 yıllık rekürrenssiz sağkalım trastuzumab kolunda izlem koluna göre anlamlı oranda daha iyi bulunmuş (%89 vs %78, HR: 0.42, p=0.01), ancak GS'deki avantaj istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (%96.3 ve %89.7, HR: 0.41, p=0.07) (Tablo 56-6). Toksisite bakımından yapılan değerlendirmede, dosetaksel kolunda daha fazla nötropenik ateş, stomatit, alopesi, tırnak değişiklikleri, allerjik reaksiyonlar, nöropati ve ödem gözlenirken, vinorelbin kolunda periferal ven flebiti ve serum aspartat aminotransferaz enzim düzeyi artışı izlenmiştir. Toplam 9 haftalık trastuzumab kullanımı her iki kolda da anlamlı bir SVEF azalması ya da kardiyak yetmezliğe neden olmamıştır. Diğer adjuvan trastuzumab çalışmalarından farklı olarak bu çalışmada kardiyotoksisitenin artmamasının nedeni ile ilgili olarak, kısa süreli antrasiklin kemoterapisi ile henüz kardiyak stres sinyallerinin aktive olmamasından kaynaklandığı yorumu yapılmıştır [14]. Hasta sayısı diğer çalışmalara göre daha az olmasına karşın Fin-Her çalışmasının sonuçları hem etkinlik bakımından hem de kullanım süresi bakımından dikkat çekicidir. Diğer adjuvan trastuzumab çalışmalarında olduğu gibi bu çalışmada da rekürrens riski azalması %50 dolayında saptanmıştır. Dokuz haftalık kısa kullanım süresinde kemoterapi ile birlikte kullanımının kardiyak yetmezlik riskini arttırmaması sonraki planlanacak olan çalışmalarda trastuzumabın kullanım süresinin ne olması gerektiği sorusunu gündeme getirmiştir. Kısa süreli kullanımın maliyet avantajı da ayrıca önem taşımaktadır.

Beşinci adjuvan trastuzumab çalışması, PACS-04 çalışmasıdır.[15] Beşyüzyirmisekiz hastanın katıldığı çok merkezli bu faz 3 çalışmada, 21 günde bir, altı kür epirubisin+dosetaksel (ET) kemoterapisi, 21 günde bir altı kür siklofosfamid+5 fluoraurasil+epirubisin (FEC) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada HER-2 pozitif hastalar kemoterapinin bitiminden sonra 1 yıl süreyle trastuzumab ve gözlem kollarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktasının, 3 yıllık HS olduğu bu çalışmada, ortalama 47 aylık takip sonrasında, trastuzumab kolu ve gözlem kolları arasında, HS ve GS'de istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Şu ana kadar yayınlanmış olan adjuvan trastuzumab çalışmaları genel olarak değerlendirildiğinde, birbirleriyle tutarlı nüks riskini azaltıcı etkileri, kemoterapi ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkan kardiyak yetmezlik riskinin rekürrensteki azalma ve sağ kalım avantajlarının yanında gözardı edilebilir düzeyde kalması, kardiyak sorunu olanlarda antrasiklinsiz kombinasyon rejimi seçeneğinin olması, trastuzumabın çok hızlı bir şekilde adjuvan tedavide standart olarak yerini almasını sağlamıştır. Halen kullanım süresine ilişkin belirsizlik ise, devam etmektedir. Fin-Her çalışmasında dokuz haftalık kullanımın etkin olduğu sonucuna varılmış olsa da, vaka sayısının azlığı nedeniyle daha büyük ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Dokuz hafta ve 6 ay trastuzumab kullanımını araştıran SOLD (Synergism or Long Duration) and PHARE (Protocol of Herceptin Adjuvant with Reduced Exposure), çalışmaları ile HERA'nın 2 yıllık sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir Mevcut çalışmaların ışığında günümüzde trastuzumabın adjuvan kullanım süresi 1 yıl olarak kabul görmektedir.[16]

Adjuvan trastuzumab kullanımı ile ilgili belirsizliğin devam ettiği bir diğer konu ise, nod negatif ve tümör ça-

Tablo 56-6: Adjuvan Trastuzumab; Fin-Her Çalışması Sonuçları

Parametre	Trastuzumab	İzlem	HR	P
Hastalıksız Sağkalım (3 yıl)	%89	%78	0.42	p=001
Genel Sağkalım (3 yıl)	%96	%89	0.41	p=0.07
Kardiyotoksisite (Ciddi KKY*)	%1	%0		

*KKY: Konjestif kalp yetmezliği

pının 1 cm'den küçük olduğu durumlarda trastuzumabın kullanılıp kullanılmayacağıdır. Bu konuda yaygın kabul gören görüş, tümör çapının 1cm'den büyük olduğu durumlarda kullanılması yönündedir. Eğer 0,5cm ile 1 cm arasında ise, ilave risk faktörlerinin (genç yaş, lenfovasküler invazyonun varlığı, grade 3 kanser ve östrojen ve progesteron reseptörünün negatif olduğu durumlar) eşlik etmesi durumunda kullanılması yönündedir.[16]

Trastuzumab-Metastatik Meme Kanserinde Kullanımı: Trastuzumabın ilk kullanımı, daha önceden birkaç hat kemoterapi gören hastalarda olmakla birlikte, yüksek etkinliği, tolerabilitesi ve düşük yan etki profilinden dolayı günümüzde HER-2 + hastalıkta, birinci seçenek tedavi olmasını sağlamıştır. Trastuzumabın hızlı cevap elde etmek istediğimiz hasta grubunda kemoterapi ile birlikte kullanımında da sinerjizm ve yüksek cevap oranları saptanmıştır. En yüksek cevap oranları antrasiklinler ile birlikte kullanıldığında gözlenmiş olmakla birlikte, yüksek kardiak toksisite oranları nedeniyle, günümüzde antrasiklinlerle kullanılmamaktadır. Kümülatif antrasiklin dozu 180 mg/m^2 ile sınırlandırıldığında, kardiak toksisitenin minimal olacağını bildiren yayınlar olmakla birlikte, bu yaklaşımın genel kabul görmesi için daha büyük ölçekli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.[17] Bu konuda yapılan faz 2 güncel bir çalışmada, trastuzumabın epirubisin ile kombinasyonunda çok daha düşük kardiak toksisite oranları ve daha tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir.[18]

Trastuzumab, tolere edilebilir kardiak toksisite profili ve yüksek cevap oranları nedeniyle günümüzde taksanlarla birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Platinlerle, kapesitabin ve vinorelbin ile de sinerjizm göstermektedir ve bu ilaçlarla da günümüzde, metastatik meme kanseri tedavisinde kombine olarak kullanılmaktadır. İkiyüzsekiz hastanın katıldığı TANDEM çalışmasında, hastalar, tek başına anastrozol ve anastrozol ile birlikte trastuzumaba randomize edilmiştir.[19] Kombine tedavide, istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek cevap oranları elde edilmiştir ve ilave bir yan etki gözlenmemiştir. Trastuzumab alan hastalarda, beyin metastaz sıklığının arttığını bildiren yayınlar mevcuttur. Bu durum, trastuzumabın doğrudan etkisinden ziyade, büyük molekül ağırlığı nedeniyle kan beyin bariyerini geçemeyen ilacın sistemik hastalığı kontrol edip, beyin metastazlarında etkili olamaması ve göreceli olarak beyin metastaz sıklığı artışı ile açıklanmaktadır. Metastatik meme kanseri için daha önce tedavi almamış hastalarda tek başına trastuzumab, 4.9 ay ve kemoterapi ile birlikte de 7.4 aylık bir PS sağlamıştır. Buradan da anlaşıldığı üzere, trastuzumab alan hastaların büyük çoğunluğu 1 yıl içinde progresyon göstermektedir. Adjuvan trastuzumab alan hastaların da yaklaşık %15'inde hastalık rekürrensi gözlenmiştir. Sonuç olarak, başlangıçta trastuzumaba cevap veren birçok hasta zaman içinde trastuzumaba dirençli hale gelmektedir.

Toksisite: Trastuzumab tek başına kullanımda, kemoterapötikler gibi miyelosupresyon, bulantı-kusma ve alopesiye neden olmaz. Akut hipersensitivite benzeri reaksiyonlar, %10'dan daha az sıklıkta görülür. Ortaya çıktığında antihistaminik ve kortikosteroid kullanımı ile kolayca önlenebilirler. İlacın uygulanmasından sonraki ilk 24 saat içinde grip benzeri bir tablo görülebilir. Parasetamol ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçların kullanımı önerilmektedir. Önceki çalışmalarda trastuzumab kullanımına bağlı konjestif kalp yetmezliğinin gözlendiği sporadik vakalar bildirilmiştir.[5] Kardiyotoksisite sıklığı antrasiklinler ile birlikte kullanımda %27 , dosetaksel ile birlikte kullanımda %13 ve tek başına kullanımda %5 olarak saptanmıştır.[20] Çok nadir olmakla birlikte bronkospazm, dispne, plevral efüzyon, pulmoner infiltrasyon, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve hipoksinin eşlik ettiği, genelde fatal seyreden pulmoner toksisite bildirilmiştir.

Kardiyotoksisitenin mekanizması tam anlaşılamamış olmakla birlikte, HER-2'nin embriyogenezde ve dilate kardiyomiyopatinin önlenmesinde rolü olduğunu destekleyen bazı çalışmalar vardır. HER-2 sinyalinin, antrasiklinlerin neden olduğu miyokardiyal hasarın tamirinde gerekli olduğu düşünülmektedir. Trastuzumab ile gözlemlenen kardiak toksisite, antrasiklin toksisitesine benzer olmakla beraber, daha hafif ve daha hızlı geriye dönüşümlüdür.[5] Dozla ilişkili değildir, kümülatif toksisite görülmez.

Trastuzumab kullanan hastalarda 3 aylık aralıklarla kardiak fonksiyonların değerlendirilmesi önerilmektedir. SVEF %50 ve üzerinde olanlara başlanmalı ve %10'luk bir ejeksiyon fraksiyonu düşmesi saptandığında tedaviye ara verilmelidir. Konjestif kalp yetmezliği geliştiğinde tedavi diüretikler, beta blokerler ve ACE inhibitörleri ile yapılmalıdır.

Lapatinib

Hem HER-1 hem de HER-2 reseptörlerini etkileyen çift etkili oral HER-1/HER-2 tirozin kinaz inhibitörüdür. HER-2'nin inhibisyonunun, meme kanserinin ilerlemesini durdurmada, HER-1'den daha önemli olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur.[21] Meme kanserinde, trastuzumaba dirençli vakalarda tek başına etkili olduğu gösterilmiştir. Trastuzumabdan farklı olarak, küçük bir molekül olması nedeniyle santral sinir sistemine de geçebilmektedir.

En önemli yan etkisi diyaredir (grade 3 diyare %10 dan az sıklıkta görülür). Akneiform cilt döküntüsü, bulantı ve kaşıntı diğer yan etkileridir. EGFR (HER-1) reseptörünü hedefleyen diğer ilaçlarda görüldüğü gibi, cilt döküntüsü ile antitümöral etkinlik arasında pozitif korelasyon yoktur. SVEF azalması, intertisyel pnömoni ve hepatotoksisite tedavi sırasında görülebilecek diğer nadir yan etkilerdendir. Tedavi öncesi, bazal sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilmeli ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Grade 3 pulmoner ve hepatik

toksisite durumunda tedaviye ara verilmesi önerilmektedir.

Bu molekülün, HER-2 pozitif meme kanserinin tedavisinde endikasyon aldığı faz 3 randomize çalışma, kapesitabin ile kombine kullanıldığı çalışmadır. Bu çalışmada, HER-2 overekspresе, önceden antrasiklin, taksan ve trastuzumab tedavileri kullanmış ve progrese metastatik hastalığı olan 341 meme kanserli hastada, 1250 mg/gün tek başına lapatinib ve 1250 mg/gün lapatinib ile birlikte 2x1000 mg/m^2/ günde, 21 günde bir 14 gün süreyle kapesitabin kollarına randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktasının PS olduğu bu çalışmada, sonuçlar kombinasyon kolundan yana istatistiksel anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur (6,2 aya karşılık 4,3 ay). İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte, GS kombinasyon kolunda daha uzun bulunmuştur. Ayrıca, kombinasyon kolunda ilk progresyon yeri olarak, yeni gelişen beyin metastazı daha az saptanmıştır (4'e karşı 13 hasta). Günümüzde lapatinibin, ülkemiz de dahil olmak üzere birçok ülkede önceki antrasiklin, taksan ve trastuzumab tedavileri altında progrese olan, HER-2 overekspresе metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde kapesitabin ile birlikte kullanılması onaylanmıştır.[21]

Önceden tedavi almamış, HER-2 + , metastatik meme kanserli 138 hastada, birinci hat tedavi olarak, tek başına lapatinib 1500mg/gün ve 500mg/gün dozlarında kullanılmıştır. Her iki dozda da cevap oranları benzer bulunmuş ve objektif cevap oranı %24 olarak saptanmıştır.[22] Birinci hatta tek başına kullanımı için, daha büyük ölçekli, randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. HER-2 overekspresе, metastatik meme kanserli, 580 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, hastalar paklitaksel ile kombine lapatinib ve tek başına paklitaksel kollarına randomize edilmiştir. Objektif cevap oranlarında, kombinasyon kolundan yana istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Fakat GS ve PS'de farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada progresyona kadar geçen sürede farklılık saptanmaması, hasta kayıtlarının çoğunluğunun HER-2 test sonucunu doğrulukla belirleyebilme kapasitesi sınırlı ülkelerden gelmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. HER-2 ölçümlerinin merkezi değerlendirmeye tabi tutulduğu, HER-2 overekspresе 92 hastanın incelendiği alt grup analizinde, PS ve objektif cevap oranında kombinasyon kolundan yana anlamlı farklılık saptanmıştır. Fakat GS'de farklılık, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Lapatinib, hormon reseptörü pozitif hastalarda, letrozol ile birlikte birinci hat tedavi olarak kullanılmıştır. Metastatik meme kanserli hastalarda, kombinasyon kolunda, istatistiksel anlamlı PS elde edilmiştir. Fakat GS'de farklılık saptanmamıştır.[23] Bu sonuca dayanarak United States Food and Drug Administration(FDA) ve European Medicines Agency(EMEA), lapatinibin aromataz inhibitörleri ile kombine kullanılmasını onaylamıştır. Lapatinib, santral sinir sistemine geçebilmesi nedeniyle, HER2 overekspresе beyin metastazlı hastaların tedavisinde, cerrahi ve radyoterapi sonrası %20'lere yakın cevap oranı ile önemli bir tedavi seçeneği oluşturmuştur.

Lapatinib ve Trastuzumab'ın Birlikte Kullanımı: Önceden trastuzumab içeren tedaviler altında progresyon gösteren, HER-2 pozitif, metastatik meme kanserli 296 hasta, tek başına lapatinib ve lapatinib ile birlikte trastuzumab kollarına randomize edilmiştir. Kombinasyon kolunda, diğer kola göre istatistiksel olarak anlamlı PS elde edilmiştir (HR:0.73:8 haftaya karşı 12 hafta). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, GS'de kombinasyon kolundan yana bir üstünlük saptanmıştır.[24]

Heat Shock Protein 90 İnhibitörleri

Heat shock protein (HSP) 90, HER-2 yanı sıra diğer onkogenlerin protein ürünlerinin matürasyonunu ve stabilitesini sağlayan şaperon moleküller sınıfına ait bir grup proteindir. HSP90 inhibitörleri, proteosomlardaki bu proteinlerin bozulmasına neden olur. HSP90 inhibitörü tenespimisin ile trastuzumabın birlikte kulanıldığı 15'i HER-2 pozitif 25 hastanın katıldığı bir faz 1 çalışmada 1 kısmi cevap ve 4 tümör regresyonu saptanmıştır. Daha önce trastuzumab içeren tedavi alan metastatik meme kanserli 31 hastada kullanıldığı, faz 2 çalışmada %26 kısmi cevap, %20-%29 arasında hastalık gerilemesi ve 5 hastada 5 aydan daha fazla süren stabil hastalık sağlanmıştır.[25] HER-2 pozitif hastalıkta HSP 90 inhibitörlerinin etkinliğini inceleyen birkaç güncel çalışma hala devam etmektedir.

Trastuzumab-DM1

Bir antimikrotubul ajanın, trastuzumaba bağlanması ile elde edilen ilk antikor ilaç konjugatıdır(ADC). Önceden trastuzumab ve lapatinib ile tedavi edilmiş ve progrese hastalığı olan, HER-2 pozitif 112 metastatik meme kanserli hastada tek başına kullanıldığında %24 objektif cevap oranı elde edilmiştir.[24] Hala devam etmekte olan bir çalışmada, ileri evre hastalıkta birinci hat tedavi olarak tek başına T-DM1 ile sitotoksik ajanların lapatinib ve trastuzumab ile kombinasyonu karşılaştırılmaktadır. Yüzon hastanın katıldığı faz 2 bir çalışmada, tüm hastaların önceden taksan, kapesitabin ,trastuzumab ve lapatinib aldığı hasta popülasyonunda her 3 haftada 1 uygulanan T-DM1 ile %32,7 cevap oranı bildirilmiştir.[26]

Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Neratinib: HER-1, HER-2, HER-4'ü irreversibl tarzda inhibe eden, bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Maksimum tolere edilebilir dozu 320 mg/gündür. En sık gözlenen yan etkileri diyare, bulantı, kusma ve yorgunluktur. Doz sınırlandırması gerektiren grade 3 diyare nadiren görülebilir. 240 mg/günden daha düşük dozlarda kullanıldı-

ğı bir faz 2 çalışmada, önceden trastuzumab kullanan hastalarda %26'lık bir cevap oranı ve önceden trastuzumab almamış hastalarda da %56 dolaylarında bir cevap oranı gözlenmiştir.[27] Bu çalışmanın ardından, trastuzumab ile kombine kullanıldığı ve birincil sonlanım noktasının 16 haftalık PS olarak belirlendiği bir faz 2 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, 16 haftalık PS, kombinasyon kolunda %15'den %25'e yükselmiştir.[28] Hastaların önceden trastuzumab alıp almamalarına göre neratinib tedavisine randomize edildiği ve halen devam etmekte olan bir faz 2 çalışmada önceden trastuzumab alan grupda %56 ve almayan grupda %78 oranında 16 haftalık PS elde edilmiştir. Ortanca PS 22.3'e karşılık 39.6 hafta ve objektif cevap oranı da %24'e karşılık %56 olarak saptanmıştır.[29]

Pertuzumab: Trastuzumab gibi HER-2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Fakat HER-2'nin farklı bir epitopuna bağlanarak (ekstraselüler domain 2) reseptörün homo ve heterodimerizasyonunu önler. Trastuzumab tedavisi ile progrese olan hastalarda trastuzumab ile birlikte kullanıldığı faz 2 çalışmada %24.2'lik bir cevap oranı elde edilmiştir. Trastuzumab sonrası progrese olan hastalarda, tek başına kullanıldığında ise cevap oranı %3.4 gibi düşük düzeylerde kalmıştır. Ama yine de kombine HER-2 blokajının, trastuzumab sonrası progrese olan hastalarda rezistansın üstesinden gelmede etkili olabileceği düşünülmektedir.[30]

PI3k/Akt Yolağının İnhibisyonu

Trastuzumab tedavisi sonrası progresyon gösteren hastaların biyopsi örneklerinin in vivo değerlendirilmesi ile, PI3K/Akt yolağının hiperaktivasyonunun, trastuzumab direnciyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Serin treonin protein kinaz ailesinden olan mTOR, Aktin tarafından fosforile edilerek aktivitesi arttırılır ve hücrenin büyümesi ve canlılığının devamından yana işlev görür. Trastuzumab tedavisi sonrası progrese olan hastalarda, trastuzumab ve kemoterapi ile birlikte oral mTOR inhibitörü olan everolimus'un kullanıldığı bir faz 1 çalışmada, paklitaksel ile %41 ve vinorelbin ile %18' lik bir cevap oranı gözlenmiştir. Doz sınırlandırıcı en önemli toksisite ise nötropeni ve stomatit olmuştur.

HER-2 NEGATİF MEME KANSERİNDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Bevasizumab

Tümör anjiogenezinde en önemli düzenleyici, dolaşımdaki vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilen monoklonal antikordur. Metastatik kolon kanserinde sağkalıma katkısı gösterildikten sonra, birçok solid organ tümöründe kemoterapi ile birlikte kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir. Metastatik kolon kanserinden sonra, skuamöz hücreli olmayan akciğer kanserlerinde, malign gliomada ve son olarak da metastatik meme kanserinde kullanımı onaylanmış ve kılavuzlara girmiştir. Bevasizumabın metastatik hastalıktaki etkinliği, adjuvan kullanımda gösterilememiştir. Refrakter metastatik meme kanserli 75 hastada tek başına kullanıldığında düşük cevap oranı (%9) saptanmıştır.[31] Bevasizumabın kemoterapi ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda, istatistiksel anlamlı PS üstünlüğü gösterilmiştir. Metastatik meme kanserli hastalarda birinci hat kemoterapi ile birlikte bevasizumabın kullanıldığı ECOG-2100, AVADO ve RİBBON-1 çalışmalarının havuz analizi de bevasizumabın kemoterapiye eklenmesinin, PS'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağladığını göstermiştir.(6.7 aya karşılık 9.2 ay). Fakat GS'de, ek yararı gösterilememiştir(26.4 aya karşılık 26.7 ay).[32]

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2100) çalışmasında, daha önce tedavi almamış 722 metastatik meme kanserli hasta, 90 mg/m^2 gün paklitaksel 28 günlük siklusun 1-8-15. günlerinde tek başına ve 1.ve 15. günlerde 10 mg/kg/gün bevasizumab ile kombine olarak randomize edilmiştir. Kombinasyon kolunda cevap oranı (%21'e karşılık %37) ve PS'de (5.9 aya karşılık 11.8 ay) istatistiksel olarak anlamlı artış sağlanmıştır. Fakat GS'deki artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (25.2 aya karşılık 26.7 ay).[33] Bu çalışmaya dayanarak, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde HER-2 negatif metastatik meme kanserinin birinci hat tedavisinde bevasizumabın paklitaksel ile birlikte kullanılması onaylanmıştır. Bevasizumabın dosetaksel ile kombine kullanıldığı ve 736 hastanın katıldığı AVADO çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bevasizumabın kapesitabin ,taksan, antrasiklin gibi değişik kemoterapötiklerle birlikte ikinci hat tedavi olarak kullanıldığı RİBBON 2 çalışmasında da PS'de istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır.[34] Bevasizumab meme kanserinde çoğunlukla HER-2 negatif hastalarda değerlendirilmiş olmakla birlikte HER-2 pozitif hastalarda da trastuzumab ve lapatinib ile birlikte kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır. Trastuzumab ile birlikte kullanıldığında %48 cevap oranı elde edilmiştir. Güncel bir çalışma ile trastuzumab ve bevasizumab kombinasyonunun kemoterapiyle birlikte meme kanserinin adjuvan tedavisindeki etkinliği araştırılmaktadır.

Bevasizumab kullanılırken hipertansiyon, kanama, yara iyileşmesinde gecikme, proteinüri ve arteriyel trombozis yönünden dikatli olunmalıdır. Hipertansiyon bevasizumabın sık gözlenen bir yan etkisi olduğundan tedavi öncesi kan basıncı değerlerinin ölçülmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında 140/90 mm Hg ve üzerindeki değerler uygun antihipertansiflerin kullanımıyla regüle edilmelidir.Bevasizumab ile bifosfonatlar eş zamanlı kullanıldığında çenede osteonekroz riskinde artış saptanmıştır.

Küçük Moleküllü VEGFR İnhibitörleri

Tümör anjiogenezini ve vasküler endotelyal büyüme faktörünü hedefleyen diğer tedavi seçenekleri, VEGF re-

septörünü inhibe eden küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleridir. Bu grup ilaçlardan sorafenib, sunitinib ve pazopanib, günümüzde, ileri evre renal hücreli kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu üç ilaç ve VEGF ile birlikte EGFR de bloke eden çift etkili molekül vandetanibin (ZD6474) metastatik meme kanserinde tek başına kullanımlarında, oldukça sınırlı antitümöral aktivite gözlenmiştir. TIES (Trials to Investigate the Efficacy of Sorafenib in Breast Cancer) ve SOLTI-0701 çalışmalarının erken sonuçları, sorafenibin hem paklitaksel ile hem de kapesitabin ile kombinasyonunun, tek başına kullanıldığı kola göre, HER-2 negatif metastatik meme kanserinde PS avantajı sağladığını göstermiştir. HER-2 negatif meme kanserli 237 hastanın, haftalık 90mg/m^2 paklitaksel +günde 2 kez 400mg/m^2 sorafenib kolu ile paklitaksel +plasebo kollarına randomize edildiği bir çalışmada, sorafenib kolunda istatistiksel olarak anlamlı PS artışı saptanmıştır (5.6 aya karşılık 6.9 ay).[35]

Motesanib bir küçük molekül VEGFR inhibitörüdür. CRIG/TORİ 010 çalışması, küçük moleküllü VEGFR tirozin kinaz inhibitörleriyle bevasizumabı karşılaştıran ilk randomize çalışmadır. Hala devam eden bu faz 2 randomize çalışmanın 10 aylık sonuçları San Antonio Breast Cancer Sempozyumunda 2009'da sunulmuştur. HER-2 negatif metastatik meme kanserli 282 hasta, birinci hat tedavi olarak paklitaksel+motesanib, paklitaksel+bevasizumab ve tek başına paklitaksel kollarına randomize edilmiştir. Cevap oranları, paklitaksel kolunda %41.49, paklitaksel+motesanib kolunda %49.45 ve paklitaksel+bevasizumab kolunda ise %51.55 olarak saptanmıştır. PS süreleri ise, sırasıyla 9 ay, 9.49 ay ve 11.5 ay olarak bulunmuştur. Motesanibin etkinliği, bevasizumab ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Fakat motesanib kolunda %8-9 düzeylerinde safra kesesi ve hepatobiliyer toksisite gözlenmiştir.[35]

Diğer küçük moleküllü VEGFR inhibitörlerinden sunitinib, HER-2 negatif metastatik meme kanserinde tek başına kapesitabin ile karşılaştırılmıştır. Cevap oranları ve PS sonuçları, kapesitabinden daha kötü bulunmuştur (PS: 2,8 aya karşılık 4,8 ay ve cevap oranları %11,3'e karşılık %16.4).[35] Potent bir VEGFR inhibitörü olan aksitinibin, HER-2 negatif metastatik meme kanserinde çalışması devam etmektedir. Erken sonuçları, dosetaksel ile kombinasyonda etkili olduğunu göstermektedir. Araştırma aşamasında olan ve çalışmaları devam eden diğer yaklaşımlar ise küçük moleküllü trozin kinaz inhibitörleri ile bevasizumabın birlikte kullanımı ve antianjiojenik tedaviyle trastuzumabın birlikte kullanımı şeklindedir.Bu yaklaşımlardan hiç biri, henüz standart tedavi olarak yer edinememiştir.

Poli (ADP Riboz) Polimeraz 1 (PARP) İnhibitörleri

PARP-1 tek zincir DNA kırıklarının saptanması ve tamirinden sorumlu bir proteindir. Özellikle, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu ile ilişkili kanserlerde, çift zincir DNA kırıklarının tamirindeki yetersizlikten dolayı, PARP-1 ilişkili DNA tamir sistemi, daha önemli hale gelmektedir. Platin bileşikleri, çift zincirli DNA'da zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlar oluşturmak suretiyle, DNA hasarına neden olur. Bu hasarın tamirinden sorumlu sistemler, baz eksizyon tamir sistemi ve çift zincir kırıkları tamir sistemidir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları sonucu oluşan meme kanserlerinde, çift zincirli DNA kırıklarının tamirindeki yetersizlikten dolayı, platin bileşiklerine karşı oldukça artmış duyarlılık saptanmıştır. Bu iki temel bilgiden yola çıkarak, genellikle kötü diferansiye, östrojen, progesteron ve HER-2 reseptörü negatif olan , üçlü negatif meme kanserleri ve bazal –like meme kanserlerinin gen ekspresyon paternini sergileyen, BRCA1 ve BRCA2 ilişkili meme kanserlerinde, platin bileşikleri ile birlikte PARP-1 inhibitörlerinin kullanılması oldukça mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Bu rasyonelden hareketle, PARP-1 inhibitörleri geliştirilmiş ve üçlü negatif kanserlerde klinik çalışmalar yapılmıştır. PARP-1 inhibitörü olaparib'in, etkinliğinin gösterildiği faz 1 çalışmadan sonra, BRCA1 ilişkili, daha önce en az bir hat kemoterapi (taksan ve antrasiklin) almış metastatik meme kanserli 54 hastada, günde 2 kez 400mg veya 100mg dozda kullanıldığı bir faz 2 çalışma yapılmıştır. Cevap oranlarının sırasıyla %41 ve %22 olduğu bu çalışmada en sık gözlemlenen yan etki, grade 1-2 yorgunluk ve bulantı olarak bildirilmiştir.[36]

PARP-1 inhibitörü olan diğer bir molekül BSI-201 ile yapılan, üçlü negatif metastatik meme kanserli 116 hastanın katıldığı, bir faz 2 randomize çalışmada, hastalar karboplatin+gemsitabin ile birlikte BSI-201 ve karboplatin+gemsitabin ile birlikte plasebo kollarına ayrılmıştır. BSI-201 verilen kolda, istatistiksel olarak anlamlı klinik yarar (%21'e karşı %62), ortanca PS (3.3 aya karşılık 6.9 ay) ve GS (5.7 aya karşılık 9.2 ay) elde edilmiştir.[37] Bu anlamlı sonuçlardan sonra, BSI-201 ile başlatılan bir faz 3 çok merkezli randomize kontrollu çalışma halen devam etmektedir.

Sonuç olarak, meme kanserinin tedavisinde, trastuzumab ile başlayan hedefe yönelik tedavilerle önemli başarılar elde edilmiştir. Sitotoksik tedavilere kıyasla, tolere edilebilirliği ve yan etki profili çok daha olumlu olan bu moleküllere karşı, kanser hücresinin geliştireceği direnç ve hastalarda elde edilen sınırlı cevap oranları aşılması gereken önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplifikasyon of the HER2/neu oncogene. Sicience 1987; 235(4785): 177-82.
2. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. Eur J Cancer 2001; 37(4): 3-8.

3. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, , Gabelli SB, Denney DW Jr, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. Nature 2003; 421: 756-60.
4. Brennan PJ, Kumogai T, Berezov A, Murali R,Gren MI. HER2/Neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. Oncogene 2000; 19(53): 6093-101.
5. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. N Engl J Med 2007; 357(1): 39-51.
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bjamonda A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783-92.
7. Mass RD, Press M, Anderson S, Murphy M, Slamon D. Improved survival benefit from herceptin (trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:22. Abstract 85.
8. Romond E. Advances in monoclonal antibody therapy for breast cancer: joint analysis of NSABP-B-31 and NCCTG-N9831. Proc Am Soc Clin Oncol 2005. Late-breaking Scientific Symposium.
9. Altundağ K, Arun B. 41. Amerikan Klinik Kanser Cemiyeti (ASCO)-2005 Toplantısından izlenimler: Meme kanserinin adjuvan tedavisinde trastuzumab. UHOD 2005; 15: 104-9.
10. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005; 23: 16. Abstract 556.
11. Smith IE. HERA trial update. Proc Am Soc Clin Oncol 2006. Late-breaking scientific session.
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC —> T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC —>TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. Breast Cancer Res Treat 2005; 94(1): 5. Abstract 1.
13. Press MF, Bernstein L, Sauter G, Zhou JY, Eiermann W, Pienkowski T, et al. Topoisomerase II-alpha gene amplification as a predictor of responsiveness to anthracycline-containing chemotherapy in the Cancer International Research Group 006 clinical trial of trastuzumab (herceptin) in the adjuvant setting. 28th annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2005. Abstract 1045.
14. Öztop I. Erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde trastuzumab. UHOD 2007; 17(3): 184-92.
15. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol 2009; 27: 6129–34.
16. Verma S, Lavasani S, Mackey J, Pritchard K, Clemons M, Dent S,et al. Optimizing the management of her2-positive early breast cancer: the clinical reality. Curr Oncol 2010; 17(4): 20-33.
17. Bianchi G, Albanell J, Eiermann W, Vitali G, Borquez D, Viganò L, et al. Pilot trial of trastuzumab starting with or after the doxorubicin component of a doxorubicin plus paclitaxel regimen for women with HER2-positive advanced breast cancer. J Clin Cancer Res 2003; 9(16): 5944-51.
18. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl HG, Lichinitser M, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin(HERCULES) trial. J Clin Oncol 2010; 28(9): 1473-80.
19. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, Bapsy PP ,Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer (abstract). 29th annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2006.
20. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton M, Ashy M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002; 20(5): 1215-21.
21. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008; 112(3): 533-43.
22. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(18): 2999-3005.
23. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(33): 5538-46.
24. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(7): 1124-30.
25. Modi S, Sugarman S, Stopeck A, Linden H, Ma W, Karsey K, et al. Phase II trial of the Hsp90 inhibitor tanespimycin (Tan) +trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). JClin Oncol 2008; 26 (15): 47. Abstract 1027.
26. Krop I, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G,et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a novel HER2 antibody-drug conjugate, in patients previously treated with lapatinib, trastuzumab, and chemotherapy. Cancer Res 2009; 69 (24): 5090. Abstract 710.
27. Wong KK, Fracasso PM, Bukowski RM, Lynch TJ, Munster PN, Shapiro GI, et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. Clin Cancer Res 2009; 15: 2552-58.
28. Burstein HJ, Sun Y, Tan AR, Dirix LY, Jiang Z, Parideans R,et al. Neratinib (HKI-272), an irreversible pan erbB receptor tyrosine kinase inhibitor: phase 2 results in patients with advanced HER2+ breast cancer. Cancer Res 2009; 69(24):73. Abstract 37.
29. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, Jiang Z, Parideans R, Tan AR, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kina-

se inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancerl. J Clin Oncol 2010; 28(8): 1301-7.

30. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte PF,,Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol 2010; 28: 1138-44.
31. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF, et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. Semin Oncol 2003; 5(16): 117-24
32. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, Dieras V, Perez EA, Zon R, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2010; 28. Abstract 1005.
33. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357(26): 2666-76.
34. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky A, Bonderenko I, Lipatov O, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2009; 27:42. Abstract 1005.
35. Helwick C. Sorafenib and motesanib show promise, while single-agent sunitinib falls short. Clinical trial leaders and other experts update the role of tyrosine kinase inhibitors for metastatic disease. Oncology NEWS International 2010; vol.19, no.1 (www. cancernetwork.com)
36. Audeh MW, Penson RT, Friedlander ML, Powell B, Bell-McGuinn KM, Scott C,et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer J Clin Oncol 2009; 27(15):277.Abstract 5500
37. OShaughnessy J, Osborne C, Pippen J, Yoffe M, Patt D, Monaghan G, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2009;27(18):6s. (Abstract 3)

Bölüm 57 Adjuvan Endokrin Tedavi

Dr. Nilüfer Güler

GİRİŞ-GENEL BİLGİLER

Meme kanserinin kadınlarda (tüm kadın kanserlerinin %28'i) erkeklerden (tüm meme kanserlerinin <1'i) çok daha fazla görülmesinin ana nedeni östrojendir.[1,2] Premenopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağı overlerdir. Postmenopozal dönemde over kaynaklı steroid hormon yapımı çok azalır ve, böbreküstü bezi ve periferik dokularda (yağ dokusu, kas dokusu, karaciğer, meme dokusu) adrenal androjen öncüllerinin östrojenlere aromatizasyonu sonucu (aromataz enzimi ile) östrojen sentezlenir.[2]

Meme kanserinin hormonal tedavisinde hedef, östrojen hormonunun yapımının (LHRHa:Lüteinizan Hormon Releasing Hormon analogları ve aromataz inhibitörleri gibi) veya fonksiyonunun (antiöstrojenler) engellenmesidir.[2] İlk kez 19. yüzyılda bir genel cerrah olan Beatson, ileri evre meme kanserli premenopozal hastalarında bilateral ooferektomi sonrası düzelme görmüş ve meme kanserinde östrojenin önemini göstermiştir.[3]

Hormon reseptör(HR) kavramı 1960'lı yıllarda Jensen va Jacopson tarafından ortaya atılmıştır.[4] İki tip östrojen reseptörü (ER) tanımlanmıştır: ER-α ve ER-β. Bu reseptörlerin proteinleri 6. ve 14. kromozomlar tarafından kodlanmaktadır. ER-β pek çok doku tarafından eksprese edilirken, ER-α meme-over-uterus ve endometriyumda eksprese edilir.Klinikte ölçülebilen ER-α'dır; β için henüz klinik olarak geçerli bir ölçüm yöntemi bulunmamaktadır.[5] Progesteron reseptör (PR) aktif ER varlığında sentezlenir. Bu nedenle PR pozitif (+) ve birlikte ER negatif (-) gelen patoloji raporlarının doğruluğunun sorgulanması gereklidir.[6]

ER ve/veya PR (+) meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %75'ini oluşturur. HR (ER ve/veya PR) (+) meme kanserlerinin oranı yaş ilerledikçe artar.[2,5]

Endokrin tedavi (ET) için tek prediktif faktör HR pozitifliğidir.[2,5,6] ER ve/veya PR'nin en sık kullanılan tesbit yöntemi parafin dokularda immünhistokimyasal (İHK) yöntemle nükleer boyanmanın gösterilmesidir. Patoloji raporlarında boyanmanın oranı ve şiddetinin belirtilmesi gereklidir (%10 kuvvetli pozitif gibi). Yüzde 1 zayıf pozitiflikte bile ET'nin etkili olduğu belirtilmektedir.[7] HR (-) olan hastalarda ET'nin yararı yoktur.

Son yıllarda HR'nin önemi daha da artmıştır. Risk gruplarının belirlenmesinde ve adjuvan kemoterapi (KT) kararında endokrin yanıt açısından 3 alt grup tanımlanmıştır:[6,8]

1. Yüksek oranda endokrin yanıtlı
   - IHK yöntemle ER ve PR yüksek oranda (+) ; 2009 St Gallen toplantısında eşik değer olarak %50 ve üzerinde kuvvetli boyanma olması olarak alınmıştır.
2. Endokrin yanıt tam değil
   - ER veya PR (-) ;veya her ikisi de düşük düzeyde (+)
3. Endokrin yanıtsız
   - ER ve PR (-)

İlk gruptaki hastalarda, diğer risk faktörleri de olumlu ise, ET tek başına çok etkili bir adjuvan tedavi olabilirken, 2. grupta tedaviye çoğu hastada KT eklemek gereklidir.

ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Adjuvan ET seçiminde en önemli kriter, hastanın menopoz durumudur. NCCN(National Cancer Center Network) kılavuzlarına göre; menopoz; adetlerin kalıcı olarak kesilmesi ve over kaynaklı östrojen sentezinin de kalıcı olarak azalmasıdır.[9] Hastanın menopozda olduğunu söyleyebilmemiz için daha önce:

- bilateral ooferektomi geçirmiş olması;
- ya da 60 yaş veya üstünde olması;
- ya da 60 yaşın altında ancak kemoterapi, tamoksifen, toremifen,veya over supresyonu olmaksızın 12 aydan daha uzun süreli amenoresinin olması;
- ya da FSH(Folikül Stimüle Edici Hormon) ve östradiolün (E2) postmenopozal düzeyde olması;

- ya da tamoksifen, toremifen kullanılıyorsa ve 60 yaşın altında ise FSH ve plazma E2'nin postmenopozal düzeyde olması gerekmektedir.

LHRHa kullanan hastalarda menopoz durumunu değerlendirmek mümkün değildir. Adjuvan kemoterapi alırken premenopozal olan hastalarda, amenore menopozal durumu değerlendirmek için yeterli indikatör değildir.

Premenopozal Hastalardaki Tedavi Seçenekleri[6,8,9]

1. Tamoksifen ± Ovaryan ablasyon (OA) veya over fonksiyonlarının supresyonu (OFS; LHRHa ile)
2. Tek başına OA veya OFS
3. LHRHa + Aromataz İnbitörü (Aİ) kombinasyonu? olarak sıralanabilir.

Postmenopozal Hastalardaki Tedavi Seçenekleri[6,8,9]

1. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM): Tamoksifen veya toremifen
2. Aİ (Üçüncü kuşak selektif Aİ: Anastrozol, letrozol ve eksemestan) olarak sınıflandırılır.

Aİ premenopozal, fonksiyonel overleri olan hastalarda etkili değildir, kullanılmamalıdır. Genç postmenopozal hastalarda Aİ başlanmadan önce over fonksiyonları E2 ve FSH seviyelerine bakılarak kontrol edilmeli ve hastanın menopozda olduğundan kesin emin olunmalıdır.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Tamoksifen

Tamoksifen, SERM grubunda yer alan, meme kanseri tedavisinde yaklaşık 35 yıldır kullanılan, esas olarak infertilite tedavisi için geliştirilmiş olan bir ilaçtır.[10] Meme dokusunda antiöstrojenik etki gösterirken, kemik ve endometriyum üzerinde östrojenik etki göstermektedir. Östrojen yerine östrojen reseptörlerine bağlanarak DNA'dan RNA ve protein sentezini (transkripsiyon ve translasyonu) engeller. Bunun sonucunda hücre çoğalması engellenmiş olur.

En son olarak 2005 yılında sonuçları açıklanmış olan Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)'un 15 yıllık takip sonuçlarında ER+ hastalarda 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi ; yıllık meme kanseri ölüm hızını %34 (2p<.00001) ve yıllık meme kanseri nüks hızını %41 (2p<.00001) oranında azaltmaktadır.[11]Bu etki yaş, menopozal durum, PR durumu, tümör özellikleri ve KT tipi ve kullanılmasından etkilenmeksizin tüm hasta gruplarında görülmekteydi. Beş yıl tamoksifen kullanılması 1-2 yıl kullanılmasından anlamlı olarak daha etkiliydi(p<0.01). 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi ile kontrol kolu karşılaştırıldığında, 15 yıllık takip sonucunda tamoksifen kolunda(10.386 hasta;%20'si ER durumu bilinmiyor ve %30'u nod pozitif);

- Meme kanseri nüksleri açısından net %11.8'lik (2p<.00001) ve,
- Meme kanserinden ölüm riskinde azalma açısından net %9.2'lik yarar görülmekteydi (2p<.00001).
- Diğer memede kanser riskinde azalma mevcuttu (244'e karşı 331 vaka ;p=<.00001).
- Endometriyum kanserlerinde artma mevcuttu (118'e karşı 32 vaka ;p<.00001).
- İnme ve tromboembolik olaylar daha fazla görüldü (Sırasıyla 54'e karşı 29 ve 15'e karşı 8 vaka; p=0.07).
- Kardiyak olaylar tamoksifen kolunda daha az görüldü (120'ye karşı 132 vaka ;p=0.06).

Tamoksifen hem premenopozal hem de postmenopozal hastalarda etkili bir ET ajanıdır. Günlük dozu 20mg/gün'dür. Hasta KT de alacaksa kemoterapiyi takiben başlanmalıdır, eş zamanlı kullanılmamalıdır. Şu andaki bilgilerimizle ideal kullanma süresi 5 yıldır.[6,8,9,11,12]

Tamoksifen asıl olarak ovulasyon indüksiyonu, infertilite tedavisi için geliştirilmiş bir ilaç olduğu için premenopozal hastalarda doğurganlığı arttırıcı etkisi mevcuttur.[10,13] Bu nedenle hastalara çocuk açısından korunmalarının gerektiği hatırlatılmalıdır.

Tamoksifen'i 5 yıldan uzun süreli kullanmanın yararının olup olmadığı NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B14, İskoç, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter) ve aTTom (adjuvant Tamoxifen Treatment offers more) çalışmalarında araştırılmış ve araştırılmaktadır.[14-18] NSABP B14 çalışmasındaki 1172 hastanın tümü ER+ ve aksiller lenf nodu (ALN) metastazı olmayan (ALN-) hastalardır. 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış olan hastalar plasebo ve +5 yıl tamoksifen kollarına randomize edilmişlerdir.[14] Ortanca 7 yıllık izlem sonunda plasebo kolunda hastalıksız sağkalım(HS) (p=0.03) ve genel sağkalım (GS) (p=0.07) tamoksifene devam eden koldan daha iyi bulunmuştur: Tamoksifene devam eden kolda endometriyum kanseri, iskemik kalp hastalıkları ve inme plasebo kolundan daha fazla görülmüştür. Bu etkide tamoksifen direncinin ve tamoksifen bağımlı olarak çoğalan tümör gruplarının oluşmasının etkili olabileceği düşünülmüştür. ATLAS çalışmasına 5 yıl tamoksifen kullanmış 11.500 hasta alınmış ve +3 yıl tamoksifen ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdi.[17] Hastaların %59'u ER+; %41'inin HR durumu bilinmemektedir. Ortalama 4,2 yıllık izlem sonucunda tamoksifene devam eden hastalarda nüks riski tamoksifeni kesen hastalardan daha düşük bulunmuştur (2,9'a karşı 3,3;p=0.048). Kollar arasında meme kanserine bağlı ölümler açısından fark bulunmamıştır. Bu çalışmada yan

etkiler bildirilmemiştir. İskoç çalışmasında hastalar (342 hasta), 5 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında 5 yıl daha devam etme veya ilaçsız izleme geçme şeklinde randomize edilmişlerdir.[15]Ortanca 15 yıllık izlem sonucunda gruplar arasında fark bulunamamıştır. Küçük bir çalışma olan ECOG çalışmasına 194 nod pozitif hasta alınmıştı.[16] Hastalar 5 yıl tamoksifen sonrası izlem veya tamoksifene devam etme şeklinde randomize edilmişlerdi. Ortanca 5,6 yıllık izlem sonucunda tamoksifene devam eden kolda HS açısından bir yarar olduğu görüldü (%85 ve %73); bu fark ER+ grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu. aTTom çalışmasının (5 yıl tamoksifen sonrası + 5 yıl tamoksifen veya plasebo ile devam edilmesi) erken sonuçları 2008 ASCO (American Society of Clinical Onlology) toplantısında sunulmuştur.[18] 6934 ER+(%39) veya ER test edilmemiş (%61) hastanın ortanca 4,2 yıllık izlem sonuçları bildirilmiştir. On yıl tamoksifen kullanan hastalarda 5 yıl kullananlara göre HS açısından istatistiksel olarak önemsiz bir yarar (415'e karşılık 442 nüks;p=0.4) görülmüştür. Endometriyum kanseri sayısı 10 yıl ve 5 yıl tamoksifen kullanan kollarda sırasıyla 76 ve 35'tir; ancak endometriyum kanserinden veya meme kanseri dışı ölümler açısından gruplar arasında fark görülememiştir. GS avantajı görülmemiştir.[18] ATLAS ve aTTom çalışmalarına göre tamoksifen'e 5 yıldan daha uzun devam edilmesi kısmen HS avantajı sağlıyor gibi görünmekle birlikte hasta gruplarındaki ER bilinmeyen hasta sayılarının fazlalığı ve izlem sürelerinin kısa olması nedeniyle yorum yapmak için erkendir.

Toremifen

Tamoksifen benzeri bir SERM'dir.[19] Tamoksifen'den tek farkı 4 pozisyonundaki ek klor atomudur. Postmenopozal ER+ veya ER durumu bilinmeyen metastatik meme kanserli hastalarda tamoksifenle benzer etkiye sahip olduğunun ve yan etki profillerinin benzer olduğunun görülmesinden sonra adjuvan tedavide de kullanılmıştır:[19]Postmenopozal ALN+; HR+ opere meme kanserlerinin adjuvan tedavisinde 20 mg/gün tamoksifen 3 yıl ile 40mg/gün toremifen 3 yıl kullanılması karşılaştırılmıştır: HS (sırasıyla %77 ve %74) ve yan etkiler her iki kolda benzer bulunmuştur.[20]

Overlerin Ablasyonu-Over Fonksiyonlarının Supresyonu

Over fonksiyonlarının ortadan kaldırılması pre-perimenopozal erken meme kanserlerinin adjuvan tedavisinde HS ve GS avantajı sağlamaktadır. EBCTCG'nin 2005 yılında yayınlanmış olan 15 yıllık izlem sonuçlarında OA/OFS'nin (15 çalışma OA veya tedavi yok; 6 çalışma OFS veya tedavi yok; <50 yaş, 7601 meme kanserli kadın; %47 ER bilinmiyor ve %61 ALN+) meme kanseri nüks riski açısından net %4.3'lük (p<.00001) ve meme kanserinden ölüm riski açısından net %3.2'lik (p<.004) yarar sağladığı belirlenmiştir.[11]

OA cerrahi veya radyoterapi (RT) ile yapılabilmektedir.[2,5] Son yıllarda laparoskopik cerrahi yöntemlerle operasyona bağlı morbiditeler çok azalmıştır. Cerrahi süratli ve kalıcı bir ovaryan yetmezlik sağlamaktadır. Cerrahi olarak OA, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan kişilerde de over kanseri riskini ortadan kaldırmaktadır. RT ise barsak yapışıklıkları, abdominal sorunlara neden olabilmektedir. Ayrıca over fonksiyonlarının baskılanması tam olmayabilmekte veya gecikebilmektedir.[2] Hormon testleriyle OFS'yi kontrol etmek gerekmektedir Bu nedenlerle son NCCN ve St Gallen kılavuzlarında OA yöntemi olarak cerrahi önerilmektedir.[6,9]

Adjuvan olarak uygulanan KT rejimleri de premenopozal hastalarda, geçici veya kalıcı amenoreye neden olurlar. Amenore oranı yaşla ve uygulanan KT rejimiyle bağlantılıdır. CMF benzeri rejimlerde 40 yaş altındaki hastalarda amenore oranı %30-40 iken, 40 yaş üstünde %80-95'lere çıkmaktadır. Antrasiklin içeren KT rejimlerinde bu oranlar yaşa göre sırasıyla %10-25; %44-61ve antrasiklin-taksan içeren KT rejimlerinde ise sırasıyla %44-61 ve %81-84 arasında değişmektedir.[21]

OFS için LHRHa kullanılmaktadır. Metastatik HR+ meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışma LHRHa ve ooferektomi'nin eşdeğer etkinlikte olduğunu göstermiştir.[22] Yine metastatik meme kanserli hastalarda yapılan 4 çalışmanın meta-analizi de LHRHa + tamoksifen kombinasyonunun tek başına LHRHa'dan daha etkili olduğunu göstermiştir.[23]Bu bulgulardan sonra adjuvan tedavide çalışmaları başlamıştır.

LHRHa sentetik peptit yapısında, endojen hormonlardan 50-100 kat daha aktif, reversibl kimyasal kastrasyona neden olan ilaçlardır. Başlangıçta hipofizdeki LH-RH reseptörlerine bağlanarak FSH ve LH'nın (Lüteinizan Hormon) yükselmesine ve ovaryan hiperstimülasyona neden olurlar, sürekli uygulama sonucunda ise reseptörlerin down-regülasyonu sonucunda LH azalır ve over fonksiyonları baskılanır.[2,24]LHRHa'nın (goserelin, triptorelin, buserelin, leuprorelin) etkileri genellikle reversibldir. İlaç kesildikten sonra over fonksiyonlarının başlama olasılığı yaşla bağlantılıdır. Ayda bir veya 3 ayda bir karın cildinden subkutan veya IM (Leuprorelin) olarak uygulanırlar. Menopoz semptomlarına neden olurlar. Erken menopoz kemik kaybını hızlandıracağından LHRHa verilecek olan hastalarda bazal bir KMD (Kemik Mineral Dansite) ölçümü yapılması ve takibi gereklidir.

LHRHa ile yapılmış çeşitli randomize klinik çalışmalar mevcuttur.[24-30] Bu çalışmaların eksik yönü karşılaştırma kollarında kemoterapi+tamoksifen kolunun olmaması ve kullanılan KT rejimlerinin (CMF,CAF ve FEC60 gibi rejimler) günümüzde kullanılan 3. kuşak adjuvan KT rejimleri olmamasıdır. Tüm çalışmaların son yıllarda 2 gü-

zel toplu analizi yapılmıştır: 2007 yılı metaanalizi ve 2009 Cochrane metaanalizi.[31,32]

2007 Yılı Metaanalizi:[31] Toplam 11.906 premenopozal erken meme kanserli hastayı kapsayan 16 randomize çalışmanın analizi yapılmıştır. Çalışmalarda en çok kullanılan LHRHa goserelindir (13 çalışma). İki çalışmada triptorelin, 1 çalışmada leuprorelin kullanılmıştır. LHRHa kullanma süresi en sık 2 yıl olup 18 ayla 5 yıl arasında değişmektedir.Dokuzbinyirmiiki (9.022) HR pozitif hastanın ortanca 7,3 yıllık takibi sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- LHRHa tek başına kullanıldıklarında nüks (p=0.08) ve nüks sonrası ölüm riskini (p=0.49) azaltmamaktadır.
- LHRHa'nın tamoksifen, KT veya KT + tamoksifene eklenmesi nüks riskini %12.7 oranında (p=0.02) ve nüks sonrası ölüm riskini %15.1 oranında (p=0.03) anlamlı olarak azaltmaktadır.
- LHRHa KT'ye benzer (CMF benzeri rejimler) etkinlik göstermektedir (nüks riski ve nüks sonrası ölüm riskinde anlamlı olmayan fark)
- LHRHa HR negatif tümörlerde etkili değildir.

Çalışmanın çok değişkenli analizlerinde LHRHa'nın özellikle <40 yaş, 2cm'den büyük tümör, ALN metastazı pozitif olan hastalarda daha etkili olduğu görülmüştür.

Cochrane Metaanalizi:[32] Ondört randomize çalışmadan 13.000 premenopozal hasta analize alınmıştır. Hastaların çoğu HR pozitiftir. Alt grup analizlerindeki sorunlar; çalışma sayılarının çok az olması, hasta sayılarının çok az olması, izlem sürelerinin çok kısa olması olarak özetlenebilir. Sonuçlar:

- Tek başına LHRHa: Adjuvan LHRHa HS ve GS açısından adjuvan CMF ile benzerdir. LHRHa ile tek ajan tamoksifeni karşılaştıran yeterli çalışma olmamakla beraber HS açısından sonuçlar benzerdir.
- LHRHa + antiöstrojen: LHRHa+tamoksifen kombinasyonuyla tamoksifeni karşılaştıran yeterli veri yoktur. Analizler LHRHa+tamoksifen kombinasyonunun, tek başına LHRHa veya tek başına KT'den daha etkili olduğunu göstermektedir, ancak kullanılan KT rejimleri eski rejimlerdir. Henüz LHRHa+Aİ kombinasyonuyla LHRHa + tamoksifen kombinasyonu açısından yorum yapmak mümkün değildir.
- LHRHa + KT: LHRHa + KT kombinasyonuyla tek ajan LHRHa karşılaştıran yeterli veri olmamakla birlikte, tek bir çalışmanın sonucu kombinasyonla tek LHRHa'nın ER+ hastalarda benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir. LHRHa+KT kombinasyonuyla tek başına KT'ye göre HS ve GS avantajı görülmektedir.
- LHRHa + tamoksifen + KT: Bu üçlü kombinasyonla tek başına KT'ye göre HS ve GS avantajı elde edilmektedir.

Her iki metaanalizin sonuçları da LHRHa'nın özellikle genç (<40 yaş) ve HR pozitif erken evre meme kanserlerinin adjuvan tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir.[27,28,31] Ancak gerçek değerlerinin anlaşılabilmesi için yeni kuşak KT rejimleri+tamoksifen kombinasyonuyla karşılaştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

LHRHa + Aİ Kombinasyonları

Premenopozal hastalarda bu kombinasyonun etkinliğini araştıran 4 randomize çalışma planlanmıştır:[33,34] Biri Avusturya, diğer üçü IBCSG (International Breast Cancer Study Group) çalışmalarıdır.

- ABCSG 12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group)
- SOFT (Supression of Ovarian Function Trial-IBCSG 24-02)
- TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial-IBCSG 25-02)
- PERCHE (Premenopausal ER+ Chemotherapy Trial- IBCSG 26-02)

Son ASCO toplantısında ABCSG 12 çalışmasının ortanca 62 aylık izlem sonuçları bildirilmiştir.[35] HR+ ; 1803 premenopozal hastanın alındığı bu çalışma 4 kollu randomize bir çalışmadır: (1) Yalnız tamoksifen 20 mg/gün per oral + Goserelin 3,6 mg/28 günde bir subkutan 3 yıl. (2) Yalnız anastrozol 1 mg/gün per oral + Goserelin 3,6 mg/28 günde bir subkutan 3 yıl. (3) Tamoksifen + Goserelin + Zoledronik asit (4 mg/gün-6 ayda bir IV)-3 yıl. (4) Anastrozol + Goserelin + zoledronik asit-3 yıl. Bu çalışmanın sonuçlarında 1. ve 2. kolun karşılaştırılmasında kollar arasında HS farkı görülmedi (HR:1,1;p=0.59). GS anastrozol kolunda daha kötüydü, bu kolda uzak metastazlar daha fazla görüldü (HR:1,74;p=0.03). 3. ve 4. kollarda kullanılan zoledronik asitin her iki kolda da (1.ve 2. kollar) HS (%32 risk azalması; p=0.009) ve GS (%34 risk azalması; p=0.10) yararı gösterdiği belirlendi. Bu yarar ALN durumundan bağımsız olarak görülmekteydi. Bu çalışmanın sonuçları zoledronik asitin antitümör etkisinin sorgulanmasına ve adjuvan tedavide yerinin araştırılmasına zemin hazırladı.

Diğer 3 çalışmada triptorelin + tamoksifen kombinasyonuyla triptorelin + eksemestan kombinasyonu karşılaştırılmaktadır.[36] SOFT çalışmasında OA veya OFS yapılan hastalar mevcuttur. Bu çalışmalarda ilaçlar 5 yıl süreyle kullanılmaktadır. LHRHa'ya da tamoksifen ve Aİ kullanıldığı sürece devam edilmektedir. PERCHE çalışması hasta alımının yavaş olması nedeniyle erken kapatılmıştır.

LHRHa'nın ideal kullanma süresi henüz bilinmemektedir. Kullanma süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir. İla-

ca hasta KT de alacaksa KT'yi takiben tamoksifen ile birlikte başlanmalıdır. Tamoksifen kullanması kontrendike olan hastalarda (periferik venöz hastalık, tromboemboli öyküsü vb) LHRHa + Aİ kullanılabilir. Bu hastalarda LHRHa, Aİ kullanıldığı sürece, 5 yıl süreyle kullanılmalıdır.[6,9] Tedaviye önce LHRHa ile başlanmalı, en erken 1 ay sonra, over fonksiyonlarının baskılanmasından sonra, Aİ başlanmalıdır.[35] LHRHa kesildikten sonra hastaların yaklaşık %60 ile %70'inde adetler yeniden başlamaktadır.[26-28] Çok özel durumlarda LHRHa adjuvan tedavide tek başına kullanılabilir.[6]

Aromataz İnhibitörleri (Aİ)

Postmenopozal kadınlarda östrojen hormonu, sürrenal kaynaklı androjenlerin (androstenodion ve testosteron) periferik dokularda (yağ, kas, karaciğer, meme) aromataz enzimiyle östrojenlere (östron ve östradiol) dönüşmesi sonucu sentezlenir. Aromataz inhibitörleri aromataz enzimini inhibe ederek östrojen yapımını engellerler.[2,5] Serum östrojen seviyeleri çok düşük düzeylere iner. Günümüzde aromataz enzimini selektif olarak inhibe eden 3. kuşak Aİ mevcuttur (anstrozol,letrozol ve eksemestan). Metastatik meme kanserinde etkilerinin gösterilmesinden sonra adjuvan tedavi çalışmaları başlamıştır.

Tüm erken meme kanserlerinde cerrahi tedaviyi takiben; hastalığın tekrarlama ve metastaz yapma riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 2-3 yıldır. Adjuvan tamoksifen tedavisi sonrası ilk 2-3 yıl içinde nüks eden hastalar, yüksek grade'li tümörü olan, veya HR seviyeleri düşük oranda pozitif olan veya, 4 ve üzerinde ALN metastazı olan hastalardır.[37-39] HR negatif meme kanseri akut seyirli bir hastalık olup ve 5 yıldan sonra tekrarlama riski azken, HR pozitif meme kanseri kronik seyirli bir hastalık tablosu sergiler: Nükslerin %60'ı ilk 5yılda %40'ı 5 yıldan sonra (6-15. yıllar), çok nadiren de 40 yıl sonra bile görülebilmektedir.[38] Tamoksifen, yan etkileri nedeniyle 5 yıldan uzun süreli kullanılamamaktadır. Aİ çalışmaları bu bilgiler ışığında, ilk 2-3 yıldaki nüks olasılığını azaltmak (başlangıç tedavisi olarak Aİ), geç nüksleri engelleyebilmek, endokrin tedavinin 5 yıldan uzun süreli kullanılmasına imkan sağlayabilmek (uzatılmış adjuvan tedavi çalışmaları) amaçlarıyla planlanmıştır: Postmenopozal HR pozitif (PMHRP) meme kanserli hastalardaki Aİ çalışmaları 4 grupta incelenebilir:

1. Başlangıçtan itibaren Aİ veya Tamoksifen
   - ATAC (Arimidex,Tamoxifen Alone or in Combination)[40-42]
   - BIG 1-98 (Breast International Group)[43-45]
   - TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational trial)[46,47]
2. Değiştirme (Swich) çalışmaları: 2-3 yıl tamoksifen kullanmış ve bu süre sonunda remisyonda olan hastaların tamoksifen veya Aİ'ye randomize edildiği çalışmalardır.
   - IES (Intergroup Exemestane Study)[48,49]
   - NSAS BC-03 (National Surgical Adjuvant Study-Breast Cancer-03))[50]
   - ARNO 95 (Arimidex-Nolvadex Trial)[51,52]
   - ABCSG-8 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group)[51]
   - ITA (Italian Tamoxifen Anastrozol trial)[53,54]
3. Ardışık (Sequential) Kullanma : Çalışmanın başlangıcında hastaların 2-3 yıl tamoksifen sonrası Aİ'ye değiştirme veya tamoksifen ile başlama ve devam etme veya tersi şeklinde randomize edildiği çalışmalardır.
   - TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational trial)[46,47]
   - BIG 1-98 (Breast International Group)[55]
4. Uzatılmış adjuvan tedavi çalışmaları: 4,5-6 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonda olan hastalar plasebo veya Aİ kollarına randomize edilmişlerdir.
   - MA 17 [56,57]
   - ABCSG-6a (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group).[58]
   - NSABP B-33 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project).[59]

Başlangıç Tedavisi Olarak Tamoksifen veya Aİ Çalışmaları (Tablo 57-1)

ATAC çalışması 3 kollu bir prospektif randomize çalışma olarak planlanmıştı: Postmenopozal HR pozitif (%84) veya HR durumu bilinmeyen opere meme kanserli hastalar (9366 hasta) anastrozol 1 mg/gün, tamoksifen 20 mg/gün ve anastrozol+tamoksifen kollarına randomize edilmişlerdi.[40] Kombinasyon kolu tamoksifen kolundan farklı bulunmayarak kaldırıldı. Geri kalan 5216 HR pozitif hastanın ortanca 100 aylık takipleri sonucunda HS anastrozol kolunda tamoksifen'e göre anlamlı olarak uzun bulundu(HR:0.85;p=.003).[41] Nüksler açısından anastrozol-tamoksifen kolları arasındaki net fark 5. yılda %2.8, 9. yıl sonunda %4.8 olarak bulundu. Kollar arasında GS farkı gösterilemedi. Anastrozol kesildikten sonra da yararının devam ettiği görüldü. Diğer memede kanser riskinin anastrozol kullanan hastalarda daha fazla azaldığı saptandı (HR:0.68;p=.02). İkibinon yılı aralık ayında ATAC çalışmasının ortanca 120 aylık izlem sonuçları yayınlandı.[42] Bu analizde de HS (HR:0.95; p=0.04), nükse kadar geçen süre (HR:0.84; p= 0.001) ve uzak nükse kadar geçen süre (HR:0.87; p=0.03) anastrozol kolunda tamoksifen kolundan anlamlı olarak daha iyi bulundu. HR+

hasta grubunda nükse kadar geçen süre açısından anastrozolün sağladığı net yarar 5 yılda %2,7 ve 10 yılda %4,3 olarak hesaplandı. Tedavinin sonlandırıldığı 5 yıldan sonra da anastrozol kolunda tamoksifen koluna göre daha az nüks görüldü. Ancak *carryover* yararının 8 yıldan sonra azaldığı belirlendi. Tedaviye bağlı ciddi yan etkiler anastrozol kolunda tamoksifen kolundan daha az görüldü; ancak tedavinin kesilmesinden sonra tedavi kolları arasındaki fark ortadan kalktı. Meme kanseri dışı ölümler ve ikincil kanserler açısından kollar arasında fark görülmedi. Anastrozol kolunda kolorektal kanser ve akciğer kanseri daha fazla görülürken, tamoksifen kolunda endometriyum, over kanserleri ve melanom daha fazla görüldü. Kollar arasında GS farkı yoktu.

BIG 1-98 çalışması, hastaların %99.8'inin HR+ olduğu 4 kollu bir çalışmadır: Başlangıçtan itibaren 5 yıl tamoksifen, başlangıçtan itibaren 5 yıl letrozol (2,5 mg/gün), 2 yıl tamoksifen sonrası 3 yıl letrozol ve 2 yıl letrozol sonrası 3 yıl tamoksifen. Bu çalışmanın ilk açıklanan sonuçları 8010 hastanın ilk 2 yıllık sonuçlarını; başlangıç tedavisi olarak letrozol ve tamoksifen kollarının karşılaştırmasını içermektedir. Ortanca 25,8 aylık izlem sonucunda HS letrozol kolunda tamoksifen'den daha iyi bulundu (HR:0.81; p=0.003).[43] GS farkı gösterilemedi.Yalnız tek ilaç kollarının ortanca 51 aylık analiz sonuçları da (4922 hasta) HS açısından letrozol'ün tamoksifen'den üstün olduğunu göstermekteydi (HR:0.82; p=.007).[44] Ortanca 76 aylık izlem sonucunda da HS ve uzak nükse kadar geçen süre açısından letrozol tamoksifen'den daha iyiydi (sırasıyla HR:0.88;p=0.03 ve HR:0.85; p=0.05).[45] GS açısından istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte letrozol lehine bir eğilim mevcuttu (HR:0.87; p=0.08).

TEAM çalışması, postmenopozal opere HR pozitif erken meme kanserli hastalarda adjuvan 5 yıl eksemestan 25 mg/gün ile 5 yıl tamoksifeni karşılaştırmak üzere planlanan prospektif randomize bir çalışmadır. 5 yıllık izlem sonunda analiz planlanmışken IES çalışmasında 2-3 yıl tamoksifen sonrası eksemestan'a geçilmesinin tamoksifene devam edilmesinden daha yararlı olduğunun gösterilmesinden sonra, tamoksifen sonrası eksemestan ile eksemestan karşılaştırmasına değiştirilmiştir.[46,47] Ortanca 2,75 yıllık izlem sonundaki ilk analizlerde HS açısından eksemestan'ın tamoksifen'den üstün olduğu; ancak farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır (HR0.89; p=.12).[46] Nükssüz sağkalım (NS) ve uzak metastaza kadar geçen süre (UMKGS) açısından eksemestan tamoksifen'den üstün bulunmuştur (sırasıyla HR:0.85;p=.05 ve HR:0.81;p<.03).

Aİ Ardışık Kullanım ve Değiştirme Çalışmaları (Tablo 57-1)

TEAM çalışmasında hastalar baştan itibaren tamoksifen veya eksemestan kollarına randomize edilmişlerdi. IES çalışmasının sonuçlarının açıklanmasından sonra çalışma 2-3 yıl tamoksifen sonrasında eksemestan ve baştan itibaren eksemestan kollarının karşılaştırılması şeklinde değişikliğe uğradı (9779 hasta).[46] Ortanca 5.1 yıllık takip sonunda HS ve GS açısından kollar arasında fark görülmedi.[47]

NSAS-BC 03 çalışması, bir Japon çalışmasıdır.[50] Çalışmaya alınan PMHRP meme kanserli hastalar 1-4 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi sonrasında 1-4 yıl anastrozol veya tamoksifen kollarına randomize edilmişlerdir (toplam tedavi süresi 5 yıl). Yaklaşık 2500 hastanın ortanca 42 aylık takibi sonucunda HS (anastrozol lehine bir eğilim olmakla birlikte;HR:0.69;p=0.14) ve GS açısından kollar arasında fark bulunmamıştır. Yaşam kalitesi, tamoksifenle devam edilen kolda anastrozol koluna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

IES çalışmasında (4724 hasta) PMHRP opere meme kanserli ve 2-3 yıl tamoksifen tedavisi sonunda remisyonda olan hastalar eksemestan ve tamoksifen kollarına randomize edildiler.[48] Sekiz yıllık ortanca takip süresi sonunda eksemestan kolunda HS ve GS anlamlı olarak daha iyi bulundu (sırasıyla HR:0.82;p=0.0009 ve HR:0.86; p=.04).[49]

ABCSG 8 ve ARNO 95 çalışmalarının ortanca 28 aylık izlem sonundaki ortak analizinde (3224 hasta ; tamoksifen'e devam etme veya 2-3 yıl tamoksifen sonrası anastrozol ile devam etme, toplam 5 yıla tamamlama) anastrozol kolunda olaysız sağkalım anlamlı olarak daha iyi bulundu (HR:0.60;p=.0009).[51,52,60] Sadece ARNO 95 çalışmasının ortanca 58 aylık izlemi sonunda yapılan analizinde de HS ve GS anastrozol kolunda anlamlı olarak daha iyi bulundu (sırasıyla HR:0.66;p=.049 ve HR:0.53;p=.045).[51]

ITA çalışmasında 2-3 yıl tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonda olan PMHRP opere meme kanserli 456 hasta, toplam 5 yıla tamamlanmak üzere anastrozol veya tamoksifen'e devam etme kollarına randomize edilmişlerdi.[53] Ortanca 64 aylık takip sonucunda HS anastrozol kolunda tamoksifen kolundan anlamlı olarak daha iyi bulundu(HR:0.57;p=.005). [54]GS farkı gösterilemedi.

BIG 1-98 çalışmasının ortanca 71 aylık izlemi sonunda ardışık kullanım kollarının (tamoksifen sonrası letrozol veya letrozol sonrası tamoksifen) letrozol koluyla karşılaştırılmasının sonuçları açıklanmıştır (6182 hasta).[54] Her 3 kol arasında HS ve GS açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tamoksifen sonrası letrozol ile letrozol kollarının karşılaştırmasında, özellikle erken nüks riski yüksek olan hastalarda (ALN pozitif, yüksek grade vb), HS, GS ve UMKGS açısından letrozol lehine bir eğilim mevcuttu. Çalışmanın sonucunda tedaviye letrozol ile başlanması önerilmekteydi ve letrozolü yan etkiler nedeniyle to-

lere edemeyen hastalarda tamoksifen tedavisine geçilebileceği belirtilmekteydi.

Uzatılmış Adjuvan Tedavi Aİ Çalışmaları (Tablo 57-1)

MA-17 çalışması; 4.5-6 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonda olan hastaların (5187 hasta) 5 yıl letrozol ve plasebo kollarına randomize edildiği çift-kör prospektif bir çalışmadır.[56] Ortanca 2,5 yıllık izlem sonunda HS letrozol kolunda çok anlamlı olarak üstün bulundu (HR:0.58; p<.001). GS farkı yoktu. Alt grup analizlerinde ALN pozitif hastalarda GS yararı da gösterildi (HR:0.61; p=.04).[57] Bu farkın gösterilmesinden sonra kör kol kaldırıldı; plasebo kolundaki hastaların bir kısmı letrozol koluna geçtiler. Ortanca 2,8 yıl sonra yaklaşık 1600 hasta plasebo kolundan letrozol koluna geçtiler. Bu hastalarda da plasebo kolunda devam eden hastalara göre HS ve GS'de anlamlı uzama (sırasıyla HR:0.37 ve 0.30) ve diğer memede kanser riskinde anlamlı azalma (HR:0.18) saptandı.[61]

ABCSG 6a çalışmasına 856 PMHRP hasta alınmıştı.[58] Adjuvan olarak 5 yıl tamoksifen ± aminoglutethimid kullanmış ve remisyonda olan hastalar 3 yıl anastrozol ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdi. Ortanca 60 ay izlem sonunda anastrozol ile devam eden kolda HS anlamlı olarak iyi bulundu(HR:0.62;p=.031). GS farkı yoktu.

NSABP B33 çalışmasına 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış ve remisyonda olan 1562 hasta alındı.[59] Hastalar 5 yıl eksemestan ve plasebo kollarına randomize edildiler. MA 17 sonuçlarının yayınlanmasından sonra çalışma erken sonlandırıldı ve plasebo kolu kaldırıldı. Ortanca 30 aylık takip sonucunda HS açısından eksemestan lehine bir iyilik görüldü, fark önemsizdi (HR:0.68;p=0.07). GS farkı yoktu.

Aİ çalışmalarının toplu olarak değerlendirildiği bir metaanaliz yayınlanmıştır.[62]Bu metaanalizde çalışmalar 2 grupta (**kohort 1**: Başlangıç tedavisi olarak tamoksifen(tam) veya Aİ çalışmaları : ATAC ve BIG 1-98 çalışmaları-9856 hasta ; **kohort 2**: 2-3 yıl tamoksifen sonrası tamoksifen ile devam etme veya Aİ'ye değiştirme :ARNO, ITA, IES, ABCSG 8 çalışmaları-9015 hasta). Bu metaanalizde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Kohort 1: 5 yıl Tam vs 5 yıl Aİ: ATAC;BIG 1-98;9856 hasta % Nüks

İzlem süresi	Tam	AI	
5 yıl	12.6	9.6	
8 yıl	19.2	15.3	2p <0.00001

Meme kanseri mortalitesi açısında fark yok

***Kohort 2: 2-3 yıl Tam—-2-3 yıl Aİ vs Tam;ABCSG 8; ARNO 95;ITA;IES;9015 hasta %Nüks**

İzlem Süresi	Tam	AI	
3 yıl	8.1	5	
6 yıl	16.1	12.6	2p <0.00001

Meme kanserinden ölümlerde anlamlı azalma; 2p=0.02

Metaanaliz sonuçlarına göre Aİ hem başlangıç tedavisi olarak hem de 2-3 yıl tamoksifen tedavisi sonrası kullanımda HS açısından tamoksifen tedavisinden anlamlı olarak daha üstündü. İki-üç yıl tamoksifen sonrasında Aİ kullanan hastalarda anlamlı bir GS farkı da mevcuttu. Aİ kullanan hastalarda meme kanseri dışı ölümler veya herhangi bir nedenle ölümde tamoksifene göre artış yoktu. Aİ yararı yaş, PR, grade, ALN durumundan etkilenmeksizin tüm hastalarda görülmekteydi.[62]

Aİ çalışmalarının toplu sonucunda Aİ'lerin tamoksifene göre HS avantajı sağladığı, 3 çalışmada (anastrozol metaanaliz, IES ve MA 17) GS avantajının da olduğu ve diğer memede kanser riskini tamoksifene göre %40 oranında azalttığı belirlendi.[48,51,57,60-63] Bu bilgiler ışığında son St Gallen 2009, NCCN 2011 ve ASCO 2010 önerilerinde:[6,9,63] Aİ postmenopozal HR+ erken meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanılmalıdır. Postmenopozal erken meme kanserinin adjuvan tedavisinde Aİ başlangıç adjuvan tedavi olarak veya 2-3 yıl tamoksifen tedavisini takiben veya 4-5 yıl tamoksifen tedavisi sonrası uzatılmış adjuvan tedavide kullanılabilir. Yüksek riskli hastalarda (düşük hormon reseptör seviyeleri, ALN metastazı, yüksek grade vb) başlangıç tedavisi olarak Aİ tercih edilmelidir. Kliniğe 2-3 yıl tamoksifen tedavisi almış olarak gelen ve remisyonda olan hastalarda Aİ'ye geçilmesi HS ve bazı çalışmalara göre de GS avantajı sağlamaktadır.[62,63] Kliniğe 5 yıl adjuvan tamoksifen tedavisini tamamlamış olarak gelen, özellikle ALN metastazı olan hastalarda da uzatılmış adjuvan tedavi olarak Aİ verilmesi HS ve bir çalışmada da GS avantajı sağlamaktadır.[56-59] Aİ kullanması kontrendike olan hastalarda tamoksifen 5 yıl kullanılmalıdır.[6,9,63] Aİ premenopozal, fonksiyonel overleri olan hastalarda etkili değildir ve klinik çalışmalar dışında kullanılmamalıdır. Tamoksifen'in değiştirme öncesi optimal kullanma süresini ve Aİ'lerin optimal kullanma sürelerini henüz bilmemekteyiz. Aİ'lerin daha uzun süreli kullanılmasının etkisi yeni çalışmalarda araştırılmaktadır (MA 17R, SALSA, SOLE, NSABP B42 vb; www.ClinicalTrials.gov).[64] Şu andaki bilgilerimize göre Aİ maksimum kullanma süresi 5 yıl ve endokrin tedavi süresi 5-10 yıldır. Hasta kemoterapi de alacaksa endokrin tedaviye KT bittikten sonra başlanmalıdır.[6,8,9]

Aİ'ler arasında klinik etkinlik ve yan etkiler açısından fark var mıdır? Bu sorunun cevabı henüz bilinmemektedir. Aİ'leri birbirleriyle karşılaştıran 2 çalışma devam etmektedir: [MA-27 (eksemestan ile anastrozol karşılaştırması) ve FACE (Femara versus Anastrozol Clinical Evalu-

Tablo 57-1: Postmenopozal Hormon Reseptör Pozitif Opere Meme Kanserli Hastalarda Tamoksifen veya Aromataz İnhibitörü Çalışmaları; Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Sonuçları[42,63]

Çalışma	Kollar	Ortanca İzlem Süresi (ay)	Hastalıksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
			HR	p	HR	p
Primer Tedavi						
ATAC	Anastrozol v Tam (Tüm grup:HR+ ve bilinmeyen))	120	0,91	.04	1.00	.99
BIG 1-98	Letrozol v Tam	76	0.88	.03	0.81	.08
Ardışık-Değiştirme						
BIG 1-98	Tam/Let v Let	71	1.05	NR	1.13	NR
	Let/Tam v Let	71	0.96	NR	0.90	NR
ABCSG-8	Tam/Ana v Tam	72	0.85	.067	0.78	.032
ITA	Tam/Ana v Tam	64	0.57	.005	0.56	1
TEAM	Tam/Ekse v Ekse	61	0.97	.604	1.00	.999
IES	Tam/Ekse v Tam	96	0.82	.0009	0.86	.04
N-SAS BC-03	Tam/Ana v Tam	42	0.69	.14	NR	.59
ARNO 95	Tam/Ana v Tam	58	0.66	.049	0.53	.045
Uzatılmış						
MA 17	Tam-Letrozol	64	0.68	<.001	0.98	.853
ABCSG 6a	Tam-Anastrozol	62.3	0.62	.031	0.89	.570
NSABP B-33	Tam-Eksemestan	30	0.68	.07	NR	NR

HR: Hormon Reseptör; NR: Not reported; Ana: Anastrozol; Let: Letrozol; Ekse: Eksemestan; Tam: tamoksifen

ation) çalışmaları]. Bu çalışmalardan MA-27 çalışmasının sonuçları 2010 Aralık ayında yapılan San Antonio Breast Cancer Symposium'da (SABCS) sunulmuştur.[65] Bu çalışmaya 7.576 PMHRP meme kanserli hasta alınmıştır. Hastalar cerrahi sonrası 5 yıl anastrozol veya eksemestan kollarına randomize edilmişlerdir. Ortanca 4 yıllık izlem sonucunda HS (%90.8 ve %90.9) ve GS (%94) açısından kollar arasında fark bulunmamıştır. Yan etkilere bakıldığında anastrozol kolunda trigliserid ve kolesterol yüksekliği, osteoporoz daha fazla görülürken, eksemestan kolunda karaciğer enzimlerinde yükselme ve akne ve/veya androjenik değişiklikler (yüzde kıllanma gibi) daha fazla görülmüştür. Tedavi uyumu her iki kolda da kötü olup 4 yılda hastaların yaklaşık %30 ila %40'ı tedaviyi kesmiştir. FACE çalışmasının sonuçları henüz bilinmemektedir.

Bir Aİ ile yan etki görülen ve adjuvan hormonal tedaviye devam etmesi gereken hastalarda tamoksifen'e veya başka bir Aİ'ye geçilebilir.[63]

Tamoksifen veya Aİ-Yan Etkiler

Tamoksifen ve Aİ genellikle iyi tolere edilen ve yan etkileri az olan ilaçlardır. Etki mekanizmalarının farklılığı yanında yan etkileri de farklılıklar göstermektedir. Belli başlı yan etkiler kardiyovasküler sistem, kemikler, eklemler-kaslar ve jinekolojik organlarda görülmektedir.[2,63,66-71] Tamoksifen'in uzun dönem yan etkileri bilinmekle birlikte Aİ'lerin henüz tam bilinmemektedir. Aİ ile tedavide iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi daha fazla görülmektedir. Tamoksifen kardiyovasküler hastalık riskini azaltırken trigliseritlerin yükselmesine neden olabilmektedir. Tamoksifen alan hastalarda derin ven trombozu riski Aİ alan hastalardan %1-2 daha fazladır.[63] İnme riski açısından iki ilaç arasında fark olup olmadığı tam bilinmemektedir.[63]

Aİ osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır.[63,66-71] AI kullanılacak olan hastalarda tedavi öncesi KMD ölçümü yapılmalı ve yıllık olarak takip edilmelidir; gerektiğinde kemiği koruyacak tedaviler (kalsiyum-D vitamini ve bifosfonat grubu ilaçlar) verilmelidir. Randomize klinik çalışmalar (Z-FAST ve ZO-FAST: "Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial" çalışmaları) proflaktik olarak kullanılan bifosfonat tedavisinin kemik kaybını önlediğini göstermektedir.[72-74] Tamoksifen kemiğe östrojen gibi etki ederek postmenopozal hastalarda osteoporoz riskini azaltmaktadır.[2]

Aİ kas-iskelet/artralji sendromuna neden olmaktadırlar.[63,66-71,75] Bu sendrom diğer romatolojik hastalık bulguları olmaksızın simetrik eklem ve kas ağrıları, sabah tutukluğu, karpal-tünel sendromu bulguları ile karakterizedir. Artralji en sık olarak tedavinin ilk 6 ayı içinde görülmektedir ve hastaların yaklaşık %50'sinde bildirilmektedir.[69] Artralji %25 hastada önemli ölçüde olabilmektedir. Kontrendikasyon yoksa ağrının kontrolu için nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar veya siklooksijenaz –2 inhibitörü ilaçlar kullanılabilir. Vitamin-D replasmanının yararı tam olarak bilinmemektedir. Ağrılar, tüm tedbirlere rağmen; %1-2 hastada ilacı kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir; bu hastalarda tamoksifene geçilebi-

lir. İlaç kesildikten 8-10 hafta sonra semptomlar kaybolmaktadır.[63]

Ateş basmaları, endometriyal kanser, benign endometriyal patolojiler (kanama,polip,hiperplazi),vajinal akıntı ve histerektomi gereksinimi tamoksifen alan hastalarda daha fazla görülmektedir.[63,66-69] Vajinal kuruluk,disparenü ve libido kaybı Aİ kullanan hastalarda daha fazla görülmektedir.[66,69-71] Vajinal kuruluk için su bazlı hormon içermeyen nemlendiriciler kullanılabilir; östrojen içeren vajinal nemlendirici ve tabletlerin kullanılması, vajenin kanlanması fazla bir organ olması nedeniyle ilacın yüksek oranda sistemik dolaşıma geçmesine neden olmaktadır, sakıncalıdır.[76] Bazı küçük çalışmalarda E-vitamini içeren vajinal supozituarların vajinal atrofinin önlenmesi açısından yararlı olabileceği belirtilmektedir.[69] Society of Gynecologists and Obstetricians pelvik organların kanlanmasını arttıracak bir yöntem olarak düzenli vajinal koital aktivite önermektedir. Vulvayı irrite eden ürünlerden kaçınılmalıdır. Tüm hastalara düzenli jinekolojik kontrol önerilmelidir. Beklenmedik bir vajinal kanama, lekelenme veya aşırı akıntı varlığında gecikilmeden jinekolojik kontrol yapılmalıdır.

Bu yan etkiler dışında kilo almaya meyil (özellikle karın ve kalça bölgesinde yağlanma), saç dökülmesi, cilt kuruluğu, ödem, hafıza kusurları-unutkanlık, mud değişiklikleri, karaciğer enzimlerinde yükselme bu tedavilerin ortak yan etkileridir. Eksemestan kullanan hastalarda ishal görülebilmektedir.[70,71]

Bütün meme kanserli hastalara sağlıklı beslenmenin, düzenli fizik aktivitenin ve ideal kiloda olmanın yararları ve önemi anlatılmalıdır.[77] Bu kurallara uyulması yan etkilerin azalmasına ve hastalığın prognozunun olumlu yönde etkilenmesine yardımcı olacaktır.

Endokrin Tedavi Seçimini Etkileyen Prediktif Faktörler Var mıdır?

Endokrin tedavi yalnızca HR pozitif (ER ve/veya PR) hastalarda etkilidir. Erkek meme kanserlerinde adjuvan tedavide yalnız tamoksifen kullanılabilir; Aİ kullanılamaz, veri yoktur.[2,63]

ALN durumu, grade, Ki-67 proliferasyon skoru (%11 altı ve üstü)(BIG 1-98), HR ekspresyon seviyesi, HER-2 ekspresyonu (ATAC, BIG 1-98), PR etkisi (ATAC, BIG 1-98), 21 gen nüks skoru(ATAC çalışması), HOXB13 /IL17BR (Homeobox 13 /İnterlökin17B reseptör) oranı(H/I), 5 gen moleküler grade indeks (MGI) (ABCSG 8) Aİ çalışmalarında retrospektif olarak incelenmiştir.[78-82] Bu parametrelerin etkileri tedavi seçimi açısından net yönlendirici olamamaktadır. Ancak yüksek grade, düşük HR seviyeleri ve ALN metastazı olan hastalarda, tamoksifen tedavisi altında ilk 2-3 yılda metastaz riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu yüksek riskli hasta grubunda öncelikle Aİ kullanılması tercih edilebilir.[38,39]

CYP2D6 izoenzimi tamoksifeni aktif metaboliti olan endoksifene çeviren enzimdir. Tamoksifenin metabolitleri olan 4-hidroksi tamoksifen ve endoksifen, tamoksifenden 40-100 kat daha aktiftirler. Bu enzimde farmakogenetik farklılıklar (polimorfizm) sonucu enzim aktivitesi değişiklikler gösterebilmektedir ve tamoksifen metabolizması değişebilmektedir. CYP2D6 4 alleli değişiklikleri özellikle Kafkas ırkında sık görülmektedir ve azalmış enzim aktivitesiyle birliktedir.[36,63,83] Bu konudaki çalışmalar henüz tam yeterli değildir ve çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle de endokrin tedavi (tamoksifen) planlanan hastalarda enzim aktivitesinin rutin olarak çalışılması önerilmez. Bazı ilaçlar, özellikle SSRI (Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri) grubu antidepresanlar (fluoksetin,paroksetin, sertralin gibi) ve sigara bıraktırma tedavisinde kullanılan bir antidepresan olan bupropion CYP2D6 enzimini inhibe etmektedirler (Tablo 57-2). Bu enzimi inhibe eden bir ilacı kullanması zorunlu (kinidin, amiodaron gibi) olan hastalarda tamoksifen kullanılmasından kaçınılmalıdır. Tamoksifen kullanan hastalarda da CYP2D6 inhibitörü etkisi olmayan alternatifler seçilmelidir.

Maliyet açısından bakıldığında Aİ tamoksifen'den daha pahalıdır. Ancak yapılan maliyet-yarar analizleri Aİ'lerin maliyet-etkin olduğunu göstermektedir.[84]

Yaşam kalitesi açısından bakıldığında tamoksifen ve Aİ arasında belirgin farklılık olmadığı görülmektedir.[63,71]

SONUÇ

ET erken evre opere meme kanserinin adjuvan tedavisinin çok önemli bir parçasıdır. ET için tek prediktif faktör HR (ER ve/veya PR) pozitifliğidir. Adjuvan ET seçimi hastanın menopoz durumuna göre yapılır. Premenopozal hastalarda standart adjuvan ET tamoksifen'in 20 mg/gün dozunda 5 yıl süreyle kullanılmasıdır. Bu tedaviye OA/OFS tedavisinin, özellikle 40 yaş altındaki hastalarda, eklenmesi sağkalım avantajı sağlayabilmektedir. OFS te-

Tablo 57-2: Sık Kullanılan CYP2D6 İnhibitörleri[63]

Kuvvetli İnhibitörler	Orta Kuvvette İnhibitörler	Zayıf İnhibitörler
Bupropion	Duloksetin	Amiodaron
Fluoksetin	Terbinafin	Simetidin
Paroksetin		Sertralin
Kinidin		

davisinin ideal kullanma süresi bilinmemektedir; 2 ila 5 yıl arasında değişmektedir. Çok özel durumlarda adjuvan tedavi olarak yalnız OFS önerilebilir. Tek başına Aİ kullanılması kontrendikedir. Tamoksifen kullanması kontrendike olan hastalarda OFS + Aİ kombinasyonu önerilebilir. Postmenopozal hastalarda standart adjuvan endokrin tedavi tamoksifen veya Aİ'dir. Aİ endokrin tedavinin bir parçası olmalıdır (başlangıç, değiştirme, veya uzatılmış adjuvan); maksimum kullanma süresi 5 yıldır (hasta tamoksifen de almışsa toplam endokrin tedavi süresi 5-10 yıldır). Aİ'nin optimum kullanma süresi ve şekli henüz tam bilinmemektedir. Seçilmiş düşük riskli hastalarda, veya kas-iskelet sistemi veya kardiyovasküler sistemle ilgili ciddi sağlık sorunları olan hastalarda tamoksifen tek başına kullanılabilir.[6,9,63] Endokrin tedaviye, hasta KT de alacaksa; KT bittikten sonra başlanmalıdır. RT ile eş zamanlı kullanılmalarında sakınca yoktur.[6,8]

İlaçların ideal kullanma sürelerini belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Gen ekspresyon profillerinin tedavi seçimindeki etkileri araştırılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cancer Facts & Figures. American Cancer Society 2010.http//www. cancer.org/acs/groups/epidemiology.
2. Harinhand-Herdt S, Zelnak A, O'Regan R.Endocrine Therapy for Breast Cancer.In:Bland KI, Copeland III EM,eds. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease. 4th ed Saunders-Elsevier; Philadelphia 2009:pp.1263-85.
3. Beatson G. On the treatment of carcinoma of the mamma:suggestions for a new method of treatment,with illustrative cases. Lancet1896;II:105-7.
4. Jensen EV, Jacobson HI:Basic guides to the mechanism of estrogen action. Recent Prog Horm Res 1962;18:387-414.
5. Elias AD, Bowles D, Kabos P. Adjuvant systemic Therapy.In:Jacobs L, Finlayson CA,eds.Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Breast Cancer.Expert Consult. Series Philadelphia :Saunders;2011.p.291-306.
6. Goldhirsch A,Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ and Panel members. Threshold for therapies:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 2009;20:1319-29.
7. Allison KH. Estrogen receptor expression in breast cancer.we can not ignore the shades of gray. Am J Clin Pathol 2008;130:853-54.
8. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ and Panel members.Progress and promise:highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2007. Ann Oncol 2007;18:1133-44.
9. Breast Cancer.In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.2.2011 National Comprehensive Cancer Network 2011.
10. Furr BJ, Jordan VC. Tamoxifen pharmacology and clinical uses.Pharmacol Ther 1984;25:127-205.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.Chemotherapy and hormonal therapy of early breast cancer:effects on recurrence and 15-year survival in an overview of the randomized trials. Lancet 2005;365:1687-717.
12. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al.Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine responsive,node positive breast cancer.a phase III, open label, randomized controlled trial.Lancet 2009;374:2055-63.
13. Öksüzoglu B, Guler N. An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;104:79
14. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:684-90.
15. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP: Scottish adjuvant tamoxifen trial:A randomized study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst 2001;93:456-62.
16. Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph-node positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. J Natl Cancer Inst 1996;88:1828-33.
17. Peto R, Davies C, on Behalf of the ATLAS Collaboration. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter).International randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11.500 women-preliminary results. SABCS 2007. Breast Cancer Res Treat 2007;106 (Suppl 1):abst 48
18. Gray RG, Rea DW, Handley K, Marshall A, Pritchard MG, Perry P, et al.aTTom (adjuvant Tamoxifen-To offer more?):randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer-preliminary results. J Clin Oncol 2008;26 (May 20 suppl):abstr 513.
19. Baumann CK, Castiglione-Gersch M. Estrogen receptor modulators and down regulators.optimal use in postmenopausal women with breast cancer Drugs 2007;67:2335-53.
20. Pagani O, Gelber S, Price K, Zahrieh D, Gelber R, Simoncini E, et al.Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer:first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93.Ann Oncol 2004;15:1749-59.
21. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM: Amenorrhea in premenopausal women after chemotherapy. J Clin Oncol 2006; 24:5769-79.
22. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, Amorosa D, Balestrero M, D Matteis A,et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in. pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer. Results of a multicentric Italian study. Ann Oncol 1994;5:337-42.
23. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R et al.Combined tamoxifen and luteinising-hormone-releasing hormone agonists (LH-RHa) versus LHRHa alone in premenopausal advanced breast cancer:A metaanalysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;92:343-53.
24. Sanchez CAR. Adjuvant endocrine therapies for premenopausal women. Clin Transl Oncol 2007;9:369-74.
25. Schmid P, Untch M, Kosse V, Bondar G, Vassiljef L, Tarutinov V, et al. Leuprorelin acetate every 3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The TABLE study.J Clin Oncol 2007;25:2509-15.

26. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, et al.Survival analysis from the ZEBRA study.Goserelin(Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer.Eur J Cancer 2003;39:1711-17.
27. Davidson NE, O'Neil AM, Vukov AM, Osborne CK, White DR, Abeloff MD. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor positive breast cancer:result from INT 0101(E5188).J Clin Oncol 2005;23:5973-82.
28. Castiglione-Gertsch M, O'Neil A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M,et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer:A randomized trial.(International Breast Cancer Study Group). J Natl Cancer Inst 2003;95:1833-46.
29. Baum M, Hackshaw A, Rutqvist HJ, Formander T, Nordenskjold B,Nicolucci A and Sainbury R. Adjuvant goserelin in premenopausal patients with early breast cancer:Results from the ZIPP study. Eur J Cancer 2006;42:895-904.
30. Hubalek M, Brandner C,Marth C. Adjuvant endocrine therapy of premenopausal women with early breast cancer:an overview. Wien Med Wochenschr 2010;160/7-8:167-73.
31. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group.Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer:a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials.Lancet 2007;369:1711-23.
32. Goel S, Sharma R,Hamilton A,Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women (Review) The Cochrane Collaboration Cochrane Database Syst Rev 2009;4:CD004562. Review (s1-33).
33. Francis P, Fleming G, Nasi ML, Pagani O, Perez E, Walley B, et al.Tailored treatment investigations for premenopausal women with endocrine responsive (ER+ and/or PGR+) breast cancer. The SOFT,TEXT,PERCHE trials. Breast 2003;12(suppl 1):s44.abst 104
34. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Poestlberger S, Dubsky PC, et al. Mature results from ABCSG-12:adjuvant ovarian supression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine responsive early breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl;abstr 533).
35. Cheung KL, Agrawal A, Folked E, Dowsett M, Robertson JF, Winterbottom L Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. Eur J Cancer 2010;46:2936-42.
36. Iwase H. Current topics and perspectives on the use of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer Breast Cancer 2008;15:278-90.
37. Rugo HS. The importance of distant metastases in hormone-sensitive breast cancer. The Breast 2008;17:3-8.
38. Kennecke H, McArthur H, Olivotto IA, Speers C, Bajdik C, Chia SK, et al. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. Cancer 2008; 112:1437-44.
39. Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. Ann Oncol 2007;18:45-51.
40. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T. Anastrozole alone and combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer:first results of the ATAC randomised trial.Lancet 2002;359:2131-39.
41. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Tralists' Group. Forbes JF,Cuzick J, Buzdar AU, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early -stage breast cancer:100-month analysis of the ATAC trial. The Lancet Oncol 2008;9:45-53.
42. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early -stage breast cancer:10-year analysis of the ATAC trial. The Lancet Oncol 2010;11: 1135-41.
43. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF,et al. Breast International Group(BIG)1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005;353;2747-57.
44. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac A, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol 2007;25:486-92.
45. Mouridsen H. for the BIG 1-98 Collaborative Group, Letrozole Alone or in Sequence with Tamoxifen for Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. Presented at: the 31st Annual Meeting of the CTRCAACR San Antonio Breast Cancer Symposium, 31st Annual Meeting, December 11, 2008. Abstract No.13.
46. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase II-I trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. 31st SABCS,San Antonio,Texas,December 10-14 2008;abst 15.
47. Rea D, Hasenburg A, Seynaeva C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane :the TEAM trial,a prospective,randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. Program and abstracts of 32 nd San Antonio Breast Cancer Symposium;December 9-13,San Antonio,Texas.2009;Abst 11
48. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Phil M, Parideans R, Jassem J, et al. Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two-to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer.N Engl J Med 2004;350:1081-92.
49. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease related outcome with long-term follow-up:an updated analyses of the Intergroup Exemestane Study (IES). Program and abstracts of 32 nd San Anonio Breast Cancer Symposium;December 9-13,San Antonio,Texas.2009;Abst 12.
50. Aihara T, Takatsuka Y, Osumi S, et al. Phase II-I randomized study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer:NSAS-BC03 study. 31st SABCS,San Antonio,Texas,December 10-14.2008;abst 1138.
51. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years

adjuvant tamoxifen:combined results of ABCSG 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005;366:455-62.
52. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H,Gademann G, Zuna I, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer, after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen:the ARNO 95 Study. J Clin Oncol 2007; 25: 2664-70.
53. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer.preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. J Clin Oncol 2005;23:5138-47.
54. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer.Updated results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. Ann Oncol 2006;17(suppl 7):vii 10-4.
55. BIG 1-98 Collaborative Group:Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009;361:766-76.
56. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer.N Engl J Med 2003;349:1793-1802.
57. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer.:updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-71.
58. Jakesz R, Greil R, Gnant M,Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant treatment with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients : Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). J Natl Cancer Inst 2007;99:1845-53.
59. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham L, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane(EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen(TAM): Intent to treat analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol 2008;26:1965-71.
60. Aydıner A,Taş F. Meta-analysis of trials comparing anastrozole and tamoxifen for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Trials 2008;9:47.
61. Cianfrocco M. Overcoming recurrence risk: extended adjuvant endocrine therapy. Clin Breast Cancer 2008;8:493-500.
62. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28:509-18.
63. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline:Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol 2010;28:3784-96.
64. Snoj N, Parideans R, Cufer T. Current controversies in extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer. Curr Opin Oncol 2008;20:627-33.
65. Goss PE, Ingle JN, Chapman J-AW, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT, et al. Final analysis of NCIC CTG MA.27: A randomized phase II trial of Exemestane versus Anastrozole in postmenopausal women with hormone receptor positive primary breast cancer. SABCS 2010; Abstract S1-1
66. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. Ann Oncol 2007;18:(suppl 8).viii26-viii35.
67. Janni W, Hepp P: Adjuvant aromatase inhibitor therapy:outcomes and safety. Cancer Treat Rev 2010;36:249-61.
68. Monnier A. Clinical management of adverse events in adjuvant therapy for hormon-responsive early breast cancer. Ann Oncol 2007;18(suppl 8):viii36-viii44.
69. Hong S, Didwania A, Olopade O, Ganschow P. The expanding use of third-generation aromatase inhibitors:what the general internist needs to know. J Gen Intern Med 24(suppl 2):383-88.
70. Abdulhaq H, Geyer C. Safety of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. Am J Clin Oncol 2008;31:595-605.
71. Goss PE. Evaluating long-term safety of aromatase inibitors. Postgraduate Institude of Medicine and Clinical Care Options Oncology 2008;1-21.
72. Brufsky A, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole:Z-FAST Study 36 month follow-up results. Clin Breast Cancer 2009;9:77-85.
73. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, eidtmann H, Monnier A, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole:ZO-FAST Study results. Cancer 2008;112:1001-10.
74. Brufsky AM. Zoledronic acid for cancer therapy-induced and postmenopausal bone loss. Expert Opin Pharmacother 2008;9:1013-28.
75. Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M, Dale S, Jackisch C, Merkel D, et al. Aromatase inbibitor-induced arthralgia: Clinical experience and treatment recommendations. Cancer Treat Rev 2008;34:275-82.
76. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith İ. Caution:Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. Ann Oncol 2006;17:584-87.
77. Voskuil DW, van Nes JGH, Junggeburt JMC,van de Velde CJH,van Leeuwen FE, de Haes JCJM. Maintenance of physical activity and body weight in relation to subsequent quality in postmenopausal breast cancer patients. Ann Oncol 2010;21:2094-101.
78. Viale G, Giobbio-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Ki-67 Labeling Index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer:results from Breast International Group Trial 1-98 Comparing Adjuvant Tamoxifen With Letrozole. J Clin Oncol 2008;26:5569-5575.
79. Goetz M, Ames M,Gnant M, et al. Pharmacogenetic (CYP2D6) and gene expression profiles (HOXB13/IL17BR) and molecular grade index for prediction of adjuvant endocrine therapy benefit in the ABCSG 8 trial. Program and abstracts of 31st San Anonio Breast Cancer Symposium;December 10-14,San Antonio,Texas.2008;Abst 57
80. Dowset M, Cuzick J, Wales C, Forbes J, Mallon L, et al. Risk of distant recurrence using Oncotype DX in postmenopausal primary breast cancer patients treated with anastrozole or tamoxifen:a TransATAC study. 31st SABCS; 31st SABCS,San Antonio,Texas,December 10-14. 2008;Abst 53.

81. Kelly CM, Warner E, Tsoi DT, Verma S, Pritchard KI. Review of clinical studies using the 21-gene assay. Oncologist 2010;15:447-56.
82. Puglisi F, Minisimi AM. Adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients:does hormone receptor status influence decision-making. Crit Rev Oncol Hematol 2011;77:87-99.
83. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat 2007;101:113-21.
84. Jang S, Chae YK, Haddad T, Majhail NS. Conflict of interest in economic analyses of aromatase inhibitors in breast cancer:a systematic review. Breast Cancer Res treat 2010; 121:273-79.

Bölüm 58 Neoadjuvan Endokrin Tedavi

Dr. İrfan Çiçin, Dr. Pınar Saip

GİRİŞ

Preoperatif sistemik tedaviler hem inoperabl tümörleri opere edilebilir kılmakta hem de meme koruyucu cerrahi (MKC) oranını arttırmaktadır. Ayrıca neoadjuvan tedaviler ile in vivo olarak tedavinin etkinliği açık olarak değerlendirilebilmektedir.[1] Meme kanserinde neoadjuvan tedavi çalışmalarının büyük çoğunluğunu kemoterapi (KT) çalışmaları oluşturmaktadır. Premenopozal kadınlarda neoadjuvan tedavi için KT standart seçimdir. Bununla birlikte ileri yaşlarda ve hormon reseptörü (HR) pozitif meme kanserlerinde KT'ye duyarlılık azalmakta, yaşla birlikte toksisite artabilmektedir.[2] Metastatik ve adjuvan durumda prediktif faktörlerle birlikte endokrin tedavilerin etkinlik ve güvenliğinin gösterilmesi ile endokrin tedaviler HR pozitif tümörlerde neoadjuvan olarak ta kullanılmaya başlanmıştır.

Tamoksifenin test edilmesiyle başlayan çalışmalar daha sonra aromataz inhibitörlerinin tamoksifenle karşılaştırılması ve endokrin tedavilerin KT ile karşılaştırılması noktasına kadar gelmiştir.

NEODJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

Tamoksifen

İlk neoadjuvan endokrin tedavi çalışmaları lokal ileri meme kanseri olan postmenopozal yaşlı hastalarda yapılmıştır. Yetmiş ve üzeri yaştaki lokal ileri meme kanserli 133 hastada tamoksifenle klinik tam yanıt ve parsiyel yanıt oranları sırasıyla %33 ve %15 olarak saptanmış, %21 hastada progressif hastalık izlenmiştir.[3] Gaskell ve arkadaşları HR pozitif veya negatif 66 postmenopozal hastada tamoksifene tam yanıt ve parsiyel yanıt oranlarını %23 ve %34 olarak bildirmişlerdir.[4] Hastaların %34'ünde progresyon ve %9'unda stabil hastalık gözlenmiştir. Endokrin tedaviye yanıt için kullanılan standart rutin testlere göre (HR pozitifliği, HER-2 durumu ve Ki-67 oranı) seçilmemiştir. Bu serilerde neoadjuvan tamoksifen tedavisine yanıt oranı neoadjuvan KT çalışmalarından elde edilen yanıt oranlarından düşüktür.

Aromataz İnhibitörleri

Metastatik hastalık tedavisinde ve adjuvan tedavide aromataz inhibitörlerinin tamoksifene üstün yönlerinin gösterilmesinden sonra neoadjuvan tedavide de aromataz inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır. Randomize, çift kör, çok merkezli P024 çalışmasında 324 postmenopozal östrojen reseptörü (ER) ve/veya progesteron reseptörü (PR) pozitif (en az %10 nükleer boyanma) meme kanserli hastada 4 aylık preoperatif letrozol 2.5 mg ile tamoksifen 20mg tedavileri karşılaştırıldı.[5] Başlangıçta hastaların hiçbiri MKC'ye aday değildi. Hastaların %14'ü inoperabl idi. Dört aylık neoadjuvan tedaviden sonra letrozol kolunda palpasyonla genel objektif yanıt oranı (%55'e karşı %36, $p<0.001$), ultrason değerlendirmesinde objektif yanıt oranı, (%53'e karşı %25, $p= 0.042$), mamografik objektif yanıt oranı (%34'e karşı %16, $p<0.001$) tamoksifenden daha iyi bulundu. MKC oranları %45'e karşı %35 ($p=0.022$) ile letrozol kolunda tamoksifen kolundan yüksekti. Patolojik tam yanıt letrozol kolunda 2, tamoksifen kolunda 3 hastada görüldü.

Faz III randomize çok merkezli IMPACT (Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen) çalışmasında 330 ER ve/veya PR pozitif postmenopozal meme kanserli hasta anastrozol 1 mg, tamoksifen 20 mg ve aynı dozlarda anastrozol-tamoksifen kombinasyonu kollarına randomize edildi. Opere edilebilir ya da potansiyel opere edilebilir lokal ileri hastalığa sahip hastalara 12 hafta neoadjuvan tedavi verildi. Anastrozol, tamoksifen ve kombinasyon kollarında klinik yanıt oranları sırasıyla %37, %36 ve %39, ultrasonda saptanan yanıt oranları sırasıyla %24, %20 ve %28 idi. Farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Neoadjuvan tedavi öncesinde mastektomiye aday 124 hastadan anastrozol ile tedavi edilenlerin %44'üne, tamoksifenle tedavi edilenlerin ise %22'sine MKC yapılabildi. Bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.23$). Tedavi öncesi MKC'ye aday gözü-

ken hastaların anastrozol kolunda %46'sında tamoksifen kolunda %22'sinde MKC için yeterli yanıt sağlandı (P=0.03). Bu grupta kombinasyon kolunda MKC oranı %26 idi ve diğer gruplarla istatistiksel fark yoktu.

Çok merkezli randomize PROACT (The Pre-Operative Arimidex Compared to Tamoxifen) çalışmasında opere edilebilir ya da potansiyel opere edilebilir ER ve/veya PR pozitif postmenopozal invaziv meme kanserli hastada 3 aylık neoadjuvan tedavi olarak anastrozol 1 mg ile tamoksifen 20 mg tedavileri karşılaştırıldı.[7] Her iki kolda toplam 137 hasta endokrin tedavi ile eş zamanlı KT aldı. KT alan hastalarda anastrozol ve tamoksifen alan hastaların sonuçları benzerdi. Kemoterapi alan hastalar dışlandığında ve başlangıçta meme koruyucu tedaviye aday olmayan hastalarda klinik (%48.6'e karşı %35.8, p =0.04), ve ultrasonda saptanan yanıt oranları (%36.6'ya karşı %24.2, p=0.03) anastrozol kolunda tamoksifen kolundan daha iyiydi. Anastrozolun cerrahi uygulamalara katkısı daha fazlaydı.

Semiglazov ve arkadaşları 151 hastayı 3 aylık preoperatif tamoksifen ve ekzemestan kollarına randomize ettiler.[8] Eksemestan kolunda daha fazla klinik objektif yanıt oranı (%76'ya karşı %40, p=0.05) gözlendi. Eksemestan kolunda daha fazla hastaya (%37'ye karşı %20, p=0.05) MKC yapılabildi.

Randomize faz III çalışmaların sonuçları 3. kuşak aromataz inhibitörlerinin neoadjuvan durumda tamoksifenden daha iyi olduğunu göstermektedir.[9] Preoperatif aromataz inhibitörleri ile tamoksifenin karşılaştırıldığı P024, IMPACT, PROACT ve ekzemestan çalışmalarını içeren metaanaliz de klinik yanıt, ultrasonda yanıt ve meme koruyucu cerrahi oranlarının anlamlı olarak aromataz inhibitörleri ile daha iyi olduğunu göstermiştir.[10]

Randomize faz II ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z1031 çalışmasında 377 postmenopozal klinik evre II-III, ER pozitif ve Allred skoru 3-8 meme kanserli hastalar neoadjuvan, ekzemestan, letrozol ve anastrozol kollarına randomize edildi.[11] Hastalara cerrahi öncesi 16-18 hafta süreyle tedavi verildi. Ekzemestan kolunda (124 hasta); 27 (%21.8) hastada tam yanıt, 51 (%41.1) hastada kısmi yanıt, 28 (%22,6) hastada stabil hastalık ve 8 (%6.5) hastada progressif hastalık saptandı. Letrozol kolunda (127 hasta); 27 (%21.3) hastada tam yanıt, 68 (%55,31) hastada kısmi yanıt, 20 (%15,7) hastada stabil hastalık ve 6 (%4.7) hastada progressif hastalık saptandı. Anastrozol kolunda (123 hasta); 22 (%17.9) hastada tam yanıt, 63 (%51,2) hastada kısmi yanıt, 20 (%16.3) hastada stabil hastalık ve 9 (%7.3) hastada progressif hastalık saptandı. Klinik yanıt oranı en yüksek letrozol kolunda olmasına rağmen kollar arasında istatistiksel fark ortaya çıkmadı. Başlangıçta mastektomiye aday olan hastaların %51'ine, MKC için sınırda olan vakaların %83.1'ine MKC yapıldı. ACOSOG Z1031 çalışması AI'lerle neoadjuvan tedavinin etkin ve benzer sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir. ACOSOG Z1031 çalışmasında MKC oranı %68 ile doksorubisin ve siklofosfamidin kullanıldığı NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B18 çalışması kadar iyi bulunmuştur.

Neoadjuvan Endokrin Tedavinin Kemoterapi ile Karşılaştırılması

Faz II randomize bir çalışmada neoadjuvan endokrin tedavi (61 hasta anastrozol 1 mg, 60 hasta eksemestan 25 mg; 3 ay süreyle) ile neoadjuvan kemoterapi (4 kür paklitaksel 200 mg/m^2 + doksorubisin 60mg/m2, 118 hasta) karşılaştırıldı.[12] Hastaların tamamı başlangıçta MKC'ye uygun değildi (T2N1-2, T3N0-1 ve T4N0M0 hastalık). Klinik yanıt oranı anastrozol kolunda %62, eksemestan kolunda %67 ve KT kolunda %63 olarak saptandı (p>0.5). Endokrin tedavi ve KT kolunda yanıt oranları benzer olmasına rağmen endokrin tedavi kolunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen MKC oranı daha yüksekti (%33'e karşı %24, p=0.58). KT kolunda %79 saç dökülmesi, %33 3. ve 4. derece nötropeni ve %30 oranında 2. derece nöropati gelişti. Üçüncü yılda her iki kolda lokal yineleme oranları benzerdi. Neoadjuvan KT ile endokrin tedaviyi karşılaştıran bu tek çalışma HR pozitif postmenopozol meme kanserli hastalarda endokrin tedavinin daha az toksisiteyle kemoterapi kadar etkili olduğunu işaret etmektedir.

Neoadjuvan Endokrin Tedavinin Süresi

Çalışmalarda genellikle neoadjuvan endokrin tedavi 3-4 aylık sürelerle uygulanmıştır. Bununla beraber daha uzun süre endokrin tedavi verilmesinin sonuçları daha da iyileştirebileceği görüşü ortaya atılmıştır. Karainick-Strobel ve arkadaşları meme koruyucu tedaviye uygun olmayan 2 cm'den büyük tümörlü 33 postmenopozal hastaya en az 4 ay ve en fazla 8 ay neoadjuvan letrozol tedavisi uygulamıştır.[13] Tam yanıt ve parsiyel yanıt hastaların %72'sinde gözlenmiş, en iyi yanıt durumuna hastaların %62'sinde 4. ayda ulaşılmıştır. Tedaviye devam edilmesi az sayıda hastada ek fayda sağlamıştır. St Gallen 2011 konsensus bildirgesinde neoadjuvan endokrin tedavi süresi olarak maksimum yanıta kadar tedavi ya da en az 4-8 aylık bir süre önerilmektedir.[14]

Dixon ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada letrozol 2.5 mg 182 hastaya 3 ay süreyle uygulanmış ve 3. ayda hastalara ya cerrahi uygulanmış ya da letrozol tedavisi uzatılmıştır.[15] Üçüncü ayda başlangıçta mastektomi gereken hastaların %60'ı MKC'ye uygun hale gelirken uzatılmış tedavi ile bu oran %72'ye yükselmiştir. Bazı hastalarda yanıt 12.-24. aylarda arasında da devam etmiştir. Başka bir çalışmada primer endokrin tedavi alan 195 hastanın yalnız %5'inde ilk 6 ayda progresyon izlenmiştir. Bu çalışmalar açık şekilde optimal bir süre ortaya koymamakla birlikte 4-6 aylık bir neoadjuvan endokrin tedavi

süresi önerilmektedir. Bazı seçilmiş hastalar uzatılmış endokrin tedavilerden fayda görebilir.

Neoadjuvan Endokrin Tedavinin Sonuçları İçin Göstergeler

Tam yanıt

Neoadjuvan endokrin tedaviye tam yanıt %5'in altındadır.[5-8] Bununla birlikte postmenopozal yaşlı HR pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan KT'ye yanıt oranları düşüktür.[1] Endokrin tedaviye yanıt yavaş fakat daha uzun sürelidir. Patolojik tam yanıt oranı çok az hastada ortaya çıkacaktır. Patolojik tam yanıttan ziyade 4-6. aylarda klinik fayda neoadjuvan hormonal tedavilerin klinik sonuçları için gösterge olarak gözükmektedir.[2,9]

Ki-67

P024 çalışmasında tedavi öncesi biyopsiler ile tedaviden sonraki cerrahi spesmen örneklerindeki Ki-67 oranları karşılaştırıldı.[13] Letrozol tamoksifenden daha fazla oranda Ki-67 baskılanmasına neden oldu (p=0.0009). Bu oran yanıtlı hastalarda yanıtsızlardan daha fazlaydı (p=0.025). IMPACT çalışmasında da anastrozol ile tamoksifenden daha fazla Ki-67 baskılanması gözlendi.[13] Ancak bu çalışmada Ki-67 baskılanması oranı ile yanıt arasında ilişki gösterilemedi. Meme koruyucu tedavi olanağı sağlananlarda daha fazla oranda Ki-67 baskılanmasına eğilim saptandı. Diğer yandan yanıt alınmayan hastalarda belirgin Ki-67 baskılanması gözlenirken Ki-67 baskılanması olan her hastada da yanıt gözlenmedi. ACOSOG Z1031 çalışmasında üç aromataz inhibitörleri ile benzer Ki-67 baskılanması gözlendi.[11]

Preoperatif Endokrin Tedavi Prognostik İndeksi (PEPI)

P024 çalışmasında neoadjuvan endokrin tedaviden sonra meme kanseri sağkalım sonuçlarını öngörücü faktörleri ortaya koymak üzere çok değişkenli bir analiz yapıldı.[16] Patolojik tümör kitlesi (T1/T2'ye karşın T3/T4), patolojik lenf nodu durumu (negatif veya pozitif olması) Ki-67'nin logaritmik değeri ve tümörün ER durumu hastalıksız sağkalım ve meme kanserine spesifik sağkalım sonuçları ile ilişkili faktörler olarak bulundu. Bu faktörlerden bir prognostik skorlama sistemi geliştirilerek 3 risk grubu tanımlandı (Tablo 58-1). PEPI'nin geçerliliği daha sonra IMPACT çalışmasında da gösterildi.

Neoadjuvan Endokrin Tedaviye Duyarlılığın Göstergeleri

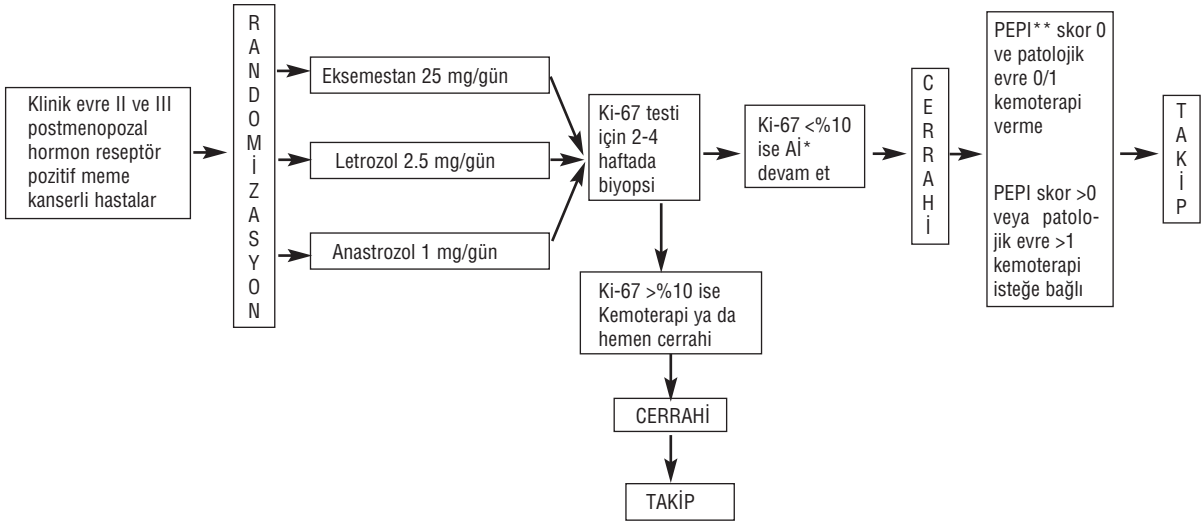
Hormon Reseptör Durumu

P024 çalışmasında çalışmaya ER ve/veya PR %10 ve üzeri nükleer boyanma gösteren hastalar alınmıştı. Merkezi olarak yeniden değerlendirmede hastaların %12'sinde hormon reseptörleri negatif olarak saptandı.[5] Klinikler arası test standart farklılıklarından kaynaklanan bu sorunu gidermek üzere Allred skorlama sisteminden yararlanılmış ve ER durumu ile tedaviye yanıt ilişkisi daha doğru ortaya konmuştur. Üçten 8'e kadar olan her bir Allred kategorisinde letrozole yanıt tamoksifenden üstün bulunmuştur. Bu ilişki PR'de gösterilememiştir. IMPACT çalışmasında hormon reseptörleri nükleer %1'lik boyanma gösteren hastalar çalışmaya alınmış, anastrozol özellikle düşük oranda reseptör pozitifliği olan hastalarda tamok-

Tablo 58-1: Preoperatif Endokrin Prognostik İndeks (PEPI)

Patoloji ve Biyolojik Özellikler	HS*		MKSS**	
	HR	Puan	HR	Puan
Tümör kitlesi				
T1/T2	–	0	–	0
T3/T4	2.8	3	4.4	3
Nodal durum				
Pozitif	–	0	–	0
Negatif	3.2	3	3.9	3
Ki-67 düzeyi				
%0-2.7(0-1)	–	0	–	0
%>2.7-7.3 ((1-2)	1.3	1	1.4	1
%>7.3-19.7 (2-3)	1.7	1	2	2
%>19.7-53.1(3-4)	2.2	2	2.7	3
%>53.1(>4)	2.9	3	3.8	3
ER durumu (Allred skoru)				
0-2	2.8		7.0	3
3-8	–		–	0

HR: hazar ratio, *HS: hastalıksız sağkalım, **MKSS: meme kanseri spesifik sağkalım. Üç risk grubu tanımlanmıştır: skor 0, 1-3 ve >4 olanlar. Yineleme riski sırasıyla %10, %23% ve %48 (p<0.001). Meme kanserinden ölüm riski sırasıyla %2, %11 ve %17 (p<.001).



Şekil 58-1: ACOSOG Z1031 çalışmasının şeması.
*Aİ Aromataz inhibitörleri; **PEPİ skor: Preoperatif Endokrin Prognostik İndeks.

sifenden daha yüksek oranda Ki-67 baskılanması sağlamıştır.[17] P024 çalışmasında PR pozitif hastalarda PR negatif hastalara göre daha fazla Ki-67 baskılanması gözlenmiştir.

HER-2 Durumu

P024 çalışmasında hastaların %15.2'si HER-1 ve/veya HER-2 pozitif idi. Bu hastalarda letrozolle alınan yanıt tamoksifenle alınan yanıttan belirgin olarak yüksekti (%88'e karşı %21, p=0.0004).[18] Fluorescence in situ hybridization (FISH) ile %9.2 hastada HER-2 gen amplifikasyonu saptandı. Tamoksifenle tedavi edilen FISH + hastalarda yanıt oranları FISH negatif hastalardan daha düşük gözlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Letrozol grubunda FISH + ve FISH - hastaların sonuçları benzer bulundu.[19] Az sayıda hastada yapılan bu çalışmanın sonuçları yorumlara uygun olmasa da letrozol ile tedavi edilen HER-2 pozitif ve HER-2 negatif hastalarda sonuçların benzer olduğunu göstermektedir

Neoadjuvan Tedaviye Hasta Seçimi

Bugün için açık kanıtları olmamasına rağmen neoadjuvan endokrin tedavi için en uygun hastaların Allred skoru 3-8 olan ER pozitif, HER-2 negatif postmenopozal yaşlı hastalar olduğu gözükmektedir.[1,2,9] ACOSOG Z1031 çalışması sağlanan yüksek yanıt oranı ile neoadjuvan endokrin tedaviye en uygun hasta grubunu tanımlamaya yardım edebilir (Şekil 58-1). Çalışmaya ER pozitif (ağırlıklı olarak Allred skoru 6-8), HER-2 negatif klinik evre II/III hastalar alınmış ve Luminal A alt tipe sahip hastalarda yanıt en yüksek saptanmıştır.[11]

KAYNAKLAR

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, Mc Gale P, Bonnefoi H,et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol 2007;18(12):1927-34.
2. Chawla JS, Ma CX, Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer. Surg Oncol Clin North Am. 2010;19(3):627-38.
3. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Jänicke F, Bastert G, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. BMC Cancer. 2008;8:62.
4. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. Breast Cancer Res Treat. 2009;113(1):145-51.
5. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001;12:1527–32.
6. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:5108–16.
7. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative "arimidex" compared to tamoxifen (PROACT) trial. Cancer 2006;106:2095–103.

8. Semiglazov A, Kletsel V, Semiglazov E, Zhiltzova V, Ivanov G, Dashyan A, et al Examestan (E) vs tamoksifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0 (ASCO) J Clin Oncol 2005;23:530 (abstract)
9. Mathew J, Asgeirsson KS, Jackson LR, Cheung KL, Robertson JF. Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - review of literature. Breast 2009;18(6):339-44.
10. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2009;63:261–6.
11. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031. J Clin Oncol 2011;29:2342-9.
12. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer 2007;110(2): 244–54.
13. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Tao Y, Llombart-Cussac A, Jänicke F, et al.Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. Cancer Res 2003;63:6523–31.
14. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011 (baskıda).
15. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer–a study from the IMPACT trialists. J Clin Oncol 2005; 23:2477–92.
16. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor–positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst 2008;100:1380–88.
17. Ellis MJ. Improving outcomes for patients with hormone receptor-positive breast cancer: back to the drawing board. J Natl Cancer Inst 2008;100:159–61.
18. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001;19:3808–16.
19. Ellis MJ, Tao Y, Young O, White S, Proia AD, Murray J, et al. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. J Clin Oncol 2006;24:3019–25.

Kısım XIII

Meme Kanserinde Radyoterapi

Bölüm 59
Meme Kanserinde Radyoterapi

Bölüm 59 Meme Kanserinde Radyoterapi

Dr. Maktav Dinçer, Dr. Nuran Beşe

59.1 Duktal Karsinoma İn Situ da (DKİS) Radyoterapinin Rolü

Duktal karsinoma in situ (DKİS), memeye sınırlı anormal hücreleri temsil eder ve invaziv kanser gelişimi için bir risk faktörüdür. Son yıllarda tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile beraber insidasında hızlı bir artış görülmüştür. DKİS nun biyolojik davranışı,prognostik faktörleri ve doğal gidişi ile ilgili net ve tam olmayan bilgilerle birlikte tedavi ile ilgili bir kısım sorular da hala yanıtsızdır. Hastanın yaşı, lezyonun büyüklüğü, nükleer derecesi, komedonekroz varlığı, cerrahi sınırların genişliği tedavi kararını vermede temel parametreler olarak kabul edilmektedir. Multisentrik hastalık, mamografide diffüz malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar, büyük lezyonlar, meme koruyucu cerrahi sonrası devam eden pozitif cerrahi sınırlar, meme koruyucu cerrahiye kontrendike olan diğer durumlar ve hastanın tercihi mastektomi endikasyonlarını oluşturur. Mastektomi sonrası lokal yineleme oranı son derece düşük olup metaanalizlerde %1.4 (%95 güven aralığı GS 0.7-2.1) bulunmuştur.[1] Yaşam kalitesi açısından çoğu hasta için tedavi, meme koruyucu cerrahi olmaktadır. DKİS tedavisi ile ilişkili temel sorulardan bir tanesi, uygun eksizyon sonrası postoperatif radyoterapiye gereksinimi olmayacak hasta grubunun belirlenmesidir. DKİS da cerrahi tedavi yaklaşımı ayrı bir bölümde değerlendirilmiş olup bu bölümde lokal eksizyon sonrası radyoterapinin gerekliliği değerlendirilecektir.

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapinin gerekliliğini irdeleyen retrospektif çalışmaları irdelediğimizde bu çalışmalardan en önemlisi olarak Silverstein ve arkadaşlarının oluşturdukları Van Nuys Prognostik Indeks (VNPI) skorlamasına göre kendi serilerinin retrospektif değerlendirmesi karşımıza çıkar.[2] Bu skorlama sisteminde, başlangıçta sadece tümör boyutu, cerrahi sınır, histopatoloji mevcutken daha sonra hasta yaşının da mevcut prognostik faktör olması sebebi ile modifikasyon yapılarak University of Southern California (USC)/VNPI skorlama sistemi oluşturulmuştur (Tablo 59-1). Buna göre en düşük skor 4, en yüksek 12'dir. Bu skorlama sistemine göre meme koruyucu cerrahi ile tedavi ettikleri 706 olguyu retrospektif değerlendirdiklerinde skoru 4,5,6 olup da sadece koruyucu cerrahi uygulanan ve koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi yapılan olgular arasında hiçbir anlamlı farklılık bulunmamıştır. Buna karşın skor 7,8,9 olan grupta radyoterapinin istatistiksel olarak lokal kontrol üzerine anlamlı katkısı bulunurken, skoru daha yüksek 10,11, 12 olan hastalarda bu katkının daha büyük olduğu ortaya konmuştur. Sonuçta bazı araştırıcılar tarafından karar vermede USC/VNPI kullanılırken ve düşük skora sahip olgular radyoterapisiz bırakılırken aslında bu değerlendirmenin tamamen geriye dönük bir değerlendirme olduğu, hasta sayısının kısıtlı, eşit dağılımlı olmadığı, metodolojik yetersizlikler bulunduğu ve doğruluğunun bağımsız olarak kanıtlanmadığı unutulmamalıdır.

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapinin rolünü inceleyen uzun süreli takip sonuçları ve hasta sayıları bulunan dört önemli prospektif randomize çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP-B 17) çalışmasında lokal eksizyon sonrası uygulanan radyoterapinin gerek invaziv, herekse invaziv olmayan yinelemeleri anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir ve radyoterapinin invaziv nüksleri önleme etkisi daha belirgindir.[3] Çalışmanın merkezi patoloji analizinde radyoterapinin tüm alt gruplarda yinelemeyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.[4] Diğer önemli prospektif randomize çalışma ise ***European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*** nin medyan takip süresi 10.5 yıl olan çalışmasıdır. Bu çalışmada da NSABP- B 17 çalışmasında olduğu üzere invaziv ve invaziv olmayan nükslerde radyoterapi alan olgularda an-

Tablo 59-1

Skor	1	2	3
Tümor Boyutu	≤15mm	16-40mm	≥41mm
Cerrahi Sınır	≥10mm	1-9mm	<1mm
Histopatoloji	Düşük Grade Nekroz yok	Düşük Grade + Nekroz	Yüksek Grade ± Necrosis
Yaş	>60yaş	40-60yaş	<40yaş

lamlı azalma saptanmış ve çalışmanın merkezi patoloji incelemesinde radyoterapinin tüm alt gruplarda yinelemeyi başlangıç riskinden bağımsız olarak azalttığı gösterilmiştir.[5] İngiltere/Avusturalya (UKCCCR/ANZ) çalışmasının 12.7 yıllık medyan takip sonuçları bildirilmiş ve randomizasyon sonucu radyoterapi alan 522 olgu, almayan 508 olguyla karşılaştırılmıştır. Sonuçta radyoterapi %60 risk azalması sağlamaktadır.[6] İsveç DCIS randomize çalışması da diğer üç randomize çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Bu dört randomize çalışmaya dahil edilen 3925 olgu bir arada değerlendirilmiştir.7 Bu sistematik değerlendirmede radyoterapinin tüm yinelemeleri yaklaşık %50 oranında azattığı gösterilmiştir (Risk azalması 0.49 güven aralığı 0.41-0.58). Yine radyoterapinin yararı tüm alt guruplar için gösterilirken, radyoterapiye bağlı geç bir yan etki tanımlanmamıştır ve karşı meme kanseri riskinde bir artış da söz konusu değildir.[8]

Sadece lokal eksizyon uygulanarak çok iyi prognostik faktörlere sahip olguların seçilerek takip edildikleri prospektif faz II çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan en önemlisi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) un lokal eksizyon sonrası 565 olguyu düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayırdıktan sonra izledikleri çalışmadır.[9] Düşük riskli olgular düşük ve orta gradeli olup tümör çapı ≤2.5 cm altı olanlar, yüksek riskli olgular ise yüksek gradeli ve tümör çapı 1 cm ve üzerindekiler olarak tanımlanmıştır. Tüm olgularda cerrahi sınır genişliği 3 mm ve üstünde olması şartı mevcuttur. Medyan takibi 6.2 yıl olan bu çalışmada yüksek risk grubunda 5 yılda %15, 7 yılda %18 yineleme mevcuttur ve oldukça yüksek orandadır. Düşük riskli grupta ise 5 yılda yineleme riski %6 iken, 7 yılda hızla bir artış gösterip %10'a ulaşmıştır. Yine başka bir prospektif randomize çalışmada da çok iyi prognostik faktöre sahip seçilmiş olgular radyoterapisiz takip edilmişlerdir ve 5 yılda yineleme oranı %12 olarak bulunmuştur.[10]

Sonuçta DKIS tanılı olgularda koruyucu cerrahi sonrası eklenen radyoterapi genel olarak yineleme riskinde yaklaşık %50 oranında risk azalması gerçekleştirmektedir. Elimizdeki yüksek kanıt değerine sahip çalışmalara göre lokal eksizyon sonrası tüm olgular radyoterapi almalıdırlar. Çok iyi prognostik faktörlere sahip, sadece lokal eksizyon ile izlenecek bir grup olgu olmakla birlikte bu olguların tanımlandığı bir çalışma mevcut değildir. Farklı çalışmalarda doğrulanan tüm iyi prognostik faktörlerin bir arada bulunduğu bir olguda radyoterapi uygulamama seçeneği tartışılabilinir. Elimizdeki mevcut modellere yeni moleküler faktörlerin eklenmesi ile radyoterapi almadan sadece lokal eksizyon ile izlenecek hastayı belirlemek ileride mümkün olabilecektir.

Günümüzde DKIS radyoterapisinde genel yaklaşım tüm memenin konvansiyonel fraksiyon şeması ile ışınlanmasıdır (toplam 50Gy, 25 fraksiyonda, haftada 5 fraksiyon). Tümör yatağına ek doz uygulaması farklı merkezlerin genel uygulamalarının değerlendirildiği bir çalışmada irdelenmiştir.[11] Buna göre 45 yaş altı olgularda ek dozun yineleme riskini azalttığı gösterilmişidir. Ek dozun rolünü irdeleyen prospektif randomize çalışma olmamakla beraber özellikle genç yaş ve ayrıca cerrahi sınır yakınlığı ve yüksek grade gibi yineleme riski yüksek olgularda tümör yatağına 10-16Gy ek doz uygulanması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis Cancer. 1999;85:616-28.
2. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg. 2003;186:337-43.
3. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N.Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol. 2001;28:400-18.
4. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, Wolmark N.Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma.Cancer. 1999;86:429-38.
5. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase II-I trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol. 2006;24:3381-7.
6. Cuzick J Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Hackshaw A, Bundred NJ, et al. "Beneficial effect of tamoxifen for women with DCIS: Long-term benefits from the UK/ANZ DCIS trial in women with locally excised DCIS" SABCS 2009; Decembre 9-13.Abstract 34
7. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol. 2008;26:1247-52.
8. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review) Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley Sons, Ltd
9. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group J Clin Oncol. 2009,27:5319-24.
10. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, Gadd MA, Gelman R, Lester SC, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast Ç JClin Oncol. 2006 ;24:1031-6.
11. Omlin A, Amichetti M, Azria D, Cole BF, Fourneret P, Poortmans P, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. Lancet Oncol. 2006;7:652-6.

59.2 Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Radyoterapinin Rolü

Meme kanserinin tedavisinde radyoterapi hastalığın her evresinde tedavinin vaz geçilmez bir yöntemini oluşturmaktadır. Bu bölümde erken evre olgularda meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapinin rolü irdelenmektedir.

Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Radyoterapi Kimlere Uygulanmalıdır?

Erken evre meme kanserli olgularda kontrendike bir durum olmadığı sürece tercih edilen cerrahi yöntem meme koruyucu cerrahidir. Organın korunması ve elde edilen kozmetik sonuç şüphesiz hastanın yaşam kalitesini artırmaktadır. Meme koruyucu cerrahi sonrası hastaların radyoterapi uygulanmaksızın takip edildikleri ya da radyoterapi kollarına randomize edildikleri büyük serili önemli çalışmaların uzun süreli sonuçları yayınlanmış olup bu çalışmaların sonucunda kemoterapi uygulanmış olsa bile radyoterapinin lokal kontrolü 4-5 kat artırdığı ortaya konmuştur.[1-2] Bu konuda yapılmış randomize çalışmalar teker teker ele alındığında postoperatif radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan olgular arasında lokal kontrol açısından radyoterapi lehine anlamlı farklılık var iken, kollar arasında sağkalım farkı yoktur. Bununla birlikte tüm hastaların bir arada değerlendirildiği metaanalizlerde meme kanserinde her dört lokal kontrol sağlanan olguların birinde genel sağkalımın da artığı gösterilmiştir ve sağkalım farkı 15 yıl sonrasında daha belirgindir.[3-4] Bu durumda meme koruyucu cerrahi uygulanmış olgularda postoperatif radyoterapi mutlaka uygulanmalıdır. Lokal kontrol oranları yineleme üzerindeki farklı prognostik faktörlere de bağlı olarak radyoterapi ile %90'lar civarındadır.

Aksiler lenf bezi metastazı yapmamış, ileri yaş, tümör evresi T1,2 ve hormon reseptörü pozitif olan olgularda meme koruyucu cerrahi sonrası sadece hormonal tedavi ile hormonal tedaviye radyoterapinin eklendiği randomize çalışmalarda bu iyi faktörlere rağmen radyoterapinin lokal kontrolü artırdığı gösterilmiştir.[5-8] Bununla birlikte 70 yaş üzeri olgularda lokal yineleme riski daha da düşüktür, eğer bu olgularda tümör evresi T1 ve reseptör kuvvetli pozitif ise yalnızca hormonal tedavi uygulanıp radyoterapinin uygulanmaması söz konusu olabilir. Ancak bu kararı vermede hastanın yaşam beklentisi ve performans durumu rol oynar. Bu grup olgu dışında tekrar vurgulanmalıdır ki koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi tedavinin olmazsa olmaz komponentini oluşturur.

Toplam Doz, Ek Doz, Alan Seçimi, Fraksiyon

Meme koruyucu cerrahi sonrası aksiller lenf bezi metastazı yapmamış olgularda genel uygulama tüm memeye toplam 46-50Gy dozun konvansiyonel fraksiyonasyon ile (1.8-2Gy / fraksiyon / gün toplam 5-6 haftada) uygulanmasıdır. ***European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*** 10 yıllık takip sonuçlarının yayınlandığı randomize çalışmada tümör yatağına 16Gy ek dozun rolü irdelenmiş ve tüm yaş gruplarında ek dozun lokal kontrolü artırdığı gösterilmiştir.[9] Bunun yanı sıra çalışmanın tek merkezli patolojik incelemesinde ek dozun lokal yinelemeyi azaltmada en belirgin etkisinin 50 yaş altı ve grade 3 olgularda olduğu ortaya konmuştur.[10] Buna göre ek doz uygulaması özellikle 50 yaş altı ve grade 3 olgularda mutlaka önerilirken, diğer olgularda da göz önüne alınmalıdır. Ek doz uygulamada foton, elektron ya da brakiterapi yöntemleri kullanılabilinir. Bu üç yöntem arasında lokal kontrol ve kozmetik sonuç açısından belirli bir farklılık bulunmamakla birlikte,[11] günümüzde uygulama kolaylığı açısından en sık olarak elektron ya da elektron foton kombinasyonları tercih edilmektedir. Meme koruyucu cerrahi uygulanmış olgularda bu cerrahi yöntemin kabul edilmesi ve hastanın radyoterapiye başlaması için cerrahi sınırda mikroskopik tümör hücresi kesinlikle bulunmamalıdır. Cerrahi sınır da kalıntı tümör varlığında ek dozun artırılarak 26Gy çıkarılmasının lokal kontrol ve sağkalımda bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.[12] Bunun yanı sıra daha yüksek doz tümör yatağında fibrozis riskini artırmaktadır. Ek dozu doğru yere verebilmek ve gereksiz geniş bir alana ek doz uygulamamak için radyasyon onkoloğunun cerrahtan beklentisi tümör yatağını tavan, taban, ön, arka ve her iki lateral olmak üzere 6 adet cerrahi klips yerleştirmesidir. Cerrahiden sonra kemoterapi uygulanmamış olgularda tümör yatağında henüz resorbe olmamış seromanın da 3 boyutlu planlama yapılan hastalarda tümör yatağının tanımlanmasında rolü vardır.

Aksiler lenf bezi metastazı yapmamış olgularda sadece tüm memenin ışınlaması ve yukarda tartışıldığı üzere tümör yatağına ek doz uygulaması önerilir. Parsiyel meme ışınlaması seçilmiş olgularda uygulanabilir. Bunun dışında aksiller lenf bezi metastazı saptanmış olgularda tüm meme ışınlamasına ek olarak bölgesel lenfatiklerin ışınlanması ve alan seçimi gündeme gelebilir. Bu durumda lenfatik alanların seçimi mastektomi sonrası ışınlama ile benzerlik göstermektedir. Aksiller lenf bezi metastazı yapmış ve özellikle 4 ve üzerinde lenf bezi metastazı olan olgularda meme dışında en sık yineleme yeri supraklaviküler lenf bezleri olduğundan özellikle supraklavikuler ve level 3 lenfatiklerin ışınlanması önerilmektedir.[13] Yeterli aksiller diseksiyon yapılmış (≥10) olgularda güncel sistemik tedavi de aldıklarında aksiller yineleme oranları %11 civarında olduğundan[13] ve aksiller diseksiyon sonrası eklenen radyoterapi kol ödemi riski ve yine ışınlanan alanın genişliğine bağlı olarak radyasyon pnomonisi riskini artırdığından genelikle aksiller ışınlama tercih edilmez. Yine

internal mammarian zincir de yineleme riski %1-3 olduğundan bu bölgenin ışınlaması tartışma konusudur. Radyolojik ve klinik tutulum dışında iç kadran veya santral bölge lokalizasyonlu aksiller lenf bezi metastazı yapmış bu bölge yinelemesi riski olan olgularda uygun teknik ile ışınlama yapılır. Lenfatik alan seçimi, doz ve tekniği postmastektomi radyoterapi bölümünde daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Radyoterapiye bir haftadan fazla ara verilen olgularda lokal kontrol ve sağkalımda azalma saptandığı gösterildiğinden radyoterapi başlandıktan sonra planlanan fraksiyon şeması tedaviye ara verilmeden tamamlanmalıdır.[14]

Tüm Memenin Hipofraksiyonasyon ile Işınlanması

Konvansiyonel fraksiyonasyon ile ışınlama yapıldığında ek doz uygulama ile birlikte toplam tedavi süresi 6,5-7 hafta sürmektedir. Buna karşın fraksiyon başına düşen dozun 2Gy üstüne çıkartıldığı ve toplam tedavi süresinin daha kısa tutulduğu hipofraksiyone radyoterapi şemaları İngiltere ve Kanada da yıllardır uygulanmaktadır. Toplam tedavi süresinin kısa olması hasta için rahatlık sağlarken, bekleme sürelerinin daha kısa olması ve maliyet açısından da avantaj sağlamaktadır. Bu konuda özellikle randomize Kanada çalışmasının yayınlanması üzerine tüm memenin hipofraksiyone şemayla (toplam 42,5Gy/16 fraksiyon) ışınlanması tekrar güncellik kazanmıştır.[15] Medyan takip süresi 12 yıl olan bu çalışmada ek doz uygulanmamasına rağmen hipofraksiyonasyon ve tüm memenin konvansiyonel fraksiyon ile toplam 50Gy radyoterapi uygulandığı her iki kolda da lokal nüks %6 olup anlamlı farklılık yoktur. Ne var ki Grade 3 olgularda lokal yinelemeler hipofraksiyon kolunda anlamlı olarak daha fazladır (%15 hipofraksiyon, %4.7 konvansiyonel kol). Çalışmada kozmetik sonuç açısından farklılık bulunmayıp, kardiak nedenlerle ölüm oranları aynıdır. Özellikle ek doz gerektirmeyecek, 50 yaş üstü, grade 1,2, T evresi 1 ve 2 ve meme büyüklüğü uygun olgularda hipofraksiyone şema önerilebilir. Çalışmanın takip süresi kardiyak yan etkiler açısından henüz erken kabul edilebileceğinden planlamada kardiyak korumaya özellikle özen gösterilmesi önerilir.

Radyoterapi Tekniği

Tüm meme ışınlamasında teknik olarak basit iki boyutlu planlama ile karşılıklı tanjansiyel alanların ışınlanması en yaygın uygulamadır. Burada tüm meme, göğüs duvarı ve akciğer volümünün bir kısmı ışınlama alanı içerisindedir. Bunun dışında daha nadir olarak prone pozisyonda ışınlama ya da ileri derecede pendülöz memeler için lateral deküpitüs pozisyonunda ışınlama teknikleri mevcuttur. En güncel ve tercih edilen uygulama üç boyutlu konformal planlama sonrası ışınlamadır. Bilgisayarlı tomografi altında 2-5 mm kesitler elde edildikten sonra hedef hacim olarak meme ve ek doz yatağı, risk altındaki organlar olarak akciğer, kalp ve sol ön inen arter belirlenerek planlama yapılır ve plan doz hacim histogramında değerlendirildikten sonra tedaviye başlanır. Yine farklı daha homojen doz dağılımı elde edilmesi planlanan farklı yoğunluk ayarlı radyoterapi teknikleri vardır. Radyoterapi tekniği başlı başına detaylı bir konu olduğu için bu konuda ileri okuma önerilmektedir.[16]

Cerrahi Sonrası Radyoterapi Zamanlaması, Radyoterapi ile Kemoterapi, Hormonoterapi ve Hedefe Yönelik Tedavilerin İntegrasyonu

Kemoterapi uygulanmayacak olgularda ideal olarak cerrahi iyileşmeyi takiben radyoterapi başlayabilir. Geniş hasta sayılı bir analizde cerrahi sonrası 3 ay sonra radyoterapi başlayan olgularda sağkalım azalması gösterilmiştir.[17] Bunun yanı sıra ilk 4 hafta ile 8 hafta arasında lokal kontrol açısından belirli bir farklılık saptanmamıştır.[18] Bu konuda çelişkili yaklaşımlar olduğundan ötürü önerilen cerrahi sonrası radyoterapinin geciktirilmeden başlanmasıdır. Özellikle genç yaş, yakın cerrahi sınır (cerrahi sınır yakınlığı açısından farklı görüşler olmakla birlikte, cerrahi sınır yakınlığı lokal yineleme açısından diğer prognostik parametreler ile değerlendirilebilinir 1 mm yakın cerrahi sınır kabul edilebilinir), extensive intraduktal komponent gibi faktörler varlığında özellikle süre geciktirilmemelidir.

Sistemik kemoterapi uygulanan olgularda genel yaklaşım kemoterapi ve radyoterapinin ardışık uygulanmasıdır. Özellikle antrasiklin uygulanan olgularda doz intansitesinden ötürü birkaç kür kemoterapi rejiminin arasına yerleştirilen sandviç uygulama tercih edilmemelidir. Sistemik kemoterapi uygulanan olgularda genel yaklaşım kemoterapinin önce uygulanmasıdır. Kemoterapinin sistemik kontrol üzerinde etkisini de göz önünde bulunduracak olursak, etkin bir kemoterapi sonrası aradaki cerrahi radyoterapi intervalinin uzaması lokal kontrolü etkilememektedir. ***Cancer and Leukemia Group CALGB B 9344*** randomize çalışmasında alt grup olarak 4 kür AC (adriamisin-siklofosfamid) sonrası radyoterapi alan olgular ile 4 kür AC ye ek olarak 4 kür T (taksan) sonrası radyoterapi alan olgular karşılaştırılmış ve taksan eklenen kolda radyoterapi başlama süresi daha uzun olduğu halde lokal yinelemelerin anlamlı olarak daha az olduğu bulunmuştur (%9.7 AC-%3.7).[19] Bunun yanı sıra bu radyoterapi kemoterapi zamanlamasında tek randomize çalışma olan Boston grubunun çalışmasında önce kemoterapi ardından radyoterapi ya da önce radyoterapi ardından kemoterapi kollarına randomize edilmişlerdir. Çalışmanın sonucunda gerek sağkalım, gerek lokal kontrol ve gerekse hastalıksız sağkalım açısından kollar arasında farklılık bulunmamıştır. Ancak özellikle cerrahi sınır yakın 1 mm ve altı olgularda öncelikle kemoterapi başladığında lokal yinelemeler önce radyoterapi başlanan olgulara göre yüksektir (%4 önce radyoterapi, %32 önce kemoterapi kolu).[20] Bu durumda cerrahi sınır yakınlığında hastaların öncelikle

radyoterapi alması gereklidir. Meme koruyucu cerrahi sonrası eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapiyi irdeleyen çalışmalarda mevcuttur. Eş zamanlı kemoradyoterapi toplam tedavi süresini kısaltmakla birlikte uygulanan kemoterapötik ajana bağlı olarak erken ve geç toksisitede artma gözlenmektedir. Antrasiklinli ajanların radyoterapi ile eş zamanlı kullanılması ciddi kardiyak ve cilt toksisitesine neden olabileceği için kesinlikle önerilmez.[21] Eş zamanlı radyoterapi ve taksanlarında toksisiteyi artırdığı gösterilmiştir.[22] Bunun yanı sıra eş zamanlı CNF (siklofosfamid, novantron, flurourasil) ile radyoterapinin aksiller lenf bezi metastazı yapmış olgularda lokal kontrolü artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte erken ve geç toksisitede hafif bir artış söz konusudur.[23,24] Günümüzde novantron sekonder akut lösemilere neden olduğundan tercih edilen bir kemoterapötik ajan değildir.[25]

Hormonal tedavi ve radyoterapinin eş zamanlı kullanımını irdelediğimizde, yapılan retrospektif çalışmalar tamoxifenin radyoterapi ile eş zamanlı ya da ardışık kullanımının sağkalımı değiştirmediğini göstermektedir.[26,27,28] Bununla birlikte tamoxifenin radyoterapi ile eş zamanlı kullanımının cilt ve akciğer fibrozisini artırdığı gösterilmiştir.[29,30] Eğer tek sistemik tedavisi tamoxifen ise ve tedavi alanındaki akciğer hacmi radyasyon pnomonisi açısından risk oluşturmuyorsa sistemik tedavinin gecikmemesi için tamoxifen radyoterapi ile eş zamanlı olarak başlanır. Elimizdeki veriler henüz kısıtlı olmakla birlikte aromataz inhibitörleri ile radyoterapi birlikte verilebilineceği yönündedir.[31]

Monoklonal antibodi olarak tanımlanan Trastuzumab'ın Her 2 pozitif tümörlü olguların adjuvant tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanımının sağkalım sonuçlarını artırdığı bilinmekte ve uygulanmaktadır. Trastuzumab'ın özellikle kardiyotoksik etkisinden ötürü radyoterapi ile eş zamanlı kullanımı kardiyak yan etki riskini artırabilir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar eş zamanlı Trastuzumab ve radyoterapi kullanımının güvenilir olduğunu göstermekle birlikte henüz takip süreleri kısadır ve özellikle radyoterapininde indüklediği kardiyak yan etkilerin ortaya çıkması için 15 yıl gereklidir. Eş zamanlı trastuzumab ve radyoterapi uygulanmasında radyoterapinin mümkün olduğunca modern teknikler ile yapılması ve kardiyak korumanın sağlanmasına dikkat edilmelidir.[32] Ayrıca Trastuzumab'ın radyoterapi ile eş zamanlı haftalık kullanımının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürdüğü gösterilmiştir.[33] Bu nedenle radyoterapi sırasında üç haftada bir uygulanan şema tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER,et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002;347:1233-41.
2. Veronesi U, Marubini E, Mariani Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2001;12:997-1003.
3. Whelan T, Darby S, Taylor S, McGale P, Ewertz M. 2006 update of the early breast cancer trialists' collaborative group overview of radiation therapy for early breast cancer. ASCO Educational Booklet. 2007:3-6.
4. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst. 2004;96:115-21.
5. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:963-970.
6. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL Mamounas EP, Fisher ER,, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one cantimeter or less. *J Clin Oncol.* 2002;20:4141-4149.
7. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004;351:971-978.
8. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:334-340.
9. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol. 2007;25:3259-3265.
10. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F,et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol. 2009;27:4939-47.
11. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A et al; EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Group The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. Radiother Oncol. 2004;72:25-33.
12. Poortmans PM, Collette L, Horiot JC, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Kuten A, et al, Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. Radiother Oncol. 2009 Jan;90(1):80-5.
13. Taghian A, Jeong JH, Manounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M et al. Patterns of locoregional failure in patients

with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. J Clin Oncol. 2004;22:4247-54
14. Bese NS, Sut PA, Ober AThe effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. Oncology. 2005;69:214-23.
15. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer N Engl J Med. 2010 Feb 11;362(6):513-20.
16. Dickler A, Griem KL, Breast Cancer. In: Khan FM ED. Treatment Planning in Radiation Oncology. 2nd ed.Lippincott Williams&Wilkins. 2007;391-409.
17. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65:1353-60.
18. Nixon AJ, Recht A, Neuberg D, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, et al.The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994 ;30:17-21
19. Sartor CI, Peterson BL, Woolf S, Fitzgerald TJ, Laurie F, Turrisi AJ et al. Effect of addition of adjuvant paclitaxel on radiotherapy delivery and locoregional control of node-positive breast cancer: cancer and leukemia group B 9344. J Clin Oncol. 2005 1;23:30-40
20. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ,et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol. 2005 ;23:1934-40.
21. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;30 (suppl 13):5-11.
22. Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, Lu HM, Kuter I, Taghian AG, et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or II-I breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:496-504
23. Toledano A, Azria D, Garaud P, Azria D, Gligorov J, Garaud P,et al. Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:405-410
24. Rouëssé J, de la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, Serin D, Graïc Y, Combe M et al. Breast Cancer Group.A phase II-I randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. Int *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1072-1080.
25. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT. Long-term outcome of adjuvant chemotherapy cyclophosphamide, mitoxantrone, and fluorouracil in women with breast cancer. Acta Oncol. 2008;47:120-123.
26. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, Lew DL, Gralow JR, Livingston RB, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:24-29.
27. Ahn PH, Vu HT, Lannin DObedian E, DiGiovanna MP, Burtness B,, et al.Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. J Clin Oncol. 2005;23:17-23.
28. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, Fox K, Solin LJ. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment.J Clin Oncol. 2005;23:11-16.
29. Bese NS, Umay C, Yildirim S, Ilvan S, Dirican A, Salar S et al. The effects of tamoxifen on radiation-induced pulmonary fibrosis in Wistar albino rats: results of an experimental study Breast 2006 Jun;15(3):456-60. Epub 2005 Aug 2.
30. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJZouhair A, Mirimanoff RO, Kramar A,, et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. Br J Cancer. 2004;91:1251-1260.
31. Recht A..Radiotherapy, antihormonal therapy, and personalised medicine Lancet Oncol. 2010 ;3:215-6.
32. Bese NS, Umay C, Serdengecti S, Kepil N, Sut N, Altug T et al. The impact of trastuzumab on radiation-induced pulmonary fibrosis: results of an experimental study Med Oncol. 2009 Dec 30. [Epub ahead of print],
33. Belkacémi Y, Gligorov J, Ozsahin M, Marsiglia H, De Lafontan B, Laharie-Mineur H, et al. Concurrent trastuzumab with adjuvant radiotherapy in HER2-positive breast cancer patients: acute toxicity analyses from the French multicentric study. Ann Oncol 2008;19:1110-16.

59.3 Lokal İleri Meme Kanserinde (LİMK) Radyoterapi

Lokal ileri meme kanseri tanısı ile başvuran olgular gerek uzak metastaz, gerekse lokal bölgesel yineleme açısından risk altındadırlar. Lokal ileri meme kanserinin tedavisinde multidisipliner yaklaşım büyük önem taşımaktadır ve son yıllarda daha efektif sistemik tedavilerin kullanıma girmesiyle hastalığın prognozunda önemli gelişmeler elde edilmiştir. Tümörün kosta yada interkostal kaslara (göğüs duvarına) invazyonu, cilt ödemi, (portakal kabuğu görünümü dahil), meme cildinde ülserasyon, meme cildinde satellit cilt nodüllerinin varlığı, iltahabi meme

kanseri bulguları, ipsilateral mammarya interna lenf nodlarına metastaz ya da ipsilateral supraklavikuler lenf bezlerine metastaz varlığı inoperabilite kriterleri kabul edilmektedir. Bu bulgulardan biri varlığında hastalık LİMK olarak kabul edilmektedir ve bu bulgularla birlikte hastada saptanan uzak metastaz bulgusu olmamalıdır.

LİMK'nin başlangıç tedavisi sistemik tedavidir. Neoadjuvant kemoterapinin sağkalım avantajı gösterilmemekle birlikte neoadjuvant kemoterapi sonrasında yaklaşık %70-80 oranında olgu opere edilebilir hale gelmektedir ve tam cevap alınan olgularda hastalığın prognozu daha iyidir. Daha hızlı cevap elde edilmesi amacı ile başlangıç tedavisi olarak kemoterapi tercih edilmekle birlikte, yaşlı ve hormon reseptörü pozitif olgularda inisyel hormonal tedavi de başlanabilir. Sistemik tedaviye cevap veren olgularda cerrahi tedavi olarak genellikle mastektomi tercih edilir. İltihabi olmayan yada sistemik kemoterapiye tam ya da kısmi cevap veren olgularda meme koruyucu cerrahi gündeme gelir ve ilgili bölümlerde sistemik tedavi ve cerrahi tedaviler tartışılmıştır.

Neoadjuvant sistemik tedaviye yanıt veren olgularda cerrahi sonrası lokal bölgesel kontrol için mutlaka radyoterapi gereklidir. Bu konuda yapılmış randomize çalışma olmamakla birlikte prospektif randomize çalışmalara dahil edilmiş antrasiklinli tedavi almış LİMK olgular retrospektif olarak değerlendirildiklerinde radyoterapi alan olgular daha kötü prognostik faktörlere sahip oldukları halde, lokal bölgesel kontrol oranları radyoterapi uygulanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha iyidir(10 yıl için lokal-bölgesel kontrol radyoterapi alanlarda %11- almayanlarda %22). Ayrıca antrasiklin ± taksan neoadjuvant tedavi sonrası tam cevap alınan olgularda yine de lokal bölgesel yineleme riskinin yüksek olduğu ve radyoterapinin bu olgularda da mutlak rolü olduğu retrospektif çalışmalar ile gösterilmiştir3.

KAYNAKLAR

1. Bese NS, Munshi A, Budrukkar A, Elzawawy A, Perez CA; Breast Health Global Initiative Radiation Therapy Focus Group. Breast radiation therapy guideline implementation in low- and middle-income countries. Cancer. 2008.15;: 2305-14
2. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy J Clin Oncol. 2004 ;22:4691-9
3. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 15;68:1004-9

Kısım XIV

Lokal Nüksler

Bölüm 60
Lokal Nüksler

Bölüm 60 Lokal Nüksler

Dr. Celalettin Keleş, Dr. Sadullah Girgin, Dr. Metehan Gümüş, Dr. Murat Kapan

60.1 Meme Koruyucu Tedavi Sonrası Lokal Nüks

Meme Koruyucu Tedavi (MKT) sonrası lokal nüks meme parankimi veya cildini içeren ipsilateral memede yeniden kanser ortaya çıkması, regional nüks ise ipsilateral aksiller supraklaviküler, infraklaviküler ve mammaria interna lenf düğümlerinde yeniden kanser ortaya çıkması olarak tanımlanır. Lokal nüks hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabildiği gibi bölgesel veya uzak metastazlarla aynı anda ya da daha sonra ortaya çıkabilir.[1]

Lokal nüks en sık ilk 2-3 yıl içerisinde görülür ve daha sonra gittikçe azalır ama hiçbir zaman nüks ihtimali ortadan kalkmaz.[2] MKT sonrası lokal nüks oranları %6-16 arasında bildirilmektedir.[3-6] MKT sonrası ortaya çıkan lokal nüksler mastektomi sonrası çıkan lokal nüksler kadar öneme sahip olmasa da lokal nüks gelişenlerin prognozu lokal nüks gelişmeyenlere göre daha kötüdür. DCİS veya ortaya çıkma süresi 5 yıldan uzun olan lokal nükslerde prognoz oldukça iyidir.[7] Cowen ve arkadaşlarının çalışmasına kadar meme koruyucu cerrahiden sonra ortaya çıkan nükslerin mastektomi ile sağ kalımı etkilemeden tedavi edildiğine inanılmaktaydı. Cowen ve ark. larının 3697 hasta üzerinde yaptığı bu çalışma sonucunda lokal nüks gelişen hastalarda uzak metastaz gelişme olasılığının 2.5±1.4 kat arttığı, lokal nüks gelişenlerde metastazsız yaşam olasılığının %73±12, lokal nüks gelişmeyenlerde %89±6 olduğu gösterildi.[8]

Lokal nüks yerinin klinik sınıflandırması lokal nüks yerinin primer tümörle ilişkisi ile belirlenir.[9] Buna göre, (a) gerçek nüks, primer tümörün yerinde veya boost tedavi uygulanan yerde, (b) marjinal nüks, boost tedavi uygulanan alanın kenarında, (c) başka herhangi bir yerde. Gerçek nüks ve marjinal nüks klinik olarak ayrım zorluğu ve tedavi veya prognostik değeri açısından çok az fark olmasından dolayı bu iki grup birlikte değerlendirilebilir. Bazı yazarlar da lokal nüksü yaygın hastalık, multifokal hastalık, deri nüksü veya inflamatuvar nüks gibi daha az kullanılan şekilde sınıflandırır.[1] Meme başının Paget hastalığında da lokal nüks bildirilmiştir ancak nadirdir.[10] Genel olarak, lokal nüksün en büyük kısmı gerçek bir nüks veya marjinal nüks olarak karşımıza çıkar (%46-%91). Başka yerde nüks, gerçek nüks ve marjinal nükse göre daha geç ortaya çıkar (medyan zaman sırasıyla 3,1-5,8 yıl 3,0-3,8 yıl).[11-15] Lokal nüksün bir diğer sınıflandırması ise, daha önce tedavi edilen kanserin lokal nüksü mü yoksa yeni bir primer meme kanseri mi olduğuna göredir. Bu ayrım için lezyonun konumu, patolojik özellikleri ve lokal nüks aralığı önemlidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yeni bir primer karsinomu gerçek bir nüksden ayırt etmek için moleküler özellikleri ve bu ayrımın prognostik değeri üzerinde durulmuştur.[16-17]

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda lokal nüksü etkileyen faktörlerin belirlenmesi, lokal nüks gelişen hastaların yaklaşık yarısının meme kanseri sonucu kaybedilmesi nedeniyle oldukça fazla önem taşır. Lokal nüks gelişen meme kanserli hastaların 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranları %50–60 olarak bildirilmektedir.[18] MKT oranlarındaki artış, lokal nüks ile ilişkili olabilecek faktörlerin dikkatle irdelenmesini gerektirmektedir. Meme koruyucu cerrahi lokal nüks gelişiminde bir risk faktörü olarak gösterilmektedir.[19] Meme koruyucu cerrahi sonrasında lokal nüksü etkileyen faktörler; cerrahi sınır, tümör çapı, yaş, düşük vücut kitle indeksi (BMI), gebelikle ilişkili meme kanseri, yaygın intraduktal komponent, radyoterapi uygulanmaması, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, yüksek proliferasyon olarak bildirilmiştir.

Negatif cerrahi sınırla rezeksiyon yapılan MKT hastalarında düzeltilmiş 10 yıllık meme lokal nüks oranları %10'un altındadır.[1] Temiz cerrahi sınır lokal nüksü azaltmaktadır.[3,20-22] Bir çok çalışmada pozitif veya yakın cerrahi sınır lokal nüksün en önemli nedeni olarak görülmektedir.[23-25] Cerrahi sınırın lokal nüks üzerine doğrudan etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen ne kadar uzaklığın negatif kabul edileceği konusunda fikir birliği yoktur. Genel kabul olarak 1 cm cerrahi sınır için yeterli görülürken 2 mm'nin altındaki değerler yetersiz kabul edilmektedir.[26]

Tümör boyutu için farklı görüşler mevcuttur. Bir çalışmada 5 cm'e kadar olan tümörlerde lokal nüks açısından fark görülmediği bildirilmiştir.[25] Tümör çapının artması ile lokal nüksün arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda 2 cm'den büyük tümörlerde lokal nüksün 2-3 kat arttığını belirtirken diğer çalışmalarda 3 cm'nin üzerinde böyle bir artış olduğu belirtilmiştir.[27] Günümüzde tümör boyutu 3-4 cm'ye kadar MKT uygulanmaktadır. Büyük memelerde daha büyük çaptaki tümörler için de MKT uygulanabilir. Neoadjuvan tedavi sonrası 3 cm'ye inmiş tümörlerde MKT uygulanabilir. MKT yapılması için vasküler invazyonu olan hastalarda tümör çapı <2 cm ve 50 yaş üzeri hastalar daha uygundur.[27]

Birçok çalışma 45 yaşından daha genç hastalarda MKT sonrası yüksek lokal nüks oranlarının görüldüğünü, bunun da hastaların genel sağ kalımını etkilediğini göstermiştir.[28-30] Yapılan bir çalışmada, 35 yaşından genç hastalarda on yıllık takip sonunda lokal nüks oranı %28 olarak bildirilmiştir.[30] Benzer şekilde Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu (EORTC) Evre I ve II meme kanseri olan hastaların incelenmesinde; genç yaş ve MKT yi lokal nüks için bağımsız risk faktörleri olarak öne sürmüştür.[19] Evre II hastalığı olan genç hastalarda (≤35 yaş), en iyi lokal kontrolün mastektomi+radyoterapi ile sağlandığı gösterilmiştir.[31] Ancak, Evre I hastalığı olan hastalarda MKT ve mastektomi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Genç hastalarda görülen biyolojik olarak agresif hastalık (tümörün yüksek dereceli, lenfovasküler invazyonu olması, ER negatif ve yaygın intraduktal komponente sahip olması) yüksek nüksün sebebi olabilir.[32] Yapılan bir çalışmada gebelikle ilişkili meme kanserinde MKT ile tedavi edilen hastalarda lokal nüksün fazla olduğunu ve bunun sebebinin hastaların genç yaşta olmasından ve biyolojik olarak agresif seyirli tümör özelliklerinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir.[33]

Yaygın intraduktal komponent lokal nüks için bir diğer risk faktörüdür. Tümör boyutuna bakılmaksızın yaygın intraduktal komponent pozitif olan tümörlerde lokal nüks daha fazla görülmektedir. Yaygın intraduktal komponent içeren hastalarda 5 yıl sonunda nüks oranı %24 iken, içermeyen hastalarda bu oran %6'dır.[27] Yaş ve lokal nüks ilişkisinin irdelendiği çalışmalarda, genç hastalarda yaygın intraduktal komponent ve lenfovasküler invazyon varlığının daha sık görüldüğü ve bu yüzden cerrahi sınır negatifliğinin daha zor sağlanabildiği ve lokal nüks oranlarının bu yüzden yüksek bulunduğu bildirilmektedir.[18] Genç hastalarda geniş tümör eksizyonuna ek olarak sınır negatifliğinin mikroskopik olarak sağlanması ve tümör yatağına yapılan boost radyoterapi ile lokal nüks oranları azaltılabilmektedir. Bir başka çalışmada, genç yaş ve yaygın intraduktal komponent varlığının lokal nüks artışına neden olduğu bildirilmişdir.[18]

Yapılan çalışmalarda düşük BMI ile lokal nüksün arttığı gösterilmiştir.[34,35] Chen ve ark. premenopozal kadınlarda düşük BMI olanlarda yüksek estradiol olması ve düşük BMI olan kadınlarda tümör eksizyonu yaparken memelerin küçüklüğüne bağlı olarak yeterli cerrahi sınır sağlamanın zorluğundan dolayı nüks oranının artabileceği yorumunu yapmıştır.[34]

Van Ze ve arkadaşlarının duktal karsinoma insitu olan 173 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; ileri yaş hastalar, non komedo histoloji, düşük nükleer histolojik derece, negatif sınır ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulanan hastalarda lokal nüksün az görüldüğü gösterilmiştir. Radyoterapi uygulananlarda altı yıl sonunda lokal nüks %9.6 iken uygulanmayanlarda %20.7 bulunmuştur. Kırk yaş altındaki hastalarda lokal nüks %47.2 iken 40-49 yaş arasında %14, 50-70 yaş arası grupta ise %10 olarak hesaplanmıştır.[36]

Randomize çalışmalarda lokal nüksün radyoterapi ile yarıyarıya azaltılabileceği gösterilmiştir.[37-42] Standart radyoterapiye ilave boost radyoterapi lokal nüksü azaltmaktadır.[43-47] Kozmetik açıdan ve yara iyileşmesinde gecikme gibi negatif yönleri mevcuttur,[47,48] ayrıca postoperatif mamografik ve ultrasonografik bulguları da değiştirir.[48-50] Randomize çalışmalarda, 1-2 cm'lik tümörü olan, 55 yaş üzeri, aksiller lenf nodülü tutulumu olmayan, yaygın intraduktal komponent ve lenfovasküler invazyonun bulunmadığı hastalarda radyoterapinin yapılmayabileceği ileri sürülmesine rağmen bir çalışmada, düşük riskli grup olarak belirlenebilen hastalarda radyoterapi verilenlerde lokal nüks oranı %6, verilmeyen grupta ise %11 olarak bulunmuştur.[51] Tümör çapı 2 cm'nin altında, histolojik grade 1, aksillası negatif MKT yapılan hastalar, radyoterapi verilip verilmemesine göre randomize edilmişler ve 4 yıllık takip süresinde, radyoterapi verilen grupta aynı taraftaki lokal meme nüksü %5 iken, verilenlerde %2 bulunmuştur.[18] Özetle, erken evre meme kanserinde MKT yapılan her hasta grubunda radyoterapinin belirgin bir yararı olduğu görülmektedir ve her hasta grubuna önerilebilir. Lokal rekürrens oranı genelde yaşlı kadınlarda düşük olmasına rağmen yaşlı kadınlarda da radyoterapi kullanımı lokal nüks riskini azaltmaktadır.[52]

Yapılan çalışmalarda adjuvan kemoterapinin ve hormonoterapinin radyoterapiye eklenmesinin lokal nüks oranını anlamlı olarak düşürdüğü ancak radyoterapi uygulanmadan kemoterapi ve hormonoterapi ile tedavi edilen kadınlarda bu durumun söz konusu olmadığı ileri sürülmektedir.[53,54] Cerrahi sınırın yakın olduğu veya belirlenemediği hastalarda tamoksifen kullanımı ile lokal nüksün daha az görülebileceği bildirilmiştir.[55] ER pozitif, nod negatif hastalarda, 10 yıllık tamoksifen tedavisi ile lokal nüks oranları %14.7'den %4.3'e kadar azaltılmıştır. Bununla birlikte ER (-) hastalarda hormonoterapinin lokal nüks gelişiminde etkin olmadığı bildirilmiştir.[56] Tamoksifenin en uygun olabileceği düşünülen hasta grubunda bile RT'nin yerini dolduramayacağı saptanmıştır.[57,58]

Sonuç olarak bahsedilen risk faktörlerine sahip hastalarda MKT açısından seçici davranılmalı, MKT uygulanmış ise postoperatif lokal nüks açısından yakın takip edilmelidir. Özellikle risk grubundaki hastalar başta olmak üzere tüm hastalara radyoterapi önerilmeli ve gerekirse kemoterapi ve hormonoterapi eklenmelidir.

Lokal Nükste Tanı

Anamnez ve Fizik Muayene

Tıptaki teknolojik gelişmelere ve bazı hekimlerin anamnez ve fizik muayeneyi dikkatlice yapmadan tetkik istemesine karşın, anamnez ve fizik muayene kanser hastalarının takibinde de çok önemli bir yer teşkil eder. Yapılan çalışmalarda meme kanseri nükslerinin yaklaşık 2/3'ü anamnez ve fizik muayene ile tespit edilebilmektedir. MKT sonrasında fizik muayenede genellikle kitle etkisi olmadan sadece hafif bir kalınlaşma saptanır. Radyoterapinin tamamlanmasından 1-2 yıl sonra ortaya çıkan fizik muayene değişiklikleri şüpheli olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi veya radyasyon tedavisi sonrası ortaya çıkan kitle benzeri bölge ve fibrozis gibi fizik muayenede saptanan değişiklikleri lokal nüksden ayırt etmek bazen güç olabilir. Lokal nüks ile ilişkili bulguların, özellikle primer tümör infiltratif lobüler karsinom olduğu zaman ayırt edilmesi zordur. Bu lezyonların nüksü kitle olmadan biyopsi yerinde sadece minimal kalınlaşma ya da retraksiyon ile karşımıza çıkabilir.[1]

Hastanın yapılan kontrollerinde özellikle yeni ortaya çıkan semptomlar dikkatlice sorgulanmalıdır. Fizik muayenede meme ve göğüs duvarı yanında aksiller, servikal, supraklaviküler, infraklaviküler bölge her iki taraf lenf nodları muayene edilmelidir. Nükslerin çoğunluğu hastalar tarafından fark edilebildiğinden, hastalar kendi kendine muayene için teşvik edilmelidir.

Meme Görüntüleme Yöntemleri

MKT'den sonra mamografi rolü hem kontralateral meme taranması hem de tekrarlayan occult meme kanseri için yakın takip sağlar. Hastalardan tipik olarak radyasyon tedavisinin tamamlanmasından 6 ila 12 ay sonra ilk mamografi alınmalıdır. Işın tedavisi tamamlandıktan sonra gecikme iki amaca hizmet eder. Öncelikle, bu gecikme sonrası tedavi sonrası değişikliklerin stabilizasyonu için izin verir ve ikincisi daha iyi mamografi tolerasyonu sağlar. Işın tedavisi tamamlandıktan sonra ilk mamografi hasta için yeni baz mamografi olarak hizmet vermektedir. Bazal mamografi lokal nüksün ortaya çıkma ihtimalinin en az olduğu zaman alınır.

Ödem ve distorsiyon derecesi bir hastadan diğerine anlamlı şekilde değişebilir. Tedavi tamamlanmasından sonra baz mamografide bazı hastalar yapısal bozulma, yaygın ödem, trabeküler kalınlaşma gösterirken diğer hastalarda minimal mamografik değişiklikler olabilir. Bu tedavi sonrası değişiklikler maksimal yaklaşık 6 ay olmaya eğilimlidir, tekrarlayan hastalığın tanısında meme görüntüleme için bir problem oluşturabilir. Sonraki mamografik görüntülerde değişim istikrarlı kalır ama genellikle zaman içinde önemi azalır. Bu nedenle, sonraki mamografi herhangi bir yeni veya kötüleşmeye ait bulgular (yeni kalsifikasyonlar, yeni bir kitle, artan yapısal distorsiyon) dikkatle izlenmeli ve nüks açısından değerlendirilmelidir.[1]

MKT'den sonra genellikle rutin yıllık mamogram elde edilir. Literatürde ilk 3 yıl altı ayda bir mamogram önerilmekte ancak bu konuda prospektif kontrollü çalışma yoktur. Dijital mamografi lumpektomi ve radyasyon tedavisi sonrası hastaların taramasında faydalı bir rol oynayabilir. Dijital mamografinin bir diğer avantajı da tomosentez gibi diğer gelişmiş uygulamalar için bir platform olarak hizmet edebilir.[1]

Nüks kanser mamografik görünümü primer kanser görünümünden farklı olabilir. Burrell ve ark. MKT sonrası nüks eden 31 hastayı incelediğinde ilk hastalığında kitle ile müracaat eden hastaların %78'inin nüks için ilk bulgusunun yine kitle olduğu, malign kalsifikasyonlarla müracaat edenlerin %83'ünün yine malign mikrokalsifikasyon ile müracaat ettiğini saptadı. Başlangıçta mamografik olarak okkült olanların yine okkült kanser nüksü ile karşımıza çıktığını bildirmişlerdir.[59] Giess ve ark. meme kanseri nüksü olan 27 hastadan 26'sında tekrarlayan kanserin mamografik bulguları primer karsinom ile benzer bulundu.[60] Weinstein ve ark. yaptıkları çalışmada MKT sonrası nüks gelişen okkült orijinal meme kanseri olan 95 hastanın %77'sinde nükslerin mammografi ile saptandığını göstermişlerdir.[61]

Klinik olarak palpabl bulguların yanında yeni veya şüpheli mamografik kitlelerin değerlendirilmesi için meme ultrasonografisi, mamografi ve fizik muayeneyi tamamlayıcı bir araçtır. Sonografi mamografik veya palpabl kitlenin kistik solid ayrımında kullanılır. Özellikle MKT'den sonra mamografik değişiklikler nedeniyle mamografi sınırlı olabileceğinden ultrasonografi yararlı olabilir. Memede ele gelen kitlelerin değerlendirilmesinde prospektif ve retrospektif çalışmalarda kombine mamografi ve ultrasonografi negatif prediktif değeri çok yüksek olup bu oran yüzde yüzdür.[62,63] Ayrıca, lezyon sonografi ile görülebiliyorsa, ultrason rehberliğinde minimal invaziv core iğne biyopsisi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir.

Mamografi sınırlamaları dikkate alındığında, özellikle yoğun memelerde kanser tespitinde tarama için sonografiye ilgi artmıştır. Mamografinin aksine, meme yoğunluğu artıkça sonografik duyarlılık artar.[64,65] Tarama sonografi mammografik ve klinik olarak okkült olan kanserlerini algılayabilir, fakat yüksek yalancı pozitiflik oranı ve yüksek oranda girişimsel tavsiyeler ultrason taraması için negatif yönlerdir.[66] Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) skar dokusu ile nüks kanser ayırt edilme-

sinde ve radyoterapi ve kemoterapi alan hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır.[67] Ayrıca MKT sonrası okkült nüksün saptanmasında da faydalıdır. Lumpektomi sonrası bu alanda ortaya çıkan skar dokusunun minimal kontrast tutması veya hiç tutmaması beklenir. Erken dönemde, yanlış pozitif sonuçlar yağ nekrozu ve inflamatuar değişiklikler nedeniyle meydana gelebilir. Tedavi sonrası kontrast değişiklikler ilk 18 ay görülebilir.[68,69] Bununla birlikte, yanlış pozitif kotrastlanma 32 aya kadar rapor edilmiştir.[70] MRG problem çözmede yararlı olabilmesine rağmen, MKT sonrası hastaların tarama programı ile ilgili az sayıda yayınlanmış veri mevcuttur.[68,69] Amerikan Kanser Derneği Rehberi kadınlar için MKT sonrası rutin MR tarama önermemektedir.[71]

PET/PET-CT diğer tanı yöntemleriyle saptanamayan nükslerin saptanmasında faydalı olabilir, ayrıca izole metastatik lezyonları da saptamada faydalı olabilir.[72]

Lokal Nüks Tedavisi

MKT sonrası meme içi nükste standart tedavi mastektomidir. Bazı vakalarda tekrar MKT uygulanabilir fakat bunlarda nüks oranı fazladır. Nüks oranının bu artışının ise sağkalım üzerine etkisi açık değildir.[2] MKT sonrası lenfatik yayılım varsa cerrahi kontrendikedir. Radyoterapi daha önce yapılmamış tüm hastalara uygulanır. Erken nükste premenapozal ve daha önce adjuvan kemoterapi almayan hastalarda kemoterapi önerilir. Reseptör pozitif tümörlerde endokrin tedavi eklenir. Post menopozal, ER/PR pozitif hastalarda aromataz inhbitörü veya tamoksifen önerilir, kötü prognozda kemoterapi önerilir. Dörtbeş yıldan sonra ortaya çıkan geç nükslerde tedavi primer tümör gibi yapılır. Erken nüks, dermal invazyon varlığı ve premenapozal hastalarada 3 cm'den büyük nüks mevcutsa kemoterapi önerilir. Yaşlı, reseptör pozitif, postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörü veya tamoksifen kullanılabilir.[73] Lokal nüks tedavi edildikten sonra takip primer tümör gibidir.[72]

KAYNAKLAR

1. Solin LJ, Haris ER, Wenstein SP, DeMichele A, Tchou J. Loco-Regional Recurrence after Breast-Conservation Treatment or Mastectomy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Obsorne CK, eds. The Disease of the Breast. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins ; 2010. p.840-855
2. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent Breast Cancer: Treatment Strategies for Maintaining and Prolonging Good Quality of Life. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(6): 85-91.
3. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions.Ann Surg Oncol. 2009 Oct;16(10):2717-30. Epub 2009 Jul 17.
4. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Tanaka-Akashi S, Ohsumi S, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Cancer. 2006;106:35–41.
5. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. Breast Cancer Res. 2006;8:R44.
6. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. J Clin Oncol. 2001;19:2263–71.
7. Guiliano AE. Breast Disorders. In: Doherty GM ed. Surgery, Current Diagnosis&Teratment. 13 th ed. Mc Graw Hill; 2010. p:279-304.
8. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, Jacquemier J, Bautrant E, Conte M, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 May 1;47(2):305-12.
9. Recht A, Silver B, Schnitt S, Connolly J, Hellman S, Harris JR. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1271–1276.
10. Plastaras JP, Harris EE, Solin LJ. Paget's disease of the nipple as local recurrence after breast-conservation treatment for early-stage breast cancer. Clin Breast Cancer 2005;6:349–353.
11. Chaudary MA, Nagadowska M, Smith P, Gregory W, Fentiman IS. Local recurrence after breast conservation treatment: outcome following salvage mastectomy. Breast 1998;7:33–38.
12. Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP. Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. Cancer 1992;70:493–496.
13. Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. Cancer 1989;64:2217–2225.
14. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:255–261.
15. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJT, van de Velde CJ, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). Cancer 1999;85:437–446.
16. Vicini FA, Antonucci JV, Goldstein N, Wallace M, Kestin L, Krauss D, et al. The use of molecular assays to establish definitively the clonality of ipsilateral breast tumor recurrences and patterns of in-breast failure in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Cancer 2007;109:1264–1272.

17. Bollet MA, Servant N, Neuvial P, Decraene C, Lebigot I, Meyniel JP, et al. High-resolution mapping of DNA breakpoints to define true recurrences among ipsilateral breast cancers. J Natl Cancer Inst 2008;100:48–58.
18. Karanlık H, Özmen V, Asoğlu O, Abdullah İğci A, Keçer M, Tuzlalı S, et al. Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. Meme Sağlığı Dergisi 2006;2:89-95
19. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. Eur J Cancer. 2006 Feb;42(3):351-6. Epub 2005 Nov 28.
20. Mannell A. Breast-conserving therapy in breast cancer patients—a 12-year experience. S Afr J Surg. 2005;43:28–30.
21. Rubio IT, Marco V. The importance of surgical margins in conservative surgery for breast cancer. Cir Esp. 2006;79:3–9.
22. Kreike B, Hart AA, van de Velde T, Borger J, Peterse H, Rutgers E, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breast-conserving therapy at longterm follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:1014–21.
23. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrida S. Conservation approaches for the management of Stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. World J Surg 1994;18:70-75.
24. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, Anderson PR, Nicoloau N. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast conserving surgery and radiation. J Clin Oncol. 2002;20:4015-4021.
25. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of magrin status and systemic therapy on local recurrence. J Clin Oncol. 2000;18:1668-1675.
26. Law TT, Kwong A. Surgical margins in breast conservation therapy: how much should we excise? South Med J. 2009 Dec;102(12):1234-7.
27. Topuzlu C. Meme Koruyucu Cerrahi. Sayek İ, editör. Temel Cerrahi. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p: 959-965
28. Ives AD, Saunders CM, Semmens JB. The Western Australian gestational breast cancer project: A population-based study of the incidence, management and outcomes. Breast J. 2005, 14, 276–282
29. Coulombe G, Tyldesley S, Speers C, Paltiel C, Aquino-Parsons C, Bernstein V, et al. Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys 2007;67: 1282–1290.
30. Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJ, Leer JW. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: High incidence in young patients and association with poor survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40: 859–867.
31. Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, Outlaw ED, Allen PK, Oh JL, et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009, 72, 734–744.
32. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. J. Clin. Oncol. 1994, 12, 888–894.
33. Beriwal S, Rungruang B, Soran A, Thull D, Kelley JL, Bhargava R, et al. Comparison of Locoregional Recurrence with Mastectomy vs. Breast Conserving Surgery in Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC) Cancers 2009, 1, 12-20; 10.3390/cancers1010012
34. Marret H, Perrotin F, Bougnoux P, Descamps P, Hubert B, Lefranc T, et al. Low body mass index is an independent predictive factor of local recurrence after conservative treatment for breast cancer.Breast Cancer Res Treat. 2001 Mar;66(1):17-23.
35. Chen CH, Lo YF, Tsai HP, Shen SC, Chao TC, Chen MF, et al. Low body mass index is an independent risk factor of locoregional recurrence in women with breast cancer undergoing breast conserving therapy.Chang Gung Med J. 2009 Sep-Oct;32(5):553-62.
36. Van Zee KJ, Liberman L, Samli B, Tran KN, McCormick B, Petrek JA, et al. Long term follow-up of women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery: the effect of age. Cancer. 1999 Nov 1;86(9):1757-67.
37. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, Truong PT, Moccia P, Culp M, et al. Predictors of Local Recurrence in a Population-Based Cohort of Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast Conserving Surgery Alone. Ann Surg Oncol. 2010 Jul 20.
38. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:95–102.
39. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares FV, Leon PG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. Radiat Oncol. 2007;2:28.
40. Bijker N, Peterse JL, Fentiman IS, Julien JP, Hart AA, Avril A, et al. Effects of patient selection on the applicability of results from a randomised clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving therapy for DCIS. Br J Cancer. 2002;87: 615–20.
41. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. Semin Oncol. 2001;28: 400–18.
42. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arnesson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol. 2008;26:1247–52.
43. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametriser G, Menzel C, Glueck S, et al. Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. Breast Cancer. 2008;15:40–6.
44. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366:2087–106.

45. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametriser G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considerations. Int J Cancer. 2006;118:2882–7
46. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:1410–5.
47. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermanna B, Melchertb F, Wenza F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer—acute toxicity. Onkologie. 2006;29:77–82.
48. Wasser K, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Brade J, Teubner J, et al. Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer. Eur Radiol. 2007;17:1865–74.
49. Morgan DA, Robertson JF. Boost or not. J Clin Oncol. 2008;26:1013–4.
50. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol. 2007;25:3259–65.
51. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. J Clin Oncol 1999; 17:2326-2333.
52. Gazioğlu E. Memede lokal nüks. Çelik V, Aydoğan F, editörler. Meme kanseri uygulama klavuzu. 3. Baskı. İstanbul, 2008. P:309-319
53. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen reseptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst 1996;88:1529-1542.
54. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Wolmark N. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. J Natl Cancer Inst. 2004;96(24):1823-31.
55. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(4):979-85.
56- Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B- 23. J Clin Oncol. 2001;19(4):931-42.
57. Wolmark N, Dignam J, Margolese R, Wickerham DL, Fisher B. The role of radiotherapy and tamoxifen in the management of node-negative invasive breast cancer-1.0 cm treated with lumpectomy: Preliminary results of NSABPprotocol B-21. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:70a.
58. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham DL, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001; 30:62-6.
59. Burrell HC, Sibbering DM, Evans AJ, Nottingham Breast Team. Do mammographic features of locally recurrent breast cancer mimic those of the original tumor? Breast 1996;5:233–236.
60. Giess CS, Keating DM, Osborne MP, Rosenblatt R. Local tumor recurrence following breast-conserving therapy: correlation of histopathologic findings with detection method and mammographic findings. Radiology 1999;212:829–835.
61. Weinstein SP, Orel SG, Pinnamaneni P, Tchou J, Czerniecki B, Boraas M, et al. Mammographic appearance of recurrent breast cancer after breast conservation therapy. Acad Radiol 2008; 15:240–244.
62. Moy L, Slanetz PJ, Moore R, Satija S, Yeh ED, McCarthy KA, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. Radiology 2002;225:176–181.
63. Soo MS, Rosen EL, Baker JA, Vo TT, Boyd BA. Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. AJR Am J Roentgenol 2001;177:1167–1170.
64. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002; 225:165–175.
65. Leconte I, Feger C, Galant C, Berliere M, Berg BV, D'Hoore W, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. AJR Am J Roentgenol 2003;180:1675–1679.
66. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. Radiology 2001;221:641–649.
67. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. Br J Cancer. 2008;98:289–93.
68. Lewis-Jones HG, Whitehouse GH, Leinster SJ. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrent breast carcinoma. Clin Radiol 1991; 43:197–204.
69. Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG, Lesnik A, Contesso G, Sarrazin D, et al. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. Radiology 1993;188:473–478.
70. Solomon B, Orel SG, Reynolds C, Schnall M. Delayed development of enhancement in fat necrosis after breast conservation therapy: a potential pitfall of MR imaging of the breast. AJR Am J Roentgenol 1998;170:966–968.
71. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57:75–89.
72. Cardoso F, Castiglione. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2009 Ann Oncol 10.1093/annonc/mdp115
73. Meme Konsensus Bildirisi, 2006

60.2 Mastektomi Sonrası Lokal Nüks

Mastektomi sonrası lokoregional nüksler (LRN) ; meme kanseri tedavisi için endişe verici bir durumdur. Özellikle uzak metastaz ve hastalığa bağlı ölümler açısından bağımsız bir risk faktörüdür.[1] 1990'lı yılların başlarından itibaren meme kanserinin erken teşhis ve adjuvan tedavisinde sağlanan gelişmeler meme kanserine bağlı mortaliteyi oldukça azaltmasına rağmen, meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sıradaki yerini korumaktadır. Mortalitenin en sık sebebi ise meme kanserli hastalarda gözlenen nükslerdir. Prognostik faktörlere bağlı olarak, lenf nodu negatif hastalarda %30, lenf nodu pozitif hastalarda ise %70'lere ulaşan oranlarda nüks gözlenebileceği bildirilmiştir.[2] Geç dönemlerde ortaya çıkabilen lokal nüksler; mastektomi sonrası kalan rezidü meme dokusundan gelişen yeni bir primer tümör olabileceği gibi, gerçek bir nüks olarak da karşımıza çıkabilir.[3] Nükslerin yaklaşık %10-20'sini izole LRN oluştururken, %60-70'lik kısmını ise en az bir anatomik yapı veya multipl lokalizasyonlarda yerleşen uzak metastazlar oluşturur. Nüks riski ilk 2-3 yıl içerisinde en yüksek iken zamanla azalır, fakat asla sıfırlanmaz. Nüks hastalığın lokalizasyon ve görülme sıklığı; başlangıç tümör evresi, önceki tedavi, tümör biyolojisi ve nüks tanısının ortaya konmasına bağlıdır.[4]

Mastektomi sonrası LRN oranları literatürde %5–40 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Çalışmalarda bildirilen yüksek nüks oranlarının (>%10-20) ise; genellikle aksiler örneklemenin yetersizliği, yetersiz cerrahi girişim ve yetersiz sistemik tedaviye bağlı olduğu bildirilmiştir.[5]

Mastektomi sonrası ortaya çıkan LRN sıklıkla insizyon skarı çevresinde yada cilt altında göğüs duvarında yerleşmiş bir veya daha fazla asemptomatik palbapl kitle ile karşımıza çıkar. Göğüs duvarında yerleşen nüksler, LRN'lerin yaklaşık %40-60'ını oluşturur. Mastektomi uygulanmış LRN'lü hastaların %30-40'ında da aksiller, supraklavikular ve internal mamarian lenf nodlarında regional nüks gözlenir. Regional nükslerde ise %11-35 ile en sık tutulan bölge supraklavikular bölgedir.[3]

M.D. Anderson Cancer Center serilerinde; 2 mm'den daha fazla ekstrakapsüler yayılım, tümör çapı >4 cm, pozitif veya yakın cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon veya cilt, meme başı ve pektoral kas tutulumunun izole LRN ile ilişkili olduğu ve bu grup hastalarda LRN oranlarının %25'in üzerinde olduğu bildirilmiştir.[6] Mastektomi ile tedavi edilmiş olgularda LRN gelişimi ile ilgili olarak en sık belirtilen risk faktörleri ise; histolojik evre ve yaygın aksiller lenf nod tutulumudur (özellikle 10 ve üzeri lenf nod pozitifliği).[1]

Rezeksiyon sınırı uzun zamandan beri LRN oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Rezeksiyon sınırının 1 cm ve üzeri olduğu vakalarda LRN gelişim riski etkilenmez. Ancak bu sınır 1-10 mm arasında olduğunda LRN riski artabilir. Eğer bu grup hastalarda 2 mm ve üzeri bir rezeksiyon sınırı cut-off değeri olarak ele alınırsa, LRN gelişimi ve cerrahi sınır arasında iyi bir ilişkinin olduğu görülecektir.[7] Smitt ve ark.[8] yaptıkları çalışmada cerrahi sınırın yakın olduğu hastalarda (<2 mm) LRN oranının %22 olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle cerrahi sınırların intraoperatif frozen-section ile incelenerek negatif cerrahi sınırların sağlanması LRN riskinin azaltılması açısından önemlidir.[7]

Mastektomi teknikleri LRN riski açısından karşılaştırıldığında radikal mastektomi ve modifiye radikal mastektomi arasında bir farklılık saptanmamıştır.9 Ayrıca mastektomi sonrası rekonstrüksiyon uygulanan hastalar ile uygulanmayanlar karşılaştırıldığında da LRN ve yaşam süresi açısından benzer bulunmuştur.[3]

Tümör yerleşim yerinin de LRN gelişiminde bir risk faktörü olduğu ve iç kadranlarda yerleşen lezyonlarda nüksün daha fazla görüldüğü öne sürülmüştür. Özellikle alt iç kadranlarda yerleşen tümörlerin lenfatik drenajının parasternal ve internal mamarian lenf nodlarına doğru olmasının LRN riskini artırdığı bildirilmiştir.[9]

Modifiye radikal mastektomi ve sistemik tedavi uygulanan 1–3 adet lenf nodu tutulumu olan evre II meme kanserlerinin tedavisinde radyoterapinin standart kullanımı konusunda fikir birliği mevcut değildir. Bazıları LRN 'in önlenmesi amacıyla kullanımını önerirken, diğerleri bu grup hastalarda düşük LRN oranları ve potansiyel toksiteleri nedeniyle kullanılmaması gerektiğini savunmaktadırlar.[10] Ayrıca küçük tümörü olan ve 1-3 adet lenf nodu tutulumu olan hastalarda mastektomi + kemoterapi uygulanmasının LRN riskini belirgin olarak azalttığının bildirilmesi, bu hastalarda postmastektomi radyoterapi (PMRT) uygulanmasını daha karmaşık hale getirmektedir.[11] Bununla birlikte DBCSG'nin (Danish Breast Cancer Study Group) 82b ve 82c çalışmasında; 1-3 adet lenf nod tululumu olan veya yüksek riskli nod negatif pre ve postmenopozal kadınlarda PMRT'nin LRN'yi azalttığı ve hayatta kalış süresini artırdığı bildirilmiştir.[12] Günümüzde; bir başka çalışmada ise PMRT ileri evre tümörlerde (tümör çapı 5 cm ve üzeri, tümör cilt, pektoral kas ve göğüs duvarına invaze) ve 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumunun pozitif olduğu kadınlarda kullanımı önerilmiştir. Aynı çalışmada tümör çapının 5 cm'den daha küçük olduğu ve lenf nodu negatif hastalarda kullanımı ise önerilmemektedir.[13]

PMRT'nin LRN riskini azalttığı ve seçilmiş hastalarda meme kanserine spesifik ve total sağ kalım sürelerini de düzelttiği bildirilmiştir.[10] Ancak PMRT sonrası meme kanseri ile ilişkili olmayan nedenlere bağlı ölümlerde artış izlenmiştir.[12,14] Özellikle radyoterapiye sekonder geç dö-

nem kardiyak mortalite de bu artışın önde gelen sebeplerindendir.[15]

EBCTCG'nin (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) yaptığı bir çalışmada; lenf nod pozitif hastalarda 10 yıllık izole LRN oranı PMRT alanlarda %9 oranında gözlenirken, bu oran almayanlarda %24 olarak bulunmuş ve PMRT'nin LRN riskini azalttığı bildirilmiştir. Bu azalmaya rağmen 20 yıllık total sağ kalım süreleri ise RT alan ve almayan grupta benzer bulunmuştur (%37.1 – 35.9).[10] Bir başka çalışmada; lenf nodu pozitif meme kanserli premenopozal kadınlardan bir gruba mastektomi + radyoterapi, diğer gruba ise mastektomi + kemoterapi uygulanmış, radyoterapi uygulanan grupta 10 yıllık LRN oranlarının (%13-%28) ve 10 yıllık hayatta kalış süresinin (%64-%54) daha iyi olduğu gözlenmiştir.[16] DBCSG 82b çalışmasında premenopozal kadınlardan PMRT'ye ek olarak adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda LRN ve 10 yıllık sağ kalım süresinde olumlu değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca DBCSG 82c çalışmasında ise postmenopozal kadınlarda PMRT'ye ek olarak tamoksifen verilmiş ve benzer şekilde LRN oranlarının azaldığı ve 10 yıllık sağ kalım süresinde arttığı kaydedilmiştir.[15]

PMRT'nin kısa dönem yan etkileri olan yorgunluk ve ciltte kızarıklık genellikle doz bağımlı olup, tolere edilebilir. Uzun dönem yan etkileri ise nadir olmakla beraber; lenfödem, kardiyak ve pulmoner toksite, brakiyal pleksopati, kot fraktürleri ve sekonder tümörlerdir.[13]

Mastektomi sonrası LRN azaltılması için önerilen tedavi; cerrahi ve radyoterapinin kombine kullanımıdır. Mikrometastazlardan kaynaklanan nükslerin önlenmesi için kemoterapi veya hormonal tedavi gibi adjuvan tedavi yöntemlerinin kullanımı önerilmektedir.[17]

Eski çalışmalarda modifiye radikal mastektomi (MRM) sonrası 10 yıllık LRN oranları yaklaşık olarak %12-%27 arasında bildirilmiştir.[17] DBCG 82b ve 82c çalışmalarında15 yıllık LRN oranı %27 olarak bulunmuştur.[18]

Genç yaş, büyük tümör, multipl tümör, pozitif cerrahi sınır, aksiler lenf nodu tutulumu, ekstranodal yayılım, yaygın duktal karsinoma-insitu ve artmış nukleer atipi varlığı LRN için risk faktörleri olarak bildirilmiştir.[9,17] Ancak mastektomi yapılmış hastalarda yaş ve LRN gelişimi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda; hasta yaşının genç olması ve LRN gelişimi açısından bir farklılık saptanmamıştır.[1,19] Ayrıca HER2 pozitifliği ve düşük östrojen reseptör (ER) pozitifliği de LRN riskini artıran diğer faktörler olarak tanımlanmıştır.[20]

Durna ve ark.[21] tarafından yapılan bir çalışmada; meme kanseri teşhisinden sonra hormonoterapi alan kadınlarda LRN'in almayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Meme kanserinin başlangıç tedavisinde aksiller radyoterapinin faydalı olduğu, aksiller diseksiyon veya aksiller radyoterapi uygulanan vakalarda LRN oranları %1–2 iken, uygulanmayanlarda bu oranın %20'ler civarında olduğu bildirilmiştir. Ayrıca primer veya gecikmiş aksiller diseksiyon veya radyoterapi uygulanan olgular arasında sağ kalım süreleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.[11] Bir başka çalışmada da; Level I/II aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda aksiller nüks oranın %5'in altında olduğu ve bu nedenle aksiller diseksiyon sonrası aksillaya rutin radyoterapi uygulanmaması gerektiği belirtilmiştir.[15] LRN gelişim riski ve aksiller örnekleme sırasında tespit edilen lenf nodu tutulum miktarları arasında güçlü bir ilişki mevcut olup, LRN açısından aksiller lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik belirteçtir.[9]

Scepanovic ve ark.[11] tarafından yapılan çalışmada; MRM sonrası uygulanan adjuvan kemoterapiye ek olarak radyoterapi uygulanmasının LRN oranlarını azalttığı ve hayatta kalış süresini düzelttiği bildirilmiştir.

Tümörü 1 cm olan lenf nodu pozitif hastaların tamamında adjuvan sistemik tedavinin uygulanması önerilmektedir. Tamoksifen kullanımı ise östrojen reseptörü (ER) pozitif olan birçok hastada önerilmektedir. Bazı hastalarda tamoksifen kullanımı LRN riskini %50 oranında azaltmaktadır.[5] NSABP B23 çalışmasında tamoksifenin ER (-) hastalarda etkinliği değerlendirilmiş ve LRN üzerine herhangi bir etkinliğinin olmadığı görülmüştür.[22]

Lokal Nükste Tanı

Mastektomi sonrası nüksler özellikle göğüs duvarı ve cildi tuttuğundan fizik muayene hastalığın teşhisinde önemlidir. Ancak fizik muayene ile bütün regional lenf nodlarının, derin yumuşak dokularının ve postoperatif skar dokusunun tamamen değerlendirilmesi mümkün değildir.[23] Klinik şüphe mutlaka kan testleri, radyolojik ve sintigrafik incelemelerle teyit edilmelidir. Ayrıca şüpheli lezyonlarda histopatolojik inceleme yapılarak hem tanı, hem de hormonal reseptör ve HER2 durumu gibi biyolojik parametreler ortaya konularak tedavi yönlendirilmelidir.[2] Özellikle hormonal reseptör durumu, lezyonun primer yada lokal nüks olduğu konusunda fikir verebilir. Yapılan biyopsiler sonrası hastaların yaklaşık %75-85'inde östrojen reseptör durumunun aynı olduğu görülmüş ve nüks lehine yorumlanmıştır.[3]

Görüntüleme Yöntemleri

Mamografinin özellikle mastektomi uygulanmış hastalarda uygulanması teknik olarak zordur. Ayrıca erken LRN'lü hastaların tespitinde de uygun değildir. Ultrasonografi ise; klinik olarak şüpheli lezyonların ve postoperatif radyoterapiye bağlı değişikliklerin değerlendirilmesinde oldukça yararlı bir tetkiktir. Ancak özellikle yağ nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu gibi postoperatif değişikliklere bağlı yanlış pozitif sonuçların gözlenebilmesi ve kişi bağımlı bir tetkik olması tekniğin dezavantajları olarak

sıralanmıştır.[23] Toraks BT; göğüs duvarı, cilt, subkutan yağlı doku ve pektoral kasa yerleşmiş LRN'lerin ortaya konulması, uzak metastazların değerlendirilmesi, postoperatif ve radyoterapi sonrası değişikliklerin izlenmesi açısından oldukça yararlı bir yöntemdir. MRI ise; özellikle postoperatif dönemde fibrozisin nüksten ayırt edilmesinde faydalıdır.[3] PET/PET-CT nüksün gösterilmesinde oldukça yararlı bir tetkiktir. Bu sayede özellikle izole LRN vakalarında daha agresif multidisipliner yaklaşımların gereksiz olarak uygulanmasına engel olabilir.[2]

Lokal Nüks Tedavisi

Tedavide asıl amaç; eğer mümkün ise küratif olarak lezyonun çıkarılması, eğer bu mümkün değilse palyasyonun sağlanarak hayat kalitesinin ve sağ kalım süresinin artırılmasıdır.[2,5] LRN tedavisi cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi başta olmak üzere geniş bir yelpazeyi kapsar.[5] Göğüs duvarı ve aksillada gözlenen nüksler uzak metastaz yoksa küratif olarak tedavi edilebilir.[11] Göğüs duvarı ve aksiller bölgede ortaya çıkan nüksler operabl ise, mümkünse negatif cerrahi sınır sağlanarak total olarak çıkarılmalıdır.[4] Mastektomi sonrası ortaya çıkan LRN'lerin sadece lokal eksizyonu, hastalığın %60-75 oranında yeniden nüks ile sonuçlanmasına neden olur. Bu nedenle; lezyonun cilt ve derin yumuşak dokular ve tutulan göğüs duvarıyla beraber parsiyel veya tamamıyla çıkarılmasıyla yapılacak geniş eksizyonların nüksü azaltacağı ve sağ kalım süresini artıracağı ve seçilmiş vakalarda uygulanabileceği bildirilmiştir. Göğüs duvarı ve regional lenf nodlarına radyoterapi uygulanması; hastalığın lokal kontrolü için en iyi tedavi seçeneklerinden biridir. Tedavi esnasında nüksün çapı ve uygulanacak radyasyon dozu, radyoterapinin lokal kontrole etkisini belirleyen en önemli faktördür. Dört cm ve üzeri tümöral kitleye sahip LRN'li hastalardan 60 Gy ve üzeri dozda radyoterapi uygulananlarda %57, 60 Gy altında doz uygulananlarda %15 oranında lokal kontrolün sağlandığı bildirilmiştir.[3] Başlangıç tedavisinde radyoterapi almamış hastalarda nüks tümörün rezeksiyonu sonrası radyoterapi uygulanabilir. Daha önce radyoterapi uygulanmış hasta grupları ise yalnızca cerrahi ile tedavi edilmelidir.[11]

Endokrin ajanlar; hastanın güvenlik profili, ek hastalıkları ve tümör biyolojisi göz önüne alınarak bir tedavi alternatifi olarak kullanılabilir. Daha önce tamoksifen tedavisi almamış veya 12 aydan daha uzun süre kullanmamış premenopozal hastalarda tamoksifen ve over ablasyon tedavisinin kombine kullanımı önerilebilir. Bunun dışında kalan premenopozal hastalarda üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin (anastrozole, letrozol, exemestane) kullanımı önerilebilir. Benzer şekilde daha önce üçüncü kuşak aromataz inhibitörü kullanmamış postmenopazal hastalarda; bu grup ilaçların tamoksifen'e oranla sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Ancak tamoksifen hala ilk basamak tedavi seçeneği olarak önemini korumaktadır. HER2 pozitif hastalarda kemoterapi ile birlikte veya yalnız başına trastuzumab kullanılabilir. Bu hastalarda mutlak kardiyak açıdan monitorize edilmelidirler.[2]

Uzak metastazın mevcut olmadığı; R_0 rezeksiyon yapılan LRN'li hastalarda antihormonal tedavinin total yaşam süresini değiştirmeksizin, hastalıksız sağ kalım süresini uzattığı bildirilmiştir. Bu hastalarda kemoterapi veya trastuzumab tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışmalarda mevcut olmadığından önerilmemektedir. Bunun tek istisnası ise; HER2 pozitif hastalardan daha önce anti-HER2 tedavi (trastuzumab veya lapatinip) almayan hastalardır. R1 rezeksiyon yapılabilen ve cilt, lenf nodu gibi başka alanların tutulduğu hastalarda kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi, radyoterapi ve kombinasyonları gibi tedavi seçenekleri önerilebilir. Uzak metastaz olan hastalarda da palyasyon için çeşitli tedaviler denenebilir.[4]

Lokal Nükslerde Takip

LRN'li hastalar tıpkı primer meme kanserli hastalar gibi takip edilmelidir.[2] Çok agresif lokal tedavilere rağmen mastektomi sonrası LRN gelişen bir çok hastada uzak metastaz gelişmektedir.[3] Hastalar ortalama 2–3 ayda bir kontrole çağrılmalı, endokrin tedavi ve kemoterapi alanlarda her kür veya iki kürde bir takip edilmelidir.[2] Kim ve ark.[23] yaptığı çalışmada hastaların ilk 5 yıl 3–12 ay aralarla takip edilmesi önerilmiştir. Takip sırasında hastanın subjektif şikâyetleri dinlenmeli, ayrıntılı fizik muayene, kan tetkikleri ve normal olmayan radyolojik bulguların değerlendirilmesine yönelik kontrol radyolojik tetkikler yapılmalıdır. Serum tümör belirteçlerinin (CA 15-3) takip edilmesi faydalı, ancak tek başına yeterli değildir. PET/PET-CT'nin rolü ise hala incelenmektedir.[2]

Altı yıllık takip sonunda; hastaların 1/3'ünde LRN tespit edildiği anda uzak metastaz mevcut olduğu ve 1/3'ünde uzak metastaz geliştiği, ancak hastaların 1/3'ünde hastalıksız sağ kalımın sağlandığı görülmüştür.[5]

KAYNAKLAR

1. DeBock GH, Vander- Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Van de Velde J. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: Long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. European Journal of Cancer 2006;42:351–6.
2. Cardoso F. Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2009;20:iv15–8.
3. Solin LJ, Haris ER, Weinstein SP, DeMichele A, Tchou J. Local Regional Recurrence after breast conservation treatment or mastectomy In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. The dissease of breast. 4th ed. Lipppincott Williams & Wilkins; 2010. p.840-55.

4. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent Breast Cancer. Dtsch Arztebl Int 2010; 107:85–9.
5. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional Recurrence after Mastectomy: Incidence and Outcomes. J Am Coll Surg 2006;203:469-74.
6. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy:implications for postoperative irradiation. J Clin Oncol 2000;18:2817-27.
7. Chen CH, Lo YF, Tsai HP, Shen SC, Chao TC, Chen MF, et al. Low Body Mass Index is An Independent Risk Factor of Locoregional Recurrence in Women with Breast Cancer Undergoing Breast Conserving Therapy. Chang Gung Med J 2009;32:553-61
8. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57:979-85.
9. Yiğitler C, Güleç B, Yiğit T, Kozak O, Uzar AH. Isolated locoregıonal recurrence in patients wıth postmastectomy adjuvant therapy for breast cancer. Meme Sağlığı Dergisi 2010;6:53-61
10. Buchholz TA, Strom EA, Perkıns GH, Mcneese MD. Controversies Regarding the Use of Radiation After Mastectomy in Breast Cancer. The Oncologist 2002;7:539-46.
11. Scepanovic D, Bajıc N, Babıc J. Postmastectomy radiotherapy and locoregional recurrence rate in high-risk breast cancer patients. Arch Oncol 2004;12:39-43.
12. Karlsson P, Cole BF, Price KN, Coates AS, Gertsch MC, Gusterson BA, et al. The Role of the Number of Uninvolved Lymph Nodes in Predicting Locoregional Recurrence in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007:25:2019-26.
13. Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M. Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Locoregional postmastectomy radiotherapy. CMAJ 2004;170:1263-73
14. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. J Clin Oncol 1994;12:447-53.
15. Varela MV, Chin YS, Makris A. Current indications for post-mastectomy radiation. International Seminars in Surgical Oncology 2009;6:5
16. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997;337:956-62.
17. Kheradmand AA, Ranjbarnovin N, Khazaeipour Z. Postmastectomy locoregional recurrence and recurrence-free survival in breast cancer patients. World Journal of Surgical Oncology 2010, 8:30
18. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials**.** Radiother Oncol 2007;82:247-53.
19. Karanlık H, Özmen V, Asoğlu O, İğci A, Keçer M, Tuzlalı S, et al. Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. Meme Sağlığı Dergisi 2006;2:89-95
20. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thürlimann B, et al. BIG 1-98. Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group: Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol 2007;18:859-67.
21. Durna EM, Wren BG, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden JA. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality**.** Med J Aust 2002:177:347-51.
22. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B- 23. J Clin Oncol. 2001;19:931-42.
23. Kim HJ, Kwak JY, Choo JW, Bae JH, Shin KM, Lee HJ, et al. Impact of US Surveillance on detection of clinically occult locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer. Ann Surgery Oncol 2010 (doi: 10.1245/s10434-010-1087-z)

Kısım XV

Metastatik Meme Kanseri

Bölüm 61
Metastatik Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Bölüm 62
Metastatik Meme Kanserinde Radyoterapi

Bölüm 63
Metastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Bölüm 61 Metastatik Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Dr. Atilla Soran, Dr. Ayfer Kamalı Polat, Dr. Ferhan Sayit

Ülkelerarası farklılık göstermekle birlikte, meme kanseri tanısı alan hastaların %3-10'unun tanı anında uzak metastazları vardır.[1,2] 2007 yılında A.B.D.'de SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) verilerine göre, 180 binden fazla yeni invaziv meme kanseri olgusunun, yaklaşık 11.000'i evre IV meme kanseri tanısı almıştır.[3] Metastatik hastalık soliter lezyon, tek organ tutulumu olabileceği gibi diffüz veya multiple organ tutulumu şeklinde farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Metastatik meme kanseri (MMK) olan hastaların çoğunda kür şansı olmadığından hasta için en iyi palyasyonu sağlayacak, hayat kalitesini ve sağkalımı arttıracak tedavi yaklaşımı benimsenmekte olup genel yaklaşım sistemik tedaviler şeklindedir. MMK'de cerrahi tedavi primer tümöre yönelik uygulanan cerrahi ve uzak metastazlara uygulanan olmak üzere iki başlık altında değerlendirebilir.

METASTATİK MEME KANSERİNDE PRİMER TÜMÖRE UYGULANAN CERRAHİ TEDAVİ

Primer tümöre yönelik cerrahi tedavi çoğu zaman kanama, ülserasyon, enfeksiyon gibi komplikasyonlara karşı ve sadece palyatif amaçla uygulanmakta olup "*tuvalet mastektomi*" olarak adlandırılmaktadır.[4,5] Tedavi seçiminde daha önce uygulanan tedaviler ve elde edilen cevap, hastalıksız sağkalım, endokrin duyarlılık, HER2/neu gen amplifikasyon durumu, tümör yükü (metastazın sayısı ve yerleşimi), menapozal durum, yaş, hastanın performansı, sosyoekonomik ve psikolojik durumu ve tedavi tercihleri göz önünde bulundurulması gereken noktalardır.[6] MMK'li hastalar içinde bugün alt grup olarak, tek veya az sayıda ve genelde tek organ tutulumu olan hastaları tanımlamada "oligometastatik" hastalık terimi kullanılmaya başlanmıştır. Bu grup hasta "potansiyel kür şansı olan evre IV hastalar" olarak ifade edilmektedir ve MMK'li hastaların %1-10'unun bu grupta olduğu düşünülmektedir.[7]

MMK'de genel eğilim, cerrahi girişimlerin kür sağlamayacağı ve hastanın sağkalımı üzerinde olumlu bir katkı getirmeyeceği, hatta tümör progresyonunu artırabileceği şeklindeydi. Hayvan deneyleri hariç klinik çalışma olmamasına rağmen "primer tümöre yönelik cerrahi uygulanmamalı" paradigması benimsenmişti.[8,9] MMK tanısı alan hastaların bir çoğunun genel durumunun bozuk olması, genel anestezi için çoğu zaman riskli kabul edilmeleri ve primer tümör yükünün daha agresiv cerrahi gerektirmesi bu hastalarda cerrahi girişimlerin hasta ve hekim tarafınca çoğu kez sadece semptomatik olgularda ve palyatif amaçla tercih edilmesine yol açmıştır.

Günümüzde tarama amaçlı mamografinin yaygın olarak kullanımı ve diğer görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde meme kanseri ve metastazları erken evrelerde yakalanmaktadır. Tanı evresindeki bu olumlu gelişmeler yanında modern sistemik tedavilerin gelişmesi metastatik meme kanserli hastalarda daha uzun sağkalım beklentilerini beraberinde getirmiştir.[10-19] Evre IV meme kanserli hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi, tanı anından itibaren 12 ile 42 ay arasındadır[20,21] ve mortalite oranında her yıl %1-%2 azalma (düzelme) kaydedilmektedir.[1,7] Retrospektif çalışmaların çoğunda evre IV meme kanseri tanısı alıp primer tümöre cerrahi uygulanmış olan hastalarda sağkalım avantajı gösterilmiş ve median sağkalım oranları 17.6-79 ay, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %35-80 ve %26-60 olarak bildirilmiştir.[4,20-32] Bu umut verici sonuçlar evre IV hastalarda primer tümöre yönelik girişimlerin önemini gündeme getirmiştir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2010 kılavuzunda MMK'de primer tedavide sistemik tedavi önerilmektedir. MMK'de cerrahi tedavi ile ilgili mevcut retrospektif çalışmalarda bahsedilmekte olan sağkalım avantajına bu kılavuzda da dikkat çekilmekte, ancak hasta seçimlerindeki yanılgı nedeniyle randomize klinik çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır.[33] *European Society for Medical Oncology (ESMO)* kılavuzunda ise meme kanserinde sınırlı metastatik hastalıkta cerrahi veya radyoterapinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir.[6]

Bugünkü bilgilerimize göre, toplam tümör yükünün prognoz ve sağkalımla direkt ilişkili olduğu ve primer tümörün rezeksiyonunun multimodal tedavi etkinliğindeki

önemi MMK'de primer tümöre cerrahi uygulanmasını desteklemektedir.[7,13,16,17,26] Yayınlanmış çalışmalarda sistemik dolaşımdaki tümör hücrelerinin tedavi öncesi seviyesinin sağkalımı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu ve bu seviyenin sistemik tedavi öncesi cerrahi ile azaltıldığı hastalarda prognozun daha iyi olacağı öne sürülmektedir.[4,20-29,34,35] MMK'de primer tümöre cerrahi uygulanmasının sağkalıma etkisini karşılaştıran çalışmaların sonuçları Tablo 61-1'de özetlenmiştir.

Khan ve ark.'nın 2002 yılında primer tümöre uygulanan cerrahinin muhtemel etkilerini araştırdıkları retrospektif çalışmada, 16023 hastanın %57.2'inde primer tümöre cerrahi girişim uygulanmış (%38 parsiyel mastektomi, %61.7 total mastektomi), 3 yıllık sağkalım oranı cerrahi sınır negatifliği gözetilmediğinde %26, cerrahi sınır negatif olan hastalarda ise %35 olarak saptanmıştır.[39] Median sağkalım süresi cerrahi uygulanmayan hastalarda 19.3 ay, parsiyel mastektomi uygulanan hastalarda 26.9 ay, total mastektomi uygulanan hastalarda ise 31.9 ay olarak bulunmuştur. Cerrahi uygulanmayan grup ile karşılaştırıldığında parsiyel mastektomi uygulanan grupta %12 ve total mastektomi uygulanan grupta %26 oranında 3 yıllık sağkalımın arttığı tespit edilmiştir [Hazard ratio (HR): 0.61 (0.58-0.65)].[20]

MMK'de primer tümöre uygulanan cerrahiyi değerlendiren Babiera ve ark.'na ait bir başka çalışmada cerrahi uygulanmış hastaların daha genç, daha az lenf nodu tutulumlu, metastatik tutulum bölgesi daha az, daha fazla HER2/neu gen amplifikasyonu gösteren, ilk tedavi olarak kemoterapi alanlardan oluştuğunu saptamışlardır. Toplam sağkalım oranları incelendiğinde cerrahi uygulanan hastalarda belirgin bir uzama sağlanırken [HR: 0.5], birden fazla metastatik tutulum olan hastalarda [HR: 2.43] ve HER2/neu pozitifliğinde [HR:2.52] sağkalımın olumsuz etkilendiği saptanmıştır. Cerrahi uygulamanın toplam sağkalımı ve daha belirgin olarak metastatik ilerleme olmadan sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir.[24]

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü SEER kayıtlarındaki 1988-2003 yılları arasında tanı almış 9734 evre IV meme kanseri hastasının tedavilerinde, cerrahinin sağkalım üzerine etkileri retrospektif çalışmada incelenmiştir. Cerrahi uygulanan hastaların daha genç, daha erken yıllarda tanı alan kadınlar olduğu, bu hastaların genellikle 5 cm'den küçük tümör çapına sahip, daha fazla ER ve PR pozitif hastalar olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın bittiği tarihte, cerrahi uygulanan hastaların %24'ü hayatta iken, cerrahi uygulanmayan hastaların sadece %16'sının hayatta olduğu bildirilmiştir.[25]

Tablo 61-1: Tanı Anında Metastatik Olan Meme Kanserli Hastalarda Cerrahi Sonrası Sağkalım Oranları

Çalışma	Cerrahi	Yaş§	Metastaz Sayısı: HR†	Cerrahi + Sistemik Tedavi HR	Metastaz Tipi HR	Sağkalım Ortalama§ (ay) Cerrahi vs ST	Sağkalım Cerrahi vs ST HR
Khan[20] 2002 (n: 16023)	%57.2	62.5	1.25-1.52	ST (+): 0.72-0.61	V/Y: 0.74 V: %52.7 YD+K:%61.7	Cerrahi vs ST C (-):19.3 PM, CS (-):26.9 TM, CS (-):31.9 PM, CS (+):17.6 TM, CS (+):20.0	0.61 (0.58-0.65)
Rapiti[23] 2006 (n: 300)	%42	67.4 vs 71.6*	1.5-1.9	ST (-): 1.2-2.6	V: 1.7 YD: 0.8 K: 0.9	CS (-) *	0.6 (0.4-1.0)
Babiera[24] 2006 (n: 224)	%37	52	2.43			36 vs 21 *	MPS 0.54 (0.38–0.77)
Gnerlich[25] 2007 (n: 9734)	%47	62 vs. 66		RT (-): 1.6			0.57
Fields[26] 2007 (n: 409)	%46	55 .9 vs. 58.8*		RT (+) : 0.83	Mortalite riski (HR) V vs. K: 4.45 vs. 0.76	26.8 vs. 12.6	0.53 (0.42-0.67)
Blanchard[27] 2007 (n: 395)	%61.3	60.4	1.524	HT: sağ kalım avantajı*	V: 1.74 vs. K: 0.87	27.1 vs. 16.8	0.71 (0.56-0.91)
Bafford[28] 2009 (n: 147)	%41	51			KC: 1.59 SSS: 2.05	42.2 vs. 28.9	0.47
Neuman[29] 2010 (n: 186)	%37	53 vs. 58	1.2		Soliter: 1.2 K: 1.7* V: 2.3*	40 vs. 33	0.71

C (-), Cerrahi tedavi yok; CS, Cerrahi sınır; PM, Parsiyel mastektomi; TM, Total Mastektomi; HR, Hazard ratio; a, Ortalama sağkalım; b, 5 yıllık sağkalım; c, 3 yıllık sağkalım; V, Viseral; YD, Yumuşak doku; K, Kemik; KC, Karaciğer; AC, Akciğer; SSS, Santral sinir sistemi; MPS, Metastatik progresyonsuz sağkalım; ST, Sistemik tedavi; KT, Kemoterapi; RT, Radyoterapi; HT, Hormonoterapi.

*P istatistiksel olarak anlamlı

†Metastaz sayısı; referans 1 vs. çoklu

§Ortalama/ortanca yaş; referans: cerrahi vs. cerrahi yok

Field ve ark. tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, 1996-2005 yılları arasında evre IV meme kanseri tanısı almış 409 hastanın tedavisinde, cerrahinin uzun dönem sağkalıma etkisi incelenmiş, 187 hastada primer tümöre yönelik cerrahi uygulanmıştır. Çalışma sonunda cerrahi uygulanan grupta sağkalımın, cerrahi uygulanmayan gruba göre daha uzun olduğu (31.9 ay, 15.4 ay) [*adjusted* HR: 0.53 (95% CI 0.42 0.67)] bildirilmiştir.[26]

Rapiti ve ark. MMK'de cerrahinin sağkalıma olan etkilerini araştırdıkları çalışmada temiz cerrahi sınırın sağkalıma olan katkısına işaret etmektedirler. Cenevre Kanser Kayıtları verilerine dayanarak 1977-1996 yılları arasında tanı anında evre IV meme kanseri olan 300 hastayı, lokal cerrahinin sağkalıma etkileri bakımından incelemişlerdir.[23] 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)]. Bu azalma özellikle kemik metastazı olan hastalarda anlamlı bulunmuştur [HR: 0.2 (95% CI, 0.1-0.4; P. 0.001)]. Cerrahi sınır pozitif olan ya da cerrahi sınır durumu bilinmeyen hastalarda uygulanan cerrahi girişimin sağkalıma etkisi saptanmamıştır.

Viseral metastaz ve birden fazla metastaz varlığı ile birlikte diğer parametrelerin incelendiği Blanchard ve ark.'a ait retrospektif bir başka çalışmada yaş, ırk, tümör çapı, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptör durumu, viseral metastaz, kemik metastazı ve ortalama yaşam süresi incelendiğinde, cerrahi uygulanma [HR: 0.60], ER pozitifliği [HR: 0.50], PR pozitifliğinin [HR:0.57] toplam sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu, viseral metastazın [HR:1.73] ve birden fazla bölgede metastatik hastalık varlığının [HR: 1.52] ise toplam sağkalıma olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır. Ortalama sağkalım cerrahi uygulanan hastalarda 27 ay, uygulanmayanlarda 16.8 ay (p 0.0001) olarak bulunmuştur.[27]

Newman ve ark. evre IV meme kanserinde moleküler alt gruplarına göre sağkalım oranlarını değerlendirmişlerdir. Cerrahi ile artan sağkalım oranı elde etmenin yanında ER/PR reseptör pozitifliğinde ve HER2 amplifikasyonunda artan sağkalım oranı gözlemlemişlerdir (HR, 0.71; 95% CI, 0.47-1.06).34 (%49). Triple negatif hastalarda sağkalım avantajı saptanmamıştır.[29] Blanchard ve ark.'nın çalışmasında da ER/PR pozitifliğinde sağkalım daha iyi bulunmuştur (HR: 0.676, P-0.002).[28]

Çalışmaların çoğunda ortak nokta, cerrahi uygulanan grubu daha genç, daha az tümör yüküne sahip, ER/PR pozitif, daha az lenf nodu tutulumlu ve sıklıkla tek uzak metastaza sahip ve daha az visseral metastazlı hastaların oluşturduğu dikkati çekmektedir.[24,25,28,29,35,36]

Bafford ve ark.'nın prospektif olarak verilerini topladıkları çalışmada 147 evre IV meme kanserli hastanın %41'ine cerrahi uygulanmıştır. Hastaları yaş, metastaz sayısı, hormon reseptör durumu, HER2/neu durumu ve adjuvant tedavilere göre (kemoterapi, hormonoterapi) ayrı ayrı değerlendirdiklerinde, cerrahi uygulanan grupta sağkalım 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 sağkalım cerrahi yapılmayanlara yakın bulunmuştur (2.4 yıl, p:0.08).[28] Cady ve ark.'nın 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 sağkalım benzer bulunmuştur. Kemoterapiyi önce alanlarda sağkalım eğrisinin daha yavaş azaldığı saptanmış olup bunu kemoterapiye iyi cevap veren hastaların seçilerek cerrahiye yönlendirilmiş olmalarına bağlamışlardır.[37] Primer tümöre yönelik cerrahinin zamanlaması ve tanıdan sonra geçen optimum sürenin ne olduğu Rao ve ark.'nın çalışmasında da irdelenmiş, 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 diğer iki 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.[31]

Metastaz Gelişim Hipotezleri

MMK'de metastazın nasıl geliştiği tümüyle aydınlatılabilmiş değildir. Primer tümörün bizzat kendisinin antianjiojenik faktörler ve büyümeyi baskılayıcı faktörler için bir kaynak olduğu ve bu sayede metastazların büyümesini baskıladığı ve cerrahi müdahalenin metastazlarda büyüme kinetiklerini hızlandırabileceği düşünülmektedir.[38,39] Primer tümörün rezeksiyon sonrası direkt veya indirekt primer tümör kaynaklı, anjiostatin ve endostatin gibi antianjiojenik faktörlerin dolaşımda azalmasını takiben, "uyuyan" mikrometastazların anjiojenik fenotipe dönüşerek büyüdüğü teorisi pek çok araştırıcı tarafından desteklenmektedir.[8,9,36-39] Bu hipotezi destekleyen hayvan modeli çalışmalarında, O'Reilly ve ark. primer tümör rezeksiyonundan sonra akciğer metastazlarının büyüdüğünü gözlemlemişlerdir.[9] Diğer taraftan metastatik sahada saptanan bu anjiojenik aktivite artışının, kemoterapi et-

kinliğini arttırabileceği de yine bu çalışmada farklı bir görüş olarak ileri sürülmektedir. Konuyla ilgili araştırmalar hayvan çalışmaları olup, insanda teoriyi tümüyle destekleyen direkt bir kanıt yoktur. Coffey ve ark'nın yayınladıkları derlemede postoperatif immunsupresyon, cerrahi sırasında tümör hücrelerinin dolaşıma katılması, lipopolisakkaritlerin etkisiyle proenflamatuar cevabın oluşması ve dolaşımda interlökin 6, VEGF ve TNF alfa salınması, anjiojenik değişim gibi faktörlerin biri veya kombinasyonunun primer tümörün çıkarılmasından sonra metastazların büyümesine katkı yapabileceği ifade edilmektedir.[39] Primer tümör genellikle ekstrasellüler matriks proteaz, glikojenaz, proanjiojenetik faktörler, enflamatuar ve anjiojenetik mediyatörler üretmekte ve böylece mikroçevrede değişime neden olmaktadır. Mikroçevredeki bu değişim tümör yayılımında etken olabilmektedir.[9] İmmün sistemin meme kanseri gelişimindeki ya da metastatik evreye ilerlemesindeki etkileri ise tartışılmakta olan bir diğer konudur.[32,40]

Primer tümör hücrelerinin başlangıçta düşük metastatik potansiyele sahip olduğu ve erken tümörogenezis 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 "klonal baskınlık" teorisi de yine hayvan modellerinde gösterilmiştir. Metastatik tümörden elde edilen hücreler her zaman izole edildikleri primer tümör kadar metastatik potansiyel taşımayabilir.[43] Fakat insan primer meme kanseri hücrelerinin kalıtsal bir özelliği olduğu ve gen ekspresyon profilleriyle metastatik potansiyelin tahmin edilebildiği ileri sürülmektedir.[44] Primer tümörden yayılan metastatik programlı hücrelerin sadece pimer doku dışına yayılım yapmadıklarını, 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. MMK'deki "self-seeding" teorisi, bu hastalarda primer tümöre yönelik cerrahi girişimlerin yapılması gerekliliğini desteklemektedir.[45]

MEME KANSERİNDE UZAK METASTAZLARA UYGULANAN CERRAHİ TEDAVİ

Erken evrede potansiyel kürabl tanıyla opere edilmelerine rağmen meme kanserli hastaların %20-85'inde ilk 5 yılda metastatik hastalık gelişebilmektedir.[21] Primer tümöre yönelik cerrahi uygulandıktan sonra metastaz gelişen veya tanı anında metastatik olan meme kanserli hastalarda beyin, karaciğer, akciğer metastazlarına yönelik uygulanan agresif cerrahi tedavinin sağkalımda artış sağladığı pek çok çalışmada gösterilmiştir.[4,28,48-92] Metastaz saptanan hastalarda multimodal tedavi alacakların uygun seçimi dolayısıyla prognostik faktörlerin tanımlanması sağkalımı belirlemektedir. Metastazı olan hastalarda ilk tedaviden sonra kullanılan prognostik indeksin sağkalımla ilişkisini araştıran çalışmalar bu açıdan önemlidir. İspanya'da GEICAM (İspanya Meme Kanseri Araştırma Grubu) hastanelerinde 1990-1997 yılları arasında invaziv meme kanseri tanısı alan ve opere olduktan sonra metastaz gelişen 2322 hastanın kayıtları retrospektif incelenmiştir. Hastalarda noduler akciğer metastazı ile birlikte cilt, cilt altı doku, kemik, lenf nodu gibi yumuşak doku tutulumları olan hastalarda tümörün daha yavaş ilerlediği ve daha uzun sağkalım beklentisi olduğu, aksine karaciğer, beyin, çoklu pulmoner tutulum olanlarda hastalığın seyrinin daha kötü olduğu tespit edilmiştir.[46]

Kemik Metastazlarında Cerrahi

Meme kanserinde en sık kemik metastazları görülmektedir. Hastaların %47-80'inde görüntüleme yöntemleri ile saptanmış kemik metastazı varken, bu oran otopsi serilerinde %85'ler civarındadır. Metastazlar sıklıkla kemik iliğinden zengin olan pelvis, kotlar, torasik ve servikal vertebralar, kafatası ve uzun kemiklerde yerleşme eğilimindedir. Kemik metastazı gelişen hastalarda ortalama sağkalım 24-30 ay arasındadır.[47,48] Kemik metastazları, ağrı ya da patolojik fraktürler şeklinde semptomatik olabilir ya da asemptomatik evrede tarama amacıyla kullanılan, direkt grafi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografi gibi tetkikler neticesinde ortaya çıkarılabilir.[49]

Bugün kemik metastazlarına yönelik sistemik tedavide bifosfonatlar, monoklonal antikorlar ve radyonüklid tedaviler kullanılmaktadır.[50] Kemik metastazlarının lokal tedavi yaklaşımında radyoterapi ve cerrahi gerekebilmektedir. MMK'de kemik metastazlarına yönelik cerrahi; daha çok ağırlık taşıyan femur gibi uzun kemiklere yönelik proflaktik stabilizasyon, spinal basıya bağlı nörolojik defisitler için yapılan dekompresyon, uzun kemik fraktürlerinde stabilizasyon ya da eklem koruyucu amaçla uygulanmaktadır.[51] Kemik metastazlarına yönelik cerrahi tedaviyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Incarbone ve ark. göğüs duvarı metastazlarında sternumu da içine alan geniş rezeksiyon uyguladıkları 18 meme kanserinde, göğüs duvarına ekstansiyon şeklinde veya uzak metastaz şeklinde yayılım tariflemiş ve sırasıyla 5 yılda %48 ve %60 sağkalım oranları elde edilmiştir.[52] Diğer iki çalışmada meme kanseri sonrası kemik metastazında, hastalar cerrahi ile birlikte kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapiden en az biri ile tedavi edildiğinde 1 yılda %25, 2 yılda %17-18 ve ortalama 6-22 ay sağkalım oranları elde ettikleri bildirilmektedir[53,54] (Tablo 61-2).

Pulmoner Metastazlarda Cerrahi Tedavi

Meme kanserinde akciğer, kemiklerden sonra ikinci en sık metastatik tutulumun olduğu organdır; meme kanserli

Tablo 61-2: Kemik Metastazlarında Cerrahi Tedavi ve Sağkalıma Olan Etkilerini Değerlendiren Çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı (n)	Tedavi	Sağkalım (%)	Sağkalım Ortalama (ay)
Incarbone[52] 1997	Göğüs duvarına ekstansiyon olan grup (n:7) Uzak metastaz grubu (n:11)	Cerrahi	48[a]	
Samsani[51] 2004	18	Cerrahi (stabilizasyon)+RT	60[a]	9
Wedin[53] 2001	107	Cerrahi (stabilizasyon)+RT+KT+HT	18[b]	22
Gruber[54] 2009	39	Cerrahi+RT+KT+HT	25[c] ve 17[b]	6

KT, kemoterapi; RT, radyoterapi; HT, hormonoterapi.
[a]5 yıllık sağ kalım
[b]2 yıllık sağ kalım
[c]1 yıllık sağ kalım

hastaların %15-25'inde akciğer metastazı gelişmektedir.[55] Akciğer metastazları genellikle pulmoner nodül görünümde olup, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, pozitron emisyon tomografi gibi ileri görüntüleme teknikleri ve torakoskopi ile görüntülenebilir. Kesin tanı görüntüleme eşliğinde alınan biyopsi ile konulabilir.[56] Yapılan çalışmalarda, kemoterapi ile ortalama sağkalım 10-20 ay iken uygun soliter metastatik lezyonun rezeksiyonu ile hastalarda 42-79 ay arasında median sağkalım ve %35-%45 arasında 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir[4,57-64] (Tablo 61-3). Welter ve ark.'nın çalışmalarında metastaz sayısı 1-3 olduğunda 5 yılda %41 sağkalım elde edilmişken 3'ün üzerinde metastaz olduğunda 5 yıllık sağkalımın %22 olduğu bildirilmektedir (p:0.05).[64] Pulmoner metastazlara komplet rezeksiyonun yapıldığı serilerde 5 yıllık sağkalım %36 ile %80 oranında 10 yıllık sağkalım ise %13.4 ile %60 arasında bulunmuştur.[59,61-63] Yüksek doz kemoterapi uygulamalarına rağmen pulmoner metastazlarda sağkalımın halen düşük olması, metastazlarda uygulanan pulmoner cerrahilerin umut verici sonuçları ve hastada minimal travma ve morbiditeye neden olması, CT ve PET-CT ile cerrahiye uygun aşamada metastazların erken saptanabilmesi, deneysel çalışmalarda tümör yükünün azaltılması ile sistemik tedavilerin etkinliğinde artma olduğunun gösterilmiş olması ve yeni metastazlara odak olabilecek tümörün çıkarılıyor olması pulmoner metastazlardaki uygulanan cerrahiler için haklı gerekçeler olarak sayılmaktadır.[58]

Karaciğer Metastazlarında Cerrahi Tedavi

Tüm MMK hastalarının yaklaşık yarısında karaciğer metastazı saptanmaktadır.[65] Karaciğer metastazı saptan-

Tablo 61-3: Pulmoner Metastazlarda Cerrahi Tedavinin Sağkalıma Olan Etkilerini Değerlendiren Çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı (n)	Tedavi	Sağkalım Ortalama (ay)	5 Yıllık Sağkalım (%)	10 Yıllık Sağkalım (%)
Staren[57] 1992	33	Cerrahi: %61 Cerrahi+KT: %27 Cerrahi+RT: %12	55	36	
Mc Donald[59] 1994	60	Cerrahi: %28 Cerrahi+KT: %72 R0 rezeksiyon.: %67 Lenf ND: %30 pozitif LN	14 R0 rezeksiyon	36 R0 rezeksiyon	13.4 R0 rezeksiyon
Simpson[60] 1997	17	Cerrahi: %12 Cerrahi+KT: %88 R0 rezeksiyon: %94	61	62	
Livartowski[61] 1998	40	Cerrahi R0 rezeksiyon: %65	70 R0 rezeksiyon	54 R0 rezeksiyon	
Murabito[62] 2000	62	Cerrahi+KT R0 rezeksiyon: %45	79 R0 rezeksiyon	80 R0 rezeksiyon	60 R0 rezeksiyon
Friedel[63] 2002	467	Cerrahi: %66 Cerrahi+KT: %32 R0 rezeksiyon: %84	50 R0 rezeksiyon	45 R0 rezeksiyon	10 yıl: 26 15 yıl: 21 R0 rezeksiyon
Welter[64] 2008	47	Cerrahi R0,1 rezeksiyon: %70	32	36	
Yoshimoto[58] 2008	90	Cerrahi+KT R0 rezeksiyon: %89 Lenf ND: %93	76	54	10 yıl: 40 20 yıl: 25

KT, kemoterapi; RT, radyoterapi; R0, rezeksiyonda makroskopik ve mikroskopik olarak tümör negatif cerrahi sınır; R1, rezeksiyonda makroskopik olarak tümör negatif cerrahi sınır, mikroskopik olarak tümör pozitif cerrahi sınır; Lenf ND, lenf nodu diseksiyonu; LN, lenf nodu.

Tablo 61-4: Karaciğer Metastazlarında Cerrahi Tedavinin Sağkalıma Olan Etkilerini Değerlendiren Çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı (n)	Tedavi	Sağkalım Ortalama (ay)	Sağkalım (%)
Schneebaum[73] 1994	18	Cerrahi+İAKT	27	
Raab[71] 1998	35	Cerrahi Cerrahi+ İAKT	42	5 yıl: 22
Selzner[74] 2000	17 Soliter: 12 Multiple: 5	Cerrahi+KT+RT	24	5 yıl: 22 5 yıl DFS: 17
Yoshimoto[75] 2000	25 Soliter: 14 Multiple:11	Cerrahi+KT+/- İAKT	34	5 yıl:27 2 yıl: 71
Pocard[76] 2001	65	Cerrahi+KT Major cerrahi: 31	41	1 yıl: 90 3 yıl: 71 4 yıl: 46
Carlini[79] 2002	17 Soliter:15	Cerrahi+KT+HT: 15 Minor cerrahi: 15 Major cerrahi: 2	53	5 yıl:46 3 yıl: 68
Elias[72] 2003	54		34	5 yıl: 34 3 yıl: 50 5 yıl DFS 42
Vlastos[69] 2004	31 Soliter: 20 Multiple: 11	Major cerrahi: 14 Minor+RFA: 17	63	5 yıl: 61 2 yıl: 86 5 yıl DFS: 39
Okaro[70] 2005	8	Cerrahi	31	
Sakamato[78] 2005	35	Cerrahi+RT+HT+KT+ İAKT:7 Major: 19 Minor: 15	36	5 yıl: 31 3 yıl: 52 5 yıl DFS: 16
Caralt[77] 2008	12	Cerrahi: 4 Cerrahi+KT+/-HT: 8 Major cerrrahi: 6 Minor cerrahi: 6	35.9	5 yıl: 33

İAKT, intraarteryel kemoterapi; DFS, disease free survival (hastalıksız sağkalım); KT, kemoterapi; RT, radyoterapi; HT, hormonoterapi; RFA, radyofrekans ablasyon; Major cerrahi, bir veya birden fazla segment rezeksiyonu; Minor cerrahi, Nonanatomik subsegmental rezeksiyon.

dıktan sonra hastaların beklenen sağkalım süresi 4-17 aydır.[66,67] Karaciğer metastazlarına yönelik tedavide, cerrahi rezeksiyon, radyofrekans ablasyon, trans-arteryel kemoembolizasyon, intraarteryel kemoterapi, streotaktik tüm vücut radyoterapisi ve aralıklı lazer tedavilerini içermektedir.[68] İzole karaciğer metastatik lezyonlarında, hepatik rezeksiyon en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Cerrahi uygulanacak hastalarda, hastanın operasyon açısından risk grubu, lezyonun anatomik olarak rezeksiyona uygunluğu, kalan karaciğerin anatomik ve fonksiyonel olarak yeterliği iyi değerlendirilmelidir.[69] Bugün karaciğerdeki metastazı direkt hedef alan tekniklerle kombine cerrahi girişimlerin kullanılmasıyla beklenen yaşam süresi giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda cerrahi rezeksiyondan sonra ortalama yaşam süresinin 15 aydan 63 ay gibi geniş bir zaman dilimine yayıldığı, 5 yıllık sağkalımda %18'den %61'e kadar çok değişken sonuçlar olduğu gösterilmiştir[69-79] (Tablo 61-4).

Karaciğer tümörlerinin tedavisinde, özellikle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan etkin bir yöntem de Radyofrekans (RF) ablasyon tedavisidir. Bir çeşit termal ablasyon yöntemi olup, sıklıkla perkütan olarak radyoloji eşliğinde uygulanmakla birlikte, açık cerrahi veya laparaskopik cerrahi yöntemlerle de yapılabilir.[80] Toplam çapları 12 cm'den az (en büyük 7 cm) olan ekstrahepatik metastazı olmayan karaciğer metastazı olgularında RF endikasyonu vardır. Üçten fazla karaciğer metastazı, extrahepatik hastalık, koagulopati durumunda kontrendikedir. RF uygulandığında 6 ayda toplam sağkalım %43 tür ve 2.5 cm'den küçük çaptaki tümörlerde sağkalım oranları daha iyi bulunmuştur.[81]

Santral Sinir Sistemi Metastazlarında Cerrahi Tedavi

İleri evre meme kanserli hastaların %10-16'sında beyin metastazı saptanmıştır.[82] Santral sinir sistemi (SSS) metastazlarında hayat kalitesi olumsuz etkilenmektedir ve tanı yeni çıkan nörolojik defisitler, bilişsel disfonksiyon gibi semptomların varlığında, bilgisayarlı tomografi, MR gibi görüntüleme yöntemleri ile tarama esnasında konmaktadır.[83] SSS metastazı varlığında hastaların prognozu oldukça kötüdür ve ortalama yaşam süresi 4 ila 6 ay arasındadır.[84] SSS metastazlarına yönelik tedavi semptomatik ve definitif olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Kortikosteroidler, antikonvülzanlar, antikoagulanlar semptomatik te-

Tablo 61-5: SSS Metastazlarında Cerrahi Tedavinin Sağkalıma Olan Etkilerini Değerlendiren Çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı (n)	Tedavi	Sağkalım Ortalama (ay)	5 Yıllık Sağkalım (%)	10 Yıllık Sağkalım (%)
Salvati[87] 1992	34	Cerrahi: %26 Cerrahi+RT: %74	15		
Boogerd[89] 1993	28	Cerahi+/-RT+/-KT	16	17	
Kocher[88] 1995	8	Cerrahi+RT	37	38	20
Wronski[90] 1997	70	Cerrahi: %13 pRT+Cerrahi: %87	15	7	
Fokstuen[92] 2000	10	Cerrahi+RT	21		

RT, radyoterapi; pRT, Preoperatif Radyoterapi; KT, kemoterapi.

davi seçeneğini; radyoterapi, cerrahi, streotaktik radyocerrahi, hormonoterapi, kemoterapi tedavinin definitif seçeneğini oluşturmaktadır.[85] Cerrahi, büyük kitlelerde bası etkisini azaltmak amacıyla, genel durumu operasyon morbidite riski kabul edilebilir düzeyde olan hastalarda tercih edilmektedir ve cerrahi ile ortalama 15-37 ay arasında sağkalım elde edilebilmektedir.[4,87-92] SSS metastazlarında cerrahi tedavinin sağkalıma olan etkilerini değerlendiren çalışmalar Tablo 61-5'te özetlenmiştir.

RANDOMİZE ÇALIŞMALAR VE SONUÇ

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.[93] Diğer çalışma ise, ülkemizde Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonun 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.[94] Bu çalışmaların sonuçları ve yeni planlanacak, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri yanı sıra moleküler karakteristiğini de göz önüne alan prospektif çalışmalar MMK'de cerrahi tedavi yaklaşımına ışık tutacaktır.

Yakın zamanda yapılan tüm bu çalışmalar MMK'li hastalarda primer tümöre yönelik yapılan cerrahi girişimlerin hastaların yaklaşık yarısında daha uzun yaşam süresi sağladığına işaret etmektedir. Çalışmaların retrospektif olması, cerrahi uygulanan hasta seçimlerinde ya da sağkalıma etki eden diğer tedavi seçenekleri aydınlatılması gereken noktalardır. Modern kemoterapi ve hedefe yönelik biyolojik tedavilerin etkinliği arttıkça, lokal hastalığa yönelik cerrahi girişimler önem kazanmıştır ve umut vermektedir. Bugün birçok araştırıcı, seçilmiş evre IV meme kanserli hastanın tedavi planında cerrahinin yerinin yeniden gözden geçirilmesi hususunda hemfikirdir. Metastatik kanser hastalarına yaklaşımda kür tanımını kullanmak yerine hastalığın zarar vermeyen şekle dönüştürülmesi olarak yani her kanser hücresini yok etmek yerine semptomsuz uzatılmış yaşam elde edilmesi olarak tanımlama yönünde eğilim vardır. Bu nedenle metastastatik meme kanseri tedavisinde lokal tedavi potansiyel kür sağlamasının yanı sıra sağkalımı uzatmak ve hastalığın kontrolu açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: medical perspectives. Clin Cancer Res 2001; 7: 4388-92.
2. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereisolva A,Dowsett M, Goldhirsh A. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 29-36.
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results. Overview of the SEER program. Available at: http://www.seer.cancer.gov/about.
4. 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.
5. Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? J Clin Oncol. 2002; 20: 620-623.
6. Cardoso F. Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2009; 20: 15-18.
7. 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, 102: 456-63
8. Gunduz N, Fisher B, Saffer AE. Effect of Surgical Removal on the Growth and Kinetics of Residual Tumor. Cancer Research 1979; 39: 3861-65.
9. 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: 315-28.
10. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? Cancer 2004;100: 44-52.
11. 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: 2694-96.

12. Hortobagyi GN. Can we cure limited metastatic breast cancer? J Clin Oncol 2002; 20: 620-23.
13. Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, Matthes S, Baro´n A, Jones RB, Bearman I.S. Phase II trial of high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant for stage IV breast cancer with minimal metastatic disease clinical cancer research 1997: 5, 1731-37.
14. 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: 956-62.
15. 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 (6B) 3993-5.
16. 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 Oncol1994; 12: 2071-77.
17. Blumenschein GR, DiStefano A, Caderao J, Firstenberg B, Adams J, Schweichler LH, Drinkard L. Multimodality therapy for locally advanced and limited stage IV breast cancer: the impact of effective non-cross-resistant late-consolidation chemotherapy. Clin. Cancer Res 1997; 3: 2633-37.
18. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, Kabbaj O. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14 year period. J Clin Oncol 2004; 22: 3302-8.
19. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. J Clin Oncol1984; 2: 1102-09.
20. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer. Surgery 2002; 132: 620-27.
21. Greenberg PAC, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J. Clin Oncol 1996; 14: 2197-205.
22. Carmichael AR, Anderson EDC, Chetty U, Dixon JM. Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer? Eur J Surg Oncol 2003; 29: 17-19.
23. 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: 2743-49.
24. 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: 776-82.
25. 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: 2187-194.
26. 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: 3345-51.
27. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Ann Surg 2007; 247: 732-38.
28. 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.
29. 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; 1226-33.
30. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, Thacker LR, Bear H D. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. J of Surg Res 2009; 161: 1-9.
31. 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: 1696-702.
32. 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: 1137-42.
33. NCCN Guidelines, Practice Guidelines in Oncology-V.2.2020 (BINV16) www.nccn.org.
34. Kandace P, Sarah E, Amilcar R, Tammi M, Charles E, Nazanin K. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. Am J Surg 2009; 198: 511-15.
35. Ruiterkamp J; Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. Eur J Surg Oncol 2009; 35: 1146-51.
36. Alvaradoa M, Ewinga C A, Elyassniab D, Fosterb RD, Hwang ES. Surgery for palliation and treatment of advanced breast cancer. Surgical Oncology 2007; 16: 249-257.
37. 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.
38. Demicheli R, Retsky MW, Swartzendruber DE, Bonadonna G. Proposal for a new model of breast cancer metastatic development. Ann Oncol 1997; 8: 1075-80.
39. 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: 760-68.
40. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med 1995; 1: 27-31.
41. Fidler I, Blach CM. The biology of cancer metastasis and implications for therapy. Curr Prob in Surg 1987; 24:137-209.
42. Sabel MS, Nehs MA. Immunologic approaches to breast cancer treatment. Surg Oncol Clin N Am 2005; 14: 1-31.
43. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models Nat Rev Cancer 2005; 5: 591-602.
44. Van 't Veer L, Dai H, van de Vijverhttp://www.nature.com/nature/journal/v415/n6871/abs/415530a.html - a1 MJ, Hehttp://www.nature.com/nature/journal/v415/n6871/abs/415530a.html - a3 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.

45. Norton L. Conceptual and practical implications of breast tissue geometry: toward a more effective, less toxic therapy. The Oncologist 2005; 10: 370-81.
46. Puente J, Lo´pez-Tarruella S, Ruiz A, Lluch A, Pastor M, Alba E, de la Haba J. Practical prognostic index for patients with metastatic recurrent breast cancer: retrospective analysis of 2,322 patients from the GEICAM Spanish El Alamo Register. Breast Cancer Res Treat 2010; 122: 591-600.
47. Kang Y, Siegel PM, Shu W, Drobnjak M, Kakonen SM, Cordón-Cardo C, Guise TA et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. Cancer Cell 2003; 3: 537-49.
48. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006; 12: 6243-49.
49. Quattrocchi CC, Piciucchi S, Sammarra M, Santini D, Vincenzi B, Grasso RF, Zobel BB. Bone metastases in breast cancer: higher prevalence of osteosclerotic lesions. Radiol Med 2007; 112: 1049-59.
50. Michaud LB, Goodin S. Cancer-treatment-induced bone loss, part 1. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 419-30.
51. Samsani SR, Panikkar V, Venu KM, Georgiannos D, Calthorpe D. Breast cancer bone metastasis in femur: surgical considerations and reconstruction with long gamma nail. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 993-97.
52. Incarbone M, Nava M, Lequaglie C, Ravasi G, Pastorino U. Sternal resection primary or secondary tumors. Journal Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 93-9.
53. Wedin R, Bauer HC, Rutqvist LE, Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases. A population-based study of 641 patients. Cancer 2001; 92: 257-62.
54. Gruber G, Zacherl M, Leithner A, Giessauf C, Glehr M, Clar H. Windhager R. Surgical treatment of pathologic fractures of the humerus and femur. Orthopade 2009; 38: 324, 326-8, 330-4.
55. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray, Thun MJ. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.
56. Rena O, Papalia E, Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A, Maggi G, Casadio C. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2007; 33: 546-50.
57. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber L.P. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. Arch Surg 1992;127: 1282-84.
58. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, Okumura S, Sato Y. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 110: 485-491.
59. McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. Ann Thorac Surg 1994; 58: 1599-602.
60. Simpson R, Kennedy C, Carmalt H, McCaughan B, Gillett DAust N Z J Surg. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. Aust N Z J Surg 1997;67:717-9.
61. Livartowski A, Chapelier A, Beuzedoc P, Dierick A, Asselain B, Dartevelle P, Pouillart P. Surgery of lung metastases of breast cancer: analysis of 40 cases. Bulletin du Cancer 1998; 85, 799-802.
62. Murabito M, Salat A, Mueller MR. Complete resection of isolated lung metastasis from breast carcinoma results in a strong increase in survival. Minerva Chir 2000; 55: 121-7.
63. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 22: 335-44.
64. Welter S, Jacobs J, Krbek T, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Tötsch %20M%22%5BAuthor %5D Totsch M, Stamatis G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? Eur J Cardiothorac Surg 2008; 34: 1228-34.
65. Atalay G, Biganzoli L, Renard F, Paridaens R, Cufer T, Coleman R, Calvert AH et al. Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases in the anthracyclinetaxane era. Breast Cancer Res Treat 2002; 76: 47.
66. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, Koutsoukou V, Pecdasides P, Skarlos D, Samantas E et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. Breast Cancer Res Treat 2006; 97: 237-244.
67. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. Eur J Surg Oncol 2000; 26: 209-12.
68. Eichbaum MH, Kaltwasser M, Bruckner T, Rossi TM, Schneeweiss A, Sohn C. Prognostic factors for patients with liver metastases from breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 96: 53-62.
69. Vlastos G, Smith DL, Singletary SE, Mirza NQ, Tuttle TM, Popat RJ, Curley SA, Ellis LM, Roh MS, Vauthey JN. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. Ann Surg Oncol 2004; 11: 869-74.
70. Okaro AC, Durkin DJ, Layer GT, Kissin MW, Karanjia ND. Hepatic resection for breast cancer metastases. Ann R Coll Surg Engl 2005; 87: 167-170.
71. Raab R, Nussbaum KT, Behrend M, Weimann A. Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. Anticancer Res 1998;18: 2231-33.
72. Elias D, Maisonnette F, Druet-Cabanac M, Quellet JF, Guinebreteire JM, Spiellmann M, Delaloge S. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. Am J Surg 2003; 185: 158-164.
73. Schneebaum S, Walker MJ, Young D, Farrar WB, Minton JP. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. J Surg Oncol1994; 55: 26-31.
74. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. Surgery 2000; 127: 383-9.
75. Yoshimoto M, Tada T, Saito M, Takahashi K, Makita M, Uchida Y, Kasumi F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000;59:177-184,
76. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases). Ann Chir 2001; 126: 413-20.
77. Caralt M, Bilbao I, Cortés J, Escartín A, Lázaro JL, Dopazo C, Olsina JJ, Balsells J, Charco R. Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer. Ann Surg Oncol 2008; 15: 2804-10.
78. Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, Kasumi F, Kosuge T, Kokudo N, Makuuchi M. Hepatic resection for metastatic breast cancer: prognostic analysis of 34 patients. World J Surg 2005; 29: 524-7.
79. Carlini M, Lonardo MT, Carboni F, Petric M, Vitucci C, Santoro R. Liver metastases from breast cancer. Results of surgical resection. Hepatogastroenterology 2002; 49: 1597-601.

80. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. The Oncologist 2001; 6: 14-23.
81. Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation—intermediate and long-term survival rates. Radiology 2009; 253: 861-69.
82. Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Strom EA, Buzdar AU, Kau SW, Broglio KW, Smith TL. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. Cancer 2004; 101: 1760-66.
83. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC, Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 1991; 12: 293-300.
84. 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.
85. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. Clin Cancer Res 2007; 13: 1648-55.
86. Barker FG 2nd. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S. 1988-2000: decreasing mortality and the effect of provider caseload. Cancer 2004; 100: 999-1007.
87. Salvati M, Capoccia G, Orlando ER, Fiorenza F, Gagliardi FM. Single brain metastases from breast cancer: remarks on clinical pattern and treatment. Tumori 1992; 78: 115-7.
88. Kocher M, Muller RP, Staar S, Degroot D. Long-term survival after brain metastases in breast cancer. Strahlenther Onkol 1995;171: 290-5.
89. Boogerd W. Central nervous system metastasis in breast cancer. Radiotherapy and Oncology 1996; 4: 5-22.
90. Wroski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. Cancer 1997; 80: 1746-54.
91. Marques JMB. Treatment of brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. Adv Ther 2009; 26: 18-26.
92. Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE, Wolke J, Liedberg A, Signomklao T, Fernberg JO. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000; 62: 211-6.
93. 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.
94. Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, Gulluoglu BM. Randomized trial comparing locoregional 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.

Bölüm 62 Meme Kanseri Metastazlarında Radyoterapi

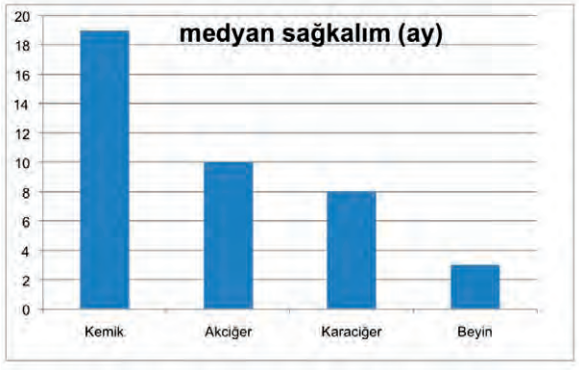
Dr. Hilmi Alanyalı

Metastatik meme kanseri, tek kemik veya yumuşak doku metastazından yaygın organ tutulumlarına dek uzanan heterojen bir hastalık grubudur ve çok farklı klinik sonlanımı olasıdır. Sağkalımlar yavaş fakat düzenli bir artış göstermektedir.[1] Ölüm riskinde yıllık %1-2'lik bir azalış söz konusu olduğu hesaplanmaktadır.[2] Bütün bunlara rağmen, medyan sağkalım hala, 18-24 ay arasındadır.[3] Meme kanserinin en sık metastaz yaptığı bölgeler sırasıyla, kemik, akciğer, karaciğer ve beyindir. Metastaz bölgelerine göre medyan sağkalımlar Grafik 1'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak küratif yaklaşımın söz konusu olabileceği oligometastazlar gibi özel durumlar dışında metastatik meme kanserine yaklaşım palyatif bakım kriterlerine uygun düzenlenmelidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nün palyatif bakım kriterleri;[4]

- Hastanın mümkün olan en uzun süre boyunca aktif olmasını ve semptomlarda iyileşme sağlamak,
- Yaşamı doğrularken, ölümü normal bir süreç olarak değerlendirmek,
- Ölümü ne hızlandırmak ne de ertelemektir.

Metastatik meme kanserinde palyatif radyoterapi endikasyonları, özellikle ağrılı kemik metastazları, spinal kord kompresyonu, beyin metastazları ve nadiren özel durumlarda karaciğer metastazlarıdır.



Grafik 1: Metastaz bölgelerine göre medyan sağkalım[5]

KEMİK METASTAZLARINDA RADYOTERAPİ

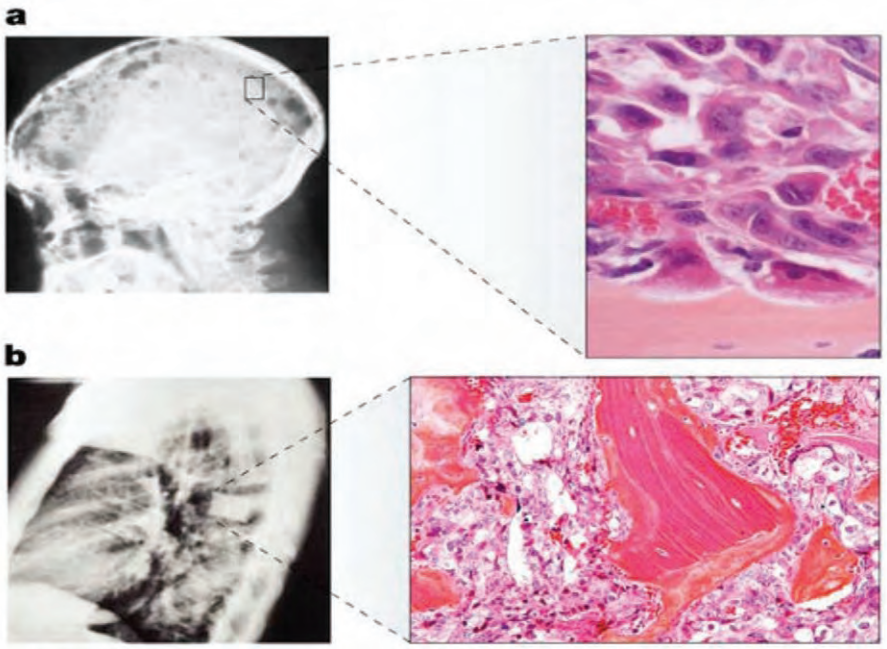
Meme kanseri, prostat kanseri ile birlikte, kemiğe en sık metastaz yapan kanser türüdür. Kemik metastazı hematojen yolla kemik damarlanmasının en yoğun olduğu iskelet bölgelerine olur. Tablo 62-1'de meme kanserinin en sık metastaz yaptığı iskelet bölgeleri sıralanmıştır.[6] Metastazlar başlangıçta sıklıkla osteolitik tiptedir. Ancak özellikle uzun sağkalım elde edilen hastalarda litik-sklerotik karışık tipte de görülebilirler (Resim 62-1a,b).[7]

En sık prezentasyon nedeni, periosteal inflamasyon ve kalınlaşmanın yol açtığı nörojenik karakterdeki ağrıdır. Geceleri artan sızlama, basınçla ve ağırlık taşımakla veya etkilenen bölgenin hareketiyle artan keskin ağrı şeklinde ortaya çıkabilir. C7-T1 tutulumlarında interskapuler, T12-L1 tutulumlarında iliak krest ve sakroiliak-sakral tutulumlarda perineal ve femoral bölgelere vuran ağrılar görülebilir. En sık patolojik kırık, kotlar omurga ve femurda görülür. Radyografilerde 2,5 cm'den büyük litik lezyon veya %50'den fazla kortikal kemik hasarı, kırık riski olduğunu gösterir.

Kemik metastazlarının radyoterapi planlamasında en çok araştırılan konu, tek veya çoklu fraksiyonasyon uygulamalarının karşılaştırılmasıdır. Hollanda kemik metastazları çalışmasının 2006 yılındaki son değerlendirmesinde tek fraksiyon 8 Gy ve altı fraksiyonda 24 Gy şeklinde randomize edilen 1157 kemik metastazlı hastada ağrı palyasyonunda gerek yanıt gerek yanıt süresinde istatistiki

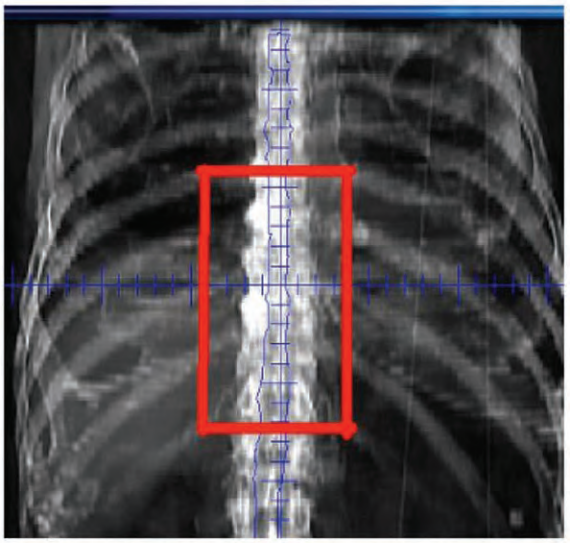
Tablo 62-1: Meme Kanseri Kemik Metastaz Bölgeleri

Kemik Metastaz Bölgesi	Tanı Anında (%)	Herhangi Zamanda (%)
Lomber vertebralar	52	59
Torasik vertebralar	35	57
Pelvis	31	49
Kaburgalar	18	30
Femur	15	24
Kafatası	12	20
Servikal vertebralar	11	178
Humerus	8	13



Resim 62-1: (**a**) osteolitik ve (**b**) osteoblastik metastazlar

anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.[8] Ancak tekrar radyoterapi gereksiniminde tek fraksiyon kolunda istatistiki anlamlı bir artış gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada radyoterapinin kemik kırıklarına olan koruyucu etkisi değerlendirilmemiştir. Bu konuda son yıllardaki en önemli çalışma ise, Chow ve arkadaşlarının sistematik gözden geçirmesidir.[9] Bu gözden-geçirmede uluslararası 19 çalışma birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda toplam 5000 olgu üzerinde çalışılmıştır (2513 tek ve 2487 çoklu fraksiyon). Sonuç olarak; genel yanıt (p=0,60, tam yanıt (p=0,51), patolojik kırık (p= 0,75), spinal kord kompresyonu (p=0,13) oranlarında istatistiki olarak önemli bir fark ortaya çıkmazken, tekrar radyoterapi gereksinim oranlarında çoklu fraksiyon lehine istatistiki olarak yüksek önemli bir fark (p<0,00001) tesbit edilmiştir. Özellikle meme ve prostat gibi uzun süreli sağkalım sağlanabilen kanser metastazlarında çoklu fraksiyonasyon uygulanması daha avantajlı görülmektedir.

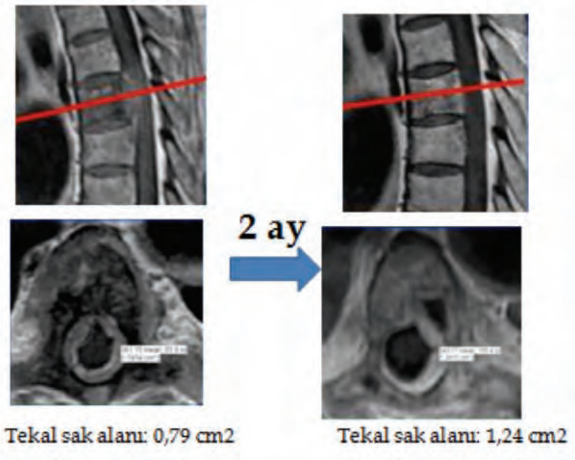


Resim 62-2: MSKK'da radyoterapi alanı.

Metastatik Spinal Kord Kompresyonu (MSKK)

Palyatif radyoterapinin en önemli endikasyon alanlarından biri de omurga veya epidural boşluğa yerleşen metastazların spinal korda baskı yapması yani MSKK'dır. MSKK ların %30' u meme kanseri kökenlidir. En sık torakal sonra lomber ve servikal bölgelerde görülür. MSKK acil yaklaşım gerektiren bir durumdur ve tedavisiz kalması plejiye neden olur. Otopsi çalışmaları MSKK'ların kanserden ölen olguların yaklaşık %5–10' unda var olduğunu göstermiştir.[10] Radyoterapi MSKK'larda etkin bir tedavi yöntemidir. Metastatik bölgeye uygulanacak iki alanlı basit bir radyoterapi tekniğiyle (Resim 62-2) semptomların palyasyonu %70'lere varan oranlarda sağlanabilmektedir (Resim 62-3).

Burada da üzerinde en çok araştırma yapılan konu yine radyoterapinin fraksiyonasyonu konusudur. MSKK radyoterapisi konusunda en çok araştırma yapan araştırmacı olan Almanya'dan Rades ve arkadaşlarının bu konudaki prospektif non-randomize çalışmalarının 2010'daki son güncellemesinde, uzun dönem (10x3 GY veya 20x2 Gy) radyoterapinin kısa dönem (1x8 Gy veya 5x4 Gy) radyoterapiye göre istatistiki anlamlı olarak daha iyi lokal kontrol sağladığını (1 yıllık %81'e %61 p=0,005) ve bu nedenle daha uzun yaşam beklentisi olan hastalarda tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar.[11] Aynı çalışma grubu, radyoterapi sonrası ambulatuar sonucu belirleyecek prognostik gruplar oluşturma amacıyla yaptıkları çalışmada ise, hastaları; kanser tipi, radyoterapi öncesi am-



Resim 62-3: MSKK'da radyoterapiye yanıt.

bulatuar durum, tümör tanısından MSKK'ya kadar interval, visseral metastaz varlığı ve radyoterapi öncesi motor defisitlerin oluşma zamanına göre skorlamış ve total skorları 3 ana gruba ayırmışlardır. Buna göre, radyoterapi sonrası ambulatuar iyileşme oranları kötü prognostik grupta %10,6 iken iyi prognostik grupta %98,7'ye kadar çıkmaktadır.[12]

Aynı grubun 2010'da yayınlanan en önemli çalışmalarından biri de, cerrahi girişimlerin MSKK'nın palyasyonunda, radyoterapiye ek bir katkı sağlayıp sağlamayacağını araştırmaya yönelik çift-karşılaştırmalı bir analizdir.[13] Bu çalışmada, cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan 108 olgu, yalnız radyoterapi uygulanan, 216 olguyla, 11 potansiyel prognostik faktör üzerinden; tedavi sonrası motor fonksiyon, ambulatuar iyileşme, lokal kontrol ve sağkalım açısından karşılaştırılmışlardır. Sonuç olarak, motor fonksiyonda iyileşme cerrahi+radyoterapi grubunda %27 iken, yalnız radyoterapi grubunda %26 (p=0,92), tedavi sonrası ambulatuar oranlar, %69'a, %68 (p=0,99), nonambulatuar hastalardaki tedavi sonrası ambulatuar geri-kazanım %30'a %26 (p=0,86) olarak gerçekleşmiştir. Benzer sonuçlar 1 yıllık lokal kontrol ve sağkalım için de ortaya konmuş (sırasıyla %90'a %91 ve %47'ye %40) ve sonuç olarak radyoterapiye cerrahinin ek bir katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır.

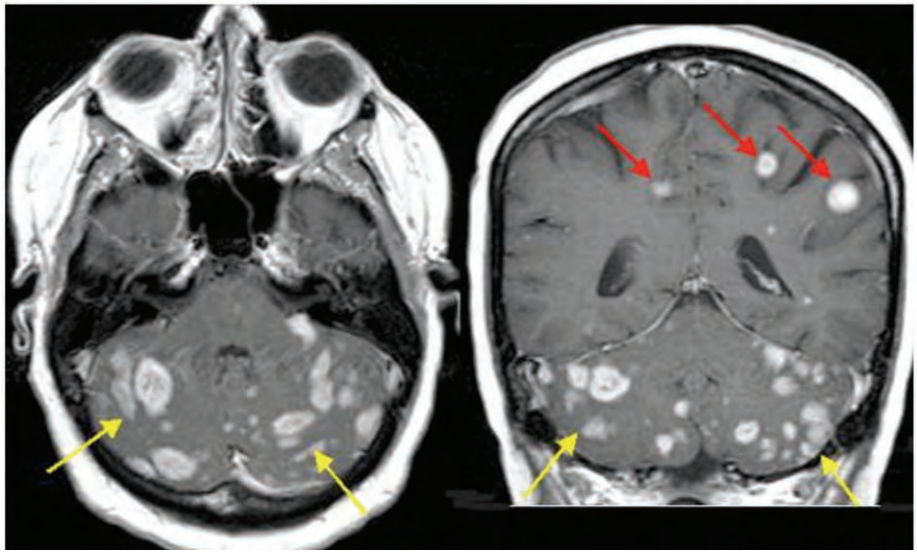
MSKK yinelemelerinde, 2. seri radyoterapi uygulanmasının irdelendiği çalışmada, radyoterapi sonrası yineleyen 124 olguda yeniden radyoterapi uygulanmasıyla motor fonksiyonda %36 iyileşme rapor edilmiş ve kümülatif BED'nin 120 Gy'i aşmadığı olgularda reirradiasyonun emniyetli ve etkin olabildiği sonucuna varılmıştır.[14]

Sonuçta vurgulanması gereken noktalar şunlardır: Motor fonksiyonu korumakta hızlı tanı ve tedavi esastır. Radyoterapiyi, sırt ağrısıyla başvuran hastalarda MSKK gelişmeden uygulamakla plejiyi önlemekte daha başarılı olunur. "Yürüyerek gelen hasta yürüyerek gider".

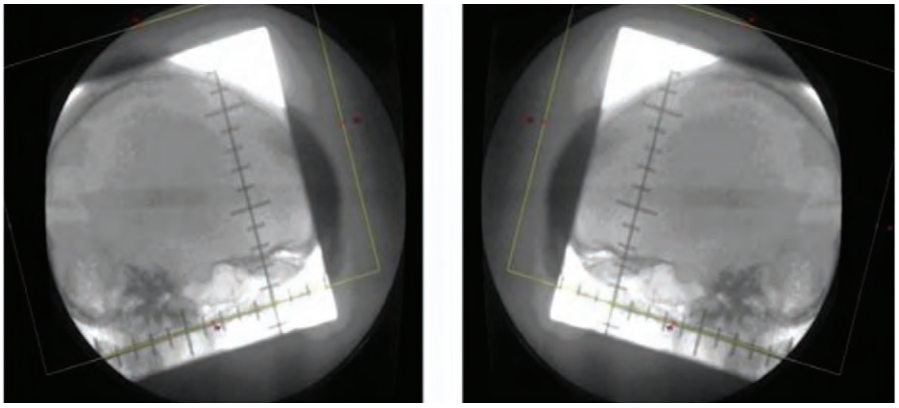
Beyin Metastazları

Meme kanseri, beyin metastazlarının akciğer kanserinden sonra ikinci nedenidir. Meme kanserli hastaların %10-20'sine hastalıklarının ileri aşamasında beyin metastazı tanısı konmaktadır. Ancak otopsi çalışmalarında bu oran, %30'lara dek yükselmektedir.[15] Meme kanserli hastalarda beyin metastazı insidansının giderek artmasının altında yatan faktörler; hastalığın tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve tedavide kullanılan yeni kemoterapötik ve biyolojik ajanların sistemik kontrolu ve buna bağlı olarak sağkalımı arttırırken, kan-beyin bariyerini geçememelerinden dolayı bu bölgede etkisiz kalmalarıdır.[16]

Beyin metastazları en sık serebral hemisferlerde (%80) ve daha az sıklıkla da serebellum (%15) ve beyin sapında (%5) görülürler.[17] Semptomlar başağrısından, bulantı-kusma, lateralize motor zayıflık ve epileptik ataklara dek uzanabilir. Kontrastlı MR, primer tanı yöntemidir (Resim 62-4). Ayırıcı tanı, primer beyin tümörü, abse, inflamma-



Resim 62-4: Kontrastlı MR da serebral ve serebellar çoklu beyin metastazları.



Resim 62-5: Tüm beyin dadyoterapisi sahaları.

tuar lezyon ve hemoraji arasında yapılmalıdır. BT kullanılabilse de daha az spesifiktir ve tek lezyon durumlarında MR konfirmasyonu gerektirir.

Beyin metastazlarında en yaygın palyatif tedavi, steroidlerle birlikte tüm beyin radyoterapisidir (TBR) (Resim 62-5). En çok tercih edilen doz ve fraksiyonasyon ise, 10 fraksiyonda toplam 30 Gy'dir. Tedavisiz bırakılan hastalarda, medyan sağkalım 1 aydır.[18] Tüm beyin radyoterapisiyle ise medyan sağkalımlar 4-5 aya yükselmektedir.[19,20] Ancak, prognoz, hasta ve metastaza bağlı faktörlerle önemli oranlarda değişiklik göstermektedir. Tanı anında genç yaş, daha az metastaz sayısı ve yüksek Karnofsky Performans Skoru (KPS) iyi prognostik faktörlerdir.[21,22] Bu konuda Gaspar ve arkadaşları RTOG'nin çalışma sonuçlarından yola çıkarak bir "yinelemeli paylaştırma analizi (RPA)" üretmişlerdir.[23] Bu çalışmada tedavi öncesi ve tedaviye bağlı faktörler analiz edilmiştir. Klas1 (KPS>=70, yaş<65, ve primeri kontrolde) hastaların medyan sağkalımları 7 ay olarak tesbit edilmiştir. Klas2 (KPS<70, yaş>65 veya primeri kontrolde olmayan) hastalarda ve Klas3 (KPS<70, yaş>65 ve primeri kontrolde olmayan hastalarda ise, medyan sağkalımlar sırasıyla, 4 ve 2 ay olarak belirlenmiştir. Tümörün histolojisi, metastazların sayı ve büyüklüğü de başlangıç değerlendirmesinde göz önüne alınması gereken önemli prognostik faktörlerdir.

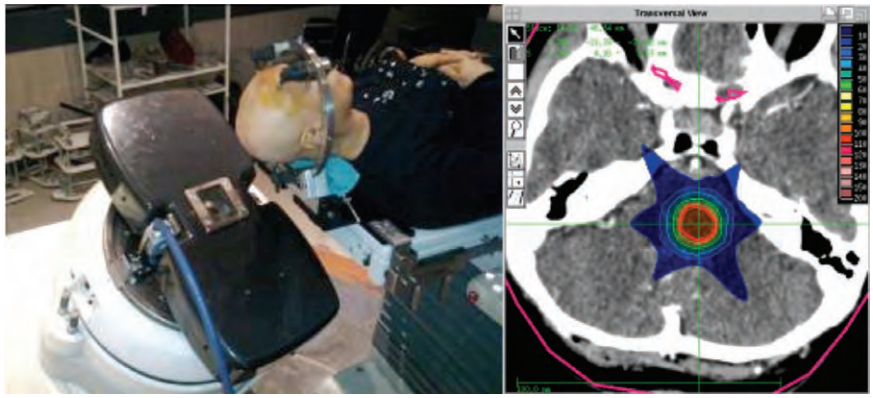
TBR doz ve fraksiyonu konusunda Borgelt ve ark. nın 1980'de yayınlanan makalelerinde iki çalışmadan 1800 beyin metastazlı hasta değerlendirmeye alınmış ve 2-4 haftalık sürelerde 20, 30, 40 Gy'lik fraksiyone radyoterapi şemaları irdelenmiştir.[24] Sonuç olarak kollar arasında bir fark gösterilememiş, 20/5 ve 30/10'luk şemaların standart olarak kullanılabileceği yorumuna varılmıştır. Aynı konuda yapılan diğer çalışmalarda da; daha düşük total doz (10-12 Gy) ve tek veya iki fraksiyonlu şemalarda etkinlik süresinin daha kısa olduğu,[25] daha yüksek doz (50 Gy üstü) ve çok fraksiyonlu şemaların da ek bir yarar getirmediği gösterilmiştir.[26,27]

TBR ile birlikte radyoduyarlaştırıcı ve kemoterapötiklerin kullanıldığı çalışmalar özellikle son yıllarda temozolamid (TMZ) gibi yeni ajanların ortaya çıkmasıyla önem kazanmıştır. TMZ ile yapılan çalışmalarda artmış görece-li yanıt oranları[28] ve artmış progresyonsuz sağkalımlar[29] gösterilmiştir. Bu konuda Liu ve ark.'nın 2010 da yayınlanan metaanalizinde TBR'a TMZ eklenmesinin parsiyel ve objektif yanıtları arttırdığı ve progresyonsuz dönemi uzattığı sonucuna varılmış, ancak gastrointestinal toksisite ve miyelosupresyonu da arttırdığından yararının dengelendiği, bu nedenle daha geniş, çift kör ve plasebo kontrollu çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir.[30]

TBR öncesinde soliter metastazların eksizyonunun ek bir yarar getirip getirmediği sorusuna yanıt arayan çalışmalardan Patchell ve ark.'nın çalışmasında, soliter beyin metastazlı 48 hasta, 12 fraksiyonda 36 Gy radyoterapi ve aynı radyoterapi şeması öncesi eksizyon kollarına randomize edilmiş ve cerrahi + radyoterapi kolunda intrakraniyal yinelemelerin yarı yarıya azaldığı (%57 x %28), fonksiyonel bağımsızlığın (2 x 9,5 ay) ve sağkalımın uzadığı (4 x 10 ay) sonucuna varmışlardır.[31] Aynı konuda Mintz ve ark.'nın randomize çalışmasında ise, cerrahi eklenmesinin yararlılığının yalnızca ekstrakranial metastazı olmayan hastalarla sınırlı olduğu yargısına varılmıştır.[3]

Stereotaktik radyocerrahi (SRC), son yıllarda belirli bir büyüklüğün altındaki (genellikle 3-4 cm'in altındaki) beyin tümörlerinde kullanımı yaygınlaşan bir yöntemdir (Resim 62-6). Bu tekniğin soliter beyin metastazlarında uygulanabilecek bir cerrahi eksizyonun yerini alıp alamayacağı konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Rades ve ark.'ı, 1-3 beyin metastazlı hastalarda, TBR + SRC (52 hasta) ve Cerrahi + TBR (52 hasta) uygulamalarını karşılaştırmalı kontrollü retrospektif çalışmada değerlendirmişler ve 1 yıllık sağkalım (%56'ya %47 p=0,034), intraserebral kontrol (%66'ya %50 p=0,003) ve lokal kontrolda (%82'ye %66 p=0,006) TBR + SRC lehine istatistiki anlamlı fark rapor etmişlerdir.[33] Sonuçta SRC nin en azından cerrahi kadar etkin olabileceği yorumunda bulunmuşlardır.

Cerrahi eksizyonun avantajları olarak, kitlenin hemen küçültülebilmesi (özellikle >3-4 cm lezyonlar SRC için uygun değil) ve tanının doğrulanması (yaklaşık %5 lezyon primer beyin tümörü olabilir) sayılabilir. Dezavantajları ise, kranitominin sonuçta bu hasta gurubu için biraz fazla invaziv bir girişim olması, posterior fossa cerrahilerin-



Resim 62-6: Stereotaktik radyocerrahi (Prof. Dr. Yavuz Anacak arşivinden)

de metastazların leptomenenjial yayılım şansını arttırabilme riski ve beyin sapı gibi bazı yerleşimlerde teknik olarak uygulanamamasıdır.

RTOG 9508 randomize çalışmasında, 1-3 beyin metastazlı 333 hasta TBR ve TBR + SRC kollarına randomize edilmişlerdir (34). Bu çalışmanın sonucunda yalnızca tek metastazlı alt-grupta TBR'a SRC eklenmesiyle gerek sağkalım (6,5 x 4,9 ay p=0.0393) gerekse de stabil hastalık ve KPS'de iyileşme rapor edilmiştir. Sağkalımdaki iyileşme RPA Klas1 (p<0.0001) ve iyi histolojili alt-grupta daha belirgindir (p=0.0121).

Sonuçları ASCO 2009 da bildirilen EORTC 22952-26001 çalışmasında 1-3 beyin metastazlı hastalarda cerrahi veya SRC'ye TBR eklenmesinin yararlılığı araştırılmıştır (35). Bu çalışmaya alınan 1-3 metastazlı (<=3 cm) sistemik metastazı olmayan veya stabil kabul edilen ve primeri asemptomatik olan 359 hasta cerrahi (tam rezeksizyon) veya SRC uygulandıktan sonra TBR ve gözlem kollarına randomize edilmişlerdir. Sonuç olarak, total sağkalımlarda kollar arasında fark gözlenmemiş (10,9 ay) ancak 6 ve 24. aylarda intrakranial progresyon oranlarında TBR lehine istatistiksel anlamlı fark ortaya çıkmıştır (p< 0,0001). Bu da nörolojik ölümlerde azalma sağlamaktadır.

Sonuç olarak, çoklu metatazlarda 20-30 Gy TBR standart tedavidir. Tekli metastazlarda cerrahi veya SRC seçilmiş olgularda sağkalımı, TBR ise intrakranial kontrolu iyileştirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. J Clin Oncol 2004 22(16):3302–3308.
2. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? Cancer 2004 100(1):44–52.
3. Honig SF: Hormonal therapy and chemotherapy. In: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, et al., eds.: Diseases of the Breast. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996, pp 669-734.9.
4. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. J Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective. Pain Symptom Manage. 2002 Aug;24(2):91-6
5. Matthew D Barber, Jeremy St J Thomas, J Michael Dixon.Treatment of locally advanced, metastatic and recurrent breast cancer. Breast Cancer: an Atlas of Investigation and Management. Oxford: 2008. p. 87
6. Tubiana-Hulin Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. M.Bone. 1991;12 Suppl 1:S9-10.
7. Hall FM. Imaging bone metastases in breast cancer, AJR Am J Roentgenol. 2005 Apr;184(4):1266-73.
8. van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, Post WJ, Oei B, Marijnen CA, Leer JW; Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. Dutch Bone Metastasis Study Group. Radiother Oncol. 2006 Mar;78(3):245-53. Epub 2006 Mar 20.
9. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review.. JCO 2007; 25 (11): 1423-1436.
10. Rades D, Fehlauer F, Schulte R, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Bajrovic A, Hoskin PJ, Tribius S, Wildfang I, Rudat V, Engenhart-Cabilic R, Karstens JH, Alberti W, Dunst J, Schild SE.J Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. Clin Oncol. 2006 Jul 20;24(21):3388-93.).
11. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE.Final Results of a Prospective Study Comparing the Local Control of Short-course and Long-course Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 May 6.
12. Rades D, Douglas S, Huttenlocher S, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Karstens JH, Hoskin PJ, Adamietz IA, Schild SE.Validation of a Score Predicting Post-Treatment Ambulatory Status After Radiotherapy for Metastatic Spinal Cord Compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jun 2.
13. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, Schild SE. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression.. J Clin Oncol. 2010 Aug 1;28(22):3597-604. Epub 2010 Jul 6.
14. Rades D, Rudat V, Veninga T, Stalpers LJ, Hoskin PJ, Prognostic factors for functional outcome and survival after reirradiation for in-field recurrences of metastatic spinal cord compression. Schild SE.Cancer. 2008 Sep 1;113(5):1090-6.

15. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of metastasis at autopsy. J Surg Oncol. 1983; **23**: 175-180.
16. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Albarracin C, Yu TK, Hortobagyi GN, Buchholz TA, Woodward WA.Cancer. Prognostic factors of survival in the trastuzumab era among women with breast cancer and brain metastases who receive whole brain radiotherapy: a single-institution review. 2010 Jul 1;116(13):3084-92.
17. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases..Arch Neurol. 1988 Jul;45(7):741-4.
18. Sundstrom JT, Minn H, Lertola KK, et al. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. Ann Med. 1998; **30**: 296-299.
19. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schimitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43: 795-803.
20. Van den Bent MJ. The diagnosis and management of brain metastases. Curr Opin Neurol. 2001; 14: 717-723.
21. Saito EY, Viani GA, Ferrigno R, et al. Whole brain radiation therapy in management of brain metastasis: results and prognostic factors. Radiat Oncol. 2006; 1: 20.
22. Liu MT, Hsieh CY, Wang AY, et al Prognostic factors affecting the outcome of brain metastases from breast cancer. Support Care Cancer. 2007; 15: 349.
23. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials..Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37(4):745-51.
24. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Hendrickson FR.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1980 Jan;6(1):1-9
25. Priestman TJ, Dunn J, Brada M, Rampling R, Baker PG.Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1996;8(5):308-15.
26. Chatani M, Teshima T, Hata K, Inoue T, Suzuki T.Whole brain irradiation for metastases from lung carcinoma. A clinical investigation. Acta Radiol Oncol. 1985 Jul-Aug;24(4):311-4.
27. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, Olson C, Whitton A, Movsas B, Curran W.A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Oct 1;39(3):571-4.
28. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, Throuvalas N. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2002 Sep 1;20(17):3644-50.
29. Verger E, Gil M, Yaya R, Viñolas N, Villà S, Pujol T, Quintó L, Graus F.Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jan 1;61(1):185-91.
30. Liu R, Wang X, Ma B, Yang K, Zhang Q, Tian J. Concomitant or adjuvant temozolomide with whole-brain irradiation for brain metastases: a meta-analysis. Anticancer Drugs. 2010 Jan;21(1):120-8.
31. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B.A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med. 1990 Feb 22;322(8):494-500.
32. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer. 1996 Oct 1;78(7):1470-6.
33. Rades D, Kueter JD, Veninga T, Gliemroth J, Schild SE. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. Eur J Cancer. 2009 Feb;45(3):400-4.
34. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr.Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet. 2004 May 22;363(9422):1665-72.
35. Mueller R. P., Soffietti R., Abacioglu M. U., Villa S., Fauchon F., Baumert B. G., Fariselli L., Tzuk-Shina T., Collette L., Kocher M.. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 2008).

Bölüm 63

Metastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Dr. Rüçhan Uslu

GİRİŞ

Erken evre meme kanserinin primer ve adjuvan tedavilerindeki önemli gelişmelere rağmen birçok hastada sistemik relaps gelişmektedir. Başvuru anında da hastaların %10-20'si metastatiktir. En sık metastaz bölgeleri kemik, karaciğer, akciğer, beyin ve yumuşak dokulardır. Metastatik meme kanseri (MMK) hastalarının kür olma şansı hemen hemen yoktur. Hastaların sadece %5-10'u 5 yıldan uzun yaşar. Ortalama yaşam süresi 18-24 aydır. Bununla birlikte son 20 yılda MMK tedavisinde de önemli gelişmeler sağlanmıştır.[1] Ancak tedavinin asıl amacının semptomları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak ve mümkünse yaşam süresini uzatabilmek olduğu hiçbir zaman unutulmamalıdır.

METASTATİK MEME KANSERİNİN TANISI

Tanısal görüntüleme çalışmaları meme kanserinin en sık metastaz bölgeleri olan kemik, karaciğer ve akciğeri içermelidir. Ek olarak HER-2 pozitif hastalarda santral sinir sistemi görüntülemesi düşünülmelidir.[2]

Eğer koşullar uygunsa, kesin tanı ve metastazın biyolojik karakteristiklerinin (ER, PR ve HER-2 vb.) saptanması amacıyla, metastatik lezyonun biyopsisi yapılmalıdır.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

MMK olan kadınlarda uzun dönem klinik sonuçları etkileyen çok sayıda klinik ve biyolojik prognostik faktörler tanımlanmıştır (Tablo 63-1). MMK'nin heterojen bir hastalık olması nedeniyle bu prognostik faktörlerin tam anlamıyla risk stratifikasyonunu belirlemesi mümkün değilse de tedavi seçiminde ve prognozun belirlenmesinde çok önemli katkıları vardır.[3]

ENDOKRİN TEDAVİ PRENSİPLERİ

Hormona duyarlı MMK'nin tedavisinde endokrin tedavi (ET) ilk seçenek olmalıdır. ET'nin sitotoksik kemoterapiye göre yan etkilerinin belirgin olarak daha az olması, uzun süreli yanıt sağlayabilmesi ve sağkalım farkı olmaması nedeniyle tedavide ilk tercih olarak düşünülmelidir.[4]

Hormona duyarlı MMK hastalarının tanımlanmasında aşağıdaki özellikler kullanılabilir:

- Hormon reseptör pozitifliği
- Uzun süreli hastalıksız sağkalım (>2 yıl)
- Viseral organ metastazı yok ya da sınırlı
- Az sayıda metastatik bölge ve semptom azlığı
- Yavaş progresyon gösteren hastalık

Tablo 63-1: Metastatik Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Prognostik Faktör	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Performans durumu	İyi	Kötü
Metastaz bölgesi	Kemik, yumuşak doku	Viseral organ, SSS*
Metastaz sayısı	Az	Multipl
Hormon reseptör durumu	Pozitif	Negatif
HER-2 durumu	Negatif	Pozitif
Hastalıksız sağkalım	> 2 yıl	<2 yıl
Adjuvan tedavi	Var	Yok
Daha önce metastatik meme kanseri tedavisi	Var	Yok

*SSS: Santral Sinir Sistemi

Adjuvan ET'nin tamamlanmasından sonraki ilk 12 ay içinde relaps meydana gelmişse bu tedaviye dirençli olduğu kabul edilmeli ve alternatif ET seçilmelidir. MMK'nin sistemik tedavisinde ET ve sitotoksik kemoterapinin birlikte kullanılmaması gerektiğini yapılan çalışmalar ortaya koymuştur.[3] Randomize çalışmalar olmasa da solid ya da çok sınırlı metastaz varlığında lokal tedaviler (cerrahi ve/veya radyoterapi) düşünülebilir.

Postmenopozal Hastalar

Postmenopozal MMK'nin ilk hat ET'sinde 3. jenerasyon non-steroidal (anastrozol, letrozol) veya steroidal (eksemestan) aromataz inhibitörleri (Aİ) ve tamoksifen uygun seçeneklerdir.

Tamoksifen ile tedavi altında progresyon varlığında ikinci hat tedavide 3. jenerasyon Aİ veya selektif östrojen reseptörü (ER) downregülatörü fulvestrant kullanılabilir.

3. jenerasyon non-steroidal Aİ tedavisi altında progresyon olduğunda ikinci hat tedavide steroidal Aİ (eksemestan), tamoksifen, fulvestrant ve progestinler düşünülebilir.[5-9]

Postmenopozal MMK olan hastaların ET seçiminde ilaçların farklı uygulama yolları ve yan etki profilleri hesaba katılmalıdır.

Premenopozal Hastalar

Hormon duyarlı premenopozal MMK olan hastaların başlangıç tedavisinde tamoksifen, ovaryan ablasyon (ooferektomi, radyoterapi veya medikal tedavi ile over ablasyonu/supresyonu) veya her ikisinin kombinasyonu uygun tedavi şekilleridir. Bununla birlikte kombine hormonal tedavi (ovaryan supresyon + tamoksifen) birçok klinisyen tarafından daha yüksek yanıt oranı, daha uzun progresyona kadar geçen zaman nedeniyle tercih edilmektedir. Tek başına ovaryan ablasyon veya supresyon tedavisi ise tamoksifen kullanamayan hastalarda düşünülebilir. Ancak "Luteinizing hormone–releasing hormone (LH–RH)" agonisti ve tamoksifen kombinasyonun tek başına LH-RH agonistine göre daha etkili olduğu unutulmamalıdır.[10,11]

Tamoksifen tedavisi altında progresyon gösteren hastalarda ovaryan ablasyon veya supresyon alternatif tedavi olabilir. Premenopozal hastalarda ovaryan supresyon ve Aİ kombinasyonunun kullanılması hakkında henüz yeterli veri mevcut değildir. Yapılan faz II çalışmalarda goserelin ve Aİ kombinasyonu etkinliğinin postmenopozal hastalarda elde edilen sonuçlara benzer olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle hasta bazında karar verilmelidir.[12,13]

Tamoksifen tedavisinin başlamasından 2 gün ile 3 hafta sonrasında hastaların %3-13'ünde tümör "flare" reaksiyonu görülebilir. Kemik ağrılarında artış, deride eritem, metastatik deri nodüllerinin sayı ya da boyutunda artış veya hiperkalsemi olarak ortaya çıkabilen bu tablo genellikle geçicidir. Ancak 4 haftadan fazla sürerse hastalık progresyonu açısından hasta incelenmelidir. Ciddi vakalarda tamoksifen kesilmeli ve destek tedavisi yapılmalıdır. Semptomlar azalınca tamoksifen tedavisine tekrar başlanabilir.[11]

KEMOTERAPİ PRENSİPLERİ

MMK'nin tedavisinde kemoterapi (KT) önemli rol oynamaktadır. KT'nin amacı yaşam süresini uzatmak, semptomları gidermek ve hayat kalitesini arttırmaktır. Ancak ET'nin aksine KT'nin ciddi yan etkileri söz konusudur. Bu nedenle primer KT aşağıdaki şartlarda uygulanmalıdır:

- Hormona duyarlı olmayan ya da hormona dirençli hastalık
- Çok sayıda viseral organ metastazı
- Tümörle ilişkili ciddi semptom varlığı
- Hızlı progresyon gösteren hastalık

KT başlangıcında kanserle ilişkili semptomlar ve hastanın performans durumu değerlendirilmelidir. Ayrıca hastanın tümör yükünü saptamak için ayrıntılı evreleme tetkikleri yapılmalıdır. Her KT küründe hastanın semptomları ve performans durumu tekrar değerlendirilmelidir. Etkisiz KT'den kaçınmak için 2-3 kürde bir yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. KT güvenliği için her kür öncesinde gerekli laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. KT'nin yararı, KT'nin antikanser etkisi, kanserle ilişkili semptomlarda iyileşme ve tedaviyle ilişkili yan etkiler izlenerek belirlenmelidir. Tümör progresyonu olduğunda ve belirgin toksisite varlığında var olan KT şeması sonlandırılmalıdır. Ardından yeni KT şeması için yeniden değerlendirme yapılmalıdır.

İlk Hat KT

Ardışık Tek Ajan Tedavi ya da Kombinasyon KT'si

Randomize çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda ilk hat kombinasyon KT'sinin ardışık tek ajan tedaviye göre daha yüksek yanıt oranı, daha uzun progresyonsuz sağkalım (PS) sağlamakla birlikte genel sağkalımda az bir avantaj getirdiği anlaşılmıştır.[14] Ayrıca spesifik randomize faz III çalışmalarda kombinasyon KT'sinin yanıt oranını arttırmakla birlikte sağkalım avantajı getirmediği ve toksisite artışına neden olduğu gösterilmiştir.[15-17] Yukarıda sayılan nedenlerle şu andaki günlük pratikte hızlı progresyon gösteren viseral organ metastazlı hastalar dışındaki vakalarda tek ajanlı ardışık tedavilerinin uygulanması daha uygun görülmektedir.

Antrasiklinler

MMK tedavisinde antrasiklinler en etkili sitotoksik ajan grubunu oluşturmaktadır. Daha önce antrasiklin almamış hastalarda tek başına doksorubisin (60-75 mg/m^2 her 3 haftada bir veya 20 mg/m^2 haftada bir) veya epiru-

bisin (75-100 mg/m^2 her 3 haftada bir veya 20-30 mg/m^2 haftada bir) ve antrasiklin bazlı KT kombinasyonları sıklıkla uygulanmaktadır. Antrasiklin temelli tedaviden 12 ay sonra relaps gösteren hastalarda tekrar antrasiklin uygulaması yapılabilir. Ancak bu durumda doksorubisin için kümülatif doz 450-550 mg/m^2'yi ve epirubisin için 800-1000 mg/m^2'yi geçmemelidir. Lipozomal doksorubisin formülasyonu ile yapılan çalışmalarda benzer antitümöral etkinlik ve düşük kardiyotoksisite saptanmıştır.[18,19] Bu nedenle kardiyak riski olan ya da kümülatif doz eşiğini geçmiş olan hastalarda lipozomal doksorubisin formülasyonları düşünülebilir.

Taksanlar

Taksanlar; dosetaksel, paklitaksel ve albumin bağlı paklitaksel (nab paklitaksel) MMK'nin tedavisinde belirgin aktivite gösteren ajanlardır. Yapılan bir meta-analizde taksan ve antrasiklin kombinasyonlarının yanıt oranı ve PS'de uzama sağlasa da genel sağkalımı uzatmadığı ve daha toksik olduğu gösterilmiştir.[20]

Diğer Ajanlar

Antrasiklin ve taksanların adjuvan tedavide artan bir şekilde kullanılması relaps gösteren hastalarda kullanımlarını sınırlandırmıştır. Bu nedenle diğer yeni ajanların kullanımları ön plana çıkmıştır.

Tek ajan kapesitabin'nin ilk hat tedavide yanıt oranı yaklaşık %25 civarındadır.[21,22] Klasik siklofosfamid, methotreksat, 5 fluorourasil (CMF) rejimi ile karşılaştırıldığı bir faz III çalışmada sağkalım avantajı göstermiştir.[23] Amerikan FDA (Food and Drug Administration) kurumunun onayladığı doz her 3 haftada bir 14 günlük 2500 mg/m^2/gün dozu olsa da özellikle yaşlı hastalarda sıklıkla 2000 mg/m^2/gün dozu uygulanmaktadır.

Tek ajan vinorelbin'in ilk hat tedavide yanıt oranı düşüktür.[24] Ancak yaşlı populasyonda vinorelbin ve kapesitabin kombinasyonu ile %43 yanıt oranı elde edilmiştir.[25] Benzer bir şekilde gemsitabin'in ilk hat tedavide sınırlı etkisi vardır. Epirubisin ile gemsitabin'in karşılaştırıldığı fazIII çalışmada epirubisin yanıt oranı %40 iken gemsitabin'in %16 bulunmuştur. Progresyona kadar geçen zaman epirubisin ile 6.1 ay, gemsitabin ile 3,4 ay bulunmuştur. Tüm sağkalıma bakıldığında epirubisin 19,1 ay, gemsitabin ise 11.8 ay sonucunu vermiştir.[26]

Triple negatif veya bazal tip meme kanserinin tamamen farklı bir fenotip olduğu ve mitomisin ve platin bileşiklerine daha iyi yanıt verebileceği son zamanlardaki çalışmalarda gösterilmiştir.[27]

Antrasiklin Dirençli Hastalarda KT

Taksan Monoterapisi

Taksanlar antrasiklin ile tedavi sonrası progrese olan hastalarda monoterapi veya diğer ajanlarla kombine olarak en sık kullanılan ajanlardır. Cochrane analizinde taksan bazlı rejimlerin taksan bazlı olmayan rejimlere göre az da olsa sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.[28] Paklitaksel geleneksel olarak 175-225 mg/m^2 dozlarda 3 haftalık sikluslar halinde kullanılsa da haftalık paklitaksel (80-100 mg/m^2) uygulamasının daha yüksek yanıt oranına ve daha uzun progresyona kadar geçen zamana ve sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir.[29] Buna karşın dosetaksel etkinliğinin haftalık ya da 3 haftalık uygulamalarda değişmediği gösterilmiştir.[30]

Dosetaksel (100 mg/m^2) ve paklitaksel'in (175 mg/m^2) 3 haftalık uygulamalarının direkt karşılaştırıldığı faz III randomize çalışmada daha toksik olmasına rağmen dosetaksel'in daha uzun progresyona kadar geçen zaman ve daha uzun sağkalım süresi sağladığı gösterilmiştir.[31]

Nab-paklitaksel'in klasik paklitaksel'e göre yanıt oranı ve progresyona kadar geçen zaman açısından daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında daha az hipersentivite reaksiyonlarına ve nötropeniye neden olduğu ancak daha çok nöropatiye neden olduğu gösterilmiştir.[32] Faz II bir çalışmada da nab-paklitaksel'in 3 haftalık dosetaksel uygulamasına göre daha uzun PS gösterdiği ortaya konmuştur.[33]

Taksan Bazlı Kombinasyon KT'si

Antrasiklinle tedavi edilmiş MMK'li hastalarda yapılan iki randomize faz III çalışmada taksan bazlı iki ilaç kombinasyonunun (dosetaksel-kapesitabin ve paklitaksel-gemsitabin) taksan monoterapisine göre sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.[34,35] Ancak kombinasyon kolunda daha fazla toksisite görülmüş, taksan monoterapisi kullanan hastalara ardışık antimetabolit tedavileri çoğunlukla uygulanmamıştır. Dosetaksel-kapesitabin ve dosetaksel-gemsitabin kombinasyonlarının karşılaştırıldığı faz III randomize çalışmada ise her iki kombinasyonun benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir.[36]

Antrasikline dirençli MMK hastalarında hasta özellikleri ve toksisite dikkate alınarak taksan monoterapisi (3 haftalık dosetaksel, haftalık paklitaksel veya haftalık nab-paklitaksel) veya taksan bazlı kombinasyonlar tercih edilmelidir.

Antrasiklin ve Taksan Dirençli Hastalarda KT

Antrasiklin ve taksan tedavisi sonrasında relaps olmuş veya progrese olan MMK hastalarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Kapesitabin, lipozomal doksorubisin, vinorelbin, gemsitabin, epathilon'lar, platin bileşikleri veya bunların kombinasyonlarının etkinlikleri gösterilmiştir.[37] Bunlar içinde kapesitabin etkinliği, kullanım kolaylığı, yan etki profili ve diğer ajanlarla kombinasyonlarının mümkün olması ile ön plana çıkmaktadır.[38-40] Bu ajanların ardışık tek ajan kullanımları veya gerekli hastalarda kombinasyonları uygulanabilir. Ancak hangi ajanın önce

ve hangi sırada kullanılacağı hakkında henüz yeterli bilgi yoktur.

Doz Yoğunluğu ve Yüksek Doz Kemoterapi

MMK'li hastalarda kemoterapinin doz yoğunluğunun arttırılması veya yüksek doz kemoterapi ve periferik kök hücre/kemik iliği nakli uygulamalarının yararı olduğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Yüksek doz kemoterapi ve periferik kök hücre/kemik iliği nakli uygulamalarının yapıldığı 6 randomize çalışmayı ve 850 hastayı içeren meta-analizde olaysız sağkalımda avantaj olsa da genel sağkalımda herhangi bir avantajın olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle klinik çalışma dışında uygulanmamalıdır.[41]

Tedavi Süresi

MMK'nin tedavisinde hastalık progresyonuna kadar tedavinin devam edilmesi ya da belli bir noktada tedavinin kesilip progresyon olduğunda tekrar tedaviye başlanması seçenekleri incelenmiştir. Bir seri randomize çalışmada kısa ve uzun süreli tedaviler karşılaştırılmıştır.[42-47] Bu çalışmalarda uzun tedavilerin progresyona kadar geçen zamanı uzattığı ancak genel sağkalıma fazla bir katkısının olmadığı gösterilmiştir. Onbir randomize çalışmayı 2269 hastayı içeren meta-analizde ilk hat progresyona kadar uygulanan KT'nin ölüm riskinde %9'luk sınırlı bir anlamlı bir azalma (HR:0.91, p=0.046) sağladığı gösterilmiştir.[48] Bu nedenle tedaviye progresyona kadar veya hasta tolere ettiği sürece devam edilmesinin çok güçlü bir kanıtı yoktur. Tedavi süresi hakkında semptomlar, yan etkiler, hayat kalitesi ve hasta tercihleri göz önüne alınarak karar verilmelidir.

HER-2 POZİTİF MMK'DE SİSTEMİK TEDAVİ

Trastuzumab

HER-2 aşırı ekspresyonu (İHK ile 3+ veya FISH pozitif) olan MMK hastalarında tek ajan trastuzumab kullanımının etkinliğini kanıtlamıştır.[49,50] Trastuzumab ile yapılan ilk randomize faz III çalışmada trastuzumab ve KT kombinasyonunun sadece KT'ye göre anlamlı yanıt oranı, PS ve tüm sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.[51] Bu klinik yarar tek ajan paklitaksel kullanımına göre sadece minimal bir toksisite artışı ile elde edilmiştir. Daha sonra dosetaksel ile yapılan randomize çalışmada da benzer sağkalım avantajı sağlanmıştır.[52] Trastuzumab'ın antrasiklinli rejimlerle kombinasyonu da etkindir ancak belirgin kardiyotoksisite sorunu ortaya çıkmaktadır[50]. Bunun dışında trastuzumab'ın, vinorelbin, platin bileşikleri, kapesitabin ve gemsitabin ile kombinasyonları da çalışılmış ve iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir.[53-56] HER-2 aşırı eksprese eden MMK hastalarında trastuzumab'ın hangi KT ajanıyla birlikte kullanılacağına hastanın daha önce aldığı tedaviler, performans durumu ve yan etki profiline bakılarak karar verilmelidir.

Trastuzumab'ın iki KT ajanıyla birlikte kullanımı yanıt oranlarını arttırsa da anlamlı bir sağkalım avantajı sağlamadığı ve toksisite artışına neden olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.[57-58]

Trastuzumab'ın ER pozitif ve hormon duyarlı hastalarda endokrin tedavi ile birlikte kullanımının test edildiği fazIII randomize çalışmada (TAnDEM) tek başına anastrozol ile anastrozol + trastuzumab kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda kombinasyon kolunda anlamlı progresyonsuz sağkalım avantajı (2.4 ay vs 4.8 ay, p=.006) elde edilmiştir. Bu çalışmada tek başına anastrozol alan hastaların %70'i trastuzumab koluna cross-over olduğundan sağkalım avantajı gösterilememiştir.[60]

Trastuzumab ve KT kombinasyonu ile optimal yanıt elde edilen hastalarda trastuzumab ile idame tedavisi düşünülebilir. Trastuzumab tedavisi sırasında olası kardiyak toksisite nedeniyle hastalar düzenli olarak ekokardiyografi ile takip edilmelidir.

Tek ajan trastuzumab ile tedavi sırasında progresyon gelişen hastalarda trastuzumab'ın yanına bir KT ajanı eklenerek tedaviye devam edilmesi ya da trastuzumab ve KT kombinasyonu kullanımı sırasında progresyon gelişen hastalarda KT ajanının değiştirilerek trastuzumab ile tedaviye devam edilmesi genel kabul gören bir pratiktir ve klinik faydası belirgin sağkalım avantajı olmasa da gösterilmiştir.[61] Ayrıca trastuzumab ile progrese olan hastalarda lapatinib ve trastuzumab kombinasyonunun da sadece lapatinib kullanımına göre anlamlı klinik yarar ve progresyona kadar geçen zaman avantajı sağladığı gösterilmiştir.[62] Bir ilaç-trastuzumab konjugasyonu olan trastuzumab-DM1 ile yapılan faz II çalışmada da trastuzumab ile tedavi görmüş hastalarda tek ajan olarak etkili olduğu gösterilmiştir.[63]

Lapatinib

Lapatinib bir oral tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olup hem erb-B1 (HER-1) hem de erb-B2 (HER-2) reseptörüne karşı geliştirilmiştir. Trastuzumab'a dirençli HER-2 pozitif MMK tedavisinde etkinliğini kanıtlamıştır.[64,65] Trastuzumab'a dirençli MMK hastaları ile yapılan randomize fazIII çalışmada, kapesitabin-lapatinib kombinasyonunun tek başına kapesitabin kullanımına göre üstün olduğu gösterilmiştir.[66] Paklitaksel ile yapılan çalışmada da paklitaksel-lapatinib kombinasyonunun tek ajan paklitaksel'e göre üstün olduğu gösterilmiştir.[67] Ancak her iki çalışmada da sağkalım avantajı gösterilememiştir.

Lapatinib'in letrozol ile kombinasyonu ile yapılan çalışmada da sadece HER-2 aşırı eksprese eden ER pozitif hastalarda kombinasyonun etkili olduğu kanıtlanmıştır.[68]

HER-2 aşırı eksprese eden ve trastuzumab ile tedavi görmüş hastalarda beyin metastazı oranı artmaktadır. Bu hastaların trastuzumab tedavisi ile uzun süreli yaşamala-

rına ve SSS'nin ilaç etkisinden korunmuş bir bölge olmasına bağlanmıştır. Lapatinib'in hem tek ajan olarak hem de kapesitabin ile kombine kullanımına beyin metastazlarına ve beyin metastazı gelişimine karşı etkili olduğu gösterilmiştir.[66,69]

HER-2 aşırı eksprese eden MMK hastalarının ilk hat tedavisinde trastuzumab ile antrasiklin içermeyen KT kombinasyonu kullanımı uygulanması gereken bir tedavi şeklidir. Frajil hastalarda tek ajan trastuzumab kullanımı düşünülebilir. Hormona duyarlı hastalarda trastuzumab ve endokrin tedavi de uygun bir seçenektir. Trastuzumab temelli tedavi altında progrese olan hastalarda tek ajan ya da kombine olarak lapatinib tedavisi uygun olacaktır. Trastuzumab-DM1, neratinib ve pertuzumab gibi hedefe yönelik ajanların da yakın zamanda kullanıma girmesi beklenmektedir.

ANTİANJİOJENİK TEDAVİ

Bevasizumab

Bevasizumab humanize monoklonal bir antikor (mAB) olup vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'ne karşı geliştirilmiş antianjiojenik bir ajandır. Başlıca yan etkileri arasında hipertansiyon (HT), yara iyileşmesinde gecikme, tromboemboli ve barsak perforasyonu gelmektedir.[70]

Bevasizumab ve KT kombinasyonları ile ilgili 3 faz II-I çalışma yayınlanmıştır. İlk çalışmada antrasiklin ve taksan dirençli hastalarda kapesitabin ve kapesitabin-bevasizumab kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Yanıt oranı anlamlı bir şekilde artmasına rağmen PS ve genel sağkalımda (GS) anlamlı bir artış görülmemiştir.[71] ECOG 2100 adlı ikinci çalışmada ilk hat tedavide haftalık paklitaksel-bevasizumab kombinasyonunun tek ajan paklitaksel'e göre anlamlı yanıt oranı ve progresyona kadar geçen zaman (5.5 ay vs 11.6 ay) avantajı sağladığı gösterilmiştir.[72] Üçüncü çalışmada da ilk hat tedavi olarak dosetaksel-bevasizumab kombinasyonunun tek ajan dosetaksel'e göre anlamlı progresyona kadar geçen zaman avantajı getirdiği gösterilmiştir.[73] Ancak şu ana kadar bevasizumab kombinasyonlarının sağkalım avantajı sağladığına dair bir bilgi yoktur. Her ne kadar ilk hat tedavide bevasizumab-KT kombinasyonunun yanıt oranı ve progresyona kadar geçen zamanda anlamlı bir artış sağladığı gösterilse de 2. ve 3. hat tedavilerde böyle bir avantaj henüz gösterilememiştir.

Bevasizumab-KT kombinasyonları HER-2 negatif hastaların ilk hat tedavisinde bir seçenek olarak düşünülebilir.

YENİ AJANLAR

Son yıllarda hedefleyici tedaviler konusunda yapılan çalışmalarda belirgin bir artış görülmektedir. Yeni antitubulin ajanlar (eribulin), trabektedin, anti HER-2 ajanlar (trastuzumab-DM1, pertuzumab, neratinib), yeni antianjiojenik ajanlar (sunitinib, aksitinib, pazopanib, sediranib, motesanib), PARP-1 inhibitörleri (BSI-201, AGO14699, AZD2281), IGF-1 inhibitörleri (CP-751,871, mAB), PI3/AKT/mTOR inhibitörleri (SF1126, everolimus), HSP90 inhibitörleri (tanespimisin), farnesil transferaz inhibitörleri (tipifarnib, lonafarnib), src kinase inhibitörleri (dasatinib), antikanser aşılar ile yapılan çalışmalarda önemli başarılar elde edilmiştir. Bu ajanların da yakın zamanda klinik kullanıma girmeleri beklenmektedir.

BİFOSFONATLAR

Kemik metastazı olan MMK'li hastalarda yapılan randomize klinik çalışmalarda bifosfonatların (oral klodronat 1600 mg/gün, İ.V. ibandronat 6 mg her 21–28 gün, oral ibandronat 50 mg/gün, İ.V. pamidronat 90 mg her 21–28 gün ve İ.V. zoledronik asid 4 mg her 21–28 gün) iskelete bağlı morbiditede azalma ve geciktirme etkileri kanıtlanmıştır.[74] Antikanser tedavi ile birlikte ya da tek başlarına kullanılabilirler. Çoğu çalışmada bifosfonatlar maksimum 2 yıl kullanılsa da ASCO (American Society of Clinical Oncology) rehberinde hastanın performans durumunda belirgin bir düşme oluncaya kadar kullanılabileceği belirtilmektedir.[75]

Son zamanlarda bifosfonatların preklinik ve klinik çalışmalarda antikanser etkileri ortaya konmuştur.[76,77] Ancak halen kemik metastazı olmayan MMK hastalarının tedavisinde bifosfonatların kullanımı tartışmalıdır.

Bifosfonat kullanımı genel olarak iyi tolere edilir. Sık yan etkileri arasında geçici influenza benzeri semptomlar, infüzyon reaksiyonları ve ilk infüzyon sonrası artmış kemik ağrıları bulunmaktadır. Bunun yanında doz ve infüzyon hızına bağlı böbrek yan etkileri söz konusudur. Hastalar böbrek fonksiyonları açısından düzenli takip edilmelidir. Böbrek yetmezliği olan veya bifosfonat kullanımı sonrası böbreğe ait yan etkiler gelişen hastalarda bifosfonatlar dikkatli kullanılmalı ve gerekli doz ayarlamaları yapılmalıdır.[78,79] Bifosfonatların uzamış kullanımlarında çene osteonekrozu gelişmesi çok sık olmasa da önemli bir yan etkidir. Özellikle ağız hijyeni bozuk hastalarda ve bifosfonat tedavisi sırasında diş cerrahisi geçiren hastalarda bu probleme sık rastlanmaktadır. Bu nedenle bifosfonat tedavisine başlanacak hastalara bu konuda bilgi verilmesi ve düzenli olarak diş hekimi tarafından kontrollerinin yapılması önerilmektedir.[80,81]

DESTEK TEDAVİSİ

MMK hastalarının tedavisinde başlıca amacın semptomları azaltmak, hayat kalitesini arttırmak ve eğer mümkünse sağkalımı uzatmak olduğu akıldan çıkarılmamalı-

dır. Bu nedenle MMK hastalarının tedavileri süresince gerekli destek tedavi uygulamaları kanser tedavisiyle birlikte etkin bir şekilde sürdürülmelidir. Anemi, nötropeni problemlerinin düzeltilmesi, bulantı-kusma, ağrı gibi sorunlarının tedavisi, beslenme problemlerine çözüm getirilmesi ve psikolojik destek verilmesi önemlidir. Hastaya olduğu kadar hasta yakınlarına da destek olunması gerekmektedir. Hasta yakınlarına gerekli bilgilendirme yapılmalı ve hasta için yapabilecekleri konusunda eğitilmelidirler. Gerektiğinde hasta yakınlarının da psikolojik destek almaları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:2197-205.
2. Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. Cancer Treat Rev 2005;31:312-18.
3. Beslija S, Bonneterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2009;20(11):1771-85.
4. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003;Issue 2. Art. No: CD002747.
5. Thürlimann B, Paridaens R, Serin D, Bonneterre J, Roché H, Murray R, et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Exemestane Study Group. Eur J Cancer 1997;33:1767-73.
6. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, Tubiana-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol 2000;18:2234-44.
7. Bertelli G, Garrone O, Merlano M. Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:60a.
8. Thürlimann B, Robertson JF, Nabholtz JM, Buzdar A, Bonneterre J. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as firstline treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2003;39:2310-17.
9. Chia S, Piccart M, Gradishar W. Fulvestrant vs exemestane following nonsteroidal aromatase inhibitor failure: first overall survival data from the EFECT trial. Breast Cancer Res Treat 2007;109:(Abstr 2091).
10. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19:343-53.
11. Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. J Clin Oncol 2008;26:745-52.
12. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan SC, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. J Clin Oncol 2010;28(25):3917-21.
13. Park IH, Ro J, Lee KS, Kim EA, Kwon Y, Nam BH, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy J Clin Oncol 2010;28(16):2705-11.
14. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;Issue 2. Art. No: CD003372.
15. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paklitaksel, and the combination of doxorubicin and paklitaksel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588-92.
16. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, Ramirez M, Perez L, Cervantes G, et al. Kapesitabin (X) and taxanes in patients (pts) with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC): sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. J Clin Oncol 2006;24:(Abstr 570).
17. Tomova A, Brodowicz T, Tzekova V, Timcheva C, Wiltschke C, Gerges DA, et al. Concomitant dosetaksel plus gemsitabin versus sequential dosetaksel followed by gemsitabin. J Clin Oncol 2008;26:(Abstr 1106).
18. Biganzoli L, Coleman R, Minisini A, Hamilton A, Aapro M, Therasse P, et al. A joined analysis of two European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) studies to evaluate the role of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2007;61:84-9.
19. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and siklofosfamid compared with conventional doxorubicin and siklofosfamid in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:1444-54.
20. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1980-86.
21. Bajetta E, Procopio G, Celio L, Gattinoni L, Della Torre S, Mariani L, et al. Safety and efficacy of two different doses of kapesitabin in the treatment of advanced breast cancer in older women. J Clin Oncol 2005;23:2155-61.
22. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral kapesitabin (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (siklofosfamid, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. Ann Oncol 2001;12:1247-54.
23. Stockler M, Sourjina T, Grimison P, Gebski V, Byrne M, Harvey V, et al. A randomized trial of kapesitabin (C) given intermittently (IC) rather than continuously (CC) compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 2007;25:(Abstr 1031).
24. Langkjer ST, Ejlertsen B, Mouridsen H, Andersen J, Nielsen MM, Møller KA, et al. Vinorelbin as first-line or secondline therapy for advanced breast cancer: a phase I-II trial by the

Danish Breast Cancer Co-operative Group. Acta Oncol 2008;47:735-39.
25. Hess D, Koberle D, Thurlimann B, Pagani O, Schonenberger A, Mattmann S, et al. Kapesitabin and vinorelbin as firstline treatment in elderly patients (> or = 65 years) with metastatic breast cancer. A phase II trial (SAKK 25/99). Oncology 2007;73:228-37.
26. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani SH, Khoo KS, et al. First-line gemsitabin versus epirubisin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase II-I study. Ann Oncol 2005;16:899-908.
27. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. Lancet Oncol 2007;8:235-44.
28. Ghersi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer 2005;93:293-301.
29. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase II-I trial of weekly compared with every-3-weeks paklitaksel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008; 26:1642-49.
30. Schröder CP, Munck L, Westermann AM, Smit WM, Creemers GJ, de Graaf H, et al. Weekly dosetaksel in metastatic breast cancer patients: No superior benefits compared to three-weekly dosetaksel. Eur J Cancer. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]
31. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of dosetaksel compared with paklitaksel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-51.
32. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paklitaksel compared with polyethylated castor oil-based paklitaksel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7794-803.
33. Gradishar W, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Randomized comparison of weekly or every-3-week (q3w) nab-paklitaksel compared to q3w dosetaksel as first-line therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2007; 25:(Abstr 1032).
34. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with kapesitabin plus dosetaksel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-23.
35. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemsitabin plus paklitaksel versus paklitaksel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol 2008;26:3950-57.
36. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, et al. Gemsitabin plus dosetaksel (GD) versus kapesitabin plus dosetaksel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): results of a European phase III study. J Clin Oncol 2005;23:(Abstr 581).
37. Overmoyer B. Options for the treatment of patients with taxane-refractory metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008;8(Suppl 2):S61-S70.
38. Ershler WB. Kapesitabin monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. Oncologist 2006;11:325-35.
39. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus kapesitabin for HER2- positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733-43.
40. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus kapesitabin for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol 2007;25:5210-17.
41. Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, Hetrick SE, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
42. Muss HB, Case LD, Richards F II, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. N Engl J Med 1991;325:1342-48.
43. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, Osborne CK, Tormey D, Cummings FJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. J Clin Oncol 1998;16:1669-76.
44. Nooij MA, de Haes JC, Beex LV, Wildiers J, Klijn J, Becquart D, et al. Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients. Clinical outcomes and oncologists' preferences. Eur J Cancer 2003;39:614-21.
45. Alba E, Ruiz-Borrego M, Martı´n M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez-Rovira P, et al. Prolongation of TTP by maintenance therapy with PLD in a multicenter phase II-I randomized trial following Standard chemotherapy for MBC: GEICAM 2001-01 study. J Clin Oncol 2007;25:(Abstr 1007).
46. Gennari A, Conte P, Nanni O, L. Manzione, E. Cortesi, C. Boni, et al. Multicenter randomised trial of paklitaksel (P) maintenance chemotherapy (CT) versus control in metastatic breast cancer (MBC) patients achieving a response or stable disease to first-line CT including anthracyclines and paklitaksel: final results from the Italian MANTA study. J Clin Oncol 2005;23:(Abstr 522).
47. Gennari A, Amadori D, De Lena M, Nanni O, Bruzzi P, Lorusso V, et al. Lack of benefit of maintenance paklitaksel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:3912-18.
48. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J Clin Oncol. 2011 Apr 4. [Epub ahead of print].
49. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:719-26.
50. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17:2639-48.

51. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-92.
52. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with dosetaksel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005;23:4265-74.
53. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbin or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbin or taxane study. Cancer 2007;110:965-72.
54. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippen JE. Phase II study of trastuzumab plus gemsitabin in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2004;5:142-7.
55. Pegram MD, Slamon DJ. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptorenhanced chemosensitivity. Semin Oncol 1999;26:89-95.
56. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al. Kapesitabin and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3853-58.
57. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paklitaksel, and carboplatin compared with trastuzumab and paklitaksel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2786-92.
58. Pegram M, Forbes J, Pienkowski T, Valero V, Eiermann W, Von Minckwitz G, et al. BCIRG 007: first overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus dosetaksel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2007;25:(Abstr LBA1008).
59. Wardley A, Anto´ n-Torres A, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina L, de Fátima Dias Gau M, et al. Evaluation of trastuzumab, dosetaksel and kapesitabin as first-line therapy for HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007;106:(Abstr 309).
60. Clemens M, Kaufman B, Mackey JR, Bapsy P, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab [Herceptin(R)] plus anastrozole may prolong overall survival in post-menopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer: results of a post hoc analysis from the TAnDEM study. ASCO Breast Cancer Symposium, San Francisco, CA. 2007 (Abstr 231).
61. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, et al. Kapesitabin vs. kapesitabin + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). J Clin Oncol 2008;26:(Abstr 1025).
62. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, Storniolo AM, Sledge G, Baselga J, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. J Clin Oncol 2008;26:(Abstr 1015).
63. Vukelja S, Rugo H, Vogel C, Borson R, Tan-Chiu E, Birkner M, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1, a first in-class HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2+ metastatic breast cancer. Cancer Res 2008;69:(Abstr 33).
64. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Ann Oncol 2008;19:1068-74.
65. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:2999-3005.
66. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus kapesitabin versus kapesitabin alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat 2008;112:533-43.
67. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paklitaksel with placebo plus paklitaksel as first-line treatment for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:5544-52.
68. Johnston S, Pegram M, Press M, Pippen J, Pivot X, Gomez H, Florance A, et al. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF30008 Trial. Cancer Res 2008;69:74s(Abstr 46).
69. Lin NU, Carey LA, Liu MC, Younger J, Come SE, Ewend M, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1993-99.
70. Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:1782-90.
71. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of kapesitabin compared with bevacizumab plus kapesitabin in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:792-99.
72. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paklitaksel plus bevacizumab versus paklitaksel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-76.
73. Miles D, Chan A, Romieu G, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III study of bevacizumab with dosetaksel or dosetaksel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. J Clin Oncol 2008;26:(Abstr LBA1011).
74. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;Issue 3. Art. No:CD003474.
75. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:4042-57.
76. Karabulut B, Erten C, Gul MK, Cengiz E, Karaca B, Kucukzeybek Y, et al. Dosetaksel/zoledronic acid combination triggers apoptosis synergistically through downregulating antiapoptotic Bcl-2 protein level in hormone-refractory prostate cancer cells. Cell Biol Int 2009;33(2):239-46.

77. Coleman RE, Winter MC, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane MM, et al. The effects of adding zoledronic acid to neoadjuvant chemotherapy on tumour response: exploratory evidence for direct anti-tumour activity in breast cancer. Br J Cancer 2010;102(7):1099-105.
78. Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. Oncologist 2004;9 (Suppl 4):28-37.
79. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol 2008;19:420-32.
80. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:356–360,515.
81. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006. Crit Rev Oncol Hematol 2007;62:148-52.

Kısım XVI

Meme Kanseri Tedavisindeki Komplikasyonlar

Bölüm 64
Meme Kanseri Tedavisindeki Cerrahi Komplikasyonlar

Bölüm 65
Meme Kanserinin Sistemik Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar

Bölüm 66
Meme Kanserinde Radyoterapiye Bağlı Komplikasyonlar

Bölüm 67
Meme Kanserinin Endokrin Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar

Bölüm 64 Meme Kanseri Tedavisindeki Cerrahi Komplikasyonlar

Dr. Ercüment Tarcan

İnceleme kolaylığı açısından bu bölüm, meme müdahalesiyle ilgili komplikasyonlar ve aksiller müdahaleyle ilgili komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında sunulacaktır.

MEME MÜDAHALESİYLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Yeni meme kanseri tanısı konulan hastaların cerrahi tedavisi meme koruyucu cerrahi ya da mastektomi seklinde olmaktadır. Bölgesel farklılıklar göstermekle beraber bu hastaların yarısından fazlasında meme koruyucu cerrahi mümkün olmakta ve oranı giderek artmaktadır.

Meme kanserinin cerrahi tedavisiyle ilgilenen cerrahlar 1882 yılında Halsted tarafından yapılan ilk mastektomiden günümüze kadar çeşitli cerrahi komplikasyonlar ile karşılaşmışlardır. Aksillada gelişebilecek komplikasyonlar ayrı bir başlık altında incelenecektir. Meme dokusunu ilgilendiren komplikasyonların başlıcaları seroma gelişimi, deri flebinin nekrozu, hematom oluşumu, yara iyileşmesi problemleri ve daha nadir olmakla birlikte yara yeri enfeksiyonudur.

Ayrıca günümüzde mastektomi sonrası rekonstrüksiyon yöntemlerindeki gelişmeler ve bu yöntemlerin daha sık kullanılması sonucu rekonstrüktif cerrahiye ait cerrahi komplikasyonlar daha sıklıkla görülmeye başlamıştır. Özellikle erken postoperatif dönemde veya eşzamanlı yapılan rekonstruksiyonlarda yara yeri komplikasyonu gelişme olasılığı anlamlı olarak yüksektir.[1]

Seroma

Deri flepleri altı yada aksillada seröz sıvı birikimi, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrasında en sık karşılaşılan cerrahi komplikasyondur. Literatürde hastaların %5 ila 30 kadarında postoperatif dönemde geliştiği bildirilmektedir.[2] Cilt flebinin altında bu seröz sıvı birikimi, hazırlanan ince flepte gerginlik hissi ve rahatsızlık yaratmakta ve bazen de hastanın yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bununla birlikte seroma'nın sık raslanmakta olması ve zaman içinde kendiliğinden rezorbe olması nedeniyle çoğu cerrah tarafından ciddi bir komplikasyondan ziyade mastektomi sonrasi rutin karşılaşılan kaçınılmaz bir nüans olarak görülmesine sebep olmaktadır.

Postoperatif dönemde kapalı sistem negatif basınçlı drenlerin rutin kullanımı bu komplikasyonun insidansının azaltılmasında etkili olmuştur.[2,3] Genel prensip, bu kapalı dren sisteminden günlük gelen miktar 30 ml nin altına düşünceye kadar drenin çekilmemesidir.

Hastalarda vücut kitle indeksinin yüksek olması ve hipertansiyon varlığının seroma gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir.[2]

Radikal mastektomi sonrası seroma gelişme olasılığı simple mastektomiye oranla daha yüksektir.

Bir çalışmada modifiye radikal mastektomi sonrası erken dönem rekonstruksiyonun seroma gelişimini azalttığı bulunmuştur. Bununla birlikte radikal mastektomi ve modifiye radikal mastektomi teknikleri karşılaştırıldığında pektoral fasianın korunması yada çıkarılmasının seroma gelişimine etkisi olmadığı saptanmıştır.[2]

Son yıllarda yaygın olarak kullanılan sentinel lenf nodu biopsi tekniği sonrasında seroma gelişme olasılığı konvansiyonel aksiller disseksiyona oranla anlamlı ölçüde düşüktür. Ayrıca konvansiyonel aksiller disseksiyon sonrası seroma gelişimi ile çıkarılan lenf nodu sayısı ve aksiller disseksiyonun genişliği arasında ilişki bulunmamıştır.[3,4]

Seroma drenaj kullanılmayan cerrahi müdahalelerden sonra daha sık izlenmektedir, ancak drenaj sisteminin negatif basınçlı oluşu, serbest drenaj, drenaj borusunun ozellikleri seroma gelisimine etkisi kanıtlanamamıştır.[4]

Seroma gelişimini önlemek için elektrokoter, argon diatermi, ultrascision kullanımları irdelenmiş, ancak bu cerrahi cihazların hiçbirinin diğerine üstünlüğü olmadığı bulunmustur. Öte yandan, literatürde aksillada ultrasonik dissector kulanımının seroma formasyonunu azalttığına dair de yayınlar mevcuttur.[5]

Seroma oluşumunu önlemek ya da azaltmak için kullanılan farklı cerrahi tekniklerin hiçbiri tutarlı ve guveni-

lir şekilde etkin bulunmamıştır. Seromanın insidans ve hacmini azaltılması üzerine farklı cerrahi tekniklerin etkilerini değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir . Ultrasonic diseksiyon, elektrokoter ve keskin diseksiyonu karşılaştıran çalışmaların sonuçları Tablo 64-1'de verilmiştir. [6]

Ultrasonik diseksiyonlar hepatik ve kardiyovasküler cerrahi için kullanılmakta ve elektrokotere nazaran daha az termal yaraya sebebiyet verdiği bilinmektedir. Lumachi ve arkadaşları, ultrasonik diseksiyonda aksiler diseksiyon sonrası dren süresinin belirgin şekilde azaldığını göstermişlerdir.

Argon diaterminin kullanımını irdeleyen birkaç çalışma intraoperatif kan kaybının ve bununla birlikte postoperatif transfüzyon ihtiyacının azaldığını ortaya koymuştur.[7,8,9] Ancak bu çalışmaların seroma insidansı üzerindeki sonuçları çelişkilidir. Ridings ve arkadaşları argon diaterminin seroma insidansını azalttığını gösterirken, Kerin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seroma insidansının azaltılmasında konvansiyonal diatermi ve argon diatermi arasında farklı bir etkinlik gösterilememiştir.[8,9]

Az sayıda merkezde mastektomi sırasında hazırlanmış olan deri flepleri hemen alttaki pektoral fasyaya sütür ile fikse edilmekte ve ölü boşluk azaltılarak seroma gelişimi engellenmeye çalışılmaktadır. Bu tekniğin hem mastektomi hemde meme koruyucu cerrahi sonrasında seroma formasyonunu azalttığı randomize çalışmalar ile gösterilmiştir.

Yine literatürde uzamış operasyon süresi ve diagonal insizyon şeklinin seroma olasılığını arttırdığı belirtilmiştir.[5]

Çok sayıda randomize klinik çalışmada operasyon lojuna konulmuş olan drenler postoperatif değişik zamanlarda (5., 8., 10., ve 14. günlerde) çekilmiş ve dren çekim zamanının seroma oluşumuna etkisi araştırıldığında farklı veriler elde edilmiştir. Bazı yazarlar erken dren çekilmesinin oluşumu tetiklediğini savunurken pek çok yayında dren çekim zamanlaması ile arasında doğrudan ilişki saptanamamıştır.[10]

Neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi alınmış olması, ameliyat esnasında fibrin yapıştırıcı yada antifibrinolitik ajan kullanımı seroma formasyonunu azaltmamaktadır.

Mastektomi yada meme koruyucu cerrahi sonrası gelişmiş seromaların büyük bir kısmı zamanla spontan olarak absorbe olmaktadır. Bazen hastaların poliklinik ziyaretleri esnasında tekrarlanan perkütan aspirasyonları biriken sıvı miktarını azaltmaktadır.

Flep Nekrozu

Flep nekrozu ve epidermoliz tüm mastektomilerin %18-30 kadarında görülür. Genellikle flep sahasının 2-3 cm.' den daha az kısmını tutan bu lokalize nekrotik alanlar konservatif metodlar ile kolaylıkla tedavi edilir. Son yıllarda mastektomi sonrası rekonstrüktif cerrahinin yaygın kullanılması ile daha büyük boyutlu cilt nekrozları daha sık görülmeye başlamıştır.

Mastektomi esnasında hazırlanan cilt flebinin genişliği 12 cm'yi geçtiği zaman flep nekrozu ihtimali artmaktadır. Yine inferior ve medial fleplerde nekroz ihtimali superior flepe oranla anlamlı olarak yüksektir.[11]

Operasyon esnasında hazırlanan flep kalınlığının optimum kalınlıkta muhafaza edilmesi, disseksiyon sırasında fleplere mekanik baskıdan kaçınılması ve hazırlanmış flebin nemli bir kompres ile örtülmesi gibi önlemler rutin olarak kullanılmakta ve flep nekrozu ihtimalini azalttığına inanılmaktadır. Disseksiyon sırasında medial ve inferior perforator vaskuler yapıların korunmasına özen gösterilmelidir. Bu özellikle mammaria interna nodüllerinin disseksiyonu esnasında önem taşır.

Günümüze değin flep viabilitesini intraoperatif değerlendirebilmek amacı ile fluroscein testi, spektrofotometrik testler, puls oksimetre kullanımı tavsiye edilmiş ancak bu yöntemlerin hiçbirisi rutin kullanım alanı bulmamıştır.

İleri yaş, diabet, hipertansiyon gibi komorbiditelerin varlığı, yara iyleşmesini negatif etkileyebilecek kronik hastalık varlığı, steroid kullanımı durumlarında flep nekrozu olasılığı artmaktadır. Bu grup hastalarda postoperatif dönemde flep sirkulasyonunu arttıracak medical tedavi ilave olarak kullanılabilir.[11,12]

Patch tarzında oluşan nekrozların pek çoğu skatrizan doku ile örtülmekte ve spontan olarak kapanmaktadır.

Tablo 64-1: Diseksiyon Tekniklerini Karşılaştıran Çalışmaların Özet Sonuçları

Yazarlar	Yıl	Çalışma Metodu	Hasta Sayısı	Hasta Sayısı Elektrokoter ile Seroma Insidansı (%)	Keskin Diseksiyon ile Seroma İnsidansı (%)	Ultrasonik diseksiyon ile Seroma Insidansı (%)	P değeri
NS, anlamsız; RKÇ, randomize kontrollü çalışma							
Porter et al.	1998	RCT	80	38	13	NA	0.01
Keogh et al.	1998	RCT	42	38	10	NA	0.03
Lumachi et al.	2004	RCT	92	NA	42	20	NS
Deo et al.	2002	Karşılaştırma	46	22	NA	16	NS
Galatius et al.	2003	Karşılaştırma	59	NA	69	67	NS
Hoefer et al.	1990	Retrospektif	101	30	9	NA	NA

Flep nekrozlarının ancak %10 kadarı ikincil cerrahi müdahaleler yapılma ihtiyacı doğurmaktadır. Doku kaydırma ile sekonder kapama ya da serbest deri grefti ile onarımlar tercih edilebilir.

Hematom ve İnfeksiyon

Gerek mastektomi gerekse meme koruyucu cerrahi sonrasında hematom formasyonu %7 hastada izlenebilmektedir. Özellikle ileri yaş grubunda uzun süreli antikoagulan kullanımı hikayesi, kanama pıhtılaşma bozukluğu olan hastalar hematom oluşumu açısından risk grubundaki hastalardır. Temel cerrahi prensip olarak ameliyat esnasında titiz hemostaz, drenlerin uygun kullanımı hematom oluşumunu engellemede esastır. Disseksiyon sırasında kullanılan cerrahi enerji aletinin niteliğinin hematom oluşumunda rolü olmadığı gösterilmiştir. Elektrokoter, ultrasonik dissektör, argon diatermi ile yapılan disseksiyonlarda hematom gelişme ihtimali eşit bulunmuştur.[5,13]

Hematomların büyük çoğunluğu spontan resorbe olmakta ve sekelsiz iyileşmektedir. Nadiren postoperative erken dönemde flep altında hızlı büyüme gösteren hematomlar hemostaz amaçlı ikincil cerrahi eksplorasyonlar ile tedavi edilmektedir.

Mastektomi ve meme koruyucu cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonları literatürde %6-10 oranında bildirilmiştir. Bu infeksiyonların pek çoğu minor vasıflıdır ve lokal yara bakımı ile kolaylıkla tedavi edilebilmektedir. Ancak enfeksiyon şüphesinde hem aerob hem de anaerob yara kültürü rutin olarak alınmalı ve uygun antibiyoterapinin devamı kültür sonuçları ile değerlendirilmelidir.[14]

AKSİLLER MÜDAHALEYLE İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Aksiller müdahale; aksiller lenf nodu disseksiyonu veya sentinel lenf nodu disseksiyonu olmak üzere iki şekilde olabilir. Komplikasyonları da bu iki başlıkta değerlendirilecektir.

Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu Sonrası Komplikasyonlar

Ağrı, seroma, parestezi, omuz ve kol hareketlerinin sınırlanması, lenfödem, enfeksiyon, aksiller ven trombozu, torakodorsal sinir, nervus torasikus longus ve brakial pleksus yaralanmaları ve brakial pleksopati aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) sonrası en sık görülen komplikasyonlardır.

Ağrı

Bu komplikasyonlar arasında en sık görüleni %23 ila %60 arasında değişen oranlarla ağrıdır.[15-21] Mastektomi sonrası ağrı sendromu sentinel lenf nodu disseksiyonuyla ALND'ye kıyasla anlamlı oranda azalmaktadır.[22] ALND sonrası, ameliyattan bir yıl sonra dahi ağrının %50'ye varan oranlarda görülen bir şikayet olduğu bilinmektedir.[23]

Ağrının eşlik ettiği omuz ve kol hareketlerinin sınırlanması ve üst ekstremitelerde güç kaybının hastaların %42'sinde ortaya çıktığı çalışmalarla gösterilmiştir.[24]

Kronik ağrı sendromu ise ameliyattan hemen sonra başlayan ve kesilmeksizin devam eden ağrılardır. Aksiler disseksiyon sırasında interkostobrakial sinirin hasara uğraması sonucu hastaların %35 ila %75'inde ağrı ve parestezi ortaya çıkmaktadır.[25-28] Hastaların yaklaşık %65'inde interkostobrakial sinirin korunması mümkündür.[29] Her ne kadar sinir korunduğunda parestezi insidansı anlamlı olarak %84'lerden %53'lere düşse de tamamen ortadan kaldırılamamaktadır.

Ameliyat edilen bölgedeki sinirlerin kesilmesine bağlı o alanda duyarsızlık, karıncalanma, göğüs duvarında aşırı duyarlılık hatta fantom meme hissi gelişebilir. Fantom meme ağrısı bir ekstremitenin alınmasından sonra yaşanan fantom ağrısı ile aynıdır. Hastalar alınan memelerini hala varmış gibi hissederler;hatta memenin ucunda ve içinde ağrı tanımlarlar. Fantom sendromu prevalansı yayınlarda duyarlılık için %10 ila %66 , fantom ağrısı için %0 ila %53 arasında değişiklik göstermekle birlikte azımsanmayacak sıklıktadır.[30]

Hareket kısıtlılığı/Sinir Hasarı

Fleksiyon, abdüksiyon ve eksternal rotasyonda kısıtlılık omuz hareketlerinin sınırlanmasında en sık görülen komplikasyonlardır.[31,32] Mastektomi yapılan hastalar, meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar karşılaştırıldığında pektoral kasın hasar görmesine ya da uzun torasik ya da torakodorsal sinirin hasarına bağlı olarak daha fazla omuz hareket kısıtlılığı gözlendiği ortaya konmuştur.[33,34]

Longus siniri tarafından innerve edilen lattissimus dorsi kasının atrofiye uğradığı durumlarda skapulanın ucu daha belirginleşir ve "kanat skapula" olarak tanımlanan formasyon meydana gelir.[35-39]

Benzeri şekilde, nervus torasikus longus sinirinin kesilmemesi için her türlü önlem alınmalıdır. Bu bölgede lenfatik tutulma daha nadir olmaktadır. Brakial pleksusun ve aksiller venin yaralanmalarını önlemek için bu bölgelerde bistüri ve koter ile çalışmaktan kaçınılmalıdır.

Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma hastaların %17'sinde 15 derecenin üzerinde omuz hareket kısıtlılığı olduğunu, hastaların %4'ünde ise 30 derecenin üzerinde omuz hareket kısıtlılığı gözlemlendiğini ortaya koymaktadır. Semptomlar genel olarak hafif ve orta şiddet arasında değişen ağrı(%22), tutulma (%20) ve güç kaybı (%28)dır.[40]

Modifiye radikal mastektomi geçirmiş kadınların sadece %33'üne kıyasla, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası, kadınların %81'in preoperatif fonksiyonlarının %70'ini geri kazandığı gösterilmiştir. Her iki grubun

da ameliyattan 3 ay sonra başlangıçtaki mobilitelerini geri kazandıkları görülmüştür. [40]

Ernst ve arkadaşları ALND sonrası sıklıkla omuzun hareketinde kısıtlılık ortaya çıktığını ancak ameliyat sonrası ne 6-12 aylık kısa dönemde ne de 5 yılı aşan uzun dönemde arada anlamlı bir fark olmadığını ve uygulanan cerrahi yöntemin omuz hareketleri üzerine etkisi olmadığını göstermiştir.[41]

Seroma

Ameliyat sonrası cilt sıvı toplanması ALND sonrası çok sık görülen diğer bir komplikasyondur. Aksiller disseksiyonda bazı lenf yollarının açık kalması ile sızan lenf sıvısı cilt flaplarının altında birikebilir.

Erken başlanan postoperatif fizik tedavi ve omuz hareketleri de seroma insidansının artmasına ve ALND sonrası uzayan drenaja neden olabilir.[42]

Schrenck ve arkadaşları , genel olarak, ortalama bir aspirasyon gerektiren düşük hacimli (<10mL) seroma insidansının %43 olduğunu raporlamıştır.[26]

Öte yandan Siegel, Mayzel ve Love %4,2 gibi çok daha düşük seroma insidansları raporlamış ancak sadece semptomatik ve yüksek sıvı miktarı olan hastaları tedavi etmişlerdir (aspire edilen ortanca hacim >100mL).[43]

Postoperatif seroma insidansını önlemek amacıyla emici (suction) kapalı drenler kullanılmaktadır. Zavotsky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALND olan hastalarda, aksiller drenleri olmayan grupta, hastaların %50'sinin seroma aspirasyonuna ihtiyaç duyduğu tespit edilirken, bu oranın aksiler dreni olan grupta sadece %8,3 olduğu ortaya konmuştur.[44] Öte yandan başka bir çalışmada ALND sonrası hastaların %59,5'inde emici kapalı drene rağmen aspirasyon gerektiren seroma görüldüğü ortaya konmuştur.[45]

Lenfödem

ALND sonrası görülebilecek, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen komplikasyonlardan bir diğeri de lenfödemdir. Hastaları özellikle korkutan bu komplikasyonun insidansının ALND uygulanan hastalarda %10'larda iken aksiller disseksiyon yapılmayan hastalarda %1'lerde olduğu Halverson ve arkadaşlarının çalışmasıyla ortaya konmuştur.[40] Lin ve arkadaşları 2 cm ve üzerinde lenfödem insidansını %16 olarak raporlarmışlardır.[23] Ancak bu hastaların sadece %2'sinde kontralateral tarafa kıyasla 4cm üzerinde bir fark saptanmıştır.

Lenfödem sadece hafif bir ödemdem ciddi kol şişmesine, kontrol edilemeyen ve sık sık tekrarlayan lenfanijit ataklarına kadar farklılık gösterebilir, ancak 2-2,5 cm'in üzerindeki ödemler lenfödem bulgusu olarak kabul edilebilir.

Lenfödem lenfatik drenaj yetersizliğine bağlı olarak gelişmektedir.[46] Bu durum lenf sıvısının interstisyel alanda birikmesine ve kolda ödeme sebep olmaktadır. Aksiller diseksiyon sırasında aksiler veni ve arterin iskeletize edilmesi ve oblik kesiler lenfödem oluşmasına yol açmaktadır.

Lenfödem riski yaşla birlikte artmaktadır. 60 yaş altı kadınların sadece %7'sinde bu komplikasyonla karşılaşılırken, 60 yaş üstü kadınların %25'inde lenfödem görülmektedir.[47]

ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance) çalışma grubunun yürüttüğü çok merkezli randomize çalışma ALND uygulanan grupta lenfödem insidansının iki kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.[48] Benzer şekilde Veronesi ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada da SLNB'ye kıyasla ALND uygulanan hastalarda morbiditenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[49]

İnfeksiyon

ALND'na bağlı ortaya çıkan diğer önemli bir komplikasyon da, meme ameliyatları sonrasında nadir görülen ancak ortaya çıktığında ciddi morbiditeye sebep olan enfeksiyondur.

Meme ameliyatları antibiyotik profilaksisi gerektirmez.[37,39,50] İnfeksiyon gelişme sebepleri sıvı birikimleri, yarada ayrılma, ameliyat bölgesinin uzun süre açık kalması, beslenmesi sınırlı olabilen ince cilt flepleri, lenfatik drenajın bozulmuş olması olarak sıralanabilir. Ameliyatın genişliği infeksiyonu tetikleyen bir faktördür. Radikal mastektomi sonrası infeksiyon oranları %18,9 iken, modifiye radikal mastektomi sonrasında %2,5 ila %15 arasında olduğu gösterilmiştir. Oysa meme koruyucu cerrahi sonrası bu oran %1-2 civarındadır.[51,52] Aspiratif drenlerin postoperatif dönemdeki kontaminasyonu da başka bir risk faktörüdür. Bu durumda uygun antibiyotik pomatlar ile günlük düzenli pansuman, riski azaltabilir. Benzeri şekilde yara infeksiyonlarında kullanılacak uygun antibiyotikle tedavi önerilir. Yara iyileşmesinin uzadığı durumlarda infeksiyon geçince cilt flebi koyulabilir.[35]

SENTİNEL LENF NODU DİSSEKSİYONU SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Sentinel Lenf Nodu Disseksiyonu (SLND)'na bağlı olarak gelişen komplikasyonların insidansını belirlemek amacıyla yapılan çok merkezli prospektif, randomize çalışmalarla tam aksiller disseksiyona kıyasla lenfatik haritalama ve sentinel lenfadenektominin çok daha az komplikasyona sebep olduğu ortaya konmuştur.[31,48]

Daha düşük lenfödem ve nörovasküler yaralanma insidansı ve aksiller drenin olmayışı komplikasyon riskini belirgin şekilde azaltmaktadır.[26,49,52-59]

American College of Surgeons Oncology Group (ASCOG) 'un Z0010 çalışması ile ALND'de %75 olan komplikasyon oranının SLND ile %25'lere düştüğü gösterilmiş-

tir. Lenfödem komplikasyonu SLND uygulanan grupta %7' olarak raporlanmıştır.[48] Benzeri şekilde, ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance) çalışmasında da SNLB uygulanan hastalarda lenfödem %7'lerde iken ALND uygulanan grupta oran %14'tür.[31]

ALND yapılan hastalar, SNLB yapılan hastalara kıyasla daha sık his kaybından bahsetmektedir.

SLND'unda daha küçük insizyon daha az doku zedelenmesine sebep olmakta ve böylelikle hareket kısıtlılığı, nörolojik komplikasyonlar ve seroma gibi ALND ile sıkça görülen komplikasyonlara daha nadir rastlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mortenson MM, Scheneider PD, Khatri VP, Stevenson TR, Whetzel TP, Goodnight JR, Bold RJ. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications; however intiation of adjuvant chemotheraphy is not delayed. Arch Surg 2004;139:988-991.
2. Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Oshumi S. Evidence based risk factors for seroma formation in breast surgery. Jpn J Clin Oncol 2006;36(4)197-206.
3. Chintamani, Singhal V, Singh J, Bansal A, Saxena S. Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer. A prospective randomized clinical trial. BMC Cancer 2005:5;11.
4. Jain P K, Sowdi R, Anderson AD, Mac Fie J. Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer B J Surg 2004; 91:54-60.
5. Lumacjhi F, Brandes AA, Basso SM, Ermani M. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective randomized clinical study. Eur J Surg Oncol 2004;30: 526-530.
6. Agrawal, A, Ayantunde A.A., Cheung K.L.. Concepts of seroma formation and prevention in breast cancer surgery. ANZ Journal of Surgery 2006; 76: 1088-1095.
7. Wyman A, Rogers K. Randomized trial of laser scalpel for modified radical mastectomy. Br. J. Surg. 1993; 80: 871–3.
8. Kerin M, O'Hanlon D, Kenny P, Kent P, Given H. Argon-enhanced cutting and coagulation confers advantages over conventional electrocautery for mastectomy. Eur. J. Surg. Oncol. 1996; 22: 571–3.
9. Ridings P, Bailey C, Bucknall TE. Argon beam coagulation as an adjunct in breast-conserving surgery. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 1998; 80: 61–2.
10. Gupta R, Pate K, Varshney S, Goddard J, Royle GT. A comparison of 5 day and 8 day drainage following mastectomy and axillary clearance. Eur J Surg Oncol 2001;27:26-30.
11. Rao R, Cyr S M, Ma T M, Bowling M, Hatef D, Andrews V, Zogakis T, Rochrich R. Prediction of post-operative necrosis after mastectomy: A pilot study utilizing optical diffusion imaging spectroscopy. W J Surg Oncol 2009;7:1:91.
12. Tejler G, Aspergen K. Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients. Br J Surg 1985;72:542-545.
13. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. Eur J Surg Oncol 2003;29: 711-17.
14. Vinton AL,Traverso LW,Jolly PC. Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary dissection. Am J Surg 1991;161:584-8.
15. Ververs JMMA, Roumen RMH, Vingerhoets AJJM, Vreugdenhil GV, Coebergh JWW, Crommelin MA, Luiten EJT, Repealer van D, Schijven M, Wissing JC, Voogd AC. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. European Journal of Cancer 2001;37:991-999.
16. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidince and risk of arm edema following treatment for breast cancer: A three year follow up study. Q J Med 2005;98:343-348.
17. Segerström K, Bjerle P, Nyström A. Importance of time in assesing arm and hand function after treatment of breast cancer. Scand J Plast Reconstr Hand Surg 1991;25:241-244.
18. Thomas-MacLean RL, Hack T, Kwan W, Towers A, Miedema B, Tilley A. Arm morbidity and disability after breast cancer: new directions for care. Oncology Nursing Froum 2008;35:65-71.
19. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, Hess T, Oertli D, Bronz L, Schnarwyler B, Wight E, Uehlinger U, Infanger E, Burger D, Zuber M. Morbidity of sentinel lymph node biopsy alone versus completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery. Ann Surg 2007;245:452-461.
20. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. Br J Cancer 2003;89:648-652.
21. Rietman JS, Dijkstra PU, Debreczeni R, Geertzen JHB, Robinson DPH, Vries J. Impairments, disabilities and health related quality of life after treatment for breast cancer: a follow up study 2.7 years after surgery. Disability and rehabilitation 2004;26:78-84.
22. Miguel R , Kuhn A, Shons A, et al. The effect of sentinel node selective axillary lymphadenectomy on the incidence of postmastectomy. Cancer Control 2001;8: 427-430.
23. Rietman JS, Dijkstra PU, Hoekstra HJ, Eisma WH, Szabo BG, Groothoff JW, Geertzen JHB. Late morbidity after treatment of breast cancer in relation to daily activities and quality of life: a systematic review. EJSO 2003;29:229-238.
24. Hladiuk M, Hucheroft S, Temple W, et al. Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. J. Surg Oncol 1992; 50: 47-52
25. Roses D, Brooks A, Harris M, et al. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. Ann Surg 1999; 230: 194-201.
26. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A. Et al. Morbidity following sentinal lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. Cancer 2000; 88: 608-614.
27. Warmuth M, Bowen G, Prosnitz L, et.al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. Cancer 1998; 83: 1362-1368.
28. Lin P, Allison D, Wainstock J, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. J Clin Oncol 1993;11: 1536-1544

29. Abdullah T, Iddon J, Barr L, et al. Prospective randomised controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer Br J Surg 1998; 85: 1443-1445.
30. Dijkstra PU, Rietman J.S, Geertzen J, Phantom breast sensations and phantom breast pain: A 2-year prospective study and a methodological analysis of literature. European Journal of Pain 2007;11: 99-108
31. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, Gabram SG, Lucci A, Cox CE, Hunt KK, Herndon JE 2nd, Giuliano AE. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. Ann Surg Oncol 2006;13:491-500.
32. Swedborg I, Wallgren A. The eff ect of pre and postmastectomy radiotherapy on the degree or edema, shoulder joint mobility, and gripping force. Cancer 1981;47:877-881.
33. Sugden EM, Revzani M, Harrison JM, Hughes LK. Shoulder movement after the treatment of early stage breast cancer. Clin Oncol 1998;10:173- 178.
34. Gutman H, Kersz T, Barzilai T, Haddad M, Reis R. Achievement of physical therapy in patients after modified radical mastectomy compared with quadratectomy, axillary dissection, an radiation for carcinoma of the breast. Arch Surg 1990;125:389-391.
35. Aitken DR, Minton J, Complications associated with mastectomy. Surg Clin North Am 1983; 63(6): 1331-1351
36. Robbins GF. Complications breast cancer surgery in women, in Hardy JD (ed): Complications in Surgery and Treatment, Istanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1984 pp 710-722
37. Harsley JS. Complications of Breast Surgery, in Greenfield LJ(ed): Complications in Surgery and Trauma. Philadelphia, JB Lippincott, 1990, pp 47-61.(6 MK)
38. Spratt JS, Donegan WL. Surgical Management in Donegan WL, Spratt JS (eds): Cancer of the Breast. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1995, pp 443-504
39. Ünal H: Meme ameliyatlarından sonra görülen komplikasyonlar in Ünal G, Ünal H (eds): Meme Hastalıkları, Istanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2001, pp.621-627
40. Kakuda J, Struntz M, Trivedi V, et al. Objective assessment of axillary morbidity in breast cancer treatment. Am Surg 1999; 65: 995-998.
41. Ernst MF, Voogd AC, Balder W, Klinkenbijl JHG, Roukema JA. Early and late morbidity associated with axillary level I-III dissection in breast cancer. J Surg Oncol 2002;79:151-155.
42. Lotze M, Duncan M, Gerber L, et al. Early versus delayed shoulder motion follwoing axillary dissection: a randomised prospective study. Ann Surg 1981; 193: 288-295
43. Siegel B, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer. Arch Surg 1990;125:1144-1147
44. Zavotsky J, Jones R, Brennan M, et al. Evaluation of axillary lymphadenectomy without axillary drainage for patients undergoing breast conserving therapy. Ann Surg Oncol 1998; 5: 227-231.
45. Halverson KJ, taylor ME, Perez CA, et al. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 593-599.
46. Dennis B. Acquired lypmhedema: a chart review of nine women's responses to intervention. Am J Occup Ther 1993;47:891-899.
47. Pezner R,Patterson M, Hill L, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 2079-2083.
48. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:599-609.
49. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349:546- 553.
50. Gupta R, Sinnett D, Carpenter R, et al. Antibiotic prophylaxis for postoperative wound infection in clean elective breast surgery Eur J Surg Oncol 2000; 26(4): 363-366.
51. Tejler G, Aspegren K. Complications and hospital stay after surgery for breast cencer: A prospective study of 285 patients. Br J Surg 1985; 72: 542-544
52. Winton AL, Traverso LW, Jolly PC. Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary lymph node dissection. Am J Surg 1991; 161: 584-588
53. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinal lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinal node negative breast cancer J Clin Oncol 2000; 18: 2553-2559
54. Burak W, Hollenbeck S, Zervos E, et al. Sentinel lymph node biopsy result in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer Am J Surg 2002; 183: 23-27
54. Temple L, Baron R, Cody H, et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: A prospective study of 233 women. Ann Surg Oncol 2001;9: 654-662
56. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, et al. Shoulder-arm borbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer Eur J Surg Oncol 2002; 28: 705-710.
57. Swanson K, Nissen M, Ceronsky C, et al. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. ANN Surg Oncol 2002; 9: 745-753.
58. Schijven M, Vingerhoets A., Rutten H, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinal node biopsy Eur J Surg Oncol 2003; 29: 341-350.
59. Golshan M, Martin W., Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. Am Surg 2003; 69: 209-212.

Bölüm 65 Meme Kanserinin Sistemik Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar

Dr. İrfan Çiçin, Dr. Pınar Saip

Meme kanseri hem çok sayıda kemoterapik ajana hem de endokrin ve hedeflenmiş tedavilere duyarlıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda meme kanseri kemoterapi uygulamasının en sık nedenidir.[1] Ardışık ya da kombine olarak kullanılan ilaçlara bağlı yan etkiler, yaşamını tehdit etmesi ve yaşam kalitesini bozması yanı sıra daha sonraki tedavilerin uygulanabilirliği ve sonucunu da etkilemektedir. Diğer yandan özellikle adjuvan tedavi sonrası geç yan etkiler ömür boyu yaşam kalitesinin bozulması, infertilite ve ikinci malignitelere neden olabilmektedir. Uygulanan tedavilerin etkinlikleri yanı sıra yan etkilerinin de göz önünde tutulması ve bunların yönetilmesi erken ve geç dönemde hastanın yaşam kalitesine yansıyacak, uygulanan tedavilerin başarısını etkileyecektir.

Meme Kanserinin Adjuvan Tedavisinde Sık Görülen Yan Etkiler

Miyelosupresyon

Adjuvan kemoterapinin 10-14 günler arasında lökosit sayısında hafif-orta şiddette düşme gözlenir. Sonraki siklüs öncesi genellikle lökosit sayısı normal düzeye ulaşır. Taksanlar ve doz yoğun tedavi öncesi dönemlerde nötrofil sayısının 500'ün altına düşmesi, ateş ve yaşamı tehdit eden enfeksiyon sıklığı %2'den az ve ölüm sıklığı çok nadir bildirilmekte idi. Profilaktik granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) kullanımı önerilmemekteydi.[2] Taksanlar ve doz yoğun tedavilerin kullanılması ile eş zamanlı antrasiklin/dosetaksel (dosetaksel/adriamisin/siklofamid ve adriamisin/dosetaksel) tedavileri ile grade 4 nötropeni oranı yükselmiş, febril nötropeni olasılığı %20'nin üzerine çıkmıştır. Bu rejimlerle tedavi edilen hastalarda profilaktik G-CSF kullanılması önerilmektedir.[3]

Trombositopeni meme kanseri tedavisinde nötropeniden daha nadir görülür. Trombositler 10.000/mm^3 ya da ateşli durumlarda 20.000/mm^3 düzeyinin altına düşmedikçe müdahale gerekmez. Trombosit süspansiyonları, trombopoetin ve oprevelkin (rekombine interlökin-11) trombositopeni tedavisinde kullanılmaktadır.[4]

Anemi, başka bir neden olmadıkça adjuvan meme kanseri tedavisinde nadiren müdahale gerektirecek bir sorun olarak ortaya çıkar. Tedavide eritropoetin kullanılması önerilmez. Tedaviye bağlı anemi genellikle transfüzyonla tedavi edilir.[5]

Saç Kaybı

Kemoterapi bağlı saç kaybı hem psikolojik hem de fiziksel açıdan hastaları önemli derece etkileyebilmektedir. Antrasiklinler ve taksanlar nedeniyle saç kaybı adjuvan meme kanserinin tedavisinde hemen her zaman görülen bir yan etkidir.[6] Saç kaybı 4-6. haftalarda başlar ve 2.-3. ayda belirginleşir. Kemoterapinin başlangıcından itibaren 3.-6. aylarda yeniden saç büyümeye başlar. Antrasiklinlere bağlı saç dökülmesi her bölgeden aynı oranda iken paklitaksele bağlı saç dökülmesi yama tarzında gerçekleşir. Kemoterapi sırasında saçlı deriye turnike uygulanması hipotermik tutulması, topikal hücre siklüs inhibitörleri, lokal kemoterapi inhibitörleri (topikal siklosiporin, interlökin-1, topikal kalsitriol vb) saç kaybını engellemek üzere kullanılabilmektedir.[7]

Gastrointestinal Yan Etkiler

Mukozit

Mukozit önemli bir onkolojik sorundur. Tüm gastrointestinal kanalda mukozit gelişebilir. Beslenme bozuklukları, ağrı, bulantı-kusma ishal ve enfeksiyona neden olabilir. Özelikle 5-flourourasil (5-FU) ve analogları (kapesitabin, urasil tegafur) ile dosetaksel ve antrasiklin içeren tedavilerde doz sınırlamasına neden olabilir. Bu ajanların kombinasyonunda daha sık ve şiddetli görülmektedir. Ayrıca nötropeninin şiddeti ile mukozit şiddeti sıklıkla paralellik göstermektedir.[8] Stomatitli hastalarda stomatit olmayanlara göre septisemi riski 4 kat artmıştır.[9] Stomatit sıklığı ve şiddeti bolus 5-FU uygulamasından 5 dakika önce buz kalıplarının ağza alınması ve 30 dakika süreyle uygulanması ile azaltılabilir. İnfüzyonal 5-FU ve oral 5-FU analoglarının uygulanmasında bu yöntemin etkisi

yoktur.[10] Ağız/diş hijyeni, topikal antiseptik ve anti inflamatuvar ilaçlar, sukralfat, prostaglandin preparatları, sistemik nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, G-CSF, keratinosit stimulan faktör gibi ajanlar mukozitin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilir. Opioidler, sistemik ve lokal antiinflamatuvar ilaçlar ve lidokainin topikal uygulaması mukozite bağlı ağrının giderilmesinde etkili olabilmektedir.[8]

Bulantı, Kusma

Bulantı ve kusma diğer kanser tedavilerine göre meme kanserinde daha az sıklıkta ve şiddetle görülmektedir.[11] Kemoterapiden sonra 24 saat içinde görülen kusmalar erken kusma, 24 saatten sonra ortaya çıkan kusmalar geç kusma ve başka bir neden olmaksızın kemoterapi öncesinde ortaya çıkan kusmalar beklenti kusması olarak tanımlanmaktadır. Erken kusma kemoterapötiklerin etkisiyle barsak eneterokromofin hücrelerden salınan serotonin, substans P ve nörokinin gibi transmitterlerin afferent lifler aracılığı ile arka beyinde area postrema ve nukleus traktus solitairusu uyarması ile oluştuğu kabul edilmektedir. Korikositeroidler ve seratonin antagonistleri erken kusmada en etkili önleyici ve tedavi edici ilaçlardır. Geç kusmanın nörotransmitterler (özellikle nörokinin) yanı sıra kemoterapötikler ve onların metabolitlerinin direkt area postrema ve nukleus traktus solitariusu uyarması ile oluştuğu düşünülmektedir. Geç kusmada seratonin antagonistlerinin etkisi zayıftır. Kortikosteroidler ve nörokinin reseptör antagonistleri en etkin ajanlardır. Beklenti kusmasında sedatifler etkili olabilirler.[12]

İshal ve Kabızlık

İshal sıvı ve elektrolit bozukluğu ile yaşamı tehdit edebilen bir komplikasyondur. 5-FU ve anologları ile dosetaksel meme kanseri tedavisinde ortaya çıkan ishallerin çoğundan sorumludur. Tedavisinde gereğinde sıvı elektrolit replasmanı yanı sıra loperamid gibi antidiyareikler kullanılmaktadır.[17] Beyazlarda %3-5 oranında görülen dihidroprimidin dehidrogenaz eksikliğinde 5-FU ve analoglarına bağlı şiddetli ishal, mukozit ve pansitopeni görülür. Bu hastalarda mortalite oranı %50'yi geçebilmektedir. Bu enzim eksikliği olan hastalarda urasil tegafur ve kapesitabin tedavileri günlük 5-FU uygulamasından daha şiddetli yan etkiye neden olabilir.[8] Dosetaksel hafif-orta şiddette ishale neden olabilmektedir. Bununla birlikte dosetaksel uzamış nötropeni ile birlikte yaygın gastrointestinal mukozite neden olduğunda nötropenik enterokolit gelişebilir. Bu tabloda mortalite oranları %60'ı geçebilmektedir.[13]

Diğer tüm tirozin kinaz inhibitörleri gibi meme kanserinde kullanılan bir ErbB1 ve ErbB2 inhibitörü olan lapatinib de ishale neden olabilmekte ve tedavisinde loperamid önerilmektedir.[14]

Kabızlık meme kanserinde nadiren paklitaksel içeren tedavilerde nöropatiye bağlı olarak gelişir. Kabızlık seratonin antagonistleri ve opioidlere bağlı olması daha muhtemeldir. Tedavisi sıvı tüketiminin artırılması, lifli gıdalarla beslenme ve laksatiflerin kullanılması şeklindedir.[8]

Kilo Artışı

Meme kanseri nedeni ile tedavi edilen birçok kadında kilo artışı görülür. Tedaviye bağlı ortalama 2-6 kg kilo alımı görülür. Uzamış tedavilerde (>6 ay), steroid kullanılanlarda, premenoposal hastalarda kilo artışı daha fazla görülmektedir. Azalmış fiziksel aktivite, armış gıda tüketimi, bazal metabolizmanın azalması ve over yetmezliği bu durumdan sorumlu tutulmaktadır.[15-17] Dosetaksel uygulanan hastalarda sıvı retansiyonuna bağlı olarak da kilo artışı oluşmaktadır. Dosetaksel uygulandığı günlerde steoid kullanılması sıvı retansiyonunu engellemektedir.[18]

Nörotoksisite

Adjuvan meme kanseri tedavisinde sık kullanılan taksanlar hem motor hem de sensoriyal periferik nöropati yaparlar. Genellikle orta hafif şiddette nöropatiye neden olurlar. Bununla birlikte birikmiş doza, uygulama şemasına ve kişisel hassasiyete göre şiddetli boyutlara da ulaşabilir. Paklitakselin 200 mg/m^2 ve altında dozlarda, 3-24 saatte, 3 haftalık aralarla ya da 100 mg/m^2 haftalık aralarla verilmesi nöropati sıklığını azaltır. Dosetaksel daha az şiddette ve sıklıkta nöropati yapar. Alkol ve diyabet durumunda nöropati sıklığı ve şiddeti artabilir. Nöropatinin erken fark edilerek tedavinin kesilmesi ya da doz sınırlaması etkin tek önleyici yöntemdir.[10,11]

5-FU serebellar ataksiye neden olabilir. Dihidroprimidin dehidrogenaz eksikliğinde ağır nörotoksisite oluşabilir.[19]

İkincil Kanserler

Meme kanserinin adjuvan kemoterapisinin[2] bir solid maligniteye neden olduğunu gösteren kanıt yoktur. Solid maligniteler kemoterapiden ziyade lenf ödem ve radyoterapinin etkilerine bağlı olarak gelişir.[11] Antrasiklinler ve siklofosfamid uygulanan toplam doza bağlı olarak miyelodisplastik sendrom ve akut miyelositer lösemiye (AML) neden olabilmektedir. Siklofosfamidin toplam 20 gr ve üzeri dozda uygulanması lösemi riskini 5.7 kat artırmaktadır. Alkilleyici ajanların kombine rejimler içinde kullanılmasının tek ajan olarak kullanılmalarından daha fazla lösemik etkisi vardır. Alkilleyici ajanlar 7. kromozomda hasara neden olarak 2-3 yıllık bir periyotta miyelodisplazi ve AML'ye neden olur ve 5.-10. yıllar arasında zirve yapar. Antrasiklinler, alkilleyici ajanlardan farklı olarak daha kısa sürede ve 11. kromozomda değişiklik yaparak miyelodisplazi ve AML'ye neden olurlar. Alkilleyici ajanların ve antrasiklinlerin doz yoğun tedavilerde daha yüksek ve sık

aralıklarla ve yüksek dozda G-CSF ile birlikte verilmesi lösemi riskini 50 kata kadar artırmaktadır.[20]

Over Yetmezliği

Kadınlarda germ hücreleri yalnız prenatal dönemde çoğalır. Doğumdan sonra sayıları yaklaşık bir milyondur ve artmaz. Apopitoz ve ovulasyonla sayıları menopoza kadar yaklaşık 1000'e kadar düşer. Ovulasyonun oluşması için gonopdotropinlere ve granuloza ve teka hücrelerinin yeterli fonksiyona sahip olması gerekir. Sitotoksik ilaçların germ hücrelerini apoptoza yönlendirerek primordial hücreleri menstrüriel siklüs için yeterli sayının altına düşürmesi ile kalıcı ovarian yetmezlik oluşur. Primordial hücrelerin yeterli sayıda olması ve granuloza/teka hücrelerinin zarar görmesi durumunda geçici over yetmezliği oluştuğu düşünülmektedir. Alkilleyici ajanlar siklüs spesifik olmadığı için istirahatteki primordial foliküllere en toksik ajanlardır.[21]

Yaş, adjuvan tedavinin süresi ve kullanılan ilaç türleri over yetmezliğinin ana belirleyicileridir. CMF (siklofosfamid/metotreksat/5-FU) tedavisi ile 40 yaşın üzerinde hastaların %76'sında, 40 yaşın altında hastaların %40'ında kalıcı over yetmezliği gelişmektedir. Genç kadınlarda over yetmezliği 6-16 ayda gelişirken daha yaşlı kadınlarda 2-4 ayda over yetmezliğine girilmektedir. 40 yaşın üzerine over yetmezliği %10 oranında geri dönüşümlü iken 40 yaşın altında %50 oranında geri dönüşümlüdür. Amenore ortanca 2 kür kemoterapiden sonra oluşur.[22] Antrasiklin bazlı tedaviler ile 12. ayda görülen amenore sıklığı CMF'e benzerdir. Bununla beraber daha az dozda alkilleyici ajan kullanıldığından kalıcı over yetmezliği daha az sıklıkta görülür.[11,22,23] Taksanların antrasiklin temelli tedavilere eklenmesi gonadal toksisiteyi artırmaktadır. Ardışık tedavilerde kemoterapi sonrası amenore sıklığı benzer olsa da 1. yıl sonunda taksan eklenen kollarda amenore daha yüksek oranda görülmektedir. Örneğin 3xFEC (5FU/epirubisin/siklofosfamid) + 3xDosetaksel ile 6xFEC tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmada tedavi sonunda amenore sıklığı sırasıyla %92.8 ve %93 iken 1. yıl sonunda %23.7 hastaya karşı %35.5 hastada mens ve %29'a karşı %43 hastada premenoposal hormon düzeyine dönüş oluştuğu saptanmıştır.[24] Dosetaksel/adriamisin/siklofosfamid (DAC) tedavisinin FAC ile karşılaştırıldığı çalışmada taksanlı kolda amenore sıklığı belirgin oranda yüksekti (%51.4'e karşı %32.8).[25] Tamoksifen kullanımın kemoterapiye bağlı over yetmezliğine katkısı olduğunu gösteren çalışmalar vardır.[11] Diğer yandan aromataz inhibitörleri gonodotropinlerin düzeyini artırarak özellikle ovarian rezerv açısından kritik eşikteki hastalarda fonksiyonların geri dönmesine katkıda bulunabilir.[26]

Over yetmezliği gelişen hastalarda sıcak basması, vajinal kuruluk, disparoni, depresyon ve uyku bozukluğu gibi postmenopozal şikayetler sıklıkla görülmektedir. Over yetmezliği osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riskini de artırmaktadır. Östrojen replasman tedavileri meme kanseri yineleme riskini artırdığından önerilmez. Osteoporoz için D vitamini, kalsiyum ve bifosfanatlar kullanılabilir. Sıcak basması için çeşitli selektif seratonin uptake inhibitörleri ve gabapentin etkili olabilmektedir.[27] Feritilite için in vitro fertilitizasyon embriyo saklanması en iyi tanımlanmış yöntemlerdir. Oosit saklanması partneri olmayan veya embriyo saklanmasının istemeyen hastalarda kullanılabilen bir yöntemdir. Oosit ya da embriyo saklanması için geren over uyarılmasına yeterli zamanı olmayan ya da over uyarılmasını istemeyen hastalarda over dokusu saklanabilir.[21]

Kardiyovasküler Yan Etkiler

Kardiyak toksisite

Antrasiklinler hem akut hem geç kardiyotoksisiteye neden olurlar. Akut toksisite idiyosenkratik mekanizma ile myokardit ve bazen de ek olarak perikardit olarak ortaya çıkar. Akut toksisiteye bağlı kalp yetmezliği geri dönüşümlüdür. Kronik toksisite serbest oksijen radikalleri aracılığı ile direkt miyokard hasarına bağlıdır. Oluşan kalp yetmezliği geri dönüşümlü değildir. Toksisite kümülatif dozla ve uygulama şeması ile yakın ilişkilidir. Doksorubisinin toplam 450 mg/m^2 ve epirubisinin toplam 900 mg/m^2 dozunda kalp yetmezliği riski %5'dir. Uzun süreli infüzyonlarda toksisite sıklığı azalmaktadır. İleri yaş, koroner arter hastalıkları, kapak hastalıkları, hipertansiyon, diyabet ve mediyastene radyoterapi yapılmış olması kalp yetmezliği riskini artırmaktadır.[28] Eş zamanlı trastuzumab uygulanması kalp yetmezliği riskini belirgin (%27) artırmaktadır.[29] Antrasiklinlere bağlı kalp yetmezliği tanısı seri ekokardiyografi ölçümleri ile teşhis edilir. Doksorubisin alan her hastada toplam 200 mg/m^2 dozunda kontrol ekokardiyografi yapılmalıdır. Daha sonra 300-400 mg/m^2 dozlarında tekrarlanmalıdır. Bu dozlardan sonra doksorubisine devam edilmesi gerekiyorsa her 50-100mg/m^2'lik uygulamada ekokardiyografi yapılmalıdır. 200 mg/m^2 dozunda ejeksiyon fraksiyonunda %10 veya daha fazla düşme %72 özgünlük ve %90 duyarlılıkla ile kalp yetmezliği gelişeceğini göstermektedir.[30] Diğer yandan seri ekokardiyografi takiplerinde başlangıçta kalp yetmezliği saptanmayan hastalarda yıllar sonra kalp yetmezliği ortaya çıkabilmektedir. Elektrokardiyografinin takip ve tanı değeri çok düşüktür. Kalp yetmezliği ortaya çıktıktan sonra tedavi diğer dilate kardiyomiyopatilere benzer şekilde yapılır. Başlangıç değerlendirmesinde ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalarda antasiklin uygulaması kontrendikedir.[28]

Trastuzumab hem metastatik hastalıkta hem de adjuvan tedavide kullanılan önemli bir ilaçtır. Trastuzumabın hedefi olan transmembran ErbB2, kardiyomiyositlerin T-tubul sistemi ile ilişkilidir. Normal kalp fonksiyonu için ErbB2 esansiyel role sahiptir.[31] Metastatik hastalıkta

antrasiklin birlikte kalp yetmezliği %27, paklitaksel ile %13 düzeyinde bildirilmiştir.[29] İleri evre kalp yetmezliği sıklığı da antrasiklinlerle birlikte daha sıktır. Tek ajan olarak kalp yetmezliği sıklığı %3-4 düzeyindedir. Kalp yetmezliği açısından trastuzumab alan hastalar seri ekokardiografiler ile izlenmelidir. Ejeksiyon fraksiyonunun %10 ve üzerinde düşmesi ya da ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altına inmesi durumunda trastazumab tedavi kesilebilir. Semptomatik düşüş olmayan hastalarda 2-3 uygulamada bir ekokardiyografi takibi ile tedaviye devam edilebilir. Başlangıçta ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalarda trastuzumab kullanılması gerekiyorsa yakın takiple uygulanabilir. Bu durumda ejeksiyon fraksiyonunun %5'ten fazla düşmesi durumunda tedavinin kesilmesi önerilir. Paklitakselle birlikte ve tek ajan olarak kullanıldığında ortaya çıkan kalp yetmezliğinin büyük çoğunluğu geri dönüşümlüdür. Trastuzumaba bağlı kardiyak toksisite dozdan bağımsız gelişir ve tedavi kesilince kalp fonksiyonları çoğunlukla düzelir. İlaç yakın ekokardiyografi takibi ile tekrar başlanabilir. Trastuzumaba bağlı kalp yetmezliğinin tedavisi genel kalp yetmezliği tedavisine benzer şekilde yapılır.[28]

Meme kanseri tedavisinde kullanılan hem 5-FU hem de analogu kapesitabin göğüs ağrısı, aritmi yakınmalarına neden olan anjina ve miyokard enfarktüsüne neden olabilir. Bu yan etkilerin ana ilaç ve metabolitlerinin anjiospazma neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Flouroprimidinlerin kardiyak yan etki sıklığı %1-4 arasında bildirilmektedir.[32]

Vasküler Yan Etkiler

Vasküler tromboembolik olaylar adjuvan tedaviden ziyade metastatik hastalığın tedavisinde öne çıkan bir sorundur. Bununla birlikte hem adjuvan kemoterapi hem de tamoksifen vasküler tromboembolik olay riskini 4-7 kat artırmaktadır. Tamoksifen serebrovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Önleyici amaçla rutin antitrombotik tedavi önerilmemektedir.[33,34]

Hiperlipidemi

Total ve LDL kolesterol düzeyi meme kanseri tanısından sonra yıllar içinde artmaktadır. Menopoz süresince HDL kolesterol azalmakta, total ve LDL kolesterol ile trigliserid düzeyi artmaktadır. Bu değişimler yaş ve beden kitle oranından bağımsızdır.[35-37] Aromataz inhibitörlerin lipid düzeyleri üzerine etkisini değerlendirmek çalışmalarda lipid düşürücü özelliğe sahip tamoksifenle karşılaştırıldığı için güçtür. ATAC ve BIG 1-98 çalışmalarında anastrozol ve letrozol kollarında tamoksifene göre daha fazla hiperkolesterolemi gözlenmiştir.[38,39] Bununla beraber MA.17 çalışmasında plasebo ile letrozol kollarında hiperkolesterolemi sıklığı benzer bulunmuştur.[40] Eksamestanla yapılan plasebo kontrollü çalışmada HDL kolesterol düşmesi dışında diğer parametrelerde plasebo ile eksamestan arasında fark gösterilmemiştir.[41] Letrozole, Examestane, Anastrazole Pharmocodynamics (LEAP) çalışmasında üç aromataz inhibitörü karşılaştırılmış bazı farklar gösterilmesine rağmen klinik pratiği etkileyecek bulgular elde edilememiştir.[42] Aromataz inhibitörlerinin lipid profili üzerine belirgin olumsuz etkiye sahip değildir. Bununla birlikte adjuvan plasebo kontrollü çalışmaların olmadığını göz önünde bulundurulmalıdır.

Osteoporoz

Adjuvan meme kanserinde osteoporoz ve kemik kırılması özellikle aromataz inhibitörlerine bağlı görülen yan etkilerdir. Anastrazol, letrozol ve eksamestanla yapılan çalışmaların sonucunda üç aromataz inhibitörünün benzer oranlarda osteoporoz ve kırık riskini artırdığını göstermektedir.[43] Eksamestanın steroidal yapısı nedeni ile androjen reseptörlerine afinite göstererek kemik mineral dansitesini koruyabileceğine dair preklinik çalışmalar klinik çalışmalarla doğrulanmamıştır.[44] Aromataz inhibitörlerine bağlı kemik mineral dansitesinde azalma özellikle ilk 2 yılda olur. 2-5 yıl arası kemik mineral dansitesinde azalma yavaşlamaktadır.[58] Aromataz inhibitörlerinin kesilmesinden 6 ay sonra kemik formasyon göstergeleri düzelmektedir.[43] ATAC çalışmasında başlangıçta normal kemik mineral dansitesine sahip hastalarda anastrozolun osteoporoz ve kırık riskini artırmadığı gösterilmiştir.[45] Özellikle kemik mineral dansitesi -1.0 ve daha düşük olan hastalarda adjuvan aromataz inhibitörleri daha güvenli kullanılabilir.[46] Tamoksifen sonrası aromataz inhibitörü kullanılması şeklindeki tedavilerde osteoporoz ve kırık riski daha düşüktür. Aromataz inhibitörü ile tedavi edilen hastalara kalsiyum ve D vitamini verilmesi faydalı olabilir. Tamoksifen osteoporoz oranını azaltmakta ve kırıklara karşı koruyucu olabilmektedir. Bu fark aromataz inhibitörlerinin östrojen düzeyini düşürürken tamoksifenin kısmi agonistik etki göstermesinden kaynaklanmaktadır. Kemik mineral dansitesi -1.0'dan fazla olan hastalarda adjuvan tedaviye tamoksifen ile başlayıp 2-3 yıl sonra aromataz inhibitörüne geçilmesi osteoporoz ve kırık riskini azaltabilir. Oral ve parenteral bifosfanatlar adjuvan aromataz inhibitörü kullanımına bağlı kemik kaybını engellemek üzerine etkili ulunmuştur.[43]

Bitkinlik

Adjuvan tedavi alan meme kanserli hastaların büyük çoğunluğunda bitkinlik görülmektedir ve bu hastaların üçte ikisinde bitkinlik ileri boyuttadır. Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, beslenme bozukluğu, anemi, menoposal semptomlar, tedavinin diğer etkileri ve ağrı bitkinlik yakınması ile ilişkilidir. Bununla birlikte patofizyolojisi açık değildir. Bitkinlik tedaviden sonra yıllarca sürebilmektedir. Olası faktörlerin ortadan kaldırılması ve psikiyatrik destek faydalı olabilir.[47]

Deri ve Ekleri Değişiklikleri

Adrimasin, siklofosfamid ve 5-FU ciltte pigmentasyona neden olabilir. Siklofosfamid genel cilt pigmentasyonu yanı sıra el içi ve ayak tabında pigmentasyona neden olur. 5-FU özellikle güneş gören bölgelerde pigmentasyona neden olur. Adriamisin avuç içi, parmak araları, el sırtı, ayak tabanı ve ağız mukozasında pigmentasyona neden olabilir.[66] Güneş ışınlarından kaçınmak pigmentasyon açısından faydalı olabilir. Hem bu ilaçlar hem de taksanlar tırnaklarda şekil bozukluğu ve çizgilenmelere neden olabilir. Bu yan etkiler tedavi kesildikten sonra geçicidir.[10]

Metastatik Meme Kanserinin Tedavisinde Sık Görülen Yan Etkiler

Adjuvan tedavide kullanılan ilaçların hepsi metastatik hastalık tedavisinde de kullanılmaktadır. Dolayısıyla yukarıda bahsedilen yan etkiler metastatik hastalıkta da ortaya çıkmaktadır. Metastatik hastalıkta hastalar daha fazla sayıda kemoterapi kürüne ve daha fazla sayıda tedavi seçeneğine maruz kaldığından yan etki sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Metastatik hastalıkta hastaların genel durumunun ve organ rezervlerinin adjuvan tedavi alan hastalara göre daha bozuk olması yan etkilere karşı toleransı azaltmaktadır. Adjuvan meme kanserinin kendine özgü yan etki profiline ek olarak metastatik meme kanserinin tedavisinde görülen yan etkiler diğer organların metastatik kanserlerin tedavisinde görülen yan etkilere benzerlik göstermektedir. Dolayısı ile adjuvan tedaviden farklı olarak daha genel onkolojik yaklaşımlarla yönetilir. Tablo 65-1 de meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yan etkileri verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2006;98(16):1108-17.
2. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2000;18:3558-85.
3. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L,et al 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 20061;24(19):3187-205.
4. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. Semin Hematol. 2009;46(Suppl 2):26-32.

Tablo 65-1: Kemoterapi İlaçlarının Önemli Yan Etkileri ve Doz Ayarlamaları

İLAÇ	Sitopeni	Bulantı kusma		Diğer önemli yan etkiler
[doz ayarlanması]	Saç kaybı			
Sitotoksik ajanlar				
Dosetaksel	2	1	3	Ödem, Cilt, M [L*]
Dokdorubisin	3	2	3	K[L*]
Lipozomal doksorubisin	2	2	3	K, İİSSS, cilt, [L*]
Epirubisin	3	2	3	K[L*]
5-Flourourasil	1	1	0	D, M,,Ok, K
Gemsitabin	2	2	1	P, [Kc#, R#]
Iksabepilon	2	1	3	Kc*, N*
Karboplatin	2	2	0	[R*]
Kapesitabin	1	1	0	D, Cilt, [R*]
Metotreksat	2	1	0	M, N, [Kc#,R*]
Paklitaksel	2	1	3	N, zayıf vesikant, [L*,R#]
Sisplatin	2	3	2	R, N [N#, R*]
Urasil tegafur	1	1	0	D, Cilt
Vinorelbin	2	1	1	[I*]
Monoklonal antikorlar ve küçük moleküller				
Bevasizumab	0	0	0	İİSSS, HT, tromboz, kanama, proteinüri
Setüksimab	0	2	0	Şiddetli İİSSS, Cilt, D, Mg
Trastuzumab	0	0	0	İİSSS, C
Lapatinib	2	2	0	D, Cilt [L#]

K, kardiyak; D, diyare; HT, hipertansiyon; I, irritan; İİSSS, infüzyonla ilişkili sitokin salınım sendromu; Kc, karaciğer fonksiyon testi; M, mukozit; MG, hipomagnezemi, N, nörolojik; P, pulmoner; R, renal; Nek, nekrotizan; Ok, oküler.
[L*, N*, R*]=karaciğer, nörolojik ve böbrek bozukluklarında doz azalt
[L#, N#, R#]= karaciğer, nörolojik ve böbrek bozukluklarında tedaviyi kes
Skor 0 = yok veya nadir, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli
Casciato DA, Ed. Manual of clinical oncology, 6th ed. Philedelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2009, Apendix B'den uyarlanmıştır.

5. Kurkjian CD, Ozer H. Management of side effects of treatment; Leukopenia, anmeia, thrombocytopenia. In; DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer. 8th ed. Philedelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2008.p.2617-33
6. Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. Psychooncology. 2008;17(4):317-28.
7. Wang J, Lu Z, Au JL. Protection against chemotherapy-induced alopecia. Pharm Res. 2006;23(11):2505-14.
8. Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol. 2006 Feb;33(1):106-20.
9. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, et al. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. Oncol Nurs Forum. 1993;20(10):1493-502.
10. Tekin S. Meme kanserleri tedavisinde kemoterapi komplikasyonları. Engin K, editör. Meme Kanserleri. 1. Baskı. Bursa:Nobel Tıp Kitapevleri;2005. p.567-74
11. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2001;344(26):1997-2008.
12. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008;358(23):2482-94.
13. Ibrahim NK, Sahin AA, Dubrow RA, Lynch PM, Boehnke-Michaud L, Valero V, et al. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Lancet. 2000;355(9200):281-3.
14. Metzger Filho O, Saini KS, Azim HA Jr, Awada A. Prevention and management of major side effects of targeted agents in breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2010 Sep 1. [Epub ahead of print]
15. Denmark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11:1418-29.
16. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, McCready D, Koo J, Sidlofsky S, et al Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol 1999;17:120-9.
17. Demark-Wahnefried W, Hars V, Conaway MR, Havlin K, Rimer BK, McElveen G,.et al. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. Am J Clin Nutr 1997;65:1495-501.
18. Baker J, Ajani J, Scotté F, Winther D, Martin M, Aapro MS, von Minckwitz G. Docetaxel-related side effects and their management. Eur J Oncol Nurs. 2009;13(1):49-59.
19. Shehata N, Pater A, Tang SC. Prolonged severe 5-fluorouracil-associated neurotoxicity in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Cancer Invest. 1999;17(3): 201-5.
20. Cole M, Strair R. Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: case studies and literature review. Am J Med Sci. 2010 Jan;339(1):36-40.
21. Oktem O, Oktay K, Fertility Preservation for Breast Cancer Patients. Semin Reprod Med. 2009;27(6):486-92.
22. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol 1999;17:2365-70.
23. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:1718-29.
24. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol. 2006;24(36):5664-71
25. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;352(22):2302-13
26. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. J Clin Oncol. 2006;24(16):2444-7.
27. Mar Fan HG, Houédé-Tchen N, Chemerynsky I, Yi QL, Xu W, Harvey B, et al. Menopausal symptoms in women undergoing chemotherapy-induced and natural menopause: a prospective controlled study. Ann Oncol. 2010;21(5):983-7.
28. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. Semin Oncol. 2006;33(1):2-14.
29. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001;344(11):783-92.
30. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. Br J Cancer. 2002;86(11):1697-700.
31. Negro A, Brar BK, Lee KF. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. Recent Prog Horm Res. 2004;59:1-12
32. Yahalom J, Portlock CS. Management of side effects of treatment; Cardiac toxicity. In; DeVita VT,Lawrence TS, Rosenberg SA, eds.Cancer. 8th ed. Philedelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2008.p.2678-88
33. Reeder JG, Vogel VG.Breast cancer risk management. Clin Breast Cancer. 2007c;7(11):833-40.
34. Bushnell C The cerebrovascular risksassociated with tamoxifen use. Expert Opin Drug Saf. 2005 May;4(3):501-7.
35. Herman DR, Ganz PA, Petersen L, Greendale GA. Obesity and cardiovascular risk factors in younger breast cancer survivors: The Cancer and Menopause Study (CAMS). Breast Cancer Res Treat 2005;93:13–23
36. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. Arch Intern Med 1994;154:2349–55
37. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis 1993;98:83–90
38. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 2005;23:5138–47
39. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al; Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and

tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005;353:2747–57.

40. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptorpositive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1262–71
41. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5126–37
42. McCloskey E, Eastell R, Lakner G, Miyamoto A, Clack G. Initial results from the LEAP study: the first direct comparison of safety parameters between aromatase inhibitors in healthy postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat 2005;94(Suppl 1):S101. Abstract 2052
43. Perez EA Safety of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. Breast Cancer Res Treat (2007) 105:75–89
44. Goss PE, Qi S, Josse RG, Pritzker KP, Mendes M, Hu H, et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. Bone 2004;34:384–92
45. Howell A, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 2-year results of the 'arimidex' (anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. Presented at the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 3–6 December 2003. Abstract 129
46. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. J Clin Oncol 2006;24:3629–35
47. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. J Clin Oncol. 2000;18(4):743-53.

Bölüm 66 Meme Kanserinde Radyoterapiye Bağlı Komplikasyonlar

Dr. Görkem Aksu

Meme kanserinde uygulanan radyoterapinin (RT) temel amaçları, mikroskopik rezidüel hastalığı ve multisentrik hastalık gelişimini önlemektir. Son yıllarda özellikle erken evre meme tümörlerinde meme koruyucu cerrahi (MKC) yaklaşımlarının ön plana çıkması ile birlikte RT uygulanma sıklığı da belirgin olarak artmıştır. Uygulanan sistemik tedavilerin etkinliklerinin artması ile birlikte sağkalımlarda da belirgin iyileşmeler gözlenmiştir. Böylece, hastaların daha uzun yaşamalarına paralel olarak uygulanan tedavilerin yan etkilerinin ortaya çıkma şansı da artmıştır.

RT sonrası gözlenen komplikasyonlar öncelikle RT dozu ve tekniği ile ilişkili olmakla birlikte, hastaya bağlı faktörler (kollojen doku hastalıkları, genetik mutasyonlar vb..) de önemli rol oynayabilmektedir. Ayrıca son yıllarda, RT alanında gözlenen bir takım değişiklikler de (hipofraksiyonasyon, kısmi akselere parsiyel RT yaklaşımları, intraoperatif RT vb…) komplikasyon oranlarını veya kozmezisi farklı şekillerde etkileyebilmektedir.

Oluşum zamanlarına göre komplikasyonlar erken, orta vadeli ve geç dönem komplikasyonları olarak 3 ana başlık altında incelenebilir.

ERKEN KOMPLİKASYONLAR

RT'nin tamamlanmasından sonraki haftalar-aylar içinde gelişen komplikasyonlardır. Başlıcaları:

- Cilt reaksiyonları ve memede ödem
- Yağ nekrozu
- RT pnömonisi
- Distrofik kalsifikasyonlar
- Plevral efüzyon

olarak sıralanabilir.

Cilt Reaksiyonları ve Meme Ödemi

RT sırasında en sık gelişen minör komplikasyon, cilt reaksiyonlarıdır. Bu nedenle hastalar, RT sırasında haftada en az bir kez mutlaka muayene edilmelidir. Islak deskuamasyon hastaların %5-15'inde gelişebilir. Her ne kadar meme kanserinde nadir bir uygulama olsa da konkomitan KTRT uygulananlarda ise bu oran %50'lere ulaşabilir. Yaş deskumasyon sıklıkla, meme altı katlanma bölgelerinde gözlenir ve genellikle tedaviye ara vermeyi gerektirecek düzeylere ulaşmaz. Nadiren de olsa ciddi vakalarda tedaviyi tümden kesmek yerine, tüm meme ışınlaması durdurularak ilave doz uygulamasına geçilebilir. Böylece kazanılan 1 hafta sonunda tekrar tüm meme RT'sine devam edilebilir. İki randomize çalışmada, tedavi süresince sabun ve suyla RT alanlarını yıkayanlarda cilt reaksiyonlarının daha az sıklıkla geliştiği gösterilmiştir.[1,2] Hyalüronik asit içeren kremlerin kullanılmasının da RT reaksiyonlarını azalttığını gösteren bir çalışma vardır.[3] Steroid içeren kremlerin de cilt reaksiyonlarını azalttığı bilinmektedir ve günümüzde kuru veya yaş deskuamasyon tedavisinde bu tarz kremler kullanılmaktadır. Ancak cilt üzerindeki uzun dönem etkilerini değerlendiren bir çalışma olmadığından, steroid içeren kremler sadece ciddi reaksiyon durumlarında ve kısa süreli olarak kullanılmalıdır (Örneğin; 1 hafta-10 gün). Ciddi deskuamasyon gelişmiş ve kremlerle tedaviye yanıtsız vakalarda ise, reepitelizasyona izin vermek amacıyla tedaviye 1 haftayı aşmayacak şekilde ara verilebilir. Bu süre zarfında hastaya, analjezik tedavisi ile birlikte, klorheksidin vb… antibakteriyel maddelerle pansuman yapılmalıdır. Sürtünmeyi mimimale indirecek bol kıyafetler giymesi önerilmelidir. Myelosupresif hastalarda bu tip reaksiyonların daha sık gelişebileceği unutulmamalıdır.

Nadiren de olsa cerrahi sonrası selülit veya abse ile başvuran hastalar olabilecektir. Bu gibi durumlarda, RT öncesinde gerekli tedaviler mutlaka tamamlanmalıdır. Aksi takdirde tedavi başladıktan sonra RT'e iki hafta veya daha fazla bir süre ile ara verilmesi söz konusu olabilir ve bu durumda da total dozun tekrar hesaplanarak arttırılması gündeme gelebilir.[4]

Meme ödemi ve ciltte kalınlaşma, RT'e bağlı gelişen diğer bir sık komplikasyon olup RT sonrası, inflamatuvar markırların salınımındaki artış ve buna bağlı vasküler geçirgenliğin artması sonucu gelişir. Genellikle RT sonrası ilk 4-8 haftada gözlenir. Dermis (cilt) ve intramammarian

lenfatik damarlarda (trabeküler) kalınlaşma da genelde eşlik eder. Sıklıkla birkaç ay içinde düzelir. Ancak yıllarca devam eden hastalar da mevcuttur. Aksiller diseksiyon ve takiben özellikle aksiller bölgeye RT uygulanması da meme ödemi ve takiben lenfödem riskini arttırmaktadır. Maunsell ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 223 hastada aksiller cerrahi ve RT sonrası 3. aydaki problemler değerlendirilmiş ve %82 hastada opere edilen taraf kolda en az bir problem geliştiği saptanmıştır. Bu problemlerin sıklığı %24 hastada kol ödemi, %32 hastada hareket kısıtlılığı, %55 hastada ağrı şeklinde değerlendirilmiştir.[5] Diğer bir çalışmada, meme ödemi sıklığı aksiler diseksiyon yapılmayanlarda %20 olarak bildirilirken, diseksiyon yapılanlarda ise bu oranın %80'e ulaştığı bildirilmiştir. Level 3 diseksiyon yapılanlarda bu oran daha da artmaktadır.[6] Sadece aksiller diseksiyon yapılanlar ile aksiller diseksiyon ve RT uygulanan hastaları değerlendiren bir çalışmada da RT ilavesinin, üst ekstremitede sekel gelişme riskini, tek başına cerrahiye göre anlamlı şekilde arttırdığı bildirilmiştir (%7.2 vs. %33.7)[7] En sık komplikasyonlar olarak, ödem, omuz hareketlerinde kısıtlılık, hareket sırasında ağrı, duyusal veya motor kayıp ve pektoral kas fibrozisi olarak bildirilmiştir.[8]

Kronik lenfödem tedavisinde sıklıkla kompresyon bandajları veya özel tasarımlı kolluklar kullanılmaktadır. Daha ileri vakalarda, kompleks fiziksel tedavi denen ve manuel lenfatik drenajın da ilave edildiği fizik tedavi metodları uygulanabilir. Son yıllarda kompresyon tedavisi ile birlikte kontrollü şekilde uygulanan yağ emilimi metodları ile de olumlu sonuçlar alındığını bildiren yayınlar mevcuttur. Ayrıca, sınırlı sayıda da olsa hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan seriler de mevcuttur.[9]

Yağ Nekrozu

RT'nin tamamlanmasından haftalar-aylar sonra gelişebileceği gibi nadiren de olsa yıllar sonra da gözlenebilir. Gerek uygulanan cerrahi tekniği, gerekse de RT doz ve teknikleri gelişimi ile direkt ilişkilidir. Pürülan olmayan inflamasyon ve absorbsiyon sonucunda ortaya çıkar ve sıklıkla cilt altına lokalize, ciltte kalınlaşmaya yol açan ağrısız bir kitle şeklinde kendini gösterir. Mamografi de ise; kötü sınırlı, spiküle konturlu ve yağ kisti ve büyük kalsifikasyonlar içeren bir kitle şeklinde görüntülenir ve bu nedenle malign bir lezyon sanılma ihtimali oldukça yüksektir. Ayırıcı tanıda ultrasonografik olarak yağ kistinin görüntülenmesi ve solid kitle izlenmemesi yardımcı olabilir. Pozitron-Emisyon Tomografisi tanıda yeterli düzeyde yardımcı olamaz çünkü inflamasyonun çeşitli aşamalarında farklı seviyelerde de olsa FDG tutulumu izlenebilir ve bu durum tümörü taklit edebilir. Ayırıcı tanıda en iyi yöntem, manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). MRG'de lezyonun santralinde yağ sinyalinin tesbit edilmesi çok önemlidir çünkü meme tümörlerinde santral yağlanma mevcut değildir. Yine de, şüpheli vakalarda tanı amacıyla biyopsi veya eksizyon uygulanabilmektedir.[10]

RT Pnömonisi

Genellikle RT'nin tamamlanmasından 1-3 ay sonra gelişmeye başlar ve ilk 4-8 ay içinde en belirgin şekilde izlenebilir. Klinik olarak pnömoni fazı ve sonrasında gelişebilen fibrozis fazı olarak ikiye ayrılır. AC grafisi veya BT'de RT alanına uyan bölgede opasite ve inflamasyon bulguları ile karakterizedir. Histopatolojik olarak; alveoler boşlukta eksuda birikimi ve bu bölgeye inflamatuar hücrelerin yerleşmesi sözkonusudur. Klinik olarak hastada, kuru öksürük, ateş ve nefes darlığı gözlenebilir. Tanı konulmadan önce, bu tabloları oluşturabilecek enfeksiyonlar veya diğer nedenler ekarte edilmelidir. Aslında günümüzde gelişen RT teknikleri ile birlikte, meme ışınlamalarında semptom veren RT pnömonit görülme sıklığı oldukça azalmıştır. Ciddi derecelerde pnömonit veya fibrozis'e ilerleyiş, uygun RT teknikleri kullanıldığında, altta yatan predispozan faktörler de yok ise çok nadiren gözlenmektedir. Konkomitan KT uygulanan veya immünsupresif hastalarda gelişme sıklığı artabilir. Bu durumlarda dahi, görülme sıklığı %5'lerin altındadır.[11] Nishioka ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve radyolojik bulgulara göre grad 0-3 arasında derecelendirilen bir skala mevcuttur (Grad 3 = RT alanının > %50'sinde pulmoner değişiklik izlenmesi) (12). Tedavide; antiinflamatuar ilaçlar, ekspektoranlar, kortizon ve gerekli durumlarda oksijen tedavisi uygulanmaktadır. Semptomlar, altta yatan ilave bir AC rahatsızlığı olmayan durumlarda günler içinde geriler ve sıklıkla tamamen düzelir.[13,14]

Distrofik Kalsifikasyonlar

Hem cerrahi travma hem de RT hasarına bağlı olarak gelişebilirler. Diğer kalsifikasyonlardan temel farkları hemen daima cerrahi sütürler civarında gelişmeleridir. Cerrahi ve RT sonrasında bu tarz büyük ve dağınık kalsifikasyonlar, mamografilerde sütür hatları boyunca sıklıkla izlenmektedir. Lokalizasyonları ve şekil-dağılım paternleri ile malign kalsifikasyonlardan sıklıkla rahatlıkla ayrımları yapılabilir.[15]

ORTA VE GEÇ DÖNEM KOMLİKASYONLARI

RT'nin tamamlanmasından aylar-yıllar sonra gelişen komplikasyonlardır. Başlıcaları:

- Meme fibrozisi, glandüler atrofi ve emzirme bozuklukları
- Pulmoner fibrozis
- Kardiyomyopati ve perikard hasarına bağlı bulgular
- Kol ödemi ve omuz fonksiyon bozuklukları

- Brakiyal pleksopati
- Kot fraktürleri
- RT'e bağlı gelişen sekonder maligniteler olarak sıralanabilir.

Meme Fibrozisi, Glandüler Atrofi ve Emzirme Bozuklukları

Hastalarda, özellikle yıllar içinde, RT alan memede fibrozis gelişebilir ve bu durum kozmetik yanıtları etkileyen en önemli faktördür. RT dozu ve tekniği fibrozis gelişiminde önemli rol oynayabilir. KT (Örnek: konkomitan kemoterapi) ve cerrahi tekniklerin de önemli etkileri mevcuttur. Kollogen vasküler hastalıklar, diyabet veya bazı genetik bozukluklar (Örn: Ataksi-telenjektazi sendromu) da diğer tüm komplikasyonlarda olduğu gibi fibrozis gelişimini olumsuz şekilde etkilemektedirler. İleri yaşlarda da, cildin vizkoelastisitesi bozulduğundan, fibrozis riski artmaktadır. Bazı vakalarda RT'e bağlı gelişen fibrozisin kalıcı olması ve atrofiye yol açması sonucunda glandüler atrofi denilen tablo gelişebilir. Bu durumda, meme parankimi progresif olarak büzüşür ve yıllar içinde ışın almayan meme ile karşılaştırıldığında daha küçük bir hal alır. Ayrıca RT alan memede, RT'e bağlı vasküler hasar, fibrotik değişiklikler ve glandüler atrofiye bağlı olarak laktasyon da bozulabilir. Ancak, gebelikle birlikte, karşı memede sıklıkla kompansatuvar glandüler hiperstimülasyon geliştiği gözlenmektedir.[15]

Pulmoner Fibrozis

Akciğer parankimi ve plevradaki hasar sonucu gelişen bir diğer geç yan etkidir. Işınlanan AC volümü, RT dozu, RT tekniği (fraksiyonasyon vb..), konkomitan KT kullanımı veya AC hasarı yapan KT ajanlarının kullanılması ve kişisel faktörler (kollagen hastalıklar, diyabet vb..) hasarın ciddiyetini belirlemede önemli rol oynar. Direkt grafi veya BT'de, RT alanına uyan bölgede keskin bir fibrozis hattı ile kendini belli eder. Çoğunlukla ilk 12 ay boyunca gelişmeye devam eder ve bu süreden sonra geriler. Ancak, çok nadiren de olsa bazı vakalarda, 3-5 yıl boyunca artarak devam ettiği de gözlenebilir.[16]

Kardiyomyopati ve Perikard Hasarına Bağlı Bulgular

2005 yılında yayınlanan Oksford metanalizinde, RT uygulanan hastalar ile uygulanmayan hastalar arasında, uzun dönemli takipte, meme kanseri dışı nedenlere bağlı ölüm sıklığı açısından RT aleyhine %1.3'lük (%15.9 vs. %14.6) bir fark oluştuğu ve bundaki en önemli etkenin de kardiyak mortalite olduğu bildirilmiştir. Ancak bu metanalizde ağırlıklı olarak eski RT tekniklerinin kullanıldığı 1960-1990 arası çalışmalar mevcuttur ve 1995'den sonra yapılan çalışmalara yer verilmemiştir. Oysa ki; 1970'lerdeki RT teknikleri ile ortanca kalp dozu 13 Gy civarlarında iken günümüzde bu doz 2 Gy civarlarına inmiştir. Bu nedenle modern tekniklerin kullanıldığı pek çok çalışmada da artık gösterilmiştir ki; 20 yıllık takiplerde dahi RT'e bağlı olarak kardiyak mortalitede artış gözlenmez [17-21] Yine de, radyasyonun sol göğüs duvarına uygulanması ve kardiyotoksik ilaçların (adriyamisin, trastuzumab ve epirubusin gibi ilaçlar) kullanılmasının, uygun teknikler kullanılmadığı takdirde kardiyak toksisiteyi arttırabileceği unutulmamalıdır. Başlıca kronik toksiteler olarak, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği sayılabilir. 2010 yılında yapılan bir değerlendirmede, son yıllarda kullanıma giren ve bir anti HER-2 monoklonal antikoru olan Trastuzumab uygulaması ile, daha önce antrasiklin kullanmamış hastalarda konjestif kalp yetmezliği oranının %4'lere ulaşabildiği gösterilmiştir.[22] Ancak çalışmaların çoğunda hastalar daha önce antrasiklin veya taksan bazlı KT rejimleri kullanmış olduğundan, henüz trastuzumab'ın kardiyak toksite oluşturma riski açısından kesin sonuçlara varmak mümkün değildir. Devam etmekte olan prospektif çalışmalar bu konuda aydınlatıcı olacaktır. Kardiyak toksitenin temel nedeni olarak, HER-2 reseptörlerinin tümör dokusu ile birlikte kardiyomyositler üzerinde de mevcut olması ve kardiyak fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkilerinin bulunması gösterilmektedir. Trastuzumab uygulanmasını takiben, tümörle birlikte bu hücreler üzerindeki reseptörlerin de bloke edilmesi sonucunda, kardiyak koruyucu etkinin de ortadan kalktığı düşünülmektedir. Ancak, trastuzumab, antrasiklinlerin aksine, doz artımına bağlı kümülatif bir kardiyak hasar veya myokardda kalıcı yapısal değişikliklere yol açmaz.[23]

Kol Ödemi ve Omuz Fonksiyon Bozuklukları

Aksiller diseksiyon ve takiben RT uygulanması, kol ödemi veya selülite yol açarak omuz ve kol fonksiyonlarını önemli oranda etkileyebilir. Son yıllarda erken evre tümörlerde, aksiler diseksiyon öncesinde sentinel nod örneklemesi yapılması ve metastaz olmayan hastalarda diseksiyona gidilmemesi, bu riskleri önemli oranda azaltmıştır. Diseksiyon yapılan olgularda ise; sadece seviye I ve II nodların diseke edilmesi önemli bir avantajdır. Ayrıca gelişen RT teknikleri de komplikasyon oranlarını düşürmüştür. Bu nedenlerle, kol ödemi ve bunun en korkutucu komplikasyonu olan lenfanjiosarkom (Stewart-Treves Sendromu) sıklığı oldukça azalmıştır.[24] Çeşitli serilerde, uygun diseksiyon sonrası kol ödemi sıklığının <%3 olduğu bildirilmiştir.[25]

Aksiller diseksiyona bağlı en sık nörolojik komplikasyon "İnterkostabrakiyal Sinir Sendromu" dur. Bu hastalarda, üst kol, omuz, aksilla ve bazen de göğüs duvarı ön kısmında parestezi mevcuttur. Ağrı da eşlik edebilir. Tedaviler genellikle etkisizdir ancak bazı hastalar, sinir blokları veya topikal solüsyonlardan fayda görebilirler. Uygun

bir diseksiyon ve RT'nin, her ne kadar motor fonksiyonları bozması beklenmese de; aksiller diseksiyon ve RT sonrası sıklıkla azalmış kas gücü ve omuz hareket açıklığında kısıtlılık gözlenebilir. Erken dönemde fizik tedavi ile çoğu hastada semptomlar tama yakın düzelir.[26,27]

Brakiyal Pleksopati

Gerek aksiller diseksiyon uygulaması gerekse aksiler bölgeye RT uygulanması; brakiyal pleksopati riskini arttıran önemli faktörlerdir. Ancak, aksiller diseksiyon sırasında direkt brakiyal pleksus hasarına bağlı olarak gelişen pleksopatiler veya nüks lezyonların basısına bağlı olarak gelişen pleksopatiler ile ayırıcı tanıya gidilmesi önemlidir. Pierce ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif değerlendirmede, hem RT dozunun hem de KT uygulanmasının pleksopati oranını etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, aksiler dozun <50 Gy olduğu ve KT uygulanmayan hastalarda, brakiyal pleksopati oranı sadece %0.4 olurken, yine aynı düşük dozla birlikte KT verildiğinde ise bu oranın %3.4'e yükseldiği gösterilmiştir. Aksiler doz >50 Gy olanlarda da pleksopati oranları KT verilmediğinde %3, verildiğinde ise %8 olarak bulunmuştur. Ancak gelişen brakiyal pleksopatilerin sadece %20'sinin ciddi ve kalıcı olduğu belirlenmiştir. Yüksek fraksiyon dozları da brakiyal pleksopati riskini arttırmaktadır.[28,29]

Tedaviyi planlamadan önce etkenin, nüks veya metastatik bir lezyon olmadığının belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle BT, MRG veya PET-BT gibi tanı metodlarından yararlanılabilinir. Pleksopatinin derecesini belirlemede nörolojik değerlendirme ve EMG önemlidir. Ne yazık ki, ciddi ve kalıcı brakiyal pleksopatide tam anlamıyla etkili bir tedavi yoktur. Elektriksel sinir uyarılması yöntemleri, nörolizis ve omentoplasti ile nörolizis denenebilir ancak ciddi hasarlarda başarı oranları düşüktür. Fiziksel tedavi yöntemleri, trisiklik antiaritmik, antikonvülzan, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar ve steroid tedavileri de uygulanabilmektedir.

Kot Fraktürleri

Radyoterapi sonucu gelişen obliteratif endarterit ve osteoblast ve osteoklast hasarına bağlı olarak osteoradyonekroz gelişebilir. 6 Gy ve üzerindeki dozlar, erişkinde osteonekrozu tetikleyebilir ve genellikle 1 yıldan sonra periostit, skleroz, kırık ve kortikal kalınlaşma ile kendini gösteren bir tablo ortaya çıkabilir. Tüm Vücut Kemik Sintigrafisinde (TVKS), erken evrede, osteoradyonekroz bölgelerinde radyoaktif maddenin diğer bölgelere oranla daha az tutulduğu gözlenirken, geç safhalarda ise sintigrafide yoğun tutulum izlenebilir. Bu durumda, lezyonların kemik metastazı ile karıştırılmasına yol açabilir. Ayrıca RT alan kemiklerde infeksiyon sıklığının artış gösterebileceği ve özellikle >5 yıldan sonra sekonder malignite olarak kemik sarkomlarının da gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenlerle, RT'e bağlı kot lezyonları ile infeksiyon, metastaz ve diğer maligniteler arasında ayırım yapmak önemlidir. Neyse ki, günümüzdeki modern RT teknikleri ve fraksiyon şemaları ile, meme tümörlerinde uygulan dozlar da dikkate alındığında klinik uygulamada kot fraktürlerine çok nadiren rastlanılmaktadır. Ayırıcı tanıda en önemli husus, lezyonların tamamen RT alanına uyan lokalizasyonlarda gözlenmesidir. Ayrıca metastatik lezyonların aksine, kemikle birlikte yumuşak dokuda da lezyon olmaması, selim fraktür lehinedir. Tedavide semptomatik yaklaşımlar önerilmektedir.[30]

RT'e Bağlı Gelişen Sekonder Maligniteler

RT'e bağlı gelişen sekonder tümörler, ilk ışınlamada saçılan doza bağlı olarak gelişen karşı meme tümörü ve diğer tümörler olarak iki ayrı başlık altında incelenebilir. En modern teknikler ile dahi karşı memeye bir miktar doz saçılması önlenemez, ancak saçılan dozun minimal olması sağlanabilir. Bu durum da oldukça önemlidir çünkü lenfoma veya akciğer tümörlerinde yapılan çalışmalar da göstermiştir ki, saçılan dozun artması ile birlikte meme tümörü gelişme oranı da artmaktadır. Boice ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları bir değerlendirmede, risk artışının sadece 45 yaş veya altında RT alanlarda anlamlı olduğu ve 1 Gy için rölatif risk oranının 1.21 olduğu belirtilmiştir.[31] Obedian ve arkadaşlarının serisinde ise MKC ve RT uygulanan toplam 1029 hasta ile sadece mastektomi yapılan 1387 hastanın yaklaşık 15 yıllık uzun dönem takip sonuçları incelenmiştir. Her iki grup arasında meme ve meme dışı tümör gelişimi açısından minimal farklılıklar saptanmıştır. 45 yaş ve öncesi tedavi alanlarda 15 yılda meme kanseri ve meme dışı diğer tümörlerin gelişme oranı, MKC uygulananlarda %10 ve %5 olurken mastektomi uygulananlarda ise %7 ve %4 olarak bildirilmiştir.[32] 2003 yılında yayınlanan SEER (Surveillance, Epidemiolgy, and End Results) data incelemesinde de risk artışının 45-55 yaş arası RT alanlar dışında tüm hastalarda anlamlı olduğu bildirilmiştir.[33]

Karşı memede kanser sıklığının artmasının yanı sıra diğer bir önemli nokta da, meme dışı diğer sekonder maligniteleri gelişmesidir. RT alanı içinde en sık gelişen maligniteler yumuşak doku sarkomları ve anjiosarkomlardır. Her ne kadar RT sonrasındaki ilk 2 yıl içinde gelişebileceklerini bidiren vakalar bildirilmiş olsa da gerçek risk artışı 5 yıldan sonra başlar ve çoğunluğu da tedaviden 7-10 yıl veya üzerinde ortaya çıkar. Çeşitli serilerde yumuşak doku gelişim sıklığı 9-14/100bin olarak bildirilmiştir.[34,35] Fransa'dan Gustav-Roussy Enstitisünün serisinde ise 10 yıllık insidans %0.2, 20 yıllık insidans %0.4 ve 30 yıllık insidans %0.8 olarak bulunmuştur.[36]

RT'e bağlı gelişen bir diğer endovasküler kökenli sarkom tipi de anjiosarkomdur. Meme de primer olarak da gelişebilen bir tümördür ve sıklıkla 20-40 yaş arası kadın-

larda %0.04 oranında izlenir. Sekonder anjiosarkoma ise, RT almış kadınlarda, genellikle 65 yaş üzerinde gözlenmektedir. Diğer radyasyona bağlı sarkomlardan farklı olarak kutanöz anjiyosarkom radyasyondan sonra kısa sürede ortaya çıkabilir[37] Primer tedavi yaklaşımı, basit mastektomi ile geniş tümör eksizyonu uygulanmasıdır. Mamografilerde, özellikle küçük lezyonların, RT'e bağlı cilt değişiklikleri ile karıştırılabileceği unutulmamalıdır.

RT alanına dahil olan ösefagus ve AC'de gelişen sekonder tümör sıklıklarının da meme kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda artış gösterebileceği düşünülmektedir. Ancak bu tip tümörlerde, sigara ve beslenme alışkanlıkları gibi pek çok diğer etken de söz konusu olduğundan kesin bir değerlendirme yapmak zordur. Risk artışı gösteren seriler olmakla birlikte, meme tümörü olup sigara içmeyenlerde RT uygulansa dahi, AC tümörü riskinin artmadığını gösteren çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenlerle kesin bir sonuca varmak mümkün değildir.

RT ile birlikte kemoterapi alan hastalarda lösemi riskinin ise %0.3-%0.5 oranında arttığı bildirilmiştir.[38-40]

KAYNAKLAR

1. Campbell IR, Illingworth MH: Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. Clin Oncol 1992; 4(2): 78-82.
2. Roy I, Fortin A, Larochelle M: The impact of skin washing with water and soap during breat irradiation: A randomized study. Radiother Oncol 2001; 58(3): 333-339.
3. Liguori V, Guillemin C, Pece GF et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. Radiother Oncol 1997; 42(2): 155-161.
4. Wells M, Raab G, MacBride S et al. Prevention and management of radiation skin reactions: a randomised controlled trial of skin care approaches in patients with breast, head and neck and anorectal cancer (abstract 688). EJC suppl 2003; 1: S207.
5. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. Can J Surg 1993;36:315–320
6. Clarke D, Martinez A, Cox RS, et al. Breast edema following staging axillary node dissection in patients with breast carcinoma treated by radical radiotherapy. Cancer 1982; 49: 2295–2299.
7. Dewar JA, Sarrazin D, Benhamou E, et al. Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 475–481.
8. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al. Arm edema in breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2001;93:96–111
9. Brorson H, Svensson H, Norrgren K, et al. Liposuction reduces arm lymphedema without significantly altering the already impaired lymph transport. Lymphology 1998;31: 156–172.
10. Boyages J, Bilous M, Barracclough B et al. Fat necrosis of the breast following lumpectomy and radiation therapy for early breast cancer. Radiother Oncol 1988; 13: 69-74.
11. Recht A. Integration of systemic therapy and radiation therapy for patients with early-stage breast cancer with conservative surgery. Clin Breast Cancer 2003; 4(2): 104-113.
12. Nishioka A, Ogawa Y, Hamada N, Terashima M et al. Anaysis of radiation pneumonitis and radition-induced lung fibrosis in berast cancer patients after breast conservation treatment. Oncol Rep 1999, 6: 513-517.
13. Lingos TI, Recht A, Vicini F et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 355-360.
14. Lind PA, Marks LB, Hardenberg PH et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radition therapy for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002, 52: 137-143.
15. Yi A, Hee KH, Shin JH et al. Radiation induced complications after breast cancer radiation therapy: A picturel review of multimodality imaging findings. Korean J Radiol 2009, 10: 496-507.
16. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. Cancer J Sci Am 1997; 3: 336–340.
17. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. Radiother Oncol. 1998; 48(2): 185-90.
18. Nixon AJ, Manola J, Gelman R, Bornstein B, Abner A, Hetelekidis S, Recht A, Harris JR. No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. J Clin Oncol 1998; 16(4): 1374-9.
19. Rutqvist LE, Liedberg A, Hammar N, Dalberg K. Myocardial infarction among women with early-stage breast cancer treated with conservative surgery and breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40(2): 359-63.
20. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet. 1999; 354(9188):1425-30.
21. Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, Bonadonna G, Gianni L. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. J Clin Oncol 2001; 19(1): 37-43.
22. Yardley DA. Integrating bevacizumab into the treatment of patients with early-stage breast cancer: focus on cardiac safety. Clin Breast Cancer. 2010; 10(2): 119-29.
23. Perez EA. Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know? Clin Breast Cancer 2008; 8 Suppl 3: 114-20.
24. Petrek JA. Post-treatment sarcomas. In Haris JR, Hellman S, Henderson IC, et al (eds): Breast Disease, 2nd ed. Philedelphia, JB Lippincott, 1991, 834-839.

25. Pierce LJ, Oberman HA, Strawderman MH et al. Microscopic extracapsular extansion in the axilla: is this an endication for axillary radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 253-259.
26. Gerber L, Lampert M, Wood C, Duncan M, D'Angelo T, Schain W, McDonald H, Danforth D, Findlay P, Glatstein E, et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and radiation. Breast Cancer Res Treat. 1992; 21(2):139-45.
27. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, Baker RR. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. J Clin Oncol. 1993; 11(8): 1536-44.
28. Pierce SM, Recht A, Lingos TI, Abner A, Vicini F, Silver B, Herzog A, Harris JR. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 23(5): 915-23.
29. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. Cancer. 1995; 76(9): 1491-512.
30. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines fort the prevention, diagnosis and treatment of osteoonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract 2006; 2: 7-14.
31. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 1992; 326(12):781-5.
32. Obedian E, Fischer DB, Haffty BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. J Clin Oncol 2000;18: 2406–2412.
33. Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56(4):1038-45.
34. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. Contralateral breast cancer and other second malignancies in patients treated by breast-conserving therapy with radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988; 15(2):277-84.
35. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. Cancer 2001; 92(1): 172-80.
36. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, Le M, Auquier A, Mouriesse H, Grimaud E, Sarrazin D, Tubiana M. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21(2):361-7.
37. Buatti JM, Harari PM, Leigh BR et al. Radiation-induced anjiosarcoma of the breast. Case report and review of the literature. Am J Clin Oncol 1994, 17: 444-447.
38. Zablotska LB, Neugut AI. Lung carcinoma after radiation therapy in women treated with lumpectomy or mastectomy for primary breast carcinoma. Cancer 2003; 97(6):1404-11.
39. Crump M, Tu D, Shepherd L, Levine M, Bramwell V, Pritchard K. Risk of acute leukemia following epirubicin-based adjuvant chemotherapy: a report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2003; 21(16):3066-71.
40. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. J Clin Oncol 2003; 21(7):1195-204.

Bölüm 67 Meme Kanserinin Endokrin Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar

Dr. Erhan Gökmen

TAMOKSİFEN

Bir selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan tamoksifen hedef organa bağlı olarak agonistik veya antagonistik etki gösterebilmektedir. Östrojen reseptörü (ER) üzerinden agonistik etkinin tipik örneği kemik dokusu üzerinedir. Tamoksifen, agonistik etki ile menopozal kemik kaybını kısmen önleyebilir. Bazı hedef organlar üzerinde görülen antagonistik etki nedeniyle de tamoksifenin yan etkileri görülmektedir. Sağlıklı kadınlarda meme kanseri gelişimini önlemeye yönelik yapılmış olan NSABP P-1 (Tamoksifen for the prevention of breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study) (1) ve IBIS-1 (Tamoxifen prophylaxis for breast cancer) (2) çalışmaları tamoksifenin yan etkilerine objektif bir şekilde ışık tutmaktadır. Bu yan etkiler aşağıda özetlenmiştir.

Tromboembolizm ve Kardiovasküler Komplikasyonlar

Tamoksifen kullanımı derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini artırmaktadır. IBIS-1 çalışmasında[2] tamoksifen kullanan hastalarda pulmoner emboli ve DVT riskinin plasebo kolundaki hastalara göre yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir (RR 1.84, %95 CI 1.21-2.82). Yine bu çalışmada yüzeyel tromboflebit riski ise yaklaşık 3 kat artmıştır (RR 2.88, %95 CI, 1.24-7.44). Benzer şekilde NSABP P-1 (1) çalışmasında da tamoksifen kullanan hastalarda pulmoner emboli riskinin 2 kat arttığı görülmektedir (RR 2.15, %95 CI 1.08-4.51). Bu risk 50 yaşın üzerindeki kadınlarda daha belirgin görülmektedir. NSABP P-1'de DVT riski tamoksifen kullananlarda artmış olmakla birlikte aradaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır.

Tamoksifen kullanımıyla kardiyovasküler risk arasında ise belirgin bir bağlantı olmadığı görülmektedir. NSABP P-1 çalışmasında tamoksifen alanlarla plasebo kolu arasında miyokard infarktüsü, şiddetli anjina ve akut koroner sendromlar açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde IBIS-1 çalışmasında da tamoksifen alan hastalarda miyokard infarktüsü rakamsal olarak daha az görülmüş olmakla birlikte aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Katarakt

Tamoksifen kullanımı katarakt riskini az da olsa artırmaktadır. Bir başka SERM olan raloksifen kullanımı ile katarak riski açısından bir ilişki ise saptanamamıştır. IBIS-1 çalışmasında katarak gelişen hastaların oranı tamoksifen kullananlarda %1.9 iken plasebo kolunda %1.5 olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. NSABP P-1'de ise tamoksifen kullananlarda daha fazla katarak görülmüştür. Tamoksifen alan her 1000 hastanın 28'inde katarak görülürken bu sayı plasebo kolunda 23 olmuştur (RR 1.21, %95 CI 1.1-1.34). Katarak dışında retinal küçük damar hastalığı gibi diğer ciddi oküler komplikasyonlar açısından tamoksifen ve plasebo arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.[1]

Vazomotor ve Ürogenital Yan Etkiler

Tamoksifenin sık görülen ve kadınların yaşam kalitesini önemli oranda etkileyen bir yan etkisi sıcak basması ve gece terlemeleridir. Vazomotor yan etkiler olarak da bilinen bu semptomlar tamoksifenin santral sinir sistemi üzerindeki antagonistik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bu yan etkiler tamoksifen kullanım süresiyle sınırlı olup tedavi kesildikten sonra kaybolmaktadır.

Vazomotor yan etkileri azaltmaya yönelik bir çok yöntem denenmiş olmakla birlikte çoğunda başarı düşük düzeyde olmuştur. Antidepresanların bu amaçla kullanımı bir çok çalışmada değerlendirilmiştir. Venlafaksin bu amaçla en iyi araştırılmış antidepresanlardan olup başarı oranı rölatif olarak daha yüksek görünmektedir. SSRI grubu antidepresanlardan sertralin kullanımı da bazı çalışmalarda vazomotor yan etkileri azaltır görünmektedir. Bir çalışmada yine gabapentin kullanımının da vazomotor yan etkileri azalttığı gösterilmiştir.

Osteoporoz

Tamoksifen kemik üzerinde agonistik etki göstermektedir. Bu nedenle, osteoporoz açısından kemik üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Tamoksifen bu özelliği ile aromataz inhibitörlerinden ayrılmaktadır. Osteoporotik kemik kırıkları özellikle 50 yaşın üzerindeki kadınlarda daha sık görülmektedir. Bu yaş grubunda, tamoksifen ile kalça, omurga ve radius kemik kırığı riskinde %29 oranında bir azalma görülmektedir. NSABP P-1'de 50 yaş altı kadınlarda ise kırık riskinde daha yüksek oranda bir azalma görülmüştür (RR 0.47 %95 CI 0.16-1.22). IBIS çalışmasında ise osteoporotik kırık riski tamoksifen ve plasebo arasında anlamlı oranda farklı bulunmamıştır.

Endometriyal Kanser

Tamoksifen kullanan hastalarda hem eendometriyal adenokarsinom hem de uterus korpus sarkomu sıklığında bir artış olduğu bilinmektedir. NSABP P-1 çalışmasında, 5 yıl süreyle tamoksifen alan 6681 kadından 53'ünde endometriyal kanser görülürken iken plasebo kolundaki 6707 kadında ise 17 endometriyal kanser saptanmıştır. Rölatif riskin istatistiki olarak anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir (RR = 3.28, %95 CI = 1.87 ile 6.03). Tamoksifen kullanımı sırasında görülen kanserlerinin çoğunun erken evrede saptandığı görülmektedir. NSABP P-1'de 70 endometriyal adenokanserden 67'si FIGO'ya göre evre 1'dir. Kalan 3 vakanın 2'si plasebo kolunda olup evre 3 ve 4, diğer vaka ise tamoksifen kolunda olup evre 3 olarak değerlendirilmiştir. Bu adenokanserlere ek olarak 4 hastada endometriyal sarkom saptanmıştır. Bu sarkomların 3'ü tamoksifen kolunda görülürken biri plasebo kolunda izlenmiştir. Bu çalışmada tamoksifen alan hastalarda uterus kanserine bağlı hiçbir ölüm görülmezken plasebo kolunda ise 1 hasta bu nedenle kaybedilmiştir.

IBIS-1 çalışmasında ise 7145 sağlıklı kadın koruyucu tamoksifen ve plasebo kolları arasında randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada saptanan 28 endometriyal kanserden 17'si tamoksifen, 11'i ise plasebo kollarında görülmüştür (RR = 1.55, %95 CI = 0.68 ile 3.65). Tamoksifen kolunda görülen 17 kanserin 14'ü FIGO evre1'dir. Bu çalışmada da uterus kanserine bağlı tek ölüm görülmüş olup tamoksifen alan bir hastada gerçekleşmiştir. IBIS-1 çalışmasında görülen 2 uterus sarkomunun hepsi plasebo alan hastalarda olmuştur. Bu çalışmanın ilgi çekici bir yönü de endometriyal kanser sıklığında görülen artışın sadece tedavinin aktif fazına sınırlı kalmasıdır. Bu sonuç, endometriyal kanser riskinin, tamoksifen kullanımının bitiminden 5 yıl sonrasına kadar yüksek kaldığını gösteren bir diğer çalışma ile çelişir niteliktedir.[3]

Endometriyal kanser riski tamoksifen kullanım süresi ile ilişkili görülmektedir. Rölatif kanser riski 2-4 yıl tamoksifen kullanımı ile 2.1 kez artmış iken, 5-7 yıl süreyle kullanımda risk 2.5 kat, 8-9 yıl kullanıldığında 4.8 kat, 10-17 yıl kadar kullanıldığında ise 7.9 kat artmaktadır.[4]

Tamoksifen kullanan kadınlarda endometriyal kanser sıklığının artmış olması takipte kullanılmak üzere bir takım takip algoritmalarının oluşturulmasına yol açmıştır. Tamoksifen endometriyal kalınlığı artırmaktadır. Transvaginal ultrason ile endometriyal kalınlığın takibi en sık başvurulan yöntemdir. Ancak, bu şekilde taramanın değeri çok tartışmalıdır. Tamoksifen kullanan asemptomatik hastalarda yapılan bir çalışmada transvajinal ultrasonla bazal emdometrium kalınlığı 3.5 mm iken 3 yıl tamoksifen kullanımı sonrası bu değer 9.2 mm olarak bulunmuştur.[5] Bu çalışmada 10 mm'lik bir sınır kullanıldığında bile endometriyal kanser açısından yalancı pozitifliğin yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada asemptomatik hastalarda sadece bir kişide endometriyal kanser görülmüş, ancak şüphe nedeniyle histereskopi ve dilatasyon ve küretaj yapılan 52 hastanın 4'ünde iyatrojenik uterus perforasyonu gelişmiştir. Araştırıcılar, iyatrojenik komplikasyonların sıklığından dolayı, asemptomatik hastalarda transvaginal ultrason ile takibe gerek olmadığını sonucuna varmışlardır.

Endometriyal kanserin ilk belirtisi vajinal kanama ve lekelenme olmaktadır. American Society of Clinical Oncology (ASCO) adjuvan tamoksifen kullanan kadınlarda düzenli jinekolojik kontrollerin yapılmasını ve hastaların vaginal kanama görülmesi halinde doktorlarını haberdar etmelerini önermektedir.[6] Herhangi bir semptomu olmayan kadınlarda tarama amacıyla rutin transvajinal ultrason ya da endometriyal biopsi yapılmasını önermemektedir.

Benzer şekilde American College of Obstetricions and Gynecologists, tamoksifen alan hastaların takibinde referans olarak kullanılmak üzere bir seri öneride bulunmaktadır.[7] Bu öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- Premenopozal kadınlarda tamoksifene bağlı endometriyal kanser çok nadir olduğundan bu grupta rutin jinekolojik takip dışında bir yaklaşım gerekli değildir.
- Postmenopozal kadınlarda vaginal kanama, akıntı, lekelenme gibi şikayetler hemen değerlendirlmelidir.
- Herhangi bir şikayeti olmayan postmenopozal kadınlarda ise yıllık vaginal ultrason ile endometriyal kalınlığın takibi önerilir.

Risk, tamoksifen kullanım süresi ile ilişkili olduğundan ve 5 yıldan daha uzun süre ile tamoksifen kullanımının ek bir faydası net olarak gösterilemediğinden, tamoksifen kullanımının 5 yıl süre ile sınırlanması önerilir.

Asemptomatik kadınlarda endometriyal kalınlığı değerlendirmeye yönelik rutin transvaginal ultrason önerilmemesinin nedeni ultrason bulguları ile endometriyal kürtaj bulguları arasında iyi bir korelasyonun bulunmamasıdır. Ultrasonda endometriyal kalınlığın arttığı durumlarda bile biopsi yapıldığında atrofik endometrium görülmesi nadir bir durum değildir. Yanısıra, biopsi sıra-

sında uterus perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Transvaginal ultrason yapılacak ise biopsi ile değerlendirilmesi gereken endometrium kalınlığı da net bilinmemektedir. Farklı çalışmalarda 6 mm, 8 mm, 10 mm ve bazale göre %50 artış gibi farklı kriterler kullanılmıştır.[8-10] Dolayısıyla, transvaginal ultrason yapıldığında, daha ileri tetkik gerektiren endometriyal kalınlık konusunda tam bir konsensüs yoktur.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Aromataz inhibitörleri (AI), aromataz enzimini inhibe ederek postmenopozal kadınlarda östrojen seviyelerini düşürürler. SERM'lerin aksine aromataz inhibitörlerinin agonistik etkileri yoktur. Bu nedenle, yan etki profilleriyle de SERM'lerden ayrılırlar. Günümüzde klinik kullanımı olan aromataz inhibitörleri 3. jenerasyon ajanlar olan anastrozol, letrozol ve exemestan'dır.

Aromaztaz inhibitörlerinin yan etkilerine ışık tutan 3 büyük çalışma ATAC (anastrozol, tamoxifen alone or in combination),[11] BIG 1-98 (multicenter breast international group trial 1-98)[12] ve IES (intergroup exemestane study)[13] çalışmalarıdır.

Tamoksifen ile karşılaştırıldığında Aİ ile bir çok yan etkinin sıklığı daha azdır. ATAC çalışmasında, tamoksifene göre anastrozol ile endometriyal kanser sıklığı ($p=0.02$), vajinal kanama ve akıntı ($p<0.0001$), serebrovasküler olaylar ($p=0.0006$), venöz tromboembolik olaylar ($p=0.0006$), ve sıcak basması ($p<0.0001$) daha az bulunmuştur. İskelet-kas sistemi yan etkileri ve fraktürler açısından ise tamoksifen anastrozole göre daha iyi görünmektedir ($p<0.0001$).

Kemik Kaybı

Östrojen kemik rezorbsiyonunu inhibe eder. Dolayısıyla, Aİ'leri ile östrojen süpresyonunun en sık görülen komplikasyonlarından biri kemik kaybı olmuştur. Steroidal yapıda bir aromataz inhibitörü olan exemestan ile non-steroidal letrozol ve anastrozole göre daha az kemik kaybı görülebileceği ileri sürülmüş olsa da bu hipotezi destekleyen klinik çalışmalar henüz yoktur.

Anastrozol ile tamoksifenin karşılaştırıldığı ATAC çalışması kapsamında lomber vertebra ve kalça kemik yoğunluğu kemik dansitometrisi ile değerlendirilmiştir. Bu alt çalışmada, 5. yılda anastrozol ile medyan kemik yoğunluğu bazale göre belde %6.08, kalçada %7.24 azalırken tamoksifen ile belde %2.77, kalçada ise %0.74 artmıştır.[14] Bu çalışma, anastrozolün kemik kaybına yol açtığını göstermekle birlikte, bazalde kemik yoğunluğu normal olan hiçbir hastada takipte osteoporoz gelişmemiş olması bu olumsuz etkinin aslında oldukça ılımlı olduğunun bir göstergesidir. Benzer şekilde BIG-98 ve IES çalışmalarında da exemestan ve letrozol ile kemik kaybı tamoksifene göre daha fazla olmuştur.

Yine aromataz inhibitörü-tamoksifen çalışmalarının hemen tümünde osteoporotik fraktür oranı AI'de daha fazla bulunmuştur[15] Ancak, MA-17 çalışmasında, 5 yıl tamoksifen sonrası letrozol kullanıldığında fraktür riskinde plaseboya göre bir fark olmadığı görülmektedir.[16] Bu sonuç, kısmen de olsa letrozol öncesi 5 yıl süreyle kullanılan tamoksifenin kırık açısından koruyucu etkisi ile açıklanabilir.

Aromataz İnhibitörü Alan Hastalarda Osteoporoz Profilaksisi ve Tedavi

AI alacak hastaların osteoporoz ve fraktür riski açısından değerlendirilmeleri gerekir. Bazal kemik dansitometrisi ile bel ve kalça kemik yoğunluğu ölçülmelidir. Osteoporotik kemik kırıkları açısından bir takım klinik risk faktörlerinin varlığı da değerlendirilmelidir. İleri yaş, kişisel kırık hikayesi, ailevi kırık hikayesi, sigara içimi, alkol tüketimi, kilo zayıflığı ve steroid kullanımı kırık riskini artıran klinik faktörler olarak bilinmektedir.[17] Ayrıca, bazalde osteoporotik hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesi ölçümü idiopatik hiperkalsüri tanısında, kanda 25-hidroksivitamin D seviyesi ölçümü de D vitamini yetmezliği tanısında yol gösterici olabilir.

AI alacak hastalarda kalsiyum ve D vitamini desteği önerilmektedir. Hastaların günde 1200 mg elemental kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini almaları önerilir. Fizik aktivitenin artırılması ve sigara içimi gibi riski artıran faktörlerden uzak durulması önemlidir.

Farmakolojik tedavi için farklı grupların benzer denilebilecek önerileri bulunmaktadır. Bu öneriler yeni bilgiler doğrultusunda güncellenmektedir. ASCO, kemik dansitometrisinde T skoru -2.5'un altında olan hastalarda kalsiyum ve D vitamini desteğine ek olarak bisfosfanat tedavisi başlanmasını önermektedir.[18] T skoru -1 ile -2.5 arasında olup kırık açısından başka risk faktörleri olanlarda da bisfosfanat tedavisi düşünülebilir. Haftalık oral alendronat veya risedronat ve her 6-12 ayda bir IV zolendronat bu amaçla kullanılan bisfosfanatlardır. Son zamanlarda bir rank ligand antikoru olan denosumab ile de aromataz inhibitörü alan hastalarda osteoporoz riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir.[18]

Kas ve İskelet Sistemi Yan Etkileri

Eklemlerde tutukluk hissi ve ağrı aromataz inhibitörü alan hastalarda en sık görülen yan etkilerdendir. Sıklığı bazı çalışmalarda %50'lere kadar yaklaşmaktadır.[19] Bu yan etkilerin nedeni tam bilinmemekle birlikte östrojen seviyelerinde görülen azalmanın neden oluyor olabileceği düşünülmektedir. AI bu yan etiler nedeniyle tolere edilemediğinde bir diğer AI'ne geçilebilir. Diğer bir alternatif de tamoksifene geçilmesidir

KAYNAKLAR

1. Bernard Fisher, Joseph P. Costantino, D. Lawrence Wickerham, Reena S. Cecchini, Walter M. Cronin, Andre Robidoux, Therese B. Bevers, Maureen T. Kavanah, James N. Atkins, Richard G. Margolese, Carolyn D. Runowicz, Joan M. James, Leslie G. Ford, Norman Wolmark. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 2005, 97:1652
2. Long-Term Results of Tamoxifen Prophylaxis for Breast Cancer — 96-Month Follow-up of the Randomized IBIS-I Trial. Jack Cuzick, John F. Forbes, Ivana Sestak, Simon Cawthorn, Hisham Hamed, Kaija Holli, Anthony Howell For the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) I Investigators. J Natl Cancer Inst 2007, 99:272
3. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometriyal cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst 2005 ; 97: 375 – 84.
4. Swerdlow, AJ, Jones, ME, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometriyal cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst 2005; 97:375.
5. Gerber, B, Krause, A, Müller, H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. J Clin Oncol 2000; 18:3464.
6. James L. Khatcheressian, Antonio C. Wolff, Thomas J. Smith, Eva Grunfeld, Hyman B. Muss, Victor G. Vogel, Francine Halberg, Mark R. Somerfield, and Nancy E. Davidson for the American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Surveillance Expert. J Clin Oncol 2006; 24:5091-5097
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and endometriyal cancer. ACOG Committee Opinion 336. ACOG June 2006; Washington, DC.
8. Suh-Burgmann, EJ, Goodman, A. Surveillance for endometriyal cancer in women receiving tamoxifen. Ann Intern Med 1999; 131:127.
9. Fong, K, Kung, R, Lytwyn, A, et al. Endometriyal evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. Radiology 2001; 220:765.
10. Cohen, I, Azaria, R, Shapira, J, et al. Significance of secondary ultrasonographic endometriyal thickening in postmenopausal tamoxifen-treated women. Cancer 2002; 94:3101.
11. Baum, M, Budzar, AU, Cuzick, J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359:2131.
12. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann, B, Keshaviah, A, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:2747.
13. Coombes, RC, Kilburn, LS, Snowdon, CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369:559.
14. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, Mackey JR, Beckmann MW, Clack G. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol. 2008;26(7):1051.
15. Pant, S, Shapiro, CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss. Drugs 2008; 68:2591
16. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. 2005;97(17):1262
17. Kanis, JA, Borgstrom, F, De Laet. C, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis International 2005; 16:581.
18. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(30):4875.
19. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, Sierra A, Hershman DL. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(25):3877

Kısım XVII

Meme Kanserli Hastalarda İzlem

Bölüm 68
Meme Kanserli Hastalarda İzlem

Bölüm 68 Meme Kanserli Hastalarda İzlem

Dr. Necded Fatih Yaşar, Dr. Enver İhtiyar

Hastalarda hayatları boyunca hastalıklarının nüks etme ve ikinci primer meme kanseri gelişme ihtimali artmış olduğundan dolayı meme kanserinde izlem çok önemlidir. Lokal nükslerin çoğunluğu 3 ile 5 yıl arasında görülmekle birlikte 5 ile 10 yıl arasında da ve hatta östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda daha da geç gözlenebilmektedir.[1,2,3] Uzak metastazların ise %25'i 5 yıldan sonra görülür.[1] İkinci primer meme kanseri gelişme ihtimali genel popülasyonda ilk primer meme kanseri gelişme ihtimalinden 3 ile 5 kat daha fazladır ve genç hastalarda (özellikle 45 yaş altı), ailesel veya herediter meme kanseri olanlarda ve meme kanseriyle ilişkisiz olarak göğüslerine radyoterapi almış hastalarda bu oran daha da yüksektir.[2,4] Kanser vakalarının sayısının gün geçtikçe artıyor olması ve takip sürelerinin uzun olması konuyla ilgili uzmanların rutin takiplerini güçleştirmektedir.

Öykü, Fizik Muayene ve Nüks Semptomları Göz Önünde Bulundurularak Hasta Eğitimi

ASCO rehberine göre tüm hastalar ilk tedavilerinden sonraki ilk 3 yıl her 3 ile 6 ay arayla fizik muayenelerini yaptırmalı ve dikkatli bir şekilde öykülerini vermelidirler. Sonrasında 2 yıl boyunca her 6 ile 12 ayda bir ve daha sonra yıllık olarak bu kontrollerine devam etmelidirler.[5] NCCN takip rehberinde ise ilk 5 yıl 4 ile 6 ay arasında değişen sürelerle, sonrasında da yılda bir defa doktorları tarafından muayenelerinin yapılması ve öykülerinin alınması önerilmektedir.[6] Hekimler hastalarını yeni kitle oluşumları, kemik ağrısı, göğüs ağrısı, dispne, karın ağrısı veya persistan baş ağrıları gibi nüksü işaret edebilecek bulgular konusunda bilgilendirmelidirler. de Bock ve ark.'nın yapmış olduğu bir meta-analizde 5045 hastayı kapsayan 12 çalışma değerlendirilmiş ve 378 izole lokorejyonel nüks saptandığı bildirilmiştir. Bu nükslerin %40'ı rutin vizitler esnasında asemptomatik hastalarda saptanırken, geriye kalan %60 ise rutin muayene tarihlerinden önce başvuran semptomatik hastalardı. Bu da hastaların kendilerini muayene etmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.[5,7] Lu ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka meta-analizde ise 2263 hastayı içeren 13 araştırma ele alınmıştır. Ulaştıkları sonuca göre eğer tüm meme kanseri nüksleri erkenden asemptomatik haldeyken tespit edilebilirse, her 1000 meme kanserli hastada 10 yıllık bir süre diliminde 5 ile 8 ölüm engellenebilecektir (mortalitede %17 ile 28 arasında değişen düşme).[8] Bu da erken tanının ne kadar önemli olduğunu bize göstermektedir.

ASCO rehberinin aksine, İngiltere ve Galler bölgesinden NICE (The National Institute for Clinical Excellence) ise takibin ilk 2-3 yıl ile sınırlandırılmasını önermektedir. NICE tahminlerine göre takiplerin 5 yıl ile sınırlandırılmasıyla 3.7 milyon sterlin, 3 yıl ile sınırlandırılmasıyla 9.3 milyon sterlin tasarruf elde edilmektedir. Ancak elbette, 3 yıl sonra gelişecek nükslerin geç saptanılabileceği düşünüldüğünde bunun ne kadar bedel etkin olduğu tartışmalıdır.[9]

Her iki rehber tarafından ortaya konulan açık bir bulgu var ki bu da tanı konulduktan sonra ilk 3-5 yıllık klinik takiplerin sık yapılması gerektiğidir. Ancak 2007 yılında Montgomery ve ark.'nın yapmış olduğu analizde uzak nüks ilk 2. ve 3. yıllar arasında yıllık %3 oranında pik yapmasına rağmen, bu oran 3. yıldan sonra %2 seviyesine inmiş ve yaklaşık 10 yıl boyunca sabit kalmıştır.[9] Öte yandan tedavi edilebilir nüksün hızının da en az 10 yıl boyunca %1-1.5 civarında sabit kaldığını saptamışlardır.[9] Sonuçta analizlerinde NICE'nin belirtilmiş olan amacının sadece tedavi edilme ihtimalleri olan lokorejyonal nükslerin tedavisi olduğunu belirtmişler ve kendi değerlendirmelerine göre takibin 2-3 yıl içerisinde bırakılmasının doğru olmayacağını göstermişlerdir.[9]

Familyal meme kanseri sendromu ihtimali yüksek olan hastalar genetik rehberliğe yönlendirilmelidirler. Bu yüksek riskli hasta grubunda; Ashkenazi Yahudileri, herhangi bir yaşta kendisinde veya birinci veya ikinci dereceden akrabaların herhangi birinde over kanseri gelişen hastalar, 50 yaşından önce meme kanseri tanısı almış birinci dereceden yakını olan hastalar; herhangi bir yaşta iki veya daha fazla birinci veya ikinci dereceden yakınında meme

kanseri tanısı almış hastalar; kendisi veya akrabası bilateral meme kanseri tanısı almış hastalar; erkek akrabası meme kanseri tanısı almış hastalar bulunur.[5]

Hastanın Kendisini Muayene Etmesi

Tüm kadınlar kendilerini her ay düzenli muayene etmelidirler.[5] Daha eski yayınlarda meme kanseri tanısı konulmuş kadınlar arasında kendilerini muayene edenlerin sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır.[10,11] Çoğu çalışmada hastaların kendilerini muayene ederek buldukları tümörlerin, tarama ile saptananlardan daha küçük oldukları ve sıklıkla da memenin sınırlarının dışına taşmamış olduğu gösterilmiştir.[12,13] Kendilerini düzenli olarak muayene eden kadınlarda tespit edilen tümörler ortalama daha küçük çapa sahiptirler ve daha iyi lokalizedirler.[12,13] Ancak 2005 yılında yayınlanan, 260000'den fazla Çin'li kadını kapsayan geniş bir araştırmada kendini muayene eden grupta sağkalım üzerinde kendi kendini muayene etmelerinin herhangi bir etkisi olmadığı gözlendi. Gruplar 1989 yılından itibaren oluşturulmuş, bir gruba uygun palpasyon teknikleriyle muayene öğretilmiş ve daha sonraki 4 yıl içerisinde de iki kez daha bilgilendirme uygulanmış. Eğitim verilen ve verilmeyen iki grup arasında tümör çapı, TNM evrelemesi ve kümülatif mortalite oranları açısından herhangi bir fark belirlenmemiştir. Öte yandan, eğitim verilen grupta daha fazla sayıda ve daha küçük boyutlarda fibroadenomlar saptanmıştır. Bu çalışmada rutin mamografi taraması katılımcılara uygulanamamıştır.[14] Kendilerini rutin muayene eden kadınlarda benign meme lezyonları nedeniyle invaziv girişim uygulanma ihtimali daha yüksek olabilmektedir. Ancak meme kanseri nedeniyle tedavi görmüş kadınlarda mamografi taraması ile beraber kendini muayenenin kümülatif etkilerini değerlendiren herhangi bir randomize veri bulunmamaktadır. Böyle bir veri bulunmadığı için kadınlara her ay kendilerini muayene etmelerini tavsiye etmek uygundur ancak kendi kendilerini muayene etmelerinin meme kanseri taramasında mamografinin yerini tutmadığının belirtilmesi unutulmamalıdır.[5]

Mamografi

2006 ASCO rehberine göre meme koruyucu tedavi uygulanan kadınlar postoperatif ilk mamogramlarını radyoterapilerini aldıktan 6 ay sonra çektirebilirler. Sonraki mamogramlar olası patolojilerin takibi için her 6 ile 12 ay arasında değişen sürelerde çekilmelidir. Lokorejyonel tedavi tamamlandıktan sonra mamografi sonuçları stabil seyrederse mamografi yıllık çekilmelidir.[5] Benzer şekilde 2010 NCCN rehberinde de her yıl, meme koruyucu cerrahi uygulandıysa da radyoterapi sonrası her 6 ile 12 ay arasında değişen sürelerde mamografi takibi yapılması önerilmektedir.[6] Lin ve ark.'nın 1995 ile 2005 yılları arasında yapmış oldukları çalışmada meme koruyucu cerrahi uygulanan ve sonrasında radyoterapi alan 408 bayan üzerinde yapmış oldukları restrospektif araştırmada radyoterapi ve mamogram arasındaki medyan aralık 3.1 aydı ve toplamda nonpalpabl 2 lezyon saptandı ve bu lezyonlar da duktal karsinoma in situ olarak raporlandı. Sonuç olarak da anlamlı bir fayda ortaya konulamadı.[15] Grunfeld ve ark. ise günümüzdeki mamografi takibini destekleyen geniş kapsamlı bir kanıtın olmadığını belgelediler.[16] Her ne kadar randomize kontrollü bir araştırma yoksa da gözleme dayalı çalışmalar kanseri saptama yönteminin ister fizik muayene olsun ister mamografi olsun sağkalımı değiştirmediği yönündedir.[5] Öte yandan mamografi ile tespit edilen nükslerin genel nüksler içerisindeki oranı gün geçtikçe artmaktadır. 2000 yılından sonra yayınlanan yayınlarda tedavi edilebilir meme kanseri nükslerinin %40 kadarının ilk olarak mamografide saptandığı çeşitli yayınlarda bildirilmiştir.[9] Bundan dolayı da rutin mamografi takibi halen meme kanseri takibinde önerilmektedir.[5,6]

Meme kanserli kadınlarda diğer memede kanser gelişme ihtimali, genel popülasyondaki aynı yaş gruplarındaki kadınlara kıyasla ortalama 3 kat artmaktadır ve yıllık mamografi takipleri sayesinde bu kanserler daha erken bir evrede saptanabilmektedir.[17,18] Yapılmış olan araştırmalarda mamografi ile, kontrlateral kanserlerin %45 ile 90 arasında bir oranda tespit edilebildiği gösterilmiştir.[19] Bu nedenlerden dolayı da 1998 ASCO rehberinde meme kanseri tanısı konulmuş olan hastalarda yıllık mamografi takibi önerilmektedir.[20]

Bir başka tartışmalı konu ise meme rekonstrüksiyonu yapılan hasta grubudur. Literatürde takip amacıyla çekilen mamografi ile lokal nüks saptanan rekonstrüksiyon yapılmış meme hastası ilk kez 1992 yılında Dowden tarafından bildirilmiştir.[21] Yazısında implant uygulanmış olan hastalarına mamografi takibi önermiş olduğunu ve 3 yıl içerisinde 180 hastasından 3'ünde lokal nüks gözlediğini bildirmiş ancak mamografileri ne sıklıkla çektirdiklerinden bahsetmemiştir.[21] Fajardo ve ark. 1993 yılında mastektomi alanında takip mamografinin rolünü değerlendiren retrospektif vaka serilerini yayınladılar.[22] Bildirdikleri silikon implant ve rektus abdominis flep rekonstrüksiyonlarını içeren 80 vakadan sadece birinde lokal nüks gözlemişler ve bu lokal nüksü de takip mamografisiyle saptamamışlardır. Yine yazılarında takip mamografilerini ne sıklıkla çektirdiklerini belirtmemişlerdir.[22] Dowden ve ark.'dan sonra ilk kez 1999 yılında Clark ve ark. duktal karsinoma in situ tanısıyla mastektomi ve implant ile rekonstrüksiyon uygulanmış ve sonrasında çekilen takip mamografisinde nüks duktal karsinoma in situ tespit edilen bir vaka bildirmişlerdir. Hastaya her altı ayda bir fizik muayene yapılmış ve takip mamografileri çekilmiş, rekonstrüksiyondan 3 yıl sonra fizik muayenede tespit edilemeyen nüksü mamografide saptamışlardır.[23] Literatürde meme rekonstrüksiyonu yapılmış hastalarda takip mamografisinin rolü hakkındaki son araştırma Hel-

vie ve ark. tarafından 2002'de yayınlandı.[24] Araştırmada, tek merkezde transvers rektus abdominis müsküloküta-nöz (TRAM) flep rekonstrüksyionu uygulanan 113 hastaya çekilmiş olan 214 takip mamografisi değerlendirildi. Takip mamografilerinin uygulanmasına klinik olarak hastayı takip eden doktoru tarafından karar verildi. Hastaların 6'sının mamografileri şüpheli bulunarak biyopsi uygulandı ve 2'sinde nüks saptandı. Mamografisi şüpheli bulunan ancak biyopsi yaptırmayan bir hastada daha sonra metastatik hastalık saptandı. Çalışma süresinin sonrasında 2 hastada daha sadece mamografi ile lokal nüks tespit edildi. Çalışmada bir tane yanlış – negatif mamogram vardı. Duyarlılığı %67, özgüllüğü %98 olarak hesaplandı.[24] Bu araştırmalardan da anlaşılacağı gibi halen bu hasta grubunda ne sıklıkla mamografi çekilmesi gerektiği konusunda iyi hazırlanmış bir kohort çalışması veya randomize kontrollü bir araştırma olmamakla birlikte mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda takip mamografileri lokal nüksleri saptayabilmektedir.[25]

Otolog doku rekonstrüksiyonlarında rekürren karsinomun mamografik görünümü primer meme kanserinin görünümüne benzerdir.[23] İntraoperatif radyoterapiden sonra çekilen mamografilerde ilk 2 yıl tümörün köken aldığı alanda radyoterapiye bağlı yağ nekrozu, parenkimal skar gibi değişiklikler daha fazla görünmekle birlikte takiplerinde bir fark gözetilmemektedir.[26]

Takip Koordinasyonu

Meme kanserinde nüks ihtimali ilk tedaviden 15 yıl sonrasına kadar devam eder. O nedenle meme kanseri hastalarının takiplerinin böyle uzun süre devam etmesi önerilmektedir ve radyoterapi almış hastalar dahil tüm kanser hastalarının takibi ve meme muayenesi deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır.[5]

Son yıllarda araştırılan bir konu da meme kanserli hastaların klinik takiplerinin birinci basamak hekimleri tarafından yapılıp yapılmaması gerektiğidir. Aile hekimleri tarafından takiplerin yapılması durumunda hastalar için hem hizmet olarak ulaşılması daha kolaydır hem de maliyeti daha azdır. Bundan dolayı da uzman hekimler ile birinci basamak hekimlerinin takiplerini karşılaştıran araştırmalar yayınlanmıştır. Son yapılan araştırmalardan biri, 2006 yılında Kanada'dan Grunfeld ve ark. tarafından yayınlanan 968 erken evre meme kanserli hastayı kapsayan randomize kontrollü çok merkezli bir araştırmadır. Hastaların tamamı adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavilerini en az 3 ay önce tamamlamışlardı. Hastalar ocak 1997 ile haziran 2001 tarihleri arasında toplandı ve ortalama 3.5 yıl boyunca takip edildiler. Hastaların 483'ü aile hekimleri 485'i uzman hekimler tarafından takip edildiler ve her iki gruba homojen şekilde ayrılmaya çalışıldılar. Aile hekimleri kendilerine verilen tek sayfalık rehberi takip ettiler. Rehberde ilk 3 yıl her 3 ile 6 ay arasında süreler ile hastaların fizik muayenelerinin yapılması ve öykülerinin alınması gerektiği, sonrasında 2 yıl boyunca her 6 ile 12 ayda bir ve daha da sonrasında da yıllık olarak bu kontrollerine devam edilmesi ve yıllık mamogramlarının çekilmesi gerektiği yazmaktaydı. Sonuçta nüks gibi ciddi klinik durumlar ve hayat kalitesi açısından değerlendirilen gruplar arasında herhangi bir fark bulamadılar.[27]

ASCO'nun değerlendirmesine göre birinci basamak doktorları tarafından takiplerin hasta memnuniyeti açısından uzmanlar tarafından yapılan takipler kadar iyi sonuçlar verdiği şeklindedir.[5] Eğer erken evre meme kanser hastası (tümör çapı <5 cm ve 4'ten az pozitif nod) birinci basamak hekimi tarafından takip edilmek isterse tanıdan yaklaşık 1 yıl sonra birinci basamak hekimine devredilebilir. Eğer birinci basamak hekimine devri olursa hem hekim hem de hasta uygun takip programı ve tedavi stratejisi hakkında bilgilendirilmelidir. Bu yaklaşımda eğer hasta adjuvan hormonoterapi alıyorsa onkolojik değerlendirme için refere edilmesi gerekir.[5]

Pelvik Muayene

Düzenli jinekolojik takip tüm bayanlara önerilmektedir. Tamoksifen tedavisi alan hastalarda ise endometrial kanser gelişme riski artmıştır ancak günümüzde tamoksifen tedavisi alan hastalara rutin yıllık jinekolojik takip dışında bir jinekolojik tarama önerilmemektedir.[28] Herhangi bir vajinal kanamayı hastalar doktorlarına bildirmelidir. Total histerektomi ve ooferektomi uygulanmış olan hastalarda daha uzun aralıklı takip önerilmesi uygun olacaktır.[5]

Kan Sayımı

Adjuvan kemoterapi alan hastalarda, olası miyelosüpresyonu takip etmek amacıyla aralıklı kan sayımına bakılmalıdır. Kemoterapi sonrasında ise hastaların klinik bulgularında şüphe uyandıracak bir durum yoksa kan sayımı gerekli değildir.[29]

Biyokimyasal Tetkikler

Karaciğer enzimleri asemptomatik hastalarda son derece düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptirler. Karaciğer metastazı olan hastaların %6-12'sinde enzim yüksekliğine rastlanılırken, karaciğer metastazı olan asemptomatik hastaların sadece %1,3'ünde rutin çalışılan karaciğer enzimleri ile tanı konulabilmektedir.[30,31,32] Ayrıca kemoterapi, antiemetik kullanımı ile özellikle tamoksifen kullanan hastalarda hepatik steatozis nedeniyle karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir.[33]

Alkali fosfataz kemik metastazı olan hastaların %50'sinde yüksek bulunurken, kemik metastazı olmayan hastaların %30'unda, özellikle de aromataz inhibitörleri kullanan hastalarda yüksek bulunmuştur.[32,34]

Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri içerisinde en sık kullanılan CA 15-3'tür. Metastatik hastaların ilk metastaz zamanlarında duyarlılıkları sırasıyla yaklaşık %54 ve %72'dir. Bu duyarlılık oranları hastalığın progresyonu ile birlikte artmaktadır.[35] CA 15-3 seviyesinin artışı kemik ve karaciğer metastazlarında daha fazla olduğu gösterilmiştir.[36] Her ne kadar CA 15-3 seviyesi uzak metastazı olan meme kanserli hastaların çoğunda artsa da ovaryan, pankreatik, gastrik ve akciğer adenokarsinomları ile kronik aktif hepatit, siroz, sarkoidoz, hipotiroidizm ve megaloblastik anemi gibi benign hastalıklarda da artabilir.[37] Bu markırın düzenli bakılması durumunda bazı hastalarda nüks veya metastazın 5 ile 6 ay arasında değişen sürelerde erken tanı imkanı sağlamasına karşın, bu oranda bir süre daha erken tedaviye başlanmasının daha iyi sonuçlar sağladığı veya daha iyi hayat kalitesi sunduğuna dair kesin veriler yoktur.[37,38,39,40] Bundan dolayı ASCO, NCCN ve ESMO rehberlerinde CA 15-3 dahil herhangi bir serum tümör belirteçinin asemptomatik hastaların rutin takiplerinde kullanılması önerilmemektedir.[6,41,42,43] İleri evre meme kanserli hastalarda ise EGTM (European Group on Tumor Markers) rehberlerine göre kemoterapi öncesi ve sonrasında her 3 ayda bir hastaların tümör belirteç seviyelerine bakılmalı ve %25'in üzerinde bir artış sonrasında da 1 ay içinde ölçüm tekrarlanmalıdır. Yine aynı rehbere göre %50'den fazla düşüş, tümörün kemoterapiye olan yanıtını göstermektedir.[44] ASCO rehberlerine göre ise CA 15-3 tek başına kullanılmamalı, fizik muayene, öykü ve görüntüleme yöntemlerine tamamlayıcı olmalıdır.[41,42] Ancak dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta ise kemoterapi alan ileri evre meme kanseri hastalarının yaklaşık %4.8'inde, CA 15-3 seviyesinin tümör lizisinden dolayı geçici olarak artabileceği ve bu artışın 6 ile 12 hafta arasında azalacağıdır.[45]

CA 15-3 dışında karsinoembriyojenik antijen (CEA), 12-O-tetradekanoylforbol 13-asetat (TPA), doku polipeptid spesifik antijen (TPS) ve serum HER-2 ekstraselüler domain (ECD) gibi meme kanserine yönelik başka belirteçler de vardır. Bunlardan hiçbirinin CA 15-3'e herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak CA 15-3 ile beraber bakıldığında rekürren veya metastatik hastalık için duyarlılıkları artmaktadır.[38,44,46]

Akciğer Grafisi

Meme kanserli hastaların yaklaşık %25'inde ilk metastaz yeri toraks bölgesidir.[47,48] Asemptomatik hastalarda akciğer grafisi ile metastaz gösterme ihtimali %3'tür ve bu hastalarda rezeksiyon ve adjuvan tedavi ile yaşam süresi uzatılabilen hasta oranı sadece %1-2'dir.[49] Toraks nüksü olan hastaların çoğunluğunda metastaz multipl olduğundan rezeksiyon genellikle imkansızdır. Bu nedenlerden dolayı asemptomatik hastaların takiplerinde akciğer grafisi rutin olarak kullanılmamaktadır.[29]

Kemik Sintigrafisi

Aksiller lenf nodu tutulumu olan hastaların çoğunda mastektomi sonrası 10 yıl içerisinde artan oranlarda kemik metastazları görülmektedir.[50] Bu oran ilk üç yıl için %8.9, 5 yıl için %11.2 ve 10 yıl için %14.4 oranlarında artarak gitmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde ise %70'e yaklaşan oranlarda kemik metastazı saptanabilmektedir.[51] Bununla beraber NSABP'nin (National Surgical Adjuvant Breast Project) yapmış olduğu çalışmada asemptomatik hastaların %0.6'sında kemik sintigrafisi ile kemik metastazı saptanmış, Ludvig meme kanser araştırma grubunun nod pozitif hastalar üzerinde yapmış olduğu hastalarda ise bu oran %1.2'ye çıkmıştır. Bu sonuçlar itibariyle günümüzde yaygın olarak kullanılan takip rehberlerine rutin sintigrafi takibi önerilmemektedir.[47]

Yapılmış büyük çaplı araştırmalarda, ehil ellerde kemik sintigrafisinin son derece duyarlı ve özgül olduğu gösterilmiştir. Crippa ve ark. yapmış oldukları 10 yıllık araştırmada kemik sintigrafilerinin %98.2'lik duyarlılığa, %95.2'lik özgüllüğe ve %95.5'lik doğruluğa sahip olduğunu gösterdiler.[52] Tanıda artan doğruluk oranı ve günümüzde nüks ve metastatik hastalıklardaki tedavi ve azalan mortalite oranları sebebiyle, özellikle Avrupa'da rutin tetkikler arasına alınması konusunda tartışmalar devam etmektedir.[50]

Sonuç olarak, kemik sintigrafisi özellikle kemik ağrısı, ileri meme kanseri ve kemik tutulumu ihtimali olan hastalarda uygulanması gereken bir tetkiktir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Abdominal Ultrason (USG)

Bilgisayarlı tomografi 2006 ASCO rehberine göre rutin takiplerde önerilmemektedir. 1997 yılında yayınlanan bir makalede 139 meme kanserli hastaya 195 tomografi çekilmişti. Hastalardan sadece 1 tanesinde kemik metastazı saptanmış ve bu hastanın aynı zamanda karaciğer metastazları da olduğundan tedavisinde herhangi bir değişiklik olmamıştı. Öte yandan 3 hasta saptanan asemptomatik kitleleri nedeniyle operasyona alınmış ve patoloji sonuçları benign olarak raporlanmıştı. Bundan da pelvik tomografilerin meme kanserli hastaların tedavilerini değiştirmediği sonucuna ulaşmışlardır.[53] Bu makaleye paralel olarak 2001 yılında yayınlanan bir başka araştırmada retrospektif olarak değerlendirilen 2426 hastanın 6628 pelvik tomografisinden elde edilen sonuçlara göre 13 hastada (%0.5) sadece pelvise lokalize metastaz, 4 hastada ise (%0.2) stabil ekstrapelvik metastazların yanı sıra yeni veya büyümekte olan pelvik metastazlar saptanmıştır. Bu 17 pelvik metastazdan 11'i kemiklerde lokalize iken 5'i adnekslerde ve 1'i de adneks, endometrium ve kemiklerde lokalize idi. Bu pelvik tomografilere ilaveten 204 ek radyolojik tetkik ve 50 cerrahi girişim yapıldı. Toplamda 254 olan ilave tetkiklerin 215'i (%84.6) normal, benign veya

indetermine olarak sonuçlandı. Sonuçta yazarlar pelvik BT'nin rutin kullanımının son derece az getirisi olduğu ve çoğunlukla da kanserin tedavisinde herhangi bir değişiklik yapmadığı sonucuna ulaşmışlardır.[54]

Khalil ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada, kontrastlı tomografiyle karaciğeri incelenen 941 meme kanseri tanılı hastanın 277'sinde en az bir tane çok küçük hepatik lezyon saptandı, hastaların hiçbirinde belirgin metastaz saptanmadı.[55] Bu hastaların 191'ine daha sonra takip amacıyla görüntüleme yöntemleri uygulandı. Hastaların 6'sında lezyonlar büyüme göstermekteydi ve bunlardan 3'ünün meme kanseri metastazı, bir diğeri de pankreas kanseri olduğu saptandı. Geriye kalan iki olgunun birinin kistik lezyon olduğu belirlenirken, sonuncusunun etyolojisi netleştirilemedi. Yapılan analizler sonucunda saptanan lezyonların benign olma olasılığı en az %92.7 idi. Aynı yazarlar başka bir araştırmalarında da BT ile tespit edilemeyen veya tanımlaması için çok küçük lezyonlarda MRI'ın sınırlı derecede faydası olduğunu bildirmişlerdir.[56]

Öte yandan yeni bildirilen bir başka araştırmada ise torakoabdominopelvik BT çekilen hastalarda kemik metastazı taranması için kemik sintigrafisinin gerekli olmadığı rapor edilmiştir.[57]

Abdominal ultrason da, tomografi gibi rutin takiplerde önerilmemektedir.[5] Yapılmış olan araştırmalarda takip ultrasonları ile hastaların %6.8'inde metastaz saptanabilmiş olsa da riske dayalı abdominal USG takip aralıkları belirlenememiştir.[58] Bununla birlikte cerrahiden sonra ilk 6 ayda yapılacak olan bir abdominal ultrasonun, özellikle de tamoksifen kullanan hastalarda karaciğer metastazlarının ve yağlı karaciğer değişikliklerinin erken tanısında ve tedavinin seyrinde önemli olabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır.[59]

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

PET rutin meme kanseri takibinde önerilmemektedir.[5] Oldukça yeni bir görüntüleme tekniği olan PET hakkındaki meme kanserli hastalar üzerindeki verilerin tamamı retrospektif çalışmalara dayanmaktadır, henüz yapılmış prospektif randomize bir araştırma yoktur. Her ne kadar PET taraması, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden nüksü göstermede daha duyarlı olsa da bunun sağkalım, yaşam kalitesi veya kost efektivite üzerinde etkisi gösterilmemiştir.[5]

Konvansiyonel yöntemler ile PET'i karşılaştıran çalışmalardan biri Vranjesevic ve ark. tarafından yapılmış olan araştırmadır. 61 hastanın PET taramaları ile konvansiyonel görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmışlar ve PET'in duyarlılığının hafifçe daha fazla olduğunu (%93'e karşılık %79) ve prognostik doğruluğunun daha iyi olduğunu göstermişler ve PET taramasının önceden tedavi edilmiş olan meme kanserli hastaların klinik sonuçlarını daha iyi tahmin etmek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir.[60] Bir başka araştırmada ise 60 meme kanseri nüksü olduğundan şüphelenilen hastalar nonrandomize olarak alınmış, bunlardan 40'ının nüksü olduğu tespit edilmiş ve PET taramasının lokorejyonel ve uzak metastazların saptanmasındaki etkinliği değerlendirilmiş. Duyarlılık, özgüllük ve doğruluk oranları lokorejyonel ve uzak metastazlar açısından sırasıyla %89, %84 ve %87 ile %100, %97 ve %98 idi. Araştırmada PET, CA 15-3 ile nüksü tespit etmesi yönünden karşılaştırılmış ve PET'in daha duyarlı olduğu sonucuna varmışlardır.[61] Hasta tabanlı 16 araştırma ile lezyon tabanlı 8 araştırmayı ele alan bir meta-analizde PET taramasının ortalama duyarlılık ve özgüllüğü %92.7 ile %81.6 idi.[62] Son zamanlarda yayınlanan daha geniş kapsamlı bir meta-analize göre ise ultrason ve MRI en yüksek özgüllüğe (sırasıyla 0.962 ve 0.929) sahipken MRI ve PET en yüksek duyarlılığa sahipti (0.9500 ve 0.9530). Sonuç olarak nüks veya metastatik hastalıkların değerlendirilmesinde önceliğin MRI'a verilmesini, eğer tanıda yetersiz kalırsa PET'in de çekilebilebileceği yorumunu yapmışlardır.[63] Başka bir araştırmada ise 165 meme kanserli hastada lokorejyonel nüks olduğu tahmin edilen hastaların %30'unda PET ile aslında uzak metastazlarının da olduğu gösterilmiş.[64] Uzak metastazları göstermede üstünlüğü olmasına rağmen özellikle sklerotik kemik metastazlarını göstermede kemik sintigrafisi gibi konvansiyonel yöntemlerden daha az etkili olduğu (sırasıyla %61'e karşılık %97) da vurgulanmıştır.[65]

Meme Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) ve Ultrason (USG)

Meme MRG ve ultrasonları meme kanserli hastalarda rutin takiplerde önerilmemektedir.[5] Öte yandan yıllık sonografik ultrason takibinin mamografinin metakron kontrlateral meme kanserlerinin tespit edilmesinde faydalı olduğuna dair araştırmalar da bulunmaktadır.[66] USG'nin cilt kalınlaşması ve yağ nekrozu, MRG'nin de cilt kalınlaşması ve fibrozisi göstermede üstün oldukları bildirilmekte ve her ikisi de mastektomi yapılmış asemptomatik hastalarda lokal nüksleri tespit ederek meme kanserli hastaların klinik takiplerini değiştirebilmektedir.[67,68,69] Meme ultrasonografisi mamografik veya palpabl kitleleri karakterize etmede kullanılabilmektedir.[70] MRG yanlış pozitif oranı yüksek, pahalı bir yöntemdir ve tarama amaçlı kullanıldığında meme kanserli hastalarda sonuçları iyileştirdiğine dair bir bulgu elde edilememiştir.[70] Öte yandan neoadjuvan terapiye verilen yanıtın değerlendirilmesinde, rezidüel tümörün boyutlarının ölçülmesinde ve hastalığın multifokal olup olmadığının gösterilmesinde diğer yöntemlere göre belirgin üstünlükleri vardır.[71]

Hasta Takip Protokolleri

1998 ASCO rehberinden önce yayınlanan, GIVIO ve Roselli del Turco araştırmalarında toplam 2563 hasta de-

Tablo 68-1: "GIVIO" Araştırmasında Kullanılan Yoğun ve Standart Takip Programı

Yoğun Takip	Standart Takip
İlk 2 yıl her 3 ayda bir fizik muayene, sonrasında 6 aylık takipler	
Her klinik muayenede serum biyokimyası	İlk 2 yıl her 3 ayda bir fizik muayene, sonrasında 6 aylık takipler
Her 6 ayda bir akciğer grafisi	
Yıllık kemik sintigrafisi	Yıllık mamografi
Yıllık karaciğer ultrasonu	
Yıllık mamografi	

ğerlendirilmiş ve rutin klinik takip ile yoğun takip birbiriyle karşılaştırılmıştır (Tablo 68-1 ve 68-2).[49,72] Yoğun takip içerisinde klinik muayene, kemik taraması, karaciğer ultrasonu, akciğer filmi ve laboratuar testleri vardı. Her iki gruba da yıllık mamografileri yapıldı. Yoğun takip grubunda rutin takip grubuna göre 10 yıllık takipler sonucunda sağkalım ve hayat kalitesi açısından her hangi bir üstünlük gösterilemedi. Son zamanlarda Cochrane veritabanına dayanarak, bu şekilde yapılan dört araştırmanın meta-analizinde iki grup arasında herhangi bir fark gösterilemedi.[5] Ayrıca 5 yıllık mortalitede de herhangi bir fark izlenmedi.[5]

Joseph ve ark. veritabanlarından retrospektif olarak nüks meme kanseri gelişmiş 129 hastayı değerlendirdiler. Hastalar minimalist (öykü, fizik muayene ve mamografi) veya yoğun (bir seri biyokimyasal parametreler, tümör markerları, toraks radyografileri, bilgisayarlı tomografi taramaları ve kemik taramaları) takipler olarak hastalığın tespit edilme yöntemine göre 2 gruba ayrıldı. Hastalığın saptanma tarihi olarak gruplar arasında bir fark yoktu ve tespit etme yöntemi sağkalımı etkilemedi.[73]

Tablo 68-2: Roselli del Turco Araştırmasında Kullanılan Yoğun ve Standart Takip Programı

Yoğun Takip	Standart Takip
İlk 2 yıl her 3 ayda bir fizik muayene, sonrasında 6 aylık takipler	
Her 6 ayda bir akciğer grafisi	İlk 2 yıl her 3 ayda bir fizik muayene, sonrasında 6 aylık takipler
Her 6 ayda bir kemik sintigrafisi	Yıllık mamografi
Yıllık mamografi	

Pivot ve ark. MD Anderson Kanser Merkezi'nde 1973 ile 1980 yılları arasında meme kanseri nüksü gelişmiş 1125 hastayı retrospektif olarak değerlendirmeye aldılar. Hastaların 648'i (%57.6) semptomlar ile, 361'i (%32.1) kendi kendilerini muayene veya doktor muayenesi ile nüks tanısı almıştır. Kemik taramaları, karaciğer taramaları, toraks röntgenogramları, kan testleri ile hastaların sadece 116'sının (%10.3) tanı aldığını bildirmişlerdir. Metastaz alanlarının dağılımı ve metastazların ilk belirteçleri araştırma süresi boyunca herhangi bir değişiklik göstermedi. Nükslerin ilk tespit edildiği anda semptomatik veya asemptomatik olmalarına göre hastaların hastalıksız ve genel sağ kalım süreleri açısından fark yoktu. Bu sonuca dayanarak primer meme kanserinin küratif tedavisi sonrasında yoğun taramaların gereksiz olduğu, kost efektif olmayacağı sonucuna varmışlardır.[74]

ASCO 2006 meme kanseri rehberinde rutin kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, akciğer grafileri, kemik taramaları, karaciğer ultrasonları, kompüterize tomografi, FDG-PET taramaları, meme MR'ları ve tumor markırları önerilmemektedir.

NCCN 2010 meme kanseri takip rehberinde tam kan sayımı, karaciğer fonsiyon testleri, akciğer grafisi, kemik taraması, semptomatik kemiklerin veya kemik taramasında şüpheli görünen kemiklerin grafileri, abdominal BT ve MR ile hasta herediter meme kanseri açısından yüksek risk taşıyorsa genetik rehberlik nüks ve evre IV meme kanserinde yapılacaklar arasında yer almıştır.

Sonuç olarak tam kan sayımı, otomatize biyokimyasal parametreler, toraks röntgenogramları, kemik taramaları ve karaciğer ultrasonu 2006 ASCO ve 2010 NCCN rehberlerine göre rutin meme kanseri takibinde önerilmemektedir (Tablo 68-3 ve 68-4).[5,43]

Ülkemizde de farklı merkezlerde farklı takip protokolleri kullanılmakta ise de genel olarak yoğun ve standart takip olmak üzere 2 protokol kullanılmaktadır.[29]

Bunlar:

Tablo 68-4: NCCN 2010 Meme Kanseri Rehberi

Rutin takipler
İlk 5 yıl 4 ile 6 ay arasında değişen aralıklarla, sonrasında 12 ayda bir öykü / fizik muayene
Her 12 ayda bir mammogram (eğer meme koruyucu cerrahi uygulandıysa radyoterapi uygulandıktan 6 ile 12 ay arasında değişen süre sonra)
Tamoksifen kullanan kadınlarda, eğer daha önceden histerektomi yapılmamışsa, her 12 ayda bir yıllık jinekolojik takip
Aromataz inhibitörü kullananlar veya tedaviye sekonder ovarian yetmezlik gelişen kadınlarda kemik mineral dansitesinin ilk baz olarak çalışılması ve sonrasında da periyodik olarak takip edilmesi
Hastaların endokrin tedaviye devam etmelerinin sağlanması

Tablo 68-3: ASCO 2006 Meme Kanseri Rehberi

Takip Modalitesi	Öneriler
Öykü/fizik muayene	İlk tedavi sonrası 3 yıl boyunca her 3 ile 6 ay arasında değişen sürelerle; 4 ve 5. yıllarda her 6 ile 12 ay arasında değişen sürelerle; Sonrasında da yıllık takip
Hasta eğitimi	Hekimler hastalarını yeni oluşabilecek kitleler, kemik ağrısı, göğüs ağrısı, karın ağrısı, dispne, persistan başağrıları gibi nüks semptomları hakkında bilgilendirmeli
Genetik rehberliğe refere edilme	Ashkenazi musevisi soyundan gelme; Hastada veya herhangi birinci veya ikinci dereceden akrabada 50 yaşından önce gelişen over kanseri öyküsü; Herhangi yaşta tanı almış iki veya daha fazla birinci veya ikinci dereceden akrabada meme kanseri; Erkek akrabada meme kanseri öyküsü
Hastanın kendisini muayene etmesi	Tüm kadınlar kendilerini her ay muayene etmeleri için yönlendirilmelidirler
Mamografi	Meme kanseri tanısı konulmasında yardımcı olan ilk mamogramdan 1 yıl sonra çekilmelidir (radyoterapiden sonra ilk 6 ay çekilmemelidir); sonraki mamogramlar takiplerde endikasyon gelişmesine gore çekilmelidir
Takibin koordinasyonu	Meme kanserli hastaların takipleri kanser hastalarının ve radyoterapi uygulanmışlar da dahil meme muayenesinde deneyimli hekimlerce yapılmalıdır; eğer takip birinci basamak hekimleri tarafından yapılacaksa hem hekim hem de hasta uzun vadede ihtimaller hakkında bilgilendirilmelidirler; bu durumda hastaların adjuvant hormon tedavilerini düzenleyen rehberlere uygun olarak belli aralıklarla onkoloji bölümüne refere edilmeleri gerekebilir.
Pelvik muayene	Düzenli jinekolojik muayene tüm kadınlara önerilmektedir; tamoksifen kullanan hastaların herhangi bir vajinal kanama olması durumunda hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

Yoğun takip protokolü

Metod	1-3 yıl	4-5 yıl
Fizik muayene	3 ay	4 ay
Kan sayımı	3 ay	4 ay
Kan biyokimyası	3 ay	4 ay
Tümör markırları	3 ay	4 ay
Mamografi	6 ay	Yıllık
Akciğer grafisi	6 ay	Yıllık
Kemik sintigrafisi	6 ay	Yıllık
Karaciğer USG	6 ay	Yıllık

Standart takip protokolü

Metod	2 yıl	3-5 yıl
Fizik muayene	3 ayda bir	6 ayda bir
Mamografi	Yıllık	Yıllık

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de ortak karara varılmış bir takip protokolu yoktur.

KAYNAKLAR

1. Hollowell K, Olmsted CL, Richardson AS, Pittman HK, Bellin L, et al. American Society of Clinical Oncology-recommended surveillance and physician specialty among long-term breast cancer survivors. Cancer. 2010;116(9):2090-8.
2. Chalasani P, Downey L, Stopeck AT. Caring for the breast cancer survivor: a guide for primary care physicians. Am J Med. 2010;123(6):489-95.
3. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol. 1996;14:2738-2746.
4. Burnstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. N Engl J Med. 2000;343(15):1086-1094.
5. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol. 2006;24(31):5091-7.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer. Version 2, 2010. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f guidelines.asp

7. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. J Clin Oncol. 2004;22(19):4010-8.
7. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2009;114(3):403-12.
8. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. Br J Cancer. 2007;97(12):1632-41.
9. Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. Breast J. 2003;9 Suppl 2:S86-9.
10. Auvinen A, Elovainio L, Hakama M. Breast selfexamination and survival from breast cancer: a prospective follow-up study. Breast Cancer Res Treat 1996;38:161–68.
11. Koibuchi Y, Iino Y, Takei H, Maemura M, Horiguchi J, Yokoe T, et al. The effect of mass screening by physical examination combined with regular breast self-examination on clinical stage and course of Japanese women with breast cancer. Oncol Rep 1998;5:151–55.
12. GIVIO (Interdisciplinary Group for Cancer Care Evaluation). Practice of breast self-examination: disease extent at diagnosis and patterns of surgical care. A report from an Italian study. J Epidemiol Community Health 1991;45:112–16.
13. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. J Natl Cancer Inst 2002;94:1445-1457.
14. Lin K, Eradat J, Mehta NH, Bent C, Lee SP, Apple SK, et al. Is a short-interval postradiation mammogram necessary after conservative surgery and radiation in breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(4):1041-7.
15. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al: Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: A systematic review. Breast 2002;11:228-235.
16. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Follow-up after treatment for breast cancer. CMAJ. 1998;158 Suppl 3:S65-70.
17. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M; Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). CMAJ. 2005;172(10):1319-20.
18. Houssami N, Ciatto S. Mammographic surveillance in women with a personal history of breast cancer: How accurate? How effective? Breast. 2010. [Epub ahead of print]
19. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG 3rd, Somerfield MR American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines.. J Clin Oncol. 1999;17(3):1080-2.
20. Dowden, RV. Mammography after implant breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 1995;96(1):119-21.
21. Fajardo L.L, Roberts CC, Hunt KR. Mammographic surveillance of breast cancer patients: Should the mastectomy site be imaged? AJR Am J Roentgenol. 1993;161(5):953-5.
22. Clark L, Ritter E, Glazebrook K, Tyler D. Recurrent ductal carcinoma in situ after total mastectomy. J Surg Oncol. 1999;71(3):182-5.
23. Helvie MA, Bailey JE, Roubidoux MA, Pass HA, Chang AE, Pierce LJ, et al. Mammographic screening of TRAM flap breast reconstructions for detection of nonpalpable recurrent cancer. Radiology. 2002;224(1):211-6.
24. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. Plast Reconstr Surg. 2007;120(5):1125-32.
25. Wasser K, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Brade J, Teubner J, et al. Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer. Eur Radiol. 2007;17(7):1865-74.
26. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. J Clin Oncol. 2006;24(6):848-55.
27. Neri F, Maggino T. Surveillance of endometrial pathologies, especially for endometrial cancer, of breast cancer patients under tamoxifen treatment. Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30(4):357-60
28. Müslümanoğlu M. Meme kanserli hastaların takibi ve lokal nüks sorunu. Ünal G, Ünal Hilal, editörler. Meme Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. p.565-73.
29. Hannisdal E, Gundersen S, Kvaloy S, et al. Follow-up of breast cancer patients stage I-II: a baseline strategy. Eur J Cancer. 1993;29A:992-97.
30. Muss IIB, McNamara MJC, Conelly RA. Follow-up after stage II breast cancer: a comparative study of relapsed versus nonrelapsed patients. Am J Clin Oncol. 1988;11:451-55.
31. Buzdar AU, Ninckester DP, Balch CM. Evaluation of patients after primary therapy for early breast cancer. Can Bul. 1993;45:528-31.
32. Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, Turna H, Adaletli I. A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer. Med Oncol. 2007;24(4):367-71.
33. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE; ATAC Trialists' group. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). J Bone Miner Res. 2006;21(8): 1215-23.
34. Laessing D, Nagel D, Heinemann V, Untch M, Kahlert S, Bauerfeind I, et al. Importance of CEA and CA 15-3 during disease progression in metastatic breast cancer patients. Anticancer Res. 2007;27(4A):1963-8
35. Wojtacki J, Kruszewski WJ, Sliwinska M, Kruszewska E, Hajdukiewicz W, Sliwinski W, et al. Elevation of serum Ca 15-3 antigen: an early indicator of distant metastasis from breast cancer. Retrospective analysis of 733 cases. HYPERLINK "javascript:AL_get(this,%20'jour', %20'Przegl %20Lek.');" \o "Przegla?d lekarski." 2001;58(6):498-503.
36. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW.CA 15-3: Uses and limitation as a biomarker for breast cancer. Clin Chim Acta. 2010 Sep 6. [Epub ahead of print]

37. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UK, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancers. Clin Chem 2008;54:e11–79.
38. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clin Chem 2006;52:345–51.
39. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. Cancer Treat Rev 2000;26:91–102.
40. Bast Jr RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche Jr H, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865–78.
41. Harris L, Fritsche H, Menel R, Norton L, Ravidin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:5287–312.
42. Kataja V, Castiglione M. ESMO Guideline Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009;20:10–4 Suppl4.
43. Molina R, Augé JM, Escudero JM, Filella X, Zanon G, Pahisa J, et al. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. Tumor Biol 2010, in press.
44. Kim HS, Park YH, Park MJ, Chang MH, Jun HJ, Kim KH, et al. Clinical significance of a serum CA15-3 surge and the usefulness of CA15-3 kinetics in monitoring chemotherapy response in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009:89–97.
45. Molina R, Jo J, Filella X, Zamon G, Palisa J, Munoz M, et al. c-erbB-2 oncoprotein, CEA and CA 15-3 in patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1998;51:109–19.
46. Schapira DV, Urban N. A minimalist policy for breast cancer surveillance. JAMA. 1991;265:380-82.
47. Ciatto S, Herd-smith A. The role of chest x-ray in the follow-up of primary breast cancer. Tumori. 1983;69:151-4
48. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and death-related quality of life in breast cancer patients. JAMA 1994;271:1587-92
49. Maffioli L, Florimonte L, Pagani L, Butti I, Roca I. Current role of bone scan with phosphonates in the follow-up of breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31 Suppl 1:S143-8.
50. Coleman SJ, Rubens RD. The clinical course of bone metastasis from breast cancer. Br J Cancer 1987; 55:61–66.
51. Crippa F, Seregni E, Agresti R, Bombardieri E, Buraggi GL. Bone scintigraphy in breast cancer: a ten years follow up study. J Nucl Biol Med 1993; 37:57–61.
52. Meyer JI, Herts BR, Einstein DM, Singer AA, Budd GT, Cohen MA. Pelvic computed tomography of breast carcinoma patients. Should it routinely be added to abdominal computed tomography? Cancer. 1997;79(3):500-4.
53. Drotman MB, Machnicki SC, Schwartz LH, Winston CB, Yoo HH, Panicek DM. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. AJR Am J Roentgenol. 2001;176(6):1433-6.
54. Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM. Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. Radiology. 2005;235(3): 872-8.
55. Patterson SA, Khalil HI, Panicek DM. MRI evaluation of small hepatic lesions in women with breast cancer. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(2):307-12.
56. Bristow AR, Agrawal A, Evans AJ, Burrell HC, Cornford EJ, James JJ, et al. Can computerised tomography replace bone scintigraphy in detecting bone metastases from breast cancer? A prospective study. Breast. 2008;17(1):98-103.
57. Kauczor HU, Voges EM, Wieland-Schneider C, Mitze M, Thelen M. Value of routine abdominal and lymph node sonography in the follow-up of breast cancer patients. Eur J Radiol. 1994;18(2):104-8
58. Nagaie T, Hashimoto M, Kai M, Yamashiata N, Kondo J, Tokunaga M, et al. Changes in hepatic parenchymal ultrasound images in tamoxifen medication patients. Gan To Kagaku Ryoho. 2005;32(12):1925-8.
59. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, et al. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. J Nucl Med. 2002;43(3):325-9.
60. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2003;129(3):147-53.
61. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast Cancer Res Treat. 2005;90(2):105-12.
62. Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(7):1007-22.
63. Weir L, Worsley D, Bernstein V. The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. Breast J. 2005;11(3):204-9.
64. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. Invest Radiol. 2003 May;38(5):250-6.
65. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Park BW, Kim SI, Sohn J, et al. Sonographic surveillance for the detection of contrlateral metachronous breast cancer in an Asian population. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(1):221-8
66. Polgár C, Forrai G, Szabó E, Riedl E, Fodor J, Fornet B, et al. [Radiologic follow-up after breast-conserving surgery: value of MRI examination of the breast] [Article in Hungarian] Orv Hetil. 1999;140(47):2619-25.
67. Yılmaz MH, Esen G, Ayarcan Y, Aydoğan, Ozgüroğlu, Demir G, et al. The role of US and MR imaging in detecting local chest wall tumor recurrence after mastectomy. Diagn Interv Radiol. 2007;13(1):13-8.
68. Kim HJ, Kwak JY, Choi JW, Bae JH, Shin KM, Lee HJ, et al. Impact of US surveillance on detection of clinically occult locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer. Ann Surg Oncol. 2010 Apr 27. [Epub ahead of print]

69. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin. 2007;57:75-89.
70. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. Breast Cancer Res Treat. 2002;72(2):145-52.
71. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al: Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: A randomized trial—National Research Council Project on Breast Cancer Follow- Up. JAMA 1994;271:1593-1597
72. Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, et al: Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer. Ann Surg Oncol 1998;5:522-528
73. Pivot X, Asmar L, Hortobagyi GN, Theriault R, Pastorini F, Buzdar A. A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence. Oncology. 2000;58(3):185-90.

Kısım XVIII

Meme Kanserli Hastalarda Jinekolojik Sorunlar

Bölüm 69
Meme Kanserli Hastalarda Jinekolojik Sorunlar

Bölüm 69

Meme Kanserli Hastalarda Jinekolojik Sorunlar

Dr. M. Coşan Terek, Dr. A. Aydın Özsaran

GİRİŞ

Meme kanseri hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda görülen bir kanserdir. Bu yaş spektrumundaki kadınlarda rastlanan tüm jinekolojik yakınma ve hastalıklara meme kanserli hastalarda da rastlanabilir. Meme kanseri olan kadınlarda vulvovaginal enfeksiyonlar, tamoksifen'e bağlı kanama bozuklukları, endometriyal değişiklikler ve over kistleri görülebileceği gibi genç yaş grubunda kullanılan GnRH (gonadotropin salıverici hormon) analogları premenopozal kadınlarda ani başlangıçlı postmenopozal yan etkilere neden olurlar. Kemoterapi ajanlarının hemen hepsi de uygulandığı yaşla orantılı olarak amenore ve erken menopoza neden olabilmektedirler. Hem premenopozal, hem de postmenopozal hormon reseptör (HR) pozitif meme kanserlerinin tedavisinde kullanılan tamoksifen kistik endometriyal hiperplaziye ve, endometriyum kanseri riskinde 2-3 kat artışa neden olmaktadır. Postmenopozal HR pozitif meme kanserli hastaların tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri belirgin osteopeni ve osteoporoz yanında ürogenital atrofiye yol açarak yaşam kalitesini bozabilirler. Çogunlukla östrojen etkisinin veya östrojen yapımının engellenmesi nedeniyle ortaya çıkan bu rahatsızlıkların tedavisi östrojen verilemediği için güç olmaktadır.

VULVOVAJİNİT

Vulvovajinit sık karşılaşılan yaygın bir problemdir. Çogu kadın basit bir tarama sonucunda tedavi edilebilir. Vulvovajinal enfeksiyonların tanısında mikroskopik bakı altın standarttır.[1] Sistemik hastalıklar ve menopozal durum iyi sorgulanmalıdır. Postmenopozal dönemde östrojen çekilmesiyle birlikte vajinal çevre belirgin olarak değişir. Normalde laktobasillus dominant olan flora ve kandida kolonileri azalmaları meydana gelir.[2] Trikomonas, vulvovajinal kandidiyazis ve bakteriyel vajinozis yine de gözükebilmesine karşin genç kadınlara oranla daha az izlenir. Semptomatik vulvovajinal kandidiyazis, östrojen bağımlı olmasından dolayı postmenopozal dönemde ender görülür, ancak tamoksifenin uzun süre kullanılması bu enfeksiyona zemin hazırlar.[3]

VAJİNAL KANAMA

Tamoksifen'in endometriyum üzerine östrojenik etkisi mevcuttur. Bu nedenle meme kanserli hastaların yıllık servikal sitolojik tarama ve transvajinal ultrasonografi ile takip edilmeleri gereklidir.[4] Hiçbir çalışmada endometriyal kalınlıkla endometriyal patoloji arasında kesin bir ilişki gösterilemese de endometriyum çift tabaka sınır kalınlığının 8 mm alınmasının gerektiğini gösteren yayınlar mevcuttur.[5] Ultrasonografide endometriyal kalınlık artışı nedeniyle yapılan invaziv girişimlerin %43-%72'sinde normal patoloji saptanmıştır.[6] Anormal vajinal kanama veya lekelenme olması durumunda kontrol zamanını beklemeden jinekolojik muayene ve gerekli durumlarda endometriyal ve endoservikal örnekleme yapılmalıdır.

PROLAPSUS, ÜRİNER İNKONTİNANS

Yapılan çalismalarda prolapsus vakalarında, uterosakral ligamentlerde, kontrollere göre azalmış östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri saptanmıştır.[7] Bu konuda tamoksifen etkisine ilişkin araştırma bulunmamaktadır.

TAMOKSİFEN VE ENDOMETRİYUM

Tamoksifen; hormon bağımlı meme kanseri tedavisi yanında yüksek riskli kadınlarda meme kanserinden korunmada da endikasyonu olan bir selektif östrojen reseptör modülatörü, bir trifeniletilendir. Meme dokusunda anti-östrojenik etki gösterirken, endometriyum ve kemik üzerinde östrojen benzeri etki göstermektedir. Tamoksifen'le ilgili yapılan geniş ileriye dönük serilerin kapsamlı analizinde hem invazif hem de noninvazif meme kanseri oranında %38 azalma ve östrojen reseptör pozitif tümör oranında %48 azalma gösterilmiştir.[8] Tüm bu pozitif sonuçlara karşın tamoksifenin endometriyal kanser riskinde artma yaptığı bilinmektedir.[9-11] Fisher ve arkadaşlarının çalışmasında tamoksifen alan meme kanseri olgularında endometriyum kanseri insidansı 1.6/1000 ve relatif riski 7.5 bulunmuştur; ancak tamoksifen'in meme kanserli hastalarda sağladığı sağkalım avantajı bu yan etkinin çok üstünde olmaktadır.[9]

Tamoksifen'in neden olduğu endometriyum kanserinin relatif riski yaşla değişkenlik göstermektedir.[8-12] Etki daha çok 50 yaş üzerindeki meme kanseri hastalarında belirgindir. Elli yaşından genç kadınlarda artmış endometriyum kanseri riski için relatif risk 1.19 olarak bildirilmiştir.[13]

Tamoksifen'in neden olduğu artmış endometriyum kanseri riski; karşılanmamış östrojen verilmesi sonucu görülen artmış endometriyum kanseriyle benzer bir mekanizmayla, uterustaki östrojen reseptör agonist aktivitesine bağlıdır.[14] Tamoksifenin etkileri endometriyumun tedavi öncesi durumu ile ilişkilidir. Örneğin; endometriyum inceyse (inaktif atrofik histoloji ile uyumlu) tamoksifenle uyarılma şansı düşüktür. Ancak tamoksifen tedavisinden önce benign endometriyal polip mevcutsa tamoksifen tedavisi atipik endometriyal polip insidansını belirgin olarak arttırmaktadır.[15]

Uzun dönem tamoksifen tedavisi alan kadınlarda uterin malignitelerin ortaya çıkışı dikkat çekmektedir. Halen, tamoksifenin uzun süre kullanılmasıyla ilişkili endometriyal kanser riski, tamoksifenin kesilmesinden sonraki yıllarda devam eden risk ve düşük dozlarda tamoksifen kullanımıyla ilişkili risk hakkındaki belirsizlikler devam etmektedir (Şekil 69-1).

Eskiden, tamoksifen kullanan hastalarda gelişen endometriyum kanserleri iyi prognoza sahip tümörler olarak değerlendirilirken yapılan bazı çalışmalarla bu tümörlerin nispeten kötü prognozlu olabildiği de gösterilmiştir. Endometriyumun diğer histolojik tiplerine göre yüksek riskli agressif uterin sarkomlara (özellikle malign mikst müllerian tümör), bazı tamoksifen klinik çalışmalarında rastlanmıştır.[16,17] British Columbia Cancer Agency çalışmasında 163 meme kanserli ve takibinde endometriyum kanseri tanısı almış olan hastanın 90'ında (%55) tamoksifen tedavisi öyküsü mevcuttur.[18] Bu kadınlarda erken evre ve cerrahi uygulanabilir endometriyum kanserleri çogunlukta olmasına karşılık, agressif endometriyal alt tipler de (papiller seröz, berrak hücreli, malign mikst müllerian tümör) gelişmiştir. Yine de bu kadınlarda kanser kontrolu ve sağkalım tamoksifen tedavi almayan kadınlarla benzer bulunmuştur.

Şekil 69-1: Elliyedi yaşındaki tamoksifen kullanan olguda östrojen ve progesteron reseptörleri %100 pozitif grade 1 endometriyum karsinomunun transvajinal ultrasonografide görünümü.

Endometriyum karsinomu nedeniyle tek bir merkezde 1995-2005 yılları arasında primer cerrahi geçiren 732 kadın; geriye dönük bir çalışmada daha önceden malignite öyküsü olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında; meme kanseri öyküsü olan hastalarda yüksek riskli endometriyal kanserler (grade 3 endometrioid, papiller seröz, berrak hücreli) daha fazla bulunmuştur.[19] Ayrıca yüksek riskli endometriyum kanseri saptanan meme kanserli hastalarda ortanca tamoksifen kullanma süresi, düşük riskli endometriyum kanseri gelişenlere göre daha uzun bulunmuştur (sırasıyla 60 ay ve 48 ay; p=0,034). Diğer bir geriye dönük kohort çalışmada meme kanseri sonrası uterin korpus karsinomu gelişen 332 kadının histopatolojik ve immünhistokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir. Uzun dönem tamoksifen kullananlarda endometrioid dışı endometriyum kanserleri, özelikle seröz adenokarsinomlar ve karsinosarkomlar, tamoksifen kullanmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (%32,7 ve %17,4;p=0.004). Tamoksifen kullananlarda görülen endometriyum kanserleri daha yüksek oranda steroid reseptörü negatif ve p53 pozitif olarak bulunmuştur (p=0.015). Yine tamoksifen kullanmış olan endometriyum kanserli hastalarda 3 yıllık sağkalım, tamoksifen kullanmamış olanlardan daha kötü bulunmuştur (sırasıyla %82 ve %93; p=0.0001).[20]

Bir İngiliz vaka-kontrol çalışmasında; meme kanseri tanısından sonra endometriyum kanseri tanısı alan kadınlarda, tamoksifen kullanmayanlarla karşılaştırıldığında artmış endometriyal kanser riski saptanmış ve beş yıldan fazla tamoksifen kullananlarda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıştır (p<0.001).[21] Yine tamoksifen kullanımı; adenokarsinom ve berrak hücreli ya da papiller seröz tümörlerle karşılaştırıldığında malign mikst müllerian endometriyal tümörlerde artmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Kanser tipinin değerlendirilmesinde mikst mezodermal tümörler ve adenokarsinom riski uzun süreli tamoksifen tedavisi alanlarda istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Tamoksifen kullanılması artmış venöz tromboemboli riski, vazomotor semptomlar ve bazen inme ile ilişkili bulunmuştur.[22-24] Tamoksifene bağlı yan etkilerin sıklığı tedavinin kesilmesiyle azalıyor görünmektedir. Bir tamoksifen kemoprevansiyon çalışmasında meme kanseri açısından yüksek riskli 7145 kadında tamoksifen, meme kanserinde en az 10 yıl süren risk azalması sağlamış ve yan etkilerin sıklığı 5 yıllık tedavi sonrasında azalmıştır.[25] Tamoksifen ve plasebo grupları arasındaki derin ven trombozu ve pulmoner embolizm insidansındaki anlamlı farklılık, tamoksifen tedavisi kesildikten sonra kaybolmuştur. Fakat endometriyum üzerindeki yan etkileri devam edebilmektedir.[26]

Tamoksifene Bağlı Endometriyum Değişiklikleri

Tamoksifen'in endometriyum kanserini arttırıcı etkisi dışında yaptığı endometriyal değişiklikler 3 grupta toplanabilir:

- Endometriyumda zayıf östrojen-benzeri etkiler
- Endometriyal hiperplazi, polip, kanser
- Kistik endometriyal atrofi

Lindahl ve arkadaşlarının çalışmasında 292 tamoksifen kullanan ve 94 kullanmayan meme kanseri olgusu karşılaştırılmıştır.[26] Tedavide kümülatif endometriyum kalınlığı artışı olmakta ve bu artış tedaviden 3 yıl sonrasına kadar devam etmektedir. endometriyum kalınlığı ölçümü ilk 3 ayda 3 mm altında ise sonraki 5 yılda endometriyumun ince ölçülme olasılığı artmaktadır (Tablo 69-1).

Tamoksifen kullanan olgularda transvajinal sonografi ile endometriyum kalınlığı değerlendirilmesi ne sıklıkta yapılmalıdır?

Bu konuda tam ortak fikir birliği olmamakla beraber endometriyum kanseri için ek bir risk faktörü içermeyen ya da kullanırken herhangi bir yakınması olmayan hastalarda yıllık jinekolojik muayene yeterli bulunmaktadır.[27] Tamoksifen kullanan asemptomatik meme kanserli hastalarda, rutin ultrasonografik endometriyal kalınlık takibi önerilmemektedir.

Dibi ve arkadaşları meme kanseri için tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda histeroskopi sonrası histolojik ve immünohistolojik bulguları değerlendirmişlerdir.[28] Çalışmaya 2000-2003 yılları arasında günde 20 mg tamoksifen kullanan 40 meme kanserli hasta alınmıştır. Histeroskopi anormal ultrason bulguları (%60) ve postmenopozal vajinal kanaması (%40) olan hastalara yapılmıştır. En yaygın histolojik bulgular %32,5 ile endometriyal polipler ve %22,5 ile atrofik endometriyum olmuştur. İmmünhistokimya inceleme sonucunda %85 hastada progesteron reseptörü pozitif; %75 hastada östrojen reseptörü pozitif olarak saptandı. Endometriyal polipler ve atrofik endometriyumla ilişkili poliplerde östrojen reseptörü pozitif bulunmuştur (p:0,019).[28]

İkibinsekiz yılında yapılan bir çalışmada tamoksifen kullanan meme kanseri hastalarının (n=70) levonorgestrel içeren rahim içi araç (Mirena) öncesi ve 36 ay sonra histeroskopileri kontrol grubuyla (n=72) karşılaştırılmış ve daha az endometriyal polipe rastlanmış ve hiç endometriyal hiperplazi izlenmemiştir.[29] Gardner ve arkadaşları levonorgestrel salgılayan intrauterin sistemlerin sadece kullanım süreci içinde endometriyal poliplerden koruduğunu ve endometriyal kalınlığın polip gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.[30]

MEME KANSERİ VE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT)

HRT, geleneksel olarak menopozdaki kadınların sağlıklarını, koroner arter hastalıklarına, ürogenital atrofiye, osteoporoz ve vazomotor semptomlara karşı korumaktadır. Bununla beraber son yıllarda HRT'nin bu endikasyonlarla kullanılması; Women Health Initiative (WHI)'nın araştırmalarının sonuçlarından sonra azalma göstermiştir.[31] Bu çalışmada HRT kullananlarda kalp hastalıkları, meme kanseri, venöz tromboembolizm ve pulmoner emboli HRT kullanmayanlardan daha yüksek oranda görülmüştür. Günümüzde HRT'nin ana endikasyonu postmenopozal dönemdeki kadınlarda vazomotor semptomların kontrolu için kullanılmasıdır: HRT kullanılacak ise en düşük doz ve en kısa süre tercih edilmelidir. Maksimum 5 yıl ile sınırlandırılmalıdır.[32]

Meme kanserli hastaların tedaviyle yaşam sürelerinin uzamasından dolayı menopozda geçen süre artmaktadır. Bu grup kadınlarda HRT'nin menopozal yakınmalarını önlemek için önerilip önerilemeyecegi ya da meme kanserinin tekrarlamasından kaçınmak için verilip verilemeyeceği konusunda kararsızlık mevcuttur.

İkibinyedi yılında Human Reproduction'da yayınlanan bir derlemede meme kanseri tanısından sonra HRT'nin yeri irdelenmiştir.[33] Derlemede birçok çalışmanın geriye dönük ve kontrolsüz olduğu kabul edildi ve 10 tane ileriye dönük çalışma ve 2 tane klinik rastgele dağılmış seri bulundu. Sonuçlar farklı bulunmakta ve iki rastgele dağılmış klinik seri de bile geniş bir yelpazede değişmekteydi. Bu, hasta gruplarının heterojenitesi, farklı çalışmaların farklı tümör karakteristikleri, farklı prognoz ve

Tablo 69-1: Tamoksifen Kullanımı Sırasında Zamanla Endometriyumdaki Değişiklikler.[26]

Tarama Zamanı Hasta Sayısı (n)	3 ay 279	1 yıl 294	2 yıl 231	3 yıl 200	4 yıl 162	5 yıl 136	6 yıl 95
4-6 mm	75 (%26)	64(%22)	72(%31)	54(%27)	41(%25)	35(%26)	25(26)
> 6 mm	93(%33)	101(%34)	57(%25)	58(%29)	46(%28)	36(%26)	11(%12)
Histopatoloji							
Atrofi	40	52	31	29	20	18	8
Polip	13	18	16	13	10	11	3
Hiperplazi	0	1	2	4	0	0	2
Endometriyal karsinom	1	2	0	2	2	0	1

farklı yönetim protokolleri içermesine atfedildi. Şubat 2009'da Liberate serisinin sonuçları yayımlandı.[34] Bu çalışma sentetik steroid hormon hapı tibolon'un şu anda meme kanseri olan ya da daha öncesinde meme kanseri öyküsü olan hiçbir kadına önerilmemesi gerektiğini gösterdi. Bu nedenle ve bu bilgi ışığında 2010 yılında North American Menopause Society HRT kullanımı ile ilgili önerilerini güncelledi.[35] ***Östrojen tedavisinin güvenilirliğinin kanıtlanmadığı ve meme kanseri hastalarında yineleme riskini arttırabildiği bildirildi.***

Meme kanserli hastalarda HRT yerine alternatif tedavilerin kullanılması daha güvenilir gibi gözükmektedir. Bu alternatifler antihipertansif klonidin, nörotransmitter gabapentin ve selektif serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörlerini içermektedir. Diğer bir grubun örnegi de menopozal yakınmaların yönetiminde ümit veren desvenlafaksindir. Stellat gangliyon blokajı ise sıcak basmalarına karşı yeni etkin yöntem olarak tanımlanmaktadır.[36] Bu, boyundaki sempatik sinir dokusuna lokal anestezik enjeksiyonu ile başarılmaktadır.

Meme kanserli hastalarda HRT kullanılması tartışmalı bir konudur. Çok iyi prognoza sahip ve çok ciddi menopozal yakınmaları olan olgularda hasta bilgilendirilmesi yapıldıktan sonra HRT düşünülebilir kanısı vardır.[37]

KAYNAKLAR

1. Nyirjesy P. Postmenopausal vaginitis. Curr Infect Dis Rep. 2007 ;9(6):480-84.
2. Masata J, Jedlicková A, Poislová M, Masatová D, Martan A. Current possibilities for diagnosis of vulvovaginal infection Ceska Gynekol. 2010 ;75(2):111-17.
3. Sobel JD, Chaim W, Leaman D. Recurrent vulvovaginal candidiasis associated with long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1996 ;88(4 Pt 2):704-16
4. Senkus-Konefka E, Konefka T, Jassem J. The effects of tamoxifen on the female genital tract. Cancer Treat Rev. 2004 ;30(3):291-301
5. Gerber B, Krause A, Muller H. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. J Clin Oncol 2000;18:3464-70.
6. McGonigle KF, Shaw SL, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Roy S, Simpson JF. Abnormalities detected on transvaginal ultrasonography in tamoxifen-treated postmenopausal breast cancer patients may represent endometrial cystic atrophy. Am J Obstet Gynecol 1998;178:1145-50.
7. Bai SW, Chung DJ, Yoon JM, Shin JS, Kim SK, Park KH. Roles of estrogen receptor, progesterone receptor, p53 and p21 in pathogenesis of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005 ;16(6):492-6.
8. Cuzick J, Powles T, Veronesi U. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 2003;361:296-300.
9. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 1994;86:527-37.
10. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecol Oncol 2004;94:256-66.
11. ORegan RM, Jordan VC. Tamoxifen to raloxifene and beyond. Semin Oncol 2001;28:260-73.
12. Mourits MJ, de Vries EG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. Obstet Gynecol 2001;97:855-866.
13. Igbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I,et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev 2011;18
14. Inoue M. Current molecular aspects of the carcinogenesis of the uterine endometrium. Int J Gynecol Cancer 2001;11: 339-48.
15. Goldstein SR. Controversy about uterine effects and safety of SERMs: the saga continues. Menopause 2002;9:381-384.
16. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME. Risk of malignant mixed Müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96:70-4.
17. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. J Clin Oncol 2002;20:2758-60.
18. Saadat M, Truong PT, Kader HA. Outcomes in patients with primary breast cancer and a subsequent diagnosis of endometrial cancer: comparison of cohorts treated with and without tamoxifen. Cancer 2007;110:31-37.
19. Bland AE, Calingaert B, Secord AA. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types. Gynecol Oncol 2009;112:150-54.
20. Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;112:99-108.
21. Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst 2005; 97:375-84.
22. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-88.
23. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. J Clin Oncol 1991;9:286-94.
24. Dignam JJ, Fisher B. Occurrence of stroke with tamoxifen in NSABP B-24. Lancet 2000;355:848-49.
25. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer.96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. J Natl Cancer Inst 2007;99:272-82.
26. Lindahl B, Andolf E, Ingvar C, Ranstam J, Willen R. Adjuvant tamoxifen in breast cancer patients affects the endometrium by time, an effect remaining years after end of treatment and results in an increased frequency of endometrial carcinoma. Anticancer Res 2008;28:1259-62.

27. Lhommé C, Pautier P, Zagamé L, Taïeb S, Descamps P, Delaloge S, et al. Endometrial surveillance of women on tamoxifen. Gynecol Obstet Fertil. 2003;31(7-8):647-56.
28. Dibi RP, Zettler CG, Pessini SA, Ayub AV, de Almeida SB, da Silveira GP. Tamoxifen use and endometrial lesions: hysteroscopic, histological, and immunohistochemical findings in postmenopausal women with breast cancer. Menopause. 2009 ;16(2):293-300.
29. Kesim MD, Aydın Y, Atış A, Mandıracı G. Long-term effects of the levonorgestrel releasing intrauterine system on serum lipids and the endometrium in breast cancer patients taking tamoxifen. Climacteric 2008 ;11(3):252-57.
30. Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJ, Taylor DJ, Habiba M. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. Gynecol Oncol. 2009; 114(3):452-56.
31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33
32. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. Obstet Gynecol 2010;115:839-55
33. Antoine F, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Neusy S, Rozenberg S. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. Hum Reprod 2007;22:616-22
34. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomized non inferiority trial. Lancet Oncol 2009;10:135-46
35. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010;17:242-55
36. Kontos M, Agbaje OF, Rymer J, Fentiman IS. What can be done about hot flushes after treatment for breast cancer? Climacteric 2010;13:4-21
37. Saslow D. HRT raises recurrence risk among breast cancer survivors. US Department of Health and Human Services. Women's Newsletter, March 31, 2008.

Kısım XIX

Meme Kanseri ve Liyezon Psikiyatrisi

Bölüm 70
Meme Kanseri ve Liyezon Psikiyatrisi

Bölüm 70 Meme Kanseri ve Liyezon Psikiyatrisi

Dr. Sedat Özkan

KANSERİN PSİKİYATRİK YÖNLERİ

Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi (KLP), klinik tıpta genel hastanede yatarak ya da ayaktan tedavi gören hastalara yönelik tıbbi tedavi ve bakım ile psikiyatrik tedavi ve psikososyal bakımın eş zamanlı olarak sunulmasıdır.

KLP tıbbın diğer alanları ve psikiyatri arasında bir köprü görevi görür. Bu disiplin, sağlığın fiziksel ve ruhsal boyutları ile ayrılmaz bir bütün olduğu ve birbirini etkilediği anlayışına dayanır. Hastayı anlamadan hastalığın tedavi edilemeyeceği yönündeki bilimsel yaklaşım doğrultusunda insanın bedensel, ruhsal, toplumsal bütünlüğü içinde ele alınmasına yardımcı olur. Tıbbi tedavi ve bakım ile psikiyatrik tedavi bakımını bütünler.

Onkolojideki gelişmeler, hastalara psikiyatrik-psikososyal hizmetleri sunmak için konsültasyon-liyezon psikiyatrisi servislerinin genel hastanelerde daha yaygın yapılanmasını, psikiyatrik tıp şemsiyesi içinde psiko-onkoloji disiplininin şekillenmesini sağlamıştır. Psiko-onkoloji; psikiyatrik tıp şemsiyesi içinde kanser psikiyatrisini temsil eden bir bilim dalıdır.

Psiko-Onkoloji ya da Psikiyatrik Onkoloji

1. Kanserin hasta, aile ve tedavi ekibi üzerindeki psikolojik etkilerini,
2. Psikolojik ve davranışsal faktörlerin kanser risk ve seyrindeki etkilerini araştıran ve kanser hastalarına psikolojik tıp hizmetlerini sunan bir disiplindir.

Son yıllarda gelişen psiko-onkoloji ve psikiyatrik onkoloji alanlarında yapılan çalışmalar, kanserli hastalarda psikososyal ve psikiyatrik sorunların önemli boyutta görüldüğünü ve bunların hastaların tedaviye uyumu ile yaşam kalitelerini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Kanserli hastalarda daha kaliteli bir yaşam sağlamak için uygulanan destekleyici tedavi yöntemleri arasında, psikiyatrik tedavi yaklaşımları ve konsültasyon-liyezon ekibi ile işbirliği de yer almaktadır. Onkolojideki multidisipliner yaklaşımlarda yer alan temel düşüncelerden biri de, hastayı biyopsikososyal bir varlık olarak kabul eden ve bütüncül bakışı gerekli gören anlayıştır. Uygulamada da kanser hastalığı olan kişi, aile ve tedavi ekibi bir bütündür. Tedavi ekibinde cerrahi uzmanı, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve bu alanda uzmanlaşmış ruh sağlığı uzmanı yakın işbirliği içerisinde çalışır.

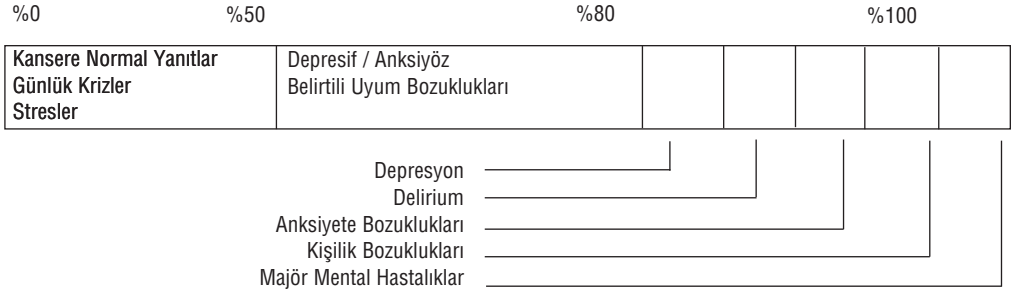
Kanser deneyimine genel olarak bakıldığı zaman tıbbi-fiziksel bir hastalık olduğu kadar, ruhsal ve psikososyal bileşkeleri de yoğun olan bir sorun ile karşılaşılmaktadır. Kanser var oluşa ilişkin sorunları gündeme getiren ve hastanın psikolojik dengesinde krize neden olan bir hastalıktır. Kişiye, hastalığın tipine, evresine, psikososyal çevreye göre değişmekle beraber, kanser; psikolojik güçlük ve bozukluklara yol açma potansiyeli en yüksek olan hastalık gruplarındandır.

Kanser hastalarında tanı, tedavi ve tedavi sonrasında çeşitli duygusal, ruhsal ve davranışsal reaksiyonlar gelişir. Kanser tanısı, neden olduğu felaketçi çağrışımlar ile ilk aşamada şok tepkisine neden olabilir. İnkar; katlanılması çok güç, bazıları için imkansız gerçeğin yarattığı kaygı, panik ve çaresizlik duygularına karşı bir savunmadır. Ardından, öfke ve depresyon gelişir. Hastanın kızgınlık ve isyanını ifade edemediği durumlarda depresyon gelişim riski artar. Bu dönemde kaygı, yemeden-içmeden kesilme, dikkat dağınıklığı, huzursuzluk gibi durumlar normaldir. "Niye ben" türü isyan duyguları görülebilir.

İkinci aşamada tepki fazladır. Kişi gerçeği kabule yönelmiştir ve duygusal tepki göstermektedir. Temel tepki biçimi kaygıdır. Yok olma tehdidi, kayıp algısı, ayrılık ve ölüm düşünceleri ve bedene yabancılaşma duygusu, bu anksiyeteyi oluşturan temel unsurlardır.

Üçüncü aşama ise, hastanın gerçeği kabul edip, enerjisini ve ruhsal gücünü yeni yaşamına yönelttiği uyum dönemidir. Bu dönemde kişi hastalığı ile birlikte yaşamayı öğrenmeye başlar.

Kanser hastalarında ortaya çıkan psikiyatrik bozuklukları şu şekilde sınıflandırabiliriz: uyum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, depresif sendromlar, organik beyin sendromları (delirium, demans ve diğer organik psiki-



Şekil 70-1: Kanserde Psikiyatrik Bozukluklar Dağılımı (PSYCOG Prevalans Çalışması)

yatrik sendromlar, kemoterapötik ajanların nöropsikiyatrik yan etkileri), kişilik bozuklukları, ağrılı sendromlara eşlik eden psikiyatrik sendromlar, iştahsızlık, bulantı-kusma (kemoterapiye bağlı) ve psikiyatrik boyutu olan diğer sendromlar. Kanser hastalarının hepsinde psikiyatrik bozukluk ortaya çıktığı düşüncesi de, tüm tepkilerin "normal" olarak kabul edilmesi gerektiği düşüncesi de yanlıştır. Derogatis ve ark., DSM-III kriterlerini uygulayarak yaptıkları çok merkezli ve 215 hastayı içeren PSYCOG ("Psychosocial Collaborative Oncology Group") çalışmasında, kanser hastalarının %47'sinde tanı konacak düzeyde ruhsal bozukluk bildirmişlerdir.[1] Tıbbi hastalar genelinde bildirilen %20-40 oranına göre bu oldukça yüksek bir orandır. Bu klinik araştırmanın sonuçlarına göre psikiyatrik tanı alan olguların dağılımı şöyledir: %68 uyum bozukluğu, %13 major affektif bozukluk (depresyon), %8 organik ruhsal bozukluk, %7 kişilik bozukluğu ve %4 anksiyete bozukluğu (bkz. Şekil 70-1).

Kanser hastalarında psikiyatrik bozuklukların tanılanmasıyla ilgili son dönem çalışmalar gündelik kullanımda pratik bazı araçların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu araçlardan bir tanesi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından geliştirilen "Distress Thermometer" dir. Bu ölçek tek maddelik olup hastaların yaşadıkları sıkıntı düzeyini ölçmeyi amaçlamaktadır. Hem dünyada hem de ülkemizde geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.[29,30]

MEME KANSERİNİN PSİKİYATRİK YÖNLERİ

Meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen tümördür ve kanserden ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Meme kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda görülen tüm kanserlerin %29'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de de kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %14.9'u meme kanseridir ve bu oranın giderek arttığı bildirilmektedir.[2]

Global olarak kadınlarda en sık görülen kanser türü olduğu bilinen meme kanseri; benlik saygısı, cinsellik ve kadınlıkla ilişkili organı tehdit eden bir hastalıktır. Gelişen tedavi yöntemleri ve yaklaşımları her ne kadar çok boyutlu olarak yaşanan sorunları değiştirse de psikiyatrik açıdan meme kanseri eşit derecede zorlayıcıdır.

Meme kanseri yaşam dönemiyle bağlantılı olarak kadının sosyal görevlerini tehdit edebileceği veya en önemlilerini kesintiye uğratabileceği için ortaya çıktığı yaşam dönemi önemlidir. Benlik saygısına ve kadınlık duygusuna tehdit tüm kadınlarda görülebilir; fakat özellikle tek ve eşsiz olan genç bir kadın için bu tehdit daha ciddi olabilir. Meme kanserine yüklenen anlam da yaşa göre değişir. Güvenli bir evi ve ailesi olan yaşlı bir kadın için yaşam riski daha ön planda olabilir. Yaş dönemlerine göre bakıldığında yaşlılıkta meme kanseriyle aynı zamanda eşin kaybı gibi başka kayıplarda yaşanabileceğinden kadın sadece majör bir kaybı değil, kendi yaşam ve beden bütünlüğüne tehdidi bir arada yaşayabilecektir. Fotopoulis ve Cook (1980)'un çok merkezli yaptıkları bir çalışma yaşlı kadınlarda zorlanmanın daha yüksek olduğunu göstermiştir.[3]

Meme kanseri öncesi psikiyatrik hastalık öyküsü tanımlayan kadınların sıkıntı ve uyum güçlüğü yaşama riski yüksektir. Schain (1985) yetersiz uyumun önceki memnuniyetsiz veya olumsuz cinsel deneyimlerle, memelere yapılan yoğun duygusal yatırımla, beden imajı problemleriyle ilişkili olduğunu saptamıştır.[4] Uyum, kadının daha öncesinde bir yakınında meme kanseri olup olmamasıyla da ilişkilidir. Bedenlerine yoğun yatırım yapan bazı kadınlar memenin hasar görmesi veya kaybedilmesi fikrini bile tolere edemeyebilirler. Bu kadınların tedaviyi takiben uyum sorunu yaşamaları riski de yüksektir. Uyum; eş veya partner, aile ve arkadaşlar gibi önemli kişilerin tepkisine de bağlıdır.[5]

Rowland ve Massie'nin (1998) bildirdiklerine göre, 1967-1993 yılları arasında yayınlanan ve kanser hastalarında depresyon prevalansına bakılan 50 çalışmanın 17'si meme kanseridir. Bu 17 çalışmada ifade edilen depresyon oranı %1.5-50 gibi çok geniş bir aralık içinde bildirilmektedir.6 Kissane ve ark. (1998) tarafından yapılan bir çalışmada, kadınların %45'inde psikiyatrik bir bozukluk saptanmıştır.[7] Noyes ve ark.nın (1998) bildirdiklerine göre, Maquire ve ark. (1989) tarafından yapılan bir çalışmada meme kanseri olan bireylerde %27 oranında orta-şiddetli düzeyde anksiyete belirlenmiştir 8. Hastalarla birlikte has-

ta yakınları ve eşleride meme kanseri teşhisi ve sonrasındaki süreçten olumsuz etkilenmektedir.[28]

MASTEKTOMİNİN PSİKİYATRİK ETKİSİ

Kanser cerrahisi, hem alttaki hastalıkla, hem de cerrahi girişimle ilgili endişe ve sorun alanlarını gündeme getirmektedir. Yani mastektomi uygulaması, kanser-organ kaybı-psikopatoloji ilişki ve etkileşiminin anlaşılmasında önemli bir alan olmuştur.

Her fiziksel hastalık ve cerrahi girişim gibi mastektomi uygulaması da kişilerde zorlanma yaratan ve psikososyal krize yol açan bir durumdur. Mastektomiye yönelik psikiyatrik yaklaşım, genel olarak cerrahi girişimlerin yarattığı psikiyatrik komplikasyonlar için bir model oluşturmuştur. Mastektomi genel olarak, diğer fiziksel hastalıklarda da görülen psikolojik tepkilere, alttaki hastalıkla ilgili endişelere, cerrahi girişimle ilgili narsisistik zedelenmeye ve memenin kadınlık ve cinsellikle ilgili sembolik anlamıyla bağlantılı özgül kaygılara yol açma potansiyelindedir.[9]

Mastektomi uygulamasında, kanser-organ kaybı bağlamında tedavi sonrası beden imajıyla ilgili kavramlar daha sık gündeme gelir. Beden imajı bebeklikle başlayıp şekillenen psikolojik bir süreçtir. Genel kendilik değeri ve kişilik gelişiminin temel öğelerindendir. Sadece beden görünümü ve gelişimi ile değil, vücut uyaranlarının algılanması, bilişsel işlevler, çevreden alınan mesajlarla pekişen, gelişen psikolojik bir süreçtir. Kadın için meme, süt verme işlevini sağlayan bir organ olmanın ötesinde cinsel öneme de sahiptir. Memeler, toplum tarafından atfedilen değer sistemleri ile de ilişkili olarak cinsel ilişkide önemli işlevi olan, çekicilik ve kadınlık sembolü organlardır. Ameliyat öncesinde bedenlerinden fazlaca memnun olmayan hastaların ameliyat sonrası bu duygularını devam ettirerek olumsuz duygularında artış olacağı beklenebilir. Burada hastaların bedenlerinden memnun olmamalarında, ameliyatın anlamı ve ölüme ilişkin alttaki hastalıkla ilişkili endişelerin esas olduğu düşünülebilir.

Meme kanseri ve mastektominin cinsellik, beden imajı ve yakın ilişkiler üzerine etkisine ilişkin birçok çalışma yapılmıştır. Total mastektomi ile parsiyel mastektominin vücut imajı, psikososyal uyum, cinsel doyum, tekrar (nüks) korkusu sıklığı karşılaştırılmıştır. Bu araştırmalarda parsiyel yöntemin uygulandığı hastalarda beden imajı duygularının daha olumlu olduğu, çıplak kalma endişelerinin daha az olduğu belirtilmiştir. Ancak psikolojik kaygı, psikiyatrik bozukluk, aile uyum ve mutluluğu, cinsel ilişki sıklığı ve cinsel uyum açısından total ve parsiyel mastektomi grupları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı anlaşılmaktadır. Öte yandan beden imajı endişeleri daha fazla olan kadınların parsiyel yöntemleri daha çok tercih etmeleri beklenir.[10,11,12,13,14] Kuşkusuz ortaya çıkan bu psikiyatrik sorunlar hastanın uyumunu, yaşam kalitesini, tedaviye yanıtını, hastalığın seyrini ve yaşam süresini etkiler. Psikiyatrik sorunlar yaşayan hastalarda ameliyat sonrası komplikasyon gelişmesi daha sık olarak görülmektedir. Bu nedenle hastanın tedavisini bütüncül bir yaklaşım içerisinde sürdürmek oldukça önemlidir.

Türkiye'deki literatürden farklı olarak, batıdaki araştırmalarda mastektominin neden olduğu birincil psikolojik zorlanmanın kadınlık ve cinsellikle ilgili olduğu görülmektedir. Türkiye'deki çalışmalarda ise bu alandaki endişenin üçüncü sırada yer aldığı görülmektedir. Olgularda hastaların %33'ünün beden algısı ve cinsellikle ilgili kaygıdan bahsettiği bildirilmiştir. Ancak bu oranın batıdaki çalışmalarda daha yüksek olduğu görülmekteyken, doğu ve uzak doğuda yapılan çalışmalarda ise %10 ve %11 arasında olduğu görülmektedir.[9,15] Noyan ve arkadaşlarına göre (2006) meme dişiliğin önemli bir sembolü olmasına rağmen kadınlığa atfedilen önem Türkiye'de kırsal ve varoş kesimde yaşayan gelenekçi gruplar için değerli değildir. Buna göre, Türk kültürel inancının "kadınlıkla uğraş" karşısında olumsuz tutumları vardır ve özellikle de bir kadın evliyse, bir anneyse, menopozdaysa ya da mastektomi geçirmişse toplum onun kadınlıkla ilgili uğraşlardan uzak durmasını bekler.[16]

Meme kanseri nedeniyle mastektomi uygulanan hastalarda, alttaki hastalıkla, kanser ve cerrahi girişimle ilgili, biyolojik-psikolojik ve sosyal hastalık dinamiklerine göre değişen özgül endişe ve zorlanmalar yaşanır.

Bu psikososyal zorlanmalar şöyle özetlenebilir:

- Ölüm korkusu,
- Geleceğe yönelik belirsizlik endişeleri,
- Hastalığın tekrarlayacağı endişesi,
- Ayrılık kaygısı,
- Öz yeterliliğini, bedeni üzerindeki denetimini, otonomisini ve temel işlevlerini kaybedeceği endişesi,
- Vücut organ ve bölümlerinin hasar göreceği endişesi,
- Görünümünde değişme ve kötüleşme korkusu,
- Sevgi, ilgi ve desteği kaybetme korkusu,
- Kendini eksik hissetme, başkalarına muhtaç olma korkusu,
- Çekicilik ve cinsel fonksiyonda azalma endişesi,
- Çocuklarına bakamayacağı endişesi,
- Ağrı, saç dökülmesi gibi acı verici görünümü bozucu durumlardan endişe etme,
- Suçluluk ve cezalandırılma endişeleri

Bu tür kaygılar yaşayan bir hastada; şok, kaygı, depresyon, kızgınlık, inkar, hostilite, yansıtma, patolojik bağımlılık, öfkeli direnç ve psikolojik gerileme gibi çeşitli davranışsal ve duygusal tepkiler gelişir. Cerrahi müdahale öncesinde hastanın psikiyatrik yönden hazırlanması oldukça önemlidir. Ameliyat öncesinde hastaya kaygısını arttırmayacak şekilde hastalığının ne olduğu, ameliyatın içeriği ile olası komplikasyonları ve hastanın kendine yardım için ne yapabileceği açıklanmalıdır.

Hastanın duygusal, davranışsal tepkileri, beklenen ya da normal kabul edilebilecek sınırları aşınca psikiyatrik ve psikososyal sorunlar baş gösterir. Mastektomiden sonra görülen psikiyatrik bozukluklar şöyle tanımlanabilir:

- Uyum bozuklukları
- Depresif bozukluk
- Yaygınlaşmış kaygı bozukluğu
- Organik ruhsal bozukluklar
- Psikoseksüel bozukluklar
- Fobik bozukluk
- Psikotik reaksiyon

1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda mastektomiden sonraki ilk haftalarda ortalama %32 oranında depresyon, %30 oranında kaygı bozukluğu, %46 oranında cinsel güçlükler bildirilmiştir. Mastektomiden bir yıl sonra ise ortalama %20 oranında depresyon, %10 oranında kaygı bozukluğu, %38 oranında cinsel güçlükler bildirilmiştir.[17,11,18,19] Özkan ve arkadaşlarının 42 mastektomi olgusunda post-op dönemde gelişen psikiyatrik bozukluğa nitelik ve nicelik yaygınlığının ve psikososyal uyumda etkili faktörlerin araştırıldığı prospektif çalışma sonuçlarına göre; pre-op dönemde hastaların %32'sinde, post-op birinci hafta ve birinci ayda ise %52'sinde, bir yılda ise %11'inde hafif derecede depresyon saptanmıştır. 20-40 yaşlar arasındaki hastalarda, bekarlarda, ilk-orta eğitim seviyesinde olanlarda, tanısını bilmeyenlerde, eş-partner desteği olmayanlarda depresif durum daha da şiddetlidir. Pre-op dönemde hastaların %28'inde, erken post dönemde (ameliyattan bir hafta sonra) ise %64'ünde kaygı hali ortaya çıkmaktadır. Post-op birinci yılda ise kaygı anlamlı ölçüde azalmakta, ancak pre-op döneme gerilememektedir. Yani post-op birinci hafta ve 1. ayda kaygı ve depresyonun en yüksek seviyede olduğu, post-op 1. yılda da bu oranın düştüğü görülmüştür.[15]

Worden ve Weisman ise mastektomi uygulanan hastaları, kanserli ancak organ kaybı olmayan diğer hastalarla karşılaştırmış ve aralarında bir farklılık bulmamıştır. Bu araştırmacılar, organ kaybının (mastektominin) değil, kanserli olmanın psikopatoloji gelişmesinde esas olduğunu belirtmişlerdir.[20] Meme cerrahisi ünitesi ile yürütülen liyezon psikiyatrisi uygulaması içindeki klinik deneyimimiz ve araştırma bulguları da, meme kanseri nedeniyle mastektomi uygulamasında gelişen psikopatolojide, organ kaybı ile ilgili endişeler değil, doğrudan alttaki hastalık (kanser) ile ilgili endişelerin öncelikli olduğunu göstermektedir.[9]

Pre-operatif psikolojik hazırlanma ve destek, post-op tıbbi ve davranışsal komplikasyonları azaltmakta ve psikososyal uyum daha çabuk olmaktadır. Psikolojik hazırlanma, hastanın cerrahi girişimin güçlükleri ile baş etmesini kolaylaştırır, gerçeğin kabulünü, işbirliğini arttırır, hastanın sorumluluk alma çabasını, kendi yaşamında denetim sahibi ve rolü olduğu duygusunu arttırır. Pre-op psikolojik hazırlanma ve destek, cerrahi uzmanının genel bilgi ve eğitimi ile birlikte sürdürülmelidir. Bu süreçte hastanın kaygı ve korkularını ifade etmesi, duygusal destek ve güvencenin sağlanması, motivasyon ve mücadeleci tutumun arttırılması, sorumluluk almasının cesaretlendirilmesi, olası katastrofik durumların düzeltilmesi esastır.[15]

MASTEKTOMİ SONRASI REKONSTRÜKTIF CERRAHİNİN PSİKİYATRİK BOYUTU

Son yıllarda, mastektomi sonrası rekonstrüksiyon uygulaması yaptıran kadınların sayısında artış gözlenmektedir. Meme rekonstrüksiyonunun mastektomi geçiren kadınların ruh sağlıkları üzerine olumlu etkilerini ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır.[27] Bu müdahale, ameliyatla birlikte yaşanan kayıp duygusunun giderilmesinde, kadınların psikolojik, sosyal ve cinsel işlevselliklerini arttırmak açısından oldukça önemlidir. Ameliyat sonrası plastik ve rekonstrüktif protez uygulamasının beden imajı algısını olumlu etkilediği görülmektedir.

Ancak sadece protez uygulamasının kadının cinsel arzusu, çekicilik duyguları ve cinsel doyumunu arttırdığını iddia etmek güçtür. Kadının bütüncül ruhsal uyumu, ilişkilerindeki doyumu, hastalık öncesi cinsel yaşam özellikleri, ameliyat sonrası cinsel uyum ve doyumda, göğüslerinin ne kadarının alındığından daha çok etkili gözükmektedir. Bazı yazarlar kemoterapi ve radyoterapinin, cinsel istek üzerinde daha olumsuz etkileri olduğunu belirtmişlerdir.[21,5]

Noyan ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada yalnızca mastektomi geçirmiş olan ve hem mastektomi geçirmiş hem de meme rekonstrüksiyonu yaptırmış olan kadınları incelemişlerdir. Her iki grupta da düşük gelir düzeyinden gelen ve az eğitimli olanların kararlarından daha fazla pişmanlık duydukları ve düşük tatmin yaşadıkları görülmüştür. Ayrıca, yalnızca total mastektomi geçirmiş kadınlarda özgüvenin rekonstrüktif cerrahi geçirmiş kadınlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur.

Noyan ve ark.'a (2006) göre, Türkiye'deki meme kanseri hastaları dişi görünüşlerindeki olumsuzluktan çok kanser hastalığının korku veren tanısına karşı daha endişelidirler. Hem bu nedenden hem de Türk toplumunun meme rekonstrüksiyonuna karşı tutumunun çok destekleyici olmamasından ötürü Türk kadınlarının meme rekonstrüksiyonuyla daha az ilgili oldukları belirtilmiştir.[16]

PSİKOFARMAKOLOJİK VE PSİKİYATRİK TEDAVİ

Kanserde psikolojik tedavi girişimleri; danışmanlık, eğitim veya psikoterapötik yollarla kanserde baş etme davranışını geliştirmek için uygulanan sistematik çabalardır. Genel amaç; morali, kendine güveni ve baş etme yeti-

sini arttırırken, sıkıntıyı ve ruhsal sorunları azaltmaktır.

Psikoterapi; hastalığın anlaşılması, hastanın kendi durumunun ve hastalığın nasıl algılandığının kavranması ile başlar. Bilgilendirme, umudu yok etmeden ve gerçekçi kabullenme, tedavi olanaklarının ve seçeneklerinin anlatılması, yanlış tutum ve bilgilerin düzeltilmesi ve rahatlatma esastır. Psikoterapiyle hastadaki olası felaketçi yorumların düzeltilmesi hedeflenir.[9] Terapist, hastanın psikolojik dinamiklerini irdeleyerek, savunma düzeneklerinin yorumunu yapar; daha etkili olumlu savunma düzeneklerinin gelişimine yardımcı olur. Hastanın normal psikolojik ve emosyonel reaksiyonlarını ifade etmesini cesaretlendirir. Kaygı ve çaresizlik duygularının en yoğun olduğu dönemlerde kriz müdahale tedavisi uygular. Ayrıca, hastalığın aile bireyleri üzerindeki etkisini araştırmak, hasta ve aileyi bir araya getirecek hastalık hakkında duyguların paylaşılmasını cesaretlendirmek psikoterapötik müdahaleler arasında sayılabilir. Hastanın mevcut güncel sorunları tartışılır. Aile, iş, sosyal çevreye ilişkin kaygı odakları değerlendirilir.

Kanser hastalarında ve diğer fiziksel hastalıklarda görülen anksiyetenin tedavisi için psikiyatrik ilaçlar oldukça sık kullanılmaktadır. İlerlemiş kanser hastalarının 1/4'ü ila 3/4'ü hastane sürecinde anksiyeteyi gidermeye yönelik psikiyatrik ilaç kullanmaktadırlar. Benzodiazepinler bu grupta en çok kullanılan farmakolojik ajanlardandır. Ayrıca anksiyolitik etkisine ek olarak da sakinleştirme, kas gevşetme ve bellek üzerinde etkileri olabilmektedir. Lorazepam, alprazolam ve klonazepam kanser hastalarında en çok kullanılan benzodiazepinlerdendir. Ayrıca kanser hastalarında benzodiazepinler panik atağın hızlı kontrolünde ve agorofobide de kullanılmaktadır.

Gevşeme egzersizleri, sistematik duyarsızlaştırma ve olumlu pekiştireç verme gibi davranışsal yöntemler kanser hastaları için yararlı olabilmektedir. Bu yöntemler kanser hastalarında fiziksel ve psikolojik sıkıntıları azaltmak için kullanılmaktadır ve oldukça olumlu yanıt vermektedir. Davies (1986) meme kanseri hastalarında anksiyete açısından biyofeedback ve bilişsel terapi ile anlamlı bir iyileşme olduğunu belirtmektedir.[22] Gruber ve ark. (1993) da meme kanseri hastalarında progresif kas gevşemesi ve imgeleme yöntemi ile anksiyetede azalma olduğunu bildirmişlerdir.[23]

Kanser hastalarında genel sıkıntıları ve tedavi prosedürleri ile ilişkili ortaya çıkan sıkıntıları ve akut anksiyeteyi azaltmak için geniş ve etkili psikoterapötik müdahaleler uygulanmaktadır. Bir takım kontrollü çalışmalar sonucunda kısa müdahalelerin psikolojik fonksiyonda iyileşmelere sebep olduğu görülmektedir.[8] Fawzy ve ark. (1995) son çalışmalarında dört temel psikolojik müdahale yöntemini denemişlerdir. Bunlar: eğitim verme, davranışsal egzersizler, bireysel psikoterapi ve grup terapileridir. Eğitime yönelik müdahaleler, kanser ve tedavisi hakkında bilgi vererek kişinin yardıma muhtaç olma duygusunu ortadan kaldırıp psikolojik sıkıntısını azaltmayı amaçlar.[24]

Bireysel psikoterapilerin birçok kontrollü çalışmada psikolojik sorunları azalttığı ve daha iyi baş etmeyi sağlamada yardımcı olduğu gösterilmiştir.[24] Greer ve ark. (1992) yaptıkları bir çalışmada adjuvan psikolojik terapinin etkinliğini araştırmıştır ve terapi gören hastaların kaygı seviyelerinde anlamlı düşüş bildirmişlerdir.[25]

Grup terapilerinin de benzer şekilde yararlı olduğu görülmektedir. Grup terapisinin teknikleri arasında; eğitim verme, duygusal destek sağlama, stres yönetimi, baş etme yöntemleri ve davranışsal alıştırmalar vardır. Spiegel ve ark. (1981) yaptıkları önemli bir çalışmada bir yıl boyunca psikolojik destek grubuna katılan hastaların kontrol grubuna göre daha az kaygılı olduğunu belirtmişlerdir.26

Mastektomi geçiren kadınların, eşlerinden bundan sonra hayat boyu sürecek bir sorumluluk paylaşımı, anlayış geliştirme ve destekleyici tutuma ihtiyaçları vardır. Aileden ve eşten gelen sosyal desteğin hastanın iyileşme sürecine olumlu etkileri olduğu belirtilmektedir. Alınacak tedavi ve bakımla ilgili tüm kararlarda eşlerin katılımı, özel anlamı olan bir organın kaybını hastaların hayatına kıyasla önemsiz bulabilmeleri, hastalığın akut dönemleri sonrasında da destekleyici tutumlarını devam ettirmeleri hastaların uyumu için önemli faktörlerdendir.

Meme kanserini yaşayan kadınlarda hastalıktaki değişimler, kadınlarda güçlü duygusal tepkilere sebep olabilir. Bu duyguları yaşamak normal ve sağlıklı bir durumdur. Yeni bir denge algısı için uğraşırken kişinin duygularının farkında olması ve onları başa çıkmanın birer parçası olarak görüp değerlendirmesi önemlidir.

Tıbba biyopsikososyal yaklaşım tıbbi tedaviyi ve psikolojik tedaviyi bir bütün olarak görmektedir. Bu bakış açısına göre hastalık kendisini yalnızca patofizyolojik açıdan göstermez. Aynı zamanda hücreden organ sistemine, kişiye, aileye ve topluma kadar birçok farklı düzey işleyişe aynı anda etki eder. Hastaların; ameliyat öncesinde ve sonrasında, tedavi esnasında tıbbi tedavi yanında psikolojik tedavi ve bakıma da ihtiyaçları vardır. Kanser hastalarına ve ailelerine psikolojik yardım sunan bu anlayışla birlikte psiko-onkoloji son yıllarda Türkiye'de oldukça yaygın hale gelmiştir.

Dünyada artık psiko-onkolojinin; klinik bakım, araştırma ve eğitim boyutlarıyla olduğu kadar, kanserin kişinin yaşam tarzında değişikliklere ve yaşam kalitesine olan olumsuz etkisini engellemesi, belirti kontrolü sağlaması, palyatif bakım ve hayatta kalım açısından da onkoloji alanında önemli bir rolü vardır. Türkiye'de meme kanserinin ve mastektominin yarattığı psikolojik ve psikososyal yükü azaltması açısından psiko-onkoloji alanının daha iyi tanınması ve psiko-onkoloji uygulamasının genel hastanelerde genişletilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J. The prevalance of psychiatric disorders among cancer patients. JAMA, 1983; 249:751-757.
2. Fırat D, Çelik I (1998) Cancer Statistics in Turkey and in the World. First Edition, Ankara- Turkey, Alp Ofset Matbaacılık Ltd Şti; 1998. p.53-63.
3. Fotopoulis, S., Cook, M.R. Psychological aspects of breast cancer: Age, Paper presented at the meeting of the American Psychological Association, 1980; Montreal, Quebec, September
4. Schain WS, Wellisch DK, Pasnau RO, Landsverk J. The sooner the better: a study of psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. Am J Psychiatry, 1985; 142: 40-46
5. Rowland, J.H., Holland, J.C. Breast cancer. In J.C.Holland, J.H.Rowland, eds. Handbook of Psychooncology. Psychological Care of The Patient With Cancer. New York: Oxford University Press; 1990: 188-207.
6. Rowland J.H., Massie M.J. Breast cancer. In J.C. Holland ed. Psycho-Oncology, New York, Oxford University Press, 1998.
7. Kissane D.W, Clarke D.M, Ikin J, Bloch S, Smith G.C, Vitetta L, McKenzie D.P. Psychooncological morbidity and quality of life in australian women with early stage breast cancer: a cross sectional survey. Medical Journal of Australian. 1998; 169:192-196.
8. Noyes J.R., Holt C.S., Massie M.J. Anxiety disorders, In J.C.Holland ed. Psycho-Oncology, 1998; New York, Oxford University Press.
9. Özkan, S. İstanbul Tıp Fakültesi kliniklerinde psikiyatrik tıp hizmetlerinin gelişimi ve liyezon psikiyatrisi modelinin uygulanması. İ.Ü. İ.T.F. Psikiyatri ABD Profesörlük taktim tezi, İstanbul, 1993.
10. Catania, S, Monti M, Tamburini M, Locatelli E, La Grasta D, Cunietti E. Influence of one-and-two stage biopsy mastectomy psychologic adaptation of patients. Tumori, 1986; 74:41-44.
11. Dean, C., Hopwood, P. Liaison Psychiatry in a Breast Cancer Unit, British Journal of Psychiatry, 1989; 155:98-100.
12. Heeringen C, Van Moffaert M, de Cuypere G. Depression after surgery for breast cancer. Psychotherapy, Psychosomatics. 1989; 51:175-179.
13. Gram T, Lund E, Slenker S.E. Quality of life-following a false positive mammagram. Br Cancer, 1990; 62:1018-1022.
14. Watson, M., Green, S., Powden, L. Relationship between emotional control, adjustment to cancer and depression and anxiety in breast cancer patients, Psychological Medicine, 1991; 21:51-57.
15. Özkan, S., Turgay, M. Mastektomi olgularında psikiyatrik morbidite psikososyal uyum ve kanser-organ kaybı-psikopatoloji ilişkisi. Nöro Psikiyatri Arşivi, 1992; 29(4):207-215.
16. Noyan A, Sertöz OO, Elbi H, Kayar R, Yılmaz R. (2006). Variables affecting patient satisfaction in breast surgery: a cross-sectional sample of Turkish women with breast cancer", Int J Psychiatry Med. 2006; 36(3): 299–313.
17. Blacher, R.S. The briefeset encounter: Psychotherapy for medical and surgical patients. Gen Hosp Psych, 1984; 6, 226-232.
18. Deatmen, J.M. Threat and loss in breast cancer. Psychological Medicine, 1989; 19: 677-81.
19. Maguire P. R., Ellman N, Angeli A, Christians S, Moss J. Psychiatric morbidity associated with screening for breast cancer, Br J. Cancer, 1989; 60:781-784.
20. Weisman, A.D., Coping with illness. In T.P. Hackett,N.H. Cassen, eds. Handbook of General Hospital Psychiatry. New York, Year Book Medical Publishers, Inc.;1987.p.297-309.
21. Filiberti A, Tamburini M, Murru L, Lovo GF, Ventafridda V, Arioli N, Grisotti A. Psychologic affects and asthetic results of breast reconstruction after mastectomy. Tumori 1986; 75: 585-588.
22. Davies A.D.M., Davies C., Delpo M.C. Depression and anxiety in patients undergoing diagnostic investigations for head and neck cancers. Br J Psychiatry 1986; 149: 491-493.
23. Gruber B.L, Hersh S.P, Hall N.R.S. Immunological responses of breast cancer patients to behavioral inteventions. Biofeedback Self Regul. 1993; 18: 1-21.
24. Fawzy F.L., Fawzy W.W., Arndt L.A., Pasnau, R.O. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. Arch Gen Psychiatry 1995; 52:100-113.
25. Greer, S, Moorey S, Baruch, J. Adjuvan psychological therapy for patients with cancer. A prospective randomized trial. Br Med J. 1992; 304: 675-680.
26. Spiegel, D., Bloom, J.R., Yalom, I. Group support for patients with metastatic cancer. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 527-533.
27. Harcourt, D. & Rumsey, N. (2001). Psychological aspects of breast reconstruction: a review of the literature, Journal of Advanced Nursing, vol 35, 4,p477-487.
28. Sandham, C. & Harcourt, D. Partner Experiences of Breast Reconstruction Post Mastectomy European Journal of Oncology Nursing, (2007). 11, p66-73.
29. Gil F, Grassi L, Travado L, Tomamichel M, Gonzalez JR: Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients. Supportive Care In Cancer: Official Journal Of The Multinational Association Of Supportive Care In Cancer 2005,13:600-606.
30. Ozalp E, Cankurtaran ES, Soygür H, Geyik PO, Jacobsen PB. Screening for psychological distress in Turkish cancer patients. Psychooncology. 2007 ; 16 (4): 304 – 311.

Kısım XX

Meme Kanseri Sonrası Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Bölüm 71
Meme Kanseri Sonrası Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Bölüm 71 Meme Kanseri Sonrası Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Dr. Dilşad Sindel, Dr. Aydan Oral, Dr. Bahar Dernek

Günümüzde meme kanseri dünyada üçüncü en sık rastlanan kanser türüdür. Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde daha yüksektir ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda servikal kanserlerden sonra ikinci en yüksek ölüm nedenini oluşturmaktadır.[1] Amerikan Kanser Derneği'ne göre, meme kanseri tanısı konmuş kadınlarda göreceli sağkalım hızı 5. yılda %89 olup, 10. yılda %82'ye düşmekte ve 15. yılda %75 olmaktadır.[2] Meme kanseri tedavisindeki gelişmelerle, meme kanserli olguların yaşam sürelerinin uzamasını gösteren bu çok olumlu sonuçlarla birlikte, bu olguların yaşamlarını en üst düzeyde fonksiyon görerek sürdürebilmeleri ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi önem taşımaktadır.

MEME KANSERİ SONRASI FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARI NEDEN GEREKLİDİR?

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Sınıflamalarının yeni bir üyesi olan "Uluslararası Fonksiyon, Özürlülük ve Sağlık Sınıflaması" ["International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)"][3] na dayanarak geliştirilen "Meme Kanseri için ICF Çekirdek Dizisi (ICF Core Set)"[4] ile multifaktöriyel bir hastalık olan meme kanserinde hastalığın kendisi, cerrahi girişim, radyoterapi, kemoterapi ve endokrin tedaviler sonucunda olguların fonksiyon görmelerini etkileyen ve özürlülüğe yol açan kompleks bozuklukluklar yelpazesini ortaya koymak mümkündür (Tablo 71-1).

Meme kanserli olgularda, ağrıdan lenf sistemi problemlerine ve günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılıklara uzanan fonksiyon kayıplarının varlığı "özürlülük deneyimi yaşayan veya yaşaması muhtemel olan bireylerin çevre ile etkileşim içinde en uygun fonksiyon görmeyi sağlama ve sürdürmeyi hedefleyen" [5] fiziksel tıp ve rehabilitasyon yaklaşımlarının meme kanseri sonrasındaki yerini ve önemini göz önüne sermektedir.

Tablo 71-1: Meme Kanseri için ICF Çekirdek Dizininin İçerdiği Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yaklaşımları Gerektiren ICF Kategorileri*

ICF-Vücut Fonksiyonları	Rehabilit I ICF-Vücut Yapıları	BB IICF-ICF-Aktivite ve Katılım	ICF-Vücuy ICF-Çevresel Faktörler
b130 Enerji ve güdüm fonksiyonları b134 Uyku fonksiyonları b280 Ağrı duyusu b435 İmmunolojik sistem fonksiyonları (b4352 Lenfatik yolların fonksiyonları; b4353 Lenf nodüllerinin fonksiyonları) b455 Egzersiz toleransı fonksiyonları b710 Eklem mobilitesi fonksiyonları b730 Kas gücü fonksiyonları	s420 İmmün sistemin yapısı (s4200 Lenfatik yollar; s4201 Lenf nodülleri) s720 Omuz bölgesinin yapıları s810 Deri bölgelerinin yapıları s730 Üst ekstremitenin yapıları	d445 Elin ve kolun kullanımı d230 Günlük rutin aktiviteleri sürdürebilme d640 Ev işi yapabilme d850 Üretken işe alınma d430 Objeleri kaldırma ve taşıma d920 Rekreasyon ve boş zaman aktiviteleri d570 Sağlığı koruma d510 Kendini yıkama	e115 Günlük yaşamda kişisel kullanım için ürünler ve teknoloji e590 Çalışma ve işe alınma hizmetleri, sistemler ve politikalar

*Brach M, Cieza A, Stucki G, Füssl M, Cole A, Ellerin B, et al. ICF Core Sets for breast cancer. J Rehabil Med 2004;(44 Suppl):121-7'de yer alan tablolardan kısaltılarak yararlanılmıştır.

Tablo 71-2: Meme Kanseri Sonrası Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yaklaşımları Gerektiren Sorunlar

Lokal Tedavilere (Cerrahi veya Radyoterapi) Bağlı Sorunlar
Ağrı
Üst ekstremite disfonksiyonu
Lenfödem
Kemoterapi ve Endokrin Tedavilere Bağlı Sorunlar
Kardiyovasküler hastalık
Osteoporoz
Artralji
Psikososyal Sorunlar
Uyku bozuklukları
Yorgunluk
Yaşam kalitesinde bozulma
İşe dönüş

MEME KANSERİ SONRASI FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARINI GEREKTİREN SORUNLAR VE TEDAVİLERİ

ICF'ten yola çıkarak ve meme kanserinde kullanılan çeşitli ilaç tedavilerinin etkilerini de göz önüne alarak meme kanseri sonrası fiziksel tıp ve rehabilitasyon yaklaşımları gerektiren sorunlar Tablo 71-2'deki gibi listelenebilir.

Ağrı

Meme kanseri sonrası ortaya çıkan akut ve/veya kronik ağrı önemli bir klinik problemdir. Meme cerrahisi sonrası kas ve ligaman hasarından kaynaklanan, çabuk iyileşebilen ve geçici olabilen ağrıya sıklıkla rastlanır. Bir derlemede, meme kanseri cerrahisi sonrası omuz ve kolda ağrı prevalansının %9 ve %68 arasında değişebildiği belirtilmiştir.[6] Meme kanserli hastalarda müsküloskeletal ağrı kaynağı olabilen patolojiler Tablo 71-3'de listelenmiştir.[7]

Meme kanseri sonrası ortaya çıkan kronik ağrı ise hastaların %25-60'ını etkileyebilir. Meme kanseri sonrası kronik ağrı, postmastektomi ağrı sendromu olarak da tanımlanmakta, tedaviden sonra üç aydan uzun bir süredir devam eden, karakteristik özellikleri nöropatik ağrıya benzeyen ve genellikle aksilla, medial üst kol, meme ve/veya göğüs duvarında lokalize ağrı durumlarını belirtmek için kullanılmaktadır. Bu kronik ağrıyı tanımlamak için nöropatik ağrı terimi de kullanılmakla birlikte, henüz yeterince delil olmadığından sadece kronik ağrı terimi en uygun olabilecektir. Kronik ağrının gelişimi pre-, intra- ve postoperatif faktörleri içine alan karmaşık bir patofizyolojiyi içerir. Psikososyal faktörler, yaş, obezite, memede operasyon öncesi mevcut ağrı, diğer bölgelerde ağrı, nosiseptif fonksiyon ve genetik faktörler preoperatif risk faktörleri olarak belirlenirken, mastektomiye karşı meme koruyucu cerrahi, aksiller lenf nodu diseksiyonuna karşı sentinel lenf nodülü biyopsisi, interkostobrakiyal sinir hasarı, analjezi ve uygulama öncesi analjezi intraoperatif risk faktörleri olarak sıralanabilir. Postoperatif risk faktörleri ise adjuvan tedavi, rekürens, akut ağrı, duyusal bozukluklar, lenfödem, komplikasyonlar ve takip zamanı olarak listelenebilir.[8]

Kronik ağrı ile uygulanan cerrahi tedavi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmada, mastektomi ve meme koruyucu cerrahi (MKC) prosedürleri arasında kronik ağrı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak MKC'de standart tedavi olarak uygulanan radyoterapinin ağrıya neden olabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla uygulanan cerrahi prosedürler ile kronik ağrı arasındaki ilişki değerlendirilirken hastalara uygulanan radyoterapi, kemoterapi ve endokrin tedaviler de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.[9]

Bununla birlikte aksiller lenf nod diseksiyonu, sentinel lenf nod biyopsisine nazaran, kronik ağrı gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu da aksiller lenf nod diseksiyonu ile interkostobrakiyal sinirin hasarlanma olasılığının daha fazla olmasına bağlı olabilir. Gerçi sentinel nod genellikle interkostobrakiyal sinirin proksimalinde yer aldığından, teorik olarak sentinel lenf nod biyopsisi ile de sinir hasarına rastlanılabilir. Bir derlemede yer alan altı çalışmada, interkostobrakiyal sinirin kronik ağrı ile ilişkisi araştırıldığı ve iki çalışmada sinirin hasarı ile kronik ağrı arasında korelasyon olduğu tespit edildiği, diğer dört çalışmada herhangi bir korelasyona rastlanmadığı belirtilmektedir. Literatürde sinirin hasarı ile genellikle duyusal bozuklukların ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bununla birlikte aksiller lenf nod biyopsisinden sonra duyusal bozuklukların ortaya çıkması sentinel lenf nod biyopsisine göre daha fazladır.[8]

Tablo 71-3: Meme Kanseri Hikayesi Olan Kadınlarda Üst Ekstremitede Ağrı Kaynağı Olabilecek Durumlar

Adeziv kapsülit	Kompleks bölgesel ağrı sendromu
Artrit	Derin ven trombozu
Brakiyal pleksopati	Ödem
Servikal radikülopati	Lenfödem
Servikal bölgede incinme	Metastaz
Median, radial veya ulnar mononöropati	Nöroma
Selülit	Fantom meme ağrısı
	Postmastektomi ağrı sendromu

Tablo 71-4: Ağrının Yaşam Kalitesini Etkileme Yolları

İştah azalması, uyku ve diğer fiziksel fonksiyonlar
Hafıza ve konsantrasyonda azalma
Çalışma kabiliyetinde azalma
Ev içi günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma (ev işleri, çocuklara bakım,vs.)
Sosyal aktivite ve katılımda kısıtlanma
Mali kaynaklarda azalma
Manevi veya ruhani hislerde değişiklik (ölümden korkma, vs.)
Ev, iş ve sosyal çevreden kendini uzaklaştırma

Tablo 71-5: Meme Kanseri Hikayesi Olan Kadınlarda Ağrı Tedavisinde Kullanılabilecek Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Seçenekleri

Akupunktur
Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
Masaj
Fiziksel/iş uğraşı terapisi
Relaksasyon teknikleri
Biofeedback
Yoga

Adjuvan tedavi olarak radyoterapinin nöropatiye ve dolayısıyla nöropatik ağrıya yol açtığı bilinmektedir. Nörotoksisite, meme kanseri tedavisinde kullanılan taksan, platinum ajanları ve vinka alkaloidlerinin de bilinen yan etkisidir.[10] Gartner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise siklofosfamid, epirubisin, florourasil rejimi ile kronik ağrı açısından herhangi bir etkiye rastlanılmamıştır.[9] Hastanın ilk defa mı yoksa kanser rekürensi nedeniyle mi opere edildiğinin bilinmesi önemlidir, çünkü eğer hasta rekürens nedeniyle opere ediliyorsa önceki cerrahiye ait meme alanı, kronik ağrı gelişimi açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte rekürenslerde veya metastazlarda da şiddetli ağrı olabileceği unutulmamalıdır. Fantom meme ağrısı da bazı hastalarda ağrının bir diğer kaynağıdır. Mastektomiden sonra ilk 1-3 yılda fantom meme ağrısı prevalansının %25 civarında olduğu ve genç yaşla ilişkili olduğu bildirilmiştir.[11]

Meme kanseri sonrası ağrı, hemen tüm hastalarda özürlülükte artışa ve fonksiyonellikte azalmaya neden olabilmekte ve olguların yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyebilmektedir. Ağrının yaşam kalitesini etkileme yolları Tablo 71-4'de belirtilmiştir.[7]

Rehabilitasyon tıbbında fiziatristler, hastaların ağrısını en iyi hangi şekilde azaltıp, fonksiyonelliği yine nasıl en üst düzeyde tutabilecekleri konusuna odaklanmışlardır. Birçok kronik ağrıda olduğu gibi, postmastektomi ağrısında da multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu yaklaşım ile ağrı tedavisi, fiziksel ve emosyonel açılardan değerlendirilmeli ve kognitif davranış terapisini de mutlaka içermelidir. Tablo 71-5, meme kanserli hastalardaki ağrı tedavisinde kullanılabilecek çeşitli fizik tedavi ve rehabilitasyon seçeneklerini içermektedir; ancak yine de esas tedavinin altta yatan nedene bağlı olarak değişebileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, ağrı açısından da tedaviye alınan hastaların değerlendirme ve takibinde vizüel analog skala (VAS) kullanılarak tedaviye olan cevapları objektif olarak izlenebilir. Tablo 71-6 ise, meme kanserli hastalarda ağrı tedavisinde kullanılan çeşitli medikal tedavi seçeneklerini içermektedir.[7]

Perioperatif uygulanan venlafaksin ve gabapentinin postmastektomiye sekonder ortaya çıkan kronik ağrı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, venlafaksinin kronik ağrı insidansını gabapentine göre anlamlı oranda azalttığı bulunmuştur. Gabapentin'in ise yanıcı karakterde ağrı üzerine etkili olduğu ancak kronik ağrı üzerinde etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.[12] İleride yapılacak çalışmalarla, mastektomi sonrası ortaya çıkabilecek kronik ağrı için profilaktik perioperatif analjezik uygulamalarının yaygın olarak kullanımı gündeme gelebilir.

Üst Ekstremite Disfonksiyonu

Meme kanseri cerrahisi sonrası ortaya çıkan üst ekstremite problemleri olarak bir derlemede, omuz eklem hareket açıklığında kısıtlanmaların çeşitli çalışmalarda <%1 ve %67 arasında değiştiği rapor edilmekte ve MKC'de etkilenen üst ekstremitede güçsüzlük prevalansı %9 ve %28 arasında verilmektedir.[6]

Karki ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 96 meme kanserli hastada üst ekstremite bozuklukları ve bunların akti-

Tablo 71-6: Ağrı Tedavisinde Kullanılabilecek İlaçlar ve Kullanım Alanları

İlaç Grubu	Kullanım Alanları	Örnekler
Opioidler	Viseral, yumuşak doku, kemik kaynaklı ağrılar ile nöropatik ağrı	Fentanil, hidromorfon, metadon, morfin, oksikodon
SOAEİ grubu	Yumuşak doku, kemik kaynaklı ağrı	Selekoksib (COX-2), ibuprofen, nabumeton, naproksen
TSA grubu	Nöropatik ağrı ve miyofasiyal ağrı	Amitriptilin, desipramin, nortriptilin, siklobenzaprin
SNRI grubu	Nöropatik ağrı ve depresif komponent varlığında	Duloksetin
Antikonvülzanlar	Nöropatik ağrı	Karbamazepin, klonazepam, gabapentin, pregabalin
Benzodiazepinler	Kas spazmı, anksiyöz komponent varlığında	Alprazolam, diazepam, lorazepam

SOAEİ, Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar; TSA, Trisiklik antidepresanlar; SNRI, Serotonin noradrenalin reuptake inhibitörleri.

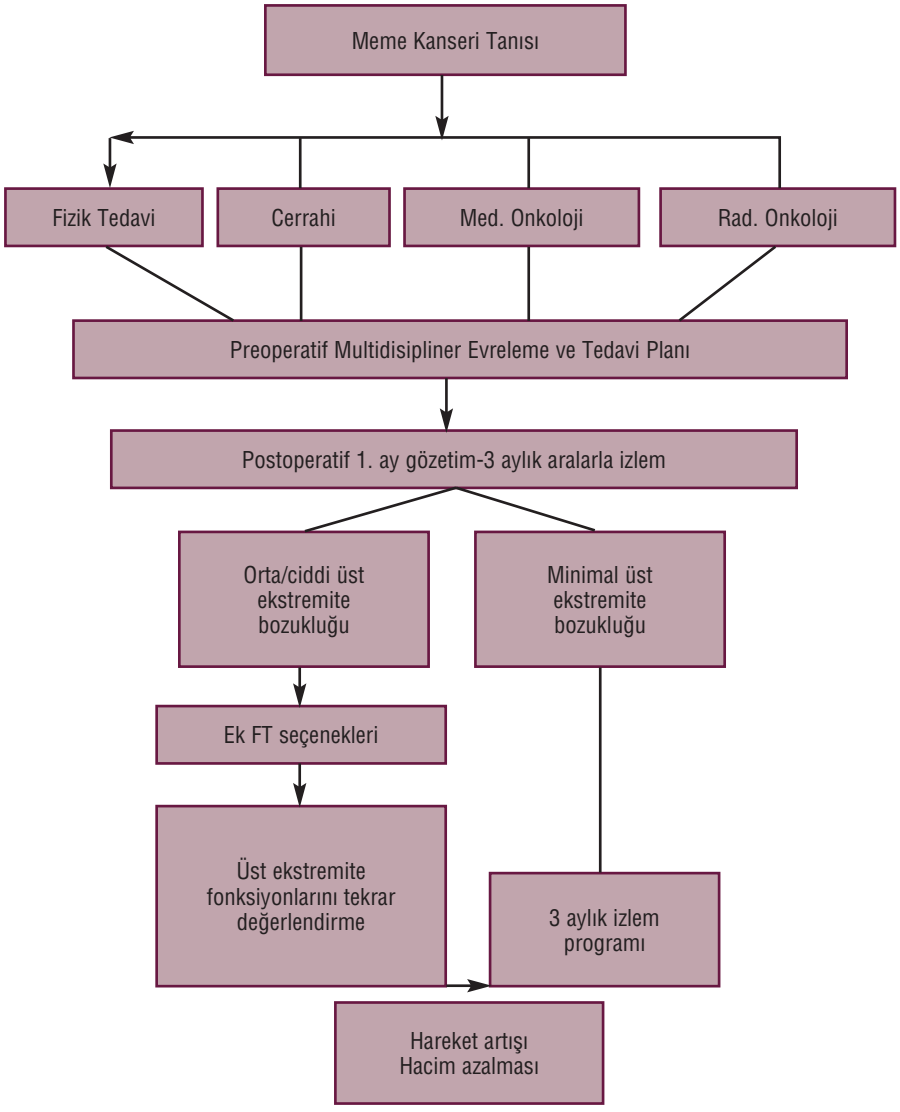
vite ve katılım kısıtlılıkları üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre, postoperatif dönemde 6.ayda en sık rastlanılan bozuklukların meme ve aksillada skar dokusu gerginliği, aksilla ödemi ve boyun-omuz ağrısı olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, altı aylık izlem sonunda özellikle ağır kaldırma, taşıma ve yükseğe uzanma aktivitelerinde kısıtlılıkların olduğu tespit edilmiştir.[13]

Meme kanseri cerrahisi sonrası ortaya çıkan üst ekstremite sorunları, cerrahiden sonraki dönemde yaklaşık bir ay daha devam eder. Çoğu olguda, objektif olarak fonksiyonların geri gelmesi üç ayı bulmakta, hatta tam iyileşmenin görülmesi bir yıla kadar uzamaktadır. Bununla birlikte kemoterapi veya radyoterapi de dahil olmak üzere meme kanseri tedavisinden sonra biyomekanik değişiklikler veya bozukluklar 12 ay ile 3 yıl kadar devam eder. Bu nedenle hastalar birinci ayda değerlendirildikten sonra üç aylık aralarla 12 ay boyunca mutlaka izlenmelidir. Springer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, meme kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası belli aralıklarla (preoperatif ve 0, 1, 3, 6, 12. ay) izlenmesinin, meme kanseri öncesi ve sonrası ortaya çıkan erken ve geç başlangıçlı üst ekstremite sorunlarını belirlemede faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.[14]

Şekil 71-1'de meme kanserli hastaların üst ekstremitelerinin yapısal ve fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi için algoritma gösterilmiştir.[14]

Lenfödem

Lenfödem, meme kanseri tedavisi sonrası karşılaşılan en sık komplikasyonlardan biridir. Bir derlemede incelenen çalışmalarda, lenfödem prevalansının %0 ile %34 arasında değiştiği belirtilmektedir.[6] Çeşitli çalışmalarda lenfödem insidansının farklı olarak belirtilmesinin nedeni, lenfödem tanısı için standart bir yöntem olmamasıdır.[15]



Şekil 71-1: Meme kanserli hastaların üst ekstremitelerinin yapısal ve fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi için algoritma.

Lenfödem, lenfatik sistemin disfonksiyonu sonucu, proteinden zengin interstisiyel sıvının birikimiyle karakterize bir durumdur.[15] İnterstisiyel makromoleküllerin birikimini dokulardaki onkotik basıncın artması izler ve bu durum lenfödemin daha fazla ilerlemesine neden olur. Ayrıca ödemli alanda fibroblastların, keratinositlerin ve adipositlerin sekonder proliferasyonunu elastik liflerin destrüksiyonu izler.[16] Lenfatiklerin dilate olmasıyla, daha ileri düzeyde staza neden olacak şekilde kapaklarda yetmezlik meydana gelebilir. Lenfödem tedavi edilmediği takdirde selüllit, lenfanjit ve lenfanjiyosarkom gibi daha ciddi komplikasyonlara neden olabilir.[17]

Lenfödem, meme kanseri tedavisi sonrasında çoğunlukla üç yıl içinde ortaya çıkmakla birlikte, bazı olgularda tedaviden yıllar sonra bile görülebilmektedir.[18]

Lenfödemde Risk Faktörleri ve Primer Korunma

Lenfödem tedavisinde en önemli yaklaşım lenfödemin önlenmesidir. Çünkü lenfödem bir kere oluştuğunda kronik, yaşam-boyu devam eden bir sürece girer. Bu nedenle meme kanserli hastalara lenfödem konusunda bilgi verilmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi ve kontrol altına alınmaya çalışılması lenfödemin önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Primer korunmada, çeşitli konvansiyonel yöntemlere karşın son yıllarda özellikle minimal invaziv birçok cerrahi yöntemle lenfödem ve lenfödeme sekonder olarak gelişen morbidite en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Boccardo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, lenfovenöz anastomoz operasyonunun meme kanserli hastalarda lenfödemden primer korunmada geçerli bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.[19]

Meme kanseri ile ilişkili lenfödem risk faktörleri multifaktöriyeldir. Primer risk faktörleri cerrahi alanın genişliği, tümör yükü ve radyoterapi başta olmak üzere adjuvan terapilerdir. Majör risk faktörü ise aksiller lenf nod diseksiyonu ve/veya mastektomiyi içeren cerrahi tedavi yöntemidir. Aksilla diseksiyonu ve adjuvan radyoterapinin uygulanmasıyla lenfödem gelişme riski %45 civarına yaklaşmaktadır. Son yıllarda sentinel nod biyopsisi ve MKC'yi içeren daha az invaziv teknikler ile lenfödem görülme sıklığı önemli oranda azalmıştır.[20] Soran ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, Beden Kütle İndeksi (BKİ) ≥25 olmasının, tutulan tarafta enfeksiyon bulunmasının ve hasta taraftaki elin fazla kullanımının lenfödem sıklığı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, predispose faktörlerin kontrol altına alınmadığı hastalarda, lenfödem gelişim sıklığının kontrol altına alınan hastalara göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.[21]

Obezitenin, lenfödem gelişimindeki etki mekanizması net değildir. Muhtemelen enfeksiyon, azalmış kas pompası aktivitesi ve derin lenfatik kanalların yağ dokusu ile tıkanmasıyla, postoperatif çeşitli komplikasyonlara yol açarak lenfödem gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu nedenle, lenfödemin önlenmesinde ve lenfödem tedavi planında kilo kontrolüne yer verilmelidir. Hastalar operasyondan sonra lenfödem gelişme riski nedeniyle, kilo almama yönünde uyarılmalı ve BKİ'si yüksek hastalar kilo vermeleri için teşvik edilmelidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda, diyetle kilo veren lenfödemli hastalarda lenfödem volümünde anlamlı oranda azalma tespit edilmiştir.[22]

Venöz yetmezlik ve reküren yumuşak doku enfeksiyonları, lenfatik sisteme zarar vererek lenf drenajını bozar ve lenfödeme neden olabilir. Diyabet, hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği ve otoimmün sebepler gibi komorbid faktörler uygun epidemiyolojik araştırmaların yokluğu nedeniyle lenfödem risk faktörleri içerisinde değerlendirilmemektedir.[20]

Kanserle ilişkili lenfödem açısından lenf nodu rezeksiyonu veya radyasyon uygulanan tüm hastalar risk taşımaktadırlar. Uygulanan tedavi ne kadar agresif ve anatomik olarak ne kadar yıkıcı ise risk o oranda artmaktadır. Aksiller bant (aksiller web sendromu), enfeksiyon, seroma ve hematom gibi post-operatif komplikasyonlar lenfödem riskini artırmaktadır.[20]

Forner-Cordero ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, lenfödem süresinin tedavi başarısı üzerinde etkili olmadığı belirtilmiştir.[15] Vignes ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise lenfödem hacmi ile ilişkili olabilecek faktörler; lenfödem süresi, BKİ, mastektomi ve selülit öyküsü olarak belirtilerek, antiöstrojen ilaçlarla olan tedavinin lenfödem hacmi ile negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, lenfödemin erken tanı ve tedavisi ile selülit atağının önlenmesinin meme kanserine bağlı lenfödemi önlemede kontrol edilebilen parametreler içerisinde esas faktörler olduğu belirtilmiştir.[16]

Primer korunmada bir diğer önemli yaklaşım da, hasta olan taraf ile ilgili genel korunma önerilerinin uygulanmasıdır.

Hastaların ilgili kolda kesik, yanık, ısırık olmaması ve yine aynı taraftan kan alınmaması konularında bilinçlendirilmesi oldukça önemlidir. Küçük yaralar, enfeksiyonun önlenmesi açısından mutlaka tedavi edilmelidir. Kan basıncı ölçümü yapılırken turnikenin risk altında olan kolu fazla sıkmaması ve ağır yüklerin taşınmaması konularında hastalar mutlaka uyarılmalıdır. Uygunsuz bası giysileri (proksimal kısmın kolu sıkıştırması, dirseğin fleksiyonda kalması) lenfödemi tetikleyebilir. Sadece kol için bası giysisi temin edilmesi, elin lenfatik drenajını bozarak elde lenfödem gelişimine neden olabilir. Bu nedenle bası giysileri mutlaka bir eldiven komponenti ile birlikte verilmelidir.[23]

Lenfödemde Tanı ve Evreleme

Lenfödem, genellikle sinsi bir şekilde başlar fakat nadiren de olsa ani bir başlangıç görülebilmektedir.[20]

Bioempedans, yüksek frekanslı ultrason ve lenfosintigrafi başta olmak üzere bir çok tanı yöntemi lenfödemin preklinik dönemde tespit edilmesi açısından umut vaat

etmektedir. Ancak bu ve benzer tanı yöntemlerinin kullanımı günümüz için araştırma aşamasında olup, klinik pratikte kullanımları açısından yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır.[20]

Esas olarak tanı klinik bulgular göz önüne alınarak konulur. Amerikan Kanser Derneği (2006)'nin verilerine göre lenfödemin erken belirti ve bulguları hastaların etkilenen ekstremitelerinde şişlik, ağırlaşma, ağrı, hissizlik, parestezi ortaya çıkması ve eklem hareketlerinde azalma olmasıdır. Ardından deride kalınlaşma ortaya çıkar ve gode bırakan ödem görülebilir. Erken dönemde (ilk 12 hafta) lenfödem belirti ve bulguları cerrahinin akut etkileri gibi değerlendirilebilir. Lenfödem tanısını koymadan önce hastalar derin ven trombozu, kanser rekürensi, metastaz açısından mutlaka değerlendirilmelidir ve olası vasküler, kardiyak ve endokrin diğer nedenler de dışlanmalıdır.[18] Resim 71-1'de evre II lenfödemi olan opere sol meme kanserli bir hastada sol üst ekstremitedeki belirgin şişlik görülmektedir.

Lenfödemin evrelenmesi tedavi açısından yol gösterici olduğundan oldukça önemlidir. Tablo 71-7'de lenfödemin evrelemesi gösterilmektedir.[18]

Lenfödem, ayrıca sağlam olan kol ile kıyaslanarak üç ayrı kategoride de değerlendirilebilir: Hafif derece (sağlam olan tarafa göre %20 veya daha az şişlik olması), orta derece (sağlam olan tarafa göre %20-40 şişlik olması) ve ciddi derece (sağlam olan tarafa göre %40 veya daha fazla şişlik olması).[24]

Etiyolojik belirsizlik durumunda radyoizotop indirekt lenfosintigrafi, bioimpedans ve yüksek frekanslı ultrason lenfatik disfonksiyonu göstermede yardımcı olabilir. Lenfosintigrafi teknesyum-işaretli sülfür kolloid ile yapılır ve genellikle elin dorsal yüzünden intradermal olarak interdijital aralığa uygulanır. Bir gama kamera yardımıyla, saatlik aralarla ve 4-6 saat boyunca kayıt yapılır. Lenfosintigrafi sonuçları kalitatiftir ve yanlış negatif oranı da yüksek olduğundan çoğu zaman yorumlar tutarlı değildir.[20]

Resim 71-1: Evre II lenfödemi olan opere sol meme kanserli bir hastada üst ekstremiteler arası çevre ölçüm farkları.

Tablo 71-7: Lenfödemin Evrelenmesi

Evre I: Yumuşak, gode bırakan, elevasyon ile gerileyen, reversibl ödem. Hasta ödemi sadece kendisi hisseder.
Evre II: Ödem yer yer gode bırakmayabilir, elevasyon ile ödemde gerileme olmaz ve irreversibl döneme girilmiştir. Hastaya yakın olan kişiler tarafından ödem fark edilir.
Evre III: Lenfostatik elefantiazis de denilir ve bu dönemde ödem dışarıdan kolaylıkla fark edilir.

Ancak mevcut tanı yöntemlerinin klinik pratikte yaygın kullanımı olmadığı daha çok araştırma aşamasında olduğu unutulmamalıdır.

Lenfödemi Değerlendirme Yöntemleri

Lenfödemin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler arasında çevre ölçümleri, suya daldırma yöntemi, volüm ölçümleri, biyoimpedans spektroskopi ve perometre sayılabilir.

Çevre ölçümü yönteminde, belirli anatomik noktalardan ve eşit uzaklıktaki mesafelerden her iki üst ekstremitede ölçüm yapılır. Çevre ölçümünde esas olan, mümkün olduğunca sık aralarla ölçüm yapılması ve yapılan her ölçümde olabildiğince aynı noktaların kullanılmasıdır. Bu açıdan değerlendirme yapıldığında kullanılabilecek yöntemler arasında, elde 2. ve 5. metakarpofalangeal eklemler hizası, el bileği hizası, dirsek volar çizgisi, dirsek çizgisinin de sırasıyla 10 cm ve 15 cm proksimali ile 7 cm ve 15 cm distalinden olmak üzere toplam 7 bölgeden çevre ölçümünün yapılması[18] ve dirsek kıvrımını başlangıç noktası kabul ederek 5 cm'lik aralarla çevre ölçümünün yapılması sıkça kullanılan yöntemlerdir. Ölçüm yapılırken hastaya verilecek en uygun pozisyon, her iki ön kol maksimum supinasyonda ve bir masa üzerindeyken, omuzlar nötral pozisyonda ve dirsekler 45 derece açıda olacak şekilde yapılan ölçümdür.[17] Çevre ölçümü yöntemiyle volümün hesaplanması, segmentlerin eşit olmaması ve elin irregüler yapısı nedeniyle problem yaratmaktadır. Ancak çevre ölçüm yöntemleri kolay uygulanabilmesi, diğer yöntemlere göre ekonomik olması ve kantitatif veri sağlaması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir.[18] Lenfödem değerlendirmesinde yedi noktadan yapılan ölçümde, iki farklı ölçüm yerinde 2 cm ve üzeri çevre farkı olması lenfödem olarak kabul edilmekte, volümetrik değerlendirmede ise normal ekstremiteye göre %20 ve üzerinde volüm artışı lenfödem olarak değerlendirilmektedir.[25]

Optoelektronik perometre yönteminde ise 3.1 mm aralıklarla çevre ölçümü yapılmaktadır. Lenf sıvısını da kapsayan ekstraselüler sıvı total ekstremite hacminin %25'ini yansıtmakta olup, geriye kalan kısım kemik, kas, yağ dokuları ile diğer yumuşak doku kitlelerini göstermektedir. Dolayısıyla perometrenin lenfödemin erken değişikliklerini belirlemedeki sensitivitesi düşüktür. Biyoimpedans spektroskopi ise ekstraselüler sıvıyı total kol hac-

minden bağımsız olarak ölçmeye olanak sağlamaktadır. Yöntemin geçerliliği, sensitivitesi ve spesifitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir.[26]

Jain ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, perometre ile dokular arası sıvıyı ölçmek için biyoelektrik spektroskopi yöntemi karşılaştırılmıştır. Yine aynı çalışmada, perometreye göre bu yöntemin uygulayıcılar arası ve aynı uygulayıcının farklı zamanlarda yaptığı ölçümler arasındaki tutarlılığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir.[27] Bir diğer volüm ölçüm yöntemi, ekstremitenin su dolu silindirik bir kaba daldırılarak taşan suya göre volümün hesaplanması esasına dayanır. Gjorup ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DXA) yöntemi ile daldırma yöntemi ve çevre ölçüm yöntemi karşılaştırılmış; DXA yönteminin tekrar edilebilirlik açısından diğer yöntemlere göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir.[28]

Lenfödem Tedavisi

Çeşitli çalışmalara dayanarak lenfödem tedavisinde kullanılan fiziksel tıp ve rehabilitasyon girişimleri Tablo 71-8'deki gibi listelenebilir.[22,29,30]

Tedaviye dirençli ve progresif bir durum olarak değerlendirilen lenfödem, günümüzde halihazırda mevcut ve yüksek etkinliğe sahip yöntemlerle tedavi edilebilir. Cerrahi sonrası ilk 18 ayda ortaya çıkan lenfödem akut lenfödem olarak adlandırılmakta olup, ekstremite elevasyonu ve orta düzeyde uygulanacak kompresyon uygulanması ile tedavi edilebilir.

Kompleks Dekonjestif Terapi (KDT), noninvaziv, herhangi bir ilaç tedavisi gerektirmeyen, bilinen herhangi bir riski olmayan, izlemde başarı oranı %80'den fazla olan ve lenfödem tedavisinde uluslararası kabul görmüş altın standart bir yöntemdir. KDT, lenfödem tedavisinde Uluslararası Lenfoloji Birliği'nin 2001'de tanımladığı güncel lenfödem tedavisini yansıtır.[31]

KDT'nin komponentleri cilt bakımı, manuel lenfatik drenaj (MLD), çok katmanlı kompresif bandajlama, terapötik egzersizler ve bası giysisi kullanımından oluşan ve esasında iki fazlı olan bir sistemdir. Faz I tedavi dönemi olup, 45 dakikalık MLD uygulanmasını takiben kompresif bandajlama ve lenfödeme spesifik çeşitli egzersizlerin yapılmasını içermektedir. Faz I tedavisi haftada yedi gün boyunca mutlaka uygulanmalıdır. Yeteri kadar hacim azalmasını sağlamak için kompresif bandajların 21-24 saat kadar bekletilmesi gerekmektedir. Faz II ise esasında korunma dönemini kapsar ve hastalara faz I'deki benzer önerilerde bulunulur. MLD faz II'de gerektiğinde uygulanır.[20,32]

Tablo 71-8: Lenfödem için Fiziyatrik Girişimler

Elevasyon
Egzersiz
Kompleks dekonjestif terapi
Intermitan pnömatik kompresyon
Manuel lenf drenaj masajı
Kendi kendine masaj teknikleri
Bası bandajlaması
Bası giysileri
Elektrofiziksel modaliteler
Düşük seviyeli lazer tedavisi
Yüksek voltajlı elektriksel stimülasyon
Diyetsel/kilo kaybı girişimleri

Cilt bakımı KDT'nin ayrılmaz bir parçasıdır ve özellikle ileri dönem lenfödem olgularında reküren selülit atakları çok sık olduğunda önemi daha da artar. Cilt bakımının amaçları bakteriyel ve mantar kolonizasyonunu kontrol etmek, cilt bütünlüğünün bozulduğu durumlarda mikrobiyal üremeyi elimine etmek ve cildi kuruluk ile çeşitli yarıklardan korumak için nemlendirmektir. Mineral yağ bazlı sabunlarla cilt nemlendirilirken deskuame cilt kısımları ile bakteriler uzaklaştırılır. Batroban ve Nistatin gibi topikal antimikrobiyaller reküren enfeksiyonu olan hastalarda önerilmektedir.[20]

KDT, hastayı değerlendirecek, ekstremite şişliği yapabilecek diğer nedenleri dışlayacak ve tedavi süresince hastayı takip edebilecek bir uzman hekimin varlığını gerektirmektedir. Lenfanjit ve selülit gibi komplikasyonları olan hastaların, KDT uygulamasından önce mutlaka tedavi olmaları gerekmektedir. Aktif kanser hastalarında uygulama öncesi mutlaka onkoloğa danışılmalıdır. KDT ayrıca iyi eğitim almış, metodu uygulamaya yatkın sertifikalı terapistler tarafından uygulanmalıdır.[18,33] Diğer lenfödem tedavileri gibi KDT'de de tam kür olmamasına karşın, lenfödemli ekstremitenin uzun dönem kontrolünü sağlamada etkilidir. Lenfödem azaldıkça enfeksiyon riski ile beraber fibrozis, cilt ülserasyonu ve verüköz döküntüler gibi diğer komplikasyonlarda da azalma görülür. KDT ile yüz güldürücü sonuçlar alındığından, pnömatik pompalar veya cerrahi tedavi uzun dönemde primer olarak önerilen tedaviler değildir.[33]

MLD veya lenfatik masaj, lenf sekestrasyonunu ve transportunu sağlayan yüksek düzeyde spesifik bir tekniktir. Spesifik dokunma süresi, masaja oryantasyon, uygulanan basınç miktarı ve tüm yapılan uygulamanın belli bir sırayı izlemesi MLD'nin karakteristik özellikleridir.[20] MLD, lenf damarları ve lenf nodlarının komşu drenaj bölgelerindeki kompresif stimülasyonu ile başlar (boyun, aksilla, vs) ve hafif parmak hareketleri veya yaklaşık 30 mmHg'lik el basıncı ile uygulanır.[32] Nazik, ritmik ve spesifik deri dokunuşları sayesinde konjesyona uğramış lenf sıvısı lenf damarlarına doğru yönlendirilir. MLD, lenf damarlarının duvarlarında bulunan düz kas kontraksiyonunu uyararak damarların pompa etkisini artırır. Obstrüktif drenaj bölgelerindeki lenfatik sıvı fiziksel olarak mobilize edilir. KDT'nin I. ve II. fazlarında kompresyon amacıyla hafif gerginlikteki bandajlar kullanılmaktadır. Bandajlama tedavisi ile kas istirahati esnasında orta düzeyde basınç

sağlanırken, kas kontraksiyonu esnasında yüksek düzeyde basınç elde edilir. Distalden proksimale doğru bandajlama yapılırken, hastaların cildinin bandaj kenarları tarafından zarar görmelerini engellemek, normal anatomik konturların devamını sağlamak için bandaj altı cildi koruyucu bir örtü kullanılmaktadır.[20]

Bandajlama tedavisi MLD'den hemen sonra uygulanmalıdır. Bandaj tedavisi ile kas aktivitesi geliştirilerek lenfatik sıvının ilgili ekstremiteden atılımı sağlanır Bandajlama yapılırken distal falankslardan başlanır ve kademeli olarak kompresif basınç azaltılarak aksillaya doğru ilerletilir. Bandaj tekniği ekstremitelere olan kan akımını azaltmadan interstisyel basıncı artırır. Bu yöntem ile lenfatik akımın belirgin birikimi önlenmekte olup, interstisyel aralıkta ek lenf sıvısı birikimi de engellenir.[33] Çok katmanlı düşük gerginlikteki bandajlar her akşam uygulanmalı ve tüm gece boyunca çıkarılmamalıdır. Kompresif bandajlı iken her sabah on beş dakika spesifik lenfödem egzersizlerinin yapılması gerekmektedir. Bandajlıyken yapılan kas hareketleri sayesinde lenfatik akımın hacmi ile lenfatik basınç artırılabilmektedir ve bu da kollateral lenfatik damarların oluşumuna neden olmaktadır.[20] Resim 71-2A, B ve C'de evre II lenfödemi olan opere sol meme kanserli bir hastada bandajlama tedavisinin uygulanması gösterilmektedir.

Lenfödem egzersizleri, tekrarlayan hareketlerden oluşan ve kas kontraksiyonlarını uyaran özel egzersizlerdir. Egzersizler, mutlaka dıştan kompresyon sağlayan bası giysileri veya bandajlar ile uygulanmalıdır. Ritmik kas kontraksiyonu ve relaksasyonu, lenf damarlarını nazikçe basıya uğratır ve lenf damarlarındaki düz kas kontraksiyonunu tetikler. Eksternal basınç uygun düzeyde olduğunda, internal pompa mekanizması devreye girer ve lenf sıvısı oluşan internal ve eksternal kompresyon gradyanı doğrultusunda hareket eder, böylece lenf sıvısı drenajı sağlanarak hasta olan taraftaki ödem azalır.[20,27]

Ancak egzersize ne zaman başlanması ve özellikle üst ekstremite güçlendirme egzersizlerinin ne derece agresif olması gerektiği konusundaki bilgiler net değildir. Shamley ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, seroma formasyonu azalıncaya kadar egzersizlerin ertelenmesi gerektiği vurgulanmıştır.[34] Fiziksel tedavi, iş uğraşı terapisi ve omuz eklem hareket açıklığı ile üst ekstremite kas kuvveti artırılabilir, ağrı ve şişkinlik gibi semptomlar azaltılabilir. Antienflamatuvar ilaçlar ile de ağrı ve enflamasyon azaltılarak terapötik egzersize olan uyum artırılabilir· Lauridsen ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, postoperatif dönemde egzersize başlama zamanı 6-8 hafta olarak değerlendirilmiştir. Fizik tedaviye başlama süresi ise iyi sonuçlar alabilmek için 6 ay veya üzeri olarak belirlenmiştir.[35]

Cerrahi sonrası bası giysileri (kolluk ve/veya eldiven) mutlaka gün boyunca giyilmelidir. Hastalara lenfödemin yaşam boyu sürecek olan bir durum olduğu ve dolayısıyla bası giysilerinin düzenli olarak hergün giyilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Bası giysileri önerilen şekilde kullanıldığı takdirde, ödemin düzeyinde sabitlenme ve/veya orta düzeyde gerileme olduğunda, bu durum hastalar tarafından fark edilebilir.

Resim 71-2A, B ve C: Evre II lenfödemi olan opere sol meme kanserli bir hastada bandajlama tedavisinin uygulanması (Bandajlama yapılırken distal falankslardan başlanır ve kademeli olarak kompresif basınç azaltılarak aksillaya doğru ilerletilir).

Üst ekstremite lenfödeminde, sıklıkla II-III.derece kompresyon (yaklaşık 30-40 mmHg) gerekmektedir. Hastalar bası giysisi giyerken mutlaka günlük egzersizlerini de yapmalıdırlar ve eğer gerekiyorsa hastalara MLD de uygulanmalıdır.

Bası giysilerinin kullanımı KDT'nin özellikle faz II aşamasında önemlidir. Bası giysilerinin kullanılmasının

Tablo 71-9: Bası Giysilerinin Kullanım Amaçları

Lenfatik akışı düzeltmek
Birikmiş proteinöz debrisi azaltmak
Venöz dönüşü düzeltmek
Ekstremiteye uygun şekil verebilmek
Hacim kontrolünü sağlamak
Cilt bütünlüğünü korumak
Ekstremiteyi potansiyel bir travmadan korumak

çeşitli amaçları bulunmaktadır, bunlar Tablo 71-9'da özetlenmiştir.[20]

Bası giysileri dikişli veya örgü şeklinde olmak üzere prefabrik veya kişiye özel yapılabilir. İleri lenfödem olgularında kişiye özel dikişli bası gisileri önerilmekte olup, bu giysiler yüksek düzeyde destek sağlamaktadır. Kişiye özel bası giysilerinin yapımında her hasta için ayrıca karar verilir. Genel endikasyonları ise ekstremitede şekil bozukluğu, kompresyon ihtiyacının 45 mmHg veya daha fazla olduğu durumlar, aşırı fibrozis ve prefabrik bası giysileri ile lenfödemde ilerleme olmasıdır. Prefabrik ve kişiye özel bası giysileri kombine edilebilir, böylece hastalar prefabrik giysiler ile fiyat açısından kazanç sağlamış olurlar. Örneğin kişiye özel yapılmış bir kolluk, prefabrik bir eldiven ile kombine edilebilir. Ancak prefabrik veya kişiye özel olsun ya da olmasın, bası giysileri her 6-9 ayda bir mutlaka değiştirilmelidir.[20]

Pnömatik kompresyon cihazlarının izole kullanımı genel olarak önerilmemekte, daha çok KDT'ye yardımcı olarak kullanılmalarının daha uygun olduğu belirtilmektedir. MDT'ye yardımcı olarak kullanıldıklarında, ekstremitede hacim azalması açısından oldukça olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Son yıllarda yeni çıkan pompalama cihazları MLD'nin etki mekanizmasını taklit ederek çalışmaktadır. Ancak cihazlar hem pahalıdır, hem de tedavide kullanımları açısından yeteri kadar kanıt bulunmamaktadır.[20] Resim 71-3'te evre II lenfödemi olan opere sol meme kanserli bir hastada pnömatik kompresyon tedavisinin sol üst ekstremiteye uygulanışı gösterilmektedir.

Resim 71-3: Evre II lenfödemi olan opere sol meme kanserli bir hastada pnömatik kompresyon tedavisinin sol üst ekstremiteye uygulanması.

Basit lenf drenajı (BLD), MLD'nin pratik olarak hastalar tarafından uygulanabilen bir formudur. Hasta hergün düzenli olarak, 10-20 dakika boyunca derin abdominal solunum ile beraber BLD'yi uygulamalıdır. BLD, hastalara lenfödem konusunda iyi eğitim almış, deneyimli terapistler tarafından öğretilmelidir ve aktif kanser veya diğer ciddi hastalıklar varlığında BLD uygulanırken dikkatli olunmalıdır.[36]

Obezite bilindiği gibi lenfödem gelişimi için risk faktörleri arasındadır ve meme kanseri rekürensi ve sürvisi ile de ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle kilo kaybı veya mevcut kilonun korunması yönünde fiziksel aktivite düzeylerinin ayarlanması ve sağlıklı beslenme ile ilgili stratejilerin geliştirilmesinin lenfödemde volüm azalması yönünde katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.[22]

Meme kanserli hastalarda lenfödem tedavisi için elektrofiziksel modalitelerle ilgili olarak elektriksel stimülasyon ve düşük seviyeli lazer tedavisi güvenle kullanılmaktadır. Kanser hastalarında ultrason ve fonoforez gibi derin ısıtıcılar genellikle kontrendike kabul edilmektedir.[7]

Elektriksel stimülasyon, kas kontraksiyonu ve relaksasyonuna yol açarak venöz ve lenfatik akımı arttırarak ödemi azaltmaktadır. Değişik elektrik akımları içerisinde yüksek voltajlı elektriksel stimülasyon, akut ve kronik ağrının giderilmesinde, doku rejenerasyonunun sağlanmasında, nöromüsküler reedükasyonda, venöz kan akımının arttırılmasında ve ödemin çözülmesinde endikedir. Bir hipoteze göre, elektrik akımı potansiyel bir elektrik alanı oluşturarak lenfatik sistemi fazla olan interstisyel sıvıyı absorbe etmesi için uyarmaktadır.[30]

Lazer ışınları fizyoterapide antienflamatuvar, analjezik ve rejeneratif etkilerinden faydalanmak için kullanılmaktadır. Yeni damar oluşumu, hücre membran aktivitesini normalize etme, yeni sinir lifleri ile lenf damarlarının rejenerasyonu ve fibroblast stimülasyonu yoluyla iyileşme sürecini hızlandırma gibi özellikleri bulunmaktadır. Tedavide en sık kullanılan lazer tipleri Helium-Neonium (HeNe) ve Gallium Arsenate (AsGa)'dır.[37] Lenfödem tedavisinde 650-1000 nm arası düşük yoğunluklu dalga boyları başarıyla kullanılmıştır.[38] Lazer etkisiyle lenfanjiogenez, lenfatik hareket, makrofajlar ile immun sisteminin stimüle olduğu ve fibrozisin azaldığı düşünülmektedir.[37] Resim 71-4'de evre II lenfödemi olan opere sağ meme kanserli bir hastada, düşük düzey lazer tedavisinin sırasıyla aksilla ve antekübital bölgelere uygulanışı gösterilmektedir.

Son yıllarda, lenfödemi azaltmak için yeni fizik tedavi yöntemleri de geliştirilmektedir. Bunlardan biri suda lenfatik terapidir. Bu yöntemde, hastalar hidroterapi havuzunda kendi kendine masaj ve egzersiz uygulaması yaparlar. Tek kör randomize kontrollü bir çalışmada, suda lan-

Resim 71-4: Evre II lenfödemi olan opere sol meme kanserli bir hastada düşük düzey lazer tedavisinin aksilla bölgesine uygulanması.

fatik terapinin orta ve ileri evre lenfödem olgularında anlamlı etkileri olduğu bildirilmiştir.[24]

Meme kanseri sonrası aksiller lenf nodülü diseksiyonunu takiben gelişen lenfödem için farklı fizik tedavi modalitelerinin etkinliğini araştıran derlemelerde[22,29,30] incelenen çalışmalara göre, KDT'nin en güçlü bilimsel desteğe sahip yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. KDT'nin pnömotik kompresyon, yüksek voltajlı elektriksel stimülasyon ve lazer terapi ile birlikte uygulanmasının lenfödemin fizyopatolojisine bağlı olarak, kombine tekniklerin en yararlı etkileri gösterdiğine işaret edilmiştir. Kombine fizik tedavi ile maksimum etki ilk haftada görülür ve dördüncü haftaya doğru ödem hacmi azalır. Tedavinin hergün uygulanması, hafta sonları kesinlikle ara verilmemesi de önerilmektedir. İntermitan pnömatik kompresyon tedavisi, lenfödem tedavisinde özellikle erken evre olgularda olmak üzere kısa dönemde etkili olan bir tedavi modalitesidir. MLD'nin etkinliğini araştıran çok sayıda çalışmanın sonuçları çelişkili olmakla birlikte, hafif düzeyde lenfödemi olan hastalarda MLD'nin lenfödem hacmini azaltabileceği söylenebilir. Klinik açıdan, kompresyon tedavisinin lenfödem tedavisinde ilk aşamada tercih edilmesi, tedaviye olan yanıt beklenenden daha az olduğu takdirde MLD'nin tedaviye eklenmesi uygun olacaktır. Ayrıca kompresyon tedavisinin uygulanmasının oldukça pratik ve diğer tedavilere nazaran maliyeti daha az bir yöntem olması da klinik kullanım açısından önemli özelliklerdir. Buna ilave olarak kompresyon tedavisiyle ilgili çalışmalar arttıkça, bu tedavinin faydalarının tahmin edilenden daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Her ne kadar çalışmalar orta kalitede olsa da bandajlamanın etkin olduğu konusunda bilimsel kanıtlar mevcuttur ve klinik olarak hasta takiplerinde bandajlamanın özellikle erken evre lenfödem olgularının birçoğunda etkili olduğu gözlenmektedir. Bası giysileri veya bandajlama tedavileri ile elde edilen hacim azalmalarının oranı %17 ile %60 arasında değişmektedir. Özellikle yüksek kalitede randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) olmamasından dolayı, egzersizin lenfödem hacminde azalma açısından etkin olduğuna dair net veriler bulunmamakla birlikte egzersiz ile mevcut lenfödem düzeyinde artış olmamaktadır. Hatta egzersiz yapan hastalarda lenfödeme bağlı semptomlarda azalma olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlarını belirttiğimiz bu derlemelerden[22,29,30] birinde[22], özellikle fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme ile kilo verilmesi veya varolan kilonun muhafaza edilmesi stratejilerinin lenfödem hacminde azalmanın ötesinde sağlık açısından ilave faydaları olabileceğine işaret edilmektedir. Yeterli düzeyde iyi kalitede çalışma olmamasından dolayı farklı fizik tedavi modalitelerinin lenfödem üzerindeki etkileri ile ilgili sonuçlara varmak veya önerilerde bulunmak güç olmaktadır.

Daha yeni olması nedeniyle yukardaki derlemelerde yer almayan Forner-Cordero ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ileri seviyedeki lenfödem olgularının KDT'ye cevaplarının daha kötü olduğu dolayısıyla tedaviye erken dönemde başlanılması gerektiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada, tedavinin uygulandığı mevsim ile tedavi sonuçları arasında da korelasyon olduğu belirtilerek özellikle sonbaharda uygulanan tedaviye yanıtın diğer mevsimlere göre daha iyi olduğu belirtilmiştir.[15]

Yukarda sözü edilen derlemelerde kapsanmayan çok yeni bir yayında, meme kanseri sonrası gelişen lenfödemde düşük seviyeli lazer tedavisinin standard lenfödem tedavisiyle birlikte kullanıldığında hastalarda ekstremite çevre ölçümleri, ağrı, ekstremite hareket açıklığında artış ve skar mobilitesi açısından ilave yararlar sağladığı ve iki sikluslu düşük seviyeli lazer tedavisinin bir siklusluya nazaran üstün olduğu belirtilmektedir.[39]

Meme kanseri sonrası lenfödeme ilişkin egzersiz açısından altı çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede, egzersiz programına erken veya geç başlamanın, postoperatif lenfödemin insidansını veya şiddetini etkilemediği, ancak egzersizlere erken başlamanın omuz eklem hareket açıklığı üzerinde olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir.[40]

Cerrahi Tedavi

Son yıllarda geliştirilen çeşitli mikrocerrahi yöntemlerle meme kanserine bağlı lenfödem tedavisi yapılmaya çalışılmaktadır. Bu yöntemlerden en sık rastlanılanı, minimal invaziv lenfovenöz şant operasyonudur. Ancak lenfödem ölçümünde standart bir yöntem olmamasından dolayı yöntemin etkinliğinin tam olarak değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır.[41]

Lenfödem Tedavisinde Oral Farmakolojik Ajanların Kullanımı

Son yıllarda, lenfödem tedavisinde benzo-pironlar gibi çeşitli oral ilaçların kullanımı önem kazanmıştır. Oral ilaçlar, kumarin deriveleri gibi alfa-benzopironlar ve flavonoidler gibi gama-benzopironları içerir. Benzo-pironlar esas olarak vasküler geçirgenliği ve dolayısıyla subkutan dokudaki sıvı miktarını azaltarak etkinlik göstermek-

tedir. Sıvı filtrasyonunun azalmasıyla da şiş ekstremite bölgelerinde ağrı ve rahatsızlık hissinin azaldığı düşünülmektedir. Bu ilaçlarla ayrıca makrofaj aktivitesi artmakta ve protein lizisinin de artmasıyla lenfödemli ekstremitede fibröz doku oluşumu azalmaktadır. Ancak benzopironlarla ilgili mevcut çalışmaların kalitesi düşük olduğundan metaanalizler üzerinde çalışılması mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla benzo-pironların ekstremite hacmi, ağrı veya ödemli ekstremite üzerindeki etkinliğiyle ilgili bir sonuca varmanın mümkün olmadığı söylenebilir.[32,38] Bununla birlikte vasküler alandaki sıvıyı azaltmalarından ötürü günümüzde diüretiklerin lenfödemde etkili olduğunu destekler nitelikte kanıt bulunmamaktadır.[18]

Yorgunluk

Meme kanserli hastalarda yorgunluk en sık rastlanılan semptomlardan biridir. Hastaların kendi ifade ettiği yorgunluk ile fonksiyonel durumlarındaki azalma koreledir Yorgunluğun nedeni genellikle multifaktöriyeldir, özellikle kemoterapi ve/veya radyoterapi nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Hafıza bozukluğu ve azalmış konsantrasyon gibi çeşitli kognitif semptomlar da yorgunluğa neden olabilmektedir. Meme kanserli kadın hastalarda yorgunluk, duygudurum değişiklikleri ve kognitif şikayetlerin bir arada görülmesi hiç de nadir değildir. Yorgunluğun bir diğer nedeni de tedaviye bağlı gelişebilen menopozdur.[7]

Lee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, radyoterapi alan meme kanserli hastalarda kognitif davranış terapisinin yorgunluğu ve yaşam kalitesini gidermede etkili olduğu bulunmuştur.[42]

Yorgunluğun giderilmesinde farmakolojik tedaviler tek başlarına etkili olmamaktadır; bu nedenle farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımların birlikte kullanımı önerilmektedir. Nonfarmakolojik yöntemler olarak başta egzersiz olmak üzere hasta eğitimi, uyku düzeninin sağlanması ve tamamlayıcı tıp yöntemlerinin bir arada kullanımı önerilmektedir.

Kanser tedavisi sırasında fiziksel egzersizin hastalıkla ilişkili yorgunluğa etkisinin değerlendirildiği bir metaanalizde, meme kanseri tedavisi sırasında haftada 3-6 kez, 10-45 dakika süreli yürümeler ve bazı hafif dirence karşı egzersizler içeren günlük yaşamda gerçekleştirilen egzersiz programlarının yorgunlukta istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan azalmalara yol açtığı, süpervizyon altında yapılan aerobik egzersizlerin ise yorgunlukta istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde azalmalar yarattığı rapor edilmiştir. Ancak bu derlemede, incelenen çalışmalarda kanser tedavisi görmekte veya tedavisi tamamlamış hastalara önerilen düşük-orta yoğunluklu, her seans en az 20 dakika olmak üzere haftada 3-5 kez olarak düzenli sıklıkta aerobik, dirence karşı veya mikst egzersiz tiplerinden oluşan genel egzersiz reçetesinin sadece kısmen yerine getirildiği de belirtilmektedir.[43] Tıpkı ağrı tedavisinde olduğu gibi yorgunluk tedavisinde de altta yatan nedene yönelik yaklaşımlarda bulunulmalıdır. Rehabilitasyon stratejileri multifaktöriyeldir. Tablo 71-10, meme kanserli hastalarda ortaya çıkan yorgunluk semptomuna olan genel yaklaşımı içermektedir.[7]

Tablo 71-10: Meme Kanseri Hikayesi Olan Kadınlarda Ortaya Çıkan Yorgunluk Semptomuna Yaklaşım

Ağrı kaynağını belirleme
Diyetisyen konsültasyonu
Ruh ve sinir hastalıkları uzmanı ile konsültasyon
Uyku düzenini sorgulama ve uyku bozukluğu varsa giderme
Sıcak basmalarını azaltma
Terapötik egzersizler

Uyku Bozuklukları

Son yıllarda, kanser tanısı içerisinde uyku bozukluklarının da değerlendirilmeye alınması gerektiği farkedilmiştir. 2600'den fazla kanser hastası üzerinde yapılan bir anket çalışmasında, %39 hastada insomni gibi belirgin uyku bozukluklarının olduğu tespit edilmiştir. Uyku bozukluklarının depresif semptomlar ile uygulanan endokrin tedavilerin vazomotor yan etkilerinin belirgin olduğu kadın hastalarda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Eğer insomni çok uzun süre devam ederse bu durum depresyon, kronik yorgunluk sendromu ve bilişsel kapasitelerde azalmaya neden olabilmektedir. [44]

Mastektomi Sonrası Rehabilitasyon Protokolü Örneği

Meme rekonstrüksiyon operasyonlarından sık kullanılan bir yöntem olan tranvers rektus abdominis miyokutanöz (TRAM) flep rekonstrüksiyonu sonrası uygulanabilecek basit bir rehabilitasyon protokolü Tablo 71-11'de gösterilmiştir.[45] Kanıta dayalı tıp bağlamında değerlendirme yapıldığında, meme rekonstrüksiyon operasyonları meme kanserli kadınlarda sadece uygun ve güvenilir olduğu için değil aynı zamanda mastektomi sonrası yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından da özellikle genç hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.[46] Yukarıda sözü edilen rehabilitasyon gerektiren sorunların bazılarının önlenmesi ve/veya tedavisi için bu tabloda listelenen işlemler, mastektomi sonrası tüm hastalar için de önerilebilir.

Diğer Sorunlar

Meme kanseri sonrası kemoterapi ve endokrin tedavilere bağlı olarak çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Aromataz İnhibitörleri ve Osteoporoz

Aromataz inhibitörleri hormon-reseptör + meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda adjuvan tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok sayıda araştırmada, aromataz supresyonunun artmış osteopeni, oste-

Tablo 71-11: TRAM Prosedürü Sonrası Rehabilitasyon ve Egzersiz Önerileri*

Hafta	Aktiviteler
0-3	Hasta eğitimi: • lenfödemden korunma önerileri • vücut mekanikleri • sırt güvenliği (araba kullanmaya 3-4 hafta izin verilir)
3-5	Üst ekstremite aktif eklem hareket açıklığı (tolere edebildiği kadar): • sopayla ileri supin fleksiyon • sopayla supin eksternal rotasyon • omuz abduksiyonda iken duvar yürüyüşü
6-7	Postüral vücut mekanikleri: • omuz retraksiyonu (ayna görüntüsüyle yönlendirilir) • dik olarak ayakta durma • baş yukarı veya çene içeri Manuel teknikler: • manuel lenfatik dreanaj • skar mobilizasyonu (yara iyileşmişse) • dikkate değer restriksiyon varsa nazik miyofasiyal gevşeme Gerektiğinde yürüyüş programı eklenebilir Postüral vücut mekanikleri: • omuz retraksiyonu (ayna görüntüsüyle yönlendirilir) • pektoral germe (duvar köşesinde germe yapılır) • eğer retraksiyonla iyi bir dizilim elde edilmişse omuz retraksiyonu için sarı renkli theraband ile direnç uygulaması başlatılabilir • ayakta dik postürde ve supin pozisyonda posterior pelvik tilt
8-12	Stabilizasyon ya da kuvvetlendirme egzersizleri: • pron pozisyonda uzanma • izometrik veya lomber stabilizasyon (supin pozisyonda) lomber ekstansör germe veya stabilizasyonu abdominal veya oblik stabilizasyon veya kuvvetlendirme Tedavi topu ile aktiviteler Aerobik egzersizler • bisiklete binme • koşu bandı Manuel teknikler • manuel skar mobilizasyonu • miyofasiyal gevşeme

*Cheville A. Cancer Rehabilitation. In: Braddom RL, ed. Physical Medicine and Rehabilitation. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.1390'da "Gergich N. Rehabilitation following transverse rectus abdominis flap breast reconstruction. 2005" site edildiği şekilde alınmıştır.

oporoz ve fraktür hızına neden olan, klinik olarak önemli kemik demineralizasyonuna yol açtığı gösterilmiştir.[47]

Örnek olarak ATAC çalışmasında 100 aylık mediyan takip sonunda tamoksifen ile kıyaslandığında anastrozol kolunda daha yüksek fraktür hızı bildirilmiştir (sırasıyla %1.9'a karşı %2.93, $p<0.0001$).[48] Çok yeni bir çalışmada da, aromataz inhibitörleriyle tedavinin orta-yaş dönemlerindeki meme kanserli kadınlarda kalça fraktürlerine yol açabileceği, kalça fraktürlerinin meme kanserli olmayan olgulara kıyasla daha erken yaşlarda olabileceği ve beklenenden daha yüksek kemik mineral yoğunluklarında görülebileceği bildirilmiştir.[49]

MA.17 çalışmasında da, beş yıl süreli letrozole kullanan hastalarda plasebo grubundaki hastalara kıyasla tedavinin başlangıcından iki yıl sonra daha fazla kadında yeni osteoporoz tanısı rapor edilmiştir (sırasıyla %8.1 ve %6, $p=0.003$).[50]

Bir başka çalışmada, anastrozol ve tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda lomber omurga ve kalça kemik mineral yoğunlukları karşılaştırılmış, anastrozole grubunda lomber omurga ve kalça kemik mineral yoğunluğunda azalmalar sırasıyla %-6.08 ve %-7.24 olarak gözlenirken, tamoksifen grubunda lomber omurga ve kalça kemik mineral yoğunluğunda sırasıyla %+2.77 ve %+0.74 artışlar izlenmiştir.[51]

Aromataz İnhibitörleriyle Oluşan Kemik Kaybının Önlenmesi ve Tedavisi

Erken dönem aromataz inhibitörleriyle tedavi edilen meme kanserli kadınlarda, aromataz inhibitörlerinin kemiğe zararlı etkileri ve bunun sonuçlarından korunmak amacıyla aromataz inhibitörleriyle oluşan kemik kaybının tedavisi için tavsiyeler içeren tedavi kılavuzları oluşturulmuştur.

Hadji ve ark.'nın tedavi kılavuzlarında tavsiyeleri aşağıdaki gibidir:[52]

- Aromataz inhibitörü tedavisine başlayan veya tedavi görmekte olan tüm hastalar kalsiyum ve D vitamini suplementleri almalıdırlar.
- DXA T-skoru ≥-2.0 olan ve bir başka ilave risk faktörü olmayan aynı durumdaki herhangi bir hasta risk durumu ve kemik mineral yoğunluğundaki değişikliği belirlemek üzere 1-2 yılda bir izlenmelidir. DXA T-skoru<-2.0 olan aynı durumdaki herhangi bir hastaya bisfosfonat tedavisi başlanmalıdır. DXA T-skoru<-1.5, yaş>65, düşük BKİ (<20 kg/m^2), kalça fraktürü aile hikayesi, 50 yaştan sonra oluşan frajilite fraktürü hikayesi, altı aydan fazla oral kortikosteroid kullanımı ve sigara içimi risk faktörlerinden herhangi ikisine sahip, aynı durumdaki hastaya bisfosfonat tedavisi başlanmalıdır.
- Kemik mineral yoğunluğu her iki yılda bir ölçülmeli ve tedaviye en az iki yıl ve tercihan aromataz inhibitörü tedavisi süresince devam edilmelidir.
- Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, klinik delillerin çok büyük bir kısmı yüksek riskli hastalarda kemik kaybını önlemek için her altı ayda bir 4 mg zoledronik asid tedavisini desteklemektedir. Zoledronik asid tedavisi ile daha az fraktüre eğilim saptanmakla birlikte, tamamlanan çalışmalar fraktür hızındaki önemli değişiklikleri yakalayacak şekilde kurgulanmamıştır ve daha uzun süreli takibe ihtiyaç bulunmaktadır.[52]

Üzerinde önemle durulması ve tekrar vurgulanması gereken konu aromataz inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda D3 vitamini eksikliği prevalansının son çalışmalarda da yüksek olduğunun izlenmiş olması ve bu hastalarda 25(OH)D vitamini taramalarının yapılması ve gereğinde D vitamini suplemantasyonu uygulanmasıdır.[53]

Bu tedavi kılavuzundan sonra yayınlanan araştırmalarda, anastrozol tedavisi gören postmenopozal kadınlarda tedaviye risedronat eklenmesinin kemik mineral yoğunluğuna olumlu etkilerine işaret etmekte,[54] bir başka çalışma, letrozol başlanan meme kanserlerinde zoledronik asid'in osteoporoz veya osteopenili kadınlarda kemik kaybını önlediğini ve kemik mineral yoğunluğunda iyileşme ile ilişkili olduğunu belirtmektedir.[55]

Çok yeni bir çalışmada, dirençli+darbeli egzersizlerin potmenopozal meme kanserli hastalarda fraktür için risk faktörlerini azalttığı izlenmiş ve bu durumun aromataz inhibitörü tedavisi gören hastalarda önemli olabileceği belirtilmiştir.[56]

Aromataz İnhibitörleri ve Artraljiler

Postmenopozal durum ve östrojen yetersizliği, eklem ağrısı ve eklem şikayetlerinin ortaya çıkışıyla ilişkilidir ve sıklıkla hormon kullanımıyla iyileşir.[57] Östrojen yoksunluğu aromataz inhibitörleri ile oluşan artraljinin ana sebebi olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, tenosinovyal değişiklikler ve eklem efüzyonları görüldüğü rapor edilmiştir.[58,59] Aromataz inhibitörleri ve otoimmünite ilişkisine işaret eden ve artraljiyle ilişkisini ima eden çalışmalar da mevcuttur.[60]

Aromataz inhibitörleri ve artraljiler ile ilişkili en sık rastlanan semptomlar omuzlar, eller, kalçalar dizler ve belde sabah tutukluğu ve ağrıdır.[61] Artraljiler günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede ve aynı zamanda işe ilişkin görevlerin yerine getirilmesinde güçlüklere yol açarak fonksiyonel özürlülük yaratırlar.[62]

Aromataz inhibitörleri nedeniyle oluşan artraljilerde klasik analjezik ilaçlar uygulanabilir. Bunların yanı sıra akupunkturun etkin bir tedavi modalitesi olabileceği gösterilmiştir.[63] Egzersiz, yoga ve masaj gibi diğer farmakolojik olmayan yaklaşımlar da faydalı olabilir.[47]

MEME KANSERİ SONRASI YAŞAM KALİTESİ

Hastalara uygulanan tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin belirlenmesi ve bu yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlaması açısından hastaların yaşam kalitesi düzeylerinin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bir hastalık varlığında veya bir tedavinin uygulanması sonrasında hastaların kendi algıladığı iyilik halini yansıtan yaşam kalitesinin, meme kanserli hastalarda da hastalığın ciddiyeti ve uygulanan tedavi yaklaşımları ile (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya tüm tedavi yaklaşımlarının kombinasyonu) ilgili hastanın subjektif algısına büyük ölçüde etkisi olduğu bilinmektedir.[64]

Ancak meme kanserinin yaşam kalitesi üzerine olan uzun süreli etkilerinin analiz edildiği nüfusa dayalı çalışmaların çoğunda, tanı koyulmasından itibaren geçen zamanın etkisi göz önünde bulundurulmamıştır. Fransa'da yapılan çok merkezli nüfusa dayalı bir çalışmada, tanı zamanından itibaren 5, 10 ve 15. yıllardaki yaşam kalitesi değerlendirme sonuçları sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, genel olarak yaşam kalitesi ile yorgunluk, fiziksel işlevler ve fonksiyonel durum gibi spesifik yaşam kalitesi komponentlerinin, meme kanserli kadınlarda bozulduğu tespit edilmiştir. Ancak meme kanserli kadınlar ile nüfusa dayalı kontrol grupları arasındaki farkın zamanla kaybolduğu da belirlenmiştir. Şöyle ki, meme kanserli kadın hastaların yaşam kalitesi skorları, kanser tanısının konulması sonrası 5.yılda, kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda düşük olsa da, kanser tanısının konulması sonrası 15.yılda meme kanserli kadınlarda skorların arttığı belirlenmiş ve bu skorlar ile kontrol grubundaki skorlar arasında da anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Lee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise meme kanserli hastalarda yaşam kalitesi-

nin önemli derecede bozulduğu ve bu bozukluğun tanı sonrası bir yıl daha devam ettiği belirlenmiştir.[65] Bir sistematik derlemede, meme kanseri nedeniyle konservatif tedavi uygulanan grupta yaşam kalitesinin tüm komponentlerinin, radikal cerrahi operasyon uygulanan gruba göre çok daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Hastalarda depresyon ve anksiyete görülmesi durumunun, uygulanan tedavi ve hastalığın evresi ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Aynı derlemede bahsedilen bir çalışmada ise, meme kanserli hastalarda Kısa Form 12'nin hemen tüm komponentlerinde kötüleşme tespit edilmiştir.

Dolayısıyla meme kanseri sonrası yaşam kalitesindeki bozuklukların giderilmesi ve özellikle yeni tedavi yaklaşımlarının etkilerinin değerlendirilebilmesi için gelecekte çok sayıda çalışma yapılmasına gereksinim vardır.[64,66]

MEME KANSERİ VE EGZERSİZ

Egzersizin meme kanseri rekürensini önlediğine dair bilimsel kanıt bulunmakla beraber, iyi dizayn edilen çalışmalarda, doğru ve düzenli yapıldığı takdirde egzersizin lenfödemden koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir.[20] Meme kanseri sonrası, fiziksel aktivite düzeylerinin yüksek seviyede tutulmasıyla mortalitede yaklaşık %30 kadar bir azalma olabileceği belirtilmiştir.[67]

Birçok çalışmada, egzersizin fizyolojik kazanımlar ve fonksiyonlar açısından oldukça olumlu etkileri olduğu gösterilmiş ve başta yorgunluk olmak üzere kansere bağlı birçok semptomu azaltabileceği belirtilmiştir. Ayrıca egzersiz yapan kadınlarda konfüzyon ve depresyon sıklığı da yapmayanlara göre daha az bulunmuştur. Bununla birlikte, kanser nedeniyle uygulanan tedavilere sekonder olarak gelişen osteoporozdan da koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Egzersizin, kür şansı olmayan kanserlerde de pozitif etkisi vardır ve palyatif tedavinin önemli bir parçasıdır. Sedanter yaşam tarzının lenfödem gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle kontrendike olmadıkça kanser hastası olan her kadın egzersiz konusunda bilgilendirilmeli ve cesaretlendirilmelidir. Hayes ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, egzersizin uygun seviyede yapıldığı takdirde sekonder lenfödem üzerinde artırıcı etkisinin olmadığı bildirilmiştir.[68] Devoogdt ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise meme kanserli hastalar içerisinde, özellikle fiziksel aktivite düzeyleri düşük olanların belirlenmesinin ve bu hastaların fiziksel aktvitelerinin artırılması açısından cesaretlendirilmesinin uygun olduğu sonucuna varılmıştır.[67] Ancak hastaların tedavi süresince egzersize eğilimleri oldukça azdır ve fiziksel aktivite düzeyleri de tanı öncesi döneme göre daha düşüktür. Bu nedenle hastaların egzersize olan eğilimlerini artırmak için bir pedometre edinmelerini sağlayıp günde attıkları adım sayısının belirlenmesi faydalı olabilir. Böylelikle atılan adım sayısının artırılması ile hastalar için kısa dönem hedef belirleme ve egzersiz yapma açısından progresyon göstermeleri sağlanabilir. Sağlıklı bir erişkin, günde yaklaşık 10000 adım atmaktadır. Adımlamayı sayarak egzersize başlamak oldukça pratik bir yöntem olmakla beraber, meme kanserli hastalarda oldukça faydalı olan spesifik kuvvet eğitimi, kardiyovasküler ve fleksibilite egzersizleri açısından yönlendirici olmamaktadır.[7] Kardiyovasküler ve kuvvet eğitiminin etkilerini inceleyen bir çalışmada, Herrero ve ark., sekiz haftalık kombine egzersiz programı ile meme kanserli hastalarda yaşam kalitesi ve fiziksel zindelik üzerinde olumlu etkiler elde etmişlerdir.[69]

MEME KANSERİ SONRASI MESLEKİ REHABİLİTASYON

Her ne kadar kanser öyküsü olanlarda sağlıklı insanlara göre 1.4 kat daha fazla oranda işsizlik görülse de,[70] kanser tedavisindeki gelişmeler nedeniyle kanser tedavisi alan birçok hasta, kanserin ve tedavisinin neden olduğu uzun dönem yan etkilerinin kapasitelerini olumsuz yönde etkilemesine karşın görevlerini sürdürmeye çalışmaktadır.[71] Çeşitli ülkelerde hastalıkla ilişkili iş günü kayıplarını önlemek ve mesleki rehabilitasyon hizmetlerine ulaşımın sağlanması için özel programlarla karakterize girişimlerde bulunulmaktadır.[70,72] de Boer ve ark.'na ait bir derlemede, kanser hastalarının işe dönüşünü desteklemek adına yapılan psikolojik, mesleki, fiziksel ve medikal yaklaşımlarla desteklenen multidisipliner girişimlerden hastaların fayda gördüğüne dair orta düzeyde kanıt olduğu tespit edilmiştir.[70]

Sonuç olarak, kadınlarda meme kanserinin tanı ve tedavisi son yüzyılda önemli değişikliklere sahne olmuştur. Araştırmaların çoğu ve klinik ilgi rehabilitasyondan çok hastaların hayatını kurtarmaya odaklanmıştır. Gelecekte rehabilitasyon alanında kanıta dayalı tıp bağlamında çeşitli kılavuzların oluşturulması için çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Meme kanserinin tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşımla, düzenli ve etkin fiziksel tıp ve rehabilitasyon programının uygulanması sonucu, hastaların çoğu fonksiyonel yeterliliklerine daha kolay ulaşıp kısa sürede toplum içine dönme olanağına sahip olabileceklerdir.

KAYNAKLAR

1. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, Thun MJ. Global Cancer Facts & Figures 2007. 2007 Atlanta, GA American Cancer Society.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. 2009 Atlanta American Cancer Society.
3. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: World Health Organization, 2001.
4. Brach M, Cieza A, Stucki G, Füssl M, Cole A, Ellerin B, et al. ICF Core Sets for breast cancer. J Rehabil Med 2004;44:121-7.

5. Stucki G, Melvin J. The International Classification of Functioning, Disability and Health: a unifying model for the conceptual description of physical and rehabilitation medicine. J Rehabil Med 2007;39:286-92.
6. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;110:19-37.
7. Silver JK. Rehabilitation in women with breast cancer. Phys Med Rehabil Clin N Am 2007;18:521-37.
8. Andersen KG, Kehlet H. Persistent Pain After Breast Cancer Treatment: A Critical Review of Risk Factors and Strategies for Prevention. J Pain 2011. DOI:10.1016/j.jpain. 2010. 12.005.
9. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H: Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. JAMA 2009;302:1985-92.
10. Jung BF, Herrmann D, Griggs J, Oaklander AL, Dworkin RH: Neuropathic pain associated with nonsurgical treatment of breast cancer. Pain 2005;118:10-14.
11. Hansen DM, Kehlet H, Gärtner R. Phantom breast sensations are frequent after mastectomy. Dan Med Bull 2011;58:A4259.
12. Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. Clin J Pain 2010;26:381-5.
13. Karki A, Simonen R, Malkia E, Selfe J. Impairments, activity limitations and participation restrictions 6 and 12 months after breast cancer operation. J Rehabil Med 2005;37:180-88.
14. Springer BA, Levy E, McGarvey C, Pfalzer LA, Stout NL, Gerber LH, et al. Pre-operative assessment enables early diagnosis and recovery of shoulder function in patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;120:135-47.
15. Forner-Cordero I, Muñoz-Langa J, Forner-Cordero A, De-Miguel-Jimeno JM. Predictive factors of response to decongestive therapy in patients with breast-cancer-related lymphedema. Ann Surg Oncol 2010;17:744-51.
16. Vignes S, Arrault M, Dupuy A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. Acta Oncol 2007;46:1138-42.
17. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, Prieto Merino D, Mayoral del Moral O, Cerezo Téllez E, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. Br Med Journal 2010;340:b5396.
18. Quirion E. Recognizing and treating upper extremity lymphedema in postmastectomy/lumpectomy patients: a guide for primary care providers. J Am Acad Nurse Pract 2010;22:450-9.
19. Boccardo FM, Casabona F, Friedman D, Puglisi M, De Cian F, Ansaldi F, et al. Surgical Prevention of Arm Lymphedema After Breast Cancer Treatment. Ann Surg Oncol 2011. DOI: 10.1245/s10434-011-1624-4.
20. Cheville AL. Current and future trends in lymphedema management: implications for women's health. Phys Med Rehabil Clin N Am 2007;18:539-53.
21. Soran A, Wu WC, Dirican A, Johnson R, Andacoglu O, Wilson J. Estimating the Probability of Lymphedema After Breast Cancer Surgery. Am J Clin Oncol 2010. DOI:10.1097/ COC.0b013e3181f47955.
22. McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. Cancer 2011;117:1136-48.
23. Cidón EU, Perea C, López-Lara F. Life after breast cancer: dealing with lymphoedema. Clin Med Insights Oncol 2011;5:9-14.
24. Tidhar D, Katz-Leurer M. Aqua lymphatic therapy in women who suffer from breast cancer treatment-related lymphedema: a randomized controlled study. Support Care Cancer 2010;18:383-92.
25. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. Ann Oncol 2007;18:639-46.
26. Czerniec SA, Ward LC, Refshauge KM, Beith J, Lee MJ, York S, Kilbreath SL. Assessment of breast cancer-related arm lymphedema—comparison of physical measurement methods and self-report. Cancer Invest 2010;28:54-62.
27. Jain MS, Danoff JV, Paul SM. Correlation between bioelectrical spectroscopy and perometry in assessment of upper extremity swelling. Lymphology 2010;43:85-94.
28. Gjorup C, Zerahn B, Hendel HW. Assessment of volume measurement of breast cancer-related lymphedema by three methods: circumference measurement, water displacement, and dual energy X-ray absorptiometry. Lymphat Res Biol 2010;8:111-9.
29. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens MR. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;149:3-9.
30. Leal NF, Carrara HH, Vieira KF, Ferreira CH. Physiotherapy treatments for breast cancer-related lymphedema: a literature review. Rev Lat Am Enfermagem 2009;17:730-6.
31. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Concensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 2009;42:51-60.
32. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003140.
33. Ko DS, Lerner R, Klose G, Cosimi AB. Effective treatment of lymphedema of the extremities. Arch Surg 1998;133:452-8.
34. Shamley DR, Barker K, Simonite V, Beardshaw A. Delayed versus immediate exercises following surgery for breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2005;90:263-71.
35. Lauridsen MC, Christiansen P, Hessov I. The effect of physiotherapy on shoulder function in patients surgically treated for breast cancer: a randomized study. Acta Oncol 2005;44:449-57.
36. Pyke C. Massage: a helping hand for people with chronic oedema and lymphoedema. Br J Community Nurs 2010;15: S28-30.
37. Koul R, Dufan T, Russell C, Guenther W, Nugent Z, Sun X, et al. Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:841-6.
38. Moseley AL, Carati CJ, Piller NB. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. Ann Oncol 2007;18:639-46.
39. Dirican A, Andacoglu O, Johnson R, McGuire K, Mager L, Soran A. The short-term effects of low-level laser therapy in the management of breast-cancer-related lymphedema. Support Care Cancer 2011;19:685-90.

40. Chan DN, Lui LY, So WK. Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review. J Adv Nurs 2010;66:1902-14.
41. Suami H, Chang DW. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema. Plast Reconstr Surg 2010;126:1853-63.
42. Lee H, Lim Y, Yoo MS, Kim Y. Effects of a Nurse-Led Cognitive-Behavior Therapy on Fatigue and Quality of Life of Patients With Breast Cancer Undergoing Radiotherapy: An Exploratory Study. Cancer Nurs 2011.DOI: 10.1097/NCC.0b013e31820d1734.
43. Velthuis MJ, Agasi-Idenburg SC, Aufdemkampe G, Wittink HM. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22:208-21.
44. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. Acta Oncol 2011;50:187-93.
45. Cheville A. Cancer Rehabilitation. In: Braddom RL, (ed.) Physical Medicine and Rehabilitation. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.1390.
46. Walton L, Ommen K, Audisio RA. Breast reconstruction in elderly women breast cancer: A review. Cancer Treat Rev 2011.DOI:10.1016/j.ctrv.2011.02.001.
47. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. Breast Cancer Res 2011;13:205.
48. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:45-53.
49. Edwards BJ, Raisch DW, Shankaran V, McKoy JM, Gradishar W, Bunta AD, et al. Cancer therapy associated bone loss: implications for hip fractures in mid-life women with breast cancer. Clin Cancer Res 2011;17:560-8.
50. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al.: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005, 97:1262-71.
51. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008;26:1051-57.
52. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor associated bone loss. Ann Oncol 2008;19:1407-16.
53. Nogues X, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. Maturitas 2010;66:291-7.
54. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, Venizelos B, Dafni U, Xepapadakis G, et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. Breast Cancer Res 2010;12:R24.
55. Hines SL, Sloan JA, Atherton PJ, Perez EA, Dakhil SR, Johnson DB, et al. Zoledronic acid for treatment of osteopenia and osteoporosis in women with primary breast cancer undergoing adjuvant aromatase inhibitor therapy. Breast 2010;19:92-6.
56. Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, Bennett JA, Leo MC, Naik A, et al. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. Breast Cancer Res Treat 2011. DOI: 10.1007/s10549-011-1444-z.
57. Magliano M.Menopausal arthralgia: Fact or fiction. Maturitas 2010; 67:29-33.
58. Morales L, Pans S, Paridaens R, Westhovens R, Timmerman D, Verhaeghe J, et al.: Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. Breast Cancer Res Treat 2007;104:87-91.
59. Dizdar O, Ozcakar L, Malas FU, Harputluoglu H, Bulut N, Aksoy S, et al. Sonographic and electrodiagnostic evaluations in patients with aromatase inhibitor-related arthralgia. J Clin Oncol 2009;27:4955-60.
60. Laroche M, Borg S, Lassoued S, De Lafontan B, Roche H. Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjogren's syndrome. J Rheumatol 2007;34:2259-63.
61. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3877-83.
62. Moxley G. Rheumatic disorders and functional disability with aromatase inhibitor therapy. Clin Breast Cancer 2010;10:144-7.
63. Mao JJ, Bruner DW, Stricker C, Farrar JT, Xie SX, Bowman MA, et al. Feasibility trial of electroacupuncture for aromatase inhibitor—related arthralgia in breast cancer survivors. Integr Cancer Ther 2009;8:123-29.
64. Delgado-Sanz MC, García-Mendizábal MJ, Pollán M, Forjaz MJ, López-Abente G, Aragonés N, et al. Heath-related quality of life in Spanish breast cancer patients: a systematic review. Health Qual Life Outcomes 2011;9:3.
65. Lee ES, Lee MK, Kim SH, Ro JS, Kang HS, Kim SW, et al. Health-related quality of life in survivors with breast cancer 1 year after diagnosis compared with the general population: a prospective cohort study. Ann Surg 2011;253:101-8.
66. Klein D, Mercier M, Abeilard E, Puyraveau M, Danzon A, Dalstein V, et al. Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study. Breast Cancer Res Treat 2011. DOI: 10.1007/s10549-011-1408-3.
67. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Fieuws S, Lefevre J, et al. Physical activity levels after treatment for breast cancer: one-year follow-up. Breast Cancer Res Treat 2010;123:417-25.
68. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. Med Sci Sports Exerc 2009;41:483-9.
69. Herrero F, San Juan AF, Fleck SJ, Balmer J, Pérez M, Cañete S, et al. Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. Int J Sports Med 2006;27:573-80.
70. de Boer AG, Taskila T, Tamminga SJ, Frings-Dresen MH, Feuerstein M, Verbeek JH. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. Cochrane Database Syst Rev 2011;2:CD007569.
71. Tamminga SJ, de Boer AG, Verbeek JH, Taskila T, Frings-Dresen MH. Enhancing return-to-work in cancer patients, development of an intervention and design of a randomised controlled trial. BMC Cancer 2010;10:345.
72. Kyle RG, Culbard B, Evans J, Gray NM, Ayansina D, Hubbard G. Vocational rehabilitation services for patients with cancer: design of a feasibility study incorporating a pilot randomised controlled trial among women with breast cancer following surgery. Trials 2011;12:89.

Kısım XXI

Meme Kanseri Tedavisinde Mediko-Legal Sorunlar ve Onam Formları

Bölüm 72
Meme Kanseri Tanı ve Tedavisinde Mediko-Legal Sorunlar

Bölüm 72 Meme Hastalıkları'nın Tanı ve Tedavisinde Mediko-Legal Sorunlar

Dr. Semih Baskan

Meme kanseri yaygın bir hastalıktır. Birçok ülkenin sağlık sisteminde, kanserin erken yakalanmasının benimsenmesi, öğretilmesi ve iyi sonuçlar vereceğinin garanti edilmesi şarttır. Meme kanseri tanısının duygusal yönünün olması ve kadınların imajlarını her yaşta etkileyebilmesi son derece önemlidir. Toplumun çoğunluğunun meme kanseri risk faktörlerini bilmemesi ve tanının onlar için her zaman aşırı endişe verici bir duruma neden olması bilinen bir gerçektir. Günümüzde genel olarak kitleyi ilk palpe eden hastanın bilinçli hale gelmesi hedeflenmelidir. Yapılan çalışmalar 50 yaş üstü kadınlarda mamografi taramasının meme kanseri mortalitesini %25-30 azalttığını gösterir. Mamografiye bağlı faydanın önemi genç kadınlarda daha az ortaya çıkar.[1]

Malpraktis, Latince "Male" ve "Prakxis" kelimelerinden türemiş olup, "kötü, hatalı uygulama" anlamındadır. Uygulamada; bir meslek mensubunun, mesleğini uyguladığı esnada ortaya çıkan hatalı, kusurlu hareketler olarak kullanılır. "Tıbbi Malpraktis" kavramı ise; tıp mesleği mensuplarının aynı şekildeki hareketleri sonucu ortaya çıkar. Dünya Tabipler Birliği malpraktisi; "Hekimin tedavi sırasında standart güncel uygulamayı yapmaması, beceri eksikliği veya hastaya tedavi vermemesi ile oluşan zarar" şeklinde tanımlamaktadır.

Cerrahi ve tıbbi uygulamalara bağlı mediko-legal sorunlar her geçen gün daha sık karşımıza çıkmaktadır. Tüm dünyada hızla yayılmakta olan "malpraktis" kavramı bir çok ülkede hekimler üzerinde bir baskı oluşturmuştur. Bu baskının hekimlerin mesleklerini uygularken daha seçici olmalarına ve daha az riskli bir yaklaşım tarzını seçmelerine neden olduğu bilinmektedir. "Dava Krizi" 1970'li yıllarda A.B.D.'de başlayıp azalmayan bir hızla devam etmektedir. Uzmanlar ve diğer sağlık profesyonelleri bu krizi önlemek veya azaltmak için eğitim çalışmaları ve risk yönetimi stratejileri oluşturmaktadırlar.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tıbbi malpraktis sistemi, hekimlerin görüntüleme, zamanında teşhis ve sonuç verici tedavi uygulamalarını zorunlu kılmaktadır. Meme kanserinin erken teşhis ve tedavisi, hastaların hayatta kalma şanslarını büyük oranda arttıracaktır. Teşhiste gecikme genelde hastanın kanserinin yakın ve uzak metastazlar yaparak hayatta kalma şansını %80-90' lardan %10' un altına düşürecektir. Görüntüleme, tanı, tedavi ve hastaları bilgilendirmedeki gecikmeler A.B.D.'deki tıbbi malpraktis olgularının esas nedenidir.

Avrupa Birliği'nde yasal mevzuat açısından konuya bakıldığında öncelikle vurgulanması gereken husus, malpraktis (hatalı tıbbi uygulama) ile ilgili Avrupa Birliği genelinde tüm üye ülkeleri bağlayan özel bir düzenleme bulunmamasıdır. Avrupa Birliği'nde hatalı tıbbi uygulama ya da bunun sonucunda verilebilecek cezalara ilişkin, tüm üye ülkelerce benimsenmesi gereken doğrudan bir düzenleme olmaması nedeniyle, bu hususla ilgili mevzuat çıkarma ulusal hükümetlerin yetkisine bırakılmıştır.

Çağdaş dünyada hekimin muayenehane ve hastane notları çok büyük önem taşır. Mahkeme ve bilirkişi gerçekten ne olduğunu belirlemek için yazılı kayıtlara mutlaka bakacaktır. Hekimin sorumluluğunun oluşmasını en aza indirmek için; notlarını mutlaka ayrıntılı tutmalı, hastanın kararı alınırken, hasta ve hastanın orada bulunan aile fertleriyle sorunlar ve alternatifleri konuşulmalıdır. Hekimin notları, hemşirenin raporları, hastanenin tutanakları, idare kayıtları ve birçok diğer yazılı kayıtlar, mahkemede, öncelikli deliller olarak değerlendirilir.[2,3]

Bilgi Sağlamada Başarısızlık

Hastanın kişisel hikâyesini almak, dolayısıyla "meme kanseri riskini" ortaya çıkarmak hekimin aslî görevidir. Hekim kadının normal (genel) popülasyona nazaran yüksek oranda meme kanseri geçirmiş yüksek risk grubuna ait olup olmadığını sorgulamalıdır. Diğer yandan ailesinde kolon, over veya meme kanseri olup olmadığı araştırılır.

Bu işlemler yapılmadığında veya eksik yapıldığında mahkeme hekimi hastaya zarar vermekten sorumlu tutabilir.

Mahkeme, hastanın semptomları, hikâyesi, teşhis basamakları ve tedavi ile ilgili bireysel ifadeleri de dikkate alır. Mahkeme, tıbbi ihmalkârlık olup olmadığına karar verirken, tıbbi kayıtlar üzerine iyice düşünür. Kurallara uygun mesleki aktivitesinin kapsamında bir kişinin sağladığı tüm raporlar, veriler, tanılar, kayıtlar, bilgiler ve bu bilgi kaynakları veya bilgilerin toplanma süreci güvensizlik telkin etmedikleri sürece mahkemede kullanılabilir.[1,2,3]

Meme Kanserini Görüntülemede Başarısızlık

Geçtiğimiz son 30 yılda meme kanserinden kurtulan kadınların sayısında belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bu artışın arkasındaki gerçek meme kanserini görüntülemede ve erken evrelerde belirlemede daha iyi teknolojinin kullanılabilir olmasıdır. Eğer hekim hastasında meme kanserini I. evrede yakalarsa, hastalığın yakın ve uzak metastazlar yapmadan tedavi edilme şansı yüksektir.

Hekimin meme kanserini erken teşhis etme zorunluluğu vardır. Bu nedenle de yüksek riskli kadınların erken yaşlarda ve uygun aralıklarla görüntülenmeleri gerekir. Aksi halde hekim için bir sorumluluk doğacaktır.

Hukuki görüş hekimin potansiyel meme kanserli hastaların mağduriyetlerini önlemek için görüntülemede yeterli kabul edilen bakım standartlarını sağlamasını şart koşar. Bakım standartları konusunda ulusal ve uluslararası kılavuzlar ve bu alanda alınan hukuki görüşler önem taşır.

Mamogramlar malpraktis davalarında radyologlar tarafından incelenerek önemli deliller grubunu oluşturmaktadır. Suçlama, bildirme ve yorumlama olarak iki ana bölüme ayrılabilir. Bildirme hataları kuşku uyandıran bulguların raporlanması sırasındaki hatalar sonucu gelişebilir. Yorumlama hataları ise daha kompleks ve hekimin bireysel eksikliği ile ilgilidir.

Tarama mamografisi 40 yaş ve üzeri asemptomatik olgularda yapılmalıdır. Ancak yüksek risk grubunda daha erken yaşta başlanabilir. Meme kanseri için genetik mutasyon var ise ailesinde görülme yaşından 10 yıl önce taramaya başlanmalıdır. Bu yaşta mamografinin duyarlılığı düşük olup yapılan ek USG inceleme duyarlılığı arttırmaktadır. Klinik meme muayenesi önemli olup MRG yüksek risk grubunda duyarlılığı arttırmaktadır.

Meme kanserinde tarama deyince düzenli mamografi kontrollerinin yeterli olacağı düşünülmemelidir. Fizik muayene bakım standartlarının olmazsa olmaz parçasıdır. Fizik muayene negatif ise, birçok otorite 50-69 yaş arası yıllık mamgrafinin yeterli olduğu görüşündedir. Mamografi taraması aynı zamanda bir risk durumunun belirlenmesini sağlar.

Meme hastalıklarının başlangıç noktası fizik muayene olmalıdır. Bu durumlarda mamografiye ek olarak radyolojik görüntülemeler de yapılmalıdır. Mamografi incelemesi tek başına yapılacak bir prosedür olmamalıdır. Tarama sırasında her iki meme için standart olarak birisi mediolateral oblik (MLO), diğeri kraniokaudal (CC) olmak üzere ikişer planda film çekilmelidir. Gereken olgularda ilave görüntüler alınmalıdır. Yorumlamada çift yorumlayıcı ve bilgisayar destekli tanı (CAD) tetkikin duyarlılığını arttırmaktadır.

Sıklık: Tarama mamografisi asemptomatik 40 yaş üzeri olgularda 1-2 yılda bir yapılmalıdır. 50 yaşından büyük kadınlarda yılda bir tarama mamografisi yapılmalıdır. 50 yaş üzeri yıllık mamografi taraması mortalite oranlarını azaltmaktadır. Anlamlı aile hikayesi olan, histolojik risk faktörleri bulunan ve meme kanseri hikayesi olan genç bayanlarda yıllık takip yapılmalıdır.[4]

Günümüz standartlarına göre hekimin meme kanserini erken teşhis etme zorunluluğu vardır. Bakım standartları hekimlerin yüksek meme kanseri riski taşıyan kadınları erken yaşta ve uygun aralıklarla görüntülemelerini gerektirir. Aksi halde hekim için bir sorumluluk doğacaktır. Eğer yeni bir bakım standardı ortaya çıkmış olursa, hekim buna uygun görüntüleme aygıtlarını kullanmak ve yeni tedavi yöntemlerini takip etmek zorundadır. Hekimin mamografi tarama programına uyması, şüpheli bir klinik durum tespit ettiğinde kontrol sıklığını arttırması veya gereken ek incelemeleri istemesi gerekmektedir. Böylece erken evrede tespit edilip tedavi edilerek bir meme kanseri olgusu atlanmamış olur ve sorumluluk ortadan kaldırılmış olur.[4]

Mamogramları Yanlış Okuma

Mamogramların yanlış yorumlanması, meme kanseri hastalarında teşhis hatalarının bir alt türüdür. Meme dokusunun yüksek yoğunluğundan ötürü mamogramları okumada zorluk çekilebilir. Genç kadınların meme dokusu kısmen yoğun olma eğilimindedir ve bu yüzden mamogramlar bu kadınlarda daha az güvenilirdir. Diğer yandan postmenapozal kadınların memeleri düşük yoğunluktadır ve şüpheli meme kitlesini teşhis etmede daha güvenilirdir.

Hatalı yorumlamanın yüksek sıklıkta olması radyologlar tarafından şu nedenlere bağlanmaktadır.

- Özelliklede 40 yaş altı kadınlarda kompleks ve spesifik olmayan bulguların yorumlanması doğal olarak zor olmaktadır.
- Tecrübeli radyologlar arasında bile saptama duyarlılığında fark olması.
- Ayırıca tanı için cerrahi dışı altın standart başka bir alternatifin olmaması.
- Negatif biyopsiye (işgücü kaybı, maddi kayıp, morbidite) neden olan yanlış pozitif sonuç bildirmeyle daha ciddi olarak yanlış negatif sonuç bildirmeyi dengelemenin zorluğu.[1,5]

Şu anki mamogramların kanser saptama duyarlılığı yaklaşık olarak %80, yani beş kanserden biri mamogram-

da görülmemektedir. Çünkü radyolojik olarak görünmeyen bir kitle olabilir (yanlış negatif) veya radyolog yanlışlıkla benign olarak yorumlayabilir ya da kitle benign görünüyordur fakat malign sonuçlanabilir.

Hastalar, meme kanseri teşhisinde doktorun mamogramı yanlış okumasının neden olduğu belirgin bir teşhis gecikmesi ile dava açmış olduğunda, hasta metastaza maruz kalmıştır veya kalacaktır. Meme kanseri sorumluluk davalarında hastalar, genellikle kanserlerinin "Metastaz yaptığını," bu yüzden kurtarılma şanslarının azaldığını iddia ederler.[2] Kanser, uzak bölgelere metastaz yapmadan (IV. aşamaya ilerlemesinden önce) hekim, "şifa verme amaçlı" yani meme kanseri hastasını objektif şifa için tedavi eder. Meme kanseri için mamogramın net bir şekilde negatif olmadığında mümkün olan tüm tanı araçlarının kullanılması önemlidir. Bakım standartları, tıp doktorunun mamogram kesin olmadığında, meme kanserini ortaya çıkarmak için tüm erişilebilir, diğer tanı araçlarının kullanılmasını gerektirir.

Hastalar, hekimlerin mamogramı okurken ihmalkar davrandıklarını, teşhis edemediklerini ve bu yüzden onları şifa fırsatından mahrum ettiklerini ileri sürerler. Bu davaların çoğu, hekimlerin mamogram görüntülerini yanlış okumalarını içerir. Bakım standardı, kadının yaşına ve kişisel hikâyesine göre belli aralıklarla mamogram gerektirir. Hekimlerin bu mamogramları okumada bakım standartlarını çiğnemesi sorumluluk doğurabilir.

Hasta, hekimin mamogramı yanlış okumasının yanında pozitif sonuç bulmasına rağmen gerekli prosedürü uygulamada hatalı olduğu iddialarında bulunabilir. Bu davalarda hekim, lumpektomi, radikal mastektomi gibi cerrahi istemden önce doku biyopsisi veya iğne aspirasyonu ile teşhisi doğrulamadığı için bakım standartlarını çiğnemiş olabilir.

İhmalkâr mamogram okuması, davacının lehine önemli bir tazminat kazandırır. Tipik olarak yanlış mamogram okunması sonucu, kurtarılma şansında azalma olur. Bu durumda mahkeme hastanın kurtarılması için "şansının kaybı" duygusal acı ve bu acıya dayanan ıstırap, konservatif cerrahi "şansının kaybı" hasarlarını temin etmeye izin verir. Meme kanserinin doğasında vurgulanması gereken değer-çabuk yayılan ve kuvvette düşüren metastaz potansiyeli olması-hastanın durumunu zamanında ve etkili teşhis edebilmesi için tedavi eden hekimlere ve özellikle radyologlara mamogram okumasında katı görevler yükler.

Gelişen ve yaygınlaşan bir teknik olan bilgisayar destekli tarama ile ise yorumlama hatalarının azalması beklenmektedir. Mamogramlar normal olarak çekildikten sonra bilgisayar sistemine yüklenir ve olası farklılıklar (küme mikrokalsifikasyon alanları, kitle veya yapısal distorsiyon alanları) analiz edilir. Radyolog önce filmleri değerlendirir, sonrasında klinik bulgular ve digitalize edilmiş görüntüler eşliğinde raporunu tamamlar. Bilgisayar destekli mamogramlar ile kitlelerin saptanma oranı artmıştır, bu sistem yaygınlaştıkça dava oranı da azalacaktır.[1,4,5]

Hekim ele gelen bir kitleden şüphe ettiğinde mamografi ister. Bazen mamografide bu ele gelen kitle tespit edilemeyebilir. Negatif mammogram hastanın memesindeki kitlenin malign olmadığının kanıtı değildir.

Mamografi meme kitlesini tamamen atlayabilir. Mammografinin yüksek yalancı (-) ve hata oranlarından dolayı hastayı muayenesinde eline kitle gelen ve mamografisi negatif gelen hastalarda hekim MRG isteyebilir. MRG mamografinin görülmeyen ve hatta palpasyonla tespit edilemeyen küçük tümörleri saptamada yardımcı olabilir. Hastaların mamografilerini doğru okuyamama teşhis hatalarında sık rastlanan bir türdür. Meme dokusu yoğunluğu fazla ise mamografi olumsuz sonuç verebilir. Genç kadınlarda meme dokusu yüksek yoğunlukta olduğundan mamografi bu hastalarda daha az güvenilirdir. Buna karşılık postmenapozal kadınlarda ise memeler düşük yoğunlukta olduğundan dolayı mamografi bunlarda daha güvenilir bir yöntemdir.[4]

Kadın hastalar meme kanseri olgusunun teşhisinde hekimin mamografiyi yanlış yorumlaması sonucu teşhiste ve tedavide gecikme olduğu ve metastazların oluştuğu varsayımı ile dava açabilir.[1,5]

Mamografinin okunmasında hataya düşülmesi, bir başka radyologdan konsültasyon alınmaması, hastanın lehine önemli bir tazminat hakkı kazanmasına neden olabilir.

Meme Görüntülemesinde Ultrasonografi

USG ise seçilmiş hastalarda mamografiye ek olarak kullanıldığında yararlı bir görüntüleme yöntemidir, ancak tarama amacıyla etkinliği gösterilememiştir. Ultrasonografi, mamografiyi yorumlayan hekim tarafından bir veya iki memenin taranması yerine mamografik olarak şüpheli alanın ve/veya palpe edilen alanın incelenmesi amacıyla yapılmalıdır. İnceleme sırasında mamografilerle korelasyon kurulmalıdır. Ultrasonografi tek başına mikrokalsifikasyonları saptayamaz, küçük solid kitleleri göstermede duyarlılığı düşüktür.

Çoğunluğu palpable olan meme kanserlerinde yapılan çalışmalarda ultrasonografinin ortalama %20.7 oranında negatif sonuçlar verdiği ortaya konmuştur. Mamografilerle saptanan ele gelmeyen meme kanserlerinin önemli bir kısmını göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca benign solid nodüller nedeniyle yanlış pozitifliği de yüksektir. Dens memeli, semptomu olmayan kadınlarda ultrasonografi ile saptanan solid kitlelerin malignite oranının düşük olması nedeniyle ultrasonografi tarama yöntemi olarak kullanılmamaktadır.

Meme ultrasonografi endikasyonları:

1. Kist-solid ayrımının yapılması.

2. Dens meme paterni nedeniyle mamografide görülmeyen palpe edilen kitlelerin araştırılması.
3. Yerleşim nedeniyle mamografide görülmeyen kitlelerin değerlendirilmesi.
4. Genç hastalarda, gebe veya laktasyonda olan hastalarda palpe edilen kitlelerin araştırılması.
5. Apse tanısı.
6. Girişimsel yöntemlere kılavuz olarak sıralanabilir.

Biyopsi Uygulamada ve Patolojik-Sitolojik Tanı Koymada Başarısızlık

Teşhisteki bir başka genel başarısızlık da hekimlerin biyopsi istemindeki hatalarıdır. Bakım standartları, hekimlerin memede şüpheli kitle fark ettiklerinde negatif mamografi sonucuna rağmen biyopsi istemelerini gerektirir. Aynı zamanda yasalar "hekim kitleyi palpasyonla fark etmese de hasta kitleyi palpe edebildiğini iddia ediyorsa, hekim mamografi, ultrason gibi tanı araçlarını kullanmalı ve biyopsi istenmelidir." der. Bazı durumlarda kadınların, hekimlerin palpasyonla tespit edemediği kitleyi palpe edebildiği veya hissedebildiği kaynaklara geçmiştir.

İğne Aspirasyonunun İhmalkar Uygulanması

Hekimler, genellikle memedeki şüpheli kitleden veya lezyondan patolojik çalışmalar için iğne aspirasyonu yaparlar. Bu işlem, biyopsiden daha ucuzdur ve daha az ağrılıdır. Tipik olarak mamogramda şüpheli bir kitle tespit edildikten sonra uygulanır. Palpasyon ve mamografi gibi iğne aspirasyonu da meme kanserinin pozitif teşhisi için uygulanabilir, ama malign patolojiyi ortaya çıkarmada yetersiz olabilir. Bilindiği gibi ince iğne aspirasyonu sonucunun yalancı negatif gelme ihtimali vardır. Bu negatif sonuca dayanarak doku biyopsisini ihmal etmesi olası bir kanser tanısının gecikmesine neden olabilir. Benzer olarak fizik muayene ve mamografi bulguları desteklese de, yalancı pozitif sonuçlanma ihtimali olan iğne aspirasyonuna güvenilerek, hastaya cerrahi müdahale yapılması, daha sonra patoloji raporunun benign gelmesi durumunda sorumluluğa neden olacaktır. Özet olarak; iğne aspirasyonu kullanışlı bir tanı aracıdır, tipik olarak mamogramdan sonra uygulanır, meme kanserinin kesin teşhisini koyabilmek için bunu doku biyopsisi işlemi takip etmelidir.

İğne aspirasyonu basit bir teknikse de; yetenekli ve usta bir şekilde uygulanmalıdır. Hekim, iğne aspirasyonunda ihmalkar davrandığında yükümlülük ortaya çıkar. Örnek olarak, hatanın bariz olarak görüldüğü, memesinde iğne bırakılan bir hasta genel kanun kuralı olarak savunmadaki cerrahı sorumlu tutabilir.

Vücutta yabancı cisim unutulması gibi belirgin ihmalkar bir hareket (örn. Mastektomide yanlış memenin alınması, memenin yanlış bölgesinde analiz için doku alınması) sebebiyle değildir zaten olayın kendi görünümü hekimin ihmalkar davranışı ile davacının zararına olduğunu ispat eder.

Mahkemeler, patolojik testler için kadının meme dokusundan cerrahi olarak örnek alınmasını gerektiren en iyi invaziv meme kanseri tanı prosedürünün biyopsi olduğunun anlamışlardır.[2]

İğne aspirasyonu gibi diğer tanı araçlarının sonuç vericiliği ispatlanmış olsa da bunlar şüpheli bir meme kitlesi varlığı ile karşı karşıya kalındığında kanserin varlığını kesin ortaya koymada kullanılmamalıdır. Çoğunlukla mamogram ve iğne aspirasyonu gibi araçlar, hastanın meme kanserini kanıtlamak için kullanılır. Meme kanserinin olmadığını kanıtlamak için kullanılmamalıdır. Hekim ne zaman memede kitle palpe ederse ve negatif veya net olmayan mamogram okursa, bakım standartlarına göre mutlaka biyopsi isteminde bulunmalıdır.

Biyopsi işlemi günümüzde hala en geçerli yöntem olmaya devam etmektedir. Hastayı muayene ettiğinde eline bir kitle geliyorsa veya hasta bunu teyit ediyorsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Bu biyopsinin en önemli koşulu deneyimli ellerde gerçekleştirilmesidir.

Meme biyopsisi çok farklı yöntemlerle gerçekleştirilebilir. İnsizyonel, eksizyonel, trucut, stereotaksik biyopsileri saymamız mümkündür. Bugün sıklıkla uygulanan İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi de deneyim gerektirir. İİAB'sinin (-) gelmesine rağmen daha sonra kitlenin malign olarak tanımlanması veya tam tersi olarak İİAB'sinin (+) gelmesi üzerine hastaya mastektomi yapılması ve sonucun benign olarak gelmesi hekime sorumluluk getirir.

Meme Kanserinin Mikroskopik Tanısındaki Hatalar

Meme İnce İğne Aspirasyonu

Yanlış negatif İİA sonucu genellikle örnekleme hatası olarak raporlanır. Bu da davada sorumluluk lehine etken olabilir. Bu vakaların birçoğunda patoloji sonucu dağınık smear hücrelerinden oluşan fibrokistik değişiklik veya negatif olarak raporlanmaktadır. Bununla beraber meme iğne aspirasyonunun örneği tanımlamadaki yeterliliği tartışmalıdır. Ama hekimin bu prosedürü, uygun smear hazırlama yöntemlerini bilerek uygulaması önemlidir. Bu sebepten dolayı iğne aspirasyonu uygulaması çok güvenilir bir yöntem değildir. Negatif sonuca fazla güvenilmemelidir. Patolog da yaymada yetersiz sayıda hücre görürse yorumlaması güç olacaktır. Bu durum hekim ve hasta için tedavi planlaması, takip aşamalarında aksaklıklara neden olabilmektedir.

Bu nedenle bazı klinikler kesin tanı için İİA tekrarı, eksizyonel biyopsi veya iğne biyopsisine başvurmaktadır.

Üçlü Test Stratejisi

Her İİA raporunda bu testin %3-5 yanlış negatif, %0.5-2 yanlış pozitif olabileceği klinisyene belirtilmelidir.

Mamografi ultrasonografi bulguları, meme muayenesi, İİA ve gerekirse doku biyopisisini içeren üçlü test stratejisiyle bu hataların sonuçları minimize edilebilir.

Uygun olduğunda patolog mamografi, ultrason bulgularını incelemeli, klinisyenle bulguları tartışmalı ve öyle İİA raporunu tamamlamalıdır. Eğer üçlü testte uyuşmazlık varsa patolog bunu belirtmeli ve doku biyopsisi önermelidir. Bu strateji birçok davada sorumluluğu engelleyecektir. Yani klinisyen radyolog ve patolog arasındaki iletişim önemli rol oynamaktadır.

Yanlış pozitif İİA sonucu açılan davalar genellikle yorumlama hatası nedeniyle olmaktadır. En sık olarak İİA raporlarında karsinom olarak yorumlanan preparat sonradan fibroadenom olarak gelmektedir. Bu durumda meme korunmamışsa gereksiz mastektomi veya aksiler diseksiyon yapılmışsa sorumluluk gelişecektir. Her durumda üçlü test stratejisi uygulanırsa davalar önlenecektir.[1]

Doku Biyopsisi

Bazı meme biyopsisi davaları düşük gradeli duktal karsinoma insitu (DCİS) ile ductal gelişimli lobüler karsinoma in situ (LCİS) arasındaki farklılıkları içermektedir, patoloğun da bu ayrımı yapması güç olabilmektedir, bazen subjektif kalınabilir. Bu nedenle ek olarak immünohistokimyasal çalışmalar yapılarak bu ayrımda objektif olunmaya çalışılmaktadır. Nadiren bazı davalar ise atipik duktal hiperplazinin DCİS'dan faklılıklarını içermektedir. Bu sürpriz değildir çünkü duktal proliferatif lezyonların yorumlanmasındaki zorluklar ve farklılıklar uzmanlar tarafından belirtilmiştir. Bu iki durumun her birinde de yanlış tanı hastanın zarar görmesine neden olabilir.

DCİS, cerrahi olarak tedavi edilen ve negatif sınırların görülmesi gereken bazen RT veya mastektomi gerektirebilen premalign bir lezyondur. Buna karşılık LCİS ve atipik duktal hiperplazi (ADH) varlığı her iki meme için artmış riski gösteren markırlar olarak kabul edilmektedir. DCİS, LCİS ve ADH tanısını koyarken bu farklılıkları akılda tutmak gerekir.

Bazı klinikler ve bazı cerrahlar DCİS, LCİS, ADH ve atipik lobüler hiperplazi (ALH) terimlerini tam olarak anlamayabilirler. Bu nedenle patoloji raporu bu terimlerin klinik önemi ile ilgili; DCİS premalign bir lezyondur ve biyopsi yapılan meme risk altındadır kaydını belirtmelidir. LCİS ve atipik hiperplazi her iki meme için de önemli göstergelerdir gibi açıklamalar içermelidir. Bu terimler iletişim sorunlarını ve uygunsuz tedavi yaklaşımını önlemek için patoloji raporlarında olabildiğince açıklanmalıdır.

Yine sigorta kurumunun çalışmasında, tüm meme biyopsisi davalarının %19'u, palpe edilebilen meme kitlesinin core needle biyopsisi veya mamografide saptanan ve palpe edilemeyen kitlenin sterotaksik iğne işaretli biyopsisini içermekteydi.[1]

Bu davaları incelerken ortaya çıkan bazı tanı hataları.

1. İnvaziv duktal ca iken DCİS, sklerozan adenozis, florid adenozis hatalı tanısı konulması.
2. Düşük gradeli DCİS içeren ductusların yanlışlıkla LCİS olarak tanımlanması.
3. Lobüler karsinomun küçük, kolayca gözden kaçabilen odaklarını tanımada yerersizlik olarak sıralanabilir.

Meme lezyonlarının iğne biyopsilerini yorumlarken ayrıcı tanı olasılıkları dikkatle ele alınmalıdır. Eğer bir şüphe varsa ayrıcı tanı yapılamıyorsa eksizyonel biyopsi önerilmelidir.

Eğer iğne biyopsisi sonucunda karsinoma insitu tanısı gelmişse eksizyonel biyopsi gerçekleştirilmelidir, çünkü bu invaziv karsinom varlığını dışlayamaz. Eksizyonel biyopsi, iğne biyopsisi sonucunda ADH geldiğinde de önerilmelidir, çünkü buna DCIS veya invaziv ductal ca eşlik edebilir.[1,6]

Biyopsiler konusunda son not olarak, biyopsi istendiğinde biyopsi bir an önce yetenekli ve ustaca yapılmalıdır. Bir hata, mesela sağlam dokudan biyopsi teşhis atlanması ile sonuçlanabilir. Elbette hekim ve hasta kitleyi palpe edemediğinde ve sonraki mamogram malignite delilini (kalsifikasyon vb.) açığa vurmuyorsa, hekim iğne aspirasyonu veya meme biyopsisi yapmaya mecbur değildir. Kitlenin nerede lokalize olduğuna dair bir belirti olmadığında, bu teknikler de her zaman etkili olmayacaktır. Meme kanserinde palpasyon veya mamogramla delil elde edilemediğinde, daha sonraki muayenelerde kanser bulunsa bile hekim açısından bir sorumluluk olmayabilir. Bu tip örneklerde mahkemeler, hekimin yapabileceğini yaptığı ve teşhis tekniklerinin başarısızlığı ve teknolojinin bağlayıcı sonuçlarından sorumlu tutulamamalarını öngörür. Bu tarz hekimin "yetenekli ve ustaca" uygulama yaptığı örneklerde hekim açısından bir sorumluluk yoktur. Sorumluluk yükleyici bir durum için hekim, net bir şekilde bakım standartlarından ayrılmalı ve hastanın zarar görmesine sebep olmalıdır.

Meme Kanseri Tanısında Başarısızlık

Hekimler, hastalarında meme kanseri görüntüleme ve teşhisinde bakım standartlarına uymalıdırlar. Hekimin kesin tanı koyabilmesinde artık bir dizi tanı aracı mevcuttur: kişisel hikaye, meme fizik muayenesi, mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, iğne aspirasyonları ve biyopsiler. Bakım standartları hekimin bu araçları kesin tanı sağlamada kullanmasını gerektirmektedir. Hekimin hastanın durumu hakkında yeterli bilgi sağlamadaki başarısızlığı bir sorumluluk doğurabilir.

Potansiyel meme kanseri mağdurlarını teşhis etmede, bakım standartları ayrıntılı bir dizi tanıya yönelmeyi gerektirir. Tıbbi hikaye alındıktan sonra hekim genellikle memelerin görsel muayenesini yapar, kitlelerine, asimetrilerine, deri veya renk değişikliklerine, çekilmelerine bakar. Sonra hekim şüpheli bir kitle araştırmak için palpas-

yona geçer. Şüpheli bir kitle tespit edildiğinde, bakım standartları hekime kesin tanı sağlamak için ek araçlar kullanmasını gerektirir.

Tipik olarak hekimler şüpheli bir kitle bulduklarında mamogram isterler. Önceki mamogramın da değerlendirildiği yeni mamogramın hata oranı daha düşük olacaktır. Negatif mamogram, hastanın meme kitlesinin malign olmadığının kesin kanıtı değildir. Mamogram meme kitlesini tamamen atlayabilir. Mamogramların yüksek yalancı negatiflik ve hata oranlarından dolayı bakım standartları, palpasyonla bir kitle bulan ve mamogram istemi negatif sonuçlanan hastalarda, hekimlerin ek tanı araçları kullanmasını gerektirir. Bazı tıp doktorları artık teşhis araçlarına Magnetik Rezonans Görüntü (MRG)'yi eklemektedirler. MRG, malign aksiler lenf nodülü olan fakat mamografide ve palpasyonda tespit edilemeyen küçük primer meme tümörlerini saptamada yardımcı olabilir. Bu prosedür meme kanserini genetik olarak taşıyan ve mamogramları istenen sonucu vermeyen yoğun memeli kadınlardaki gibi yüksek meme kanseri riski taşıyan hastalar için de düşünülmelidir. MRG'nin tarama aracı olarak faydası araştırılmaktadır ama BRCA gen mutasyonlu hastaların erken teşhisinde umut vermektedir. MRG'nin invaziv kanserde duyarlılığı %90'dan fazladır. Fakat DCİS'da bu oran %60'ın altındadır. MRG'nin spesivitesi ise orta düzeydedir.

Negatif mamogram sonrasındaki hekim sonogram ve/veya iğne aspirasyonunu memenin doğal kitlesini belirlemek için kullanır. Süt gibi sıvı; benign süt kanallarını işaret edebilir. Bulanık sıvı fibrokistik hastalığa bağlı olabilir. İğne aspirasyonu patolojik tanı vermesi nedeniyle mamogramdan sonraki tanı aşaması olmalıdır ve daha güvenilirdir.

Hekimin en çok güvenebileceği tanı aracı hala doku biyopsisidir. Belli durumlarda en kesin tanı aracının bu olmasından dolayı, bakım standardı invaziv prosedürü gerektirir. Meme kitlesinin malign ya da benign olması konusunda mamogram, sonografi, MRG ve iğne aspirasyonu, meme kitlesinin doğal patolojisini aydınlatmada başarısız olduğunda, bakım standardı hekimin meme biyopsisi gerçekleştirmesini gerektirir. Biyopsilerin sakıncaları olabileceği gibi, meme kanserini erken tedavi edebilir aşamada yakalamanın tek yolu olabilir. İğne aspirasyonu veya biyopsi isteminde hatalar, test sonuçlarını yanlış yorumlama veya yanlış test istemi, tıbbi malpraktis iddiasını ortaya çıkarabilir.[1,2,6]

Meme kanserinde başarılı tedavinin anahtarı, erken teşhistir. Bakım standartları hekimin, meme kanserinin mümkün olan en erken evrede kesin tanısını koymak için çeşitli tanı araçlarını kullanmasını gerektirir. Aksi halde hastanın yaşam beklentilerinin kısalması sorumluluğun doğmasına neden olabilir.

Hekimlerin bakım standartlarının gerektirdiği tüm tanı araçlarını kullanmasına rağmen hastalığın seyri kötü sonuçlanması durumunda, mahkeme tıp doktorlarının klinik hükümlerine dayanarak, hekim tarafında bir sorumluluk bulmayacaktır.

Hekimlerin, normal teşhis tekniklerini uyguladıktan sonra, alternatifleri uygulamada başarısız olduklarında sorumlu tutulmamaları henüz kabul edilmiş bir prosedür olsa da mahkemeler tarafından defalarca uygulanmış ve dolaylı olarak kurallaştırılmıştır.

Mümkün olan en erken safhada meme kanserini teşhis etmek, mahkemelerin hekimlere yüklediği bakım standardı kuralıdır. Örnek olarak, hastanın "aydınlatılmış onam" vermesini sağlama konusu, tıbbi sorumluluğun içine işlenmiş bir alandır. Bakım standardı, belirgin ölçüde kuşku bulunduğunda, hastanın anlamlı, bilgili kara vermesi için test sonuçları ve tedavi seçeneklerinin tam olarak tartışılmasını gerektirir. Bir çok prosedür bunlara dayanan büyük riskler taşır. Bu risklerin birçoğu, hekim açısından sorumluluk yokken bile zararla sonuçlanabilir. Riskler kaçınılmaz olsa da hastanın bu riskleri kabul ettiğini farz etmektense bu riskleri hastayla tartışmak, hekimlik uygulamalarının önemli bir parçasıdır. Aydınlatılmış onam alımı temelde, hastanın kendi kendine karar vermesi ve eğer zarar olursa hekimi sorumluluktan korumak içindir (2). Bazı durumlarda hekim, hastayı daha iyi teşhis edebilecek ve daha iyi tedavi verebilecek hekimi "tavsiye görevini" yerine getirmelidir. Hekim, hastanın meme kanseri probleminde uzmanlık, bilgi veya anlamada yetersiz kalırsa, beklemeden hastayı bir uzmana yönlendirmelidir.

Genel Olarak Tanı Koymada Başarısızlık

Uzmanların tanısında en sık yaptıkları 3 tıbbi malpraktis nedenini incelediğimizde genel cerrahi, kadın hastalıkları/doğum ve radyoloji dallarında 1. sırayı meme kanserinin aldığı görülecektir. İç hastalıkları ve aile hekimliğinde de meme kanseri ilk 3 sıra içerisinde yer almaktadır. Bir başka deyişle yukarıda adı geçen 5 uzmanlık dalında meme kanseri olguları ilk 3 tıbbi malpraktis nedenleri arasında yer almaktadır. (Tablo 72-1).[7]

Tanıda Gecikme

Davaların çoğu tanı gecikmesi nedeniyle açılır. Fakat sorumluluğun oluşması için bakım standartlarının uygulanmadığının tanı gecikmesinde rol oynadığının ispatlanması gerekmektedir. Tanı da gecikme yeteri kadar uzunsa ve bu metastaza neden olmuşsa o zaman sorumluluk gelişecektir. Çünkü metastaz ile hastalığın gidişatı tedavi edilemez hal almış demektir. Tanıdaki gecikmeleri 3 fazda incelememiz mümkündür:

Faz I: Hastanın ilk semptomunun ortaya çıkışından ilk doktora başvurmasına kadar geçen süredir.

Ortalama gecikme 26-71 gün arasında değişmektedir. Gecikme daha çok etnik ve düşük sosyo-ekonomik grup-

Tablo 72-1: Uzmanların Tanıda En Sık Yaptıkları 3 Tıbbi Malpraktis Nedeni.

GENEL CERRAHİ
1. Meme Kanseri
2. Akut Appandisitis
3. Spinal Fraktürler

İÇ HASTALIKLARI
1. Akciğer Kanseri
2. Mykard İnfarktüsü
3. Meme Kanseri

RADYOLOJİ
1. Meme Kanseri
2. Akciğer Kanseri
3. Spinal Fraktürler

AİLE HEKİMLİĞİ
1. Myokard İnfarktüsü
2. Meme Kanseri
3. Akut Appandisitis

KADIN HASTALIKLARI/DOĞUM
1. Meme Kanseri
2. Ektopik Gebelik
3. Gebelik

larda olmaktadır. 8781 hastayı kapsayan 12 kritik çalışmanın toplamında yaklaşık 1/3 kadın hastada en az 3 ay olduğu bildirilmiştir.

Faz II: İlk konsültasyondan uzman doktora başvurmaya kadar geçen süredir.

%90 oranında 2 haftalık bir gecikme olduğu belirtilmektedir.

Faz III: Hastanedeki uzmana geliş ile tedavi başlaması arasındaki süredir. Bu süre hastanın sosyo-kültürel ve sosyo-ekonomik durumuna göre değişebilir.[8]

Tüm gecikme davalarındaki kritik değişken, iddia edilen gecikme süresinin ne kadar olduğudur. Davaların çoğunda gecikme süresi 6-24 ay arasında olmaktadır. Bu aralık, klinik olarak gecikmenin prognoz üzerinde etkisinin şüpheli olduğu bir aralık olarak değerlendirilmelidir.

Eğer davacı bu gecikme süresinin, prognozu olumsuz yönde etkilediğini ispatlayabilirse sorumluluk gelişebilir.

Meme kanserinde geç tanı konulmasının yaygın sebepleri;

- Hasta genç olduğundan şikayetlerin önemsenmemesi ve kanserin atlanabilmesi.
- Normal mamogram ve normal sonuçlanan iğne aspirasyonu raporuna hatalı olarak fazla güvenilmesi.
- Medikal hikayeye ve fizik muayeneye fazla dikkat edilmemesi.
- Nüks durumlarında tanıda yetersizlik, raporlama ve takipte medikal ve non medikal kişilerde yetersizlik.

Sık oluşan tanı hataları şu durumlarda meydana gelebilir;

- Başka bir hastalığın sistematik muayenesinde memede bariz bir tümör varken meme muayenesinin ihmal edilmesi, İİAB veya USG eşliği olmadığında core biyopsi işleminin ihmal edilmesi.
- Meme palpasyonu sırasında tümörün fark edilmesindeki yetersizlik.
- Fizik muayenede bir kitle saptandığında, sevk etme, biyopsi istemi ve eksizyon önermedeki yetersizlik.
- Meme başı akıntısına yaklaşımda, karsinom ve enfeksiyonun ayrımında yetersizlikler.

Tablo 72-2: 42 Eyalette 338 Jüri Dosyasında İlk 5'te Yer Alan Kanser Türleri.

Kanser Türleri	Olgu	%
Meme Kanseri	127	%37.57
Gastrointestinal	50	%14.79
Akciğer	49	%14.49
Baş/Boyun	33	%9.76
Kadın Üreme Organları	25	%7.39
TOPLAM	284	%84

Gecikmiş tanı nedeniyle mağdur duruma düşen ve dava açan hastalar genelde kitlesini kendi hisseden fakat negatif bir mamograma sahip olan genç hastalardır. Meme kanseri 30 yaş altı bayanlarda %1-3 oranındadır. Fibrokistik hastalığın da ana semptomları arasında kitle şikayeti vardır. Buna ağrı ve meme başı akıntısı şikayetleri de eşlik edebilir. Burada muayene ve görüntüleme yöntemleri ile kanser açısından şüpheli bir kitle veya mikrokalsifikasyon odağı saptanmışsa ileri tanı basamaklarına geçilmelidir. Hastanın genç olması dolayısıyla var olan kitlesinin fibrokistik duruma bağlanması kanser tanısının gecikmesine neden olabilir.[1]

1994 yılında A.B.D.'de 42 eyalette incelenen 338 jüri dosyasında ilk 5 kanser türü içerisinde meme kanserinin %37.57 oranı ve 127 olguyla 1. sırada yer aldığı görülecektir (Tablo 72-2).[9]

Ocak 1985-Aralık 2000 yılları arasında 16 yıllık dönemde A.B.D.'de Physician Insurers Association of America'nın yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada 11670 olgu incelenmiştir. Bu olguların içinde %28.87'lik bir oranda ve 3370 sayısı ile meme kanserleri 1. sıraya yerleşmiştir. Bu meme kanserli hastalarda ödenen ortalama tazminat tutarı 212.894 $ olarak belirlenmiştir.[10]

Tablo 72-3'teki veriler ile kıyasladığımızda en çok tazminat ödenen olguların 754.2 milyon $ ile beyin hasarlı prematüre bebekler olduğu görülecektir. Meme kanseri

Tablo 72-3: En Sık Rastlanan Malpraktis Hataları.

Hastalık	Hasta Sayısı	Olgu Başı Ortalama Bedeli
Meme Kanseri	3370 (28.87%)	212.894$
Beyin Hasarlı Prematüre Bebek	3308 (28.34%)	487.839$
Gebelik	2656 (22.75%)	159.922$
Akut Myokard İnfarktüsü	2336 (20.01%)	180.506$
TOPLAM	11670	

Tablo 72-4: 1985–2000 Yılları Arasında Yapılan Çalışma

Hastalık	Hasta Sayısı	Total Ödeme/Milyon $
Beyin Hasarlı Prematüre Bebek	3308	754.20$
Meme Kanseri	3370	295.80$
Akut Myokard İnfaktüsü	2336	155.90$
Gebelik	2657	122.40$

Tablo 72-5: Disiplinlere Göre Hataların Dağılımı ve Tazminatlar

Kadın Sağlığı Doktorları	Vaka Sayısı	$
Cerraha/ultrasona sevkte yetersizlik	24	6.3 milyon
Klinik muayenede yetersizlik	10	4.4 milyon
Tanısal mammograma yollamada yetersizlik	14	3.7 milyon
2-RADYOLOG		
Mammogramı yanlış okuma	10	2.3 milyon
Spot kompresyon/magnifikasyonda yetersizlik	15	7.0 milyon
3-CERRAHLAR		
Nonpalpabl kitleye biyopsi uygulamada yetersizlik	8	3.6 milyon
Ele gelen kitleye biyopside yetersizlik	8	2.8 milyon
Fiziki muayene, mammogram veya biyopsi sonucu değerlendirmesinde yetersizlik	7	2.4 milyon
TOPLAM	96	26.2

olguları ise 295. 8 milyon $ ile 2. sırada yer almıştır[10] (Tablo 72-4)

The Breast Journal'de 2001 yılında yayımlanan önemli bir çalışmada en sık tıbbi malpraktis yapılan dalların kadın doğum, radyoloji ve cerrahi olduğu görülmüştür. Verilerin değerlendirilmesinde en sık olgu grubunun kadın hastalıkları dalında olduğu (48 olgu) görülecektir. Radyologlar 25 olgu ile 2. sırada yer alırken, cerrahlar 23 olgu ile 3. sıraya yerleşmişlerdir[11] (Tablo 72-5).

Bu çalışmada tazminat ödenmeyen olguların sayısı 47 iken tazminat ödenen olguların sayısı ise 85 olarak bulunmuştur. Tazminat ödenen olguların değerlendirilmesinde 1. sırayı cerraha/ultrasona yollamada yetersizlik almaktadır. Biyopsi yaptırmaya yönlendirmede yetersizlik 2. sırada, mammogram istemede yetersizlik ise 3. sırada yer almaktadır (11), (Tablo 72-6).

1995 yılında A.B.D.'de yapılan kıyaslamalı bir çalışmada 5 yıl içinde değişik disiplinlerde meme kanseri tanısındaki gecikmelerde büyük farklılıklar olduğu ortaya konmuştur. En büyük fark radyoloji alanında görülmektedir. 1990'larda %20 olan tanıda gecikme oranı 1995'de %80'lere ulaşmıştır. Patolojide fark %30, aile hekimliğinde %30, genel cerrahide %27, iç hastalıklarında ,%18 ve kadın doğumda ise %6'lık bir fark gözlemlenmiştir[12] (Tablo 72-7).

The Breast'te yayımlanan ve Mayıs 1995 - Eylül 2005 arası 10 yıllık bir dönemde meme kanserinde gecikmeler ile ilgili olarak yapılan çalışmada dikkate değer sonuçlar elde edilmiştir. En sık yapılan hata tanıda gecikme olup, bu konuda 1. sırayı genel cerrahlar, 2. sırayı radyologlar ve 3. sırayı onkologlar almaktadır. Yanlış tanıda 1. sırada patologlar yer alırken, 2. sırada genel cerrahlar yer almaktadır. Tedavide gecikme aşamasında 1. sırayı genel cerrahlar almaktadır. Yetersiz cerrahi konusunda gene genel cerrahlar ilk sırada bulunmuşlardır[13] (Tablo 72-8).

Tablo 72-7: 1990 Ve 1995 Yıllarındaki Çalışmalarda Disiplinlerin Meme Kanseri Tanısındaki Gecikmesindeki Farklılıklar.

	1990	1995
Radyoloji	%20	%80
Kadın-Doğum	%47	%53
Genel Cerrahi	%37	%63
Aile Hekimi	%35	%65
İç Hastalıkları	%41	%59
Patoloji	%35	%65

Tablo 76-6: Cerrahide ve Diğer İşlemlerde Gecikmeler ve Tazminat Oranları

	Tazminat Ödenmeyen Olgular	Tazminat Ödenen Olgular	Ortalama Tazminat	Toplam Tazminat
Cerraha/Ultrasona yollamada yetersizlik	11	23	408.125$	9.386.000
Biyopsi yaptırmaya yönlendirmede yetersizlik	2	14	453.684$	6.351.000
Mammogram istemede yetersizlik	8	12	380.417$	4.565.000
Takip	8	11	373.652$	4.110.000
Klinik meme muayenesinde yetersizlik	1	9	485.556$	4.370.000
Mammogram okumada yetersizlik	15	10	296.750$	2.967.000
Cerrahi değerlendirmede	1	6	402.917$	2.417.000
İ.İ.A.B./Sitolojiye yollamada yetersizlik	1	0	0	0
TOPLAM	47	85		34.168.000

Tablo 72-8: Mayıs 1995-Eylül 2005 Arası 10 Yıllık Dönemde 426 Olgunun Nedenlere ve Disiplinlere Göre Dağılımı

Nedenleri	Genel Cerrahi	Pl. Cerrahi	Radyolog	R. Onkoloji	Patoloji	Toplam	%
Tanıda gecikme	148	1	88	53	10	300	%70.42
Yanlış tanı	28	1	1	9	36	75	%17.60
Tedavide gecikme	19	2	1	3	0	15	%5.86
Yetersiz cerrahi	23	3	0	0	0	26	%6.10
TOPLAM	218	7	90	65	46	426	%100

Mastektomi Uygulamasında Kararsızlık ve Gecikme

Hekimler 100 yılı aşkın bir süreden beri meme kanserini mastektomi ile tedavi etmişlerdir. 20 yüzyılın son çeyreğinden itibaren de lumpektomi ile birlikte radyoterapi klinik kullanımda yerini almıştır.

Mastektomi, halen meme kanseri olgularında en sık uygulanan cerrahi tedavi yöntemidir. Hekimler, yaklaşık yüz yıldan beri kadınları mastektomi ile tedavi etmiştir. Mastektomi operabl meme kanseri hastaları için tek primer tedavi seçeneğiydi. Özenle seçilmiş olgularda parsiyel mastektomiye ek olarak RT uygulamasının total mastektomi kadar başarılı olabileceği randomize klinik çalışmalar ile geçilen yirmi yılda kanıtlanmıştır. Mastektomiler, invaziv duktal karsinomun tespitinden sonra metastazı önlemek için istenmektedir.

Meme koruyucu cerrahi kararı verilirken, hastanın tercihi, tıbbi nedenler, kozmetik sonuçlar, hastanın yaşı, tümörün boyutu ve sayısı, aksiller lenf nodlarının durumu, histopatolojik bulgular, ameliyat sonrası radyoterapi gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Meme koruyucu cerrahi kararının verilmesinde en önemli faktör hastanın yaşıdır. Hasta etki altında bırakılmadan meme koruyucu cerrahi ve modifiye radikal mastektominin alternatifleri, olumlu olumsuz yönleriyle açıklanmalı ve seçim hastaya bırakılmalıdır. Hastanın hekimlerce etki altında bırakıldığı bir çok vaka dava konusu olmaktadır.

Mastektomiler çok travmatik olduğundan bakım standardı, kesinlikle meme kanseri olduğunun ispatlanmasını ve hekime, kadına memenin alınmasını önermeden önce mastektominin, parsiyel mastektomi ile birlikte uygulanan RT'den daha faydalı olacağını belirtmesini gerektirir. Metastazı engellemek için mastektomi malignitenin teşhisinden hemen sonra yapılmalıdır. Ama bu hekimi zor bir duruma sokar, hekim hızlı öngörülü olmalıdır ve hastanın memesini almadan önce hastalık hakkında yapılacak operasyonu ve gelişebilecek komplikasyonları açıklayan yazılı aydınlatılmış onam almalıdır.

Sentinel lenf nodu biyopsisi örneklemesi tekniğinin gelişmesiyle aksiler lenf nodu palpe edilemeyen hastaların evrelemesinde ilerleme sağlamıştır ve morbidite azalmıştır. Meme kanseri saptanmış hastada, aksillaya yapılacak girişim açısından da hasta aydınlatılmalıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılacaksa mavi boya enjeksiyonu ve radyoaktif madde ile ilgili bilgi verilmelidir. Sentinel lenf nodu pozitif çıktığında aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılacağı ve bunun olası erken dönemde ağrı, hareket kısıtlığı, yatış süresinin uzaması, drenaj sorunu, uzun dönemde ise kolda geçici ödem, kronik ağrı, uyuşukluk, hareket kısıtlığı gibi komplikasyonları hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

Mastektomi son derece travmatik bir cerrahi işlem olup invaziv duktal karsinoma olgularında hastaya tavsiye edilmelidir (önerilmelidir). Hekim her türlü cerrahi tedavi için açıklamalarından sonra hastadan "Bilgilendirilmiş Onam" formunu mutlaka almalıdır.

Ameliyat Sonrası Takip ve Tedavide İhmalkârlık

Hekim, mastektomi, parsiyel mastektomi veya diğer konservatif cerrahiyi uyguladıktan sonra hastayla düzenli bir zaman çizelgesi ile bakım standartlarına sıkı sıkı bağlanmalıdır. Hekimler düzenli olarak mastektomi, lumpektomi veya kadrenektomi geçiren hastaları iyileştirirken, düzenli görüşmeleri bir süre daha yapmalıdırlar. Hekimler, parsiyel mastektomiden sonra memede tekrar lokal oluşumları engellemek ve lokal kontrol için cerrahi işlemi emniyete almada RT istemelidir. Parsiyel mastektomi ile RT uygulamasının prognoz ve hayatta kalma istatistiklerinde mastektomi kadar etkili olduğu ispatlanmıştır. Eğer hastalar kanserin II., III veya IV aşamasında teşhis edilirlerse, mutlaka KT de almalıdırlar. KT'nin vücutta malignitenin metastazını engellemede etkili olduğu ispatlanmıştır. Tipik olarak, yardımcı tedaviler ile I. ve II. aşamadaki kanserler ile farklı tarzda mücadele yolları kullanılır. Bunlar KT, HT, lokal RT'yi içerir. İleri derecede kanser teşhis eden hekim, KT ve diğer metastatik tedavileri uygulamalıdır. Aksi halde bunlardaki başarısızlıklardan hukuki sorumluluk doğacaktır.

Geçerli olarak otoriteler, parsiyel mastektomi veya mastektomiden cerrahi sonrası takip eden altı ay sonrasında mamogram istemlerini önermektedir. Hekim bu noktada, mastektomi tarafını da nüks açısından takip etmek için görüntülemelidir. Bundan sonra hekim hastayı yılda 1 kez mamografi ile takip etmelidir.

Ameliyatı yapan hekimler hastasının daha sonraki tedavi planlamalarını diğer uzmanlık alanlarındaki meslek-

taşları ile birlikte yapmalıdırlar. Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda radyoterapi, gerektiğinde kemoterapi ve hormonal tedavi planlanmasında cerrah mutlaka yer almalıdır. Mastektomi ameliyatı geçiren hastalarda meme rekonstrüksionu seçeneği ve bunun zamanlaması hasta ile konuşulmalıdır.

Ameliyatı gerçekleştiren hekim postoperatif evrede hastasını düzenli aralıklarla takip etmelidir. Ameliyattan 6 ay sonra ilk kez mamografi istemek kabul gören bir görüştür.

Bakım Standardı

Hastayı tedavi eden hekimin (tanıyı koyan) tutum ve davranışları geçerli ve kabul edilebilir standartların altına düştü mü?

Bakım standartları ulusal standartlar olup, her hekim ve her branş için geçerlidir.[14] Bakım standartlarının aşağısına düştüğü iddia edilen hekimin savunması:

1. Hastanede ve muayenehanesinde tuttuğu notlar son derece önemlidir.
2. Hekimin kaderi tıbbi açıdan tuttuğu yazılı kayıtlara bağlıdır.
3. Hekim notlarını ayrıntılı bir şekilde almalı, hastanın tedavi planlamasını yaparken kendisi ve yakınları ile birlikte görüşülmeli ve onamı alınmalıdır.
4. Avukatlar mahkeme için malpraktis davasına hazırlanırken iddialarını kanıtlamak veya çürütmek için temel unsur olarak tıbbi kayıtlara itimat ederler.
5. Hekimin hastası ile ilgili kayıtlar, hemşirelerin tedavi notları, hastane tutanakları, hastane raporları deliller arasında sayılır.[1]

Meme Kanserinde Sorumluluk Alanları

1. Görüntüleme,
2. Tanı
3. Tedavi
4. Hastayı bilgilendirmede ihmalkârlıklar A.B.D.'de tıbbi malpraktis işlemlerinde esas sebeplerdir.

Sorumluluk Alanları

- Uygun zamanlarda hastaya mammogram çektirmemek,
- Hastayı teşhis ve tedavi için gerekli bilgi ve beceriyi ortaya koymamak,
- (-) Mammogram sonrası biyopsi isteminde bulunmamak (memede ele gelen bir kitlenin varlığında).
- İğne aspirasyon ile ilgili problemler,
- Baştan savma ve acele olarak mastektomi uygulamak,
- Ameliyat sonrası bakımda/takipte ihmalkârlık,
- Tedavi seçenekleri konusunda yeterince bilgilendirmemek,

A.B.D.'de meme kanseri ile ilgili iddialar en yüksek tazminat ödenen vakalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Hekimlere karşı ileri sürülen en önemli malpraktis nedeni meme kanserinin geç teşhisidir. Günümüzde buna bağlı ödenen ortalama miktar 187.000$ dır. Bazı vakalarda ise bu oran 1 milyon $ çıkmaktadır.

Başarısız Tanı Davaları

Hekimler bakım standartlarına uymada hata yapabilirken, davacının üstün gelebilmesi için; zarara sebep olan veya zararı arttıran hekimin bakım standartlarını çiğnediğini ispat etmesi gereklidir. Meme kanseri tanısında başarısızlık davalarında, sanık durumundaki hekimler, kendilerinin doğru tanıyı koyduklarını; eğer tedavi uygun yapılmış olsaydı da davacının yine aynı prognozu sağlayacağını savunur. Hekim, genellikle bakım standartları ile karşı karşıya getiren hatanın hastanın zararına yol açmadığını, hastanın durumunda kanserin yer almasının kaçınılmaz olduğunu iddia eder.

Mahkeme sıklıkla hekimin ihmalkarlığı ve davacının durumu veya zararı arasında nedensellik ilişkisini değerlendirmek için "gerçek faktör" veya "katkıda bulunan gerçek sebep" tabirlerine başvurur. Birçok mahkeme, hastanın zararına sebep olan ihmalkar bir harekete ihtiyaç duyar. Bir başka deyişle; hekimin tabi hatası zarara sebep olmalıdır. Bunun için eğer hekimin bakım standartlarını çiğnediğinin ve bu nedenle mağduriyet gerçekleştiğinin ispatlanması gerekmektedir. Meme kanserini erken tespit etmede klinik, bireysel muayene ve mamografi çektirme sürecinde hekim ve hastanın dayanışma içinde olmaları gerekmektedir.

Tanı Başarısızlıklarında Zarar Davaları

Meme kanserini teşhis edememe davalarında, mahkemeler zararın hükümlendirilmesinde nasıl hesap yapacakları konusunda daima zorlanırlar. Genel cerrah veya pratisyen, radyolog, jinekolog veya onkolog sorumlu bulunduktan sonra mahkeme sıklıkla jüri aracılığıyla, kadının fiziksel ağrısı, duyu kaybı ve duygusal ve mental ıstırabı, tıbbi harcamaları, kazanç kaybı ve ailesinin diğer ek kayıplarını dikkate alır. Jüri üyeleri, kadının yaşam beklentilerindeki yıl kaybı gibi, kadının gerçekten kötüye giden prognozunun bilincinde olması ve aile üyelerinin hastanın kötüleşmesi hakkındaki acı deneyimleri gibi zararların getirdiği parasal değeri belirlemede güç bir görevle karşı karşıya kalırlar.

Mahkemeler, hatalı teşhis davalarında davacının mağdur olduğu ekonomik ve ekonomik olmayan zararlara karşı maddi tazmine izin verir. Temelde, mahkemeler şu soru ile karşılaşırlar: meme kanseri olan hastada hatalı teşhis yapılsaydı hastaya ne olacaktı? Davacı, zamanında teşhis edildiğinde daha iyi prognoza sahip olacağını tartışır. Haksız fiil hareketlerinde, mahkeme "bireyi bütün sayma" eğilimindedir (örneğin: yaralanmış bir kişinin zararını ödeme). Meme kanserini teşhis edememe davala-

rında, mahkemeler, zarar görmüş mağdurun ailesine getirdiği sebepten ötürü (hatalı teşhis hiç olmamış gibi hesaplanır) ve davacının atlanmış veya geç konmuş teşhisin meydana getirdiği zararın sebep olduğu acı ve ıstırabın değerinin karşılanmasına bakar.

Bir kadının acısını, karşılaşabileceği korkuyu ve belki hayatından kaybedebileceği yılları dolar figürü ile denkleştirmeye çalışmak yanlış gözükebilir. Bu bağlamda "bireyi bütün saymak her durumda kabul edilebilir mi?" diye sorulur. Yinede mahkemeler bu tarz zararların hayat beklentilerindeki kayıplar için telafi edici olarak hükümlendirilmesine izin verir.[2]

Sonuç olarak, mahkemeler davacının aile bireylerinden birine yapılan zarar için tazminatı sağlar. Davacının eşi ve bazen çocukları "birliktelik kaybı" iddiasıyla, seksüel ilişkide kayıp ve toplumdan soyutlanma gibi zararlarının karşılığını ararlar. Temel olan, hekimin ihmalkârlığının sadece hastayı değil hastanın eşini ve çocuklarını da inciteceğidir.

A.B.D.'de 30 Yıllık Malpraktis Deneyimleri Sonuçları

Hastaneler ve hekimler aleyhine açılan davalarda önemli bir artış gözlenmektedir. Ciddi zarara uğradığı belirlenen 14 hastadan ancak birinin zararı tam olarak karşılanmaktadır. Sigorta sistemindeki paranın %50'si hastalar yerine avukatlık ve diğer hukuki giderlere ayrılmaktadır.

Malpraktis davalarının karar bağlanması ortalama 3 ila 5 yıl almakta ve böylece zarar görenlerin zararının karşılanması da çok uzun zamanı almaktadır. 1999 yılında yapılan bir çalışmada A.B.D.'de her yıl 98.000 kişinin hastanelerdeki tıbbi hatalardan ötürü ölmüş olduğu bildirilmiştir. Bu bildiride, ayrıca tıbbi uygulama hatalarının büyük çoğunluğunun kişisel ihmalden değil; sağlık sistemindeki problemlerden kaynaklandığına da dikkat çekilmektedir. Ayrıca mevcut sistem tıbbi uygulama hatalarının azaltılmasına katkı sunmamaktadır. ABD'de tıbbi uygulama hataları ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır.

Amerikan Tabipler Birliği'nin verilerine göre A.B.D.'de 51 eyaletin 45'inde malpraktis ile ilgili sorunlar yaşanmaktadır. Sadece 6 eyalette sorunlar ya çok azdır ya da henüz ortaya çıkmamıştır.[14]

Yapılan bir çalışmada A.B.D.'de uzmanlıklara göre malpraktis primlerinin ortalama artışları incelenmiştir. Buna göre 2000 ile 2002 yılları arasında en fazla artışın genel cerrahi uzmanlık alanında olduğu belirlenmiştir. Sadece 2 yıl içerisinde genel cerrahide artış %19.5 bulunmuştur (Tablo 72-9).[15]

Tablo 72-9: Uzmanlıklarına Göre Malpraktis Primlerinde Artış Oranları

	2000	2001	2002
Dahiliyeciler	%15.0	%15.0	%17.6
Cerrahlar	%9.6	%14.6	%29.1
Kadın Doğumcular	%7.0	%12.5	%15.3

Tablo 72-10: Tıbbi Malpraktis Hasar Tazminatları (Dolar Bazında)*1994-2001 Yılları Arasında %176 Artış

Yıllar	Dolar
1994	362,500$
1995	500,000$
1996	474,536$
1997	503,000$
1998	733,900$
1999	700,000$
2000	1,000,000$
2001	1,000,000$

A.B.D.'de tıbbi malpraktis hasar tazminatlarında son yıllardaki artışlar inanılmaz boyutlara ulaşmıştır. 1994 yılında ortalama 362.500 $ olan tazminat tutarı 7 yıl içerisinde 1 milyon $'a ulaşmıştır. Bir başka deyişle bu süre içindeki artış %176 oranında olmuştur. (Tablo 72-10)

Türkiye'deki Mevcut Durum

Ülkemizde son yıllarda tıbbi malpraktis ile ilgili olarak gerek ceza gerekse tazminat olgularında bir artış gözlemlenmektedir. Yüksek Sağlık Şurası, Adli Tıp Kurumu, Tabip Odaları ve İl Sağlık Müdürlükleri'nin kayıtlarında bu artışı gözlemlemek mümkündür.

Tıbbi malpraktis ile ilgili şikâyetlerin artmasında hastaların genel olarak mevcut sağlık sisteminden ve sağlık çalışanlarından beklentilerinin her geçen gün artması, yazılı ve görsel medyanın bu konuda duyarlılığının fazlalaşması gibi nedenleri sayabiliriz.

2005 yılında yürürlüğe giren yeni Türk Ceza Kanunu sağlık çalışanları üzerinde aşırı derecede bir tedirginlik yaratmıştır.

Sağlık çalışanlarının bu nedenle kendileri ile ilgili yasal mevzuatı çok iyi bilme ve uygulama zorunluluğu ortaya çıkmıştır.

T.C. Anayasası Madde 17

Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin bütünlüğüne dokunulamaz, rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz.

Avrupa Konseyi Biyotıp Sözleşmesi Madde 4

Araştırma dâhil, sağlık alanında herhangi bir müdahalenin, ilgili meslek yükümlülükleri ve standartlarına uygun olarak yapılması gerekir.

Tıbbi Müdahalenin Hukuka Uygunluğu

Kişinin yapmış olduğu eylemden sorumlu tutulabilmesi için bu eylemin hukuka aykırı olması gerekir.

5237 Sayılı T.C.K.'da yer alan hukuka uygunluk sebepleri;

a. Kanun hükmünü icra,
b. Meşru savunma,
c. Hakkın kullanılması,
d. İlgilinin rızası.

Hekimin tedavi veya estetik amaçlarla insan üzerinde gerçekleştirdiği tıbbi müdahaleler hakkın icrası kapsamına girer.

Tedavi amaçlı tıbbi müdahaleler hekimler için hem mesleki bir hak, hem de hukuki bir görevdir.

Yasal mevzuatımız hekimlik mesleğini icra etmek isteyenlerde bazı şartlar aranmış ve ancak bu şartları taşıyanların hekimlik yapmasına izin vermek suretiyle mesleğin icrasını, doktorlara özgü bir hak olarak tanımıştır (1219 Sayılı Kanun 1. Madde).

Buna göre tıbbi müdahalelerin hukuka uygunluk sebebi oluşturabilmesi, öncelikle müdahalenin tıp mesleğini icra etmeye yetkili kimse tarafından yapılmasına bağlıdır.

Tıbbi Uygulama Hataları

Tıbbi uygulama hataları sağlık hizmetlerinin uygulanışı sırasında meydana gelen kusurlar olduğu için ancak sağlık personeli tarafından işlenebilir. Sağlık hizmetlerinin sunumunu asli olarak hekimler üstlendiği için, kusurun büyük bölümü hekimlerin faaliyetlerinden kaynaklanmaktadır.

İzin Verilen Risk=Komplikasyon

Tıbbın kabul ettiği boyutlarda normal riskler çerçevesinde gerçekleştirdiği girişimlerde ortaya çıkabilecek durumlardır. Hekimler meslekleri ve uzmanlıkları ile ilgili temel ve klasik bilgileri bilmek ve genel tıp kurallarına uymak zorundadırlar.

Dünya Tabipler Birliği "Malpractice" Bildirisi

Tıbbi bilginin artması, tıbbi teknolojinin gelişmesi, hekimlerin geçmişte yapamadıkları bazı işlemleri yapmaya itmektedir, bu ilerlemeler çoğunlukla ağır riskleri de içerir. Hekimler üzerinde tıbbi hizmetlerin artan maliyeti ile ilgili baskı vardır. Tıbbi yanlış uygulama (malpractice); doktorun tedavisi sırasında standart uygulamayı yapmaması, beceri eksikliği veya hastaya tedavi vermemesi ile oluşan "zarar"dır. Tıbbi uygulama sırasında öngörülemeyen bilgi ya da beceri noksanlığı sonucu oluşan ise; istenmeyen sonuçtur ve bunda hekimin sorumluluğu yoktur. 20.06.2009 tarihinde güncelleştirilmiştir.

Malpraktis: Tıbbi uygulamalardaki bilgi-beceri eksikliği ya da ihmal nedeniyle hizmet sunulan hastanın sağlığına zarar verilmesidir.

T.T.B.: Malpraktis teriminin Türkçeleştirilmesi ve "Sağlık hizmetinden kaynaklanan zarar" ve "Tıbbi uygulama hataları" anlamlarını da kapsayacak daha uygun bir karşılığın bulunması çabası içindedir.

Malpraktis oluştuğunda tüm sorumluluk yeterli değerlendirme yapılmadan yalnızca hekime yüklenemez.

Sağlık hizmeti doktorun yanı sıra diğer sağlık çalışanlarıyla, çalışma sağlık kurumunun koşullarıyla, alt yapı olanaklarıyla, uygun nitelikteki hizmet için gerekli malzemelerle, örgütlenme biçimi ve yönetsel boyutlarıyla bir bütündür.

Zorunlu Mesleki Sorumluluk Sigortası İle İlgili Gelişmeler

CHP Mersin Milletvekili Ali Rıza Öztürk'ün gerek özel gerekse Kamu Hastaneleri'nde oluşan Tıbbi Uygulama Hataları nedeniyle yaşanan ölüm ile sakat kalmalara ilişkin soru önergesi kısa bir süre önce Sağlık Bakanı Prof. Dr. Recep Akdağ tarafından yanıtlanmıştır. Bakan son 5 yılda Bakanlığa intikal eden 1755 başvuru olduğunu, Yüksek Sağlık Şurası'nın son 5 yıl içerisinde incelediği dosya sayısının ise 1023 olduğunu belirtmiştir. Yine geçen yıl Meclis'te soru üzerine açılan davalar nedeniyle her yıl 5-7 milyon TL civarında şahıslara ödeme yapıldığı, yasadaki düzenleme sonucunda sigorta şirketlerine yılda 20 milyon TL civarında sigorta primi ödeneceği ifade edilmiştir. 24 Mart 2010 günü Sağlık Bakanlığı Müsteşarlığı'nda yapılan toplantıda Sağlık Bakanlığı 1. Hukuk Müşaviri Adem Keskin tarafından ifade edildiğine göre son 5 yılda Sağlık Bakanlığı aleyhine tıbbi uygulama hataları nedeniyle açılan dava sayısının 416 olduğu talep edilen tazminat tutarının 50.000.000 T.L. olduğu, belirlenen tazminatın toplam tutarının ise 6.200.000 TL civarında olduğu belirtilmiştir. TTB Yüksek Onur Kurulu tarafından 2005-2009 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde hatalı tıbbi uygulama şikayetleri ile karara bağlanan dosya sayısı ise 282'dir.

30.01.2010 tarihinde yeni bir düzenleme yapılıyordu.

MADDE 8 – 1219 sayılı Kanuna aşağıdaki ek madde eklenmiştir.

"EK MADDE 12 – Kamu sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışan tabipler, diş tabipleri ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olanlar, tıbbi kötü uygulama nedeniyle kendilerinden talep edilebilecek zararlar ile kurumlarınca kendilerine yapılacak rüculara karşı sigorta yaptırmak zorundadır. Bu sigorta priminin yarısı kendileri tarafından, diğer yarısı döner sermayesi bulunan kurumlarda döner sermayeden, döner sermayesi bulunmayan kurumlarda kurum bütçelerinden ödenir.

Özel sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışan veya mesleklerini serbest olarak icra eden tabip, diş tabibi ve tıpta uzmanlık mevzuatına göre uzman olanlar, tıbbi kötü uygulama sebebi ile kişilere verebilecekleri zararlar ile bu sebeple kendilerine yapılacak rücuları karşılamak üzere mesleki malî sorumluluk sigortası yaptırmak zorundadır.

Zorunlu mesleki malî sorumluluk sigortası, meslekleri serbest olarak icra edenlerin kendileri, özel sağlık ku-

Tablo 72-11: Cerrahi Dallarda 366 Olgudan İlk 5 Sırada Yer Alanlar

Cerrahi Dallar	Olgu Sayısı	%
Kadın Doğum	125	%34.2
Genel Cerrahi	93	%25.4
Ortopedi	62	%16.9
Kalp Damar Cerrahi	19	%5.2
Göz Hastalıkları	19	%5.2

rum ve kuruluşlarında çalışanlar için ilgili özel sağlık kurum ve kuruluşları tarafından yaptırılır.

Özel sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışanların sigorta primlerinin yarısı kendileri tarafından, yarısı istihdam edenlerce ödenir. İstihdam edenlerce ilgili sağlık çalışanı için ödenen sigorta primi, hiçbir isim altında ve hiçbir şekilde çalışanın maaş ve sair malî haklarından kesilemez, buna ilişkin hüküm ihtiva eden sözleşme yapılamaz.

Zorunlu sigortalara ilişkin teminat tutarları ile uygulama usul ve esasları Sağlık Bakanlığının görüşü alınarak Hazine Müsteşarlığınca belirlenir.

Bu maddedeki zorunlu sigortaları yaptırmayanlara, mülki idare amirince sigortası yaptırılmayan her kişi için Beşbin Türk Lirası idari para cezası verilir."

Türkiye'de cerrahi alanda Sağlık Bakanlığı Yüksek Sağlık Şurası'nda değerlendirilen malpraktis olgularının incelendiği geniş kapsamlı bir çalışmada genel cerrahların 25.4 oranıyla kadın doğumcuları takiben 2. sırada yer aldıkları belirlenmiştir. Toplam 366 olgunun incelendiği bu çalışmada ortopedistler %16.9 ile 3. sırada, kalp cerrahları ve göz uzmanları %5.2'şer oranlarıyla 4. ve 5. sırayı almışlardır.[16]

Bu çalışmada en fazla yanlış tanı 1. sırada yer almıştır. Ameliyat öncesi ve ameliyat esnası yetersiz değerlendirmeler 2. sırada, ameliyat komplikasyonları 3. sırada, ameliyat öncesi yetersiz değerlendirme 4. sırada ve ameliyat hataları 5. sırada yer almıştır. Bu sonuçlar incelendiğinde hastaların tam ve eksiksiz tanı konulmadan ameliyatlara alındığı, buna bağlı olarak da ameliyat esnasında bir takım hataların oluştuğu gözlemlenmiştir.

Bu kapsamda yukarıda da ifade edildiği gibi genel cerrahi alanındaki incelenen 93 olgunun içerisinde sadece 1 olgu meme hastalıkları ile ilgili olup, Yüksek Sağlık Şurası bu konuda ameliyat yapan hekimi ve ekibini kusurlu bulmamıştır.

Sonuç olarak aynen yurt dışında örneklerini gördüğümüz gibi sorunlu hastalar ve dosyalar bizleri beklemektedir. Bu konuda bizlere düşen yasal mevzuatı çok iyi öğrenip, yükümlülüklerimizi eksiksiz yerine getirmek olmalıdır. Aksi halde başımızın çok ağrıyacağı görüşündeyim. Bu konuda uzmanlık derneklerine ve tabip örgütlerine çok önemli görevler düşmektedir.

KAYNAKLAR

1. Anderson Richard M.D., Troxel David M.D., Chapter 12 "Breast Cancer Litigation" Medical Malpractice: A Physician's Source book. Tototua, NJ, Humano Press Inc., 2005; 153-166.
2. Weir Michael, "Missed Breast Cancer; The legal factors "Journal Legal Medicine 2005, 12; 511-518.
3. Zurad Edward M.D., "Don't be a Target for a Malpractice Suit" Family Practice Manage ment/www.aafp.org/fbm / June 2006, 57-64.
4. Mavroforou Anna, Mavrophoros Dimitrios "Screening mammography, public perceptions and medical liability" European Journal of Radiology 57 (2006); 428-435.
5. Potchen James "Mammography and Malpractice". American Journal of Radiology. March 1991, 156: 475-480.
6. Mızrak B. "Patoloji ve Malpraktis" İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007; 14(3), 213-217.
7. Kern A Kenneth: "Delayed Diagnosis of Symptomatic Breast Cancer", Bland-Copeland, "The Breast." Section XXI. Chapter 94. Saunders Elsevier. Fourth Edition. Philadelphia 2009. 1483-1507.
8. Andrews B.T., Bates T. "Delayed in the diagnosis of breast cancer: medico-legal implications." The Breast (2000)9, 223-227.
9. Kern K.A.: "Medicolegal analysis of the delayed diagnosis in 338 cases in the United States. Arch Surg 129: 397: 1994.
10. Physician Insurers Association of America (PIAA): Data Sharing Reports. Executive Summary (2001). Washington, DC. PIAA, 2001.
11. Zylstra Samuel, M.D., MPH, FACOG et al. "Defense Breast Cancer Malpractice Claims." The Breast Journal. Vol: 7, number: 2, 2001: 76-90.
12. Physician Insurers Association of America (PIAA): Breast Cancer Study. Washington. DC, PIAA, 1995.
13. Vijh R., Anand V. "Malpractice ligitation in patients in relation to delivery of breast care in the NHS." The Breast. 17(2008), 148-151.
14. Brenner James, M.D., "Breast Cancer Evaluation: Medical Legal Issues". The Breast Journal, 2004, vol: 10, No:1; 6-9.
15. Saxton J. "A Joint Economic Commite Study-Liability For Medical Malpractive: Issue and Evidence". United States Congress. May 2003, 1-28.
16. Tümer Ali Rıza, Dener Cenap. "Evaluation of Surgical Malpractice in Turkey". Legal Medicine 2006(8); 11-15.

Tablo 72-12: Cerrahi Hastalarda Yapılan Hataların Sayıları Ve Y.S.Ş. Almış Oldukları Hata Oranları

Olguların Dağılımı	Olgu Sayısı	Cerrahi Hata Oranı %
Yanlış Tanı	18	66.6
Yetersiz Ameliyat Öncesi ve Ameliyat Esnası Değerlendirme	16	56.2
Ameliyat Komplikasyonları	13	23
Yetersiz Ameliyat Öncesi Değerlendirme	11	63.6
Ameliyat Hataları	10	60

İndeks

A

Abse, 56
AC grafisi, 594
Adenozis, 47
Adjuvan endokrin tedavi, 410, 493
Adjuvan kemoterapi, 412
Ağrı, 316, 565, 620
Ailesel meme kanseri, 151
Akciğer metastazı, 540
Aksilla cerrahisi, 409
Aksilla nüksü, 532
Aksilla, 309
Aksiller diseksiyon (ALND), 373
Aksiller Küraj, 373
Aksiller lenf adenopati, 33
Aksiller lenf nodu, 39
Allred skoru, 507
Amasti, 21
Amazi, 22
Amfiregulin, 11
Anastrozol, 507
Androjen, 77
Anjiyosarkom, 273
Antrasiklin, 554
Antrasiklinler, 391
Apokrin diferansiyasyon, 399
Apokrin Karsinom, 245
Apoptoz, 206
Aromataz İnhibitörleri, 166, 497, 507, 587
Aspirin, 167
Ateli, 21
Atipik duktal hiperplazi (ADH), 309, 329
Atipik lobuler hiperplazi (ALH), 309
Atipil, 50

B

Basit kistler, 49
Başlangıç tedavisi, 497
Bazal Membran, 9
Bekçi, 373
Beklemiş kanlı sıvı, 50
Berrak Hücreli kanseri, 247
Bevasizumab, 557
Beyin metastazı, 540
Bifosfonatlar, 557
Bilirkişi, 637
BİRADS sistemi, 113
Bitkinlik, 574
Biyokimyasal tetkikler, 593
Biyopsi sonrası bakım, 315
Biyopsi, 43
Boost, 409
Bölgesel lenf nodlarının tutulumu (N), 290
Brakiyal pleksopati, 582
BRCA1 ve BRCA2, 211
Bromokriptin, 20, 45

C

CAD (Camputer aided detection), 141
Cerrahi biyopsi ile core biyopsilerin karşılaştırılması, 309
Cerrahi sınır, 525
Cerrahi sınırların değerlendirilme, 258
Cilt reaksiyonları, 579
c-Myc, 207
Computed radiography, 139
Cooper ligaman, 31
Core biyopsi, 307
Çevresel Faktörler, 151
Çuha çiçeği yağı, 45

D

Danazol, 45
Debulking, 402
Değiştirme-ardışık kullanım, 498
Deri değişiklikleri, 33
Deri koruyucu mastektomi, 352, 461
Deri ödemi, 34
Dermatolojik bulgular, 446
Dijital mamografi, 139
Diyet, 162
Doğruluk oranı, 309
Doksorubisin, 391
Dukatal lavaj, 42
Duktal ektazi, 42
Duktal karsinoma in situ (DCIS), 265, 309, 329
Duktal karsinoma insitu, 513
Duktal lavajla, 341
Duktografi, 42
Duktoskopi, 42, 74, 339

E

EGF, 11
Egzersiz, 163

E-Kadherin, 208
Ekim, 317
Ekip, 312
Ekipman, 312
Eksizyonal, 335
Ekstrasüleler Matriks (ESM), 10
Ektodermal, 17
Ekzemestan, 508
Embriyogenezisin, 17
Embriyoloji, 12
Endikasyonlar, 311
Endokrin Bozukluklar, 445
Endokrin tedavi, 553
Endometrial kanser, 586
Endoskopik yaklaşım, 341
Enfeksiyon, 316
Enflamatuar meme kanseri, 367
Epidemiyoloji, 421
Eritem, 34
Erkek meme kanseri, 421
Erken evre meme kanseri, 351
Erken telarş, 21
Estrojen/progestoran reseptörü (ER/PR), 310
Evre I, 351
Evre IIA, 351
Evre IIIA, 367
Evre IIIB, 367
Evre IIIC, 367

F

FAC rejimi, 430
False negatif oran (yanlış negatiflik), 310
False pozitif oran (yanlış pozitiflik), 310
FGF-3 (fibrolast büyüme faktörü), 11
Fiberoptik duktoskopi, 49
Fibroadenom, 69, 309
Fibrokistik değişiklikler, 47
Fibrom, 272
Fibrozis, 47, 400
Fikse metastatik aksiller lenf nodları, 367
Filloides tümör, 310
Fizik muyane, 33
Fiziksel tıp ve rehabilitasyon, 620
Flat Epitelyal Atipi, 268
Flep nekrozu, 564
Foliküler faz, 12
Funguslar, 64

G

Gail modeli, 154
Gebelikte meme kanseri, 427
Genetik, 205
Gestasyonel hipertrofi, 20
Gizli (occult) meme kanseri, 236
Glandüler flep, 455
Goldenhar's Sendromu, 431
Göğüs duvarı nüksü, 527
Granülamatöz mastit, 310
Granüler hücreli tümör, 103, 272
Granülomatöz mastit, 55

H

Hamartom, 91
Hareket kısıtlılığı/sinir hasarı, 565
Hasta onam formu, 315
Hasta takibi, 591
Hedefe yönelik tedaviler, 476
Hematolojik Bozukluklar, 445
Hematom, 565
Hematom-kanama-ekimoz, 317
HER-2, 207, 507, 556
Hermafroditizm, 79
HGF (hepatosit büyüme faktörü), 11
Hiperekoik, 51t
Hiperlipidemi, 574
Hipoekoik, 51t
Hipogonadizm, 78
Hormon replasman tedavisi, 151
Hormon tedavisi, 423, 509
Hormonlar, 10

İ

İbn-i Sina, 283
İkincil kanserler, 572
İltihabi meme kanseri (İMK), 389
İmplant ile rekonstrüksiyon, 457
İmplant, 31
İn situ meme kanserleri, 265
İnce iğne aspirasyon biyopsisi (iiab), 307
İnce iğne aspirasyonu, 335
İnfeksiyon, 565
İnfeksiyon, 566
İnflamatuvar meme kanseri, 244, 475
İnflamatuvar neme kanserleri (İMK), 35
İnoperabl meme kanseri, 475
İnsizyonal biyopsiler, 335
İntraduktal papillom, 41, 73
İntrakistik kanser, 433
İntrakistik kitle, 50
İntrakistik papiller karsinom, 433
İnvaziv duktal karsinom, 233
İnvaziv Lobüler Karsinom, 250
İnvaziv Meme Kanserleri, 233
İpsilateral aksiler disseksiyon, 398

J

Jigantomasti, 19
Jinekomasti, 19, 77
Juvenil fibroadenom, 71

K

Kalıtsal (Herediter) Meme Kanseri, 211
Kalıtsal meme kanser, 152
Kalsifikasyon, 399
Karaciğer metastazı, 540
Karbon lokalizosyonu, 345
Kardiovasküler komplikasyonlar, 585
Kardiyak toksisite, 573
Kardiyomiyopati, 581
Kas ve iskelet sistemi yan etkileri, 587
Katarakt, 585
Kemik kaybı, 587
Kemik metastazı, 539
Kemik sintigrafisi, 594
Kemoterapi, 421
Kendi kendine meme muayenesi, 32
Kendi kendini muayene, 592
Kesici iğne biyopsisi, 329, 335
KETEM (Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi), 27
Keten tohumu, 45
Ki-67, 507
Kimyasal korunma, 163
Kist sıvısı, 47
Kist, 47
Kitle, 33
Kompleks kist, 50
Komplet remisyon, 58
Komplikasyonlar, 316
Komplike kistler, 49
Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi, 612
Kontrastli dijital mamografi, 143
Kontrendikasyonlar, 312
Kot fraktürü, 582
Kök hücreler, 9

L

Laktasyon mastiti (Puerperal mastit), 61
Laktasyon, 3
Laktasyonda meme kanseri, 427
Latissimus Dorsi flebi, 458
Leiyomiyosarkom, 274
Lenfosintigrafi, 376
Lenfödem, 383, 566, 622
Letrozol, 507
LHRH agonisti, 45
LHRH analogları, 496
Lipom, 272
Lipom, 89
Liposarkom, 273
Lobuler kanser, 309
Lobuler karsinoma in situ (LCIS), 309, 265
Lobüler Neoplazi, 267
Lokal ilerimeme kanseri (LİMK), 367
Lokal nüks, 525
Luteal faz, 12
Lüminal epitelyal hücreler, 8
LV emboliler, 389

M

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Tarama, 177
Mahkeme, 637
Makro-metastaz 378
Malpraktis, 637
Mamaria interna lenf tutulumu, 367
Mamaria interna, 379
Mamografi, 109
Mamografik Tarama, 175
Manyetik Rezonans (MR) İnceleme, 125
Mastalji, 44
Mastektomi, 352
Mastopeksi, 455
Mavi boya, 373, 429
Medüller Karsinom, 241
Meme Anatomisi, 3
Meme başı akıntısı, 41, 73
Meme Başı, 435
Meme başındaki ülser, 28
Meme başlarının simetrisi, 28
Meme cildince çekilme, 28
Meme derisinin yaygın ödemi (Peau d'orange), 28
Meme fibrozisi, 580
Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF), 27
Meme hastalıklarının tarihçesi, 281
Meme hipertrofisi, 20
Meme Histolojisi, 7
Meme kanal epiteli, 341
Meme kanseri, 42, 612
  epidemiyolojisi, 149
  risk faktörleri, 161
  sıklığı, 149
  biyoloji, 205
  evreleme, 289
  korunma, 161
  patoloji intraoperatif patoloojik değerlendirme (Frozen kesiti tanısı), 257
  risk faktörleri, 151
  tarama, 175
Meme koruyucu cerrahi (MKC), 352
Meme manyetik rezonans görüntülüme (MRG), 345
Meme muayenesi, 27, 28
Meme ödemi, 579
Meme, 435, 513
Memebaşı areola kompleksi, 41
Memenin Damarları, 4
Memenin fibroepitelyal tümörleri, 275
Memenin lenfatik drenajı, 373
Memenin mezenkimal tümörleri, 271
Menopozun tanımı, 493

Menstürasyon, 12
Metakron kanser, 417
Metaplastik Karsinom, 244
Metastatik meme kanseri, 553
Metastaz, 537, 547
Metastaz, 547
Metilksantin, 45
Metotreksat, 58
Mikro metastaz, 378
Mikroendoskopi, 340
Mikroinvaziv Karsinom, 237
Miyelosupresyon, 571
Miyoepitelyal hücreler, 8
Miyofibroblastoma, 272
MR eşliğinde biyopsi, 330
MR kullanım endikasyonları, 130
Mukozit, 571
Musküler Anatomisi, 3
Müsinöz kanser, 309

N

N0, 351
N1, 351
N2, 351
N3, 367
NCCN, 398
Neoadjuvan endokrin tedavi, 507
Neoadjuvan kemoterapi, 310, 376, 473
Neoadjuvan tedavi, 507
Neoanjiogenezis, 398
Nipple-areola rekonstrüksiyonu, 461
Non-palpabl, 323
Nöropati, 445
Nörotoksisite, 572
Nükse etkili faktörler, 527
Nükslerde cerrahi 527
Nükslerde RT, 527
Nükslerin tanısı, 527
Nükslerin tedavisi, 527
NX, 351

O

14G tru-cut, 329
Obezite, 163
Okkült meme kanserleri, 397
Onkoplastik cerrahi, 449
Operabl meme kanseri, 475
Oral Kontraseptif, 152
Osteoporoz, 586
Osteosarkom, 274
Over yetmezliği, 573

Ö

Östrojen Reseptörü, 207, 507

P

P53, 208
Paget Hastalığı, 28, 435
Palpasyon, 29r
Palpe edilmeyen meme lezyonları (PEML), 345
Papiller karsinom, 240
Papiller lezyonlar, 311
Papillom, 73
Papillomatozis, 73
Paraneoplastik sendrom, 445
Parasternal, 34
Parazitler, 64
Patolojik değerlendirme, 265
Patolojik sınıflama, 294
peau d'orange, 389
Pelvik BT, 595
Periareolar, 378
Peritümöral, 3768
Perkutan biyopsi iğneleri, 307
Perkutan iğne biyopsileri, 307
PET, 595
Pigenetik değişiklikler, 210
Pnömotoraks ve göğüs duvarı yaralanması, 316
Poland sendromu, 22
Polimasti, 18
Postmenopozal hastada tedavi seçimi, 494
Pozitron emisyon mamografi (PEM), 144
Pozitron emisyon tomografi (PET), 144
Prediktif faktörler, 476, 501
Premenopozal hastada tedavi seçimi, 494
Preoperatif endokrin tedavi prognostik indeksi (PEPI), 509
Primer tümör büyüklüğü (T), 290
Primeri Bilinmeyen Aksilla Metastazı Olan Olgular, 134
Profilaktik mastektomi, 449
Progesteron reseptörü, 507
Prognostik faktörler, 553
Prognoz, 423
Psikiyatrik Tıp, 612
Psikoaktif ilaçlar, 41
Psiko-Onkoloji, 612
Psödoanjiyomatöz Stromal Hiperplazi (PASH), 271
Pulmoner fibrozis, 581

R

Rabdomiyosarkom, 274
Radyal skar, 99
Radyoaktif madde, 373
Radyoizotop, 377
Radyokolloid, 376
Radyonüklid okült lezyon lokalizasyonu (ROLL), 345
Radyoterapi, 420, 513, 547
Raloksifen, 165
Ras, 208
Rekonstrüksiyon, 456

Reprodüktif Faktörler, 155t
Retinoidler, 167
Retraksiyon, 34
Risk Azaltıcı Mastektomi, 165, 447
Risk faktörleri, 421
Risk hesaplanması, 154
Rönesans dönemi, 283
RT pnömonisi, 579
RT'ye sekonder malignite, 582

S

Saç kaybı, 571
Sağkalım, 537, 547
Salpingo-Ooforektomi, 169
Santral duktus, 339
Satellit deri nodülleri, 34
Schwann hücreleri, 103
Sekretuvar Karsinom, 247
Selim meme lezyonları, 95, 99
Selim meme tümörleri, 69, 91, 105
Senkron kanser, 417
Sensitivite, 309
Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), 430
Sentinel lenf nodu, 373
Septasyon, 51t
Seroma, 3802
Seroma, 563
Setinel lenf nodunun değerlendirilmesi, 259
Siklik mastalji, 44
Siklik olmayan mastalji, 44
Siklin, 208
Sinirleri, 3
Sintimanografi, 401
Sitoloji, 42
Sitolojik muayene, 341
Skleroze adenozis, 104
SLNB endikasyonları, 374
SLNB, 373
Solid kitle, 51t
Spence kuyruğu, 398
Spesifisite, 309
Spontan/devamlı meme başı akıntısı, 340
Standart takip protokolü, 596t
Standart tedavi yaklaşımları, 501
Statinler, 167
Stereotaktik ve ultrason rehberliğinde core biyopsi karşılaştırılması, 316
Sterotaktik biyopsi, 323
Subarelar apse, 60
Subareolar, 378
Subdermal, 378
Subkutanöz mastektomi, 352
Submikro-izole tümör hücreleri, 378
Suction, 341
Süt fistülü, 429
Süt reddetme fenomeni, 428
Süt sekresyonu, 3

T

T1, 351
T1a, 351
T1b, 351
T1c, 351
T1mic, 351
T2 tümör, 351
Taksan, 555
Tamoksifen, 46, 164, 494, 507, 585
Tanısal mamografi, 110
Tarama mamografisi, 110
Tarihçe, 307
Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom, 243
Teknesyom 99m Scintimamorgafi, 143
Tel lokalizosyonu, 335
Tel rehberliği, 345
TGF-a (transforme edici büyüme), 11
Tıbbi malpraktis, 637
TNM, 290
Tomosentez, 142
Toremifen, 495
TRAM flep, 459
Trastuzumab, 430
Trastuzumab, 556
Tromboembolizm, 585
Tru-cut (core), 352
Tuberöz meme, 23
Tubuler Karsinom, 237
Tüberküloz mastit, 59
Tübüler kanser, 309
Tümör markırları, 597
Tümörgenezis, 398
Tümrün çapı, 39

U

Ultrason ile Tarama, 177
Ultrason rehberliğinde core biyopsi, 315
Ultrasonografi (USG), 345, 117
Uygulama, 312
Uzak metastaz varlığı (M), 290
Uzatılmış adjuvan tamoksifen çalışmaları, 497
Uzatılmış adjuvan tedavi, 499

Ü

Ülserasyon, 36
Üst ekstremite disfonksiyon, 621

V

Vakum aspirasyon biyopsi (VAB), 329
Vakum biyopsi, 335
Vasküler endotelyal growth faktör, 399

Vaso-vagal reaksiyon, 316
Vazomotor ve ürogenatal yan etkiler, 585
Vazovagal reaksiyonlar, 325
Virginal hipertrofi, 20
Vitex agnus castus, 45

Y

Yağ nekrozu, 579
Yağ nekrozu, 95
Yan etkiler, 500
Yoğun takip protokolü, 596t
Yüksek doz kemoterapi, 556
Yüz aşağı pozisyonlu, 324