The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

EDITORIAL/EDİTÖRDEN

ANKET ÇALIŞMASININ DÜŞÜNDÜRDÜKLERİ

Atilla Soran, A.Veysel Polat

Pittsburgh Universitesi Cerrahi Onkoloji Departmanı, Meme Hastalıkları Bölümü, A.B.D

Kanıta dayalı tıp klinik yaklaşımın vazgeçilmemesi gereken bir unsurudur. Kanıt oluşturulurken protokol aşamasında yer ve zaman dilimi ile birlikte, tanı ve tedavinin uygulanabilirliği göz önüne alınmalıdır. Ülkemizde olduğu gibi, meme hastalıklarıyla uğraşan hekimlerin deneyim ve bilgi birikiminin heterojen olması, tanı ve tedavi yaklaşımında kanıtı yalnızca Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerin çalışma sonuçlarına dayandırılması, özellikle teknoloji gerektiren durumlarda gelişmekte olan ülkeleri zora sokmaktadır.

Meme kanserinin görüntülemesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), dünyada olduğu gibi ülkemizde de, yüksek duyarlılığı nedeniyle mamografi ve ultrasonografiye yardımcı olarak giderek yaygın şekilde kullanılmaktadır. MRG, cihaz teknolojisinin ileri düzeyde olması yanı sıra elde edilen görüntülerin değerlendirilmesinin de üst düzeyde deneyim ve bilgi birikimi gerektiren bir görüntüleme yöntemidir. MRG nin meme hastalıklarındaki endikasyon alanlarının tartışıldığı günümüzde gelişmiş ülkelerin eğitim, teknoloji ve uzmanlaşmış kliniklerin yaygınlığı gibi standartlar göz önüne alınarak oluşturulmuş kılavuzların uygulanabilirligi ülkemiz için sorgulanmalıdır. MRG, duyarlılığı yüksek olmasına rağmen sınırlılıkları olan, hasta için zahmetli ve maliyeti yüksek bir görüntüleme yöntemidir. MRG de tespit edilen yalancı pozitif bir lezyon, hastada yaratacağı gereksiz endişenin yanı sıra doktorun da gereksiz cerrahi girişime yönelmesine neden olacaktır.

Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF) her iki yılda bir toplanarak ülkemize yönelik kılavuzlar oluşturmaktadır. Bu kılavuzların oluşturulması öncesinde ülkemize özel durumların tespitinin yapılması ve kılavuzlar oluşturulduktan sonra da kullanımının değerlendirilmesi faydalı olacaktır. Meme hastalıklarında MRG kullanım kılavuzu oluşturmaya yardımcı olmak amacıyla, ülkemizdeki güncel durumun tespitine yönelik MHDF şemsiyesi altında MF10-01 anket çalışması oluşturulmuştur. Bu çalışmada, meme kanseri ile ilgilenen uzmanlık alanlarının MRG ye ulaşabilirliğinin derecesini, MRG'nin ne sıklıkta kullanıldığını, çekim yapılan cihazların yeterliliğini, tarama amaçlı ve/veya tanısal amaçlı kullanımının yaygınlığı ve yerindeliğini, radyologların MRG raporlama sayılarını, MRG de şüpheli bir lezyon saptanması sonrasında hangi işlemlerin uygulanabildiği veya bu işlemlere ulaşabilirlik derecesini değerlendirmek amaçlanmıştır. MHDF, Türk Cerrahi Derneği, Türk Radyoloji Derneği , Tıbbi Onkoloji Deneği, Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği başta olmak üzere, 5000 civarında genel cerrahi, radyoloji, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve patoloji uzmanına dernekleri aracılığıyla elektronik posta yolu ile anket soruları gönderilmiştir. 5 dakikadan az zamanda doldurulabilecek 2 sayfa ve 19 sorudan oluşan anket çalışmasına cevap verme oranı %2 in altında gerçekleşmiştir. Bu oran meme çalışma grubunda %50'nin üzerindedir. Tıbbi dergilerde daha önce yayınlanmış çalışmalarda, posta aracılığıyla anket uygulanan çalışmalara doktorların verdikleri cevap oranı ortalama %54 olarak bildirilmektedir (1). Elektronik posta yolu ile yapılan 12 adet tıbbi anket çalışmasında ise doktorların verdikleri cevap oranı da %9 ile %94 arasında değişmektedir (2-4). Maalesef bu anket çalışmasındaki oranın çok düşük olması ülkemizde bilimsel çalışmalara ilginin ve desteğin beklenenden az olduğunu göstermektedir.

Anket çalışmamıza katılmış olan radyoloji uzmanlarının ek görüşlerini bildirdikleri notlarında, saptadıkları bazı problemler şöyle özetlenebilir.

- Genç kadınlarda US, 40 yaş üstü kadınlarda mamografi tetkiki yapılmaksızın ilk olarak MRG ye başvurulması,
- İlgili uzmanlar tarafından meme hastalıkları, görüntüleme yöntemlerinin endikasyonları, avantajları ve sınırlılıkları konusundaki deneyim eksikliklerinden doğan açığı ve yasal sorumluluklarını hafifletmek adına da ileri tetkik olarak MRG'nin tercih edilmesi,
- Endikasyonu olduğu halde MRG çekilmediğinden eksik görüntüleme bilgileriyle tedavilerin sürdürülmesi,
- Hizmet satın alımından kaynaklanan sorunlar; radyoloji ve diğer uzmanlık alanlarının aynı çatı altında olmamaları nedeniyle işbirliği sağlamadaki zorluklar, ya da hizmetin kalitesinden

çok sayının ön plana çıkması, radyoloğun gereksiz tetkikleri reddetme imkanının olmaması,

- Radyoloji uzmanının mamografide ek tanısal çekim tekniklerine (spot kompresyon veya başka bir projeksiyon) başvurmadan raporlamayı eksik olarak sonlandırması,
- BIRADS sınıflaması konusundaki ortak görüş ve yaklaşımın tam olarak oluşmaması,
- Türkiye'de meme lezyonlarına MRG kılavuzluğunda biyopsi ve işaretleme yapabilen az sayıda merkez olması nedeniyle sadece MRG'de saptanabilen lezyonlara, yaklaşımda sıkıntılar yaşanması.

Görüşleri ile katkıda bulunan bu duyarlı doktorlarımızın da değindiği gibi MRG nin istemi ve kullanımı konusunda eksiklerimizin mevcut olduğu bir gerçektir. İleri bir sayıda yayınlayacağımız anket çalışma sonuçlarımız geneli yansıtmasa da gelecekte kılavuzlar oluşturulurken katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Uzmanlık derneklerimizce, meme hastalıkları ile ilgilenen tüm uzmanlara, MRG nin kullanımı gibi belirlenecek önemli konularda lokalde eğitim programları yapılabilir ve kendi kılavuzlarımız oluşturulabilir. Ayrıca multidisipliner çalışmanın zorunlu olduğu meme hastalıkları konusunda tüm ilgili kliniklerin akreditasyonunun nasıl sağlanacağı da tartışılması gereken önemli bir konudur. Son olarak da ilgili meslek kuruluşlarının oluşturdukları anket çalışmalarına katılmanın mesleki sorumluluğun bir parçası olduğunu ve geri dönüşlerin bilimsel çalışmalara önemli katkılar sağlayacağını hatırlatmak istiyoruz.

Kaynaklar

1. Asch DA, Jedrziewski MK, Christakis NA. Response rates to mail surveys published in medical journals. J Clin Epidemiol 1997;50:1129–36.
2. Kim HL, Hollowell CM, Patel RV, Bales GT, Clayman RV, Gerber GS. Use of new technology in endourology and laparoscopy by American urologists: internet and postal survey. Urology 2000;56: 760–765.
3. Potts HWW, Wyatt JC. Survey of doctors' experience of patients using the Internet. J Med Internet Res 2002; 4: e5.
4. Dejana Braithwaite, Jon Emery, Simon de Lusignana, Stephen Sutton. Using the Internet to conduct surveys of health professionals: a valid alternative? Family Practice 2003;20:545–551.

iletişim

Atilla Soran
Magee-Womes Hospital of UPMC, 300 Halket Street, Suite 2601, Pittsburgh, PA, 15213, USA
e-mail :asoran@magee.edu

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

EDITORIAL/EDİTÖRDEN

IS E-MAIL SURVEY OBSOLETE

Atilla Soran, A.Veysel Polat

University of Pittsburgh Medical School, Pittsburgh, PA, USA

Distributing surveys and collecting data from online users via electronic mail (e-mail) has been widely being used for more than ten years. However, some have suggested that the use of e-mail is becoming obsolete. There are numerous potential influences on response rates in both postal and e-mail surveys, including survey length, respondent contacts, design issues, research affiliation and technical limitations of the Internet. Generally accepted response rate is between 10% and 50%. Busy daily chores of physicians and heavily email bombardments makes surveys less attractive in the medical community. On the other hand, e-mail survey is a good arena for people to speak freely and express their thoughts without interruption. Well established surveys can give the medical institution such as associations, foundations and task forces a gage while taking action on the questions asked in the survey. The Turkish Federation of Breast Disease Associations meet every other year to update the guidelines for breast diseases, but these updates are influenced by Western countries recommendations; these recommendations are determined based on their well established clinic, their experience and the availability of technology. It would be very to think that these guidelines can be generalized to other countries. That is why we conducted an e-mail survey to get more information the use of MRI in breast cancer; the weakness of standardization while ordering MRI in breast cancer in Turkey (or similar socio-economical countries) can be determined with this survey and we are hoping that responsible institutions can act accordingly to conduct a better study on this matter.

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

MEETİNG REPORTS/ TOPLANTI RAPORLARI

MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ, RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PREVANSİYON: İSTANBUL 2010 KONSENSUS RAPORU

S. Koçak[1], L. Çelik[2], S. Özbaş[3], S. Dizbay Sak[4], A. Tükün[5], B. Yalçın[6]

[1]Konsensus Yürütme Kurulu Temsilcisi ve alt grup başkanı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme Hastalıkları ve Endokrin Cerrahi Bölümü, Ankara
[2]Başkan yardımcısı, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[3]Raportör, Dergi yazısı, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara
[6]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

RISK FACTORS IN BREAST CANCER, RISK ASSESSMENT AND PREVENTION: 2010 ISTANBUL CONSENSUS MEEETING REPORT

ABSTRACT

Breast cancer is the most common female cancer and the second most common cause of cancer death in women. Many risk factors have been associated with breast cancer. These can be grouped into categories including factors related to demographics (eg, age, ethnicity/race); reproductive history (age at menarche, parity, age at first live birth, age at menopause); familial/genetic factors (family history, known or suspected BRCA 1/2, p53, PTEN or other gene mutation associated with breast cancer risk); environmental factors (prior thoracic irradiation before age 30 [eg, to treat Hodgkin's disease], hormone replacement therapy, alcohol consumption); and other factors (eg, number of breast biopsies, atypical hyperplasia or lobular carcinoma in situ [LCIS], breast density, body mass index [BMI]).

Estimating breast cancer risk for the individual women is difficult. The development of effective strategies for the reduction of breast cancer incidence has also been difficult because of the few of the existing risk factors are modifiable.

A number of lifestyle changes may reduce breast cancer risk. Even if breast cancer incidence cannot be substantially reduced for some women who are at high risk for developing the disease, the risk of death from breast cancer can be reduced by regular mammography screening. For women who are already at higher than average risk, their risk of developing breast cancer can be reduced by at least 50 percent or more by taking tamoxifen or raloxifene for five years. Risk reduction surgery is another option for high risk patients and should be considered after multidisiplinary consultations.

Key words: breast carcinoma, risk factors, risk assessment, prevention

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser tipidir ve kadınlarda ölüme neden olan kanserler arasında da 2. sırada gelir. Meme kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri demografik (yaş, etnisite/ırk), reprodüktif öykü (menarş yaşı, parite, ilk canlı doğum yaşı, menapoz yaşı), ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bilinen veya şüphe edilen BRCA 1/2, p53, PTEN veya diğer gen mutasyonları), çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi [örneğin Hodgkin hastalığı tedavisi nedeniyle], hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı) ve diğer faktörler (meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobular karsinoma in situ [LCIS], dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [BMI]) olarak sınıflandırılabilir.

Her kadının meme kanseri riskini tahmin etmek zordur. Mevcut risk faktörlerinden çok az bir bölümü modifiye edilebilir özellikte olduğu için meme kanseri insidansını azaltmaya yönelik etkili stratejilerin geliştirilmesi oldukça güçtür.

Yaşam tarzında yapılacak bazı değişiklikler meme kanseri riskinde azalmaya neden olabilir. Düzenli mamografi çekilmesi ile meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk grubundaki bazı kadınlarda anlamlı bir risk azalması sağlanamasa bile, meme kanserine bağlı ölümlerde azalma elde edilecektir. Yüksek riskli kadınlarda 5 yıl süreyle tamoksifen veya raloksifen kullanılması meme kanseri riskinde yaklaşık %50 azalma sağlayacaktır. Risk azaltıcı cerrahi yüksek riskli kadınlar için bir diğer alternatifi oluşturmaktadır ve ancak multidisipliner konsültasyonlar yapıldıktan sonra düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi, korunma

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %33'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %20'inden sorumludur. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinin arkasından 2. sırada gelmektedir. ABD'de 2009 yılı içerisinde 194 280 invazif meme kanseri ve 62 280 in situ karsinoma gelişeceği tahmin edilmektedir. Aynı yıl içerisinde 40 610 kadının ise meme kanseri nedeniyle öleceği ön görülmektedir (1). Yıllar içerisinde meme kanseri görülme sıklığında artış olmakla birlikte erken tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmeler sayesinde mortalite oranlarında düşüş görülmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın verileri incelendiğinde ise Türkiye'de meme kanseri insidansının kadınlar arasında %35 oranında olduğu görülmektedir (2).

Genel bilgiler

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.

Meme kanserinde risk faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür: (3)

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)
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, sosyoekonokik 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 invazif meme kanseri açısından 6'da 1 ve invazif 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 (4).

Reprodüktif öykü: Östrojen subtiplerinin (östradiol, östriol, östron) modulasyonu over fonksiyonları ile sağlanır (menarş, gebelik ve menapoz). Menapozdan 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 menapoz [55 yaşından sonra]); östrojene maruz kalınan sürenin azalmasının ise koruyucu olduğu düşünülmektedir (Rölatif Risk [RR]:1.5-3.4) (5-7). 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 (8). Multiparitenin meme kanserinden koruyucu etkisi ise tartışmalıdır.

İnfertilitenin meme kanseri riskini azalttığı yönündeki veriler ve infertilite tedavisinin meme kanseri riskini ne yönde etkilediği çelişkilidir (9,10).

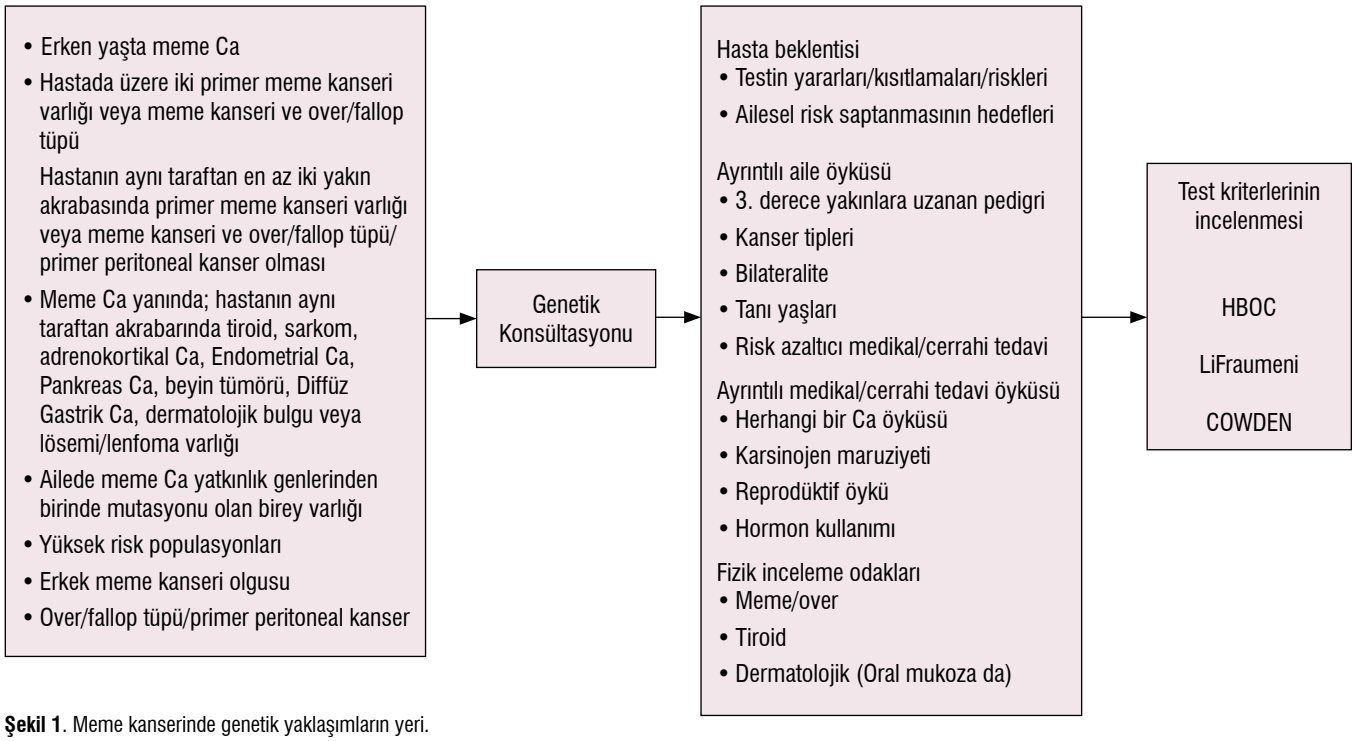
İndüklenmiş veya spontan düşük yapmanın meme kanseri ile bir ilişkisi gösterilememiştir (11-16).

Laktasyon meme kanseri riskini azaltmaktadır (17-21). Bu etki beklendiği üzere özellikle premenapozal kadınlarda daha belirgindir.

Ailesel/genetik risk faktörleri: Farklı kanserlerde yapılan aile çalışmaları; etkilenmiş olan hasta bireyin birinci ve ikinci derece yakınlarında kanser riskinin normal populasyona göre artmış olduğunu göstermektedir (22-24). 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 (25,26). Ailede aynı tip kanserin görülmesi durumunda kalıtsal kanser, farklı tip kanserlerin görülmesi durumunda ise kanser ailesi olarak tanımlanmaktadır. Aile öyküsü varlığı 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 (27).

Moleküler genetik alanındaki gelişmelerle, kansere yatkınlığın kalıtılmasına yol açan farklı genler tanımlanmıştır. Bu genlere ait mutasyonları taşıyan ailelerin/bireylerin yüksek kanser riski taşıdığı bilinmektedir. Kanser genetiğindeki bu hızlı gelişme kanserli olguya ve ailesine yaklaşımı etkilemektedir.

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 faktörleri yanı sıra yüksek penetranslı ve düşük penetranslı genler, modifiye edici genler ile epigenetik etkenlerin de önem taşıdığı bilinmektedir (25,26). Meme kanseri olgularının %5-10'unun ailesel olduğu bilinmektedir (22,28). Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili çeşitli genler tanımlanmıştır. Bu genler içinde en önemlileri HBOC sendromundan sorumlu *BRCA1/BRCA2*, LiFraumeni sendromundan sorumlu *TP53* ve Cowden sendromundan sorumlu *PTEN* genleridir. Meme



Şekil 1. Meme kanserinde genetik yaklaşımların yeri.

kanserinden korunmada olduğu kadar kanser taraması ve tedavisinde genetik bilgilerin kullanımı çeşitli "guideline"larda yerini almıştır (29) (Şekil 1).

Meme kanseri olgularında genetik yaklaşım; olgunun değerlendirilmesi, risk tahmini, genetik test öncesi danışmanlık, genetik test ve genetik test sonrası danışmanlık aşamalarından oluşmaktadır.

Olgunun değerlendirilmesi: Meme kanseri tanı yaşının 40 yaş altında olması, bireyde ya da yakın kan bağı olan akrabalarında iki taraflı/çoklu primer tümör varlığı, da yakın kan bağı olan akrabalarında meme kanserine yatkınlık sağladığı bilinen mutasyonların olması, ailenin bir tarafından iki 1. derece akrabada tutulum, bir kuşaktan fazla tutulum, erkekte meme kanseri gibi nadir/sıradışı kanserler, LiFraumeni/Cowden gibi tanımlı bir kanser sendromu ile uyumlu tümörlerin varlığı kalıtsal meme kanserinin özelliklerini oluşturmaktadır (23,25).

Bu nedenle, olgunun değerlendirilmesinde, yaş, tıbbi/cerrahi öykü, aile öyküsü önem taşımaktadır. Hastaya detaylı bir pedigree incelemesi yapılması gerekir. Bu pedigree; kanserli bireylerin tanı yaşlarını, oluşan tümörlerin patoloji raporlarındaki kesin tanıyı ve ilgili sendromlarda (LiFraumeni, Cowden gibi) eşlik eden tıbbi öyküyü içermelidir (30).

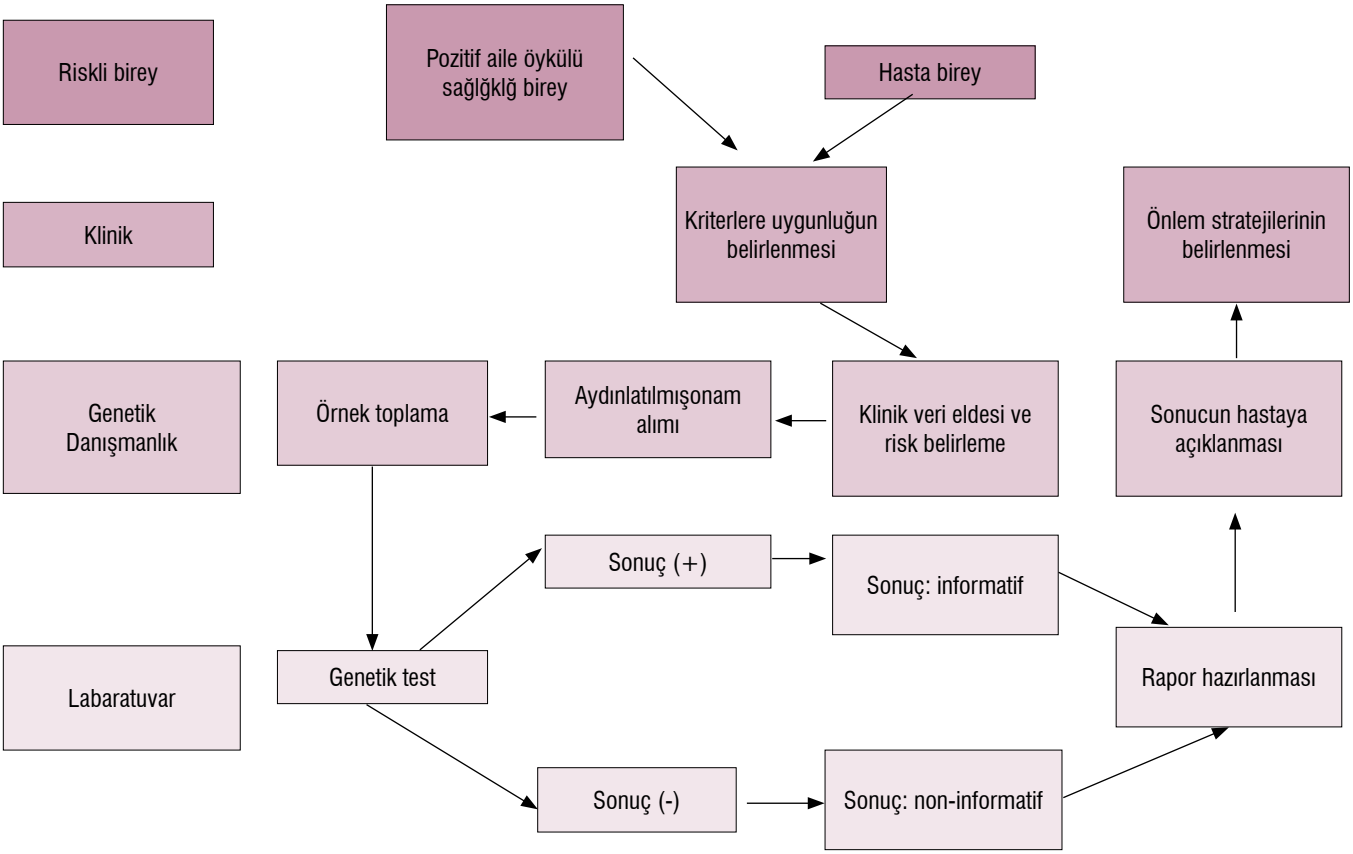
Risk tahmini: Bayes yöntemlerden soy ağacı bilgisi kullanımı ile çalışan Claus ve soy ağacı bilgisi ve genel risk faktörlerinin kullanımı ile çalışan Gail modelleri uzun süredir risk hesaplamakta kullanılmaktadır (31,32).

Günümüzde, Gail ve Claus modellerinde kullanılan risk faktörlerine test sonuçlarının da eklenmesi ile risk saptayan paket programlardan (MYRIAD II, BRCAPRO, BOIDICEA gibi) herhangi birisi kullanılarak mutasyon varlığı ve kanser gelişme riski hesaplanabilmektedir (33,34).

Genetik test öncesi danışmanlık: Genetik test öncesi danışmanlıkta amaç; aile öyküsü pozitif olan olgularda görece ve efektif riskleri belirleyerek, özellikle *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonlarını taşıma olasılığını kestirmek, kanser oluşumuna genetik yatkınlık olup olmadığını belirlemek, bireyin kendisi için en uygun kararı verebilmesine ve yaşam süresini ve/veya kalitesini maksimize edecek klinik uygulama karar sürecine katkıda bulunmayı sağlamaktır (35,36).

Uygulama öncesi genetik danışma oturumunda hasta şu konularda aydınlatılmalıdır: Bireysel kanser riski, mutasyon riski, genetik test seçenekleri, genetik testin sınırları, pozitif/negatif test sonuçları, sonuç alınamam olasılıkları, bulunması olası olan mutasyonun bir sonraki kuşağa aktarımı riski, sonuçlarının olası psikolojik etkileri, test sonuçlarının risk altındaki aile bireyleri ile paylaşımının önemi, destek kaynakları ve bireysel riske dayalı inceleme ve korunma seçenekleri. Daha sonra genetik test için bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Genetik test: Hastanın özgeçmiş/soygeçmiş ve hastalık öyküsü ile riski olduğu düşünülen klinik tabloya uygun olarak *BRCA1, BRCA2, TP53* veya *PTEN* için tüm gen DNA dizi analizi yapılmalıdır



Şekil 2. Ailesel meme kanserinde danışmanlık ve test uygulaması akışı.

(37-46). Test sonucunda bulunmuş olan mutasyonun hastalıkla ilişkisi referans veritabanlarından kontrol edilmelidir. Eğer mutasyon bulunmuşsa, düzenlenen raporda; bulunan mutasyonun hastalıkla ilişkisi için referans bildirilmelidir.

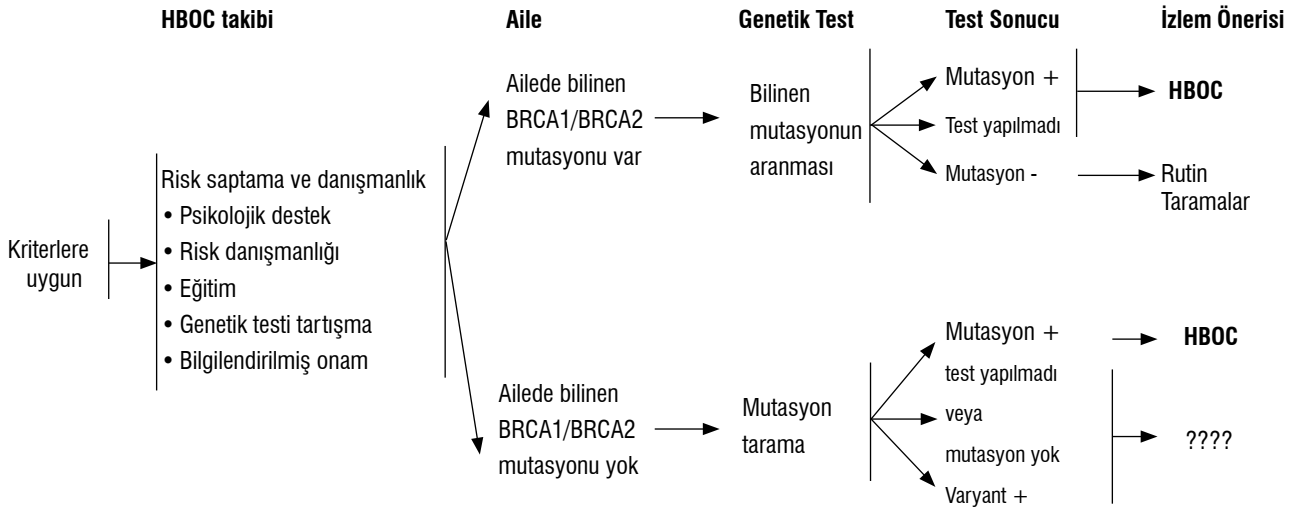
Genetik test sonrası danışmanlık: Mutasyon saptanan hastalarda tekrar yaşam boyu risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Mutasyonun varlığının %100 kanser olacağı ya da mutasyonun çıkmamasının kanser olmayacağı anlamına gelmediği hastaya açıklanmalıdır. Bu sonuç hastaya artmış/azalmış risk olarak yaşıtlarına göre kıyaslanarak sayısal olarak verilmelidir. Mutasyon taşıyıcılarının takibinde risk azaltıcı yaklaşımlar hakkında hastalara bilgi verilmelidir. Tüm bu bilgiler danışmanlık raporunda yazılı olarak hastaya sunulmalıdır. Özellikle birinci derece yakınları için mutasyonu taşıma riski raporda yer almalıdır.

Ailesel meme kanserinde danışmanlık ve test uygulaması akışı Şekil 2'de sunulmuştur.

Kalıtsal Meme/Over Kanseri Sendromu (HBOC=Hereditary Breast/Ovarian Cancer): 1990'da ilk meme kanseri yatkınlık geni olarak bilinen BRCA1 17q12-21'e lokalize edilmiştir (47). 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'ında saptanmaktadır (48). Genel populasyonda BRCA1 mutasyonu sıklığı ise 6/10.000'dir. Relative ratio 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 olguda saptanmaktadır (49-51). Genel populasyonda BRCA2 mutasyonu sıklığı ise 2,2/10.000'dir. Bunun yanında BRCA2'nin erkek meme kanseri ve prostat kanseri ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (51,52). Relative ratio BRCA2 için 3-8 olarak verilmektedir. 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.



Şekil 3. HBOC kriterlerine uyan hastaya yaklaşım algoritması.

Aşağıdaki maddelerden birisinin varlığı BRCA1/BRCA2 testi için endikasyon oluşturur (29):

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

Kriterlere uyan hastanın yaklaşımı Şekil 3'deki gibi olmalıdır (29). HBOC hastalarının takibinin ise Tablo 1'deki gibi yapılması önerilir (29).

Daha nadir görülen Li-Fraumeni ve Cowden sendromuna uyan hastalara yaklaşım ve takip algoritmalarına NCCN guideline'dan ulaşılabilir (29).

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 (53).

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 (54).

Tanısal amaçla yapılan işlemlere bağlı olarak oluşan radyasyona maruziyetin ise meme kanseri riski ile ilişkisi tartışmalıdır. Genetik geçiş riski olanlar dışında bu risk yok veya dikkate alınmayacak kadar düşük olarak kabul edilir (55,56).

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 (57,58). HRT kullanımı sonucu oluşan meme kanseri riski, alkol kullanımı, aşırı kilo (BMI >30 kg/m2), 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 (59) yakın tarihli iki çalışmada da bu ilişki ortaya konamamıştır (60,61).

Tablo 1. HBOC hastalarının takibinin aşağıdaki gibi yapılması önerilir.

Eğitim	• Hastanın kendisini muayene etmesi öğretilmelidir • BRCA mutasyonları ile ilişkili (prostat, pankreas kanseri ve melanoma) bulgular konusunda aydınlatılmalıdır • Risk altındaki aile bireylerinin genetik danışmanlık için davet edilmesi önerilmelidir • BRCA2 taşıyıcılarının otozomal resesif kalıtılan Fankoni anemisi için de taşıyıcı olduğu bildirilmelidir.
KADIN **Meme kanseri**	
Hastanın kendisini muayene etmesi	18 yaşından sonra ayda 1 kez
Klinik meme muayenesi	25 yaşından sonra yılda 2 kez
Mammografi ve MRI	25 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden tanı yaşından başlayarak yıllık
Profilaktik mastektomi	Taşıyıcılar arasında meme kanseri sıklığını düşürdüğü için seçenek olarak koruma gücü, rekonstrüksiyon seçenekleri ve riskleri hakkında bilgi verilerek olgu bazında tartışılır.
Profilaktik kemoterapi	Taşıyıcılar arasında meme kanseri sıklığını düşürdüğü için seçenek olarak göz önünde bulundurulmalı ve risk/yarar bilgisi verilmelidir.
Over kanseri	
Transvajinal US	30-35 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden 5-10 yaş önce başlayarak yıllık (premenopozal kadınlarda tercihan siklusun 1-10.günleri arasında)
Serum CA-125	30-35 yaşından ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinden 5-10 yaş önce başlayarak yıllık (premenopozal kadınlarda tercihan siklusun 1-10.günleri arasında)
Profilaktik salpingoooferektomi	35-40yaş arasında ya da çocuk sahibi olma sürecinin tamamlanmasından sonra ya da en erken hastalığa yakalanan aile üyesinin yaşı göz önünde bulundurularak önerilir. Danışmanlıkta; reprodüktif ihtiyaçlar, kanser riskindeki artış, meme/over kanserindeki koruma gücü, menopozal semptomlara yaklaşım (kısa süreli hormon replasmanı ve diğer medikal konular) yer almalıdır.
Profilaktik kemoterapi (oral kontraseptifler)	Seçenek olarak göz önünde bulundurulmalı ve risk/yarar bilgisi verilmelidir.
ERKEK	
Hastanın kendisini muayene etmesi	Yılda 2 kez
Mammografi	İlk başvuruda yapılmalıdır. İlk mamografide parankimal/glandular densite varsa yılda 1 kez Jinekomasti varsa yılda 1 kez
Prostat Ca takibi	"NCCN Prostat Ca Early Detection Guidelines"a uygun

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 (62). Yakın geçmişte yapılan bir toplum-bazlı çalışmada artmış alkol alımının östrojen reseptör pozitif meme kanseri gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (63).

Egzersiz: Fizik avtivitede artış özellikle premapozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilidir (64-68). 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 (69,70).

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 (71,72).

Vitamin E, C veya beta-karoten gibi antioksidanların alımının meme kanseri riskine etki ettiği yönünde güçlü bir kanıt yoktur

(73); vitamin A ile ilgili veriler ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda düşük selenyum düzeyinin riski artırdığı gösterilmekle birlikte, yüksek düzeylerinin koruyucu etkisi gösterilememiştir (74).

Yapılan çalışmalarda kafein ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir (75,76).

Sigara ile meme kanseri arasındaki ilişki de çelişkilidir. Çalışmalarda çok değişik sonuçlar elde edilmekle birlikte, eşlik eden bazı diğer faktörlerle birlikte riski artırdığı düşünülmektedir (77-81).

Diğer Faktörler

Vücut Kitle İndeksi (BMI): Aşırı kilolu veya obes kadınlarda postmenapozal meme kanseri daha sık görülmektedir (64). HRT kullanmayan postmenapozal kadınlar menapozdan sonra 10 kg veya daha fazla kilo verirlerse, kilo vermeyenlere oranla daha az risk taşırlar (82). Premenapozal aşırı kilolu kadınlarda ise risk olmayanlara oranla daha düşüktür (64).

Proliferatif meme lezyonları (Atipi içermeyen ve içeren): Proliferatif meme lezyonlarından özellikle sitolojik atipi içerenler hem non invazif hem de invazif meme kanseri için risk faktörüdürler. Atipi içermeyen bir proliferatif lezyonda (kompleks fibroadenom, moderate 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 (83).

BRCA1 ile ilişkili karsinomlar özgün olmamakla birlikte tipik histopatolojik özellikler gösterirler (84-87). İntraduktal ve invaziv karsinomlar tipik olarak az differansiye (grade 3) özelliktedir. Ayrıca nükleer dereceleri de yüksektir (88-90). Bu hastalarda medüller kanserler ve medüller benzeri özellikler gösteren invaziv duktal karsinomaların oranı da fazladır (88). BRCA1 ile ilişkili kanserlerde flow sitometri ve MIB1 immunhistokimyasal incelemesi ile proliferasyon oranı yüksek bulunmuştur (84,87); östrojen reseptörü ve HER2 negatif (84), p53 ekspresyonu yüksektir (84).

Son dekatta "kolumnar hücre değişiklikleri" muhtemel bir risk faktörü olarak gündeme gelmiştir. "Kolumnar hücre değişikliği" ve "kolumnar hiperplazi" terminal duktus lobüler üniti döşeyen hücrelerin kolumnar özellikte olmasını ifade eder. Bu durum genellikle multifokaldir ve tipik olarak 35-50 yaşları arasındaki premenopozal kadınlarda meydana gelir. Mammografik mikrokalsifikasyonlar ile ilişkili olması nedeniyle cerrahi patoloji materyallerinde rastlanma sıklığı artmaktadır. DSÖ Meme Patolojisi ve Genetiği Çalışma Grubu düşük dereceli sitolojik atipi gösteren ancak ADH ya da DKİS düzeyinde yapısal kompleksite içermeyen olguları tanımlamak için 'Flat Epitelyal Atipi' (FEA) terimini önermektedir (91). Bazı kolumnar hücreli lezyonlar rijit köprüler, düzgün fenestrasyonlar gösteren kribriform organizasyonlar ya da mikropapillalar oluştururlar. Bu özellikteki lezyonları hücresel ve yapısal atipinin düzeyine göre ADH ya da DKİS olarak tanımlamak daha tedbirli olacaktır. Kolumnar hücreli lezyonlar ile lobüler neoplazi, düşük dereceli DKİS ve tübüler karsinoma arasındaki ilişki bazı yazarların dikkatini çeken bir bulgudur. Özellikle sitolojik ve yapısal atipi gösteren kolumnar lezyonların düşük dereceli DKIS ve özellikle tübüler tipte invaziv kanser gelişimi açısından risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (92). Ayrıca bir biyopside atipili kolumnar lezyonların bulunması patoloğu daha ileri bir lezyonun varlığını araştırmak konusunda uyarıcı olmalıdır.

Kişisel meme kanseri öyküsü: Kişisel invazif veya in situ meme kanseri öyküsü kontralateral memede invazif kanser gelişme riskini artırır. In situ lezyonlarda kontralateral invasif meme kanseri riski 10-yıllık %5'dir (93). İnvazif meme kanseri olanlarda ise kontralateral meme kanseri gelişme riski premenopozal kadınlarda yıllık %1 ve postmenopozal kadınlarda yıllık % 0.5 artar.

Dens meme yapısı: Bağımsız bir faktör olarak artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir. Mamografik olarak dens meme yapısına sahip olan kadınlarda riskin 4-5 kat artmış olduğu düşünülür (94-96).

Meme kanseri riskinin hesaplanması

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'inden fazlasında bu risk faktörlerine rastlanmamaktadır.

Meme kanseri riskinin belirlenmesi gelecekte bu hastalığa yakalanma riski yüksek olan sağlıklı kadınların seçilmesi demektir. 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.

Meme kanseri riskini hesaplamak üzere bazı matematiksel risk değerlendirme modelleri geliştirilmiştir (Gail Modeli, Claus Modeli, Ford Modeli, BRCAPro, Bodian, Myriad, Tyrer-Cuzick, Manual Model, Rosner-Colditz, Couch Modeli, Hultson Murday Modeli, vb). Bunlar arasında en fazla kullanılanlar modifiye Gail modeli, Claus modeli ve BRCAPro'dur. Modifiye Gail modeli kompüter bazlı multivaryans lojistik regresyon analizidir; yaş, ırk, menarş yaşı, ilk tam dönem hamilelik yaşı veya nulliparite, meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı, daha önceki meme biyopsilerinin sayısı ve meme biyopsi sonuçlarını dikkate alarak gelecekteki meme kanseri riskini hesaplar.

Bu modellerin de kendi içerisinde bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Örneğin en çok kullanılan modifiye Gail model 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. Bir diğer önemli nokta da, en fazla kullanılan yöntem olan modifiye Gail modelinin bile Avrupa'lı kadınlarda geçerliliğinin net olarak kanıtlanamamış olmasıdır. Dolayısıyla Türk kadınlarında bu risk hesaplama yöntemlerinin geçerliliğinin değerlendirilmesinde büyük yarar vardır.

Bu hesaplamalara göre risk azaltıcı tedavilere yönlendirilecek olan hastalarda etkinlik- yarar analizinin yapılması gerekir.

Yüksek riskli hastada risk azaltıcı tedaviler

Meme kanseri açısından yüksek risk grubuna giren kadınlar için bazı risk azaltıcı yöntemler tanımlanmıştır ve uygulanmaktadır. Risk azaltıcı tedavilerin genel olarak amacı; i) Kanserden korunma, ii) Sağkalım avantajı ve iii) Hayat kalitesinde artış sağlamaktır.

Bu amaca yönelik olarak tanımlanmış olan yaklaşımlar:

1. Yaşam biçiminde değişiklik yapılması (?)
2. Yakın izlem (Tarama)
3. İlaçla önleme (Kemoprevansiyon)
4. Cerrahi
    a. Risk azaltıcı mastektomi
    b. Risk azaltıcı oferektomi

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.

Yüksek Riskli Hastada Meme Kanseri Taraması

Meme kanserinin mamografi ile taranması ilk olarak 1960'larda İsveç'te yapılan alan bazlı çalışmalarla başladı. Bu çalışmaların meme kanserini mamografik taramalarla erken yakalanabileceğinin göstermesi üzerine dünyada toplam sekiz adet randomize meme kanserinin mamografi ile taranmasına yönelik çalışma yapıldı. Bu çalışmaların sonucunda meme kanserinin mamografik taramalarla erken yakalanabileceği ve meme kanserinden ölümlerin azaltılabileceği gösterildi. Bu gelişmeler sonucunda dünyanın çeşitli yerlerinde meme kanseri tarama rehberleri yayınlandı ve meme kanseri tarama programları geliştirildi. Bütün bu gelişmeler sonunda meme kanserinin mamografi ile taranmasının yaygınlaşması neticesinde 2000 yılına kadar artmakta olan meme kanserine bağlı ölümlerde, taramanın yaygın olarak uygulandığı ülkelerde meme kanserine bağlı ölümler azalmaya başladı. Bu azalmada taramanın katkısı 2/3 iken tedavi edici yöntemlerdeki gelişmelerin etkisi 1/3 olarak hesaplanmaktadır.

Meme kanseri tarama rehberleri o güne kadar elde edilen bilimsel gerçekler ışığında hazırlanan ve meme kanseri taraması ile meme kanserinden ölümleri azaltmayı amaç edinen tarama rehberleridir. Tarama rehberlerinin hazırlanmasında ana amaç tıbbi pratiğin bilimsel veriler çerçevesinde hasta yararına düzenlenmesini (good medical practice) sağlamaktır. Bilimsel verilerin yanlış yorumlanması ile hasta zararının minimize edilmesi de tarama programlarının amaçlarındandır. Tarama rehberleri hazırlanırken ülke veya toplumun kaynaklarının, bu önerileri yerine getirip getiremeyeceğine bakılmaz. Örneğin ABD'de ACR'nin yayınladığı, 2004 yılında 10. revizyonu yayınlanan meme kanseri tarama rehberi bunun en iyi örneğidir. Bununla birlikte ABD toplumun meme kanseri için taranması amacı ile hiçbir tarama bütçesi ayırmamaktadır. ABD de devlet otoritesi sadece tarama yöntemlerinden mamografinin kalitesi için düzenleyici rol oynamaktadır. ABD meme kanseri taraması ödeme sistemi olarak fırsatçı (opportunistic) tarama şeklinde düzenlenmiştir. Rehberlerde tarama yöntemleri belli bir yaş grubundaki tüm nüfusa önerilebileceği gibi yüksek riskli hasta durumunda olduğu gibi belli subgruplara da önerilebilir.

Tarama programları ise ülke kamu otoritesinin veya kamusal görev üstlenmiş bir takım kurumların düzenlediği fayda maksimizasyonunun amaçlandığı, ana çerçevesi mevcut kaynaklar ile belirlenen tarama faaliyetleridir. Burada amaç bilimsel verilerin dışına çıkmadan, parasal, ekipman ve insan kaynaklarının sınırları içinde en çok fayda gören subgrubun sosyal devlet ve sosyal kurum faydası ön planda tutularak taranmasıdır. Sosyal devlet anlayışının daha belirgin olduğu Avrupa da ise meme kanseri taramaları genellikle kamunun önderliğini yaptığı meme kanseri tarama programları çerçevesinde yapılmaktadır. Ancak bu ülkelerde de sunulan tarama programları çerçevesi dışında kalan durumlarda fırsatçı (opportunistic) taramalar bireyin istekleri çerçevesinde ücretli veya ücretsiz yapılabilmektedir.

Karma bir sağlık sistemi bulunan Türkiye'de ise devletin ve diğer kamusal kurumların görevi tarama programlarını organize etmek iken, bizim görevimiz ise bilimsel veriler ışığında en iyi ve güncellenmiş tarama rehberlerini hazırlamaktır. Tabii ki ulusal tarama programı ile rehber örtüşmeyecektir, örtüşmesi de beklenemez.

Yüksek riskli hasta grubu için hazırlanan bu tarama rehberi bir öneri niteliğinde olup ekonomik, sosyal şartlar ve hastanın kişisel sebepleri nedeniyle değiştirilebilir. Bu rehber ayrıca hangi durumlarda radyolojik yöntemlerin meme kanseri taraması amacıyla kullanılmaması gerektiğini de belirtmekte olup bu radyolojik yöntemlerin gereksiz kullanımını önlemeyi de amaçlamaktadır. Bilimsel verilerin değişmesi ile bu rehberde de gerekli değişikliklerin yapılması kaçınılmazdır.

Görüntüleme yöntemleri ve tarama: Meme kanserinde kadın popülasyonun mamografi (MG) ile yılda bir yapılan taramanın etkinliği kanıtlanmıştır. Bu nedenle yüksek risk grubunda yapılan çalışmalarda MG'nin süresinin erkene çekilmesi, sıklığının artırılması ve diğer görüntüleme yöntemlerinin MG'ye eklenmesinin fayda/

zararları tartışma konusu olmaktadır. Bir çok bilimsel veri nedeniyle meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadın popülasyonun daha erken yaşlarda MG ve/veya ilave olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (US) ile taranabileceği düşünülmektedir. Yüksek riskli popülasyonda MG'ye ilave olarak yapılacak US ve MRG'nin etkinliği çeşitli araştırmalarda sorgulanmıştır (97-101). Daha önceki yıllarda meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlarda MG, US ve MRG'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda yüksek maliyete rağmen duyarlılık ve seçiciliği en yüksek yöntem MRG'dir. Bu çalışmalarda yüksek riskli hasta grubunda MRG'nin sensitivitesi %77-100, MG'nin sensitivitesi % 13-40, US'nin sensitivitesi %13-33 arasında değişmektedir (97-99). Yüksek riskli hasta grubunda yapılan tarama çalışmalarında US'nin diagnostik kazancının MRG'ye göre düşük olduğu gösterilmiştir.

Mamografi ve yüksek riskli hasta taraması: Amerika'da "The American Cancer Society, American College of Radiology, American College of Surgeons, American Academy of Family Practice, and American College of Obstetrics and Gynecology" toplulukları kadın popülasyonda yıllık mamografik taramanın 40 yaşında başlatılmasını tavsiye etmektedir. Pek çok Avrupa ülkesinde ise taramaya 50 yaşında başlanılmaktadır.

Yüksek riskli kadın popülasyonunda mamografik tarama başlangıç yaşı hakkında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Araştırmacılar meme kanseri açısından ailesel risk taşıyan olgularda 40 yaşından önce taramanın başlatılmasını önermektedirler. En büyük subgrubu oluşturan I. derece akrabasında meme kanseri bulunanlar için, I.derece akrabada meme kanserinin tanımlandığı yaştan 10 yıl önce taramanın başlatılmasını önerilmektedir (102).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyon geni taşıyıcılığı bilinen veya şüpheli olan kadınlarda meme kanseri için yüksek risk mevcuttur. BRCA mutasyon geninin yokluğunda 30 yaşın altında kadınlarda meme kanseri olasılığı ihmal edilebilecek kadar düşüktür. Bu yüzden BRCA pozitif olmayan yüksek riskli kadınlarda meme kanser taramasının alt limit 30 yaş olarak bildirilmiştir. Çalışma serilerinde genç popülasyonun erken yaşlarda mamografiye bağlı yüksek doza maruz kalmaması için, mamografik tarama 20'li yaşlarda önerilmemektedir (103). BRCA1 taşıyıcıları arasında 20'li yaşlardaki meme kanseri gelişme riski, aile hikayesi olmayanlarda 40'lı yaşlardaki kadınların taşıdığı riskten daha fazladır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberinde BRCA1 için taramaya 25'li yaşlardan itibaren başlanmasını önermektedir (104).

Özetleyecek olursak; i) I.derecede akrabasında meme kanseri tanısı konulan yaştan 10 yıl önce başlanmalıdır. Fakat bu 30 yaşın altında olmamalıdır. Tek istisnası bilinen veya şüphelenilen BRCA taşıyıcılığı durumudur. ii) Meme kanseri tanısından sonra hangi yaşta olursa tarama başlanılmalıdır. iii) Meme koruyucu cerrahi geçiren olgularda radyasyon terapisinden 6. ay sonra taramaya başlanır, ilk 2 yıl boyunca istenirse 6 aylık bir tarama yapılabilir, sonra yıllık taramaya dönülür (105). iv) Herhangi bir nedenle yapılan meme biyopsisi sonucu lobuler intraepitelyal neoplazi veya atipik duktal hiperplazi gelenlerde taramaya başlanır (105). v) Bilinen veya şüphelenilen BRCA2 taşıyıcısı olanlarda 25-30'lu yaşlarda taramaya mümkün olduğu kadar erken başlanır. BRCA1 taşıyıcılığı bilinen veya şüphelenilen grupta mümkün olduğunca erken olmak üzere genellikle 25'li yaşlarda taramaya başlanır. vi) Göğüs ve mediasten bölgesinden radyasyon terapisi alan olgularda radyoterapi sonrası 8. yılda veya 25 yaşla birlikte (hangisi geç olursa) taramaya başlanır (106).

Randomize kontrollü çalışmalarda mamografik taramada üst sınır olarak 70-74'li yaşlar alınmıştır (107). Mamografik taramanın mortaliteye faydası başlangıçtan 5-7 yıl sonra görülmektedir. Bundan dolayı yıllık mamografik tarama yaşam beklentisinin 5-7 yıldan fazla olduğu sürece devam ettirilmelidir. Tarama programları Amerika ve İngiltere'de 64'lü yaşta, İsveç'te ise 59'lu yaşlarda bitmektedir. Ortalama yaşam beklentisi 80 yaşına ulaşanlarda 8.6, 85 yaşına ulaşanlarda 5.9 ve 95 yaşına ulaşanlarda 4.8 yıldır (108). Bu yaşam beklentileri ile mamografik taramanın 90'lı yaşlara kadar devam ettirilebileceği belirtilmektedir (104). 69 yaştan sonra rutin taramanın sıklığının azaltılabileceği belirtilmekte, 69 yaşın üstünde tarama hastanın başka bir komorbiditesi olmadığı hallerde 1-2 yılda bir tavsiye edilmektedir Yüksek riskli hasta grubu içinde bu genel prensipler geçerlidir.

Ultrasonografi ve yüksek riskli hasta taraması: 1990'lı yılların başlarına kadar US sadece memedeki lezyonların solid/kist ayırımında kullanılmaktaydı (109-110). Günümüzde; yüksek frekanslı probların (7.5-10 MHz) kullanımı ve artan bilgi ve beceriye bağlı olarak US; tek başına veya MG'ye ilave olarak meme görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. US, çeşitli uluslararası rehberlerde (guideline) tarama için MG'ye ek inceleme olarak önerilmekle birlikte, meme kanseri taramasında primer modalite olarak tek başına önerilmemektedir (111-113). Yoğun memelerde MG'de yalancı negatiflik oranı fazladır (114-116). Daha da ileri olarak mamografik dansite, meme kanseri için bağımsız ve kuvvetli bir risk faktörüdür (117). Özellikle dens memeli kadınlarda tek başına kullanılan MG'ye göre US+MG kullanımının meme kanser saptama oranını artırdığı bildirilmektedir (118,119).

Son zamanlarda yapılan çok merkezli [American College of Radiology Imaging Network National Breast Ultrasound Trial (ACRIN 6666)] çalışmasının sonuçları bu hususta önemlidir (120). Prospektif ACRIN çalışmasına 3 ülkeden 14 merkez katılmış olup 1. yıl sonuçları yakın zamanda açıklanmıştır. Çalışma için farklı merkezlerdeki US yapan uzmanlar önceden eğitilmiş ve çalışmaya başlanmadan önce yeterlilik testlerinden geçmişlerdir. ACRIN 6666 çalışmasında, meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadın popülasyondaki dens memeli olgularda mamografiye ilave olarak yapılan US'nin, tek başına yapılan MG'ye göre meme kanser saptanma oranını artırdığı gösterilmiştir. Buna göre eş zamanlı kombine yapılan MG+US, tek başına yapılan MG'ye göre her 1000 yüksek riskli kadında ilave olarak 1.1-7.2 kanser saptamaktadır. Ancak yanlış pozitiflik oranında da artış belirgin izlenmiştir. US ile taramada başlıca kısıtlılıklar: yalancı pozitiflik çokluğu, ilave ek çekim ve biyopsilere neden olması, kullanıcı bağımlılığı, cihaz kalitesi, çekim

Tablo 2. Mamografiye ilave olarak meme kanserinin MRG ile taranması rehberi.

Yıllık MRG tarama önerilen grup (non-randomize çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar ile kanıtlanmış)
BRCA mutasyonu taşıyanlar
Birinci derece akrabalarda BRCA taşıyıcılığı bulunan, ama test edilmemiş kişiler
Meme kanseri gelişme riski tüm yaşam süresince %20-25'den daha fazla olanlar (aile hikayesine dayanan istatistik modellerle)
Yıllık MRG tarama önerilen grup (ekpert konsensüs düşüncesi temelinde)
10-30'lu yaşlar arasında göğüs bölgesine radyasyon terapisi anemnezi mevcut olgularda (hodgkin hast. gibi)
Li-Fraumeni sendromu olarlar ve 1. derece akrabaları
Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olarlan ve 1. derece akrabaları
MRG tarama yapılıp yapılmayacağına dair yeterli kanıt olmayan grup
Meme kanseri gelişme riski tüm yaşam süresince yaklaşık %15-20 olması (aile hikayesine dayanan istatistik modellerle)
Lobüler karsinoma in situ veya atipik lobuler hiperplazisi olanlar
Atipik duktal hiperplazi olanlar
Yoğun dens veya heterojen mamografik dansiteli olgular
Meme kanseri hikayesi olan kadınlar veya duktal karsinom in situ hikayesi taşıyan olgular
MRG tarama önerilmeyen grup (ekpert konsensüs düşüncesi temelinde)
Meme kanseri gelişme riskinin %15'ten az olması

süresi, maliyet sorunlarıdır. ACRIN 6666 ilk sonuçları US'nin yüksek riskli popülasyonda meme kanser saptama oranını artırmakla birlikte henüz MRG gibi tarama için tavsiye edilmemektedir. US tarama tüm kadın popülasyonda önerilmediği gibi MRG'nin önerildiği yüksek risk taşıyan kadınlarda MRG'ye ilave olarak veya MRG'nin yerine önerilmemektedir. Yüksek riskli hasta grubunda MRG yi tolere edemeyen hastalara önerilebilir.

Ülkemiz şartlarında MG ye ek olarak US'nin yüksek riskli ve dens meme yapılı hastalarda meme kanseri taramasına eklenmesi; özellikle MRG standartları tam oturmamış ve MRG rehberliğinde yapılan biyopsilerin sınırlı kalması nedeniyle, yanlış pozitifliklerinin yüksek olduğu ve gereksiz biyopsi oranını artırdığı bilinmesine rağmen düşünülebilir.

Manyetik rezonans görüntüleme ve yüksek riskli hasta taraması: Mamografinin meme kanserini erken evrede yakalayabileceği, uygun tanı ve tedavi metotları ile meme kanserinden ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiştir. Yüksek riskli hasta grubunda ise diğer görüntüleme yöntemleri meme kanserinin erken yakalanmasına katkıda bulunabilir. Özellikle mamografinin etkinliğinin düşük olduğu 40 yaş ve altı grubta MRG meme kanserinin erken yakalanmasını sağlayabilir.

Yüksek riskli hasta grubunda MRG'nin MG'ye ilave edilmesinin katkılarını değerlendirmek üzere randomize prospektif çalışmalar Avrupa ve ABD de 1990'ların ortalarından başlayarak yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında US ve klinik muayene de tarama programında değerlendirilmiştir (120-124). Bu bilgilerin ışığında şu ana kadar meme kanserinin mamografiye ilave olarak MRG ile taranmasına yönelik yayınlanmış geniş kapsamlı tek rehber 2007'de yayınlanan Amerikan Kanser Derneğinin (ACS) hazırladığı meme kanserini MRG ile taranması rehberidir. Bu rehberin hazırlanmasına ABD Avrupa ve Kanada'dan uzmanlar katkıda bulunmuşlardır. ACS'nin rehberi şu ana kadar belirgin bir muhalefetle karşılaşmamış olup genel kabul görmektedir. Bu bölüm ACS yayınladığı meme kanserinin mamografiye ilave olarak MRG ile taranması rehberini temel kaynak almıştır (125).Kontrastlı meme MRG'nin meme yüksek riskli hastalarda meme kanserini yakalamada yüksek sensitiviteli bir test olduğu bildirilmekle birlikte, spesifitesi kaynaklar arasında farklılıklar göstermektedir. Avrupa, Amerika ve Kanada'da yapılan altı ayrı çalışmada yüksek riskli hasta grublarında MRG'nin sensitivitesi %71-100 arasında bulunurken, aynı çalışmalarda mamografinin sensitivitesi %16-40 arasında bulunmuştur. Bu çalışmaların bazılarına dahil edilen sonografik taramanın sensitiviteside mamografi ile paralellik göstermektedir. MRG'in sensitivitesinin gelecekte radyologların bilgi düzeyinin ve teknolojik ilerlemelerin etkisi ile artması da beklenmektedir.

MRG ile meme kanseri taraması yapacak merkezlerin MRG rehberliğinde meme biopsisi de yapabilecek donanımda olmaları sadece MRG da gösterilen lezyonların histolojik tanısına varabilmek için şarttır.

Meme MRG pahalı bir tetkik olması, yaygın olarak yapılamaması, değerlendirebilecek yeterli uzman bulunmaması ve tüm tarama testleri gibi yüksek sensitivitedeki testlere eşlik eden yalancı pozitifliklerin zararlı etkilerinin azaltılması amacıyla sadece yüksek risk grubundaki hastalara tavsiye edilmektedir.

Bu rehberde verilen önerilerin bir kısmı bilimsel kanıtlara dayanırken bir kısmı ise uzman görüşlerine dayanmaktadır.
Rehberin önemli bir özelliği de MRG'nin tarama amaçlı kullanılmaması gereken hasta grubunu belirterekten yanlış kullanımların önünü almasıdır. Kanaatimizce yüksek riskli hastada meme kanserinin MRG ile taraması için ACS tarafından geniş bir katılımla hazırlanan ve genel kabul bu rehber ülkemiz içinde en geçerli rehberdir (Tablo 2).

Risk azaltıcı medikal tedavi (kemoprevensiyon) endikasyonları, uygulamaları ve takip

Meme kanseri riskini azaltan ilaçlar sadece 35 yaş ve üzeri kadınlarda önerilir.

Tamoksifen ile yapılmış çalışmalar: Tamoksifen, bir selektif östrojen reseptör modülatörü olup, meme kanseri tedavisinde etkili bir ajandır. Randomize kontrollü adjuvan çalışmaların meta-analizine göre, karşı taraf ikinci primer meme kanseri gelişme sıklığında azalma gözlenmiştir (126-129). "Early Breast Cancer Trialists" meta-analizinde de, östrojen reseptörü (ER)-pozitif veya ER durumu bilinmeyen meme kanserli hastalarda, 5-yıllık karşı taraf ikinci primer meme kanseri gelişme riskinde belirgin bir azalma rapor edilmiştir (130).

NSABP Meme Kanseri Prevansiyon Çalışması [BCPT (P-1)]: NSABP P-1 çalışması, 60 yaş ve üzeri sağlıklı kadınlarda veya 5-yıllık kümülatif meme kanseri gelişme riski %1.7 veya üzeri olan 35 ile 59 yaş arasındaki kadınlar veya lobüler karsinoma insitu (LCIS) öyküsü olan kadınlarda, 5 yıl tamoksifen 20mg/gün tedavisinin test edildiği plasebo-kontrollü-çift kör randomize bir çalışmadır (131). Çalışmanın esas amacı invazif meme kanseri sıklığını araştırmak, tromboembolik olaylar, kardiyovasküler olaylar, kemik kırıkları, endometrial kanser, non-invazif meme kanseri ve meme kanseri mortalitesi ise ikincil amaçlar olarak belirlenmiştir. İlk sonuçlar, 1998'de ve daha sonra 7-yıllık takip sonuçları yayınlanmış ve plasebo kolundakilerin yaklaşık üçte biri tamoksifen almaya başlamışlar (132). P-1 çalışması, meme kanseri riski artmış 35 yaş ve üzeri sağlıklı kadınlarda, %49'luk bir risk azalması sağladığı gösterdi. Risk azalmasının tüm yaş gruplarında da gözlendi (131). Bu çalışmanın 7-yıllık takip sonuçlarına göre, meme kanseri riskinde %43'lük bir risk azalma rapor edilmiştir (132). Atipik hiperplazili kadınlardaki invazif meme kanseri riskindeki azalma daha dikkat çekicidir (ilk rapordaki risk oranı:0.14; % 95 güvenlik aralığında (GA), 0.03-0.47) iken, 7-yıllık takip sonundaki risk oranı:0.25; % 95 GA, 0.10-0.52). Tamoksifenin diğer bir faydası da kemik kırıklarındaki azalmadır. Bununla beraber, major toksisiteler arasında, sıcak basmaları, postmenopozal kadınlarda endometrial kanser ve katarakt gelişimi yer almıştır.

Yine BCPT çalışmasındaki hastaların bir alt grubu olan BRCA1/2 mutasyonlu hastalarda ise, sadece BRCA2 mutasyonu olan hastalarda, plaseboya göre tamoksifenin meme kanseri riskinde %62'lik bir azalmaya neden olduğu görülmüştür (risk oranı:0.38; %95GA, 0.06-1.56). Bu durumu, BRCA2 mutasyonu olanlarda daha sık hormon reseptörü-pozitif meme kanseri gelişme riskinin varlığı ile açıklamak mümkündür (133). BCPT çalışmasının sonuçlarına göre, artmış meme kanser riski olan kadınlarda tamoksifen kullanımı kabul edilmiştir.

Tamoksifen'in Avrupa Çalışmaları: Üç çalışma vardır. Bunlardan Royal Marsden Hastanesi çalışmasında, aile öyküsü bulunan artmış meme kanseri riskine sahip 30-70 yaşları arasındaki kadınlarda, tamoksifenin plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, hormon replasman tedavisi alıyor olmak veya çalışma esnasında yeni hormon replasman tedavisi başlanmasına da izin verilmiştir. Toplam 2471 kadının katıldığı bu çalışmanın üç farklı zamanda yapılmış değerlendirmelerinde, meme kanseri gelişme sıklığı bakımından bir fark gözlenmemiş olmasına rağmen, sadece tedavinin hormon reseptörü-pozitif meme kanseri gelişme riskinde, tamoksifen leyhinde anlamlı bir azalma rapor edilmiştir (risk oranı:0.61; %95GA, 0.43-0.86; P=0.005) (134-136).

Diğer bir çalışma ise, İtalyan Tamoksifen Prevansiyon Çalışması olup, önceden histerektomi geçirmiş 35-70 yaşlar arasındaki toplam 5408 kadın 5 yıl tamoksifen veya plasebo almak için randomize edilmiştir. Hastaların hormon replasman tedavisi almalarına izin verilmiştir. Bu çalışmanın erken, ileri ve çok daha geç dönem takip sonuçlarına göre, genel olarak meme kanseri gelişme riski bakımından bir fark görülmemiştir. Tromboembolik olaylar tamoksifen kolunda daha fazla gözlenmiştir. Bu çalışmada da hormon reseptör durumu ve doğurlanlık durumuna göre yapılan alt grup incelemede, tamoksifen alanlarda meme kanseri riski daha düşük olduğu gösterilmiştir. Genelde meme kanser gelişme riski üzerine tamoksifenin etkisinin olmamasının olası nedenleri arasında, çalışma sırasında hormon replasman tedavisine izin verilmesi ve daha düşük riskli popülasyonun da çalışmaya dahil edilmesi sayılabilir (137-139).

Üçüncü Avrupa çalışması olan IBIS-I'de artmış meme kanser riskine sahip 35-70 yaşları arasındaki toplam 7152 kadın 5 yıl tamoksifen veya plasebo almak için randomize edilmiştir. Tamoksifen kolunda meme kanseri (invaziv veya insitu duktal karsinom) riskinde %32'lik azalma sağlanmıştır (P=0.013). Tromboembolik olaylar ve tüm ölümler tamoksifen kolunda daha fazla gözlenirken, endometrial kanser riskindeki artış anlamlı bulunmamıştır. Daha sonra yapılan 96 aylık takip sonuçlarına göre, tamoksifen kolundaki meme kanseri relatif riskin plaseboya göre, %73 (%95 GA, 0.58-0.91; P=0.004) (140,141). ER-negatif invaziv meme kanseri bakımından iki grup arasında fark yokken, tamoksifen kolunda ER-pozitif invaziv meme kanserinde %34'lük risk azalması saptanmıştır.

Tamoksifen Önerileri: NCCN, modifiye edilmiş Gail modeline göre 5-yıllık meme kanseri gelişme riski ≥ 1.7 olan, 35 ve üzeri yaşındaki pre- ve post-menopozal sağlıklı kadınlarda veya önceden lobüler karsinoma insitu öyküsü olan kadınlarda, meme kanser riskini azaltmada bir seçenek olarak tamoksifen (20 mg/gün) önermektedir (Kategori 1). Premopozal kadınlarda tamoksifenm kullanımının risk/fayda oranının biraz daha iyi olduğu belirtilmesine (kategori 1) rağmen portmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımının risk/fayda oranını yaşa, uterusun varlığına veya diğer komorbid durumlara bağlı olduğu ifade edilmektedir.

Raloksifen ile yapılmış çalışmalar: Raloksifen ikinci nesil bir selektif östrojen reseptör modülatörü olup, tamoksifenden farklı yapıdadır ve benzer antiöstrojenik etkinlik ve daha az endometrial yan etkiye sahiptir. 2007'de, FDA tarafından hem osteoporozlu kadınlarda hem de meme kanseri gelişme riski yüksek postmenopozal kadınlarda, meme kanserini düşürmek için kullanımına izin verilmiştir.

MORE çalışması: MORE çalışması, osteoporozlu postmenopozal kadınlarda 3-yıllık raloksifen kullanımının kırık riskini azaltıp azaltmayacağını araştırmıştır. Postmenopozal 31-80 yaşlarındaki 7705 kadın, plasebo, veya 3-yıllık 60 mg/gün raloksifen veya 120 mg/gün raloksifen almaya randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda,

raloksifen kullanımının plaseboya göre, kemik mineral dansitesinde artışa ve kemik kırıuklarında risk azalmasına neden olduğu saptanmıştır. Kırk aylık takip sonrasında, plaseboya göre, raloksifen alanlarda relatif invaziv meme kanseri riski 0.24 saptanmıştır. ER-pozitif meme kanseri riskinde daha belirgin bir azalma (relatif risk:0.10) görülmesine rağmen, ER-negatif meme kanseri riskinde plaseboya göre anlamlı bir fark görülmemiştir (142,143). NSABP BCPT çalışmasındaki kadınlara göre, MORE çalışmasındaki kadınlar daha yaşlı ve daha az meme kanseri gelişme riski taşıyan kadınlar olması da önemli bir ayrıntıdır. Raloksifen yan etkileri arasında sıcak basmaları, grip-benzeri sendrom, endometrial kavite sıvı, periferik ödem ve bacak krampları görülmüştür. Derin ven trombozu ve akciğer embolizmi raloksifen kolunda daha fazla görülürken, endometrial kanser riskinde artış görülmemiştir.

CORE çalışması: MORE çalışmasının erken sonuçlarına göre ikincil hedeflerden olan meme kanser gelişme riskini azaldığı görülmesi üzerine, çalışmaya devam edilerek CORE adını almıştır. Bu çalışmada, postmenopozal osteoporozlu kadınlara, ilave 4 yıl daha raloksifen verilmesinin invaziv meme kanser riskini azaltıp azaltmayacağı amaçlanmıştır. Dört-yıllık raloksifen kullanımın plaseboya göre, invaziv meme kanser gelişme riskinde %59'luk bir azalma gözlenmiştir (HR:0.41; %95GA, 0.24-0.71).Raloksifen plaseboya göre, ER-pozitif meme kanseri gelişme sıklığında %66 (HR:0.34; %95GA, 0.18-0.66) bir azalma sağlarken, ER-negatif meme kanseri gelişme riskinde bir iyileşme görülmemiştir (144). Her iki çalışmayı da birlikte değerlendirildiğinde, plaseboya göre raloksifen kolunda invaziv meme kanseri gelişme sıklığında %66'lık bir azalma saptanmıştır (HR:0.34; %95GA, 0.22-0.50). Sekiz-yıllık raloksifenin, plaseboya göre, ER-pozitif invaziv meme kanseri gelişme sıklığında %76 azalma gözlenmiştir (HR:0.24; %95GA, 0.15-0.40). Maalesef, raloksifen non-invaziv meme kanseri gelişme sıklığında bir azalma sağlayamamıştır. Yan etkiler bakımından CORE ve MORE çalışmaları birbirine benzer olarak bulunmuş olup, raloksifen alanlarda tromboembolizm ve endometrial yan etkiler fazla görülmekle beraber anlamlı bulunmamıştır. Sıcak basmaları ve bacak krampları ilk dört yılda (MORE) anlamlı olarak raloksifen alanlarda fazla görülmüştür.

STAR çalışması: MORE çalışmasında, raloksifenin meme kanseri riskinde bir azalma sağlamasından sonra, tamoksifenle raloksifenin kıyaslanmasını zorunlu hale gelmiştir. NSABP STAR (P-2) çalışmasında, 35 yaş ve üzeri yaştaki modifiye Gail risk modeline göre invaziv meme kanseri riski artmış toplam 19747 postmenopozal kadın tamoksifen veya raloksifen kollarına randomize edildi. Çalışmanın esas amacı invaziv meme kanseri gelişme sıklığı, diğer amaçları ise yaşam kalitesi, non-invaziv meme kanseri sıklığı, derin venöz trombozu, pulmoner embolizm, serebrovasküler olay, katarakt ve ölüm oranlarının kıyaslanması olarak planlanmıştır (145). Dört-yıllık takip sonucuna göre, her iki kol arasında (tamoksifen 20 mg/gün, veya raloksifen 60 mg/gün) invaziv meme kanseri sıklığı bakımından fark bulunmamıştır. Lobüler karsinoma insitu veya atipik hiperplazi öyküsü olanlarda, raloksifenin tamoksifen kadar invaziv meme kanseri sıklığını azalttığı görülmüştür. Sonuç olarak, raloksifenin invaziv meme kanseri gelişme riskini, tamoksifen kadar azalttığı gösterilmiştir. Endometrial kanser gelişme sıklığı bakımından da anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tromboembolik olaylar ve katarakt gelişimi raloksifen kolunda daha az görülürken, serebrovasküler olay, iskemik kalp hastalığı ve kemik kırıkları bakımından iki kol arasında fark saptanmamıştır. Yaşam kalitesi heriki kol da benzer bulunmuştur.

RUTH çalışması: Koroner arter hastalık riski artmış postmenopozal kadınlarda raloksifene karşılık plasebo randomize çalışmasıdır. Bu çalışmada, Gail modeline göre, kadınların sadece yaklaşık %40'ında artmış invaziv meme kanseri riski olmasına rağmen, invaziv meme kanseri sıklığı da, esas hedeflerdendi. Yaklaşık 5-yıllık maruziyet ve takip sonucunda, raloksifen kolunda kardiyovasküler olaylarda bir azalma saptanmazken, invaziv meme kanseri sıklığında %44'lük bir azalma gözlenmiştir (HR:0.56; %95GA, 0.38-0.83). ER-pozitif invaziv meme kanseri sıklığında, raloksifen kolunda %55'lik bir azalma varken non-invaziv meme kanserinde bir fark saptanmamıştır (146,147).

Raloksifen Önerileri: NCCN, modifiye Gail modeline göre 5-yıllık invaziv meme kanseri gelişme riski %1.7 ve üzeri olan, 35 ve üzeri yaşındaki postmenopozal sağlıklı kadınlarda, veya lobüler karsinoma in situ öyküsü olanlarda, meme kanseri riskini azaltmak için raloksifen 60 mg/gün kullanımını önermektedir (kategori 1). Bu endikasyondaki risk/fayda oranını, yaş ve komorbid durumlar etkilemektedir. BRCA1/2 mutasyonu taşıyıcılarında, önceden torasik radyaterapi alanlarda raloksifenin etkilerin ait bir veri olmadığı için, bu durumlarda kullanım kategorisi 2A olarak önerilmektedir. Premenopozal kadınlarda etkinliği bilinmediği için raloksifen önerilmemektedir. Meme kanser riskini azaltmada raloksifenin etki ve güvenliliği üzerine etnik ve ırksal farklılıkların etileri bilinmemektedir.

Aromataz inhibitörleriyle yapılmış çalışmalar: Aromataz inhibitörlerinin, postmenopozal invaziv meme kanserli kadınlarda adjuvan amaçlı kullanımıyla ilgili klinik çalışmalar vardır. İlk çalışma olan, ATAC çalışmasında invaziv meme kanserli postmenopozal kadınlarda adjuvan amaçla tamoksifene karşı tamoksifen+anastrazole karşı anastrazol çift-kör randomizasyon yapılmıştır (148). Karşı memede ikincil meme kanseri görülmesi esas amaç olarak alınmıştır. Sadece ilk primer tümörü ER-pozitif olanlarda, adjuvan anastrazolün karşı memede ikincil meme kanseri gelişme riskini azalttığı saptanmıştır (OR:0.56; %95GA, 0.32-0.98; P=0.04)(149). Yine, tamoksifen sonrası ardışık ekzemastan veya letrozol uygulamalarında da karşı memede kanser gelişme riskinde benzer azalmalar saptanmıştır (150,151).

Sonuç olarak, sağlıklı kadınlarda meme kanseri riskini azaltmak amaçlı aromataz inhibitörü kullanımı, veri olmadığı için, önerilmemektedir.

Risk azaltıcı cerrahi tedavi uygulamaları

Meme kanseri riskini azaltmak için yapılan meme dokusu ablasyonunu daha doğru anlatan terim "risk azaltıcı mastektomi"

olmalıdır. Ancak tüm dünyada yaygın kullanılan terim "proflaktik mastektomi"dir. İki biçimde uygulanmaktadır: 1) meme kanseri riski yüksek hastalarda bilateral proflaktik mastektomi (BPM) ve 2) bir memesinde kanser olan hastaların karşı memesine yapılan kontlateral proflaktik mastektomi (KMP).

Bilateral proflaktik mastektomi: BPM genellikle eşzamanlı meme rekonstrüksiyonu ile birlikte ve nipple-areola kompleksinin korunduğu subkütan mastektomi biçiminde uygulanır. Subkütan mastektomide, nipple-areola kompleksinin dışında kalan derinin altında, özellikle de hastanın derialtı yağ dokusu kalınsa son derece az meme dokusu kalır. Ancak areolanın pigmente derisi, meme dokusunun deriye en yakın olduğu yerdir. Nipple areola kompleksi korunduğunda, altında ince meme dokusu şeridi kalır.

Nipple-areolanın çıkartıldığı deri koruyucu mastektomide, rekonstrüksiyon kitlesini örtmeye yetecek kadar meme dokusu korunur. Nipple-areola kompleksi çıkartıldığı için meme kanseri riski çok daha azdır, ancak kozmetik sonuç kötüdür, hasta isterse, nipple-arola rekonstrüksiyonu yapılmalıdır. Bu girişim meme kanseri tedavisinde eşzamanlı rekonstrüksiyon yapılan hastalarda standart tedavi olmakla birlikte risk azaltıcı cerrahide son derece az uygulanmaktadır.

Nipple arolanın korunduğu ve çıkartıldığı uygulamaların karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Aşağıda ayrıntılı anlatıldığı gibi, standart uygulama olan nipple areola korunarak subkütan BPM yapılan hastalarda meme kanseri riski ortalama %85–100 azalmaktadır. Nipple areola çıkartılarak BPM yapılan hastalarda risk azalmasının daha da yüksek olacağı öngörülebilir.

Ender olarak rekonstrüksiyon yapılmadan risk azaltıcı mastektomi yapılabilir. Rekonstrüksiyon istemeyen ve genellikle yaşlı hastalara uygulanan bu girişimde basit (aksilla girişimi yapılmadan) mastektomi yapılır.

Bilateral proflaktik mastektominin meme kanserine bağlı mortaliteye etkisi: BPM sonrasında meme kanserine bağlı ölümleri değerlendiren 2 çalışma vardır. Hartmann ve arkadaşlarının iki ayrı yayın olarak sunulan çalışmasında, yüksek risk grubundaki (BRCA1 -2 taşıyısı veya çok güçlü aile öyküsü olan) kadınlardan BPM yapılanlar, yapılmayan kızkardeşleri ile karşılaştırılmıştır (152,153). Ortalama ondört yıllık izlem sonucunda meme kanserine bağlı mortalitenin %94 azaldığı bulunmuştur. Meijers ve arkadaşlarının BPM yapılan 425 hastasında meme kanserine bağlı ölüm görülmemiştir. Bu hastalara BPM uygulanmasa Gail modeline göre beklenen meme kanserine bağlı ölüm oranı ise 10.4'tür (154).

Bilateral proflaktik mastektominin meme kanseri insidansına etkisi: Risk azaltıcı meme cerrahisi serilerini sunan yazıların hiçbiri kontrollü klinik çalışma değildir. Tüm çalışmalarda BPM yapılan hastalarda uzun süreli izlemde ortaya çıkan meme kanseri oranları, benzer riske sahip kadınlarda beklenen meme kanseri insidansı ile, ya da hastaların aynı genetik riske sahip olup BPM yapılmayan akrabalarında ortaya çıkan insidans ile karşılaştırılmıştır.

Hartman'ın 1999'da yayınlanan çalışmasında BPM ile "yüksek risk grubunda" %90–94, "orta derecede yüksek riskli hastalarda" %89.5 risk azalması bildirilmiştir (152).

BRCA 1/2 taşıyıcılarında BPM ile risk azalması Hartman'ın 2001'de yayınlanan çalışmasında ortalama 13.4 yılda değişik istatistik modellere göre % 85 ile % 100 arasında, Meijers'in çalışmasında ise 3 yıllık izlemde % 100'dür. Rebbeck ve arkadaşları 6.4 yıllık izlemde BRCA 1/2 taşıyıcılarında meme kanseri riskinin BPM ile % 90, birlikte bilateral ooferektomi yapılırsa % 95 azaldığını bildirmişlerdir (155).

BPM sonuçlarını bildiren diğer çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırılarak meme kanseri riskinin ne oranda azaldığı bildirilmemiştir. Borgen'in çalışmasında BPM yapılan 370 kadında ortalama 14 yıllık izlemde 3 meme kanseri (% 1'den az) ortaya çıkmıştır (156).

Bilateral subkütan mastektomiden 40 yıl sonra bile meme kanseri görülebilir (157).

Bilateral proflaktik mastektominin morbiditesi ve yaşam kalitesine etkileri: Zion ve arkadaşları BPM ve imlant ile rekonstrüksiyon yapılan hastaların %49'unda ikinci ameliyatlara (erken postoperatif komplikasyonlar, implant ile ilgili sorunlar veya kozmetik iyileşme için) gerek duyulduğunu bildirmişlerdir (158). Proflaktik mastektomi ve implant ile rekonstrüksiyon sonrası ikinci ameliyat oranı Gabriel tarafından %34 olarak bildirilmiştir (159).

BPM ve rekonstrüksiyon yapılan serileri sunan çalışmaların çoğunda bu girişimin psikososyal sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalara, yapılan girişimle ilgili olarak kararlarından memnun ve kozmetik sonuçtan hoşnut olma, duygusal ve sosyal yaşantılarında etkilenme soruları sorulmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu kararlarından memnun olduklarını ve yüksek risk grubundaki kadınlara BPM önereceklerini söylemişlerdir (156,160,161).

Bilateral proflaktik mastektomi hangi hastalara önerilmelidir: BPM orta ve yüksek risk grubundaki kadınlarda meme kanseri riskini, öngörülen riske göre % 90 azaltır.

BPM, yaşam boyu meme kanseri riski çok yüksek olduğu için BRCA 1/2 pozitif olgulara önerilmelidir. BRCA bakılamayan veya (-) bulunan kadınlar arasında da, hem güçlü aile öyküsü, hem de histopatolojik risk faktörü (lobüler neoplazi, atipik duktal hiperplazi) olanlara önerilmelidir.

BPM'nin düşük bir morbiditesi vardır. Eşzamanlı rekonstrüksiyon yapılan olgularda kozmetik sonuca orantılı bir hasta memnuniyeti vardır.

Günümüzde görüntüleme tekniklerinin çok gelişmiş olması ve tarama programlarının rutin olarak uygulanması ile meme kanserinde erken tanı oranı çok artmıştır. Tedavi olanaklarındaki gelişmeler sonucunda da mortalite azalmıştır. Bu nedenle BPM'nin günümüzde meme kanserine bağlı ölüm oranını azaltmakta fazla etkili olmayacağı düşünülebilir.

Kontrlateral proflaktik mastektomi: Bir memesinde kanser olan hastanın karşı memesine yapılacak girişim, hasta memeye yapılan tedaviye göre değişir. Hasta memeye mastektomi ve eşzamanlı rekonstrüksiyon yapılacaksa, karşı memeye de aynı girişimler uygulanır.

Sıklıkla yapılan bir diğer uygulama, hasta tarafın tedavisi (mastektomi, kemoterapi ve radyoterapi) tamamlandıktan sonra, o tarafın rekonstrüksiyonu yapılacakken karşı memeye de KPM ve rekonstrüksiyon yapılmasıdır.

BPM'den farklı olarak KPM'de, hasta memeye yapılan girişim tekrarlandığı için daha yüksek oranda nipple areola kompleksinin de çıkarıldığı deri koruyucu mastektomi yapılır.

Kontrlateral proflaktik mastektominin meme kanserine bağlı mortaliteye etkisi: KPM yapılan ve yapılmayan benzer klinik özelliklerde meme kanseri olgularının hastalığa bağlı mortalite açısından karşılaştırıldığı 3 çalışma vardır. Peralta ve arkadaşları evre 0, 1 ve 2 meme kanserlerinde karşı memeye yapılan KPM ile 15 yıllık izlemde hastalığa bağlı mortalitenin anlamlı biçimde azaldığını bulmuşlardır (162). Lee de 15 yıllık izlemde KPM'nin meme kanserinde sağkalım avantajı sağladığını bildirmiştir (163). Diğer yandan Babiera lobüler kanserli hastalarda yapılan KPM ile 5 yıllık sağkalımda fark olmadığını bildirmiştir (164).

Kontrlateral proflaktik mastektominin meme kanseri insidansına etkisi: KPM ile meme kanseri insidansında azalmayı araştıran iki çalışma vardır. Peralta ve arkadaşları kontrol grubundaki (demografik özellikleri ve tümör evreleri benzer olan, hasta memesine mastektomi yapılıp, KPM yapılmayan) 182 hastadan 36'sında karşı memede kanser gelişirken, KPM yapılan 64 hastada karşı meme kanseri görülmediğini ($p<0.005$) bildirmişlerdir (162).

Mc Donnell ve arkadaşları ise KPM yapılan 745 hastada ortalama 10 yılda ortaya çıkan karşı meme kanserlerini, beklenen kanser insidansı ile karşılaştırmışlardır (165). KPM yapılan premenopozal 388 olgudan 6'ında karşı meme kanseri ortaya çıkmıştır. Tamoksifen ve adjuvan kemoterapi de göz önüne alınarak hesaplanan beklenen insidans ise 106.2/388'dir. KPM yapılan 357 postmenopozal kadında ise beklenen karşı memede kanser oranı 50.3/357 iken, yalnızca 2 hastada görülmüştür. Yani KPM karşı memede kanser riskini premenopozal kadınlarda % 96, postmenopozal kadınlarda ise % 94.4 oranında azaltmaktadır.

Kontrlateral proflaktik mastektominin morbiditesi ve yaşam kalitesine etkileri: KPM verilerini sunan çalışmaların hiçbirinde morbidite verileri sunulmamıştır, yalnızca kozmetik sonuçtan ve verilen karardan memnuniyet sonuçları verilmiştir. Montgomery ve arkadaşları, KPM kararından mutlu olmanın tümüyle kozmetik sonuçla ilgili olduğunu, kozmetik sonuçtan hoşnut olmayan hastaların (%16) KPM kararından pişman olduklarını bildirmişlerdir (166).

Kontrlateral proflaktik mastektomi hangi hastalara önerilmelidir: Kollias ve arkadaşları 1975 – 1995 yıllarında ameliyat edilen 3211 meme kanserinden karşı memede kanser gelişen 83 olguyu incelemişlerdir (167). Karşı memede kanser riskini artıran koşulların güçlü aile öyküsü, genç (<50) yaş ve lobüler histopatoloji olduğunu bildirmişlerdir.

Kollias ve arkadaşlarına göre, meme kanseri hastalarının tümü değerlendirildiğinde, karşı memede kanser riskinin yılda binde 6.4 gibi oldukça düşük bir orandadır. Bu oranın günümüzde daha da düşük olacağı öngörülebilir. Çünkü reseptör (+) olgulara uygulanan anti östrojen tedavilerin karşı memede koruyucu etkisi kanıtlanmıştır

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.

Proflaktik Ooferektomi: BRCA 1/2 pozitif hastalarda bilateral proflaktik ooferektomi, hem meme, hem de over kanseri riskini azaltmaktadır. Prospektif randomize çalışmalarda, over kanserinde % 96–98, meme kanserinde % 46-50 risk azalması bildirilmiştir (168,169).

Risk azaltıcı biateral salpingoooferektomi sonuşlarını açıklayan 10 araştırmayı değerlendiren bir meta-analizde meme kanseri riskinin BRCA 1 olgularında % 49, BRCA 2 olgularında ise % 47 azaldığı bildirilmiştir (170).

Risk azaltıcı bilateral ooferektomi sonrasında depresyon, osteoporoz, çarpıntı, konstipasyon görülme sıklığı ve kardivasküler sorunlar ve bunlara bağlı mortalite artmaktadır. Bu nedenle bu hastalara kombine östrojen ve projesteron içeren hormon replasmanı verilmesi tartışılmaktadır (171,172). Ancak bu durumda, over ve fallop tüpleri kanserleri riski ortadan kalkarken meme kanseri riskinde beklenen azalma olmayacaktır.

Meme kanseri riskini azaltmak için ooferektomi, BRCA 1 ve 2 mutasyonu olmayan kadınlarda uygulanmaz.

Ulusal öneriler

1. Meme kanseri açısından yüksek risk grubundaki kadınlar şu şekilde sınıflandırılabilir:
   a. Genetik test yapılmışsa; BRCA 1 ve/veya BRCA 2, p53, PTEN ve meme kanseri ile ilişkili diğer gen mutasyonlarının pozitifliği olanlar
   b. Genetik test yapılmamışsa veya yapılmış (-) bulunmuş olsa da;
      i. Kuvvetli aile öyküsü nedeniyle "genetik riski" olduğu düşünülen kadınlar (2 adet birinci derece akrabada veya 1 adet birinci derece ve 2 adet ikinci derece akrabada meme veya over kanser öyküsü, özellikle ailede premenapozal, bilateral meme kanseri, erkek meme kanseri öyküsü varsa)
      ii. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
      iii. Lobüler karsinoma in situ varlığı
      iv. Atipik duktal hiperplazi ile birlikte kuvvetli aile öyküsü varlığı
2. Meme kanseri riskini azaltmaya yönelik "yaşam biçimi değişiklikleri" yüksek risk grubundaki kadınlarda bir risk azaltıcı tedavi değildir.
   a. Yaşam biçimi değişiklikleri (obeziteden kaçınmak, alkol tüketiminin fazla olmaması, D vitamini eksikliğinin önlenmesi, düzenli egzersiz yapılması) ile meme kanseri riskinde azalma sağlanabilir.
   b. Bu yaşam tarzı değişiklikleri yalnızca yüksek risk grubuna değil, tüm kadınlara önerilmelidir.
3. Meme kanseri açısından yüksek risk grubundaki kadınlara, kişisel değerlendirme yapılmadan ve meme hastalıkları konusunda uzman bir doktor görüşü alınmadan, fertil dönemde uzun süreli oral kontraseptif veya menopoz sonrası uzun süreli hormon replasman tedavisi önerilmemelidir.
4. BRCA 1 ve/veya 2 gen mutasyonu taşıyıcısı olduğu güvenilir bir şekilde saptanan kadınlarda;
   a. Gelişecek meme kanserleri genellikle ER/PR (-)'tir ve kemoprevansiyon ile amaçlanan risk azaltımı sağlanamayabilir.
   b. Bu gruba yakın izleme alternatif olarak bilateral profilaktik mastektomi önerilebilir.
5. Meme kanseri riskini azaltmak için profilaktik ooferektomi, BRCA 1 ve/veya 2 gen mutasyonu taşıyıcıları arasından çocuk doğurma sürecini tamamlamış olanlarda ve tercihen 40 yaşından önce (sağkalım avantajı sağlayabilmek için), birincil olarak over kanseri, ikincil olarak meme kanseri riskinin azaltılması için önerilebilir.
6. Bilateral profilaktik mastektomi BRCA 1 ve/veya BRCA 2, p53, PTEN ve meme kanseri ile ilişkili diğer gen mutasyonları olanlara ve aşağıdaki risk faktörlerinden birden fazlasına sahip olanlara önerilmelidir:
   a. Lobüler karsinoma in situ varlığı
   b. Kuvvetli aile öyküsü olanlar
   c. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
   d. Atipik duktal hiperplazi varlığı
7. Kontralateral (meme kanserli hastada karşı memeye) profilaktik mastektomi meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılmış veya yapılması gereken, erken evre meme kanserli genç hastalar arasından ancak aşağıdaki koşulları taşıyanlara önerilmelidir (Kontralateral meme kanseri riskinin yüksek olduğu durumlar):
   a. Ailede veya hastada bilinen genetik mutasyon varlığı
   b. Kuvvetli aile öyküsü
   c. LKIS varlığı (herhangi bir memede)
   d. Atipik hiperplazi varlığı (kontralateral memede)
8. Meme kanseri riskinin azalması için 5 yıl süreyle Tamoksifen ile kemoprevansiyon, 35 yaşından sonra olmak koşuluyla aşağıdaki risk faktörlerinden biri veya birden fazlasına sahip olanlara önerilebilir:
   a. LKIS varlığı
   b. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
   c. Atipik duktal hiperplazi varlığı ve kuvvetli aile öyküsü
9. Türkiye'de meme kanseri prevansiyonu için ruhsatlı tek ürün tamoksifendir. Postmenopozal ve osteoporoz tedavisi için raloksifen planlanan hastalarda ikincil kazanım olarak meme kanseri riski azalmaktadır.
10. Yüksek risk grubundaki kadınlarda izlem, risk azaltıcı tedavi uygulansın / uygulanmasın, "yüksek riskli hastada izlem" protokolü deneyimli bir merkez tarafından uygulanır:
    a. Yıllık radyolojik takip yapılmalıdır, her kontrolde bir dahaki kontrolün zamanı ve içeriği (hangi görüntüleme yöntemleri olacağı) belirlenir.
    b. Tarama mamografilerine genç yaşta başlanır.
       i. Ailedeki ilk kanser yaşından 10 yıl önce (BRCA pozitifliği varsa 25, diğer durumlarda 30 yaşından önce olmamak koşuluyla)
    c. Rutin taramada mamografi ve gerekirse ultrasonografi çok önemlidir. Taramada gerekli durumlarda, olanak varsa MRG yapılabilir.

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. Tuncer M. Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies (Volume 74). In: Tuncer M., eds. Cancer Control in Turkey, Ankara, Onur Press, Health Ministry Publication, 2008: 5-9.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009.
4. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, ve ark. Meme Sağlığı Dergisi, 2009; 5: 125-134.
5. 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.
6. 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; 152:950-964.
7. 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.
8. 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: 819-835.
9. 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.
10. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Am J Epidemiol 1998; 147: 1038-1042.
11. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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: 1007-1016.
12. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, Andersen PK. Induced abortion and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997; 336: 81-85.
13. Erlandsson G, Montgomery SM, Cnattingius S, Ekbom A. Abortions and breast cancer: record-based case-control study. Int J Cancer 2003; 103: 676-679.
14. Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. Int J Cancer 2003; 106: 270-276.
15. Reeves GK, Kan SW, Key T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Peeters PH, Clavel-Chapelon F, Paoletti X, Berrino F, Krogh V, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Gonzalez CA, Ardanaz E, Martinez C, Amiano P, Quiros JR, Tormo MR, Khaw KT, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Kalapothaki V, Nagel G, Chang-Claude J, Boeing H, Lahmann PH, Wirfält E, Kaaks R, Riboli E. Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. Int J Cancer 2006; 119: 1741-1745.
16. 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: 814-820.
17. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. Arch Intern Med 2009; 169: 1364-1371.
18. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang Y, Zhang B, Boyle P, Zahm SH. Lactation and breast cancer risk: a case-control study in Connecticut. Br J Cancer 2001; 84: 1472-1476.
19. 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.
20. 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.
21. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen B, Foulkes WD, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P, Narod SA. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 1094-1098.
22. Lynch HT, Watson P, Conway TA, Lynch JF. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1990; 15: 63-71.
23. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and" meta-analysis. Int J Cancer 1997: 71: 800-809.
24. Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. JAMA 2004; 292: 1480-1489.
25. 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: 338-343.
26. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah population data-base. JAMA 1993; 270: 1563-1568.
27. 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.
28. Ellisen L, Haber D. Hereditary breast cancer. Ann Rev Med 1998: 49: 425-436.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2009.
30. Murff HJ, Byrne D, Syngal S. Cancer risk assessment: quality and impact of the family history interview. Am J Prev Ivied 2004; 27: 239-245.
31. Domchek SM, Eisen A, Calzone K, Stopfer J, Blackwood A, Weber BL. Application of Breast Cancer Risk Prediction Models in Clinical Practice. Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 593-601.
32. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. Am J Hum Genet 1998; 62: 145-158.
33. Bluman LG, Rimer BK, Berry DA, Borstelmann N, Iglehart JD, Regan K, Schildkraut J, Winer EP. Attitudes, knowledge, and risk perceptions of women with breast and/or ovarian cancer considering testing for BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 1999; 17: 1040-1046.
34. Berry DA, Iversen ES Jr, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, Lerman C, Watson P, Lynch HT, Hilsenbeck SG, Rubinstein WS, Hughes KS, Parmigiani G. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. J Clin Oncol 2002; 20: 2701-2712.
35. Geller G, Bernhardt BA, Doksum T, Helzlsouer KJ, Wilcox P, Holtzman NA. Decision-making about breast cancer susceptibility testing: How similar are the attitudes of physicians, nurse practitioners, and at-riskwomen? J Clin Oncol 1998; 16: 2868-2876.
36. Dorval M, Patenaude AF, Schneider KA, Kieffer SA, DiGianni L, Kalkbrenner KJ, Bromberg JI, Basili LA, Calzone K, Stopfer J, Weber BL, Garber JE. Anticipated versus actual emotional reactions to disclosure of results of genetic testsfor cancer susceptibility: findings from p53 and BRCA1 testing programs. J Clin Oncol 2000; 18: 2135-2142.

37. Shattuck-Eidens D, OliphantA, McClure Metal. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. JAMA 1997; 278: 1242-1250.
38. Blackwood A, Weber B. BRCA1 and BRCA2: From molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol 1998; 16: 1969-1977.
39. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell 2002; 108: 171-182.
40. Brody L, Biesecker B. Breast cancer susceptibility genes, BRCA1 and BRCA2. Medicine 1998; 77: 208-226.
41. Peelan T, van Viet M, Petrij-Bosch A, Mieremet R, Szabo C, van den Ouweland AM, Hogervorst F, Brohet R, Ligtenberg MJ, Teugels E, van der Luijt R, van der Hout AH, Gille JJ, Pals G, Jedema I, Olmer R, van Leeuwen I, Newman B, Plandsoen M, van der Est M, Brink G, Hageman S, Arts PJ, Bakker MM, Devilee P, et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian families. Am J Hum Genet 1997; 60: 1041-1049.
42. Arason A, Jonasdottir A, Barkardottir R, Ergthorsson JT, Teare MD, Easton DF, Egilsson V. A population study of mutations and LOH at breast cancer gene loci in tumours from sister pairs: Two recurrent mutations seem to account for all BRCA1/BRCA2 linked breast cancer in Iceland. J Med Genet 1998; 35: 446-449.
43. Garber J, Goldstein A, Kantor A, Dreyfus MG, Fraumeni JF Jr, Li FP. Follow-up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. Cancer Res 1991; 51: 6094-6097.
44. Wong S, Lozano G, Gaff C, Gardner RJ, Strong LC, Aittomäki K, Lindeman GJ.. Novel p53 germline mutation in a patient with Li-Fraumeni syndrome. Intern Med J 2003; 33: 621.
45. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 606-611.
46. Eng C. Genetics of Cowden syndrome: Through the looking glass of oncology. Int J Oncol 1998; 12: 701-710.
47. 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: 1684-1685.
48. 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.
49. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, Stratton MR, Easton D. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. Nat Genet 1997; 15: 103-105.
50. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 1994; 265: 2088-2090.
51. Kirchhoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, Gulati T, Wadsworth E, Donat S, Robson ME, Ellis NA, Offit K. BRCA mutations and risk of prostate cancer in Ashkenazi Jews. Clin Cancer Res 2004; 10: 2918-2921.
52. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J Clin Oncol 2004; 22: 735-742.
53. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1981; 67: 327-333.
54. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. Epidemiol Rev 1993; 15: 157-162.
55. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. Breast Cancer Res 2005; 7: 21-32.
56. John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, Andrulis IL, Southey M, Giles GG, West DW, Whittemore AS. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. Int J Cancer 2007; 121: 386.
57. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. JAMA 2003; 289: 3243-3253.
58. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet 2003; 362: 419-427.
59. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1996; 347: 1713.
60. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. Cancer Causes Control 1997; 8: 65-72.
61. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL, Norman SA, Wingo PA, Burkman RT, Berlin JA, Simon MS, Spirtas R, Weiss LK. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2002; 346: 2025-2032.
62. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. Ann Epidemiol. 2006; 16: 230-240.
63. 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: 1601-1608.
64. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. CA Cancer J Clin. 2008; 58: 347-371.
65. 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(3): 323-333.
66. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Peeters PH, Monninkhof E, Bueno-de-Mesquita HB, Wirfält E, Manjer J, Gonzales CA, Ardanaz E, Amiano P, Quirós JR, Navarro C, Martinez C, Berrino F, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D, Boeing H, Schulz M, Linseisen J, Chang-Claude J, Chapelon FC, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Tjønneland A, Føns Johnson N, Overvad K, Kaaks R, Riboli E. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16: 36-42.
67. 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.
68. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, Berlin JA, Daling JR, McDonald JA, Norman SA, Malone KE, Strom BL, Liff J, Folger SG, Simon MS, Burkman RT, Marchbanks PA, Weiss LK, Spirtas R. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 1671-1679.
69. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Hankinson SE, Willett WC. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. Arch Intern Med 2006; 166: 2253-2259.
70. 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: 1139-1146.

71. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. J Natl Compr Canc Netw. 2007; 5: 711-718.
72. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1991-1997.
73. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, Buring JE, Manson JE. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 14-23.
74. 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: 165-174.
75. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, Hunter DJ, Holmes MD. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. Int J Cancer 2008; 122: 2071-2076.
76. 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: 2022-2031.
77. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Horn-Ross PL, Peel D, Pinder R, Ross RK, West D, Wright WE, Ziogas A. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 29-37.
78. Cui Y, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. Breast Cancer Res Treat 2006; 100: 293-299.
79. 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.
80. Lissowska J, Brinton LA, Zatonski W, Blair A, Bardin-Mikolajczak A, Peplonska B, Sherman ME, Szeszenia-Dabrowska N, Chanock S, García-Closas M. Tobacco smoking, NAT2 acetylation genotype and breast cancer risk. Int J Cancer 2006; 119: 1961-1969.
81. McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Cadmium exposure and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 869-873.
82. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA 2006; 296: 193-201.
83. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. J Clin Oncol 2007; 25: 2671-2677.
84. Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, Fukutomi T, Emi M, Nomizu T. Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2-associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. Cancer 1999; 85: 2200–2205.
85. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Tonin P, Lenoir GM, Serova O, Lynch HT. BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. Breast Cancer Res Treat 1997; 44: 275–277.
86. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. Cancer 1996; 77: 697–709.
87. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN, Tilanus-Linthorst MM, Bartels CC, Wagner A, van den Ouweland A, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. Lancet 1998; 351: 316–321.
88. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, Dite GS, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Venter DJ. The histological 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.
89. Lakhani SR, Easton DF, Stratton MR, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Lancet 1997; 349: 1505–1510.
90. Palacios J, Honrado E, Osorio A, Cazorla A, Sarrió D, Barroso A, Rodríguez S, Cigudosa JC, Diez O, Alonso C, Lerma E, Sánchez L, Rivas C, Benítez J. Immunohistochemical characteristics defined by tissue microarray of hereditary breast cancer not attributable to BRCA1 or BRCA2 mutations: Differences from breast carcinomas arising in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Clin Cancer Res 2003; 9: 3606–3614.
91. Moinfar F, Man YG, Lininger RA, Bodian C, Tavassoli FA. Use of keratin 35BE12 as an adjunct in the diagnosis of mammary intraepithelial neoplasia-ductal type—Benign and malignant intraductal proliferations. Am J Surg Pathol 1999; 23: 1048–1058.
92. Devilee P, Tavassoli FA. World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon. IARC Press 2003.
93. Fisher B. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project B-24 randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 1993.
94. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007; 356: 227-336.
95. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, Paterson AD.. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Lancet Oncol 2005; 6: 798-808.
96. 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.
97. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, Maringa M, Pfeifer U, Krebs D, Schild HH. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology 2000; 215: 267–279.
98. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ, Messner SJ, Meschino WS, Piron CA, Narod SA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004; 292: 1317–1325.
99. Podo F, Sardanelli F, Canese R, D'Agnolo G, Natali PG, Crecco M, Grandinetti ML, Musumeci R, Trecate G, Bergonzi S, De Simone T, Costa C, Pasini B, Manuokian S, Spatti GB, Vergnaghi D, Morassut S, Boiocchi M, Dolcetti R, Viel A, De Giacomi C, Veronesi A, Coran F, Silingardi V, Turchett D, Cortesi L, De Santis M, Federico M, Romagnoli R, Ferrari S, Bevilacqua G, Bartolozzi C, Caligo MA, Cilotti A, Marini C, Cirillo S, Marra V, Martincich L, Contegiacomo A, Pensabene M, Capuano I, Burgazzi GB, Petrillo A, Bonomo L, Carriero A, Mariani-Costantini R, Battista P, Cama A, Palca G, Di Maggio C, D'Andrea E, Bazzocchi M, Francescutti GE, Zuiani C, Londero V, Zunnui I, Gustavino C, Centurioni MG, Iozzelli A, Panizza P, Del Maschio A. The Italian multi-center project on evaluation of MR and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. J Exp Clin Cancer Res 2002; 21: 115–124.
100. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, Bluemke DA, Bowen DJ, Marcom PK, Armstrong DK, Domchek SM, Tomlinson G, Skates SJ, Gatsonis C. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. Radiology 2007; 244: 381-388.

101. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US. 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; 9: 335.

102. Dershaw DD. Mammographic screening of the high-risk woman. Am J Surg 2000; 180: 288–289.

103. 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: 1389–1399.

104. National Comprehensive Cancer Network. National clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer screening and diagnosis. Version 1, 2008.

105. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? AJR Am J Roentgenol 2009; 192: 390-399.

106. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, Darling J, Armstrong FD, Blatt J, Constine LS, Freeman CR, Friedman DL, Green DM, Marina N, Meadows AT, Neglia JP, Oeffinger KC, Robison LL, Ruccione KS, Sklar CA, Hudson MM. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol 2004; 22: 4979–4990.

107. 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.

108. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. JAMA 2001; 285: 2750–2756.

109. Bassett L, Kimme-Smith C: Breast sonography. Am J Radiol 1991, 156: 449-456.

110. Jackson VP: The role of US in breast imaging. Radiology 1990, 177: 305.

111. SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network: SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women Edinburgh: SIGN; 2005.

112. NCCN National Comprehensive Cancer Network: Breast cancer screening and diagnosis guidelines USA: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2007.

113. Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Köbrunner S, Hölzel D, Kalbheim E, Koller M, König K, Kreienberg R, Kühn T, Lebeau A, Nass-Griegoleit I, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz-Wendtland R, Wagner U, Kopp I. 2008 update of the guideline early detection of breast cancer in Germany. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135: 339-354.

114. Ma L, Fishell E, Wright B, Hanna W, Allan S, Boyd NF. Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. J Natl Cancer Inst 1992, 84: 781-785.

115. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of intervaland screen-detected cancers. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1081-1087.

116. Roubidoux M, Bailey J, Wray L, Helvie M. Invasive cancers detected after breast cancer screening yielded a negative result: relationship of mammographic density to tumor prognostic factors. Radiology 2004, 230: 42-48.

117. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Eng J Med 2007; 356: 227-236.

118. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US—diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology 1998; 207: 191–199.

119. 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.

120. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008; 299: 2151-2163.

121. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM, Muller SH, Meijer S, Oosterwijk JC, Beex LV, Tollenaar RA, de Koning HJ, Rutgers EJ, Klijn JG; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. 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.

122. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, Kuhn W, Schild HH. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 8469–8476.

123. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebsch I, Hoff RJ, Kessar P, Lakhani SR, Moss SM, Nerurkar A, Padhani AR, Pointon LJ, Thompson D, Warren RM; MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 2005; 365: 1769–1778.

124. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, Pisano E, Schnitt SJ, Gatsonis C, Schnall M, DeAngelis GA, Stomper P, Rosen EL, O'Loughlin M, Harms S, Bluemke DA; International Breast MRI Consortium Working Group. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. Cancer 2005; 103: 1898–1905.

125. Debbie S, Carla B, Wylie B, et al (on behalf of for the American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group). American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57: 75-89.

126. 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: 171–175.

127. Preliminary analysis by the CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. Br J Cancer 1988; 57: 604–607.

128. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. N Engl J Med 1989; 320:479–484.

129. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Skoog L, Somell A, Theve T, Wilking N, Askergren J, Hjalmar ML, et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 1299–1306.

130. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365: 1687–1717.

131. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. 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.

132. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. 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.

133. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001; 286: 2251–2556.

134. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. Lancet 1998; 352: 98–101.

135. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, Boyle P. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 2003; 361: 296–300.

136. Powles TJ, Sahley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 283–290.

137. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet 1998; 352: 93–97.

138. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. Lancet 2002; 359: 1122–1124.

139. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, D'Aiuto G, Oliviero P, Lovison F, Gucciardo G, del Turco MR, Muraca MG, Pizzichetta MA, Conforti S, Decensi A; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 727–737.

140. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, Hamed A, Howell A, Powles T; IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. Lancet. 2002; 360: 817–8141. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A; International Breast Cancer Intervention Study I Investigators. 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: 272–282.

142. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999; 282: 637–645.

143. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999; 281: 2189–2197.

144. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. 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.

145. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, Pajon ER, Wade JL 3rd, Dakhil S, Lockhart JB Jr, Wolmark N, Ganz PA. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295: 2742–2751.

146. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125–137.

147. Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, Kornitzer M, Mosca L, Collins P, Wenger NK, Song J, Mershon J, Barrett-Connor E; Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 854–861.

148. Baum M, Budzar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. 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: 2131–2139.

149. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, Sahmoud T; ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of potmenopausal women with early-breast cancer: results of ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. Cancer 2003; 98: 1802–1810.

150. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C; 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: 1081–1092.

151. 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, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. 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.

152. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in womwn with a family history of breast cancer. N Eng J Med 1999; 340: 77-84.

153. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, Frost MH, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, McDonnell SK, Vockley CW, Deffenbaugh A, Couch FJ, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA 2 gene mutation carriers. J Natl Cancer Ins 2001; 93: 1633-1637.

154. Meijers-Heijboer H, van Geel B van Putten WL, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, Verhoog LC, van den Ouweland AM, Niermeijer MF, Brekelmans CT, Klijn JG. Breast cancer after bilateral prophylactic mastectomy in women with BRCA 1 and BRCA 2 mutation. N Eng J Med 2001; 345: 159-164.

155. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces the risk in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers; the PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22: 1055-1062.

156. Borgen PI, Hill AD, Tran KN, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne D, Biggs CG. Patient regrets after bilateral prophylactic mastectomy. Ann Surg Oncol 1998; 5: 603–606.

157. Jameson MB, Roberts E, Nixon J, Probert JC, Braatvedt GD. Metastatic breast cancer 42 years after bilateral subcutaneous mastectomies. Clin Oncol 1997; 9: 119-121.

158. Zion S, Slezak J, Schaid D, Woods JE, Arnold PG, Petty PM, Donohue JH, Frost MH, Schaid DJ, Hartmann LC. Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. Cancer 2003; 98: 2152-2160.

159. 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.

160. Stefanek ME, Helzlsouer KJ, Wilcox PM, Houn F. Predictors of satisfaction with bilateral prophylacticmastectomy. Preventative Medicine 1995; 24: 412–419.

161. Josephson U, WickmanM, Sandelin K. Initial experiences of women from hereditary breast cancer families after bilateral prophylacticmastectomy: a retrospective study. Eur J Cancer 2000; 26: 351–356.

162. Peralta E, Ellenhorn J, Wagman L, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. Am J Surg 2000; 180: 439–445.

163. 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: 640–647.

164. Babiera GV, Lowy AM, Davidson BS, Singletary SE. The role of contralateral prophylacticmastectomy in invasive lobular carcinoma. Breast Journal 1997; 3: 2–6.

165. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, Frost MH, Johnson JL, Sitta DL, Slezak JM, Crotty TB, Jenkins RB, Sellers TA, Hartmann LC. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2001; 19: 3938–3943.

166. Montgomery L, Tran K, Heelan M, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne DK, Borgen PI. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. Annals of Surgical Oncology 1999; 6: 546–552.

167. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. Eur J Surg Oncol 1999; 25: 584-589.

168. Olopade OI, Artioli G. Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. Breast J 2004; 10: 5-9.

169. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL. Breast cancer rsik after bilateral oopherectomy in BRCA 1 mutation carrieres. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1474–1479.

170. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 80-87.

171. Michelsen TM, Dørum A, Dahl AA. A controlled study of mental distress and somatic complaints after risk-reducing salpingo-oophorectomy in women at risk for hereditary breast ovarian cancer. Gynecol Oncol 2009; 113: 128-133.

172. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. J Clin Oncol 2007; 25: 2921-2927.

İletişim

Prof. Dr. Serdar Özbaş
e-mail : sozbas@adu.edu.tr, sozbas@yahoo.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

MEETİNG REPORTS/ TOPLANTI RAPORLARI

LOKAL İLERİ MEME KANSERİ 2010 İSTANBUL MEME KANSERİ KONSENSUS TOPLANTISI

Nilüfer Güler[1], Bülent Karabulut[2], Mehmet Ali Koçdor[3], Handan Kaya[4], Gül Esen[5], Cihangir Özaslan[6], Pınar Saip[7], İlknur Görken[8]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi , Medikal Onkoloji Bilim Dalı emekli öğretim üyesi, Ankara, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[4]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiyex
[5]Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[6]Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
[7]İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[8]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER-2010 ISTANBUL BREAST CANCER CONSENSUS MEETING

ABSTRACT

The definition of locally advanced breast cancer mainly describes the clinically stage III disease. The aim of neoadjuvant chemotherapy (NACT) is achieving the chance of applying breast-conserving surgery (BCS) in primary operable breast cancer; ensuring the opportunity of operation and prolong the survival in inoperable and inflammatory breast cancer (IBC). The complete staging of the disease should have been completed before the NACT. Tru-cut biopsy of the mass in the breast should be carried out and it should be enough to examine ER, PR and HER-2 status and archive. The place of the primary tumor should be marked before the surgery. As NACT, anthracycline and taxan containing regimens should be applied preferably sequentially until the maximum response can be achieved. The response should be assessed clinically and radiologically before surgery, and pathologically after surgery. BCS should be carried out including the place of the primary tumor. Total mastectomy is the standart operation in inoperable and IBC. Sentinel Lymph Node Biopsy is controversial after NACT. Neoadjuvant hormonal therapy can be used for postmenopausal and hormone-receptor (HR) strongly positive patients who rejected chemotherapy or who is not able to take chemotherapy. After completion of chemotherapy, HR positive patients should receive hormonotherapy, for five years according to the menopausal status. HER-2 positive patients should receive trastuzumab concurrently with NACT and it should be continued after the surgery as a part of adjuvant treatment and completed into total of 52 weeks usage. All patients should receive radiotherapy postoperatively regardless of the response to NACT.

Key words: breast cancer, locally advanced, treatment

ÖZET

Lokal ileri meme kanseri tanımı asıl olarak klinik evre III meme kanserlerini ifade eder. Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) cerrahi öncesi yapılan kemoterapi (KT)uygulamasına verilen isimdir. NAKT'de amaç, primer operabl meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi (MKC) şansını arttırmak, inoperabl ve inflamatuvar meme kanserlerinde (İMK) ise operabiliteyi sağlamak ve sağkalımı uzatabilmektir. NAKT öncesi hastanın öykü, fizik inceleme ve evreleme tetkiklerinin tamamlanmış olması gereklidir. Memedeki kitleden kalın iğne biyopsisi yapılmalıdır; bu örnek ER, PR, HER-2 çalışmalarının yapılabilmesi ve arşivleme için yeterli olmalıdır. Primer tümör yatağı işaretlenmelidir. Tedavide antrasiklin ve taksan içeren KT rejimleri, tercihen ardışık olarak ve maksimum tümör yanıtı elde edilene kadar uygulanır. Tedavi yanıtı cerrahi öncesi klinik ve radyolojik olarak, cerrahi sonrası patolojik olarak değerlendirilmelidir. MKC yapılacak olan hastalarda cerrahi, primer tümör yatağını içerecek şekilde yapılmalıdır. İnoperabl ve İMK'de modifiye radikal mastektomi asıl cerrahi yöntemdir. NAKT sonrası sentinel lenf nodu biyopsisi uygulamasının yeri henüz bilinmemektedir. Kemoterapi alması sakıncalı olan veya KT'yi kabul etmeyen ve hormon reseptörleri (HR) kuvvetli pozitif olan postmenopozal hastalara, neoadjuvan hormonal tedavi önerilebilir. Kemoterapilerini tamamlayan HR pozitif hastalara hormonal tedavi , 5 yıl süreyle, hastanın menopozal durumuna göre seçilerek önerilmelidir. HER-2 pozitif olan tüm hastalara NAKT ile birlikte trastuzumab başlanmalıdır ve cerrahi sonrası da adjuvan olarak devam edilmeli ve 52 haftaya tamamlanmalıdır. Tüm hastalara NAKT yanıtına bakılmaksızın postoperatif dönemde radyoterapi uygulanmalıdır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, lokal ileri evre, tedavi

Giriş ve tanımlama

Lokal İleri Meme Kanseri (LİMK) tanımı asıl olarak evre III meme kanserlerini ifade eder. Heterojen bir hastalık grubu olup bu grup içinde yavaş seyirli tümörler olabildiği gibi biyolojik olarak agressif tümörler de bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde LİMK tüm yeni meme kanserlerinin %5-20'si iken, gelişmemiş toplumlarda bu oran %73'lere (Nijerya) kadar çıkabilmektedir. Bu farklılıkta, toplumun eğitim düzeyi, iletişim araçlarının etkinliği, ülkede tarama programlarının bulunup bulunmaması rol oynamaktadır (1,2). Yaklaşık 2500 hasta içeren Türkiye epidemiyolojik çalışmasında evre IIIA meme kanserinin oranı %14 ve evre IIIB meme kanserinin oranı %6 olarak saptanmıştır (Novartis çalışması, yayımlanmamış bilgi).

Tablo 1. Klinik Evrelere göre LİMK sınıflaması (1-4)

- **Primer Operabl**
  - Evre II B — T3 N0 M0
  - Evre III A — T3 N1 M0
  - Memeye göre primer tümör büyüklüğünün fazla olması
- **İnoperabl**
  - Evre III A — T0-3 N2 M0
  - Evre III B — T4 N0-2 M0
  - Evre III C — T1-4 N3 M0
  - İnflamatuvar meme kanseri — (T4d)

Klinik olarak aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı LİMK tanımı içinde yer almaktadır (1-3):

- Tümör boyutunun >5 cm olması (T3) ve aynı tarafta aksillada mobil lenf bezlerinin ele gelmesi
- Tümörün boyutu ne olursa olsun göğüs duvarına invazyon (yalnız pektoral kas tutulumu olmayan) olması ve/veya cilt tutulumu (aynı taraf memede ülserasyon ve/veya satellit nodüller veya inflamatuvar meme kanseri kriterlerine uymayan ödem) (T4a ve T4b)
- Aynı taraf aksillada birbirlerine veya çevre dokulara yapışık aksiller lenf bezlerinin bulunması (N2a)
- Aynı taraf internal mamari lenf nodlarında aksiller tutulum olmaksızın metastaz (N2b)
- Aynı tarafta aksilla ve internal mamari lenf nodlarına metastaz (N3b)
- Aynı taraf infra veya supraklaviküler lenf bezi metastazı (N3a ve N3c)
- İnflamatuvar meme kanseri(İMK):Meme derisinin >1/3'ünü tutan ödem,eritem,portakal kabuğu görünümü (T4d)
  - Klinik olarak lenf bezlerinin değerlendirilmesi,fizik muayene ve lenfosintigrafi hariç görüntüleme yöntemleri ile mümkündür(3).Şüpheli lenf bezlerinden ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve sitolojik inceleme yapılabilir. Eksizyonel biyopsi olmaksızın lenf bezlerindeki metastatik hastalığın İİAB ile saptanması (f) ile gösterilir: cN2(f) gibi(3).

Klinik evre olarak ele alındığında ise IIIA, IIIB ve evre IIIC hastalığı içine almaktadır. İMK'de (T4d) LİMK içine alınmaktadır. Son yıllarda operabl, ancak memeye oranla tümör boyutu büyük olan ve mastektomi gerektiren çoğu evre II meme kanseri ve evre IIB meme kanseri de LİMK grubu içine alınmaktadır (1,2,4).Evre IIB ve evre T3N1M0-IIIA hastalar operabl LİMK; evre T0-3N2M0-IIIA ve evre IIIB ve evre IIIC hastalar inoperabl LİMK olarak sınıflandırılmaktadır. Klinik evrelemeye göre hasta alt grupları Tablo 1'de özetlenmiştir. Operabl LİMK'de asıl amaç meme koruyucu cerrahi (MKC) şansını sağlayabilmek, inoperabl meme kanserinde ise operabiliteyi sağlayabilmektir. Operabl LİMK'lerde önce cerrahi, takiben adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) yapılabilirse de günümüzde hem operabl hem de inoperabl LİMK'lerde neoadjuvan

Tablo 2. LİMK' da hastanın başvurusu anında yapılması gereken temel işlemler (2-5)

Tanı

- Memedeki kitleden kor biyopsi (İdeal olan birden fazla noktadan alınmalı) veya İnsizyonel biyopsi
- Memeden tanı amaçlı İİAB yapılmamalıdır. Ancak aksiller evreleme amaçlı, aksiller lenf düğümlerinden İİAB yapılabilir.
- Tanı amaçlı alınacak meme dokusu, boyama işlemleri ve ileri dönemlerde yeniden değerlendirme için arşivlemeye yetecek miktarda olmalıdır.
- MKC planlanan hastalarda tümör yatağı mutlaka işaretlenmelidir.

Tedavi öncesi tetkikler

- Hikaye-FM
- Tam kan sayımı
- Biyokimyasal tetkikler
- Akciğer grafisi ve/veya Toraks BT
- Patolojik değerlendirme; ER,PR,c-erbB-2(HER-2) çalışmaları
- Bilateral mamografi ve meme USG
- Kemik sintigrafisi
- Abdominal USG ve/veya BT veya veya MRG
- Meme MRG,
- PET-BT?

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi; **FM:** Fizik muayene; **BT:** Bilgisayarlı tomografi; **USG:** Ultrasonografi; **MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme; **PET-BT:** Pozitron Emisyon Tomografisi; **MKC:** Meme koruyucu cerrahi; **ER:** Östrojen Reseptör; **PR:** Progesteron Reseptör.

KT (NAKT) (indüksiyon KT'si, primer KT, preoperatif KT) standart uygulama haline gelmiştir: NAKT lokorejyonel tedavi öncesi yapılan sistemik tedavi anlamına gelmektedir. Avantajları (1,2,4) ;

1. İnoperabl tümörün operabl hale gelmesi
2. Sistemik hastalığın erken kontrolüyle mikrometastazların eliminasyonu
3. Tümörün tedaviye yanıtını izlemeye imkan verdiği için in vivo duyarlılık testi yerine geçmesi
4. Tümörün vasküler yapısı bozulmadan tedavi uygulanabilmesi
5. Prediktif markırları belirleyebilmek
6. MKC' ye olanak sağlamak
7. Sağkalımı uzatabilmek olarak sıralanabilir.

Dezavantajları ise MKC sonrası lokal nüks riskinin artması, prognostik bilgilerin kaybedilmesi, fazla tedavi, primer tümör yanıtıyla sistemik mikrometastazların yanıtının farklı olması, primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme ve lokal tedavinin gecikmesi olarak sıralanabilir(1,4).Tablo 2'de NAKT'nin avantajları ve dezavantajları özetlenmiştir.

İMK, LİMK içinde farklı bir grup olarak ele alınmaktadır. Memenin 1/3 veya daha fazlasını kaplayan tipik deri değişiklikleri ve hızlı klinik seyirle karakterizedir. Meme derisi lenfatikleri içersinde invaziv tümör varlığı tanıyı desteklemekle beraber, tipik klinik bulgular yoksa tek başına inflamatuvar kanser tanısı koymak için yeterli değildir (3). Memede belirgin bir kitle yoktur.Tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturur.Noninflamatuvar meme kanserlerine göre daha genç yaşta görülmektedir (58.8 ± 14.8 IMK ve 61.7 ± 14.4 noninflamatuvar meme kanseri;p<.0001).SEER (Surveillance,

Epidemiology, End Results) verilerine göre son yıllarda insidansında bir artış görülmektedir: İnsidans, 1988-1990 yılları arasında 100.000'de 2 iken 1997-1999 yılları arasında 100.000'de 2,5 olmuştur (p<0.001)(1,2,5).

LİMK'de hastanın başvuru anından itibaren, tüm tanı ve tedavi stratejileri ***MULTİDİSİPLİNER KONSEY KARARLARI*** ile belirlenmelidir.Konseyde radyolog, patolog, cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğu bulunmalıdır.Bu durum tedavi başarısını arttırmada en önemli basamaklardan birisidir.

Sistemik Tedavi Öncesi Yapılması Gereken Klinik-Radyolojik-Patolojik Değerlendirmeler (1,2,4,5)

1- **Öykü-fizik inceleme**: Sistemik tedavilere başlanmadan önce hastadan ayrıntılı öykü alınmalı ve tam fizik muayenesi yapılmalıdır. Memede ve lenf bezi bölgelerindeki ele gelen tüm kitlelerin boyutları, meme derisinin özellikleri kaydedilmelidir. Özellikle inflamatuvar meme kanserinde fotoğraf çekilmesi yanıtın izlenebilmesine yardımcı olacaktır.

2- **Görüntüleme:** Meme ve aksillanın görüntülenmesinde bilateral mamografi ve meme-lenf bezi bölgelerinin (aksilla,supra ve infraklavikuler bölge ve internal mamari lenf bezleri) ultrasonografisi (USG) standarttır. Ancak, hasta isteği ile MKC planlanan hastalarda memenin Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRG) daha etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Evreleme amaçlı PA Akciğer grafisi, batın USG mutlaka yapılmalıdır. Bu konvansiyonel yöntemlerle evrelemede kuşku var ise, BT(Bilgisayarlı tomografi) ve MRG gibi ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi) ise, diğer görüntüleme yöntemleriyle kesin sonuca varılamayan durumlarda istenmelidir, tüm hastalarda yapılması önerilmemektedir.

3- **Tanısal biyopsi:** LİMK olgularında başlangıç aşamasında, tercih edilmesi gereken histopatolojik örnekleme yöntemi, minimal invaziv olması, yüksek tanısal doğruluğu ve sağlıklı hücresel ve moleküler analizlerin yapılabilmesine olanak sağlaması açısından memedeki kitleden kalın iğne(kor) biyopsisi olmalıdır. Tercihen örneklemenin birden fazla yapılmasında yarar vardır. Ülkemiz koşullarında kalın-iğne biyopsinin yapılamadığı durumlarda insizyonel biyopsi alınabilir. Aksiller lenf bezi (ALB) metastazının varlığının neoadjuvan tedavi öncesi belirlenmesinin **yeni Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) evrelemesine** göre tedavi yanıtının belirlenmesi bakımından özel bir önemi vardır (3). Klinik veya radyolojik olarak pozitif lenf bezleri varlığında bu bölgelerden İİAB ya da kalın iğne biyopsisi alınmalıdır. **Sentinel lenf nodu biyopsisi** (SLNB), klinik ya da radyolojik olarak lenf nodu (-) olan olgularda yapılabilir (3,6,7).

4-Patolojik yanıt oranlarının belirlenmesi açısından ve NAKT sonrası MKC düşünülen olgularda, orijinal tümör lokalizasyonunun ve sınırlarının bilinmesi özellikle önemlidir. Koruyucu tedavi, hasta tarafından arzulanıyor ve hekim tarafından planlanıyor ise neoadjuvan tedavi öncesinde orijinal tümör yatağı ve sınırlarının işaretlenmesi gereklidir. Zira klinik tam yanıt gibi görülen olguların bir bölümünde mikroskopik tümör kalıntıları kalabilmektedir.

Tablo 3. Neoadjuvan Kemoterapi'nin Avantaj ve Dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
• Daha az ilaç direnci • İlaç duyarlılığının in vivo testi • Etkisiz tedavi kullanımını engellemesi • Kozmetik sonuçlar • Tümör vaskülaritesini etkilenmemiş olması • MKC* şansının artması • Hastalıksız sağkalımda uzama • Genel sağkalımda uzama ?	• İlaç direnci gelişebilir • MKC sonrası lokal nüks riskinde artma • Prognozla patoloji korelasyonunun bozulması • Primer tümörün biyolojik özelliklerinde değişme • Fazla tedavi • Büyük rezidüde ne yapılacağının bilinmemesi • Lokal tedavinin gecikmesi (%3-7) • Primer tümör yanıtıyla sistemik hastalık yanıtının farklı olması.

***MKC:** Meme koruyucu cerrahi

5-**Patolojik Değerlendirme:** Patolojik tanı doku örneği üzerinde konulmalıdır. Memeden IIAB yapılmamalıdır. Ancak aksilla ve/veya diğer lenf bezi bölgelerinin patolojik değerlendirmesi amacı ile IIAB yapılabilir. Alınan biyopsi örneğinin, tümör tipinin belirlenmesi ve İHK (İmmün Histo Kimyasal) işlemler için yeterli olması gereklidir. Bunun yanı sıra, ileri dönemlerde yapılacak ilave işlemler için arşivlenebilecek yeterlilikte olması önemlidir.Doku örneğinde ER(Östrojen reseptör), PR(Progesteron reseptör) ve c-erbB-2 (HER-2) mutlaka çalışılmalıdır.

Kalın İğne (kor) Biyopsi Raporunda Belirtilmesi Gereken Özellikler

1. Histolojik tip
2. Grade (özellikle mitotik indeks)
3. Vasküler invazyon
4. İn situ odak varlığı
5. ER, PR ve HER-2 durumu olarak sıralanabilir.

Hastanın başvurusundan sonra yapılması gereken temel işlemler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Neoadjuvan sistemik tedaviler

Neoadjuvan Kemoterapi (NAKT)

LİMK'de, mültidisipliner tedavi yaklaşımlarıyla, özellikle tedaviye KT'nin eklenmesiyle anlamlı bir sağkalım avantajı sağlanmıştır. Yalnız lokal tedavilerle 5 yıllık sağkalım %29-36 iken KT eklenmesiyle bu oran %63'lere çıkmıştır (8,9).

LİMK'de, sistemik tedavinin başarısını belirleyen prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bunlar;

Tablo 4. NAKT*'ye yanıtı belirlemede prediktif faktörler

Prediktik faktör	*İyi yanıt*	*Kötü yanıt*
Primer tümör büyüklüğü	Küçük	Büyük
Tümör grade'i	Yüksek	Düşük
Ki-67 proliferasyon indeksi	Yüksek	Düşük
S faz fraksiyonu	Yüksek	Düşük
MDR fenotipi	Düşük	Yüksek
HER-2 ekspresyonu		
Doksorubisin	Yüksek	Düşük
Mitoksantron	Düşük	Yüksek
Apoptotik indeks	Yüksek	Düşük
Tümör tipi	İnvazif duktal	İnvazif lobüler
Menopoz durumu	Premenopozal	Postmenopozal
NAKT*'ye yanıt	Erken	Geç
ER**	Negatif	Pozitif

***NAKT:** Neoadjuvan kemoterapi ****ER:** Östrojen reseptör

- Başlangıçtaki hastalık evresi
- Primer tümörde KT ile % 50'den fazla küçülme
- Tümör grade'i
- Genç yaş
- Klinik olarak negatif aksilla
- Primer tümör ve aksiller lenf bezlerindeki patolojik yanıt olarak sıralanabilir.

Günümüzde tedavi başarısını belirleyen en önemli prognostik faktör patolojik tam yanıt (pTY) olarak kabul edilmektedir. pTY'nin tanımı değişik kaynaklarda değişik olarak yapılmaktadır (9,10); NAKT sonrası meme ve /veya ALB tümör kalmaması olarak tanımlanmaktadır. En iyi sağkalım, NAKT sonrası meme ve ALB'de tümör negatif olan hastalarda görülmektedir

LİMK'de NAKT'ye yanıtı predikte eden faktörler tanımlanmıştır. Tablo 4'te, prediktif faktörler özetlenmiştir (4,9).Küçük tümörlerde,yüksek proliferasyon indeksi olan tümörlerde, ilaç direnç parametreleri (Multiple Drug Resistance:MDR) düşük olan tümörlerde,NAKT'ye erken yanıt veren tümörlerde, invazif duktal karsinomda, hormon reseptör(HR) negatif olan tümörlerde, premenopozal hastalarda , yüksek apoptotik indeksi olan tümörlerde NAKT'ye yanıt daha iyi olurken HER-2 durumuna göre yanıt değişkenlik göstermektedir.Son yıllarda tek parametreler yerine biyolojik markır setleri kullanılarak NAKT'ye yanıtı belirleyebilme çalışmaları yapılmaktadır(10).

Operabl meme kanserinde NAKT (Tablo 5): Operabl LİMK'de NAKT, başvurusunda operasyona uygun olan, ancak MKC isteyen T3N0M0 ve T3N1M0 hastalar veya memeye göre kitlesi büyük olan hastalar için operasyon öncesi uygulanacak KT olarak tanımlanabilir. Bir çok tedavi kılavuzu başlangıç tedavisi olarak antrasiklin içeren KT rejimlerini önermektedir (5,11,12). Adjuvan tedavide olduğu gibi neoadjuvan tedavi olarak ta bir çok Amerika çalışması doksorubisin ve siklofosfamid (AC)'i en sık olarak fluorourasil ile kombine şekilde (CAF veya FAC), Avrupa ve Kanada çalışmaları ise antrasiklin olarak epirubisinli rejimleri (CEF veya FEC) kullanmaktadırlar(13-15). Diğer etkin antrasiklin temelli rejimler ise doksorubisin ardından CMF(Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil) ve yoğun çoklu ilaç rejimleridir (16,17). Adjuvan olarak uygulanan KT rejimlerinin hemen hepsi neoadjuvan olarak da uygulanabilirler.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 çalışmasının (preoperatif 4 kür AC sonrası cerrahi veya cerrahi sonrası 4 kür adjuvan AC) sonuçları preoperatif KT ile meme koruyucu cerrahi oranlarının %12 daha fazla olduğunu göstermiştir (18). Ancak evre II hastalarda preoperatif KT'nin postoperatif adjuvan KT'ye göre sağkalım farkı yarattığı gösterilememiştir.Bu çalışmanın sonucunda pTY'nin çok önemli bir prognostik parametre olduğu belirlenmiştir ve primer KT alan 683 hastanın %9'unda pTY elde edilmiştir. Klinik TY'li hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım(HS) ve genel sağkalım(GS) %56 ve %64 iken ,pTY'li hastalarda bu oranlar %87 ve %89 olarak bulunmuştur.Bu çalışmanın 16 yıllık uzun dönem sonuçları yayınlanmıştır(19).On yıllık HS ve GS oranları pTY görülen ve görülmeyen hastalarda HS için sırasıyla %75-%52 ve GS için %86-%66 olup aradaki fark çok anlamlıdır($p<0.0001$).

Taksanların adjuvan tedavide yararlı olduklarının görülmesinden sonra özellikle nod pozitif hastalarda kullanılmaları artmıştır. Bu kullanım 4 siklus antrasiklin içeren rejimi takiben 4 siklus tek ajan taksan (T: paklitaksel veya dosetaksel) şeklinde olabilir veya FAC yerine TAC, AC yerine doksorubisin+paklitaksel(AP) veya EC yerine epirubisin+dosetaksel(ED) gibi antrasiklin temelli rejimin bir parçası şeklinde olabilir(20-34).Taksanların neoadjuvan tedavi rejimlerindeki etkinliği TAX-301 (Aberdeen) çalışmasının ön raporlarında sunulmuş olup, bu çalışmada 162 hastaya baştan 4 siklus CAVP (AC + vincristine ve prednisolone) rejimi verilmiş ve takiben yanıt veren hastalar 2 kola randomize edilmişlerdir: Birinci kol 4 siklus daha aynı rejime devam ederken diğer kola 4 siklus dosetaksel(D) uygulanmıştır(20,35). Yanıt vermeyen hastaların tümüne D uygulanmıştır. Ardışık D alan grupta pTY oranı daha fazla olup (%34 ve %16) CAVP ile klinik tam yanıta(kTY) ulaşamayan %55 oranındaki hasta ardından aldıkları 4 siklus D ile kTY'ye ulaşmışlardır. Bu çalışmanın son raporlarında da 5 yıllık sağkalım açısından ardışık 4 siklus D alan grubun daha avantajlı olduğu görülmektedir (%97 vs %78; $p=0.04$) (35).

Prospektif randomize bir faz III çalışma olan NSABP B-27 çalışmasına operabl invazif meme kanseri tanısı almış olan 2411 kadın hasta (1072 hastanın tümör çapı 4 cm'den büyük) alınmış ve 3 tedavi koluna ayrılmışlardır (23):

Tablo 5. Primer operabl ve inoperabl meme kanserinde randomize NAKT çalışmaları

Çalışma	*Hasta No*	*Tedavi kolları*	*% pTY*	*% MKC oranı*
NSABP B18	1523	AC---Cerrahi Cerrahi---AC	9	67 60 p<0.002
NSABP B27	2411	4AC---Cerrahi 4AC---4D---cerrahi 4AC---Cerrahi---4D	9,2 18,9 10,1	85,7 90,7 85,4
Aberdeen	162	4 CAVP sonrası Yanıt yok---4D---Cerrahi Yanıt var 4 CAVP---Cerrahi veya 4 D----Cerrahi	 16 34	 48 67
ECTO	1355	Cerrahi---4A---4CMF Cerrahi---4AP---4CMF 4AP---4CMF---Cerrahi	 23	34 65 p<0.001
GEPARDUO	913	4 AD---Cerrahi 4 AC---4D---Cerrahi	7 14,3 p<0.001	58,1 63,4 p=0.05
MDAKM	258	4P---Cerrahi 4P---4FAC---Cerrahi	15,7 28,2 p=0.02	18,6 23,6 p=0.05
GEPARTRİO	2106	2 kür TAC sonrası Yanıt yok 4 TAC---Cerrahi veya 4 NX--- Cerrahi Yanıt var 4 TAC---Cerrahi veya 6 TAC---Cerrahi	 5,6 25,2	 28,5 40,7 p<0.0001
GEPARQUATTRO	445	EC±Tr--- D±Tr--- X±Tr EC±Tr --- DX±Tr EC±Tr --- D±Tr	Trastuzumabsız kollar arasında fark yok	----

A: Adriamisin; **P:** Paklitaksel; **D:** Dosetaksel; **AC:** Adriamisin-Dosetaksel; **AC:** Adriamisin-Siklofosfamid; **AP:** Adriamisin-Paklitaksel; **CMF:** Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil; **TAC:** Dosetaksel-Adriamisin-Siklofosfamid; **EC:** Epirubisin-Siklofosfamid; **X:** Kapesitabin; **DX:** Dosetaksel-Siklofosfamid; **CAVP:** Siklofosfamid-Adriamisin-Vinkristin-Prednizolon; **NX:** Vinorelbin-Kapesitabin; **FAC:** Fluorourasil-Adriamisin-Siklofosfamid; **ECTO:** European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer
MDAKM: MD Anderson Kanser Merkezi

1. kol: Preoperatif 4 siklus AC, ardından operasyon
2. kol: Preoperatif 4 siklus AC, ardından 4 siklus D, ardından operasyon
3. kol: Preoperatif 4 siklus AC, ardından operasyon, ardından 4 siklus D.

Bu çalışma sonucunda varılan sonuçlar şunlardır: Patolojik TY oranı 2. kolda 1. koldan daha yüksek olmakla beraber (%26 ve %12,8) bu çalışmada AC sonrası uygulanan D HS veya GS farkı yaratmamıştır (23). Ancak preoperatif D alan grup içinde ; AC ile parsiyel yanıt sonrası D alan hastalarda ,AC'ye yanıtsız hastalara göre bir miktar HS avantajı gözlenmiştir (HR=0,71; %95 CI, 0,55-0,91; P=0.007).Bu çalışma ile ilgili bir eleştiri ise tamoksifenin KT ile beraber başlanmış olması ve bunun D'den faydalanma oranını düşürmüş olabileceğidir.

European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO) çalışmasına 1355 operabl meme kanserli hasta alınmış ve cerrahi sonrası 4A sonrası 4CMF veya 4Apaklitaksel(AP) sonrası 4CMF veya neoadjuvan 4AP ve 4CMF'yi takiben cerrahi kollarına randomize edilmişlerdir (36).Çalışmanın sonucunda MKC oranı neoadjuvan tedavi kolunda %65 ve cerrahi kolunda %34 olarak bulunmuştur(p<0.001).Neoadjuvan KT kolunda pTY %23'tür.

Bütün bu çalışmalar Tablo 5'te özetlenmiştir.

Sonuçta tedaviye taksan eklenmesinin faydalı olacağı yaygın bir görüş olmakla birlikte henüz tam cevaplanmamış sorular da mevcuttur:

1- Antrasiklin ve taksanların beraber kullanılması mı, yoksa ardışık kullanılması mı daha etkilidir? Yanıt henüz belli değildir, ancak ardışık kullanımın daha etkin olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.Dokuzyüzonüç kadın hastanın katıldığı GeparDuo çalışmasında (T2-3 N0-2 M0) bir kola 4 kür doz yoğunA (50 mg/m^2) + D(75 mg/m^2) 14 gün aralarla koloni stimule edici faktör (GCSF) desteğinde uygulanmış olup, diğer kola 4 kür standart AC ardından tek ajan 21 günde bir D(100 mg/m^2) uygulanmıştır. Patolojik tam yanıt ardışık tedavi kolunda daha iyi bulunmuştur (%14 ve %7) (37)(Tablo 5). Evans (AD ve A takiben D) ve Untch'un (EP ve E takiben P) çalışmalarında da antrasiklin-taksan kombinasyonuyla antrasiklin ve taksanın ardışık kullanılması karşılaştırılmış ve ardışık kullanımda yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur(30,38). Diğer 2 çalışmada da neoadjuvan AC ve AD arasında ve, AP ve AC arasında fark bulunamamıştır (34,39).Sonuç olarak eğer taksanlar indüksiyon tedavisine eklenecekse antrasiklinler ile ardışık olarak uygulanması daha çok tercih edilen uygulama şeklidir. Antrasiklin-taksan sıralamasında (önce antrasiklin veya önce taksan) hangi sıralamanın daha iyi olacağı da araştırılmış ve araştırılmaktadır. Sonuçlar çelişkili olup net bir sonuca ulaşılamamıştır.

2- Eklenecek olan taksanın da antrasiklin gibi nasıl uygulanacağı (haftalık veya 3 haftada bir) halen belirli değildir (40). Paklitakselin doz yoğun veya haftalık uygulaması daha iyi gibi görünmekle beraber dosetakselin etkinliği uygulama sıklığından daha bağımsız gibi görünmektedir (9,40). SWOG 0012 çalışmasında 265 lokal ileri meme kanserli kadın hasta;

1. kol: Standart AC (3 haftalık uygulama)

2. kol:G-CSF destekli haftalık doksorubisin + devamlı oral siklofosfamid (metronomik tedavi) kollarına ayrılıp 15 hafta bu tedaviyi almışlar, ardından her iki grup ta 12 hafta boyunca haftalık P tedavisi almışlardır (41). Ön raporda metronomik tedavi alan grupta daha

Tablo 6. Primer operabl ve inoperabl lokal ileri meme kanserlerinde randomize neoadjuvant hedefe yönelik tedavi çalışmaları

Çalışma adı	*Hasta No Hasta özellikleri*	*Neoadjuvan tedavi*	*% pTY**	*P değeri*	*% MKC*	*P değeri*
MDAKM	64	PTr---- FECTr P ----- FEC	66,7 25	0.02	-----	-----
NOAH	228	APTr --- PTr --- CMFTr AP --- P --- CMF	38 19	0.0126	-----	-----
GeparQuattro	445	EC±Tr--- D±Tr--- X±Tr EC±Tr --- DX±Tr EC±Tr --- D±Tr	31,7 15,7	<0.001		
Neo-ALTTO	455	KT+Trastuzumab KT+Lapatinib KT+Tr+Lapatinib	27,6 20 46,9	0.001	38,9 42,9 41,4	>0.05
NeoSphere	417	KT+Trastuzumab KT+Pertuzumab KT+Tr+Pertuzumab Tr+Pertuzumab	21,5 17,7 39,3 11,2	0,0198	-----	-----
Gepar Quinto	620	KT+Trastuzumab KT+Lapatinib	31,3 21,7	<0.05	65,4 56	>0.05
NSABP B-41	522	KT+Trastuzumab KT+Lapatinib KT+Tr+Lapatinib	-----	-----	----	----
ACOSOG-Z1041	270	FEC ---- PTr PTr ---- FEC	-----	------	-----	-----

***pTY:** NAKT sonrası meme ve aksillada tümör negatif; **MDAKM:** MD Anderson Kanser Merkezi; **NOAH:** Neoadjuvan Herseptin **P:** Paklitaksel; **Tr:** Trastuzumab; **A:** Adriamisin; **D:** Dosetaksel; **X:** Kapesitabin; **KT:**Kemoterapi; **FEC:** Fluorourasil-Epirubisin-Siklofosfamid; **EC:** Epirubisin-Siklofosfamid; **CMF:** Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil; **DX:** Dosetaksel-Kapesitabin; **ACOSOG Z1041:**American College of Surgeons Oncology Group Z1041

iyi pTY saptanmış olup bunun da en belirgin IMK grubunda olduğu gösterilmiştir (sırasıyla pTY % 33 vs % 12).

3- ALB tutulumunun LİMK olan hastalarda taksan kullanımı konusunda belirleyici olup olmadığı, konvansiyonel dozların veya doz yoğun rejimlerden hangisinin daha uygun olduğu henüz açıklık kazanmış değildir.

İnoperabl Meme Kanserinde NAKT (Tablo 5): İnoperabl meme kanseri 2010 TNM sınıflamasına göre T4 (a,b,c) ve/veya N2-N3 tümörleri kapsar (3).

Elimizde sadece inoperabl meme kanserlerine yönelik veriler olmamasına rağmen operabl neoadjuvan çalışma sonuçları pTY alınan hastalarda sağkalımın uzun olduğunu göstermiştir (18,20,23). Bu nedenle inoperabl hastalarda da pTY oranlarını arttırmada etkisi kanıtlanmış KT kombinasyonları kullanılmalıdır. Sistemik KT antrasiklin ve taksan içermelidir. Antrasiklinlere taksan eklenmesinin pTY'yi arttırdığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (20,23,42-44). NSABP B-27 çalışmasında AC kombinasyonuna D eklenmesi klinik tam yanıt oranlarını %40'tan %65'e; pTY oranını %13'ten %26'ya; negatif aksilla oranını %51.5'ten %59'a çıkarmıştır (23). Bu çalışmanın 8 yıllık uzun takip sonuçlarında da tam yanıt alınan hastalardaki HS ve GS avantajı devam etmektedir ve 5 yıllık HS ve GS oranları pTY görülen ve görülmeyen hastalarda sırasıyla HS için %85 ve %67 ; GS için %93 ve %80 olup aradaki fark çok anlamlıdır(p<0.0001)(19).

TAX 301 çalışmasında da CAVP kombinasyonu sonrası D eklenmesi patolojik tam yanıt oranlarını ve MKC oranlarını arttırmıştır (23). Neoadjuvan KT'de taksan uygulamaları haftalık paklitaksel veya 3 haftada bir dosetaksel şeklinde olmalıdır (40,44).

pTY oranları HR negatif (-) tümörlerde daha yüksektir. Taksan eklenmesinin yararı HR (-) meme kanserinde daha fazla olmakla birlikte HR(+) meme kanserlerinde de görülmektedir. MD Anderson Kanser Merkezi (MDAKM) serisinde NAKT alan ER(-) hastalarda pTY oranı %20.1 iken, ER(+) tümörlerde %4.9'dur. Taksan alan ER(-) hastalarda pTY oranı %29 iken, taksan almayanlarda %15 olarak bulunmuştur. ER(+) tümörlerde ise pTY, taksan eklendiğinde %8.8, eklenmediğinde %2'dir. Çok değişkenli analizde pTY için bağımsız prognostik faktörler klinik tümör büyüklüğü, ER durumu ve taksan eklenmesi olarak saptanmıştır (42,44).

Optimum KT süresi bilinmemektedir. MDAKM çalışmasında 8 siklus KT (4P-4FAC) ile elde edilen yanıt oranı 4 siklus (4P) KT'den daha yüksek (%28 ve %16) olmuştur(4). NSABP B-27 çalışmasında da 8 siklus KT (4AC-4D) yanıtı, 4 siklus KT'den (4AC) daha iyi (%26 ve

%12,8) olmuştur (23). GeparTrio çalışmasında 2 kür TAC sonrası %50 küçülme olmayan hastalar 4 kür daha TAC veya 4 kür vinorelbin(N) ve kapesitabin(X) kombinasyonu (NX) kollarına randomize edilmişlerdir (25). Altı kür sonunda sonografik yanıt TAC kolunda %50.5, NX kolunda %51.2 olarak bulunmuştur.Bu çalışma sonucunda NX kombinasyonunun TAC'tan daha az etkin olmadığı gösterilmiştir. pTY oranları (%25,2) her iki kolda da benzerdir, yan etkiler ise NX kolunda daha azdır. Neoadjuvan TAC kombinasyonuna yanıt vermeyen hastalarda NX kombinasyonu kullanılabilir. GeparTrio çalışmasında 2 kür TAC kombinasyonuna yanıt veren hastalar 4 veya 6 kür TAC kollarına randomize edilmişlerdir (25). Sekiz kür TAC alanlarda daha yüksek sonografik yanıt alınmasına rağmen patolojik yanıt artışı olmamıştır. Sekiz kür TAC tedavisinin yan etkileri daha fazladır. Bu nedenle 8 kür TAC kullanımı önerilmemektedir.

GeparQuattro çalışmasında 4 kür EC kombinasyonu alan hastalar 4 kür D veya 4 kür DX veya dört kür D sonrası 4 kür X'e randomize edilmiştir (45)(Tablo 5). HER-2 (+) hastalara ek olarak trastuzumab (Tr) verilmiştir. HER-2 (+) hastalara Tr eklenmesi pTY oranını arttırmıştır(Tablo 6). Kapesitabinin eş zamanlı veya ardışık olarak EC ve D'ye eklenmesi ise pTY oranlarını arttırmamıştır(Tablo 5), EC kombinasyonu ve DX'le birlikte Tr verilmesi klinik olarak anlamlı bir kardiyotoksisiteye neden olmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre neoadjuvan olarak X kullanılmasının yararı gösterilememiştir.

NAKT çalışmaları Tablo 5'te özetlenmiştir.

İnflamatuvar Meme Kanserinde NAKT(Tablo 5): IMK, tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturan Kuzey Afrika'da daha sık görülen, gebelik ve laktasyonla ilişkili bulunan, çok agresif seyirli, hızla ortaya çikan (genellikle <3ay) ve hastaların yaklaşık %25'inde memede ve meme başında ağrı yakınmasına neden olan bir alt gruptur (46,47). Bindokuzyüzdoksan'lardan itibaren insidansında bir artma görülmektedir (48). Çoğunlukla, memede belirgin bir kitle olmaksızın diffüz eritem, deride kahverengimsi renk değişikliği ve portakal kabuğu şeklinde ödem görülür. Bu nedenle de mamografik tarama ile tesbit edilemez.

Klasik biyopsi tanısı infiltratif karsinom ve deri lenfatiklerinde invazyon şeklindedir. Lenfatik invazyon olsun veya olmasın prognoz aynıdır. Mamografide deri ödemi görülür. Yüzde 90 hastada aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttur. Bu nedenle de SLNB önerilmez (46,47).

Genellikle kötü diferansiye duktal karsinomadır ve daha genç yaşlarda görülür. ER ve PR çoğu hastada negatiftir. HER-2/neu overekspresyonu ve p53 mutasyonu sık görülür. Çoğu vakada , ER (-), olduğu için kemoprevansiyon etkisizdir.

IMK **evre IIIb** olarak sınıflandırılır. Diğer inoperabl evre III meme kanserleri gibi tedavi edilir. Kombine tedavi yöntemleri öncesi yalnız radikal mastektomi ile 5 yıllık sağkalım < %5 ve ortanca yaşam süresi 12-32 ay iken, neoadjuvan ve adjuvan KT, cerrahi ve RT, HR (+) ise hormonal tedavi kombinasyonlarıyla 10 yıllık hastalıksız sağkalım %35'lere yükselmiştir (46-49).

IMK, sıklıkla memeyi diffüz olarak tutan bir hastalık olduğu için MKC düşünülmez, önerilmez. İlk tanıdan sonra hemen mastektomi önerilmez; NAKT sonrası mastektomi uygulanır.

IMK'de geç relapslar nadirdir. % 25-50 hastada kontralateral meme kanseri görülür. MDAKM sonuçlarına göre 5 yıllık sağkalım postmenopozal hastalarda %- 50 olarak rapor edilirken, premenopozal hastalarda SSS (santral sinir sistemi) nüksleri nedeniyle sağkalım daha kısa bulunmuştur (49).

Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle tedaviyle ilgili randomize çalışmalar yoktur. Çoğu vaka diğer LİMK ile aynı çalışma protokolleri içinde değerlendirilmiştir. Bilgiler tek kollu çalışmalardan ve retrospektif vaka serilerinden elde edilmektedir (49,50).

İMK'de optimal tedavi uygulaması için cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun işbirliği çok önemlidir. Tedaviye KT ile başlanmalıdır. IMK'de aktif KT uygulamaları 1970'lerde başlamıştır. Antrasiklin içeren indüksiyon KT'leri ile, 15-192 hastayı içeren çalışmalarda, alınan yanıt oranı %20-93 arasında; tam yanıt oranları % 4-55 arasında değişmektedir (50).

IMK konusunda en deneyimli merkezlerden biri olan MDAKM'de; 1974-2001 tarihleri arasında 242 IMK'lı hasta 5 çalışma protokolunda değerlendirilmiştir (21,51-54). Yüz yetmiş sekiz hasta antrasiklin içeren 4 farklı KT rejimi ile tedavi edilmiştir: FAC-RT-CMF; FAC-Cerrahi-FAC-RT; FACVP(FAC ve Vinkristin-Prednizon)- Cerrahi-FACVP-RT; FACVP-Cerrahi-FACVP+ MV (Metotreksat-Vinblastin). veya MV). Tüm çalışmaların ortak değerlendirmesinde yanıt oranı %71; klinik tam yanıt oranı %12'dir. Dört protokol arasında HS ve GS farkı bulunmamıştır. Ortanca sağkalım 37 aydır. Beş-10-15 yıllık HS oranları sırasıyla %32-%28 ve %28'dir. İndüksiyon KT'si ile tam yanıt veya kısmi yanıt elde edilen hastalarda 15 yıllık HS sırasıyla %44 ve %31; 15 yıllık GS sırasıyla %51 ve %31'dir. İndüksiyon KT'sine yanıt vermeyen hastalarda 15 yıllık HS ve GS %7'ye düşmektedir. Bu sonuç ta indüksiyon KT'sine yanıtın prognostik önemini göstermektedir.

İndüksiyon KT'sinde taksanların yeri, MDAKM'nin 1994 yılında başlattığı 44 hastayı içeren bir çalışmasında araştırılmıştır (21). FAC KT'si indüksiyon tedavisi ve adjuvan KT olarak kullanılmıştır; minör yanıt veya stabil hastalığı olan hastalara preoperatif dönemde P eklenmiştir. Primer KT sonrası cerrahi, takiben adjuvan KT ve takiben RT uygulanmıştır. Yanıt oranı %77 ve 2 yıllık GS oranı %74 (antrasiklin içeren rejimlerde %71) olarak bulunmuştur. Taksanlar lehine sınırda bir yarar görülmektedir.

Aynı merkezin antrasiklin içeren indüksiyon KT'si alan 178 hasta (grup A) ile indüksiyon KT'si veya neoadjuvan tedavide taksan içeren KT alan 62 hastayı (grup B) karşılaştırdığı çalışmasındaki sonuçlar aşağıda özetlenmistir (55):

	Grup A	Grup B	p değeri
Yanıt oranı	%72	%79	pTY
	%10	%25	3 yıllık GS
	%53	%71	0.12
3 yıllık Progresyonsuz Sağkalım(PS)	%39	%46	0.19
3 yıllık GS (ER negatif tümörler)	%43	%71	0.035
3 yıllık PS (ER negatif tümörler)	%31	%39	0.042

Bu çalışmanın sonucunda taksan içeren KT alan hastalardaki pTY oranının %25 (diğer kol %10) ve 3 yıllık GS'nin %71(diğer kol %53) olduğu ve paklitaksel'in IMK tedavisinde önemli bir ajan olduğu görülmektedir. Üç yıllık GS ER(-) tümörlerde A ve B gruplarında sırasıyla %43 ve %71; PS sırasıyla %31 ve %39 olup taksanların özellikle ER(-) tümörlerde daha etkili olduğu görülmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada da, 1980-2000 yılları arasında izlenen 308 IMK tanılı hastanın retrospektif analizi yapılmıştır(56). Bindokuzyüzdoksanlı yıllarda taksan içeren daha yoğun KT rejimleri(AP, sisplatin ve P, vb) ile tedavi edilen hastalarda 10 yıllık meme kanserine spesifik sağkalım, antrasiklin içeren KT alan hastalardan daha uzun bulunmuştur (sırasıyla %44 ve %26). Antrasiklin-taksan kullanımının optimum şekli halen araştırılmaktadır (önce taksan veya önce antrasiklinli rejim,takiben taksan veya antrasiklin-taksan kombinasyonu). Paklitaksel'in haftalık uygulamasında pTY oranları daha yüksektir (17).

Doz-dens KT ve kök hücre desteği ile yüksek doz KT uygulamaları bazı seçilmiş hasta gruplarında etkili olabilirler. Ancak günümüzde standart uygulamalar değildirler ve klinik çalışmalar dışında önerilemezler (46,50,57,58).

Optimal preoperatif KT sonrası mastektomi yapılan ve patolojik olarak ekstensif rezidüel hastalığı kalan hastalardaki yaklaşım belirsizdir; farklı ajanlarla adjuvan KT'nin yeri araştırılmaktadır (49,50).

Sonuç olarak neoadjuvan CMF benzeri rejimlerle elde edilen pTY oranı <%10 ve uzun süreli sağkalım %10-20 iken antrasiklin içeren rejimlerle sırasıyla %10-30 ve %20-40'a; antrasiklin ve taksan içeren rejimlerle de sırasıyla %30-40 ve %40-60'a yükselmiştir. Yeni kombinasyon ve ilaçlarla da daha da yükselmesi ümit edilmektedir.

LİMK'de neoadjuvan hedefe yönelik tedavi çalışmaları (Tablo 6):

HER-2 reseptör geni overekspresyonu meme kanserlerinin %18-20'sinde görülür. HER-2 reseptör pozitif (+) tümörlerde, bir Anti-HER-2 monoklonal antikor olan Tr'nin operabl veya inoperabl meme kanserlerinin neoadjuvan tedavisinde kullanılmasının cerrahi rezeksiyon ve pTY oranlarını arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (45,59-64). Anti-HER-2 tedavi uygulama kuralları adjuvan tedaviyle aynıdır ve bu tedavinin uygulanabilmesi için HER-2'nin İHK yöntemle +++ veya FISH testinin pozitif olması gereklidir.MDAKM çalışmasında primer operabl meme kanserlerinde NAKT'ye Tr eklenmesi (neoadjuvan olarak FEC öncesi P'ye trastuzumabın eklenmesi; P+Tr→FEC) pTY oranlarını %26'dan %66,7'ye çıkarmıştır (p=0.016) (59)(Tablo 6). Evre IIIB hastaların olmadığı bu çalışma pTY oranları çok yüksek olduğu için erken kapatılmıştır.

Uluslararası çok merkezli randomize bir faz II neoadjuvan trastuzumab çalışmasında (NOAH: Neoadjuvant Herceptin çalışması) 3 kür AP kombinasyonu sonrası 4 kür tek başına P ve ardından 4 kür CMF kombinasyonu bir kola Tr ile birlikte, bir kola ise Tr'siz uygulanmıştır.HER-2 (+) hastalara Tr eklenmesi olaysız sağkalımı %53.3'ten %70.1'e çıkarmıştır (p=0.006)(61,62). Patolojik TY(meme ve aksilla) oranı Tr alan kolda %38, Tr almayan kolda %18 (p=0,0126) olarak bulunmuştur (64)(Tablo 6). Kardiyolojik açıdan Tr'nin antrasiklinlerle birlikte kullanılması yan etkiyi arttırmamıştır (61,62,64).

Daha önce bahsedilmiş olan GeparQuattro çalışmasında da KT ile birlikte Tr alan ve almayan hastalardaki pTY oranları sırasıyla %31,7 ve %15,7 olup aradaki fark çok anlamlıdır(p<0.001)(45)(Tablo 6).

Perioperatif dönemde uygulamaya ara verilmesine gerek yoktur. Trastuzumab RT ile birlikte de uygulanabilir (65).

HER-2 + meme kanserinde neoadjuvan olarak lapatinib (L:HER-1 ve HER-2'yi inhibe eden oral tirozin kinaz inhibitörü) ve pertuzumab'ın (Per:HER-2 dimerizasyonunu engelleyen monoklonal antikor) kullanıldığı 3 prospektif randomize çalışmanın erken sonuçları 2010 yılında yapılan San Antonio Breast Cancer Conference (SABCC)'de sunulmuştur (66-68). Bu çalışmalar Gepar-Quinto (620 hasta), Neo-ALTTO (455 hasta) ve NeoSphere (417 hasta; İMK dahil) çalışmalarıdır (Tablo 6). Gepar-Quinto çalışmasında neoadjuvan L+KT ve Tr+KT kolları karşılaştırılmıştır (66).pTY (meme+aksilla)oranları sırasıyla %21,7 ve %31,3 olup Tr+KT kombinasyonu lehinedir(p<0.05). Neo-ALTTO çalışmasında neoadjuvan olarak uygulanan L+KT , Tr+KT ve L+Tr+KT kolları karşılaştırılmış ve en iyi pTY(meme ve aksilla) L+Tr+KT kolunda alınmıştır(sırasıyla %20; %27,6 ve %46,9 ve p=0.001)(67). NeoSphere çalışması 4 kollu bir çalışma olup neoadjuvan olarak Tr+KT, Tr+Per+KT, Tr+Per, Per+KT kolları karşılaştırılmıştır. En iyi pTY(meme+aksilla) Tr+Per+KT kolunda alınmış olup kollara göre yanıt oranları sırasıyla %21,5, %39,3, %11,2 ve %17,7'dir (p=0.0198)(68). KT olmaksızın yalnız ikili HER-2 inaktivasyonuyla %11,2 hastada pTY elde edilebilmiştir. Son iki çalışma HER-2'nin iki ajanla kombine inhibisyonunun daha etkili olduğunu göstermektedir. Her 3 çalışmada da ER (-) olan hastalarda elde edilen yanıt oranları ER (+) hastalara göre daha yüksek olmuştur.

Neoadjuvan Tr+L kombinasyonuyla tek olarak Tr ve L etkilerini araştıran NSABP B-41 çalışması ve önce FEC takiben taksan+Tr veya önce taksan+Tr takiben FEC uygulamalarını karşılaştıran American College of Surgeons Oncology Group(ACOSOG) Z1041 çalışmaları devam etmektedir (69)(Tablo 6).

Tablo 7. Postmenopozal hormon reseptör pozitif meme kanserlerinde neoadjuvan tamoksifen ve aromataz inhibitörlerini karşılaştıran randomize çalışmalar

Çalışma adı	*Hasta No Hasta grubu- İlaç süresi*	*İlaçlar*	*% Klinik Yanıt*	*p değeri*	*% MKC*	*p değeri*
P024	337 T2-4 N0-2 M0 16 hafta	Letrozol Tamoksifen	55 36	<.001	45 35	.022
IMPACT	330 Operabl, > 2 cm 12 hafta	Anastrozol Tamoksifen Kombinasyon	37 36 39	.87	45.7 22.2 ---	.03
PROACT	314 Büyük operabl 12 hafta	Anastrozol Tamoksifen	49.7 39.7	.08	43 30.8	.04
Rus çalışması	151 Büyük operabl 12 hafta	Eksemestan Tamoksifen	76.3 40.0	.05	36.8 20.0	.05
ACOSOG Z1031	377 Evre II ve III 16 hafta	Anastrozol Letrozol Eksemestan	66.7 70.9 60.5	-----	------	-----

IMPACT: Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen; **PROACT:** Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen;
ACOSOG Z1031: American College of Surgeons Oncology Group Z1031

Trastuzumab kardiyak yan etkileri nedeniyle antrasiklinlerle kombine kullanılmamalıdır, taksanlarla kombine uygulanmalıdır. Antrasiklinlerle eş zamanlı kombinasyon kullanılan çalışmalardaki hasta sayılarının az olması, seçilmiş hastalara uygulanması, antrasiklin dozlarının düşük olması, ve takiplerin kısa süreli olması nedeniyle neoadjuvan uygulamada antrasiklin-Tr kombinasyonu önerilmez. HER-2 (+) hastalarda Tr'siz antrasiklinli kombinasyon sonrası taksanlarla birlikte eş zamanlı Tr uygulaması bugün için uygun bir yaklaşımdır. Önerilebilecek standart bir KT rejimi yoktur. Adjuvan KT rejimleri uygulanabilir.

IMK'de HER-2 pozitiflik oranı yüksektir. Bir çalışmada HER-2 (+) İMK'de neoadjuvan tedavide Tr-KT kombinasyonu ile %60 pTY elde edildiği bildirilmiştir (70). Son yayınlanan NOAH (Neoadjuvan Herceptin) randomize çalışmasında HER-2 (+) hastaların % 27'sini IMK'lı hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışmada Tr'nin neoadjuvan KT ile başlanıp adjuvan olarak 1 yıla tamamlanmasının nüks, progresyon ve ölüm risklerini, Tr almayan hastalara göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Neoadjuvan Tr alan hastalardaki pTY oranı almayan grubun yaklaşık 2 katıdır (sırasıyla %38 ve %19) (64).

Diğer bir HER-2 hedefleyen ilaç olan lapatinib'in tek başına veya P ile kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (71,72). Neoadjuvan Tr ve pertuzumab kullanılan NeoSphere çalışmasında IMK hastaları da çalışmaya alınmıştır (68).

Pek çok hedefe yönelik ilaç çalışması da (p53 gen tedavisi, p53 stabilize edici ajanlar, proteozom inhibitörleri, Tie-2 kinaz inhibitörleri, E-kaderin inhibitörleri ,PI3K inhibitörleri, farnesil transferaz inhibitörleri vb) devam etmektedir (46, 49, 50, 73).

Neoadjuvan olarak hedefe yönelik ilaçların kullanılmış olduğu çalışmalar Tablo 6'da özetlenmiştir.

L İMK'de neoadjuvan endokrin tedavi (Tablo 7)

HR (+) meme kanserli postmenopozal hastalarda neoadjuvan hormonoterapi bir çok klinik çalışmada değerlendirilmiştir(74-83). Faz II çalışmalarda, LİMK veya büyük operabl tümörü olan, ek sağlık sorunları veya yaş nedeniyle cerrahi yapılamayan postmenopozal HR pozitif hastalarda tamoksifen (20 mg/gün), letrozol(2,5 mg/gün), anastrozol (1mg/gün) ve eksemestan (25 mg/gün) ile yapılmış olan, 23-65 hastayı içeren çalışmalarda elde edilen klinik yanıt oranları sırasıyla %48, %96, %75,5 ve %85,5 olup aromataz inhibitörleriyle (Aİ) elde edilen sonuçlar tamoksifen'den daha iyi görünmektedir (84,85).

ER(+) tümörlerin bir özelliği de NAKT ile pTY oranlarının (%1,1-11,6), ER(-) tümörlere göre (%17-42) daha düşük olmasıdır (23,25,36,37).

Postmenopozal HR(+) operabl veya LİMK olan hastalarda neoadjuvan tedavide tamoksifen'le Aİ'leri karşılaştıran randomize çalışmalar da mevcuttur. Bir faz III çift kör prospektif randomize çalışma olan P024 çalışmasında 337 hastada 4 ay süreyle verilen neoadjuvan letrozol ve tamoksifen karşılaştırılmıştır(80). Genel yanıt

oranı (GYO) ve MKC oranı letrozol kolunda %55 ve %45, tamoksifen kolunda %36 ve %35 olup sonuçlar letrozol lehinedir (sırasıyla p değeri <0.001 ve 0.022). Tümörü HER-1 ve/veya HER-2 pozitif olan hastalarda letrozolle elde edilen GYO çok belirgin olarak yüksek olmuştur(sırasıyla %88 ve %21;p=0.0004) (75).

Anastrozol ve tamoksifen ve her iki ilacın kombinasyonunu karşılaştıran IMPACT(Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen) çalışmasına 330 postmenopozal hasta alınmış ve ilaçlar preoperatif olarak 12 hafta süreyle uygulanmıştır(74).Kombinasyonun üstünlüğü gösterilememiştir GYO ve MKC oranı anastrozol kolunda %37 ve %44, tamoksifen kolunda sırasıyla % 36 ve %21 olup kollar arasında fark bulunamamıştır. HER-2 durumuna göre de fark bulunmamıştır. Hasta grubunda küçük tümörlerin çok olmasının ve neoadjuvan tedavi süresinin kısa olmasının bu sonuçtan sorumlu olduğu yorumu yapılmaktadır.

PROACT (Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen) çalışmasına büyük operabl veya operabl tümörü olan 451 postmenopozal meme kanserli hasta alınmış ve 3 ay neoadjuvan anastrozol ve tamoksifen kollarına randomize edilmişlerdir (83). GYO ve MKC oranları anastrozol kolunda %39,5 ve %38,1 ; tamoksifen kolunda %35,4 ve %29,9 olup kollar arasında fark bulunamamıştır.

Başka bir çalışmada 3 aylık neoadjuvan eksemestan ve tamoksifen karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 151 postmenopozal hasta alınmıştır (82). GYO (%76,3 ve %36,8;p=0.05) ve MKC oranı (%36,8 ve %20 ;p=0.05) eksemestan kolunda tamoksifen kolundan anlamlı olarak üstün bulunmuştur.

Son SABCC'de ACOSOG Z1031 çalışmasının sonuçları sunulmuştur. Bu çalışmaya klinik evre II/III ve ER kuvvetli pozitif (Allred skor 6-8) olan 377 postmenopozal meme kanserli hasta alınmış ve letrozol, anastrozol ve eksemestan kollarına randomize edilmişlerdir (81).GYO sırasıyla %70,9, %66,7 ve %60,5 olup kollar arasında belirgin fark saptanmamıştır. Bu çalışmada yanıtı predikte eden markırlarla ilgili çalışmalar ve markır paneli çalışmaları da yapılmaktadır.

HR pozitif postmenopozal meme kanserli hastalarda neoadjuvan KT ile hormonal tedaviyi karşılaştıran 2 kollu randomize bir çalışma da mevcuttur (86). Bu çalışmada preoperatif 4 kür AP KT'si ile 12 hafta eksemestan veya anastrozol uygulaması karşılaştırılmıştır. GYO sırasıyla %63,4 ve %64,5; MKC oranları sırasıyla %24 ve %33_olarak bulunmuş ve kollar arasında fark bulunamamıştır.KT toksisitesinin fazla olduğu görülmüştür.

Neoadjuvan hormonal tedavinin süresinin ne kadar olması gerektiği tartışmalıdır.Edinburg grubunun yapmış olduğu 100 hastalık bir neoadjuvan tamoksifen çalışmasında 3 aylık tedavi sonucunda 72 hastada yanıt elde edilmiştir (87). Tedavinin 6 aya uzatılması yalnızca 4 hastada daha yanıt elde edilmesini sağlamıştır. Letrozolle yapılan bir çalışmada 3 aylık tedavi sonucunda 184 hastanın 127'sinde yanıt (%69,8) elde edilirken, tedavi 6-12 aya uzatıldığında yanıtın devam ettiği görülmüştür. MKC oranı 3 ayda %60 ve daha uzun tedavide %72 olmuştur (88).

Neoadjuvan hormonal tedaviden yararlanacak hasta grubu, HR kuvvetli pozitif (İHK >%40 kuvvetli pozitif veya Allred skor 6-8) olan hastalardır (81,84,85). Günümüzdeki uygulamalar daha çok yaş veya ek sağlık sorunları nedeniyle KT alamayacak hastalarla sınırlıdır. Tedavi süresi 4-8 ay arasında değişmektedir.Bu süreçte hastaların her 1-2 ayda bir kontrolu, progresyon durumunda tedavinin değiştirilmesi (KT veya diğer tedaviler) gereklidir.

Premenopozal hastalarda bazı neoadjuvan endokrin çalışmaları olmakla birlikte, uygulamada neoadjuvan endokrin tedavi önerilmez.

IMK HR pozitifliğinin az olduğu bir meme kanseri alt grubudur. Vaka raporları dışında neoadjuvan hormonal tedavi çalışması yoktur (89).

Antrasiklin ve taksanlara yanıtsız LİMK

GeparTrio çalışmasında 2 kür TAC sonrası %50 küçülme olmayan hastalar 4 kür daha TAC veya 4 kür vinorelbin ve kapesitabin kombinasyonuna (NX) randomize edilmişlerdir (23).Altı kür sonunda sonografik yanıt TAC kolunda %50.5, NX kolunda %51.2 bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda NX kombinasyonunun TAC'tan daha az etkin olmadığı gösterilmiştir. Patolojik tam yanıt oranları her iki kolda da benzerdir, yan etkiler ise NX kolunda daha azdır. Neoadjuvan TAC kombinasyonuna yanıt vermeyen hastalarda NX kombinasyonu kullanılabilir.

GeparQuattro çalışmasında 4 kür Epirubisin ve siklofosfamid (EC) kombinasyonu alan hastalar 4 kür dosetaksel veya 4 kür dosetaksel ve kapesitabin veya dört kür dosetaksel sonrası 4 kür kapesitabin kollarına randomize edilmiştir (45). Kapesitabinin eşzamanlı veya ardışık olarak EC ve D'ye eklenmesi ile pTY oranlarının artmadığı görülmüştür.., Bu çalışmanın sonucuna göre neoadjuvan olarak X kullanılmasının yararı gösterilememiştir.

Sonuç olarak antrasiklin-taksan- içeren NAKT ve cerrahi sonrası rezidüel invazif hastalığı devam eden hastalarda postoperatif RT ve, hormon reseptör ve HER-2 durumlarına göre hormonal tedavi ve Tr uygulamaları standarttır. Kemoterapiye devam etmenin yararını gösteren bir veri henüz yoktur. Üçlü negatif meme kanserlerinde BEATRICE çalışmasında bevasizumabın yeri, CIBOMA çalışmasında X'in yeri araştırılmaktadır. NSABP B-45 çalışması 2000 hastayı içeren prospektif bir çalışma olup bu çalışmada antrasiklin-taksan-siklofosfamid içeren NAKT sonrası rezidüel invazif hastalığı devam eden hastalarda sunitinib'in yeri araştırılmaktadır (90).

Neoadjuvan sistemik tedavi sonrası cerrahi tedavi

Patolojik yanıt oranlarının belirlenebilmesi açısından neoadjuvan tedavi sonrası konservatif cerrahi düşünülen olgularda orijinal tümör lokalizasyonu ve sınırlarının bilinmesi özellikle önemlidir.

Koruyucu tedavi, hasta tarafından arzulanıyor ve hekim tarafından planlanıyor ise neoadjuvan tedavi öncesinde orijinal tümör bölgesi ve sınırlarını işaretlemekte yarar vardır. Klinik tam yanıt gibi görülen olguların bir bölümünde mikroskopik tümör kalıntıları bulunabilir. Başka bir deyişle klinik tam yanıt, pTY olmayabilir. Operabl meme kanserinde yapılacak cerrahi girişim, tümör yatağının, tanı anındaki sınırlar kapsamında çıkarılması şeklinde olmalıdır. Bu nedenle, memede büyük tümör nedeni ile LİMK tanısı alan (örneğin T3N0MO) hastalara MKC önerilmemelidir. Ancak hasta isteği varsa, lokal nüks riskinin yüksek olacağı belirtilerek, iyi bir radyolojik değerlendirme ile MKC yapılabilir (1,2,4).

İnoperabl LİMK ve inflamatuvar meme kanserinde memeye yapılacak cerrahi girişim, total mastektomi şeklinde olmalıdır. Ancak aksilla nedeni ile inoperabl olarak kabul edilen ve memede küçük tümörü (T1 ve T2) olan vakalarda, MKC önerilebilir.

Halen SLNB'nin yeri konusundaki belirsizlik devam etmektedir. Bu durum genel olarak, neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan SLNB'nin yüksek yanlış-negatiflik oranlarından kaynaklanmaktadır. Bu oran nispeten büyük hasta katılımlı çalışmalarda %10 civarındadır (91). ACOSOG Z1071 çalışması, lenf nod (+) meme kanserli olgularda, neoadjuvan tedavi sonrası SLNB'nin doğruluğunu incelemektedir (92). Uzak olmayan bir tarihte bu çalışmaya ait verilerin yayınlanması beklenmektedir. Günümüzde tanı anında klinik ve radyolojik olarak aksilla pozitif olan hastalarda neoadjuvan sistemik tedavi sonrasında aksilla diseksiyonu yapılması standart yaklaşımdır.

LİMK'de radyolojinin yeri

Neoadjuvan KT'de tedaviye yanıt oranı prognoz ile yakından ilgilidir. Yanıtın doğru olarak değerlendirilmesi, etkin bir tedavinin uygulanabilmesi açısından önemlidir. Neoadjuvan KT'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde radyolojinin sorumlulukları şunlardır: 1. Tanı aşamasında tümörü ve yaygınlığını saptamak 2. KT sırasında tedaviye yanıtı doğru şekilde saptayarak uygun KT rejiminin uygulanmasını sağlamak 3. Tedavi sonrası rezidü tümör boyutunu ve uzanımlarını saptayarak cerrahi planlamanın doğru yapılmasını, eğer MKC yapılacaksa cerrahi sınırların tümör içermeyecek şekilde çıkartılmasını sağlamaktır.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemler fizik muayene, mamografi ve USG'dir. Ancak çalışmalar her üç yöntemin de (aksillanın değerlendirilmesi hariç) bu konuda oldukça yetersiz olduğunu göstermiştir (93-96). LİMK büyük boyutlu, multifokal veya multisentrik olma olasılığı yüksek, meme içinde diffüz yayılabilen lezyonlardır. Bu tür lezyonlarda primer tümörün boyut ve yayılımını belirlemede, multifokal odakları göstermede bu yöntemlerin yetersiz olduğu bilinmektedir (94-108). MRG invaziv meme kanserleri için duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemi olup primer tümörün değerlendirilmesinde son derece başarılıdır. MRG'de diğer yöntemlerden farklı olarak tanıda hem morfolojik bulgulardan, hem de kontrast madde ile boyanma özelliklerinden yararlanılır (104,109,110).

Çalışmalar MRG'nin hem tedavi öncesi tümörün boyut ve yayılımını, hem de tedaviye cevabı belirlemede diğer yöntemlere göre üstün olduğunu göstermiştir (93-95; 104-109). MRG'de üç boyutlu veri elde edilmesi ve volümetrik hesaplama yapılabilmesi, ayrıca tanıda kullanılan fonksiyonel parametreler, sadece çap ölçümüne dayanan diğer yöntemlere göre başarılı olmasını sağlamaktadır. Ayrıca tedavi öncesinde MRG'deki morfolojik tümör paterni ile tedaviye yanıt olasılığı arasında ilişki gösterilmişir (110-112). Buna göre soliter, unisentrik, sınırları belirgin, nodüler tipteki tümörler tedaviye daha iyi yanıt vermektedir. Ancak MRG'de rezidü tümörün tespitinde ve boyutunun ölçülmesinde hata olabilir (109,113-116). Bunda en önemli etken KT'ye bağlı olarak doku vaskülarizasyonunun bozulmasıdır. Bu nedenle tedavi sonrası primer tümör yatağında görülen her türlü kontrast tutulumunun rezidü açısından anlamlı kabul edilmesi gerekir.Tedavi sonrası tümör boyutunun değerlendirilmesinde MRG'de en doğru sonuçlar tedaviye yanıtın az olduğu olgularda elde edilmiştir. Yanıt oranı arttıkça hata oranı artar (109,113).

NAKT'ye yanıtın değerlendirilmesinde MRG'nin rolü ile ilgili en kapsamlı çalışma American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) yönetiminde yürütülmekte olan çok merkezli 6657 numaralı çalışmadır. İlk sonuçları 2009 yılında RSNA (Radiologic Society of North America) kongresinde bildirilmekle birlikte henüz çalışmaya hasta alınmaya devam edilmektedir. Bu çalışmanın sonuçlarının bu konuda yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

MRG spektroskopi, PET ve difüzyon MRG gibi fonksiyonel yöntemlerle ilk kür KT'den sonra, hatta ilk 24 saat içinde fonksiyonel parametrelerde tedaviye bağlı değişikliklerin gösterilebileceği belirlenmiştir. Henüz rutin klinik kullanıma girmiş yöntemler değildir; ancak son yıllarda çalışmalar giderek mümkün olan en erken dönemde yanıtın değerlendirilebilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır (110-112;117-123). Literatürde yanıtın değerlendirilmesi için en ideal zamanın ne olduğu konusunda da fikir birliği yoktur.

Ülkemiz koşullarında;

Yağ dokusundan zengin (BIRADS tip 1-2) memelerde, sınırları belirgin tek kitle şeklinde prezante olan kitlelerde mamografi tümörün boyutunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yeterli olabilir. Ancak mikrokalsifikasyonu olan olgularda da mamografinin hata payı olabileceği unutulmamalıdır. Bu grupta MRG'nin katkısı tedaviye cevabı daha erken dönemde göstermesi, yanıt vermeyen olgularda tedavinin değiştirilmesine olanak sağlaması, ve bazı morfolojik ve fonksiyonel parametreler sayesinde erken dönemde prognostik bilgi verebilmesidir.

Yoğun meme parankimi olan olgularda (BIRADS tip 3-4) konvansiyonel yöntemlerle tümörün doğru değerlendirilebilmesi sıklıkla mümkün değildir. Bu grupta MRG diğer yöntemlere göre üstündür. Ancak rezidü tümörü bazı olgularda olduğundan daha az gösterebileceği bilinmelidir.

Literatürde yanıtın değerlendirilmesi için en ideal zamanın ne olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Rutin uygulamada 1., 3., veya son KT küründen sonra MRG kontrolü yapıldığını görmekteyiz. Tedavinin nispeten erken döneminde inceleme yapmanın bir avantajı, cevap vermeyen olgularda tedavi rejimini değiştirmek imkanı, diğeri ise tam yanıt verme olasılığı bulunan olgularda tümör yatağının görüntüleme rehberliğinde embolizasyon koilleri veya metalik markırlar ile işaretlenebilmesidir. Bu sayede hastalara meme koruyucu tedavi şansı verilebilir.

Nakt sonrası doku örneklerinin patolojide değerlendirilmesi ve rapor formatı

NAKT sonrası spesmenin patolojik değerlendirmesinde orijinal tümörün lokalizasyonunun tespiti,tek ya da multifokal olup olmadığının belirlenmesi, cerrah tarafından belirtilmemiş ya da spesmen üzerinde işaretlenmemişse, özellikle tedaviye tam yanıt vermiş olan olgularda, çok zordur. Preoperatif olarak spesimenin klip ya da tatoo gibi belirteçlerle işaretlenmesi daha sonra rezidüel tümörün kalıp kalmadığından emin olunması yanı sıra KT'ye tam yanıtın alındığı olgularda, tümörün çapının belirlenebilmesi için de tümörün çevresine dört yönden konulmuş işaretler çok önemlidir (124). Patolog primer tümör lökalizasyonu için radyoloji bulgularından yararlanabilir. Bu konuda MRG bulguları, ultrason ve mamografiye oranla daha yararlı olabilir (125**).**

Makroskopik değerlendirme

Standard protokolde olduğu gibi post-KT spesmenlerinin cerrahi sınırları boyanmalıdır. Kemoterapi yanıtı iyi olmayan olgularda spesmen değerlendirme ve örnekleme standard protokoldeki gibidir (126). Ancak KT'ye yanıt varsa tümör, yumuşak, soluk görünümlü, sınırları belirsiz olup net olarak rezidüel tümör çapını belirlemek çok güçtür. Ödem, fibrozis, bazen kalsifikasyon gözlenir. Spesmende tümör rezidü alanına ait dilimlerin radyolojisi tümörün saptanmasında yardımcıdır. Eğer klip ya da başka bir işaretleyici varsa bu alan tümüyle örneklenmeden önce telin çikartilmasi gerekir. Kemoterapi öncesi tümör alanı işaretlenmediyse tümör odağının saptanması için olgunun tedavi öncesi radyolojik görüntülerinden yararlanılmalıdır (127).Mastektomi spesmenleri düzenli olarak 1cm aralıklarla, lokal eksizyon spesmenleri ise 0.5 cm aralıklarla dilimlenmelidir. Tümör alanında bu düzenli dilimler,tümorün üçüncü boyutunun saptanabilmesi için önemlidir (128). Multisentrisite açısından makroskopik spesmenin dikkatli değerlendirmesi yanı sıra radyolojik değerlendirmeden de yararlanmak gereklidir.

Lenf düğümlerinin makroskopik değerlendirme ve örneklemesi ise standard protokolde olduğu gibi, yapılmalıdır. Tedaviye bağlı lenf nodlarında fibrozis olabileceği unutulmamalıdır (129).

Mikroskopik değerlendirme

rezidüel tümörün saptanması gereklidir. Daha önce işaretlenmiş alanda tedaviye tam yanıt ve tümörün kalmadığı durumlar olabilir ancak gerçekten cerrahi olarak tümörlü alanın çıkarıldığından emin olunması gereklidir. Mikroskopik olarak orijinal tümör alanında fibrozis, normal yapının distorsiyonu, hemosiderin yüklü makrofajlar, kronik inflamatuvar hücreler, ödem veya nekroz saptanması önemli ip uçlarıdır (4,129,130). Bazen de izole rezidüel tümör hücreleri saptanabilir. Geniş spektrumlu sitokeratinler izole tümör hücrelerinin saptanmasında kullanılabilir. Bir diğer olasılık ise KT'nin invaziv komponenti etkin bir şekilde ortadan kaldırması ancak in situ odaklar ile vasküler invazyon alanlarının hiç değişmeden kalmasıdır (130). KT'ye bağlı olarak normal lobullerde apokrin değişiklik ve nükleer atipi görülebileceği unutulmamalıdır.

Prognostik ve prediktif faktörlerin rapor edilmesi

tümör çapı, histolojik grade, histolojik tip, prediktif faktörler (ER, PR, ve HER-2) KT ile değişeceğinden, prognostik parametrelerin tanı amaçlı KT öncesi alınmış biyopside çalışılması önerilir. Tedavi öncesi tümörü temsil eden kor biyopsisi olmayan olgulara KT başlanması önerilmez. Postoperatif örneklerde de çalışma tekrarlanır.

Lenf nodları mikroskopisinin rapor edilmesi

Makroskopik olarak saptanan tüm lenf nodlarının tümü takibe alınmalıdır. Rezidüel tümör içeren lenf nodlarının değerlendirilmesi, sayısı yanı sıra tümör regresyonunu gösteren fibrozis, hemosiderin yüklü makrofajların saptandığı lenf nodlarının sayısı da belirtilmelidir. Fibrotik lenf nodları rezidüel tümör açısından geniş spektrumlu sitokeratin uygulanarak sorgulanmalıdır. Metastatik lenf nodlarında regressif değişiklikler gösteren hastaların metastazları persiste edenlerden hastalıksız sağkalım açısından daha iyi olduğunu destekleyen bulgular vardır (131). Bu nedenle, regresif değişiklik gösteren lenf nodlarının saysının da belirtilmelisi önemlidir.

Tümör yanıtının rapor edilmesi

tümör yanıtının rapor edilmesi ile ilgili çok sayıda histopatolojik sınıflama sistemleri bulunmaktadır,ancak bugün için kesinlik kazanmış bir sistem bulunmamaktadır. Tam histopatolojik yanıtın iyi prognostik belirteç olduğunu destekleyen çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (127,132).

Tümör yanıtı (127)

1. Tam patolojik yanıt: (i) rezidüel tümör yoktur (ii) invaziv tümör yoktur ancak in situ karsinom mevcuttur.
2. Tedaviye kısmi yanıt (i) minimal rezidüel tümör (< %10) (ii) tedaviye yanıt bulguları olan ancak %10-50 oranında tümör mevcut (iii) tedaviye yanıtla igili bulgular bulunduğu halde, ilk tanıdaki tümör boyutuyla karşılaştırıldığında > % 50 tümör mevcut şeklinde gruplandırılmaktadır.
3. Tedaviye yanıta ait delil yok

Lenf Nodu Yanıtı(122):

1. Metastatik tümör yok ve lenf nodunda yanıta ait bulgu yok.
2. Metastatik tümör yok ancak lenf nodunda tedaviye yanıt ile ilgili bulgular fibrozis vs …mevcut
3. Metastatik hastalık yanı sıra tedaviye yanıt ile ilgili bulgular fibrozis vs …mevcut
4. Metastatik hastalık var ve lenf nodunda tedaviye yanıt ile ilgili bulgular, fibrozis vs …yok şeklinde sınıflandırılmaktadır.

NAKT Sonrası Doku Örneklerinin Rapor Formatı

1. İnvaziv ve/veya in situ karsinom varlığı
2. Rezidüel tümörün histolojik tipi
3. Rezidüel tümör çapı ve fibrotik nidusun çapı yazılmalıdır
4. Cerrahi sınırlar belirtilmeli
5. Lenf nodu tutulumunun yaygınlığı (lenf nodlarının sayısı, metastatik lenf nodlarının sayısı, tümör regresyonuna ait morfolojik bulguların olduğu lenf nodlarının sayısı)
6. Fibrozis oranı, nekroz ve inflamatuvar yanıt varlığı
7. Multifokalite durumu
8. Morfolojik olarak invaziv ve in situ karsinom alanlarında KT etkisinin varlığı belirtilmelidir.

American Joint Committee of Cancer – AJCC'nin, 2010 yeni TNM evreleme sistemindeki (yedinci edisyon) en çarpıcı düzenleme, neoadjuvan tedavi yanıtının, "patolojik"(p) "yp TNM" ve "klinik" (c) 'ycTNM' olarak belirtilmesi ve gruplandırılması olmuştur (3). Bunun başlıca nedeni ve gerekçesi, neoadjuvan tedavi ile evre gerilemesi elde edilen olguların, neoadjuvan almamış aynı evredeki tümörlerle hemen hemen aynı sağkalıma sahip olması şeklinde özetlenebilir. Yeni sisteme göre tedavi öncesi ve sonrası her bir T, N ve M ayrı ayrı tanımlanmaktadır. Bu durumda, olguları tanımlarken esas alınan evre, tedavi öncesi değil, neoadjuvan tedavi sonrası elde edilen evre olarak ortaya çıkmakta; böylece, cerrahi, radyoloji ve patoloji disiplinlerine ait uygulamaların yeniden "gözden geçirilmesi" zorunlu hale gelmektedir.

Limk' de cerrahi tedavi sonrası sistemik tedavi

Preoperatif KT rejiminin tüm kürlerinin,cerrahi tedavi öncesi tamamlanması önerilmektedir. Bu durumda postoperatif KT'nin yeri yoktur. Ancak preoperatif KT kürleri tamamlanamadıysa, postoperatif dönemde mutlaka tamamlanmalıdır. Preoperatif KT ile tümörde küçülme yoksa veya yanıt minimalse veya ilerleme varsa o zaman alternatif başka bir KT düşünülmelidir. Hastaların postoperatif KT'si tümör biyolojisine göre düzenlenmelidir. ER ve/veya PR (+) tümörlerde 5 yıl süreyle endokrin tedavi (hastanın yaşına,menopoz durumuna ve yandaş sorunlarına göre tamoksifen veya AI) uygulanmalıdır. Tamoksifenin RT ile birlikte kullanılmasıı tartışmalıdır ancak kullanılabilir. Ancak aromataz inhibitörleri, RT ile eş zamanlı olarak başlanabilir. HER-2 (+) hastalarda T tedavisi 1 yıla tamamlanmalıdır. Lokal rekürrens riski yüksek olan hastalarda, radyo-duyarlılaştırıcı özelliği nedeni ile Kapesitabin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar mevcuttur (4). Ancak standart değildir ve, tartışmalı bir konudur.

Antrasiklin-taksan- içeren NAKT sonrası rezidüel invazif hastalığı devam eden hastalarda postoperatif RT ve hormon reseptör ve HER-2 durumlarına göre hormonal tedavi ve trastuzumab uygulamaları standarttır. Günümüzde bu hastalarda KT' ye devam etmenin yararını gösteren bir veri yoktur(90). Çalışmalar devam etmektedir.Her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi uygundur(90).

Limk'de radyoterapi

LİMK tanısı almış olan hastalarda hem uzak hem de lokal bölgesel yineleme riski yüksektir. Tedavisi iyi bir kooperasyon içinde çalışan mültidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır. LİMK'nin primer tedavisi sistemik KT'dir. Ancak cerrahi ve lokal bölgesel alanlara yönelik uygulanacak olan RT, tedavide mutlaka yer almalıdır. Sistemik tedavinin rutin olarak kullanılmaya başlanmasından önce bu hastalarda 5 yıllık sağkalımlar %25-%45 arasında değişirken, son zamanlarda etkin sistemik tedaviler, cerrahi ve RT'nin sistemik tedaviye katkıları ile sağkalım oranlarında belirgin artış olmuştur (%80 evre IIIA, %45 evre IIIB) (133). LİMK'de neoadjuvan KT'ye parsiyel veya TY alınan olgularda genel olarak uygulanan cerrahi tedavi MRM operasyonudur.

Evre III olgularda (N2-3,T3-T4) mastektomi sonrasında lokal bölgesel yineleme oranları yüksektir. Bu olgularda standart tedavi yaklaşımı postmastektomi RT'dir (PMRT). 1978 yılında Cuzik ve arkadaşları PMRT konusunda ilk meta-analizi yayınlamışlardır (134). Bu meta-analizde PMRT ile tedavi edilen hastalarda daha kötü bir sağkalım oranı rapor edilmiştir. Çalışmacılar ikinci analizde, bu hasta grubunda meme kanserine bağlı ölümlerin azaldığını, ancak meme kanserine bağlı olmayan nedenlerle ölümlerin (kardiyak ölümler) arttığını bildirmişlerdir (135)**.** Bu meta-analiz; analize dahil edilen çalışmaların eski çalışmalar olması, içerdiği hastaların adjuvan tedaviden yarar görmeyecek düşük riskli olgular içermesi, çalışmalarda uygulanan cerrahi, RT'nin teknik bakımdan heterojenitesi ve özellikle RT tekniğinin yetersizliği açısından ciddi biçimde eleştirilmiştir.

Cuzick meta-analizi sonrasında Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTG) PMRT'nin risk ve yararlarını araştıran bir seri meta-analiz sunmuştur. En son yayınlanan, 9933 hasta içeren meta-analizde; lenf nodu pozitif hastalarda PMRT lokal-bölgesel yineleme riskini %29'dan %8'e indirmiştir. Bu düşüş 15 yıllık meme kanserine bağlı ölüm hızını %5 oranında azaltmıştır (%60'tan %55'e) (136). Meta-analizlerin sınırlılıklarını göz önünde bulundurmak çok önemlidir. Bu meta-analizlere 1950 öncesi yapılmış çalışmalar da dahil edilmiştir. Radyoterapi tekniği açısından değerlendirildiğinde; bu çalışmalarda uygulanan RT fraksiyonasyonu, alanları, uygulama yapılan cihazlar (düşük enerjili RT cihazları, kobalt cihazları), günümüz RT uygulamalarına göre ciddi farklılıklar içermektedir. Van de Stene ve arkadaşları, 1970 öncesi çalışmaları dışlayarak benzer bir meta-analiz yayınlamışlardır (137). Bu çalışmada PMRT ile artmış GS avantajı bildirilmiştir. Ancak bu analizdeki çalışmaların çoğunluğunda sistemik KT'nin kullanılmamış olması nedeniyle, bu nokta birçok çalışmacı tarafından zincirin zayıf halkası olarak tanımlanmış ve eleştirilmiştir. Bu soruyu cevaplamak amacı ile Whelan ve arkadaşları her iki kolda sistemik tedavi uygulanmış olan hastalarda PMRT'nin etkinliğini araştırmışlardır (138). Bu analizde mastektomi sonrası uygulanan RT herhangi bir alanda yineleme riskini (olasılık oranı, 0.69) ve ölüm riskini (olasılık oranı, 0.83) istatistiksel anlamlı olarak azaltmaktadır. Son meta-analiz ise bu çalışmalardaki RT tekniğinin kalitesini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırmacılar, çalışmalardaki optimal RT dozunun 2 Gy /fraksiyondan 40-60 Gy olduğunu ve

Tablo 8. Post Mastektomi Radyoterapi- randomize çalışmalar

Çalışma	*Lokal Bölgesel Yineleme Oranı (İlk olay)*	*Uzak metastaz Oranı*	*Sağkalım Oranı*
Danimarka 82 b-10 yıl			
RT *(+)	%9	-	%45
RT (-)	%32		%54
Danimarka 82 c-10 yıl			
RT (+)	%8	-	%45
RT (-)	%35		%36
Danimarka 82 b-c 18 yıl			
RT (+)	%14	%53	-
RT (-)	%49	%64	
Vancouver BC 20 yıl			
RT (+)	%13	%52	%47
RT (-)	%39	%69	%37

***RT:** Radyoterapi

RT'nin göğüs duvarı ve periferik lenfatiklere yönelik olarak uygulandığını bildirmişlerdir (139). Araştırmacılar bu veri ışığında EBCTG meta-analizini tekrar değerlendirdiklerinde; lokal-bölgesel yineleme riskinde oransal azalmanın, RT doz ve alanı bakımından optimal olarak nitelendirdikleri çalışmalarda %80, suboptimal olanlarda ise %64 ve %70 olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak doz ve alan açısından optimal olan çalışmalarda PMRT, istatistiksel anlamlı GS avantajı sağlamıştır.

Sonuç olarak bu meta-analizler LİMK tedavisinde PMRT'nin standart tedavi yaklaşımı olduğunu göstermiştir. PMRT lokal ileri evre meme kanserli olgularda mastektomi sonrasında lokal-bölgesel yineleme riskini azaltarak, genel sağkalım oranlarını istatistiksel anlamlı olarak arttırmaktadır. Bu artış özellikle normal doku yan etkilerinin azaltılarak, tümör kontrolünün maksimum olarak elde edildiği modern RT uygulamalarında, sistemik tedaviye rağmen belirginlik kazanmaktadır.

Faz III Randomize Çalışmalar

Son yıllarda evre II ve evre III meme kanserli olgularda mastektomi sonrası RT'nin etkinliğini araştıran üç randomize çalışmanın 15 ve 20 yıllık sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmaların en çok hasta sayılı olanı Danimarka Meme Kanseri Grubu'nun 82b numaralı çalışmasıdır. Bu çalışmada 1708 evre II-III premenopozal dönemdeki meme kanserli hasta mastektomi sonrası 8 kür adjuvan KT ve KT + lokal bölgesel alanlara yönelik RT kollarına randomize edilmişlerdir (140). Aynı dönemde 1300 postmenopozal dönemdeki olgu 82c çalışması ile mastektomi + 1 yıl tamoksifen veya mastektomi+ tamoksifen + RT kollarına randomize edilmişlerdir (141). Son olarak Kanada Vancouver'de British Colombia grubu 318 premenopozal, lenf nodu pozitif hastayı mastektomi + CMF KT +/ - RT kollarına randomize etmişlerdir (142). Bu üç çalışmada da RT uygulanan olgularda lokal- bölgesel yineleme istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalırken bu azalma GS artışına neden olmuştur. Çalışmaların ayrıntısı Tablo 8'de özetlenmistir:

Bu çalışmaların birkaç çok önemli sonucu olmuştur:

1- PMRT lokal bölgesel yinelemeyi azaltarak genel sağkalımı arttırmaktadır.

2- Bu çalışmalar; içerdikleri hasta grubunda sistemik KT (CMF) ve hormonal tedaviye rağmen, lokal-bölgesel yineleme riskinin yüksek olduğunu göstermiştir.

Bu bulgular, sistemik KT nin uzak metastaz riskini azaltarak, lokal bölgesel kontrolü daha da önemli kıldığını göstermektedir. Bu çalışmaların yayınlanmasından sonra PMRT endikasyonları ciddi bir biçimde tartışılmıştır. Bu çalışmaların evre II olguları içermesi nedeniyle, bir çok merkez lenf nodu pozitif olan tüm meme kanserli olgulara PMRT uygulamasını rutin olarak kabul etmiştir. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO) lokal ileri (T4) ve bölgesel ileri (N2-N3) evre olgularda PMRT uygulamasını standart tedavi olarak kabul ederek bu olguların tümüne önermektedir (Kategori IA). Bu olgularda uygulanacak RT göğüs duvarı ve periferik lenfatik alanlara yönelik olmalıdır.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası radyoterapi

bir çok merkezde LİMK başlangıçta neoadjuvan KT ile tedavi edilmektedir. Bu olgularda NKT'nin yaygın kullanımı ile PMRT endikasyonları konusunda bazı sorular ortaya atılmıştır. PMRT hastalığın patolojik evresi ve patolojik prognostik faktörlerine bağlı olarak uygulanmaktadır. NAKT hastalığın patolojik özelliklerini ve bulgularını %80-90 olguda azaltmakta, geriletmektedir. Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası patolojik bulguların RT endikasyonlarını nasıl yönlendirmesi gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Hastalığın patolojik evresi ve lokal-bölgesel yineleme riski önce KT uygulanan hastalarda, önce cerrahi uygulanan hasta grubundan farklıdır (143). Neodjuvan KT sonrası lokal-bölgesel yineleme riski, hastalığın KT öncesi klinik evresi ve biyopsi bazlı patoloji verileri ve KT sonrası patoloji verilerine bağlıdır. NAKT uygulanmış olan hastalarda PMRT'nin etkinliğini araştıran prospektif

randomize çalışma sayısı yetersizdir. Bu konuda tek faz III çalışma 579 olguda NAKT, mastektomi ve RT uygulaması ile NAKT ve mastektomi (139/579) uygulamasını karşılaştıran Huang ve arkadaşlarının çalışmasıdır (144). Bu çalışma prospektif olmasına rağmen, randomize bir çalışma değildir. Bu çalışmada hasta ve hastalık özellikleri bakımından daha kötü durumda olan hastalara adjuvan RT uygulanmıştır. Olumsuz faktörlere rağmen PMRT uygulanan olgularda lokal-bölgesel kontrol oranları, PMRT uygulanmayan olgulardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (10 yıllık lokal-bölgesel yineleme oranı %8 vs %22, p:0.001). Klinik evre III veya NAKT sonrası yaygın hastalığı olanlarda PMRT lokal-bölgesel kontrol ve sağkalım oranlarını belirgin olarak arttırmıştır. Çok değişkenli analiz PMRT'nin lokal-bölgesel yineleme (PMRT uygulanmayan olgularda risk oranı -7, p<0.0001) ve meme kanserine bağlı ölüm (PMRT uygulanmayan olgularda risk oranı -2.03, p<0.0001) riskini azaltmada bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermiştir (144). Aynı çalışmacılar NAKT uygulamasına patolojik tam yanıt elde edilen olgularda, PMRT' nin lokal-bölgesel yineleme oranını azaltarak (%7'ye karşı %33, p=0.040), sağkalımı arttırdığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak evre III olgularda NAKT'ye alınan yanıta bakılmaksızın tüm olgulara PMRT önerilmelidir. Bu olgularda uygulanacak RT göğüs duvarı ve periferik lenfatik alanlara yönelik olmalıdır.

Ulusal öneriler

Nakt öncesi yapılması gerekenler

1- LİMK'de tüm tanı ve tedavi stratejileri ***Multidisipliner Konsey*** tarafından yönlendirilmelidir. Bu konseyde radyolog, patolog, cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğu bulunmalıdır.

2- Tetkik ve tedaviler öncesinde hastanın ayrıntılı öyküsü alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır.

3- NAKT ve biyopsi öncesi klinik ve radyolojik yöntemlerle primer tümör ve aksiller bölgede ele gelen kitlelerin boyutları kaydedilmelidir. İnfra-supraklavikuler lenf bezleri ve internal mamari lenf bezleri de değerlendirilmelidir. Resimlemek iyi bir klinik takip olanağı sağlayabilir. İnflamatuvar meme kanserinde fotoğraf çekilmelidir. Bu ölçümler, her tedavi öncesinde ayrıntılı olarak yapılmalı ve kaydedilmelidir.

4- Tümör yatağı işaretlenmelidir.

5- NAKT öncesi tam klinik evreleme yapılmalıdır: PA Akciğer grafisi, batın USG ve kemik sintigrafisi standart yaklaşımlardır. Ancak gerekli durumlarda BT ve MRG gibi ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerine de başvurulmalıdır.

6- Evrelemede PET-BT'nin yeri tartışmalıdır. Seçilmiş olan hastalarda diğer yöntemlerle tam sonuca varılamadığı zaman istenebilir.

7- Sistemik neoadjuvan tedaviler öncesinde kor biyopsi ile (en az 2 noktadan) doku tanısı konulmalıdır ve tümör tipi, grade'i, ER-PR-cerbB2 durumu belirlenmelidir. Alınan doku daha sonra gerekli görülebilecek çalışmalar ve arşivleme için yeterli olmalıdır.Kor biyopsinin yapılamadığı durumlarda insizyonel biyopsi yapılabilir. İnflamatuvar karsinomlu olgularda deri katmanının da biyopsiye eklenmesi gerekir.

8- ***Memedeki kitleden kesinlikle*** yalnız İİAB ile tanı konulmamalı ve tedaviye başlanmamalıdır. Sadece aksilladan, patolojik değerlendirme için İİAB yapılabilir.

9- NAKT öncesi, klinik veya radyolojik olarak pozitif olan aksiller lenf bezlerinin patolojik değerlendirmesi yapılmalıdır.

Neoadjuvan kemoterapi

Primer operabl meme kanseri

1. Opere edilebilir ancak MKC'ye uygun olmayan hastalarda, hasta MKC istiyorsa onayı alınarak neoadjuvan KT uygulanabilir.
2. NAKT'de antrasiklin içeren KT rejimleri tercih edilmelidir.
3. Klinik aksiller nod pozitif tümörlerde taksan ilave edilmelidir. Nod negatif tümörlerde taksanların yeri tartışmalıdır.
4. Mümkün ise preoperatif dönemde KT kürleri tamamlanmalıdır. Tedavi yanıtı her 1-2 kürde bir klinik muayene ile değerlendirilmelidir. Gerekli görülen aralıklarla ve cerrahi öncesi radyolojik yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedaviye maksimum tümör yanıtı elde edilene kadar; 6-8 kür devam edilmelidir. Eksik kürler postoperatif dönemde mutlaka tamamlanmalıdır.
5. Her hastada cerrahi öncesi klinik ve, radyolojik (RECIST:Response Evaluation Criteriae in Solid Tumors; kriterlerine göre) olarak yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır.
6. Tedaviye yanıtsız hastalara, hemen cerrahi tedavi veya ikinci bir kombinasyon tedavisi hakkında bilgi verilmeli ve hastanın onayı alınmalıdır.

İnoperabl Meme Kanseri ve-İMK

1. Antrasiklin ve Taksan temelli NAKT rejimleri tercih edilmelidir. Ardışık kullanım tercih edilmelidir.
2. Mümkün ise preoperatif dönemde KT kürleri tamamlanmalıdır. Tedavi yanıtı her 1-2 kürde bir klinik muayene ile değerlendirilmelidir. Gerekli görülen aralıklarla ve cerrahi öncesi radyolojik yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedaviye maksimum tümör yanıtı elde edilene kadar; 6-8 kür devam edilmelidir. Eksik kürler postoperatif dönemde mutlaka tamamlanmalıdır.
3. Her hastada cerrahi öncesi klinik, radyolojik (RECIST kriterlerine göre) yanıt değerlendirmesi yapılmalıdır.
4. Tedaviye yanıtsız hastalara yeni bir kombinasyon tedavisi uygulanabilir veya RT planlanabilir.

Hormonal tedavi

1. KT alması sakıncalı olan veya KT'yi kabul etmeyen ve HR kuvvetli pozitif olan (İHK ile >40 kuvvetli pozitif) postmenopozal hastalara, neoadjuvan hormonal tedavi; 4-8 ay süreyle önerilebilir. İMK için veri yoktur.
2. KT'lerini tamamlayan hormon reseptörü pozitif hastalara, 5 yıl süreyle hormonal tedavi önerilmelidir. Hormonal tedavide seçilecek ilaçlar menopoz durumuna göre belirlenmelidir.
3. Aİ, RT ile eş zamanlı verilebilir. Tamoksifenin RT ile eş zamanlı verilmesi tartışmalı olmakla birlikte kullanılabilir.

Trastuzumab

1. HER-2 (+) tüm hastalarda preoperatif dönemde, bir kontrendikasyon yoksa KT ile birlikte Tr kullanılmalıdır. Ancak optimum KT rejimi tartışmalıdır. Adjuvan Tr tedavi protokolleri uygulanabilir. Tr'nin antrasiklinlerle kombine kullanılmaması, taksanlarla birlikte kullanılması kardiak yan etkileri azaltmak açısından daha uygun görünmektedir.
2. HER-2 (+) tüm hastalarda cerrahi tedaviden sonra da adjuvan tedavi olarak Tr'ye devam edilmelidir. Tr tedavisi RT ile eş zamanlı uygulanabilir. Toplam tedavi süresi, neoadjuvan tedavi süresiyle birlikte 52 haftadır.

Tedaviye radyolojik yanıtın değerlendirilmesi

1. Radyolojik yanıt değerlendirmesi, tedavi öncesi ve sonrası meme USG ve mamografi ile yapılmalıdır.
2. Sadece MKC planlanan hastalarda yanıt değerlendirmesi tedavi öncesi ve sonrası çekilecek MRG ile yapılmalıdır. BIRADS 1-2 tip memelerde, sınırları belirgin tek kitle şeklinde prezante olan olgularda MRG'nin avantajları olmakla birlikte, maliyeti nedeniyle yapılmayabilir; bu olgularda mamografi ve meme USG yeterli olabilir.

Sistemik tedavi sonrası cerrahi

1. Operabl LİMK'de NAKT sonrası mastektomi ile elde edilen yarar, MRM sonrası adjuvan KT ile elde edilen yararla benzer niteliktedir.
2. Operabl LİMK'de NAKT ile MKC olasılığı artmaktadır. Hasta isteğine bağlı olarak ve hastanın onayı alınarak NAKT sonrası MKC yapılabilir. Cerrahi girişim primer tümör yatağını içerecek şekilde yapılmalıdır.
3. NAKT sonrası yanıt elde edilen olgularda –özellikle inflamatuvar karsinomda- MRM ağırlıklı yerini korumaktadır.

Cerrahi tedavi sonrası patoloji

1. LİMK'de neoadjuvan sistemik tedaviler sonrasında operasyonda elde edilen dokuların (meme-aksilla) raporlanmasında direk ve indirek tümör bulguları raporda yer almalıdır.

Cerrahi tedavi sonrası radyoterapi

1. PMRT, NAKT uygulanan olgularda yerel-bölgesel yineleme ve meme kanserine bağlı ölüm riskini bağımsız faktör olarak azaltmaktadır NAKT sonrası pTY elde edilen olgularda PMRT yerel bölgesel yineleme riskini azaltarak GS oranlarını arttırmaktadır (%7'ye karşı %33).
2. Evre III olgularda NAKT'ye alınan yanıta bakılmaksızın PMRT önerilmelidir.
3. İnoperabl meme kanserli olgularda RT ile yanıt oranları arttırılmaktadır. Bu olgularda tek başına KT uygulamasına göre KT+RT uygulaması ile HS oranları arttırılabilir
4. İnoperabl olgularda RT tüm meme ve periferik lenfatik alanlara yönelik olarak uygulanmalıdır
5. Değişik fraksiyon şemaları ile yan etki oranları değişmeden, yanıt oranları arttırılabilir

Kaynaklar

1. Silva OE, Zurida S. Stage III disease In Breast Cancer. A Practical Guide 3rd edition, Elsevier Saunders, Toronto,2005:230-237.
2. Burstein HJ, Harris JR, Morrow M. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles & Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1606-1645
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Grene FI, Trotti A (Eds). Breast in AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition. Springer, Chicago, IL 2010:345-377.
4. Briest S, Stearns V. Neoadjuvant Therapy. In Early Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. Jacobs L,Finlayson CA(eds)Saunders-Elsevier Philadelphia,2011:261-279.
5. Breast Cancer In: NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology v.2.2011.
6. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvan therapy for breast cancer. J Surg Oncol 2010, 101:283-291.(PMID: 20187061).
7. Kuerer HM, Hunt KK, Newman LA, Ross MI, Ames FC, Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast carcinoma: conceptual basis and fundamental surgical issues. Am College of Surgeons 2000;190:350-63.(PMID: 10703863).
8. Barni S, Mandala M. Locally advanced breast cancer. Current Opinion in Obstet and Gynecol 2006;18:47-52. (PMID:16493260).
9. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. J Clin Oncol 2006: 24;1940-1949. (PMID:16622270).
10. Chavez-MacGregor M,Gonzales-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. Clin Transl Oncol 2010;12:461-467. (PMID:20615822).
11. Shenkier T, Weir L, Levine M, Olivotto I, Whelan T, Reyno L. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004; 170:983-994. (PMID: 15023926).
12. Schwartz GF, Hortobagyi GN.Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2004; 100:2512-2532. (PMID: 15197792).

13. Karlsson YA, Malmström PO, Hatschek T, Fornander TG, Söderberg M, Bengtsson NO, Jansson TE, Sjöberg SM, Bergh JC. Multimodality treatment of 128 patients with locally advanced breast carcinoma in the era of mammography screening using standard polychemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide: prognostic and therapeutic implications. Cancer 1998;83:936-947. (PMID: 9731898).
14. Levine MN, Bramwell V, Pritchard K, Perrault D, Findlay B, Abu-Zahra H, Warr D, Arnold A, Skillings J. A pilot study of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil in patients with axillary node positive or locally advanced breast cancer. Eur J Cancer 1992; 29A:37-43. (PMID:1445744).
15. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H, Tomiak E, Pritchard KI, Hamilton A, Piccart MJ; EORTC. 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.(PMID:12610183).
16. Armstrong DK, Fetting JH, Davidson NE, Gordon GB, Huelskamp AM, Abeloff MD. Sixteen week dose intense chemotherapy for inoperable, locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1993; 28:277-284.(PMID: 8018956).
17. Somlo G, Frankel P, Margolin K, et al. Favorable outcome in inflammatory stage IIIB breast cancer following dose-intense chemotherapy (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:35a.
18. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD.Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer.J Clin Oncol. 1998;16(8):2672-2685. (PMID:9704717).
19. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27.J Clin Oncol 2008;26:778-785.(PMID: 18258986).
20. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, Ah-See AK, Eremin O, Walker LG, Sarkar TK, Eggleton SP, Ogston KN. Neoadjuvan chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 2002; 20:1456-1466.(PMID:11896092).
21. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, Smith T, Wasaff B, Ibrahim N, Booser D, Rivera E, Murray JL, Valero V, Ueno N, Singletary ES, Hunt K, Strom E, McNeese M, Stelling C, Hortobagyi GN. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. Cancer 2001;92:1775-1782.(PMID: 11745249).
22. Swain SM, Jahanzeb M, Erban JK, et al. Neoadjuvan docetaxel followed by adjuvan doxorubicin and cyclophosphamide for stage III breast cancer: clinical response and long-term survival (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:36a.
23. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvan Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006; 24:2019-2027.(PMID: 16606972).
24. Gradishar WJ, Wedam SB, Jahanzeb M, Erban J, Limentani SA, Tsai KT, Olsen SR, Swain SM.Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. Ann Oncol 2005;16:1297-1304.(PMID:15905305).
25. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M; German Breast Group. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. J Natl Cancer Inst 2008;100:552-562. (PMID:18398094).
26. von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, Merkle E, Jackisch C, Gademann G, Tulusan AH, Eiermann W, Graf E, Kaufmann M; German Preoperative Adriamycin-Docetaxel and German Adjuvant Breast Cancer Study Groups. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. J Clin Oncol 2001;19:3506-3515.(PMID:11481357).
27. Vinholes J, Bouzid K, Salas F, et al. Preliminary results of a multicentre phase III trial of taxotere and doxorubicin versus 5 fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide in patients with unresectable locally advanced breast cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:26a(Abstract 10).
28. Moliterni A, Tarenzi E, Capri G, Terenziani M, Bertuzzi A, Grasselli G, Agresti R, Piotti P, Greco M, Salvadori B, Pilotti S, Lombardi F, Valagussa P, Bonadonna G, Gianni L. Pilot study of primary chemotherapy with doxorubicin plus paclitaxel in women with locally advanced or operable breast cancer. Semin Oncol 1997;24:(5 suppl 17)S17. (PMID: 9374085).
29. Gogas H, Papadimitriou C, Kalofonos HP, Bafaloukos D, Fountzilas G, Tsavdaridis D, Anagnostopoulos A, Onyenadum A, Papakostas P, Economopoulos T, Christodoulou C, Kosmidis P, Markopoulos C. Neoadjuvant chemotherapy with a combination of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx((R)) and paclitaxel in locally advanced breast cancer: a phase II study by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 2002;13:1737-1742. (PMID:12419745).
30. Untch M, Kochecny G, Ditsch N, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:34a.
31. de Matteis A, Nuzzo F, D'Aiuto G, Labonia V, Landi G, Rossi E, Mastro AA, Botti G, De Maio E, Perrone F. Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: a single-center, phase II study. Cancer 2002; 94:895-901.(PMID:11920456).
32. O'Regan RM, Von Roenn JH, Carlson RW, Malik U, Sparano JA, Staradub V, Khan S, Jovanovic B, Morrow M, Gradishar WJ. Final results of a phase II trial of preoperative TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) in stage III breast cancer. Clin Breast Cancer 2005;6:163-168.(PMID:16001995).
33. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, Rudas M, Greil R, Wenzel C, Singer CF, Haid A, Pöstlberger S, Samonigg H, Luschin-Ebengreuth G, Kwasny W, Klug E, Kubista E, Menzel C, Jakesz R Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. J Clin Oncol 2007;25:2012-2018.(PMID:17513805).
34. Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Kerbrat P, Maillart P, Pénault-Llorca F, Buyse M, Pouillart P. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. J Clin Oncol 2004;22:4958-4965.(PMID: 15611510).
35. Heys SD, Sarkar T, Hutcheon AW. Primary docetaxel chemotherapy in patients with breast cancer: impact on response and survival. Breast Cancer Res Treat 2005;90:169-185. (PMID:15803364).

36. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Llombart Cussac A, Bozhok A, Martinez-Agulló A, Greco M, Byakhov M, Lopez Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G; European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer Study Group.Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy for the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer Study Group Clinical Cancer Research 2005;11(24): 8715-8721.(PMID:16361558).

37. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, du Bois A, Kaufmann M. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol 2005; 23:2676-2685.(PMID: 15837982).

38. Miller KD,McCaskill-Stevens W,Sisk J,Loesch DM, Monaco F, Seshadri R,Sledge GW.Combination Versus Sequential Doxorubicin and Docetaxel as Primary Chemotherapy for Breast Cancer: A Randomized Pilot Trial of the Hoosier Oncology Group J Clin Oncol 1999;17:3033-3037.(PMID:10506597).

39. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, Coleman RE, Perren T, Gallagher CJ, Quigley M, Crown J, Jones AL, Highley M, Leonard RC, Mansi JL. Phase III Randomized Trial of Doxorubicin and Docetaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide As Primary Medical Therapy in Women With Breast Cancer: An Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2005; 23:2988-2995.(PMID: 15860854).

40. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, Cristofanilli M, Booser DJ, Pusztai L, Rivera E, Theriault RL, Carter C, Frye D, Hunt KK, Symmans WF, Strom EA, Sahin AA, Sikov W, Hortobagyi GN.Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. J Clin Oncol 2005; 23:5983-5992. (PMID:16087943),

41. Ellis GK, Barlow WE, Russell CA, et al. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) followed by weekly paclitaxel (T) versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF (G) followed by weekly paclitaxel as neoadjuvant therapy for inflammatory or locally advanced breast cancer (abstract). J Clin Oncol 2006; 24:12s.

42. Mazouni C, Kau SW, Frye D, Andre F, Kuerer HM, Buchholz TA, Symmans WF, Anderson K, Hess KR, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Pusztai L.Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor positive breast cancers Ann Oncol 2007;18:874-880.(PMID: 17293601).

43. Estévez LG, Gradishar WJ. Evidence based use of neoadjuvan taxane in operable and inoperable breast cancer Clin Cancer Res 2004;10: 3249-3261.(PMID:15161677).

44. von Minckwitz G. Docetaxel /antracycline combinations for breast cancer treatment. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 485-495. (PMID:17309343).

45. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment of HER-2 overexpressing primary breast cancer with trastuzumab given concomitantly to epirubicin/ cyclophosphamide followed by docetaxel ± capecitabine. First analysis of efficacy and safety of the GBG/AGO multicenter intergroup study Gepar Quattro Eur J Cancer 2008;6(7) 47 (PMID:20308670),

46. Barsky SH, MRGozek E, Love R. Inflammatory Breast Cancer.In The Breast.Bland KI,Copeland. EM (eds) Fourth ed. Volume II , Elsevier - Canada 2009:1393-1404.

47. Morgensztern D. Breast Pathology. In:Breast Cancer,A Practical Guide. Silva OE,Zurrida S (eds). Third ed.Elsevier- Edinburgh 2005:84-94.

48. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in Inflammatory Breast Carcinoma İncidence and Survival. The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2005; 97:966-975. (PMID:15998949).

49. Cristofanilli M, Buzdar AU, Hortobágyi GN. Update on the Management of Inflammatory Breast Cancer. The Oncologist 2003; 8:141-148.(PMID:12697939).

50. Giordano SH. Update on Locally Advanced Breast Cancer. The Oncologist 2003; 8:521-530.(PMID:14657530).

51. Koh EH, Buzdar AU, Ames FC, Singletary SE, McNeese MD, Frye D,Holmes FA, Fraschini G, Huy V, Theriault RL.Inflammatory Carcinoma of the Breast: Results of a Combined Modality Approach - M.D.Anderson Cancer Center Experience.Cancer Chemotherapy Pharmacol 1990;27:94-100.(PMID: 2249339).

52. Singletary SE, Ames FC, Buzdar AU. Management of Inflammatory Breast Cancer. World J Surg 1994;18:87-92.(PMID: 8197782).

53. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, Frye DK, Wasaff B, Hortobagyi GN. Combined Modality Treatment of Stage III and Inflammatory Breast Cancer. M.D.Anderson Cancer Center Experience. Surg Oncol Clin North Am 1995; 4:715-4734. (PMID: 8535907).

54. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA,Theriault RL, Strom EA, Wasaff BJ, Asmar L, Frye D, Hortobagyi GN.Combined Modality Treatment of Inflammatory Breast Cancer. Twenty Years Experience at M.D.Anderson Cancer Center, Cancer Chemotherapy Pharmacol 1997; 40:321-329. (PMID:9225950).

55. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel Significantly Improves the Prognosis in ER negative Inflammatory Breast Cancer. The M.D.Anderson Cancer Center Experience (1974-2000). Breast Cancer Res Treat 2002;76(suppl 1):S158a.(PMID:15023242).

56. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, Allan SJ, Truong PT. Evolving Treatment Strategies for Inflammatory Breast Cancer: A Population Based Survival Analysis. J Clin Oncol 2005;23:1941-1950.(PMID:15774787).

57. Viens P, Palangié T, Janvier M, Fabbro M, Roché H, Delozier T, Labat JP, Linassier C, Audhuy B, Feuilhade F, Costa B, Delva R, Cure H, Rousseau F, Guillot A, Mousseau M, Ferrero JM, Bardou VJ, Jacquemier J, Pouillart P. First-line High-Dose Sequential Chemotherapy with r-G-CSF and Repeated Blood Stem Cell Transplantation in Untreated Inflammatory Breast Cancer: Toxicity and Response (PEGASE 02 Trial) Br J Cancer 1999;81:449-456.(PMID: 10507769).

58. Somlo G, Frankel P, Chow W, Leong L, Margolin K, Morgan R Jr, Shibata S, Chu P, Forman S, Lim D, Twardowski P, Weitzel J, Alvarnas J, Kogut N, Schriber J, Fermin E, Yen Y, Damon L, Doroshow JH.Prognostic Indicators and Survival in Patients With Stage III B Inflammatory Breast Carcinoma After Dose-Intense Chemotherapy. J Clin Oncol 2004;10:1839-1848.(PMID: 15143076).

59. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvan 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 Jun 1;23(16):3676-3685. (PMID:15738535).

60. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Singletary SE, Hunt KK, Sahin AA, Esteva F, Symmans WF, Ewer MS, Buchholz TA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5 fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in HER-2 positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen Clin Cancer Res 2007; 13:228-233. (PMID: 1720035).

61. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhow M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER-2 positive locally advanced breast cancer: primary efficacy analysis of the NOAH trial 31th San Antonio Breast Cancer Symposium 2008.

62. Baselga J, Semiglazov V, Manikhas G.M, Eiermann W, Llunch A, Tjulandin S, Feyereislova A, Vanhauwere B, Valagussa P, Gianni L. Efficacy of neoadjuvan trastuzumab in patients with inflammatory breast cancer: data from the NOAH (neoadjuvant herceptin) phase III trial (abstract 2030) Eur J Cancer 2007; 5:193.

63. Dawood S, Gonzales Angulo AM, Peintinger F,Broglio K,Symmans WF, Kau S-W, Islam R,Hortobagyi GN, Buzdar AU.Efficacy and safety of neoadjuvan trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the MD Anderson experience Cancer 2007;110:1195-1200.(PMID:17647266).

64. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhow M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvan trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. Lancet. 2010 ; 375(9712):377-384.(PMID:20113825).

65. Halyard MY, Pisansky TM, Solin LJ,Marks LB,Pierce LJ, Dueck A, Perez EA. Adjuvant radiotherapy and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial (abstract) 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract 523.

66. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer J-U,et al.Lapatinib vs Trastuzumab in Combination with Neoadjuvant Anthracycline-Taxane-Based Chemotherapy: Primary Efficacy Endpoint Analysis of the GEPARQUINTO STUDY(GBG44). SABCS2010.Abstract.S3-1.

67. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, Aura C, De Azambuja E, et al "First results of the NeoALTTO trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer" SABCS 2010; Abstract 291. S3-3

68. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab: Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study (Neosphere). SABCS 2010;Abstract S3-2.

69. Chang HR. Trastuzumab-based neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. Cancer 2010;116:2856-2867. (PMID: 20564392).

70. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Gong Y, Resetkova E, Yang WT, Barnett CM, Islam R, Ueno NT, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. HER-2 Positive Inflammatory Breast Cancer: High Pathological Response Rate With Trastuzumab-Based Neoadjuvant Therapy. Breast Cancer Res Treat 2007; 106 (suppl 1) :Abstract 4060.

71. Hall PS, Hanby A, Cameron DA. Lapatinib for inflammatory breast cancer. Lancet Oncol 2009;10(6):538-539.(PMID:19482243).

72. Cristofanelli M, Boussen J, Baselga J, et al. Phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed ınflammatory breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;100:1A(Abstract).

73. Yamauchi H, Cristofanilli M, Nakamura S, Hortobaghy GN, Ueno NT. Molecular targets for treatment of inflammatory breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2009;6(7):387-384.(PMID:19468291).

74. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G; IMPACT Trialists Group. 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(22):5108-5116.(PMID:15998903).

75. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvan 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(18):3808-3816.(PMID: 11559718).

76. Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, Booser D, Asmar L, Frye D, McNeese MD, Hortobagyi GN. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. Cancer 2000; 88:2054-2060.(PMID:10813717).

77. Mauriac L, Debled M, Durand M, Floquet A, Boulanger V, Dagada C, Trufflandier N, MacGrogan G. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. Ann Oncol 2002; 13:293-298.(PMID: 11886008).

78. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hoctin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvan anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. Clin Cancer Res 2000; 6:2229-2235. (PMID:10873072).

79. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO, Cameron DA, Leonard RC, Smith H, Miller WR. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 66:191-199. (PMID:11510690).

80. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Lassus M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M.Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12:1527.(PMID: 11822750).

81. Ellis MJ, Buzdar A, Unzeitig GW, Esserman L, Leitch AM, Deshyrver K, et al. ACOSOG Z1031:A randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:7s(suppl:abstr LBA513).Abstract No:LBA513.

82. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al.Neoadjuvant endocrine therapy:exemestane vs tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancr patients(T1-4N1-2,M0). Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23:11s.Abstract 530.

83. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, Dube P, de Oliveira CT. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-p0sitive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Cancer 2006;106:2095-2103. (PMID:16598749).

84. Valenzuela M,Julian TB. Neo-adjuvant hormonal therapy. The Breast J.2008;14(3):279-283.(PMID:18373643).

85. Macaskıll EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. The Oncologist 2006;11:1081-1088. (PMID:1710627).

86. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, Melnikova OA, Paltuev RM, Kletzel A, Berstein LM.Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer 2007;110:244-254. (PMID: 17538978).

87. Dixon JM. Neoadjuvant therapy.surgical perspectives.In:Miller WR,Ingle JN.eds. Endocrine Therapy in Breast Cancer. New York:Marcel dekker,2002:197-212.

88. Dixon MJ, Macaskill EJ. Neoadjuvant Endocrine Therapy. In. American Society of Clinical Oncology Educational Book. Govindan R(eds) 2009:39-43.

89. Sato T, Nakagawa T, Kuwayama T, Kubota K, Suzuki S, Sugihara K. A case of inflammatory breast cancer responding to anastrozole. Gan To Kagaku Ryoho. 2009: 36(12):2477-2479. (PMID: 20037461).

90. Valero V. The role of systemic treatment for patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. In. American Society of Clinical Oncology Educational Book. Govindan R(eds) 2009: 30-34.

91. Fortunato L, Mascaro A, Amini M, Farina M, Vitelli CE. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Surg Oncol Clin N Am, 2008; 17:673-699.(PMID: 18486889).

92. Ota D, Nelson H. Targeted surgical procedures in oncology: Z1071 sentinel node protocol. Bulletin of the American Collage of Surgeons. 2009;94:38-39.

93. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Tripathy D, Wolverton DS, Rugo HS, Hwang ES, Ewing CA, Hylton NM.MRI measurements of breast cancer tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence free survival. AJR Am J Roentgenol 2005;184:1774-1781.(PMID: 15908529).

94. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, Halpern E, Moore R, Kuter I, Taghian A. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. AJR Am J Roentgenol 2005;184:868-877.(PMID: 15728611).

95. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, Pierce LJ, Griffith KA, Murray S, Hunt KA, Paramagul C, Baker LH. Clinical and radiologic assessment to predict breast cancer pathologic complete response to neoajuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2005; 92:231-238.(PMID: 16155794).

96. Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, Tjalma WA, De Schepper A, Weyler J, Parizel PM. MRI mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. Eur Radiol 2004; 14:809–816.(PMID:17223002).

97. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 1995; 197:743–747.(PMID: 7480749).

98. Dershaw DD, Drossman S, Liberman L, Abramson A. Assessment of response to therapy of primary breast cancer by mammography and physical examination. Cancer 1995; 75:2093-2098. (PMID: 7697599).

99. Segel MC, Paulus DD, Hortobagyi GN. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. Radiology 1988; 169:49-54 (PMID: 3420282).

100. Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL, Sloane JP, Powles TJ, Knee G, Husband JE. Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy with pathologic correlation. Radiology 1996; 198:333-340.(PMID: 8596827).

101. Gilles R, Guinebretière JM, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit JY, Contesso G, Masselot J, Vanel D.Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. Radiology 1994;191:633-638.(PMID: 8184039).

102. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1997; 169:417–424,(PMID: 9242745).

103. Davis PL, Staiger MJ, Harris KB, Ganott MA, Klementaviciene J, McCarty KS Jr, Tobon H. Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. Breast Cancer Res Treat 1996;37:1–9.(PMID: 8750522).

104. Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. AJR Am J Roentgenol 2002;179:1193-1199.(PMID: 12388497).

105. 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; 72:145-152.(PMID: 12038705).

106. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathologic assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. Cancer Res 1986; 46:2578-2581.(PMID: 3697997).

107. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004;233:830-849.(PMID: 15486214).

108. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. Eur Radiol 2004;14:171–179.(PMID: 14986052).

109. Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, Heilmann V, Kreienberg R, Kühn T. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neoadjuvant chemotherapy, Eur Radiol 2002; 12:1711-1719.(PMID: 12111062).

110. Esserman L, Kaplan E, Partridge S, Tripathy D, Rugo H, Park J, Hwang S, Kuerer H, Sudilovsky D, Lu Y, Hylton N. MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. Ann Surg Oncol 2001;8:549-559. (PMID: 11456056).

111. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, Pickles MD, Tozer DJ, Turnbull LW. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. Br J Cancer 2006;94:427–435.(PMID: 16465174).

112. Martincich L, Montemurro F, De Rosa G, Marra V, Ponzone R, Cirillo S, Gatti M, Biglia N, Sarotto I, Sismondi P, Regge D, Aglietta M. Monitoring response to primary chemotherapy in breast cancer using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. Breast Cancer Res Treat 2004; 83:67–76. (PMID: 14997056).

113. Wasser K, Sinn HP, Fink C, Klein SK, Junkermann H, Lüdemann HP, Zuna I, Delorme S. Accuracy of tumor size meausurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. Eur Radiol 2003; 13:1213-1223.(PMID: 12764635).

114. Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrian MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. J Magn Reson Imaging 2001;13:868–875.(PMID: 11382946).

115. Kwong MS, Chung GG, Horvath LJ, Ward BA, Hsu AD, Carter D, Tavassoli F, Haffty B, Burtness BA.Postchemotherapy MRI overestimates residual disease compared with histopathology in responders to neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. Cancer J 2006; 12:212–221.(PMID: 16803680).

116. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW.Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. AJR Am J Roentgenol 2003;181:1275–1282.(PMID: 14573420).

117. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, Lind MJ, Lowry M, Maraveyas A, Pickles MD, Tozer DJ, Turnbull LW. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. Br J Cancer 2006;94:427–435.(PMID: 16465174).

118. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J, Leach MO, Husband JE. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. Radiology 2006; 239:361–374. (PMID: 16543585).

119. Cheung YC, Chen SC, Su MY, See LC, Hsueh S, Chang HK, Lin YC, Tsai CS. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. Breast Cancer Res Treat 2003;78:51–8. (PMID: 12611457).

120. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Kuranami M, Gautam S, Hatabu H, Kan S, Mountford C. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: diffusion weighted imaging – comparison with contrast enhanced MR imaging and pathlogic findinos. Radiology 2010; 254:357-366. (PMID: 20093508).

121. Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen S, Mahner S, Lebeau A, Weber C, Schwaiger M, Jänicke F, Untch M, Avril N. Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. Br J Cancer 2010;102:35-41.(PMID: 19920815).

122. Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, Harrison M, Richman PI, Burcombe RJ, Stirling JJ, d'Arcy JA, Collins DJ, Pittam MR, Ravichandran D, Padhani AR. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. Clin Cancer Res 2008;14:6580-6589.(PMID: 18927299).

123. Pickles MD, Manton DJ, Lowry M, Turnbull LW. Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. Eur J Radiol 2009;71:498-505.(PMID:18572340).

124. Dash N, Chafin SH, Johnson RR and Contractor FM. Usefulness of tissue marker clips in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Am J Roentgenol 1999; 173: 911–917.(PMID:10511147).

125. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C and. Francescutti G, Zuiani C.Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. Eur Radiol 2004;14:1371–1379.(PMID: 14986052).

126. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis Chapter 6b – Open biopsy and resection specimens - Fourth edition. E.C. Working Group on Breast Screening Pathology http://bookshop.europa.eu/.

127. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. Histopathology. 2007; 50(4):409-417. (PMID: 17448015).

128. Apple SK, Suthar F. How do we measure a residual tumor size in Histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? The Breast 2006;15:370-376.(PMID: 16185870).

129. Baslaim MM, Al Malik OA, Al-Sobhi SS, Ibrahim E, Ezzat A, Ajarim D, Tulbah A, Chaudhary MA, Sorbris RA. Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy. Am J Surg. 2002; 184: 299–301.(PMID: 12383887).

130. Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoekman K, Wagstaff J, van Diest PJ.Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. Am J Clin Pathol 1997;107:211-218 (PMID: 9024070).

131. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, Carolin KA, Philip PA, Sipierski S, Bouwman DL, Kosir MA, White M, Visscher DW.Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. Ann Surg Oncol 2003;10; 734–739.(PMID: 12900363).

132. Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Chollet P, Cayre A, Mouret-Reynier MA, Thivat E, Mishellany F, Gimbergues P, Durando X. Changes and predictive and prognostic value of the mitotic index, Ki-67, cyclin D1, and cyclo-oxygenase-2 in 710 operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Oncologist 2008 13(12):1235-1245.(PMID: 19091781).

133. Hortobagyi GN, Singlentany EA, Bucholz TA. Locally advanced breast cancer. In Singletary SE, Robb GL, GN H, ed: Advanced therapy of breast disease, 2nd ed. Hammilton, Ontario.: B.C. Decker, Inc. 2004: 498-508.

134. Cuzick J, Stewart HJ, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, Lythgoe JP, Ribeiro G, Scheurlen H, Wallgren A. Overview of randomised trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat Rep 1987; 71:15-29.(PMID: 2856863).

135. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. J Clin Oncol 1994; 12:447-453. (PMID: 8120544).

136. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).Group EBCTC. Effects of radiotherapy and differences in the extend of surgery for early breast cancer on local reccurence and 15 year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366:2087-2106.(PMID: 16360786).

137. Swain SM, Lippman ME. Treatment of patients with inflammatory breast cancer. Important Adv Oncol 1989;129-150. (PMID: 2651284).

138. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 2000; 18:1220-1229. (PMID: 10715291).

139. Gebski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent dose. A clinical perspective. J Natl Cancer Inst 2006; 98:26-38. (PMID: 16391369).

140. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 1997; 337:949-955. (PMID: 9395428).

141. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M, Mouridsen HT. Randomised trial evaluating postoperative radiotherapy in high risk postmenapousal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: results from the DBCG 82c trial. Lancet 1999;353:1641-1648. (PMID: 10335782).

142. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of British Colombia randomised trial. J Natl cancer Inst 2005;97:116-126.(PMID: 15657341).

143. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, Thames HD, Kuerer HM, Singletary SE, Sahin AA, Hunt KK, Buzdar AU, Valero V, Sneige N, Tucker SL Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:880-888.(PMID: 12095553).

144. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Sahin AA, Hortobagyi GN, Buchholz TA. 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; 22:4691-4699. (PMID: 15570071).

İletişim

Nilüfer Güler
E-Posta : nguler@hacettepe.edu.tr

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

REVIEW/DERLEME

AROMATASE INHIBITORS IN BREAST CANCER THERAPY

Hande Karahan, Emine Pelin Kelicen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eczacılık, Ankara, Türkiye

MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

ÖZET

Aromataz, estrojen biyosentezinin son basamağında görev alan bir enzim kompleksidir; meme, over, testis, plasenta, beyin ve adipoz doku gibi pek çok dokuda androjenlerin estrojenlere dönüşümünü sağlayarak total estrojen düzeyini arttırır. Estrojen, bazı tümör hücrelerinin proliferasyonunda artışa neden olmaktadır. Meme kanserinde de yüksek estrojen seviyelerinden artmış aromataz ekspresyonunun sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tedavide aromataz inhibitörleri denenmeye başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, aromataz inhibitörlerinin meme sağlığı üzerine olan etkilerini etki mekanizmalarıyla ortaya koymak, meme kanserinin tedavisinde diğer ajanlara göre etkinliklerini karşılaştırmaktır. Bu amaçla bu alandaki literatür bilgileri özetlenmiştir. Ayrıca zamanla tedaviye karşı gelişebilen direnç mekanizmalarından ve direnç gelişimini önlemek için üzerinde çalışılan yeni tedavi stratejilerinden de bahsedilmiştir. Sonuç olarak, aromataz inhibisyonu üzerinden estrojen sentezinin azaltılmasının daha az yan etkiyle daha fazla terapötik yarar sağladığı anlaşılmıştır. Günümüzde aromataz inhibitörleri özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanserinin tedavisi için en iyi seçenektir.

Anahtar sözcükler: aromataz, estrojen, meme kanseri, direnç

ABSTRACT

Aromatase is an enzyme complex which is assigned in the last step of estrogen biosynthesis; it increases total estrogen levels by converting androgens to estrogens in tissues like breast, ovary, testis, placenta, brain and adipose. Estrogen causes increased proliferation of tumor cells. It has been shown that the increased expression of aromatase is responsible for high estrogen levels in breast cancer. Therefore, in the treatment, aromatase inhibitors are being tested. The purpose of this study is to demonstrate the effects of aromatase inhibitors on breast health by their mechanisms, to compare their effectiveness according to the other agents in the treatment of breast cancer. For this purpose, literature findings about this subject were summarized. In addition, the resistance mechanisms that can develop against the therapy and the ongoing studies about new treatment strategies for preventing the development of reseistance were also mentioned. As a result, it was understood that the reduction of estrogen synthesis via aromatase inhibition provide greater therapeutic benefits with fewer side effects. Nowadays, aromatase inhibitors are the best option especially for the treatment of postmenopausal women's breast cancer.

Keywords: aromatase, estrogen, breast cancer, resistance

Introduction

Breast cancer is the leading fatal cancer in women (1). Estradiol, with other growth factors like epidermal growth factor (EGF) or insulin-like growth-1 factor 1(IGF-1), features in formation of breast and other reproductive tissues in embryogenesis, pregnancy, puberty and lactation. However, excessive expression of these signal molecules results in uncontrolled proliferation (2). This is the underlying mechanism in growth of malignant tissue.

While the ovaries are the major estrogen source and primary aromatase expression zones in premenopausal women, in postmenopausals, these are peripheral tissues. Especially adipose is the main aromatase expression tissue in postmenopausals (3). With the theory that estrogens are inducing tumor proliferation, in conjunction with with the fact that postmenoposal women have decreased estrogen secretion, this provoked researchers to focus on estrogen and aromatase secretion in extragonadal tissues (4). Therefore, inhibition of the aromatase enzyme which takes a role at the last step of estrogen biosynthesis is the aimi of this therapy.

Aromatase expression in breast tissue

Breast stroma largely consists of adipose tissue. Adipose tissue contains different amounts of mature adipocytes and undifferentiated fibroblasts (5). Aromatase transcripts in breast adipose tissue are mainly located in fibroblasts which are the precursors of mature adipocytes. Furthermore, they are located in epithelial cells of normal and malign breast tissues. Here the role of aromatase is converting adrenal/ovary origined androstenedion to estron. Then the estrons are converted to estradiols by enzyme 17-β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1(17β-HSD type 1) (3).

The parenchymal interaction between malign breast epithelial cells and both adipose fibroblasts and endothelial cells are responsible for estrogen biosynthesis and lack of adipogenic

Gönderilme Tarihi: 26 Mart 2010 • **Revizyon Tarihi:** 12 Ekim 2010 • **Kabul Tarihi:** 12 Ekim 2010

differentiation in malign tissue. It is understood that malign epithelial cells are inhibiting the mechanism of peripheral adipose fibroblasts differentiation to mature adipocytes by secreting large amounts of tumor necrosis factor (TNF) and interleucine(IL)-11 and these undifferentiated adipose fibroblasts are stimulating aromatase expression. Undifferentiated adipose fibroblasts forms a layer by surrounding malign epithelial cells and thereby estrogen secreting cells are closely located near malign cells (3). Aromatase expression and activation in tumors are higher than normal breast tissue. This case supports the thesis that increasing of local estrogen levels induced by increased aromatase activation stimulates tumor growth and development (1).

Aromatase expression is regulated by various tissue specific promoters. Low level aromatase expression in normal breast adipose is chiefly generated by promoter I.4. Promoter I.3 and ve II are rarely used in normal breast adipose tissue. However, it is observed that promoter I.3 and ve II activities are seriously increasing in breast cancers. Furthermore it is known that epithelial type promoter I.7 has higher levels in breast cancer (3). Despite lack of information demonstrating by whom these factors are regulated, it is estimated that one of them might be prostaglandin E (PGE). Because PGE is known as a strong stimulator of aromatase expression via promoter II in adipose fibroblasts (5).

Aromatase inhibitors in breast cancer therapy

Aromatase inhibitors are essentially useful in postmenopausal patients because they inhibit extra-ovarian aromatase. Because ovaries in premenopausal women can raise estrogen levels by reflex increases in luteinizing hormone (LH) and follicule stimulating hormone (FSH); but in postmenopausal women these main estrogen sources and expression regions are peripheral tissues and estrogen synthesis may be supressed by aromatase inhibitors.

Therapies of postmenopausal hormone-dependent breast cancer patients contain two different strategies: One of them is blocking the connection between estrogenes and their receptors by anti-estrogenes, other one is inhibition of estrogen synthesis by aromatase inhibitors (4). Nonsteroidal antiestrogen tamoxifen was synthesized in 1967 and found to be efficient in advanced or first-phase breast cancer therapy. At the same time tamoxifen is prohibitive against formation of cancer in the other breast and development of cancer among women classifying in high-risk group (6). However tamoxifen has both estrogen agonistic and antagonistic effects according to target tissue. While affecting chiefly as antagonist in breast, it affects as estrogen agonist in bone, liver and uterus (4). As a result of estrogenic activity, it has a protective effect on bones. On the other hand it raises endometrial cancer and tromboembolic event risks throughout long-term therapies (7). Moreover, tumors go on growing by developing resistance at the progressive phases of therapy. Thus it is proclaimed that tamoxifen therapy is efficacious for five years term (4). Other selective estrogen receptor modulators (SERM) such as droloxifene, idoxifene, toremifene, raloxifene are known to have agonistic effects and they have no advantages observed in clinical trials when compared with tamoxifene. Moreover they have deficient effects after using in tamoxifene resistant tissues (7). This case caused to look for new antiestrogens which have no agonistic effects and resulted with finding out antiestrogen fulvestrant. Fulvestrant attaches to estrogen receptor (ER) competitively like tamoxyifene but differently from tamoxifene, attachment to ER results with degradation and decreasing in numbers of ER.

In order to abstain from agonistic effects of tamoxifene and raise the efficiency and safety, a different approach had been worked up in antiestrogen therapy in earlier 1970s. Aromatase inhibitors which are inhibiting the transformation of androgenes to estrogen without agonistic effects had been identified (4). Aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole and exemestane) were found to be effective when used in therapies of tamoxifene resistant and relapsed breast cancers (6). The reason of aromatase therapy success against tamoxyphene resistant patients is having different effect mechanisms. While tamoxifene is blocking estrogen's effect on receptor, aromatase inhibitors block estrogen synthesis in breast and peripheral tissues. Because of being partial estrogen agonist in breast tissue, tamoxifene causes less effect when compared with optimum antitumoral activity while aromatase inhibitors are being more efficacious first-step therapy alternative because of not having estrogenic effects (6).

Aromatase inhibitors have such a different advantage as not having cross-resistance between steroidal and nonsteroidal types. Therefore steroidal aromatase inhibitors can be used in nonsteroidal aromatase inhibitor-resistant breast cancers. Inverse scenario is valid in this case too. In a clinical trial upon steroidal aromatase inhibitor formestane-resistant patients, giving nonsteroidal inhibitor anastrozole as secondary yields %62 clinical benefit (7).

In order to detect optimum therapy strategies for postmenopausal breast cancer patients, antiestrogen and aromatase inhibitor-resistant breast cancer model was developed in a mouse. In that model, via transfection of hormone-sensitive MCF-7 human breast cancer cells with human aromatase gene to timus and ovary lacking mouse, new MCF-7CA cells which are able to synthesize enough estrogen in order to form a tumor was generated. This model denotes clinical case of postmenopausal breast cancer patients having extra-ovarian tissues as major estrogen source (6). Aromatase inhibitors such as letrozole, anastrozole, formestane, exemestane, were experienced both alone and in a combination in that model. In first four weeks of letrozole therapy tumor size reduced greatly. However, there was no response observed in MCF-7CA tumors treated by formestane, anastrozole, tamoxifene and fulvestrant. Furthermore, in letrozole therapy tumor size doubled from the beginning in 37 weeks, however this period is 16 weeks in tamoxifene therapy. This shows advantage of letrozole because it has extended the illness progression time (6). Letrozole therapy shows letrozole decreases estradiol concentration 90% in tumors. This shows growth adaptation of MCF-7CA tumors in the medium deprived of estrogen which start growing after 37 weeks

of letrozole therapy. Another result from that study is the probability of a lack of response of the tumors growing throughout letrozol therapy to the adding therapy with any steroidal or nonsteroidal aromatase inhibitors. Because letrozole is a really strong aromatase inhibitor and therefore, letrozol resistant MCF-7ca tumors don't response to less effective drugs according to letrozol in aromatase enzyme inhibition (6).

In MCF-7CA tumor model aromatase inhibitors were compared both alone and in combination with antiestrogens. Consequently, it was found that letrozole +tamoxifene and anastrozole+tamoxifene were less effective than only letrozole therapy. This may be a result of dramatic decrease in estrogen levels provided by letrozole or anastrozole and so dominance of tamoxifen's estrogenic activity upon tumor because of being a partial agonist (8). The combination of letrozole and antiestrogen fulvestrant was found by far effective than any therapy of each agent and 29 weeks of therapy has prevented tumor growth (4). Because fulvestrant causes ER degredation additionally to its antiestrogen efficacy.

Various case studies indicate the fact that regular use of nonsteroidal antiinflammatory drugs such as aspirin or cyclooxygenase (COX) inhibitors may decrease cancer risk (1). Cyclooxygenase enzyme has minimum two isoforms: COX-1 and COX-2. COX-1 is always expressed in lower levels, however COX-2 expression occurs as an immediate response to various stimulants (9). It is observed that COX-2 is excessively expressed in various tumors including breast cancer. PGE_2 which is produced by COX-1 and COX-2 isoenzyme stimulates estrogen biosynthesis via increasing cytochrom P450 CYP19 gene (aromatase gene) in breast stromal cells. The ascent of COX-2 expression in breast cancer tumors is coordinated with increased tumorgenic transformation, advanced phase tumors and decreased survival time. At the same time COX-2 expression is related with angiogenesis, increased proliferation, high expression levels of p53 and human epidermal growth receptor 2 (HER2) and existance of axillar node metastases too. HER2, as a marker of agressive disease and malign prognose, stimulates COX-2 transcription via Ras → Raf → mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway. In human breast cancer cell culture, it has been observed that COX-2 inhibitors were decreasing aromatase expression and activation. This preclinical finding supports the vision indicating the fact that aromatase repressive effects of COX-2 inhibitors may cause a more effective repression on local estrogen biosynthesis in progressive breast cancer patients with accompaning clinical sores.

COX-2, in addition to being an aromatase activator, may cause the progress of breast cancer by aromatase-independent mechanisms such as decreasing apopitosis and activating angiogenesis (1). In fact COX-2 was determined in new blood vessels surrounding the tumor, therefore COX-2 inhibition targets not only tumor epithelial cells, but also targets endothelial cells..

In humans it was observed that COX-2 levels increased in both ductal carsinoma in situ (DCIS- noninvasive tumor of breast) and invasive breast cancer and high proliferation, low apoptosis and increased formation of new blood vessels accompanied this. Therefore it is thought that COX-2 inhibition may have three different anticarcinogenic mechanisms:

- inhibition of proliferation in epithelial cells
- increased apoptosis
- reducing angiogenesis

Observation of antiangiogenic and proapoptotic effects make us think that COX-2 inhibitors may be efficient in both ER-positive and negative tumors. Furthermore COX-2 inhibition made tumors significantly sensitive to chemotheraphy and radiotheraphy. Therefore, various combinations are being searched in clinical trials.(9)

In postmenopausal ER-positive patients, therapeutic efficiency of exemestane-celexocib combination had been compared with exemestane and letrozole alone. Clinical responses of postmenopausal women treated with these therapies for 3 weeks alone are found in order of 62%, 60% and 55%. When clinical benefit periods are compared, it is 96.6 weeks for exemestane + celexocib and 49.1 weeks for exemestane alone therapies. Duration of repeating time for exemestane + celexocib treated breast cancer is longer (9).

In advanced breast cancer, the safety and tolerability of aromatase inhibitor and COX-2 inhibitor combination was compared to aromatase inhibitor alone. The major concern about COX-2 inhibitors safety was arterial thrombotic event risk which is common with nonsteroidal antiiflammatory drugs. Up to now exemestane + celexocib combination was tried on more than 180 patients and resulted with minimum cardiovascular events. More than %10 of patients had hot flushes/ night sweats (%25), nause (%13) and dyspepsia/ heartburn (%11). After 3 months of treatment exemestane + celexocib treated patients had lower total cholestrole and low density lipoprotein (LDL) levels according to exemestane alone or letrozole alone treated patients. COX inhibitors are also prescribed for their analgesic activity in rheumatoid arthritis and osteoarthritis, therefore addition of COX-2 inhibitors to the treatment may reduce aromatase inhibitors' adverse effects associated with musculoskeletal system like arthralgia (1).

Resistance to aromatase inhibitors

The suppression of tumor cell proliferation with aromatase inhibitor treatment disappeared in the course of time and tumor cells continue to proliferate in ER (+) breast cancer patients. When estrogen levels decrease, ER expression, function and intracellular signal increase and hypersensitivity to lower estrogen levels develop adaptatively (7). Thus tumor cells continue to proliferate with low estrogen levels. This situation is defined as resistance.

30-40% of primary breast cancer patients' ER levels are very low or absent, this situation is defined as primary (full) resistance. The situation that ER (+) tumors response to endocrine therapy at the beginning, but a few times later some of them continue to proliferate defined as secondary resistance. Some tumors have ER but resistant to drug primarily from beginning of the treatment. Therefore explaining the hormonal resistance which just one mechanism in breast cancer patients is not possible (10).But these mechanisms must be clarified to select the appropriate therapy for the patient, increase the effectiveness of therapy and prevent the resistance development.

It is thought that resistances in ER (+) breast cancer is based on ER-mediated signal mechanism (1). Binding estradiol to ER causes some confirmational changes and activates receptor. Activated ER complexes regulate estrogen response elements' transcription in the promoter regions of target genes (like progesterone receptor, type 1 insuline-like growth factor receptor (IGF1R))with binding their spesific regions on DNA. Thus, estradiol can increase the expression of genes related with proliferation, inhibition of apoptosis, invasion and metastasis in ER expressing tissues. This effect is defined as ER's genomic function. Interaction between ER and growth factors defined as ER's nongenomic functions. ER provide tumor growth by epidermal growth factor receptor (EGFR)/ human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and IGF1R signal activation with nongenomic mechanisms. The signals through these receptors can activate 2 pathways: MAPK and phosphoinositide-3 kinase (PI3K) / Akt pathways (12). These kinases activate ERs by phosphorilating them.

Estrogen causes IGF signaling increase by increasing IGF1R and insuline receptor substrat (IRS)-1 expression in breast cancer cells. Tumors have IRS-1 expression, phosphorilation and MAPK phosphorilation while growing with estrogen existence. Removing estrogen decrease IRS-1 expression and MAPK activity, stop the tumor growth. But tumors can maintain their functions via nongenomic pathway in estrogen deprived medium; this model demonstrates developing resistance to aromatase inhibitors (12). In resistant tumors while ER's genomic functions are suppressed, EGFR/ HER2 and IGF1R signals activation by ER's non-genomic mechanisms provide tumor growth (13).

It is understood that adaptor proteins (p-Shc and Grb-2) increase with MAPK cascade signaling proteins in long term letrozole treatment in tumors and then tumors don't response to letrozole. These findings show that tumor cells adapt to estrogen deprivation by upregulating estrogen signaling pathway at the beginning and this become true with kinase signaling proteins activation to sustain transcription and cell proliferation. ERs significance in here is proved by combining letrozole and ER down-regulator fulvestrant. This treatment is more effective than letrozole alone treatment because of not activating kinase signaling pathway and tumor growth inhibition is maintained for an extended period (14).

Three approaches are recommended to overcome endocrine resistance according to these findings: maximal blockage of ER signaling, combining endocrine therapies with new therapies that target HER family and combination with drugs that target the downstream of signaling pathways.

• Maximum blockage of ER signal (11):

After it was recognised that functional ER pathway stil exists in the cells which developed resistance against estrogen deficiency, providing maximum ER signal blockage is aimed during new endocrine treatment methods are being developed. ER antagonist fulvestrant causes cellular lack of ER via rapidly degradating fulvestrant-ER complex. However in the course of time, despite fulvestrant treatment, tumor cells start to grow again. Development of resistance was delayed when exemestane, was given additionally to fulvestrant. Resistance formation times were compared with various combination of fulvestrant and aromatase inhibitors. Consequently, it has been understood that decreasing of ligand level and ER density is providing maximum blockage and thus, efficiant therapy and prevention of endocrine resistance may be possible.

• Co-targeting ER and HER signaling mechanisms: preventing acquired resistance (11)

In the clinical trials, HER2 monoclonal antibody trastuzumab or EGFR/ HER2 tirosine kinase inhibitors gefitinib, erlotinib or lapatinib with endocrine treatment were used for this purpose.

When a combination of anastrozole and gefitinib was compared to a single anastrozole treatment on ER (+) advanced breast cancer patients, it was found that resistance development was delayed in combination therapy. Targeting HER2 in ER (+) breast cancer may increase endocrine sensitiveness providing re-expression of silenced ERs. During treatment of ER (-)/ HER2 (+) breast cancer patients with trastuzumab, it was proved that trastuzumab can regulate both ER expression and endocrine response. It was seen that the metastatic breast cancer patients treated with anastrozole + trastuzumab live longer than anastrozole treated patients without recurrens.

The antiproliferative effect of oral tirosine kinase inhibitor lapatinib, which is also a strong inhibitor of EGFR and HER2, increases on breast cancer cells that have high levels of HER2 in the absence of estrogen. Furthermore, lapatinib can increase tamoxifen sensitivity of tamoxifen-resistant cells distinctly according to preclinical studies. Lapatinib and aromatase inhibitor combination is being tried on.

• Targeting downstream signaling:

The other intracellular pathways downstream from cell surface growth factor receptors may be responsible for endocrine resistance; therefore targeting these pathways in combination therapy strategies may be an appropriate approach. PI3K/ Akt/

mammalian target of rapamycine(mTOR) pathway is activated by several growth factors like insuline, IGF-1, fibroblast growth factor, EGF and vascular endothelial growth factor.

It was found that life extension in letrozole combination with mTOR inhibitor temsirolimus treated patients is longer than letrozole alone treated breast cancer patients (11). This can be explained by delayed resistance development in combination therapy.

There is a need for biological analysis to clarify resistance mechanism individually on each patient, because lots of different mechanisms may be responsible of resistance. Targeting pathway, which takes part in resistance, may result more successfully in treatment.

Future strategies for aromatase inhibitors (15)

Combination of aromatase inhibitors with growth factor inhibitors
After the identification of growth factor receptor pathways' effects on ER functions, it was thought that it can be useful to target these pathways with ER in treatment (12). Increasing activity of growth factor pathways during resistance development to aromatase inhibitors made researches think to use molecules which inhibit these pathways for delaying resistance development. Clinically aromatase inhibitors' combinations with tirosine kinase inhibitors or growth factor receptor antagonists were started to be tested (15).

Inhibition of other molecules, which plays a role in various steps of signal transduction pathways for the resistance development, also can be targeted in new treatment strategies. For example; farnesyl transferase inhibitors (FTI), Raf-1 kinase inhibitors, MAP/extracellular signal-regulated kinase(ERK) (MEK) inhibitors, PI3K inhibitors are new drug candidates which can target key molecules in breast cancer treatment. It was proved that FTI, MAPK inhibitors are effective in experimental breast cancer models. It is thought that if signal tranduction inhibitors (STI) are combined with aromatase inhibitors, it can be more effective in both controlling tumor growth and prevent or overcome resistance (10).

Blockage of aromatase spesifically in breast
Aromatase takes part in lots of tissues and therefore blocking enzyme in these tissues by aromatase inhibitors cause some adverse effects like osteoporosis, hot flashes, vaginal atrophy (16). To prevent these effects, blocking the enzyme only in the spesific tissue is aimed. It may be useful for spesific therapy to block transcriptions via promoter II and I.3 which mediate aromatase expression in breast cancer tissue. As a result of this notion, the factors which take role in regulating aromatase expression via promoter II in breast tissue and can be targeted for spesific therapy are began to investigated (15). Various proteins interact with promoter II/I.3 as a response to tumor originated factors like PGE_2, an important regulator of aromatase expression in breast tissue (16). It has been revealed that COX-2 inhibitors can block aromatase expression by preventing PGE_2 formation. But after detailed research about these drugs' effects on cardiovascular diseases, they can be used (15).

It may be possible to develop a new generation of aromatase inhibitors by using antisense technology based on techniques that target tissue spesific aromatase transcripts or drugs which prevent interaction between spesific aromatase promoter activating proteins and those promoters (16).

Preventing Breast Cancer
Because of the increasing risk of breast cancer in women, the researches are adamant about preventing it.

It was shown that aromatase over expression has a role in carcinogenesis. One of the hypothesis for breast cancer in women is induction of mutations by estrogen metabolites. Estrogen can be changed into catechol-estrogens and then to estrogen-quinones enzimatically by cytochrome P450 1B1. Estrogen's these metabolites may cause releasing of nucleotide-estrogen conjugates by binding DNA covalently, this process is defined as depurination. Point mutations may happen during repairing these naked segments of DNA, this also contributes carcinogenic process. Reactive oxygen radicals may ocur during redox cycle that catechol-estrogens change into quinones and these may also result in DNA damage and depurination. To prevent cancer, these factors must be targeted. Therefore aromatase inhibitors, which decrease both aromatase expression and estrogen synthesis, may be optimal agents to prevent breast cancer. Clinical trials are going on for this purpose (15).

In addition, one of the strategies about breast cancer therapy is researching these drugs' efficacy with ER independent mechanisms on ER (-) tumors. Because in the studies it has been found that ER (+) tumors are more sensitive than the tumors that receptor status is not known (3).

Discussion and conclusion

Targeting the aromatase enzyme therapeutically in breast cancer therapy was first thought about in 1960s. Aminogluthetimide was the first aromatase inhibitor which was tried for this purpose. The first generation aromatase inhibitor aminoglutethimide was as effective as tamoxifen in breast cancer therapy, but its side effects limited its widespread use. Tamoxifen was presented in the 1970s and became the gold standard for breast cancer's hormonal therapy. Second generation aromatase inhibitors were tried in Europe in the 1980s and they were also found as effective as tamoxifen. In 1990s, the third generation aromatase inhibitors were developed in the U.S. for treating postmenopausal breast cancer and proved their superiority to tamoxifen. These new inhibitors suppress estrogen production in extraovarian tissues and in the breast cancer tissue (3).

Blocking effectively the estrogenic activity, reduces the recurrence risk and prolongs disease-free life in postmenopausalwomen with

breast cancer (3). According to these findings, American Society of Clinical Oncology (ASCO) made a change in its guide for early stage postmenopausal breast cancer therapy.The society recommended that after the surgery for 5 years the adjuvant therapy, should include an aromatase inhibitor to reduce the recurrence risk of cancer (17,18). But as a result of aromatase existing in many other tissues, inhibiting all of them with aromatase inhibitors may cause some side effects like osteoporosis, hot flashes while inhibiting the growing of tumor tissue in breast. For this, it is recommended to use biphosphonates to prevent the decrease in bone mineral density and bone loss,especially for postmenopausal women who are using aromatase inhibitors. As a result, today aromatase inhibitors are the most effective endocrine therapy for ER-positive postmenopausal breast cancer (3).

References

1. Falandry C, Canney PA, Freyer G ve Dirix LY. Role of combination therapy with aromatase and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2009; 20(4): 615–620. (PMID: 19254941)
2. Foxa EM, Andradeb J ve Shupnik MA. Novel actions of estrogen to promote proliferation: Integration of cytoplasmic and nuclear pathways. Steroids. 2009; 74: 622-627. (PMID: 18996136)
3. Bulun SE, Chen D, Lu M, Zhao H, Cheng Y, Demura M, Yilmaz B, Martin R, Utsunomiya H, Thung S, Su E, Marsh E, Hakim A, Yin P, Ishikawa H, Amin S, Imir G, Gurates B, Attar E, Reierstad S, Innes J, Lin Z. Aromatase excess in cancers of breast, endometrium and ovary. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 106(1-5): 81–96. (PMID: 17590327)
4. Jelovac D, Macedo L, Goloubeva OG, Handratta V ve Brodie AM. Additive antitumor effect of aromatase inhibitor letrozole and antiestrogen fulvestrant in a postmenopausal breast cancer model. Cancer Res. 2005; 65(12): 5439-5444. (PMID: 15958593)
5. Bulun SE, Noble LS, Takayama K, Michael MD, Agarwal V, Fisher C, Zhao Y, Hinshelwood MM, Ito Y, Simpson ER. Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression. J Steroid Biochem Mol Biol. 1997; 61(3-6): 133-139. (PMID: 9365182)
6. Long BJ, Jelovac D, Thiantanawat A ve Brodie AM. The effect of second-line antiestrogen therapy on breast tumor growth after first-line treatment with the aromatase inhibitor letrozole: Long-term studies using the intratumoral aromatase postmenopausal breast cancer model. Clin Cancer Res. 2002; 8: 2378-2388. (PMID: 12114443)
7. Dodwella D, Wardley A ve Johnston S. Postmenopausal advanced breast cancer: Options for therapy after tamoxifen and aromatase inhibitors. Breast. 2006; 15: 584-594. (PMID: 16504510)
8. Lu Q, Liu Y, Long BJ, Grigoryev D, Gimbel M ve Brodie A. The effect of combining aromatase inhibitors with antiestrogens on tumor growth in a nude mouse model for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1999; 57: 183–192. (PMID: 10598045)
9. Bundred NJ ve Barnes NLP. Potential use of COX-2–aromatase inhibitor combinations in breast cancer. Br J Cancer. 2005; 93 Suppl 1: S10-15. (PMID: 16100520)
10. Johnston SR, Head J, Pancholi S, Detre S, Martin LA, Smith IE ve Dowsett M. Integration of signal transduction inhibitors with endocrine therapy: An approach to overcoming hormone resistance in breast cancer. Clin Cancer Res. 2003; 9: 524-532. (PMID: 12538510)
11. Johnston SR. Integration of endocrine therapy with targeted agents. Breast Cancer Res. 2008; 10 Suppl 1: 20-25. (PMID: 19128434)
12. Fagan DH ve Yee D. Crosstalk Between IGF1R and Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2008; 13: 423–429. (PMID: 19003523)
13. Massarweh S, Osborne CK, Creighton CJ, Qin L, Tsimelzon A, Huang S, Weiss H, Rimawi M, Schiff R. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. Cancer Res. 2008; 68: 826. (PMID: 18245484)
14. Brodie A, Jelovac D, Macedo L, Sabnis G, Tilghman S ve Goloubeva O. Therapeutic observations in MCF-7 aromatase xenografts. Clin Cancer Res, 2005; 11: 884-888. (PMID: 15701882)
15. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK ve Brodie A. History of aromatase: saga of an important biologic mediator and therapeutic target. Endocr Rev. 2009; 30(4): 343-375. (PMID: 19389994)
16. Dunbier AK, Hong Y, Masri S, Brown KA, Sabnis GJ ve Palomares MR. Progress in aromatase research and identification of key future directions. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;118(4-5): 311-315. (PMID: 19778609)
17. Travmergen EN, Levi R, Kamar A ve Travmergen E. Aromataz İnhibitörlerinin Yeni Bir Tedavi Seçeneği Olarak Ovülasyon İndüksiyonunda Kullanılması. Türk Fertilite Dergisi. 2003; 11(1): 21-26.
18. Untch M ve Jackisch C. Exemestane in early breast cancer: a review. Ther Clin Risk Manag. 2008; 4(6): 1295–1304. (PMID: 19337436)

İletişim

Hande Karahan
E-Posta : ecz.handekarahan@hotmail.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

REVIEW/DERLEME

THE COMPLETE DECONGESTIVE THERAPY IN LYMPHEDEMA MANAGEMENT DEVELOPING IN RELATION WITH MASTECTOMY

Gülengün Türk[1], Leyla Khorshid[2]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Esasları, Aydın, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, Hemşirelik Esasları, İzmir, Türkiye

MASTEKTOMİYE BAĞLI GELİŞEN LENFÖDEM YÖNETİMİNDE KOMBİNE EDİLMİŞ DEKONJESTİF TEDAVİ

ÖZET

Lenfödem; önleme, erken saptama ve yönetim için multidispliner yaklaşımlar gerektiren, maliyeti yüksek, zaman alıcı ve karmaşık bir klinik problemdir. Kontrol edilmezse çok sayıda komplikasyonla sonuçlanabilir ve hastaların hem fiziksel hem de psikolojik sağlığı üzerinde zarar verici etkileri olabilir. Lenfödem yönetiminin temel amacı volümün azalması ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Günümüzde lenfödem yönetiminde kullanılan etkili tedavi yöntemlerinden biri kombine edilmiş dekonjestif tedavidir. Bu tedavi, manuel lenfatik drenaj, kompresyon, egzersiz ve cilt bakımı uygulamalarından oluşmaktadır. Literatürde kombine edilmiş dekonjestif tedavinin lenfödem yönetiminde etkili olduğu belirtilmektedir.

Anahtar sözcükler: mastektomi, lenfödem, kombine edilmiş dekonjestif tedavi

ABSTRACT

Lymphedema, which requries a multidisciplinary approach for prevention, early detection and management is a time wasting, high cost and complex clinical problem. It may lead to numerous complications and may have damaging effects on both the physical and psychological health of the patients. The main objective of lymphedema management is reduction in swelling and improvement in the patient's quality of life. The complete decongestive therapy is one of the most effective therapies used to treat lymphedema today. This therapy consists of manuel lymphatic drainage, compression, exercise and skin care. İt is indicated that the complete decongestive therapy is effective in lymphedema mangement.

Keywords: mastectomy, lymphedema, complete decongestive therapy

Lymphedema, developed after mastectomy, which is characterized by edema in the arm and in close parts of the body close to the arm which could be caused by cosmetic deformity, physical disorder, loss of function, cellulitis, lymphangitis, and sometimes lymphangiosarcoma is a chronical, progressive, multifactorial process (1,2,3,4,5).

It should be stated that incidence of lymphedema is between 6-30%. It is estimated that in America between 120 thousand and 600 thousand patients have suffered from some complications associated with breast cancer (2,6,7,8,9). Because of chemotherapy and advanced radiotherapy, patients with breast cancer longer, so lymphedema has become a chronicle problem. The American Cancer Assosiation is estimate that 10-15% of patients with breast cancer could be diagnosed with lymphedema in their life. An examination of seven grate studies in 1998 has reported an incidence between 6-30% (10). In a study it was found that lymphedema has been developed in 24.9% of 450 patients with breast cancer (5).

Effects of lymphedema on patient

Lymphedema can be damaging both physically and emotionally (11,12). There is swelling and tightness in the affected arm. In a study, the patients with breast cancer were have been followed for12 months, and it was found that the amount of lymphedema was increased more than 10% in 52% of patients.Also the mean amount of lymphedema increased 84 ml (13). Swelling in the arm been the cause of disproportion in dimensions of one part of the body (13). Minimal swelling in the surgery side as well as damage in the arm can be begin to become an stable damage (6). In an implemented study, Paskett stated that daily routine activities have been reduced in 48% of women with breast cancer (14).

At the same time, patients complained about reduced flexibility, fatigue, weakness, hopelesness, pain, sense of pain, heaviness, or infection. (11,15,16). In the edematous arm, collection of colloid which is rich in protein, provides an excellent environment for bacterial growth. Lymphatic dysfunction, increases the risk for infection by local immune response (6).

Gönderilme Tarihi: 12 Ağustos 2010 • **Revizyon Tarihi:** 11 Ekim 2010 • **Kabul Tarihi:** 12 Ekim 2010

Lymphedema if is not controlled, can result in a lot of complications. The most problematic complications, an increase in repeated infections rate, reduced local immunity in the affected area, serious restraint in mobility which causes to difficulty in daily activities, serious social and emotional problems and changes in the skin (10,17).

The onset of lymphedema can be associated with serious psychological conseuences, as patients are adjusting to their cancer diagnose. Lymphedema can create impairment in self-esteem and body image, and also limits their desire to be involved in their society (18). Patients with breast cancer who have lymphedema experienced significant psychological stress (1,6,19). Carter stated that some patients with breast cancer who have lymphedema have been experienced anxiety, depression and deterioration in their social relationships (20).

Lymphedema as well effects the quality of life adversely of patients with breast cancer (6,18,21). In a study, it was found that patients are confused and angry, and their self-esteem is reduced when lymphedema is present. In the same study, the quality of life was found to be lower in patients who had, emotional problems, and reductioning in motion and mobility. (22). Also, in a study by Mak et. al. it was determined that the quality of life of patients who have lymphedema is significantly lower than the comparitive control group (23).

The complete decongestive therapy in the management of lymphedema

Lymphedema is a high-cost, time consuming, complicated clinical problem which requires a multidisciplinary approach, in order to prevent, detect and managet (22). Therefore, preventing lymphedema and risk classification are very important matters (2). Reduction of the volume of fluid is the main aim in the management of lymphedema and may contribute to improving the life quality (13).

The aim in managing lymphedema is to prevent the progression of disease and complications, reducing swelling in the arm, relieving the symptoms, preventing infections, improving movement and the ability to performing the daily activities of the person, resulting in a person's well being physically well as psychologically (10,11,24).

Existing management of lymphedema has been based on Complete Decongestive Therapy (CDT) identified by M. Földi in 1989 (13,25). Some common rehabilitative interventions are used in therapy. Therapy program consists of a combination of manual lymphatic drainage, compression, exercise and skin care (10,13,15,19,26,27,28,29). This therapy program is a multidisciplinary approach including patient, physicians, physiotherapist, occupational therapist, and in some cases a psychologist (15). The Complete Decongestive Therapy is accepted as the most effective therapy in lymphedema management, according to American Cancer Association, National Lymphedema Network and experts in this area (10,11,30).

In a study, it was found that 75% of women who have lymphedema with breast cancer receive a compression garment, 46.9% receive mechanical compressive therapy, 26% receive wrapped with a bandage which is wrapped , and 22% physical therapy (14).

Vignes et al, in a study with breast cancer were stated that the mean volume of lymphatic fluid was 936 ml, before combined decongestive therapy, and the mean volume of lymphatic fluid was 335 ml, after combined decongestive therapy (31).

Impressive results have been reported in large patients groups ranging from mild to severe lymphedema which received intensive combined decongestive therapy for two-three weeks (10). Patients who received some or all of the components of complete decongestive therapy, were shown to have significant reduction in the swelling of the arm after one year from the time of therapy. Koul et al. in their study stated that there was a 47% absolute reduction in lymphedema volume (10). In a study aimed to determine the effect of certain factors in lymphedema, the volume during complete decongestive therapy, of 537 patients which they followed for 12 months, a decrease was determined in the mean lymphedema volume after intense decongestive therapy (13).

In another study, researchers evaluated the lymphedema between the second and fourth weeks of complete decongestive therapy, and determined a 1.5 cm reduction in the arm circumference and 138 cm. decrese in lymphedema volume (22).

Persons who have decrease such as heart comdition, renal disease are not a good candidate fort this therapy, because they can not tolerate activated excessive fluid. Other condition complications are active cellulitis and deep venous thrombosis (11).

The components of complete decongestive therapy

Manual lymphatic drainage

Manuel lymphatic drainage therapeutic technique is used for reducing edema and symptoms related with edema by accelerating lymphatic drainage (10,32). The aim of massage along the extremity is to provide fluid drainage (24). It is administered by a trained therapist (26). This trained therapist can be a physician, nurse, physiotherapist who is educated in lymphedema therapy (24). Manuel lymphatic drainage, consists of hand motions by the therapist on the skin and subcutaneous tissue of patient. Applied pressure is very soft. For suiting the lymphatic pulse beat, applied motions are slow. Every maneuver is applied from distal to proximale.

Manuel lymphatic drainage stimulates the internal contraction of lymphatic channels. If interstitial space concentration of protein is reduced, it provides drainage of obstructed lymph fluid from local lymph nodes (33). In a randomized controlled study, Williams et al. found that manuel lymphatic drainage significantly reduced the blood volume and skin thickness. In the same study, the quality of life and emotional functions were also increased by using this technique (30).

Drainage time and application frequency changes according to lymphedema volume. Each extremity requires a 45 minute-period. Manuel lymphatic drainage, ideally, is a very superficial massage limited with finger and hand pressures around 30-45 mm Hg. It is a protective therapeutic precaution. The therapeutic aims of this therapy are to increase lymphatic drainage, decrease lymphedema, and avoid repetition of edema and decreasing tissue fibrosis. Acute cellulite, bacterial infection of body/extremity without control are the situations in which the existence of an arm infection because of arterial and venous closing and using renal dysfunction manual lymphatic drainage are contraindicated (33).

Compression therapy: Compression therapy increases tissue pressure, improves venous and lymphatic recycling, and provides blood flow into the initial lymph vessels. Pressure to the area on the lymph ducts, activates the muscles below lymph ducts by creating a soft and natural pumping mechanism. Compression, at the same time, provides a pressure contrary to muscle pressure and breaks the protein depressed in fibrotic arm and leg tissues (11, 33).

Compression therapy includes compression bandaging, compression dressing, static graduated compression tools and pneumatic compression tools (16, 33).

Compression bandaging: Compression is applied with short-stretch bandages. Short-stretch, inelastic bandages have high working pressure and principally use runner strength for muscular system (33). Compression bandaging is applied from distal to proximal after massage in order to make the fluid flow continue through new ways and avoids the fluid recycling to the edematous area (11, 15, 24).

Bandages, according to their features, are applied by trained lymphedema therapists. When the compression bandages are correctly applied, they help decrease swelling and pain. There are bandages in different sizes and they provide pressure at most to 50 mmHg from 20 to 30 mmHg (22).

Compression dressing: Compression dressing is necessary in order to reduce the increased risk of edema and compensate for the elastic inability of the skin after the decrease of volume. Compression dressing can be used instead of bandages in soft edema. Compression dressing,

- increases lymphatic flow and decreases the accumulated protein,
- increases venous return,
- shapes suitability and decreases the sizes of the arm,
- continues the skin wholeness, and
- protects the arm from probable traumas.

The success of compression bandaging and compression dressing depends on patient compliance and coordination (15, 33).

Static, graduated compression tools: Most patients are not suited for compression bandaging due to obese body shape, pain related to degenerative joint diseases, neuromuscular inability, chronic back pain or inefficiency in bandaging technique. Thus, static graduated compression tools are used for patients where compression bandaging is not indicated. These tools include sponge, plaster and collar. The effectiveness of these tools was not proved in controlled studies (33).

Pneumatic compression tools: Pneumatic compression tools are sometimes called pumps. They are used to treat acute and chronic lymphedema in order to activate extra lymph liquid in affected area. The usage of pneumatic compression tools is contraindicated in acute deep vein thrombosis and inflammatory edema. Those tools, in various sizes, are complicated and expensive. Generally, those tools work by applying regular pressure or various-degree pressure to an extremity. Available pressure changes between 0 and 300 mmHg. Therapeutic rate depends on diagnosis, but it is usually between 30-60 mmHg.The Total therapy period can be between 30 minutes and 6-8 hours depending on diagnosis, patient's situation and tools used. (33). Pneumatic compression tools have not determined guidelines related to optimum pumping pressures, length or frequency of session and necessities of therapy (24).

Exercise: Exercise is an important part of complex decongestive therapy for lymphedema management. Therapeutic exercise helps lymph flow and increases the reabsorption of proteins (22, 26). Exercise increases the physical function of the arm locally and systemically by stimulating the inner contractility of the lymph muscles (33). The primary role of the lymphatic system during exercise is to help the regulation of tissue volume and to create pressure by carrying liquid and plasma proteins emanated through interstitial interval from the tissue to the cardiovascular system (19).

It was determined that a six-week exercise and weight training program did not increase the risk of lymphedema developing or lymphedema symptoms in a randomized controlled study carried out (22).

In the study that Hayes et. al carried out (2008), it was determined that exercise did not aggravate the secondary lymphedema for women post breast cancer (34).

In the study Türk and Atalay carried out for mastectomy patients (2007), it was determined that, in the early post-operation period, the difference of the arm diameter of the experiment group of patients who exercised was inssignifican in comparison with that of patients in the control group who did not exercise (35).

In a meta-analysis study carried out by McNeely et. al., it was determined that exercise was effective in increasing the physical function and quality of life of breast cancer patients (36).

Exercise is therapeutically used in some ways in order to affect lymphatic physiology and make the lymphedema volume decrease. Therapeutic exercises are divided into 4 main categories. Those are healing, aerobic healing, focal (special to related point) strength and training, and range of motion exercises. Ideally, each of those approaches must be skillfully included in an extensive program for maximum benefit (26,33).

Healing exercises include a group of very specific physical activities arranged in an order to increase the rhythmic and serial muscle contractions in the related area in the context of lymphedema therapy. Healing exercises are always applied by some external compressions (often armbands and bandages) to the arm. Healing exercises repeatedly apply pressure to lymph vessels by rhythmic contraction and muscle relaxation. This situation creates proper muscle contraction in lymph vessel walls. Also, when the external compression was sufficient, it was determined that an internal pumping mechanism increased the lymph flow through the arm (33).

Aerobic healing exercises activates the lymph vessels by a different mechanism. It develops cardiovascular health and increases venous and lymphatic return by the increased muscle contraction's effect on lymph vessels. It increases produced negative pressure lymph absorption by strongly pumping the proximal vessels. Not utilizing the aerobic exercises increases the risk of lymphedema by decreasing lymphatic drainage. External compression must be applied during aerobic activity in order to optimize those benefits (11, 15, 33).

Soft resistance strength training can be strengthening for the functional capacity of muscles. Gradually, it helps increase muscle strength and tones the muscle. Resistance training must be slowly proceeded by increasing the range of motion of the muscles (11, 15, 33).

Range of motion exercises must be applied to all joints in the area affected by lymphedema and proximal. Flexibility activities can decrease fibrosis, normalize biomechanics, develop posture, and increase the lymph flow. Range of motion exercises help to minimize the retention of soft tissue and decrease scarring that can avoid the lymph flow (11, 15, 33).

Although a large number of studies explain that exercise provides an important decrease in arm edema, nobody has developed specific exercise programs. The benefit of exercise is related to compression. Accordingly, effective exercise programs have not been systematically developed yet (33). Many motions will stimulate the lymphatic flow and avoid excessive liquid aggregation (11, 37). Specific post-operative exercises must be recommended to patients to aid with the lymphatic circulation and to develop arm and shoulder motion. Once the wound is healed, gradual exercise programs must be safely encouraged in the form of powerful upper body exercises to encourage strengthening and an aerobics program (37).

Skin Care: The aim of skin care is to minimize the dermal colonization of bacteria and fungi, to remove the bacterial and fungal extension of chaps, to increase fluid intake in order to control the dryness, and to remove the chaps. Daily cleaning with oil-based mineral soaps removes the skin rash and bacteria from the environment while moisturizing the skin (33, 38). The skin must be cleaned with a nonabrasive soap. Low pH moisturizers must be used in order to maintain a healthy skin environment. It is important to keep the nails trimmed, but not to cut the cuticles. Manicures and pedicures are not recommended to the surgery side which could be affected by lymphedema because the unsuitable technique and improperly sterilized equipment can cause infection. The skin must be kept safe from traumas (15, 24, 28, 38).

The lymphedema patients must be informed about trying to avoid infection. Even a minor scrape on the skin can cause infection. It is necessary to keep away from situations that can damage the skin such as infection and not to have blood drawn from the affected arm. Extreme temperatures such as those found in heating pads or ice packs, pressure cuffs from taking blood pressure, tight dresses or wearing heavy jewelery on the surgery side arm(s) must be avoided (8, 15, 27, 29).

Result

Lymphedema is a complication arising frome surgical treatment of breast cancer. Successful therapy forlymphedema requires early diagnosis and an approach of combined modality therapies. Nowadays, complete decongestive therapy is accepted as a standard care. This therapy which is effective in lymphedema management is a multidisciplinary approach requiring the input of of a physician, nurse, physiotherapist, occupational therapist and sometimes psychologist. It has been shown that complete decongestive therapy consisting of manual lymphatic drainage, compression, exercise and skin care is the most effective treatment in managing lymphedema in the majority of patients.

References

1. Schmitz KH, Troxel AB, Cheville A, Grant L, Bryan CJ, Gross CR, Lytle LA, Ahmed RL. Physical activity and lymphedema (the PAL trial): assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. Contemporary Clinical Trials 2009;30:233-245. (PMID: 19171204)
2. Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Wieand S, Vogel VG, Johnson RR. Breast cancer –related lymphedema- what are the significant predictors and how they affect thr severity of lymphedema? The Breast Journal 2006;12:536-543. (PMID:17238983)
3. Özaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. The American Journal of Surgery 2004;187:69-72. (PMID: 14706589)
4. Purushotham AD, Britton TMB, Klevesath MB, Chou P, Agbaje OF, Duffy SW. Lymph node status and breast cancer- related lymphedema. Annanls of Surgery 2007; 246:42-45.
5. Park JH, Lee WH, Chung HS. Indicence and risk factors of breast cancer lymphedema. Journal of Clinical Nursing 2008; 17:1450-1459. (PMID: 18482142)
6. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node disection for breast cancer. Surgical Oncology 2006;15:153-165. (PMID: 17187979)
7. Vignes S, Arrault Mi Dupy A. Factor associated with increased breast cancer-related lymphedema volüme. Acta Oncologica 2007; 46:1138-1142. (PMID:17851861)
8. Stuart K, Brennan M, French J, Houssami N, Boyages J. Life after breast cancer. Australian Family Phycisian 2006; 35(4):219-224. (PMID: 16642238)
9. Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymhedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer 2001; 92:1368-1377. (PMID: 11745212)
10. Koul R, Dufan T, Russell C, Guenther W, Nugent Z, Sun X, Cooke AL. Efficacy of complete decongestive therapy and manuel lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer, International Journal of Radiation Oncology Biology. Physics 2007; 67:841-846. (PMID:17175115)
11. Damsky D, Doll C. Caring for a patient with lymphedema. Nursing 2006; June:49-51.
12. Fu MR, Rosedale M. Breast cancer survivors' experiences of lymphedema-related symptoms, Journal of Pain and Symptom Management 2009; 38:849-859. (PMID: 19819668)
13. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Long –term management of breast cancer- related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. Breast Cancer Research and Treatment 2007; 101:285-290. (PMID: 16826318)
14. Paskett ED, Stark N. Lymphedema konowledge, treatment, and impact among breasts cancer survivors. The Breast Journal 2000;6:373-378. (PMID:11348395)
15. Horning KM, Guhde J. Lymphedema: an under- treated problem. Medsurg Nursing 2007; 16: 221-227. (PMID: 17907694)
16. Morrel RM, Halyard MY, Schild SE, Ali MS, Gundersan LL, Pockaj BA. Breast cancer-related lymphedema. Mayo Clinic Precedings 2005; 80:1480-1484. (PMID: 16295027)
17. Bani HA, Fasching PA, Looks MM, Rauh C, Willner M, Eder İ, Loehberg C, Schrauder M, Beckmann MW, Bani MR. Lymphedema in breast cancer survivors: assessment and information provision in a specialized breast unit. Patient Education and Counseling 2007; 66:311-318.
18. Fu MR, Ridner SH, Armer J. Post-breast cancer lymphedema:Part 1. American Journal of Nursing 2009;109:48-54. (PMID: 19546644)
19. Lane K, Worsley D, McKenzie D. Exercise and the lymphatic system-implications for breast cancer survivors. Sports Medicine 2005; 35: 461-471. (PMID: 15974632)
20. Carter BJ. Women's experience of lymphedema. Oncology Nursing Forum 1997;24:875–82. (PMID: 9201739)
21. Mitchell K, Gleeson PB, DiCecco SS. Assessing quality of life for females with upper extremity lymphedema. Journal of Women's Health Physical Therapy 2008; 32:7-13.
22. Meneses KD, McNees MP. Upper extremity lymphedema after treatment cancer: a review a literature. Ostomy Wound Management 2007; 53(5). (PMID:17551172)
23. Mak SS, Mo KF, Suen JJ, Chan SL, Ma WL, Yeo W. Lymphedema and quality of life in Chinese women after treatment for breast cancer. European Journal of Oncology Nursing 2009; 13:110-115. (PMID: 19246241)
24. Gary DE. Lymphedema diagnosis and management. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 2007; 19:72-78. (PMID:17300532)
25. Warren AG, Brorson H, Broud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review, Annals of Plastic Surgery 2007; 59:464-472. (PMID: 17901744)
26. Ambroza C, Geigle PR. Aquatic exercise as a management tool for breast cancer-related lymphedema. Topics in Geriatric Rehabilitation 2010; 26:120-127.
27. Fu MR, Ridner SH, Armer J. Post-breast cancer lymphedema:Part 2. American Journal of Nursing 2009;109:34-41. (PMID: 19641404)
28. Schmitz KH. Balancing lymphedema risk: exercise versus deconditioning for breast cancer survivors. Exercise and Sport Sciences Reviews 2010; 38:17-24. (PMID: 20016295)
29. Holcomb SS. Identification and treatment of different types of lymphedema. Advances in Skin & Wound Care 2006; 19:103-108. (PMID:16557058)
30. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manuel lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphedema. European Journal of Cancer Care 2002; 11:254-261. (PMID:12492462)
31. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Factors influencing breast cancer-related lymphedema volume after intensive decongestive physiotherapy. Support Care Cancer 2010; 22. (PMID: 20495983)
32. Sieggreen MY, Kline RA. Current concepts in lymphedema management. Advances in Skin & Wound Care 2004; 17:174-180. (PMID: 15360026)
33. Cheville AL, McGarvey CL, Pertek JA, Russo SA, Taylor ME, Thiadens SRJ. Lymphedema management. Seminars in Radiation Oncology 2003; 13:290-301. (PMID:12903017)
34. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema:safety, potential benefits, and research issues. Official Journal of the American College of Sports Medicine 2009; 483-489. (PMID: 19204604)
35. Turk G, Atalay M. The effect of the exercises on prevention of arm edema after the mastectomy. The Journal of Breast Health 2007; 3(3):143-149.
36. McNeely ML, Campell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis, Canadian Medical Association Journal 2006; 175:34-41. (PMID: 16818906)
37. Kirshbaum M. Promoting physical exercise in breast cancer care. Nursing Standard 2005; 19:41-48. (PMID:15997896)
38. National Lymphedema Network. NLN position paper: Lymphedema risk reduction practices. Retrieved May 15, 2008, from http://www.lymphnet.org/pdfDocs/nlnriskreduction. pdf

İletişim

Gülengün Türk
Tel : 0 (256) 2138866
Faks : 0 (256) 2124219
E-Posta : gulengun_turk@yahoo.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

RESEARCH ARTICLE/ARAŞTIRMA YAZISI

HEMŞİRELİK ÖĞRENCİLERİNİN KENDİ KENDİNE MEME MUAYENESİ (KKMM) İLE İLGİLİ BİLGİ DURUMLARINA EĞİTİMİN ETKİSİ

Arzu Erkoç[2], Fadime Oran[2], Hatice Yorulmaz[1]

[1]Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye
[2]Haliç Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

THE EFFECT OF TRAINING ON NURSING STUDENTS' KNOWLEDGE ABOUT THE BREAST SELF-EXAMINATION (BSE)

ABSTRACT

Purpose: This research was designed to determine nursing students' level of knowledge about BSE and the effect of BSE training on it.

Patients and Methods:77 students (from 1st and 4th classes) voluntarily participated in this research. The data were collected from students before BSE training and a month after training. In analyze of data descriptive statistics and dependent t-test was used.

Results: 67.5% of individuals\' (n: 52) were 1st grade students and 32.5% (n: 25) were 4th grade. It was determined that 80.8% of the 1st grade students had never done BSE. 85.7% (n: 36) of them didn't have information about BSE and 14.3% (n: 6) of them didn't attach importance to it before BSE training. It was also determined that 12% (n: 3) of 4th years students had never, and 48% (n: 12) of them had once a month, and 40% (n: 10) of them had sometimes done BSE. After BSE training, it was observed that 53.8% (n: 28) of 1st grade students and 16% (n: 4) of 4th grade students had never done BSE. After BSE training, the knowledge level about BSE had increased significantly in all students (p<0.01). In the post-training evaluation there was %57, 2 increase in students' rate of knowing BSE and 19.5% increase in their rate of application.

Conclusion: It was seen that BSE training increased students' knowledge level and caused positive changes in students' behaviors on health education. BSE trainings which are planned except school curriculum can create more awareness about the subject for nursing students.

Keywords: breast self-examination, training, student

ÖZET

Amaç: Araştırma hemşirelik öğrencilerinin KKMM ile ilgili bilgi düzeylerinin saptanması ve yapılan KKMM eğitiminin bilgi durumlarına etkisinin incelenmesi amacıyla planlandı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 77 (1. ve 4. sınıf) öğrenci gönüllü olarak katıldı. KKMM eğitiminden önce ve eğitimden bir ay sonra veri toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler ve bağımlı t-testi kullanıldı.

Bulgular: Bireylerin %67.5'i (n:52) 1. sınıf, %32.5'i (n:25) 4. sınıf öğrencisiydi. 1. sınıf öğrencilerinin %80.8'inin eğitim öncesinde KKMM hiç yapmadığı ve bu öğrencilerin %85.7'sinin (n:36) KKMM'ni bilmediği için, %14.3'ünün (n:6) ise önemsemediği için yapmadıkları saptandı. Eğitim öncesinde 4. sınıf öğrencilerinin %12'sinin (n:3) KKMM hiç yapmadığı, %48'inin (n:12) ayda bir defa, %40'ının (n:10) bazen yaptığı tespit edildi. Eğitim sonrası 1. sınıf öğrencilerinin %53,8'inin (n:28) hiç yapmadığını, 4. sınıf öğrencilerinin ise %16'sının (n:4) hiç yapmadığı saptandı. 1. ve 4. sınıf öğrencilerinin KKMM eğitimi sonrasında bilgi düzeylerinin anlamlı ölçüde arttığı (p<0.01l), öğrencilerin eğitim sonrası değerlendirmede eğitim öncesine göre KKMM bilme oranının %57.2 uygulama oranının ise %19.5 oranında arttığı belirlendi.

Sonuç: KKMM eğitiminin öğrencilerin bilgi düzeylerinde artışa ve sağlık davranışlarında olumlu değişimlere katkı sağladığı görüldü. Okul müfredatı dışında planlanan KKMM eğitimleri, hemşirelik öğrencilerinde konu ile ilgili daha fazla farkındalık yaratabilir.

Anahtar sözcükler: kendi kendine meme muayenesi, eğitim, öğrenci

Giriş

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansının (IARC) 2002 yılı tahminlerine göre meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Türkiye'de, kadınlardaki ölüm nedenleri sıralamasında meme kanseri %2.1 ile sekizinci, %24.1'lik oranla kadınlarda en sık rastlanan kanser türleri arasında ilk sıradadır. İnsidansı 100,000 kadında 244 ve prevelansı 1000 kadında 3 tür (1). Meme kanseri riskini artıran birçok faktör vardır. Belirgin meme hastalığı, ailesel yatkınlık, genetik farklılıklar, geç yaşta gebelik, over aktivitesi, yaş, diyet özellikleri ve endokrin etkenler meme kanserine yakalanmada önemli rol oynamaktadır. Bir kadının yaşamı boyu meme kanserine yakalanma olasılığının 1/10 olduğu belirtilmektedir (2,3,4,5,6,7,8). Bu nedenle, kanserin tedavisini kolaylaştırmak yaşam süresini uzatmak için erken tanı son derece önemlidir (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11). Meme kanserinin erken tanısında; tarama programı kapsamında yer alan meme muayenesi için hekime gitme, mamografi çektirme ve kendi kendine meme muayenesi

Gönderilme Tarihi: 19 Ekim 2010 • **Revizyon Tarihi:** 08 Ocak 201 • **Kabul Tarihi:** 09 Ocak 2011

(KKMM) önemli bir yere sahiptir. Kadınlara klinik meme muayenesi, mamografi ve KKMM'nin ne denli önemli olduğunun anlatılması, kadınların rutin klinik meme muayenesi yaptırmasını, mamografı çektirmesini ve KKMM sonucu tespit ettiği herhangi bir değişimde zaman kaybetmeden sağlık kurumuna gitmesini sağlayacaktır (7). Kadınlar çoğunlukla memelerindeki bir lezyonu ya da kitleyi kendileri saptadıktan sonra hekime başvurmaktadırlar. Bu nedenle KKMM yapma erken tanı için araç-gereç ve maddi olanak gerektirmeyen, kolay, zararsız, kadının mahremiyetinin korunduğu, evinde tek başına rahatlıkla uygulayabileceği ve meme kanserinden ölüm oranını azaltmakta önemli olduğu düşünülen bir yöntemdir (5,6,9). Amerikan Kanser Derneği (AKD)'nin KKMM ile ilgili olarak geliştirmiş olduğu rehbere göre, 20 yaş üzerindeki bütün kadınların her ay mensturasyon bitiminden 5-7 gün sonra, menopozda olanların ise her ayın belirli bir gününde KKMM yapması gerekmektedir (6,7,8). KKMM, kişinin kendi meme yapısını iyi tanımasına ve bir önceki aya göre meme dokusunda bir değişiklik olup olmadığını anlamasına yardımcı olabilir (6,10). Meme kanserinin erken tanısında çok önemli bir yeri olan KKMM'nin ülkemiz kadınları tarafından pek tanınmadığı ve yeterince kullanılmadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (3,4,6,7). KKMM'nin uygulanmasında öğretim esastır. Bu konuda uzman kişiler tarafından kadınlara KKMM, sıklığı ve zamanının öğretilmesi gerekmektedir (6). Erken yaşlarda konu ile ilgili verilecek eğitimler ülkemizdeki kadınların bu konuya dikkatlerini çekip bilinçlenmelerini sağlayacaktır.

Bu çalışmada bir vakıf üniversitesinin Hemşirelik Yüksekokulu'nda okuyan 1. ve 4. sınıf öğrencilerinin KKMM ile ilgili bilgi düzeylerini saptamak ve KKMM ile ilgili bilgi durumlarına eğitimin etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu araştırma bir vakıf üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu'ndan izin alınarak 1. ve 4. sınıfta öğrenim gören, gönüllü 77 öğrenci ile tanımlayıcı olarak yapıldı. Veriler sosyo-demografik özellikleri içeren tanıtıcı form ve öğrencilerin KKMM hakkında bilgi düzeylerini ölçmeye yarayan form (Ek-1) kullanılarak toplandı. Bilgi Formu konuyla ilgili literatür kaynaklar taranarak hazırlandı (2,6,7). Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak öğrencinin henüz KKMM uygulamasını dersler dahilinde görmemiş olan birinci sınıfta ve dersler dahilinde bu eğitimi almış son sınıfta olma durumu oluşturmuştur. Araştırmada öğrencilerin KKMM konusundaki bilgi düzeylerini belirlemek amacıyla hazırlanan 27 sorunun değerlendirilmesinde; her doğru seçeneğe "1 puan", yanlış seçeneğe "0 puan", bilmiyorum seçeneğine puan verilmedi. Öğrencilere KKMM ile ilgili olarak demonstrasyon yöntemi ve power point sunumu kullanılarak üç saat süren uygulamalı eğitim verildi. Eğitim verildikten bir ay sonra öğrencilerin bilgi formlarını yeniden cevaplandırmaları istendi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik ve eğitim öncesi ve sonrası bilgi formundan alınan puanları karşılaştırmak amacıyla bağımlı t-testi kullanıldı.

Tablo 1. Öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı (N:77)

Sosyo-demografik özellikler	*n*	%
Sınıf		
1	52	67.5
4	25	32.5
Medeni durum		
Evli	1	1.3
Bekar	76	98.7
Mezuniyetleri		
Sağlık meslek liseleri	5	6.4
Düz lise	72	93.6

Tablo 2. Öğrencilerin KKMM hakkında mevcut bilgi durumlarının dağılımı (N=52)

KKMM hakkında mevcut bilgi durumu	*1. sınıf öğrencileri*		*4. sınıf öğrencileri*	
	n	%	*n*	%
Var	8	15.4	24	96
Yok	44	84.6	1	4
Toplam	52	100	25	100

Bulgular

Öğrencilerin tümü 18-27 yaş aralığında olduğu, %67.5'inin (n:52) 1. sınıf öğrencisi, %98.7'sinin (n:76) bekar olduğu, %93.6'sının (n:72) düz lise mezunu olduğu tespit edildi (Tablo 1). Öğrencilerin KKMM hakkında bilgiyi nereden elde ettikleri incelendiğinde; 1. sınıflardan sadece 15,4'ünün KKMM hakkında bilgi sahibi olduğu ve bu bilgiyi de TV, internet ve gazeteden (%50), aile ve arkadaş çevresinden (%50) edindiklerini saptandı. 4. sınıfların hepsinin KKMM hakkında bilgi sahibi olduğu %44'ünün sağlık ekibi, %56'sının bütün kaynaklardan (Sağlık ekibi, internet, aile, arkadaş) bilgi edindiklerini saptandı.1.sınıf öğrencilerinin, %84.6'sının (n:55) konu hakkında bilgisi olmadığı; 4. sınıf öğrencilerinin ise %96'sının (n:24) KKMM hakkında bilgisinin olduğu saptandı (Tablo 2). 1. sınıf öğrencilerinin eğitim öncesi %80,8'inin (n:42) KKMM hiç yapmadığı, 4. sınıf öğrencilerinin ise %12'sinin (n:3) KKMM hiç yapmadığı saptandı (Tablo 3). 1.sınıf öğrencilerinin eğitim sonrası %53.8'inin (n:28) KKMM hiç yapmadığı, 4. sınıf öğrencilerinin ise 48'inin (n:12) ayda bir defa yaptığı, saptandı (Tablo 4). 1.sınıf öğrencilerinin eğitim öncesi sorulan bilgi sorularından ortalama 7.71±5.75 puan alırken, eğitim sonrası 18.96±6.32 puan aldığı (p=0.001), 4. sınıf öğrencilerinin eğitim öncesi sorulan bilgi sorularından ortalama 22.4±2.39 puan alırken, eğitim sonrası 23.96±2.07 puan aldığı (p=0.013) görüldü (Tablo 5).

Tablo 3. Öğrencilerin Eğitim Öncesi KKMM Yapma Sıklığının Dağılımı

KKMM yapma sıklığı	*1. sınıf öğrencileri*		*4. sınıf öğrencileri*	
	n	%	*n*	%
Hiç yapmıyorum	42	80.8	3	12
Ayda bir	6	11.5	12	48
15 günde bir/ara sıra/aklına geldikçe	4	7.7	10	40
Toplam	52	100	25	100

Tablo 4. Öğrencilerin Eğitim sonrası KKMM Yapma Sıklığının Dağılımı

KKMM yapma sıklığı	*1. sınıf öğrencileri*		*4. sınıf öğrencileri*	
	n	%	*n*	%
Hiç yapmıyorum	28	53.8	4	16.0
Ayda bir	12	23.1	12	48.0
15 günde bir/ara sıra/aklına geldikçe	12	23.1	9	36.0
Toplam	52	100	25	100

Tablo 5. Öğrencilerinin KKMM eğitimi öncesi ve sonrası bilgi sorularına verdikleri doğru cevap ortalamalarının karşılaştırılması

	Eğitim öncesi		*Eğitim sonrası*		*t*	*p*
	ortalama	*s. sapma*	*ortalama*	*s.sapma*		
1. sınıf öğrencileri	7.712	5.754	18.692	6.323	9.052	0.001
4. sınıf öğrencileri	22.400	2.398	23.960	2.071	2.688	0.013

Tartışma

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Kadınlar ve gençler kendileri için büyük bir risk oluşturan bu hastalık ve erken tanı yöntemleri konusunda bilgili olmalıdır. Ancak ülkemizde kadınlar arasında yapılan araştırmalarda çok değişik sonuçlar elde edilmekle birlikte genelde bu konularda ciddi bilgi eksiklikleri olduğu göze çarpmaktadır (1,2,4,11,12). Kadınların meme kanseri belirtilerini bilmelerinin yanı sıra KKMM yapabilmeleri de büyük önem taşımaktadır. Meme kanserinin erken tanısında çok önemli bir yeri olan KKMM'nin ülkemiz kadınları tarafından pek tanınmadığı ve yeterince kullanılmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir (3,4,6,9,10,11,12,13). Farklı üniversitelerde tüm bölümlerde okuyan veya sadece hemşirelik ve ebelik bölümlerinde okuyan kız öğrencileri ile yapılan çalışmalarda da öğrencilerin KKMM hakkında bilgi sahibi olma ve uygulama oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir (2,5,14,15). Çalışmamız da ise hemşirelik eğitimine yeni başlayan 1. Sınıf öğrencilerinin %84.6'sının (n:55) konu hakkında bilgisi olmadığı; KKMM hakkında bilgi sahibi olma ve uygulama oranlarının düşük olduğu ancak ders müfredatı dahilinde teorik ve uygulama olarak KKMM hakkında eğitim almış 4. Sınıf öğrencilerinin %96'sının (n:24) KKMM hakkında bilgisinin olduğu saptanmıştır. Bu durum hemşirelik bölümü öğrencilerinin her eğitim-öğretim dönemlerinde KKMM hakkında teorik bilgi alıp uygulama yapmaları ve mezuniyete kadar geçen stajları süresince hasta ya da sağlıklı bireylere konu hakkında eğitim vermelerinden dolayı KKMM konusunda bilincin yoğun eğitimle sağlanabileceğini göstermektedir. Gerald ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada KKMM yapan kadınların %69'unun bu yöntem yardımı ile kendisindeki tümörü zamanında teşhis ettiklerini saptamışlardır (16). Feldman ve arkadaşları meme kanseri tanısı konulmuş hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hastalığın patolojik aşaması ile KKMM arasında son derece önemli bir ilişkinin varlığını ortaya koymuşlardır (8). 1. Sınıf öğrencilerinin Sadece 15,4'ünün KKMM hakkında bilgi sahibi olduğu ve bu bilgiyi de TV, internet ve gazeteden (%50), aile ve arkadaş çevresinden (%50). 4. Sınıfların ise hepsinin KKMM hakkında bilgi sahibi olduğu %44' ünün sağlık ekibi, %56'sının bütün kaynaklardan (Sağlık ekibi, Internet, aile, arkadaş,…) bilgi edindikleri saptanmıştır. Gölbaşı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada öğrencilerin KKMM hakkındaki bilgiyi sırasıyla radyo/televizyon, arkadaş, kitap/dergi, sağlık personeli, okul, aile ve internetten aldıkları görülmüştür (15). Bu da eğitim kurumlarında da konu ile ilgili eğitim verilmesi gerektiğini düşündürmektedir. 1. Sınıf öğrencilerinin %15,4'ünün KKMM hakkında bilgi sahibi olduğunu eğitim öncesi %80.8'i KKMM'yi hiç uygulamadığını belirtmişlerdir. Eğitim sonrası 1.sınıf öğrencilerinin uygulama oranı %46.2'ye çıkmıştır. Eğitim öncesi 4. sınıf öğrencilerinin tamamına yakını konu ile ilgili bilgi sahibi olduğunu ve %88'inin KKMM'yi uyguladıklarını belirtmiştir. Eğitim sonrasında da 4. Sınıf öğrencilerinde uygulama oranının eğitim öncesi uygulama oranıyla benzer olduğu görülmüştür. Demirhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadınların meme kanserine yönelik bilgi ve yaklaşımlarını değerlendiren çalışmasında; kadınların %44.2'sinin KKMM konusunda bilgilerinin olduğu ve %39,3'ünün KKMM yaptığı saptanmıştır (5). Parlar ve arkadaşlarının çalışmasında başlangıçta kadınların sadece %17.'si KKMM'nin ayda bir kez yapılması gerekliliğini bilirken, verilen eğitim sonrası bu oran %94.3'e yükselmiştir (17). KKMM'nin uygulanma oranının artırılmasında eğitimin önemli bir faktör olduğu görülmektedir. Meme kanserinin erken tanısında önemli bir yeri olan KKMM' nin yaygınlaştırılmasında ve doğru olarak uygulanmasında eğitimin etkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (13,18,19,20). Çalışmamızda 1. ve 4. sınıf hemşirelik öğrencilerinin eğitim öncesi ve eğitim sonrası bilgi düzeyleri incelendiğinde eğitim sonrası bilgi düzeylerinin anlamlı ölçüde arttığı ($p<0.05$), aynı zamanda öğrencilerin eğitim sonrası değerlendirmede eğitim öncesine göre KKMM bilme oranının %57,2, uygulama oranının ise %19,5 oranında görülmektedir. Aydemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada eğitim sonrası değerlendirmede eğitim öncesine göre kadınların KKMM bilme oranının %53.5, uygulama oranının ise %39 oranında arttığı belirtilmiştir. (4). KKMM ile ilgili eğitim verilerek hemşirelik öğrencilerinde olduğu kadar üniversite öğrencisi olmayan kadınların da konu hakkında bilgilenme ve uygulama bilincinin artmasının sağlanabileceği görülmüştür. Yapılan eğitimlerin etkinliğinde kullanılan yöntem ve eğitim araçlarının varlığı da önemlidir. Çalışmamız sırasında demonstrasyon ve power point sunumu ile eğitim verilmiştir. Bir ay sonraki değerlendirmede sonuçlarımız oldukça olumludur. Yapılan iki ayrı çalışmada öğretim araç ve yöntemlerinin (broşürler, görsel

Ek 1. Deneklere verilen sorgu formu

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür.
Meme kanseri riskini artıran faktörler arasında genetik özellikler yar alır.
Geç yaşta gebelik ve hiç doğum yapmama meme kanseri riskini artırmaz.
Mamografi, klinik meme muayenesi ve KKMM meme kanserinin erken teşhisini sağlar.
Meme kanserini kesin önleyen bir yöntem henüz yoktur. Bilinen tek yöntem, erken tanıdır.
20 yaşından itibaren yaşam boyunca ayda bir kez KKMM yapılmalıdır.
50 yaşından itibaren yaşam boyunca yılda bir kez klinik muayenesi olmalıdır.
Meme kanseri ne kadar erken dönemde bulunursa, tedavi edilme şansı o oranda fazladır.
KKMM, periyodik aralıklarla ve bilinçli bir şekilde yapılmalıdır.
Meme kanserini çoğunlukla kişinin kendisi tespit etmektedir.
KKMM her yaşta kadının yapması ve memedeki değişiklikleri saptamasına yarayan önemli, kolay bir yöntemdir.
İki haftada bir KKMM yapılmalıdır.
Memelerde adet öncesi ya da adetli günlerde hassasiyet ve şişkinlik olabilir.
KKMM, gözle değerlendirme, yatar pozisyonda elle değerlendirme, ayakta elle değerlendirme olmak üzere 3 aşamada yapılır.
KKMM'nin ilk basamağı gözle değerlendirmedir.
Muayene sırasında elle değerlendirmede meme dokusu parmak arasında sıkılmamalıdır.
Elle muayenede elin üç parmağının iç yüzeyleri kullanarak tarama yapılır.
Sağ memeyi sağ elle, sol memeyi sol elle muayene etmemiz gerekir.
Muayene sırasında şüpheli gelen sertliklerin yeri önemli değildir.
Memeler yatar pozisyonda elle değerlendirmek için sırtüstü yatılır. Sağ omza bir yastık yerleştirilir, sağ el başın altına konarak sol memenin değerlendirmesi yapılır.
Memelerin duşta değerlendirilmesinde memeler sabunlu el ile yıkanır.
KKMM'nde ayakta yapılan muayene özellikle üst dış kadrandaki kitlelerin fark edilmesini sağlar.
Muayene sırasında parmakların ucuyla 1-2 cm çapında daireler yapılmalıdır.
Muayene yapılan ortam soğuk olmalıdır.
Doğum kontrol hapı kullanın kişiler hapa başladıktan sonraki ilk hafta içinde muayenelerini yapmalıdırlar.
Menopoz döneminde olan ve adet görmeyen kadınlar ise her ayın kendi belirledikleri bir günde KKMM'ni yapmalıdırlar.
Menopoz döneminde kullandıkları hormonlar nedeniyle düzenli olarak adet görmeye devam eden kadınlar da yine de bu muayeneyi adet döngüsünün 5.-7. günleri arasında yapmalıdırlar.

ve işitsel araçlar, demonstrasyon, bireysel eğitim, video kullanımı) KKMM'ni doğru bir şekilde uygulamada önemli olduğunu belirtilmiştir (9,21). Başka bir çalışmada öğretim araç ve yöntemleriyle yapılan eğitim ile KKMM uygulama sayısı %40'dan %55'e, doğruluğu ise 55'den %70.0'e arttığı saptanmıştır (20).Bilgideki artışın yanı sıra uygulamadaki artışlar da oldukça ciddi oranlardadır. Öğrencilerin eğitim sonrası KKMM hakkında bilgi düzeyleri ve uygulama oranlarının artmış olması eğitimin önemini göstermektedir. Eğitim sonrası 1. sınıf öğrencilerinin bilgi düzeylerinin ve uygulama oranlarının 4. sınıf öğrencilerinin ise uygulama oranlarının arttığı görülmüştür.

Sonuç ve öneriler

Meme kanseri ve KKMM konusunda bilgi ve sağlık davranışlarında görülen olumlu değişimler öğrencilerin yapılan eğitimden olumlu yönde etkilendiğini göstermektedir. Bu nedenle öğrencilerin KKMM uygulama becerileri geliştirilmelidir. KKMM periyodik aralıklarla ve bilinçli bir şekilde yapıldığında etkili olabilmektedir. Öğrenciler düzenli ve periyodik aralıklarla pratik yapma sorumluluğu kazandırılmalı ve kadın sağlığı açısından büyük önem taşıyan bu konuda ki eğitimler yaygınlaştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. http://www.saglik.gov.tr/extras/istatistikler/apk2001/092.htm/21.11.2007 (Sağlık Bakanlığı İstatistikleri 1999).
2. Karadağ M. Bir sağlık yüksekokulundaki öğrencilerin kendi kendine meme muayenesi davranış ve inançlarının belirlenmesi. Türkiye Klinikleri J Nurs Sci 2010;2(1):1-10.
3. Aydemir G. 15-49 yaş evli kadınların kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgileri. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 1990;6(3):1-10.
4. Aydemir G, Saçaklıoğlu F, Altıner N, Yalçın S, Vatansever K, Kılınç G, Çetin A. 30+yaş grubu kadınların meme kanseri belirtileri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgilerin değerlendirilmesi. 4. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı 1994:638-640.
5. Demirhan H, Özen T, Bostancı M, Zencir M. Pamukkale Üniversitesi kredi ve yurtlar kurumu kız öğrencilerinde kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bir araştırma. Sağlık ve Toplum Dergisi 2002;2(3):81-84.
6. Alpteker H, Avcı A. Kırsal alandaki kadınların meme kanseri bilgisi ve kendi kendine meme muayenesi uygulama durumlarının belirlenmesi. Meme Sağlığı Dergisi 2010;6(2):74-79.
7. Fındık Ü, Turu N. Kadınların meme kanserinin erken tanısına yönelik davranışlarının belirlenmesi. Hemşirelik Forumu Dergisi 2004;8:54-59.
8. Feldman JG, Carter AC, Nicastri AD, Hosat ST. Breast self-examination, relationship to stage of breast cancer at diagnosis In Cancer. 1981;1:47(11):2740-2745. (PMID: 7260866).
9. Agars J, McMurray A. An evaluation of comparative strategies for teaching breast self-examination. J Adv Nursing 1993;18:1595-1603. (PMID: 8263251).
10. Akyolcu N, Kanan N. Kadınlarda kendi kendine meme muayenesinin yaşam süresine olumlu etkisi. Hemşirelik Bülteni 1987;2(8):72-74.
11. Doyle MA. Breast self-examination practices in women with a know neoplasm. Prog Clin Biol Res. 1988;278:171-184. (PMID: 3211934)
12. Günel N, Öztaş D, Üner A, Yamaç D, Akı Z, Coşkun U. 20 ve üzeri yaş grubu kadınların meme kanserine yönelik bilgi ve davranışların değerlendirilmesi. Türk Onkoloji Dergisi 1995;10(2):60.
13. Altunkan H, Akın B, Ege E. 20-60 yaş arası kadınların kendi kendine meme muayenesi (KKMM) uygulama davranışları ve farkındalık düzeyleri. Meme Sağlığı Dergisi 2008;4(2):84-90.
14. Öztürk M, Engin VS, Kişioğlu AN, Yılmazer G. Effects of education on knowledge and attitude of breast self examination among 25 + years old women. Eastern Journal of Medicine 2000;1:3-17.
15. Gölbaşı Z, Çetin R, Kalkan S, Durmuş T. Üniversite öğrencisi kızların meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve davranışları. Meme Sağlığı Dergisi 2010;6(2):69-73.
16. Gerald D, Dodd M. American cancer society guideliness on screening for breast cancer. Cancer 1992;69(1):143-145.
17. Parlar S, Bozkurt A, Ovayolu N. Bir ana çocuk sağlığı merkezine başvuran kadınlara verilen meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili eğitimin değerlendirilmesi. C. Ü. Hemşirelik YüksekOkulu Dergisi 2004;(8):2.
18. Günal SY, Günal Aİ. 22-25 yaş çalışan kadınların meme kanserine yönelik davranışları. Sağlık ve Toplum 2000;10(1):21-24.
19. Kangmin MD, Hunter S, Bernard LJ, Kathleen PW, Chanel LR, Lloyd CE, Ziding F, Robert SL. An intervention study on screening for breast cancer among single African-American women aged 65 and older. Preventive Medicine 2002;34:536-545.
20. Koca B. Kendi kendine meme muayenesini bilmenin kadın sağlığı açısından önemi. Yeni Tıp Dergisi 2010;27:10-14.
21. Janda M, Stanek C, Newman B, Obermair A, Trimmel M. Impact of videotaped information on frequency and confidence of breast self-examination. Breast Cancer Res Treat 2002;73(1):37-43. (PMID: 12083630).

İletişim

Hatice Yorulmaz
Tel : 0(212) 2209696-131
E-Posta : haticeyorulmaz@hotmail.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

RESEARCH ARTICLE/ARAŞTIRMA YAZISI

THE RESULTS OF SCREENING WITH SELDI-TOF-MS METHOD IN BREAST CANCER DIAGNOSIS

Can Atalay[1], Dilek Kubilay[2]

[1]Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Moleküler Tanı Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Sunulduğu Kongre: X. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi, 30 Eylül - 4 Ekim 2009, İzmir, Türkiye

MEME KANSERI TANISINDA SELDI-TOF-MS YÖNTEMIYLE TARAMA SONUÇLARI

ÖZET

Amaç: Meme kanserinin tarama yöntemleriyle erken evrede saptanması hastaların sağkalımını uzatmaktadır. Tarama amacıyla en sık kullanılan yöntem mamografidir, ancak bu yöntem özellikle genç kadınlarda tarama yapılabilmesi için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada, son yıllarda geliştirilen SELDI-TOF-MS yöntemi kullanılarak sağlıklı bireylerde meme kanseri taraması yapılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2008 – 2009 yıllarında hastanemize başvuran sağlıklı kadınların serum örneklerinden protein profilleri SELDI-TOF-MS yöntemiyle çalışıldı. Serum örneklerinde BC1 proteininin miktarının azalması ve BC2 ile BC3 proteinlerinin miktarlarının artması meme kanseri açısından riskli olarak tanımlandı. Riskli olduğu belirlenen bireyler olası meme patolojileri yönünden radyolojik olarak tetkik edildi.

Bulgular: Çalışmaya 18 sağlıklı kadın alındı. Kadınlardan dördünde (%22.2), BC1 proteininin zirve değeri anlamlı derecede düşük ve BC2 ile BC3 proteinlerinin zirve değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Riskli olduğu düşünülen kadınlardan birinde ultrasonografide kistik değişiklikler ve komplike kistler saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada, katılan birey sayısının az olmasına rağmen, meme kanserli hastalara benzer protein profiline sahip kadınlar belirlenmiştir. Sadece bu kadınların yakın izleminin yapılması tüm kadınların izlenmesine kıyasla iş yükü ve maliyeti azaltacaktır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, tarama, SELDI-TOF-MS

ABSTRACT

Purpose: Diagnosis of breast cancer at an early stage with screening methods prolongs patients' survival. The most commonly used screening method is mammography, however, this method is not sufficient, especially in younger women. For this reason, in this study, it is aimed to screen healthy individuals for breast cancer with recently developed SELDI-TOF-MS method.

Patients and Methods: Protein profiles of healthy women screened between 2008 and 2009 were obtained from their serum samples using the SELDI-TOF-MS method. In serum samples, a decrease in BC1 protein level and an increase in BC2 and BC3 protein levels were identified as to carry a risk for breast cancer. Individuals carrying a risk were evaluated for possible breast pathologies.

Results: Eighteen healthy women were included in the study. In four women (22.2%), peak value of BC1 protein was found as significantly low, whereas peak values of BC2 and BC3 proteins were significantly high. Cystic changes and complicated cysts were detected in one of the patients on ultrasonography.

Conclusion: Although the number of individuals included in this study is small, women possesing a protein profile similar to breast cancer patients was detected. Following only these women who were identified will decrease labour force and expenses compared to following all women.

Key words: breast cancer, screening, SELDI-TOF-MS

Introduction

Screening of healthy individuals is important for early diagnosis in every type of cancer including breast cancer. Detection of early stage cancer in individuals during screening prolongs patients' survival. Today, the most widely used method for breast cancer screening is mammography, however, this method is not adequate for screening, especially in younger women (<40 years of age). For this reason, breast ultrasonography is used as an imaging method in younger individuals. When breast ultrasonography is used, signs which can be more effectively detected on mammography, such as microcalcifications, may be missed. Presence of certain defects of the imaging modalities used in clinical practice leads to the development of new methods in this area. Proteomics methods are utilized for this purpose. It became possible to make a risk assessment regardless of the age of the healthy individuals with the development of proteomics methods. SELDI-TOF-MS is a

Gönderilme Tarihi: 19 Aralık 2011 • **Revizyon Tarihi:** 21 Ocak 2011 • **Kabul Tarihi:** 22 Ocak 2011

method used to detect the changes in serum protein levels of the individuals combining chromatography and mass spectrometry. In this study, it was aimed to perform breast cancer screening in healthy individuals using the SELDI-TOF-MS method.

Patients and methods

Blood samples were taken from healthy women applying to the hospital between 2008 and 2009 after obtaining consent. Serum was separated from blood samples by centrifuging and kept at -80°C until the day of study. Protein profiles of women participating in the study were analyzed from serum samples using SELDI-TOF-MS method. IMAC30 biochip (Ciphergen ProteinChip®) was used for this purpose. 20 µL of serum sample from each individual was added onto IMAC30 biochip, which was activated with 50 mmol/L $NiSO_4$ according to the manufacturer's manual, and kept at room temperature for 60 min. to enable the attachment of proteins onto the biochip surface. Afterwards, the biochip was washed with 100 µL phosphate buffer saline for 5 min. twice and with 100 µL distilled water twice removing the excess material. Analysis of the proteins attached to the biochip was performed by Protein Biosystem SELDI-TOF (Ciphergen Biosystems). Protein peaks obtained were read by ProteinChip Reader Model PBS II (Ciphergen) program and analyzed by ProteinChip Software (Ciphergen) program. Levels of BC1 (4300 Da), BC2 (8100 Da) and BC3 (8900 Da) proteins, which were reported to change in breast cancer patients, were evaluated in serum samples (5,8). Serum samples were compared to negative and positive controls. A decrease in BC1 protein level and an increase in BC2 and BC3 levels in serum samples were previously defined as risky for breast cancer. Individuals carrying a risk according to serum levels of BC1, BC2 and BC3 proteins were evaluated with bilateral mammography and breast ultrasonography for possible breast lesions. Individuals with pathologic lesions in radiologic asessments were followed.

Results

Eighteen healthy women were included in the study. Median age of the women was 33 (range, 28-38). No signs of increased breast cancer risk were detected in the past and family histories. Four women (22.2%) had significantly increased peak levels of BC2 and BC3 proteins compared to negative controls. In addition, same women showed a significant decrease in the peak level of BC1 protein. Protein profiles of the remaining 14 women were similar to negative controls.

As a result of the study, four women carrying a risk were evaluated by imaging modalities. One woman had cystic changes and complicated cysts in bilateral breast ultrasonography. Neither mastectomy nor tamoxifen prohylaxis was offered to four women carrying a risk. These women are closely followed.

Discussion

In this study, it was aimed to evaluate healthy individuals for breast cancer risk using SELDI-TOF-MS, which is one of the recently developed proteomics methods, and approximately one fourth of the studied individuals were found to carry a risk and included in follow-up program. Proteomics can be defined as the detection, identification, and quantification of all proteins present in a particular tissue, organ, and organism to provide accurate and comprehensive data about that system. Proteomics elucidates the properties of proteins, which cannot be understood by analyzing gene expressions such as post-translational modifications, compartmentalization of proteins, and formation of multi-protein complexes. In recent years, new methods have been developed in the field of proteomics. SELDI (surface-enhanced laser-desorption ionization) is one of these methods and defined for the first time by Hutchens and Yip (1). SELDI method captures proteins from various body fluids on diverse biochip surfaces using modified chromatographic techniques. Biochip surfaces can vary due to their chemical properties as hydrophobic, hydrophilic, cationic, or anionic and due to biological properties as antibody, DNA, enzyme, or receptor (2). Metal affinity biochips were used in this study. Proteins are combined with energy absorbing molecules at the surface of the biochip and pulsed with a laser into a mass spectrometer (MS). Advantages of MS technology are faster evaluation of small amount of protein samples, simple sample preparation, analysis of complex mixtures, and better data analysis.

The diagnosis of proliferative lesions such as atypical hyperplasia in the breast places the patients in a risk group, although the progression to invasive cancer is expected to occur in a small proportion of these patients. Defining the risky patients in a better way with recently developed molecular techniques will decrease the screening costs alleviating the anxiety of the individuals. SELDI-TOF MS is used to analyze proteins secreted by epithelial cells of the ductal system in the breast. Previous studies have reported different protein profiles for patients with and without breast cancer (3-5). In those studies using serum samples, diagnostic protein profiles showed sensitivities and specificities ranging between 76-93% and 90-93%, respectively (5-7). Li et al. studied 169 serum samples from patients with breast cancer (n=103), benign breast diseases (n=25), and healthy controls (n=41) and identified three protein peaks that separate breast cancer patient from non-cancer individuals with 93% sensitivity and 91% specificity (5). Proteins designated as BC1, BC2, and BC3 were used in the current study. These biomarkers were validated in a different set of serum samples from patients with breast cancer, benign breast diseases, and healthy controls (8). In this study, 61 patients with invasive breast cancer and 32 patients with in-situ breast cancer were included. Thirty-seven patients with benign breast disease and 46 healthy women formed the control group. In addition, these proteins were compared to previously identified proteins and two of these proteins were identified to be complement component $C3a_{desArg}$ and a C-terminal-truncated form of $C3a_{desArg}$ (8). Proteomic analysis of normal breast tissue and ductal carcinoma in situ revealed a difference in protein profiles between the two tissues suggesting that ductal carcinoma in situ is a preinvasive lesion (9).

In addition to the patients' serum samples, nipple aspiration fluid was used to identify breast cancer specific proteins utilizing proteomics methods. Varnum et al. identified 15 proteins that had been reported as potential biomarkers for breast cancer, but had not been previously identified in nipple aspirate fluid (10). Paweletz et al., similarly studying nipple aspiration fluid, detected two proteins unique to breast cancer and two proteins unique to normal samples (4). In addition to these studies, Sauter et al. reported on five differentially expressed proteins in nipple aspiration fluid samples and these proteins were present in 75-84% of breast cancer patients whereas this decreased to 0-9% in healthy controls (3). In contrast, in another study, nipple aspiration fluids from breast cancer patients were compared and no significant differences were identified in protein expressions between the breast with intact breast carcinoma and the contralateral noncancerous breast (11). However, nipple aspiration fluid analysis revealed several peaks that differentiate between both breasts of the cancer patients and healthy individuals. Li et al., in another study, using nipple aspiration fluid and ductal lavage fluids, identified three protein peaks, which differentiate breast cancer patients from risky women. These peaks were found to correspond to human neutrophil peptides 1 to 3 and persistent elevation of these peptides in risky women may imply early onset of breast cancer (12). Besides their functional activities in antimicrobial immunity, human neutrophil peptide expression has been shown in various tumor tissues and cell lines affecting tumor growth in a concentration dependent manner (12). Acetyl-LDL receptor is another biomarker related to early diagnosis of breast cancer. Its decreased concentration in nipple aspiration fluid compared to normal breasts indicates a strong likelihood of breast cancer or precancerous lesions. Similarly, a concentration difference of this protein between the two breasts of an individual may indicate the presence of breast cancer in the breast with lower concentration. Recently, protein profiling from serum samples was reported to differentiate highly suspicious lesions on mammography, which will result in a decrease in the number of unnecessary breast biopsies (13).

Today, despite certain restrictions, proteomics methods play an important role in the discovery of breast cancer related biomarkers and in the determination of the molecular mechanisms having a role in the conversion of proliferative or preinvasive lesions to breast cancer. In the current study, despite the small number of patients, women having a protein profile similar to breast cancer patients were determined among healthy individuals using SELDI-TOF-MS method. Following only these women closely will decrease work force and expenses compared to following all women.

References

1. Hutchens T, Yip T. New desorption strategies for the mass spectrometric analysis of macromolecules. Rapid Commun Mass Spectrom 1993;7:546-80.
2. Gretzer MB, Partin AW, Chan DW, Veltri RW. Modern tumor marker discovery in urology: surface enhanced laser desorption and ionization (SELDI). Rev Urol 2003;5:81-9. (PMID: 16985625)
3. Sauter ER, Zhu W, Fan XJ, Wassell RP, Chervoneva I, du Bois GC. Proteomic analysis of nipple aspirate fluid to detect biologic markers of breast cancer. Br J Cancer 2002;86:1440-3. (PMID: 11986778)
4. Paweletz CP, Trock B, Pennanen M, Tsangaris T, Magnant C, Liotta LA, Petricoin EF 3rd. Proteomic patterns of nipple aspirate fluids obtained by SELDI-TOF: potential for new biomarkers to aid in the diagnosis of breast cancer. Dis Markers 2001;17:301-7. (PMID: 11790897)
5. Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, Wang YY, Chan DW. Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. Clin Chem 2002;48:1296-304. (PMID: 12142387)
6. Vlahou A, Laronga C, Wilson L, Gregory B, Fournier K, McGaughey D, Perry RR, Wright GL Jr, Semmes OJ. A novel approach toward development of a rapid blood test for breast cancer. Clin Breast Cancer 2003;4:203-9. (PMID: 14499014)
7. Hu Y, Zhang S, Yu J, Liu J, Zheng S. SELDI-TOF-MS: the proteomics and bioinformatics approaches in the diagnosis of breast cancer. Breast 2005;14:250-5. (PMID: 16085230)
8. Li J, Orlandi R, White CN, Rosenzweig J, Zhao J, Seregni E, Morelli D, Yu Y, Meng XY, Zhang Z, Davidson NE, Fung ET, Chan DW. Independent validation of candidate breast cancer serum biomarkers identified by mass spectrometry. Clin Chem 2005;51:2229-35. (PMID: 16223889)
9. Wulfkuhle JD, Sgroi DC, Krutzsch H, McLean K, McGarvey K, Knowlton M, Chen S, Shu H, Sahin A, Kurek R, Wallwiener D, Merino MJ, Petricoin EF 3rd, Zhao Y, Steeg PS. Proteomics of human breast ductal carcinoma in situ. Cancer Res 2002;62:6740-9. (PMID: 12438275)
10. Varnum SM, Covington CC, Woodbury RL, Petritis K, Kangas LJ, Abdullah MS, Pounds JG, Smith RD, Zangar RC. Proteomic characterization of nipple aspirate fluid: identification of potential biomarkers of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003;80:87-97. (PMID: 12889602)
11. Pawlik TM, Fritsche H, Coombes KR, Xiao L, Krishnamurthy S, Hunt KK, Pusztai L, Chen JN, Clarke CH, Arun B, Hung MC, Kuerer HM. Significant differences in nipple aspirate fluid protein expression between healthy women and those with breast cancer demonstrated by time-of-flight mass spectrometry. Breast Cancer Res Treat 2005;89:149-57. (PMID: 15692757)
12. Li J, Zhao J, Yu X, Lange J, Kuerer H, Krishnamurthy S, Schilling E, Khan SA, Sukumar S, Chan DW. Identification of biomarkers for breast cancer in nipple aspiration and ductal lavage fluid. Clin Cancer Res 2005;11:8312-20. (PMID: 16322290)
13. Shin S, Cazares L, Schneider H, Mitchell S, Laronga C, Semmes OJ, Perry RR, Drake RR. Serum biomarkers to differentiate benign and malignant mammographic lesions. J Am Coll Surg 2007;204:1065-71. (PMID: 17481542)

İletişim

Can Atalay
Tel : +90 312 3360909
Faks : +90 312 2151924
E-Posta : atalay_can@hotmail.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

RESEARCH ARTICLE/ARAŞTIRMA YAZISI

TÜRKİYE'DE MEME KANSERLİ HASTALARIN TANI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNE ULAŞIM HIZI; ÇOK MERKEZLİ GÖZLEMSEL ÇALIŞMA

Pınar Saip[1], Serkan Keskin[1], Metin Özkan[2], Mehmet Ali Kaplan[3], Fatma Aydoğan[1], Güzin Gönüllü Demirağ[4], Sernaz Uzunoğlu[5], Hüseyin Engin[6], Gül Başaran[7], Nilüfer Güler[8], Kazım Uygun[9], Binnaz Demirkan[10], Feyyaz Özdemir[11], Erdem Çubukçu[12], Taflan Salepçi[13], İrfan Çiçin[5]

[1]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Kayseri, Türkiye
[3]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Diyarbakır, Türkiye
[4]Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Samsun, Türkiye
[5]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Edirne, Türkiye
[6]Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Zonguldak, Türkiye
[7]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Türkiye
[8]Özel Bayındır Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Kocaeli, Türkiye
[10]9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, İzmir, Türkiye
[11]Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Trabzon, Türkiye
[12]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Bursa, Türkiye
[13]Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Türkiye

THE ACCESS RATE TO DIAGNOSIS AND TREATMENT MODALITIES IN BREAST CANCER PATIENTS IN TURKEY; MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY

ABSTRACT

Purpose: We aimed to determine the elapsed time between the first notification of the disease and the accession to the diagnosis and treatment modalities and its associated factors in female patients with breast cancer in Turkey.

Patients and Methods: The data was acquired by a questionnaire completed by 535 patients who applied to the 14 various oncology clinics between 1st and 28th of February 2010 in Turkey. The centers located in metrople -Istanbul, Izmir, and Ankara- were named Group 1 (n=161), the centers located in Marmara and Central Anatolia region -Kocaeli, Bursa, Edirne and Kayseri- were named Group 2 (n=189), and the centers located in Karadeniz and East-Southeast Anatolia region -Zonguldak, Samsun, Trabzon, Elazig and Diyarbakir- were named Group 3 (n=185). The grouping for the centers were configured according to their socio-economic development of provinces.

Results: Median age was 48 ± 11.2 (24–89) years, the number of patients of age less than 50 years were 282 (%56.1). 85% of the patients detected a mass in their breast by themselves. %27 of the patients over age 50 never had a breast ultrasound and/or mammography done until the definite diagnosis was established. The median elapsed time between the disease noticed by the patient and the application to a health care center was 10 days, between the application and the biopsy was 19 days, between the biopsy and the surgery was 31 days. The elapsed time between recognition of the disease by the patient and the patient applying to a health care center in Group 1, Group 2, and Group 3 was 15, 10 and 14 days, respectively, and the elapsed time between the biopsy and surgery was 14, 1.5 and 12 days, respectively. The elasped time between the first recognition of the disease and applying of the patient to the health care center and the elapsed time between the biopsy and surgery in Group 2 centers was statistically significantly shorter compared to group 1 and 3 centers ($p<0.05$).

Conclusions: A high level of awareness of breast cancer in our country has examined through the time that is defined as 10 days between recognition of the disease and medical application. Compared with the developed countries the elapsed time between the application and biopsy, surgery and systemic therapy is longer than the expected and it has been marked differences between regions.

Key words: breast cancer, elapsed time to diagnosis and treatment, socio-demographic factors

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Türkiye'deki meme kanserli hastaların hastalıklarını ilk fark ettikleri tarihten tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşana kadar geçen zamanı ve ilişkili faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamızda veriler 1–28 Şubat 2010 tarihleri arasında Türkiye'deki 14 farklı tıbbi onkoloji kliniğine başvuran 535 hasta ile yapılan anket ile elde edildi. Büyükşehirlerde -İstanbul, Ankara, İzmir- bulunan merkezler Grup 1 (n=161), İç Anadolu ve Marmara bölgesinde yer alan Kocaeli, Bursa, Edirne ve Kayseri'deki merkezler Grup 2 (n=189), Karadeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da bulunan Zonguldak, Samsun, Trabzon, Elazığ ve Diyarbakır'daki merkezler (n=185) Grup 3 merkezler olarak gruplandı. Merkezlerin gruplanmasında bulundukları illerin sosyo-ekonomik gelişmişlik sıralaması dikkate alındı.

Bulgular: Ortanca yaş 48 ± 11.2 (24–89), yaşı ≤50 olan hasta sayısı 282 (%56.1) idi. Hastaların %85'i eline kitle gelmesi sonrası doktora başvurmuş ve elli yaş üzeri hastaların %27'si tanı anına kadar meme USG ve/veya mamografi çektirmemişti. Hastalığın fark edilmesi-sağlık kuruluşuna başvuru arası süre ortanca 10 gün, başvuru-biyopsi arası 19 gün, biyopsi-ameliyat arası 10 gün, ameliyat-sistemik tedavi arası 31 gün idi. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 merkezlerde hastalığın fark edilmesi-başvuru arası süre sırasıyla 15, 10 ve 14 gün, biyopsi-ameliyat arası sırasıyla 14, 1.5 ve 12 gün idi. Grup 2 merkezlerde ilk fark etme-başvuru ve biyopsi-ameliyat arası süre grup 1 ve 3 merkezlerden daha kısa idi ($p<0.05$).

Sonuç: Hastalığın fark edilmesi ile sağlık kuruluşuna başvuru arasında geçen sürenin 10 gün olması ülkemizde meme kanseri farkındalığının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Başvurudan biyopsi, ameliyat ve sistemik tedaviye kadar geçen zaman gelişmiş ülkeler ile karşılaştırıldığında daha uzundur ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar görülmektedir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri; tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı; sosyodemografik faktörler

Gönderilme Tarihi: 14 Ocak 2011 • **Revizyon Tarihi:** 06 Şubat 2011 • **Kabul Tarihi:** 11 Şubat 2011

Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen, akciğer kanserinden sonra kanser ölümlerinin en sık ikinci nedeni olan kanser türüdür. Türkiye'nin doğusunda meme kanseri insidansı 50/100 000, batısında bu oran 20/100 000 olarak bildirilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre her 8 kadından biri yaşam boyu meme kanseri ile karşı karşıya kalacaktır.

Meme kanseri insidansı dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır (2, 3). Bu, tarama yöntemlerinin programlı bir şekilde uygulanmasından kaynaklanmakla beraber meme kanseri etiyolojisinde yer alan obezite sıklığının artmasından, ilk doğum yaşının daha geç olmasından, diyetsel faktörlerin etkisinden de kaynaklanıyor olabilir.

Tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşmada gecikme meme kanserine bağlı hastalıksız ve genel sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (4-7). İleri evre tümörlerde mortalite artmakta, konservatif yaklaşımlar yerini daha agresif tedavilere bırakmaktadır. Primer tümörün çıkarılmasının ardından mikrometastazların sayısında ve anjiogenezis yeteneklerinde artma ve zamanla mikrometastazların kemoterapotik ajanlara dirençli hale gelmesi tedavi gecikmelerinin mortalite üzerindeki olumsuz etkisini açıklayan faktörler arasındadır (8).

Biz çalışmamızda Türkiye'deki meme kanserli hastaların sosyodemografik özelliklerini, tümör karakteristiklerini, hastaların hastalıklarını ilk fark ettikleri tarihten tanı-tedavi yöntemlerine ulaşana kadar geçen zamanı, tanı-tedavi gecikmelerinin nedenlerini ve hastalık seyrine etkilerini araştırmayı amaçladık. Veriler Türkiye'deki 14 farklı merkezdeki tıbbi onkoloji kliniklerinde çalışan hekimlerin 535 meme kanserli hasta ile yaptıkları anket ile elde edildi.

Yöntem ve gereçler

Çalışmamızda 1–28 Şubat 2010 tarihleri arasında ülkemizin çeşitli hastanelerinde bulunan tıbbi onkoloji kliniklerine başvuran 535 kadın hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya katılan merkezler ve hasta sayıları Tablo 1'de görülmektedir. Çalışmamızda birincil amacımız hastaların hastalıklarını ilk farkettikleri tarihten tanı ve tadavi yöntemlerine ulaşana kadar geçen zamanı ve bu zaman ile ilişkili faktörleri belirlemek ve bölgeler arasındaki farklılıkları incelemektir. İkincil amacımız ise ülkemizdeki meme kanserli hastaların klinikopatolojik özelliklerini ve uygulanan tanı ve tedavi yöntemlerini analiz etmek olarak belirlendi. Radyoterapi uygulanmasına kadar geçen zaman çalışmamızda araştırılmadı.

Çalışmaya tüm tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşabilen, histopatolojik olarak konfirme, 18 yaş ve üzeri meme kanserli kadın hastalar dâhil edildi. Erkek hastalar ile tüm tanı ve tedavi modalitelerine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara anket uygulandı ve dosyadaki klinik ve patolojik bilgiler kaydedildi. Anketin uygulanma nedeni hastalara sözlü ve anket formunda yazılı olarak açıklanarak onamları alındı. Alınan bilgiler mahremiyet teşkil edecek özellikler göstermediği halde katılanların isimleri alınmadı ve ankette belirtilmedi. Çalışmamıza katılan hastalara yaş sınırlaması konulmadı.

Çalışmamızda kullanılan form tanı yaşı, menapozal durumu, mesleği, eğitim durumu, medeni hali, maaşlı bir işte çalışıp çalışmadığı, sosyal güvencesi olup olmadığı, gelir durumu, aile hikayesinde

Tablo 1. Çalışmaya Katılan Merkezler ve Hasta Sayıları

	Merkez İsmi	*Hasta Sayısı*	%
Grup 1 (n=161)	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü	69	12.9
	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	31	5.8
	9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	19	3.6
	Özel Merkez (Ankara)	30	5.6
	Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	12	2.2
Grup 2 (n=189)	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	24	4.5
	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi	118	22.1
	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	34	6.4
	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	13	2.4
	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi	54	10.1
Grup 3 (n=185)	Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi	33	6.2
	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	75	14
	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	16	3
	Elazığ Devlet Hastanesi	7	1.3
		535	100

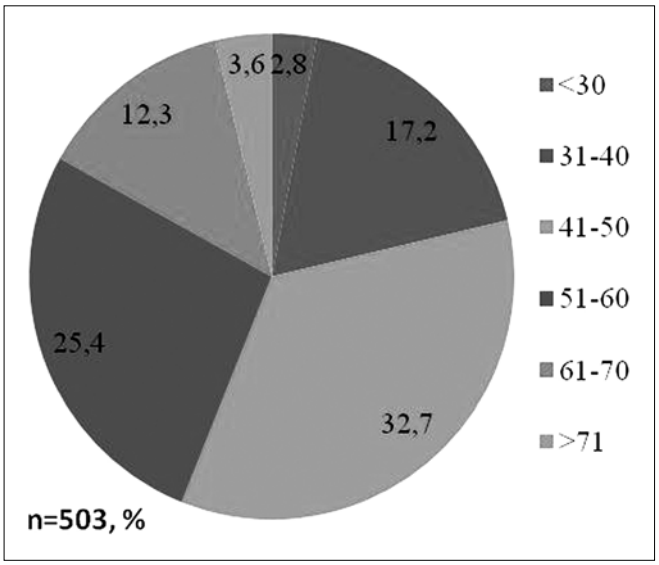
meme ve diğer kanser çeşitlerinin olup olmadığı, meme kanseri tanısı konulmasına kadar çekilen meme ultrasonografisi ve mamografi sayısı, tanı öncesinde ve tanı sırasında yaşadığı yer, tanı konulma yöntemi, hastanın hastalığını ilk fark ettiği tarih, doktora ilk başvurduğu tarih, başvurduğu ilk merkez, tedavi merkezi, biyopsi tarihi, operasyon tarihi, ek hastalık durumu, tümör çapı, aksiler lenf nodu durumu, östrojen, progesteron ve "*human* epidermal growth factor receptor-*2*" (*HER-2*) durumu, histolojik grad, sistemik tedavi başlama tarihi, uygulanan tedaviler, lokal nüks tarihi ve uzak metastaz tarihini içeren 30 veriyi içermekteydi. Formdaki 30 sorudan 6'sı hasta karakteristiklerini, 10'u sosyodemografik özellikleri, 5'i tedavi yöntemlerine ulaşım tarihini, 6'sı patolojik tümör özelliklerini, 1'i tedavi yöntemlerini, 2'si hastalık seyrini gösteren sorular içeriyordu. Anketler tıbbi onkoloji kliniklerinde çalışan hekimler tarafından doldurduldu. Hastaların verileri analiz edildikten sonra çalışmaya katılan merkezler bölgesel farklılıkların değerlendirilmesi amacıyla gruplanarak değerlendirme yapıldı. Merkezlerin gruplandırılmasında Türkiye'de illerin sosyo-ekonomik gelişmişlik sıralaması dikkate alındı (9). Büyükşehirlerde -İstanbul, Ankara, İzmir- bulunan merkezler Grup 1 (n=161), İç Anadolu ve Marmara bölgesinde yer alan Kocaeli, Bursa, Edirne ve Kayseri'deki merkezler Grup 2 (n=189), Karadeniz ve Doğu-Güneydoğu Anadolu'da bulunan Zonguldak, Samsun, Trabzon, Elazığ ve Diyarbakır'daki merkezler (n=185) Grup 3 merkezler olarak gruplandı.

"American Joint Committee on Cancer (Sixth Edition)" sistemi evrelendirmede (10), Modifiye Bloom-Richardson sistemi gradelendirmede kullanıldı (11). Östrojen ve progesteron reseptöründeki %1'in üzerinde boyanma pozitif olarak kabul edildi. HER-2 reseptörü immünhistokimyasal yöntem ile değerlendirildi ve bir pozitif (+/+++) sonuç negatif, üç pozitif (+++/+++) sonuç pozitif olarak kabul edildi. İki pozitif (++/+++) sonuç için *"fluorescence in situ hybridization"* veya *"chromogenic in situ hybridization"* yöntemi uygulandı ve HER–2/Chr 17 oranına göre amplifikasyon görülen hastalar pozitif olarak kabul edildi.

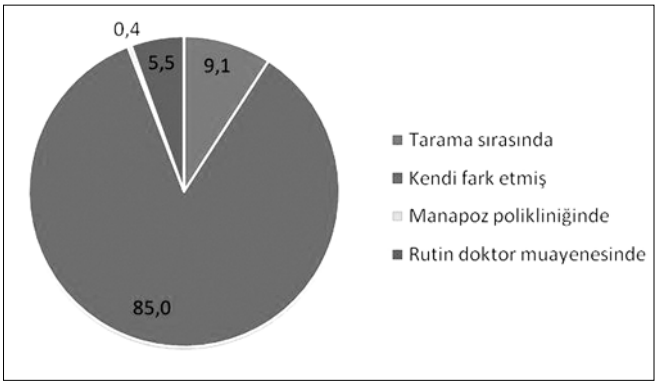
Elde edilen veriler sayısal şekilde kodlanarak SPSS (Statistical Programme for Social Sciences) sürüm 15.0 ile değerlendirildi. Üç grubun tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı analizi için Mann-Whitney U testi, tek değişkenli analiz için Kruskal-Wallis testi, çok değişkenli analiz için Cox regresyon analizi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 24 ile 89 arasında değişen histopatolojik olarak doğrulanmış meme kanseri tanısı olan 535 kadın hasta dâhil edildi. Hastaların ortanca yaşı 48 ± 11.2 (24–89) idi. Yaşı 40 ve altında olan hasta sayısı 107 (%21.3), 50 ve altında olan hasta sayısı 282 (%56.1) olarak tespit edildi (Şekil 1). Hasta karakteristikleri ve sosyodemografik özellikler Tablo 2'de görülmektedir. Hastaların %45'i premenapoze, %55'i postmenepoze idi. Sosyodemografik özellikler değerlendirildiğinde, hastaların çoğu ev hanımı (%79), ilk okul mezunu (%41), evli (%89), maaşlı işte çalışmıyor (%87), sosyal güvencesi olan (%97), aylık geliri 500–1000 TL arasında (%59) idi.



Şekil 1. Hastaların yaş dağılımı.



Şekil 2. Meme kanserinin tanı yöntemleri, %, n=525

Hastaların %13.5'inin ailesinde meme kanseri, %30'unun ailesinde meme dışı bir kanser hikayesi bulunmaktaydı.

Tanı konulmasından önce hastaların çoğunun şehir merkezlerinde yaşamakta olduğu tespit edildi. Tedavi sürecinde ise tanı öncesine göre köy, ilçe ve illerde yaşayan hasta sayısının azaldığı, buna karşın büyükşehirlerde (İstanbul, Ankara, İzmir) yaşayan hasta sayısının arttığı (%22.9'dan %30'a) tespit edildi.

Tanı konulmasına aracılık eden yöntemlere bakıldığında, hastaların tamamına yakını eline kitle gelmesi sonrasında doktora başvurmuş ve tetkikleri sonrası tanı almış hastalardan oluşmaktaydı (446 hasta, %85) (Şekil 2). Hastaların başvurdukları ilk merkezler değerlendirildiğinde, %46'sı devlet hastanesine, %37'si üniversite hastanesine, %17'si özel merkeze başvururken, hastaların %88'inin üniversite hastanesinde, %8'inin devlet hastanesinde, %4'ünün ise özel merkezde tedavilerine devam ettikleri görüldü. Hastaların %68'inde ek hastalık yoktu. Tanı anına kadar çekilen ortanca meme USG ve/veya mamografi sayısı 1 ± 1.8 (0–17) idi. Hastaların 102'i (%26.2) meme hastalığı ile ilgili şikâyeti olana

Tablo 2. Hasta karakteristikleri ve sosyodemografik özellikler, n, %

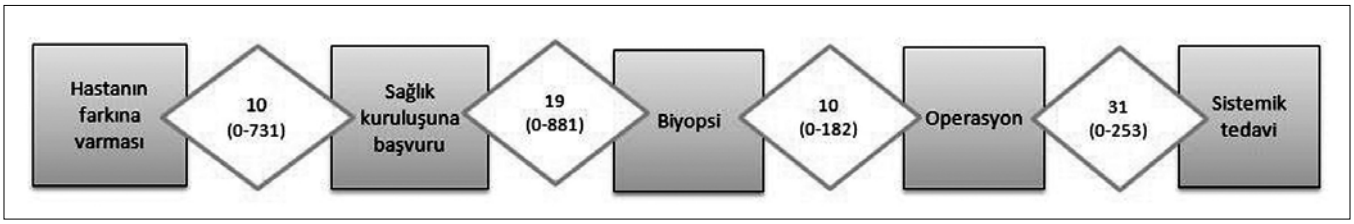
Yaş	≤40	107	21
	>40	396	79
Menopoz	Premenopoz	237	45
	Postmenopoz	290	55
Meslek	Ev hanımı	411	79
	Emekli	39	7
	Memur	41	8
	İşçi	29	6
Eğitim	Okur-yazar değil	26	6
	İlkokul	166	41
	Ortaokul	82	20
	Lise	74	18
	Üniversite	59	15
Medeni Hal	Evli	469	89
	Bekâr	25	5
	Eşi ölmüş	28	5
	Boşanmış	5	1
Maaşlı bir işte çalışıp çalışmadığı	Evet	69	13
	Hayır	454	87
Sosyal güvence	Evet	440	97
	Hayır	14	3
Gelir Durumu	<500 TL	41	8
	500–1000 TL	285	59
	1000–3000 TL	149	31
	>3000 TL	10	2
Ailede kanser	Var	155	30
	Yok	369	70
Ailede meme kanseri	Var	72	13
	Yok	460	87
Tanıdan önce yaşadığı yer	Köy	19	4
	İlçe	149	28
	İl	240	45
	Büyükşehir	121	23
Tedavi sürecinde yaşadığı yer	Köy	14	3
	İlçe	99	22
	İl	202	45
	Büyükşehir	135	30
Tanı konulma yöntemi	Tarama sırasında	48	9,1
	Kendi fark etmiş	446	85
	Menopoz polikliniğinde	2	0,4
	Rutin doktor muayenesinde	29	5
Başvurulan ilk merkez	Üniversite hastanesi	171	37
	Devlet hastanesi	211	46
	Özel merkez	80	17
Tedavi merkezi	Üniversite hastanesi	443	88
	Devlet hastanesi	43	8
	Özel merkez	19	4
Ek hastalık	Yok	328	68
	Var	156	32

Tablo 3. Patolojik tümör özellikleri

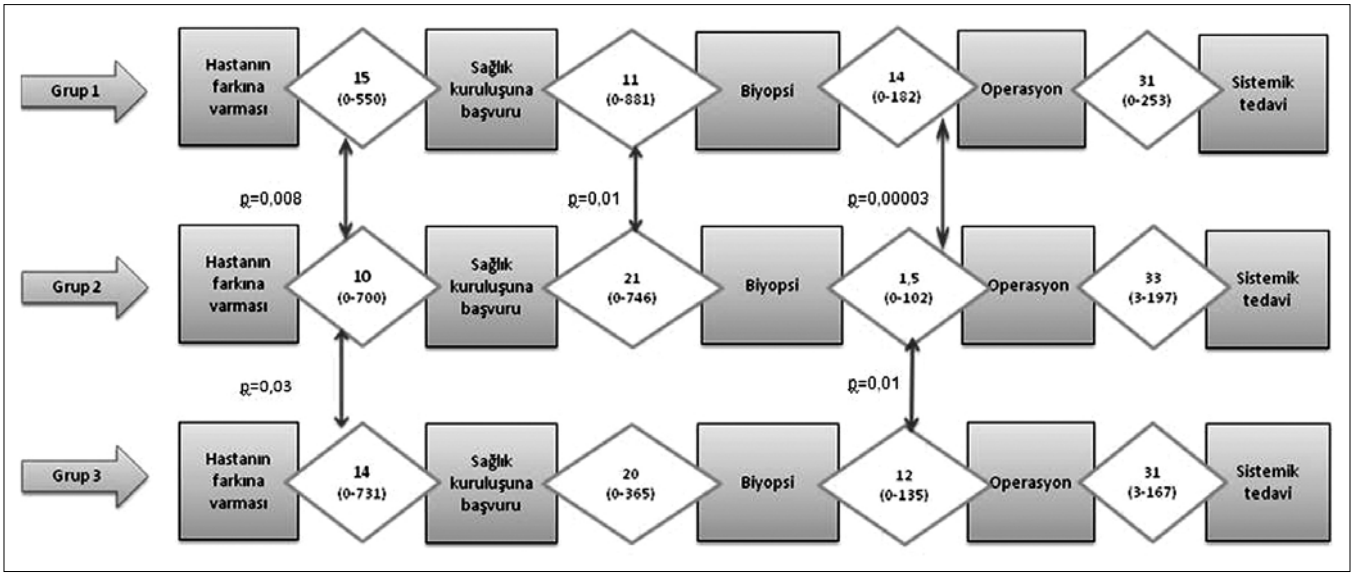
		n	%
T evresi	1	162	34
	2	253	52
	3	59	12
	4	8	2
N evresi	0	138	37
	1	110	30
	2	73	20
	3	49	13
Evre	1	60	16
	2	224	61
	3	82	22
	4	8	2
Evre	1-2	290	77,5
	3-4	84	22,5
Grad	1	41	11
	2	180	50
	3	138	39
ER	Negatif	179	36
	Pozitif	324	64
PgR	Negatif	186	37
	Pozitif	318	63
HER-2	Negatif	273	57
	Pozitif	205	43

kadar meme USG ve/veya mamografi çektirmemişti. Tanı anına kadar meme USG ve/veya mamografi çektirmeyen 40 yaş üzeri hasta sayısı 80 (%27, n=300), 50 yaş üstü hasta sayısı ise 45 (%27, n=169) idi.Patolojik tümör özellikleri Tablo 3'de görülmektedir. Ortanca tümör çapı 2.5 ± 3.1 (0.4–20) cm, ortanca pozitif aksiler lenf nodu sayısı 1 ± 6.1 (0–42) idi. Evre dağılımlarına bakıldığında hastaların %16'sı evre I, %61'i evre II, %22'si evre III, %2'si evre IV olarak tespit edildi. Hataların %11'i grad I, %50'si grad II, %39'u ise grad III idi. Östrojen reseptörü pozitiflik oranı %64, progesteron reseptörü pozitiflik oranı %63, HER–2 reseptör pozitiflik oranı ise %43 olarak tespit edildi.

"Diğer tedaviler" olarak gruplanan anket sorusu tedavi yöntemleri analizinde kullanılmayarak değerlendirilen tedavi stratejilerine bakıldığında hastaların %92'si kemoterapi ile, %8'i hormonoterapi ile tedavi edilirken %1'i tedavisiz izleme alınmıştı. Kemoterapi rejimleri değerlendirildiğinde hastaların %32'si 6 kür FEC/FAC (flourourasil, adriablastin -epirubisin- siklofosfamid) ile, %20'si 4 kür AC (adriablastin, siklofosfamid) ile, %20'si 4 kür AC ardından 4 kür docetaksel ile, %23'ü 3 kür FEC/FAC ardından 3 kür docetaksel ile,



Şekil 3. tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı, Türkiye geneli. Değerler gün (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.



Şekil 4. Gruplanmış iller arasında tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı. Değerler gün (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

%2,7'si TAC (docetaksel, adriablastin, siklofosfamid) ile, %1'i CMF (siklofosfamid, metotreaksat, flourourasil) ile tedavi edilmişti.

Ortanca 17 ± 29 (1–209) ay takip sonrası lokal nüks gelişen hasta sayısı 19 (%4), uzak metastaz gelişen hasta sayısı ise 49 (%10) olarak tespit edildi. Ameliyat tarihinden lokal nüks gelişmesine kadar geçen ortanca süre 34.3 ± 20.7 (5.2–84.5) ay, uzak metastaz gelişmesine kadar geçen süre ortanca 27.1±28.4 (1–138) ay idi. Lokal nüks gelişen hastalarda hastalığın hasta tarafından farkedilmesinden sistemik tedavi başlanmasına kadar geçen ortanca süre 110 gün iken, lokal nüks gelişmeyen hastalarda bu süre 92 gün olarak tespit edildi (p=0.4). Bu süre uzak metastazı olan hastalarda 119 gün iken uzak metastazı olmayan hastalarda 92 gün idi (p=0.3).

Hastaların tedavi yöntemlerine ulaşım hızı analizi hastalığın ilk fark edildiği tarih, sağlık kuruluşuna başvuru tarihi, biyopsi tarihi, ameliyat tarihi, sistemik tedavi başlama tarihi tespit edilerek değerlendirildi. Tüm hastalar (n=535) değerlendirildiğinde, hastalığın hasta tarafından fark edildiği ilk tarihten sağlık kuruluşuna başvuruya kadar geçen ortanca süre 10 (0–731) gün, sağlık kuruluşuna başvurudan biyopsi ile histopatolojik tanı konulmasına kadar geçen ortanca süre 19 (0–881) gün, biyopsi tarihinden ameliyata kadar geçen ortanca süre 10 (0–182) gün, ameliyattan sistemik tedavi başlanmasına kadar geçen ortanca süre 31 (0–253) gün, hastalığın hasta tarafından fark edildiği ilk tarih-sistemik tedavi arası ortanca süre 91 (14–860) gün, biyopsi-sistemik tedavi arası ortanca süre 45 (2–296) gün olarak bulundu (Şekil 3).

Merkezlerin gruplandırılarak tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızının değerlendirildiği veriler Şekil 4'de görülmektedir. Hastalığın ilk fark edildiği tarihten sağlık kuruluşuna başvuruya kadar geçen ortanca süre grup 1 ve 2 ile grup 2 ve 3 merkezler arasında istatistiksel olarak farklıydı (p<0,05). Sağlık kuruluşuna başvurudan biyopsi alınmasına kadar geçen ortanca süre grup 1 merkezlerde 11 gün iken grup 2 merkezlerde 21 gün olup p=0.01 idi. Biyopsi alınmasından ameliyata kadar geçen ortanca süre grup 1 merkezlerde 14 gün, grup 2 merkezlerde 1.5 gün, grup 3 merkezlerde 12 gün olup, grup 2 merkezlerdeki biyopsi-ameliyat zamanı grup 1 ve 3 merkezlerden istatistiksel olarak anlamlı daha kısa idi. Ameliyat ile sistemik tedavi arasında geçen süre ise gruplar arsında farklılık göstermiyordu.

Tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde hastanın hastalığını ilk fark ettiği tarihten başvuruya kadar geçen zaman 40 yaş üzeri hastalarda, eğitim düzeyi ortaokul ve üzeri olan hastalarda, ailesinde meme kanseri veya meme dışı bir kanser hikâyesi olan hastalarda, tedavi öncesi ve tedavi sürecinde köy ve ilçede yaşayan hastalarda, menopoz

Tablo 4. Tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızında etkili faktörlerin Cox regresyon analizi

Süre	*Faktör*	*Grup 1 gün, ortanca*	*Grup 2 gün, ortanca*	*Grup 3 gün, ortanca*	*"Hazard Ratio"*	*95% CI*	*p*
İlk fark etme–Başvuru	Meslek (Ev hanımı vs diğer*)	20±5 vs 13±2	10±0.2 vs 9±1	20±3 vs 9±2	0.57	0.38–0.86	0.007
	Tedavi süresince yaşadığı yer (İl + BŞ** vs Köy + İlçe)	15±3 vs 1±1	10±0.2 vs 9±0.2	31±9 vs 9±1	0.48	0.31–0.74	0.001
	Lenf nodu evresi (N0 vs N1 + N2 + N3)	21±9 vs 14±3	10±1 vs 10±2	9±2 vs 10±4	1.55	1.05–2.28	0.028
	PgR*** (Negatif vs Pozitif)	10±2 vs 16±4	10±0.3 vs 10±1	14±4 vs 10±2	1.60	1.08–2.39	0.019
Başvuru – Operasyon	Başvuru merkezi (Üniversite vs Devlet hastanesi)	14± 2vs 16±5	0± - vs 16±6	9±5 vs 10±2	3.57	2.01–6.33	<0.001
	Başvuru merkezi (Üniversite vs Özel merkez)	14±2 vs 11±4	0± -vs 13±6	9±5 vs 20±8	2.89	1.69–4.93	<0.001
	Tedavi Merkezi (Üniversite vs Devlet hastanesi)	16±2 vs 10±1	0± - vs 31±11	12±1 vs 20±9	0.15	0.07–0.33	<0.001
	Tedavi Merkezi (Üniversite vs Özel merkez)	16±2 vs 10±2	0± - vs 7 ± -	12 ±1vs 0± -	0.19	0.08–0.45	<0.001
	Ek hastalık (Yok vs Var)	11±2 vs 15±3	0± - vs 7±5	14±1 vs 10±2	0.56	0.38–0.82	0.003
Operasyon–Sistemik tedavi	Meslek (Ev hanımı vs diğer)	34±2 vs 30±2	33±2 vs 31±10	31±1 vs 28±5	0.45	0.29–0.71	<0.001
	Tedavi süresince yaşadığı yer (İl + BŞ vs Köy + İlçe)	31±1 vs 45±11	32±3 vs 36±4	28±2 vs 44±8	2.15	1.31–3.51	0.002
	Lenf nodu evresi (N0 vs N1 + N2 + N3)	30±3 vs 31±2	42±6 vs 42±6	22±7 vs 31±1	0.48	0.31–0.73	0.001
	PgR (Pozitif vs Negatif)	28±4 vs 32±2	33±2 vs 32±3	31±1 vs 31±2	1.64	1.06–2.55	0.028

*Öğrenci, emekli, memur, işçi; **Büyükşehir; ***Progesteron reseptörü

polikliniğinde ve rutin doktor muayenesinde tanı alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı daha kısa idi (p<0.05). Sağlık kuruluşuna başvurudan operasyona kadar geçen zaman 40 yaş ve üzeri hastalarda, emekli ve memur hastalarda, üniversite mezunu hastalarda ve özel merkezde tedavi edilen hastalarda daha kısa idi (p<0.05). Operasyondan sistemik tedavi başlanmasına kadar geçen zaman ise premenopozal hastalarda, üniversite mezunu hastalarda, il merkezi ve büyükşehirlerde yaşayan hastalarda, hastanın başvurduğu ilk merkez üniversite olan hastalarda, özel merkezde tedavi edilen hastalarda ve ek hastalığı olan hastalarda daha kısa idi (p<0,05).

Tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızını etkileyen faktörler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde hastanın hastalığını ilk fark ettiği tarihten başvuruya kadar geçen süreyi belirleyen bağımsız değişkenler meslek, tedavi süresinde yaşadığı yer, lenf nodu evresi ve PgR reseptör durumu idi (p<0.05) (Tablo 4). Sağlık kuruluşuna başvurudan operasyona kadar geçen süreyi belirleyen bağımsız değişkenler ilk başvuru merkezi, tedavi merkezi ve ek hastalık durumu iken operasyondan sistemik tedavi başlanmasına kadar geçen süreyi belirleyen bağımsız değişkenler meslek, tedavi süresinde yaşadığı yer, lenf nodu evresi ve PgR olarak belirlendi (p<0.05).

Tartışma ve Sonuçlar

Bir hastalığın tarama programlarında yer alması için sık görülmesi, sık ölüme neden olması, sık sakat bırakması, tarama programları ile erken tanısının mümkün olabilmesi ve tanı konulduğunda tedavi edilebilir olması gerekmektedir. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen, ikinci sırada en sık ölüme neden olan bir halk sağlığı sorunudur. Meme kanseri tarama programları dünyanın çeşitli ülkelerinde 40 yaşından itibaren başlamakta, kimi ülkelerde 70 yaşına, kimi ülkelerde ise yaşamın sonuna kadar yılda bir mamografi tetkiki ile devam etmektedir. Ülkemizde meme kanseri görülme yaşı ortalama yaşam süresinin uzamasına karşın değişmemiştir (12-15). Bununla birlikte ülkemizde görülen meme kanseri vakalarının ortanca yaşı Avrupa ve Amerika verilerine göre daha erkendir (1). Aksoy ve ark. ları 1038 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında yaşı ≤35 olan vaka oranını %11.1 olarak bildirmişlerdir (16). Çalışmamıza katılan hastaların %21.3'ü 40 yaş ve altında,

%56.1'i ise 50 yaş ve altındaydı. Ancak ileri yaşta olup sadece hormon tedavisi alan hastaların çalışmanın yürütüldüğü bir aylık dönemde polikliniklere başvurma olasılığı diğerlerine göre daha azdır. Bununla birlikte çalışmamızın yürütüldüğü zaman diliminde aktif olarak tedavi alan hastalar aktif tedavi almayıp sadece kontrole gelen hastalardan daha fazla olabilir. Çalışmaya alınan hastaların daha çok yoğun sistemik tedavi (kemoterapi / trastuzumab) alan hastalardan oluşması ve bu hastalarında daha genç hastalar olma ihtimali nedeniyle çalışmamızda elde ettiğimiz median yaşın Türkiye genelinden daha küçük olması beklenebilir. Ulusal sağlık politikamız kapsamında T. C. Sağlık Bakanlığı meme kanseri tarama programı, 20–55 yaşları arasında ayda bir kez kendi kendine meme muayenesi ve yılda bir hekim muayenesini önerirken, 55–70 yaşları arasında 2 yılda bir mamografi çekimi önermektedir (17). Ancak ülkemizde yapılmış meme kanseri tarama programlarının başlama yaşını değerlendiren geniş ölçekli, kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda meme kanseri tanısı alan 55 yaş ve üzeri hastaların %27.8'inin hayatları boyunca mamografi/meme USG çektirmediklerini çalışmamızda tespit ettik. Bununla birlikte Thomas ve ark.ları kendi kendine meme muayenesinin meme kanseri mortalitesine etkisini araştırmak için 266064 hastayı randomize olarak incelemişler ve kendi kendine meme muayenesinin meme kanseri mortalitesini azaltmadığını belirtmişlerdir (18). Green ve ark. çalışmalarında kendi kendine meme muayenesi ile meme kanseri saptama oranının artmadığını ve meme kanseri mortalitesinin azalmadığını belirtmişlerdir (19).

Çalışmamıza katılan hastaların %13'ünün aile üyelerinin en az birinde meme kanseri, %30'unun aile üyelerinin en az birinde meme dışı kanser bulunduğu tespit ettik. Kanser gelişiminin ailesel kanser yükü ile arttığı ve meme kanseri için aile hikâyesinin en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamız ailesinde kanser hikâyesi bulunan kadınlarda meme kanseri tarama programlarına daha erken yaşta başlanmasının önemli olduğunu göstermiştir.

Çalışmamıza katılan hastalara meme kanseri tanısı konulma yöntemleri değerlendirildiğinde hastaların tamamına yakınının (446 hasta, %85) doktora eline kitle gelmesi sonrası başvurduğu görülmektedir. Bu hastalığın ileri evrelerde yakalanmasına ve kür olabilecek bir hastalığın lokal ve uzak relapslar ile yaşamı tehdit edecek boyutlara ulaşmasına neden olabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların meme kanseri farkındalığı hastaların hastalığını fark etmesi ile sağlık kuruluşuna başvurması arasında geçen zamanın değerlendirilmesi ile görülmektedir. Çalışmamızda hastaların hastalığını fark etmesi ile sağlık kuruluşuna başvurması arasında geçen ortanca sürenin 10 gün (0–731) olması hastaların bu konuda bilinçli olduğunu göstermektedir.

Evre ile hastalığın hasta tarafından ilk fark edildiği tarihten başvuruya kadar geçen süre ilişkisi değerlendirildiğinde evre I-II hastaların sağlık kuruluşlarına evre III-IV hastalardan daha erken başvurdukları görüldü (13 güne karşı 20 gün, p=0.2). Bu sağlık kuruluşuna ulaşmakta yaşanan zorluklardan kaynaklanıyor olabileceği gibi çalışmamızda tespit ettiğimiz ileri evre hastalığın genç yaşta daha sık görülmesi ve memede saptanan kitlenin başka nedenlere bağlanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Meme kanseri tanı ve tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Tanıdan tedavi sürecine kadar birçok disiplinin yer aldığı kanser tedavisinde tıbbi onkoloji önemli yer almaktadır. Ülkemizde patoloji, genel cerrahi, radyasyon onkolojisi hekim sayısı yeterli olmasına karşın Tıbbi Onkoloji Derneği verilerine göre tıbbi onkoloji hekim sayısı yan dal uzmanlık eğitimi alan hekimler dâhil 355'dir (20). İki bin dokuz yılı verilerine göre Türkiye'de 15 yaş ve üzeri kişi sayısı 54 milyona yakındır ve tıbbi onkoloji hekimi başına düşen kişi sayısı 150 bin civarındadır (21). Kanser hastalığı insidansının arttığı ülkemizde tıbbi onkoloji uzmanı sayısının yetersiz olduğu görülmektedir. Tıbbi onkoloji uzmanlarının önemli bir kısmının İstanbul, Ankara ve İzmir'de görev yapmasına karşın (228/355 hekim, %64) nüfus yoğunluğu düşünüldüğünde büyükşehirlerde de uzman hekim sayısı yetersizdir. Üç büyükşehirde görev yapan 1 tıbbi onkoloji hekimi başına 15 yaş ve üzeri 72287 kişi düşmektedir. Ancak ülkemizdeki kanser hastalarının önemli bir kısmının tedavilerinin büyükşehirlerde yürütüldüğü düşünüldüğünde bu rakamın çok daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Çalışmamızda hastalara tanı konulmasından sonra köy ve ilçelerde yaşayan hasta sayısının azaldığı, bana karşın İstanbul, Ankara ve İzmir'de yaşamaya başlayan hasta sayısının arttığını tespit ettik. Bu meme kanseri tanı-tedavi basamaklarında yer alan hekim ihtiyacının belirli merkezlerde bulunmasından kaynaklandığı gibi kanser tedavisinin üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında olabileceği inancından da kaynaklanıyor olabilir. Önemli bir noktada kanser tedavisinin multidisipliner olması gerektiğidir. Bu nedenle hastaların tedavilerinin tüm tedavi modalitelerine (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi) ulaşabileceği merkezlerde planlanması önemli bir nokta olarak görünmektedir.

Tüm bölgeler değerlendirildiğinde hastalığın ilk fark edildiği tarihten sağlık kuruluşuna kadar geçen ortanca 10 güne karşın başvuru-biyopsi arasında geçen ortanca süre 19 gün olarak tespit edildi. Biyopsiden ameliyata kadar geçen ortanca süre ise 10 günü, ameliyat sonrası sistemik tedavinin başlaması ortanca 31 günü bulmaktadır. Hastaların %8.3'ünde ise ameliyat ile sistemik tedavi arasında geçen süre 3 ay ve daha fazla olarak tespit edildi.

Tedaviye ulaşım hızı bölgeler arasında farklılık gösteriyordu. Çalışmaya katılan merkezler bulundukları illerin sosyoekonomik gelişmişlik düzeylerine göre gruplandırılarak üç grup merkezde tedavi yöntemlerine ulaşma hızı değerlendirildiğinde, grup 1 merkezlerde hastalığın fark edildiği tarihten sağlık kuruluşuna kadar geçen süre 15 gün, grup 2 merkezlerde 10 gün, grup 3 merkezlerde 14 gün olarak tespit edildi. Grup 1 merkezler sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi en yüksek illerde bulunmasına karşın en uzun süre bu illerde tespit edildi. Grup 1 merkezlerdeki nüfus yoğunluğu bu sürenin uzunluğunun nedeni olabilir. Başvurudan biyopsi alınmasına kadar geçen zaman grup 1 merkezlerde grup 2 ve 3 merkezlerden daha kısa idi. Bununla beraber biyopsi ile operasyon arasında geçen süre grup 2 merkezlerde 1.5 gün iken

grup 1 merkezlerde 14 gün, grup 2 merkezlerde ise 12 gün idi. Ameliyattan sistemik tedavi başlanmasına kadar geçen süre grup 1 merkezlerde ortanca 31 gün, grup 2 merkezlerde ortanca 33 gün, grup 3 merkezlerde ortanca 31 gün olarak tespit edildi. Tanı sonrasında köy, ilçe ve illerde yaşayan hasta sayısı azalması, buna karşın büyükşehirlerde yaşayan hasta sayısının artması tedavi yöntemlerine ulaşım hızının bölgeler arasında farklı olmasının bir nedeni olabilir. Bununla beraber hastaların %37'sinin ilk başvurduğu merkez üniversite hastaneleri iken hastaların %87.7'sinde tedavi merkezini üniversite hastaneleri olarak tespit ettik. Çalışmamızın sınırlı noktalarından birisi bir hastanın tüm tedavilerinin anket doldurulan merkezde veya ilde olup olmadığının belirlenmemesi idi. Bu nedenle verilerin tamamı o merkeze ait olmayabilir.

Verilerimiz farklı ülkelerden elde edilen verilerle karşılaştırırlığında; Rayson ve ark.ları 2004 yılında Kanada'dan elde ettikleri verileri değerlendirmişler ve ilk saptama-biyopsi süresi 14 gün, biyopsi-ameliyat süresi 21 gün, ameliyat-sistemik tedavi süresini ise 41 gün olarak bildirmişlerdir (22). Veriler bizim serimiz ile karşılaştırıldığında bu süreler sırasıyla 34, 10 ve 31 gün idi. Reed ve ark.ları 6418 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ilk saptama-biyopsi süresini ortanca 17 gün olarak tespit etmişler ve tanı ve tedavide sürecinde yaşanan gecikmelerin nedenlerini genç yaş, memede kitlenin yokluğu, memedeki kitlenin yeri, etnisite ve aile hikâyesinde meme hastalığının yokluğu olarak belirtmişlerdir (23). Mayo ve ark.larının Kanada'dan bildirdikleri çalışmalarında hastalığın ilk fark edildiği tarihten ameliyata kadar geçen süre 34 gün olarak tespit edilmiştir. Bu süre 1992 yılında 29 gün iken 1998 yılında 42 güne kadar uzamıştır (24). Serimizde tespit edilen ilk fark etme-sistemik tedavi arasında geçen ortanca 91 günlük süre literatür ile benzerdir. Kanada'dan bildirilen iki ayrı çalışmada hastalığın ilk tanısından adjuvan tedavi başlanmasına kadar geçen zaman ortanca 91 ve 96 gün olarak edilmiştir (25, 26).

Kanser hastalığı farkındalığının hekim, hasta ve hasta yakınları tarafından üst düzeyde olduğu ülkemizde tanıdan sonraki tedavi basamaklarında geçen süre ise gelişmiş ülkeler ile karşılaştırılabilir niteliktedir. Ameliyat-sistemik tedavi süresinin değerlendirildiği Danimarka'dan bildirilen bir çalışmada bu sürenin 89 günden fazla olduğu hastalar analizden çıkarılmış ve klasik CMF ile tedavi edilen 352 hastada 31 gün, i.v. CMF ile tedavi edilen 6065 hastada 28 gün ve FEC ile tedavi edilen 1084 hastada 30 gün olarak bulunmuştur (27).

Adjuvan tedavideki gecikmelerin hastalık seyri üzerine olan etkileri çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Richards ve ark.ları 101954 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında tanıda üç ay ve daha uzun süreli gecikmenin hastalığın ileri evrelerde tanı konulmasına neden olduğunu ve sağkalımı kısalttığını göstermişlerdir (5). Çalışmamızda tanıda 3 aydan fazla gecikme ile t1+t2 hastalık oranı %89'dan %74'e (p=0.003), aksiller lenf nodu negatif hastalık oranı %40'dan %25'e (p=0.029) gerilemektedir. Arndt ve ark.ları ise tanıda 3 aydan fazla gecikmenin kötü diferensiye tümör oranında 3.4 kat artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir (28).

Sonuç olarak, hastalığın fark edilmesi ile sağlık kuruluşuna başvuru arasında geçen sürenin 10 gün olması ülkemizde meme kanseri farkındalığının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Başvurudan biyopsi, ameliyat ve sistemik tedaviye kadar geçen zaman ise gelişmiş ülkeler ile karşılaştırıldığında daha uzundur ve bölgeler arasında belirgin farklılıklar görülmektedir. Başvurudan ameliyata kadar geçen ortanca süre grup 3 merkezlerde 34 günü, ameliyattan sistemik tedavinin başlanmasına kadar geçen ortanca süre grup 3 merkezlerde 33 günü bulmaktadır. Ev hanımı olmak/olmamak, tanı/tedavi merkezi, il merkezi/ilçe-köyde yaşamak, ek hastalığın olup olmaması bekleme zamanını belirleyen önemli faktörler olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Özmen V. Breast cancer in the world and Turkey. Meme Sağlığı Dergisi 2008; 4:7-12.
2. Shin HR, Joubert C, Boniol M, Hery C, Ahn SH, Won YJ, Nishino Y, Sobue T, Chen CJ, You SL, Mirasol-Lumague MR, Law SC, Mang O, Xiang YB, Chia KS, Rattanamongkolgul S, Chen JG, Curado MP, Autier P. Recent trends and patterns in breast cancer incidence among Eastern and Southeastern Asian women. Cancer Causes Control 2010; 21:1777-1785. (PMID:20559704)
3. Kurian AW, Clarke CA, Carlson RW. The decline in breast cancer incidence: real or imaginary? Curr Oncol Rep 2009; 11:21-28. (PMID:19080738)
4. Ramirez AJ, Westcombe AM, Burgess CC, Sutton S, Littlejohns P, Richards MA. Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review. Lancet 1999; 353:1127-1131. (PMID:10209975)
5. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. Lancet 1999; 353:1119-1126. (PMID:10209974)
6. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, Rudenstam CM, Lindtner J, Collins J, Thurlimann B, Holmberg S, Veronesi A, Marini G, Goldhirsch A. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18:584-590. (PMID:10653873)
7. Pronzato P, Campora E, Amoroso D, Bertelli G, Botto F, Conte PF, Sertoli MR, Rosso R. Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. Am J Clin Oncol 1989; 12:481-485. (PMID:2589228)
8. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? J Clin Oncol 2003; 21:3792-3797. (PMID:14551298)

9. Yıldız EB, Sivri U, Berber M. Türkiye'de İllerin Sosyo-Ekonomik Gelişmişlik Sıralaması 2010;
10. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark GM, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. Surg Clin North Am 2003; 83:803-819. (PMID:12875597)
11. Robbins P, Pinder S, de Klerk N, Dawkins H, Harvey J, Sterrett G, Ellis I, Elston C. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. Hum Pathol 1995; 26:873-879. (PMID:7635449)
12. Barista I, Baltali E, Gullu IH, Guler N, Celik I, Saracbasi O, Tekuzman G, Kars A, Ozisik Y, Ruacan S, Atahan IL, Firat D. Factors influencing the distribution of metastases and survival in metastatic breast carcinoma. Am J Clin Oncol 1996; 19:569-573. (PMID:8931673)
13. Baltali E, Ozisik Y, Guler N, Firat D, Altundag K. Combination of docetaxel and doxorubicin as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. Tumori 2001; 87:18-19. (PMID:11669551)
14. Cetintas SK, Ozkan L, Kurt M, Saran A, Tasdelen I, Tolunay S, Topal U, Engin K. Factors influencing cosmetic results after breast conserving management (Turkish experience). Breast 2002; 11:72-80. (PMID:14965649)
15. Dincer M, Altundag K, Harputluoglu H, Aksoy S, Cengiz M, Gullu I. Renal safety of zoledronic acid administration beyond 24 months in breast cancer patients with bone metastases. Med Oncol 2008; 25:356-359. (PMID:18196480)
16. Aksoy S, Bulut N, Dizdar O, Tosur M, Meral A, Altundag K. Pathological characteristics of very young (< or = 30 years) breast cancer patients: a single-institution experience from Turkey. Ann Oncol 2009; 20:790. (PMID:19174450)
17. http://www.kanser.gov.tr/icerikphp?gid=16; erişim tarihi 06.09.2010
18. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1445-1457. (PMID:12359854)
19. Green BB, Taplin SH. Breast cancer screening controversies. J Am Board Fam Pract 2003; 16:233-241. (PMID:12755251)
20. http://www.medonk.com/?action=klinikler&sehir=4052; erişim tarihi 13.12.2010
21. http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenlerido?id=6178; erişim tarihi 06.09.2010
22. Rayson D, Saint-Jacques N, Younis T, Meadows J, Dewar R. Comparison of elapsed times from breast cancer detection to first adjuvant therapy in Nova Scotia in 1999/2000 and 2003/04. CMAJ 2007; 176:327-332. (PMID:17261829)
23. Reed AD, Williams RJ, Wall PA, Hasselback P. Waiting time for breast cancer treatment in Alberta. Can J Public Health 2004; 95:341-345. (PMID:15490922)
24. Mayo NE, Scott SC, Shen N, Hanley J, Goldberg MS, MacDonald N. Waiting time for breast cancer surgery in Quebec. CMAJ 2001; 164:1133-1138. (PMID:11338798)
25. Rayson D, Chiasson D, Dewar R. Elapsed time from breast cancer detection to first adjuvant therapy in a Canadian province, 1999-2000. CMAJ 2004; 170:957-961. (PMID:15023922)
26. Saint-Jacques N, Younis T, Dewar R, Rayson D. Wait times for breast cancer care. Br J Cancer 2007; 96:162-168. (PMID:17179986)
27. Cold S, During M, Ewertz M, Knoop A, Moller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Br J Cancer 2005; 93:627-632. (PMID:16136052)
28. Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G, Brenner H. Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany -- a population based study. Br J Cancer 2002; 86:1034-1040. (PMID:11953844)

İletişim

Serkan Keskin
Tel : 0(212) 4142434
Faks : 0(212) 5348078
E-Posta : drkeskin76@hotmail.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

RESEARCH ARTICLE/ARAŞTIRMA YAZISI

DIAGNOSTIC VALUES OF MAMMOGRAPHY, ULTRASONOGRAPHY AND DYNAMIC ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN BREAST LESIONS

Işıl Başara[1], Şebnem Örgüç[1], Teoman Coşkun[2]

[1]*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, MANİSA, Türkiye*
[2]*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, MANİSA, Türkiye*

Sunulduğu Kongre: 31. Ulusal Radyoloji Kongresi

MEME LEZYONLARINDA MAMOGRAFİ, ULTRASONOGRAFİ VE DİNAMİK KONTRASTLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN TANI DEĞERLERİ

ÖZET

Amaç: Meme lezyonlarının karakterize edilmesinde konvansiyonel mamografi (MM) ve ultrasonografi (US) korelasyonu ilk tercih edilecek yaygın ve kolay uygulanabilir radyolojik inceleme yöntemleridir. Ancak seçilmiş olgularda meme lezyonlarının tanımlanmasında konvansiyonel kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) problem çözücü yöntem olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda amacımız, tek başlarına ve birlikte kullanıldıklarında her üç inceleme yöntemlerinin tanı değerlerinin araştırılmasıdır.

Hastalar ve Yöntem: Kasım 2009 – Nisan 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Mamografi Ünitesi'ne başvuran, 50 kadın olguya, farklı endikasyonlarla MM, US ve dinamik kontrastlı MRG uygulamaları gerçekleştirildi. Çalışmamızda değerlendirmeye 52 lezyon dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen malign lezyonların prevalansı hesaplandı. Bulunan tüm lezyonlar "Breast Imaging Reporting and Data System" (BI-RADS) (Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi) sınıflamasına göre sınıflandırılıp her inceleme için duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değerler bulundu. Ayrıca her inceleme yöntemi kendi arasında karşılaştırılıp duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı.

Sonuç: Tüm bu bulgulara bakıldığında malign meme kitlelerinin tanısında dinamik kontrastlı MRG tüm tetkiklerden üstün bulundu. Ancak maliyet, ulaşılabilirlik, kontrast madde kullanımı, uygulama ve değerlendirme güçlüğü nedeniyle meme MRG'nin tanısal amaçlı değil de MM ve US'a ek olarak problem çözücü olarak kullanımı uygundur.

Anahtar sözcükler: meme lezyonları, mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Purpose: Convantional mammography (MM) and ultrasonography (US) are the first and easily performed diagnostic techniques in characterization of breast lesions. Convantional enhanced magnetic resonance imaging (MRI) is used as a problem solving tool to identify and characterize breast lesions in selected cases. In this study, we aimed to determine diagnostic values of these techniques when they used either on by their own or together.

Patients and Methods: We included 50 female patients who applied to Celal Bayar University Radiology- Mammography Department between November 2009- April 2010 with different indications. In this study, we evaluated 52 different breast lesions.

Results: Prevalance of malign breast lesions were calculated and all the breast lesions were classified according to "Breast Imaging Reporting and Data System" (BI-RADS) characteristics. For every diagnostic technique, sensitivity, specificity, negative predictive and positive predictive values were found. Additionally, every diagnostic techniques were compared between each other, sensitivities and specificities were calculated.

Conclusion: After all results dynamic enhanced MRI, was evaluated as superior than the other techniques. However, the difficulties such as cost, attainability, contrast material usage and evaluation, breast MRI should be used as a problem solving technique together with MM and US techniques.

Key words: breast lesions, mammography, ultrasonography, magnetic resonance imaging

Purpose

Both early diagnosis and determination of malignant potentials of breast lesions are very important in treatment. Dynamic enhanced magnetic resonance imaging (MRI) is a very useful technique in determination of breast lesions which can not be diagnosed efficiently by mammography (MM), ultrasonography (US) and physical examination. In MRI examination, discrimination of benign and malignant breast lesions can be made according to their morphologic and kinetic pattens. In fact, biopsy and histopathologic examinations should be applied to possibly

Gönderilme Tarihi: 03 Ocak 2011 • **Kabul Tarihi:** 11 Şubat 2011

malignant breast lesions for definitive diagnosis (1, 2, 3). In this study, we aimed to investigate the diagnostic values of US, MM and dynamic enhanced MRI separately and when they are used in combination.

Material and methods

Between November 2009 – April 2010, MM, US and dynamic enhanced MRI examinations were appilied to 50 different female patients who appilied to Celal Bayar University School of Medicine, Radiology Department, Mammography Unit with various indications. 23 malignant, 29 benign, totally 52 lesions were included to the study.

MM examiantion was not appilied to 1 patient with abscess findings who was operated with transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) technique, 1 patient with silicon implants and 9 patients younger than 35-years-old. MM examination was appilied to remaining 39 patients who were included to this study with routine protocol [with cranio-caudal (CC) and mediolateral oblique (MLO) positions].

All the patients in the study were examined by US with linear 7,5 MHz. probe.

Conventional breast MRI (enhanced) with 1.5 Tesla (T) MR device (Signa HDx; General Electric, Milwaukee, WI, USA) was appilied to 48 patients. The routine sequences include axial Short TI Inversion Recovery (STIR), sagittal Fast Spin Echo (FSE), Fat Saturated T2 weighted (W), sagittal 3D VIBRANT (Postcontrast Fat Saturated T1W) and substraction. After MRI examination postprocessing applications were applied. Non- enhanced MRI was appilied to 2 patients with a history of contrast material allergy.

Lesions were classified using "Breast Imaging Reporting and Data System" (BI-RADS) according to their MM, US and dynamic enhanced MRI findings.

Specificity, sensitivity, negative predictive value (-pv) and positive predictive value (+pv) of methods were calculated with the SPSS 16.0 (for Windows version) statistics software program.

For this study we had consent from Celal Bayar University School of Medicine Ethic Committee and it was realized with Celal Bayar University Scientific Investigation Project support.

Findings

52 lesions of 50 patients included to the study according to their typical radiological features or histopathologic results were evaluated. The ages of patients varied between 26-76 with an avarage of 46,8(+/- 12.3). Avarage size determined by MM, US and conventional MRI were 16,5mm for benign and 23mm for malignant lesions.

Table 1. Distrubiton of lesions which can not be determined by the imaging modalities

	MM	*US*	*MM and US*	*MRI*
Number of lesions which can not be imagined	2	2	5	NONE

*11 different patients with 15 different lesions were not examined with MM because of different contrindications. In fact all the lesions were examined with US and MRI. Lesions which were not examined with MM were not included to the table.

Table 2. Distrubition of the lesions diagnosed according to their typical radiological features or histopathologic results

	Lesions	**n**
MALIGNANT LESIONS (n= 23)	Invasive ductal Ca	19
	Invasive ductal Ca +Invasive lobulary Ca	2
	Invasive ductal Ca +Invasive lobulary carsinoma in situ	1
	Mixed invasive ductal Ca +Pleomorphic invasive lobular Ca	1
BENIGN LESIONS (n= 29)	Enhanced normal breast tissue foci stable in follow-up	8
	Fibroadenoma	6
	Post-op tissue stable in follow-up	5
	Mastitis	2
	Infected galactocele	2
	Simle cyst	2
	Abcess	1
	Hemorrhagic cyst	1
	Post-op hemorrhagic fat tissue necrosis	1
	Fat tissue necrosis	1

*n: Lesion number

Table 3. Numerical distribution and percentage of the lesions according to pathologic results

	Frequency	*Percent*	*Cumulative percent*
Benign	29	55,8	55,8
Malignant	23	44,2	100,0
Total	52	100,0	

9 additional lesions which could not be evaluated by MM and US were determined by conventional enhanced breast MRI (Table 1).

The distrubition of the lesions were included in the study according to their typical radiological features or histopathologic results are shown in Table 2 and Table 3.

When the 52 lesions included in this study were evaluated, the prevalence for the malignancy was calculated as 44.2 %.

Table 4. Comparison of sensitivity, specificity, -pv, +pv of the lesions when BI-RADS 2 and BI-RADS 3 lesions were determined as benign, BI-RADS 4 and BI-RADS 5 lesions were determined as malignant

	SENSITIVIY	*SPECIFICITY*	*-PV*	*+PV*
MAMMOGRAPHY	90,9 %	66,7 %	83,3 %	80 %
ULTRASONOGRAPHY	86,4 %	66,7 %	76,9 %	79,2 %
MAGNETIC RESONANCE IMAGING	100 %	100 %	100 %	95,7 %

Table 5. Comparison of sensitivity, specificity, -pv, +pv of the lesions when BI-RADS 2, BI-RADS 3, BI-RADS 4 lesions were determined as benign, BI-RADS 5 lesions were determined as malignant

	SENSITIVIY	*SPECIFICITY*	*-PV*	*+PV*
MAMMOGRAPHY	68,2 %	100 %	68 %	100 %
ULTRASONOGRAPHY	77,3 %	93,3 %	73,7 %	94,4 %
MAGNETIC RESONANCE IMAGING	100 %	100 %	100 %	100 %

Table 6. Comparison of sensitivity and specificity of imaging techniques

	SENSITIVIY	*SPECIFICITY*
ULTRASONOGRAPHY + MAMMOGRAPHY	95,4 %	66,6 %
ULTRASONOGRAPHY + MAGNETIC RESONANCE IMAGING	100 %	66 %
ULTRASONOGRAPHY + MAMMOGRAPHY + MAGNETIC RESONANCE IMAGING	100 %	66 %

The lesions were classified with BI-RADS classification, according to their MM, US and dynamic enhanced MRI findings. When BI-RADS 2 and BI-RADS 3 lesions were determined as benign, BI-RADS 4 and BI-RADS 5 lesions were determined as malignant, the specificity and the sensitivity of MM were calculated 66.7 % and 90,0 % consecutively. –Pv and +pv of MM were calculated 83.3 % and 80 % consecutively. The specificity of US was found 66.7 % and the sensitivity was found 86.4 %. –Pv of US was calculated 76.9 % and +pv of US was calculated 79.2 %. The specificity, sensitivity and -pv of enhanced MRI were determined 100 %, +pv was determined 95.7 % (Table 4).

When only BI-RADS 5 lesions were determined as malignant, the specificity and the sensitivity of MM were calculated 100 % and 68.2 % consecutively. –Pv and +pv of MM were calculated 68 % and 100 % consecutively. The specificity of US was found 93.3 % and the sensitivity was found 77,3 %. –Pv and +pv of US were calculated 100 %. The specificity, sensitivity, -pv and +pv of enhanced MRI were determined 100 % (Table 5).

The prevalence of malignant lesions in 37 patients whose all examinations were complete was calculated as 59,4 %. In this group when US and MM were examined together, sensitivity and and specificity were found 95.4 % and 66.6 % consecutively. When US and conventional breast MRI were examined together sensitivity and specificity were calculted 100 % and 66 % consecutively. When MM, US and conventional breast MRI were examined together sensitivity and andspecificity were determined 100 % and 66 % consecutively (Table 6).

MM, US and MRI findings of 4 different patients of the 50 patients included in our study are presented in cases 1-4.

Conclusion and results

Breast cancer has high morbidity and mortality rate worldwide. For this reason it is an important source of interest and anxiety for clinicians and researchers. Early diagnosis and determination of malignancy possibilities of breast lesions are very important in treatment. Because of this reason, standardizations in terminology of description and reporting system must be achieved. This system that provides the convenience of communication between clinic-radiology as well as standardization of the studies, was offered by American Collage of Radiology (ACR) in 1993 for standardization of MM reporting terminology in the name BI-RADS. This system was accepted internationally. Finally it was reviewed in 2003 with the addition of US and MRI classification.

BI-RADS classification

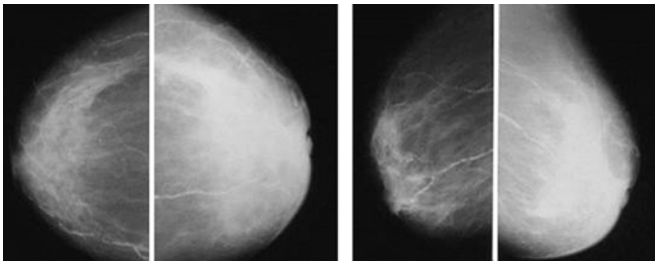
Category 0- *There is no need for additional imaging technique.*

Category 1- *Negative, all the findings are normal.*

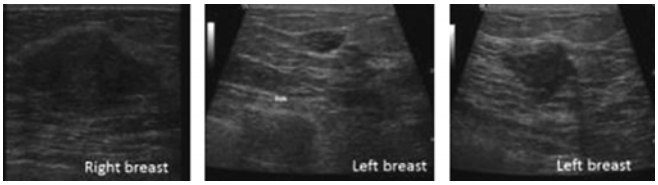
Category 2- *Benign findings, radiologic and clinical follow-up are recommended according to the age.* These findings include, simple cysts, calcified fibroadenomas, multiple secretuary calcifications, fatty cysts, lipomas, galactoceles, the lesions including fatty content such as mixed density hamartoma, intramammarian lymph nodes, implants, vascular calcifications or tissue distortions which were proved that they are because of previous operations, bilaterally scattered asymmetrical enhanced breast foci smaller than 5mm.

Category 3- *Possibly benign findings, short interval follow-up is recommended.* This category includes, non-calcified, well-defined solid lesions, non-calcified fibroadenomas, focal asymmetry, clustered punctat microcalcifations, well-defined lesions with type 1 (benign) enhancement pattern, regional enhancement, and coincidental enhanced foci.

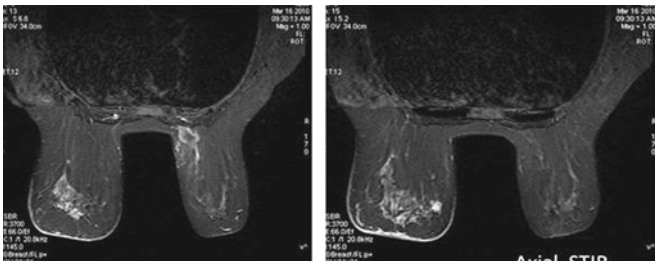
Case 1: 70-year-old female, Bilateral Invasive Ductal Carcinoma



CASE 1 MM: The patient appilied with a palpable mass at her left breast with the mammograms obtained at another center. At the mammograms, there is increase of density in whole breast tissue with no clearly shaped mass lesion at the inner middle quadrant. At the lower inner quadrant of right breast a few blurred, not prominant clustered microcalcifications are seen.



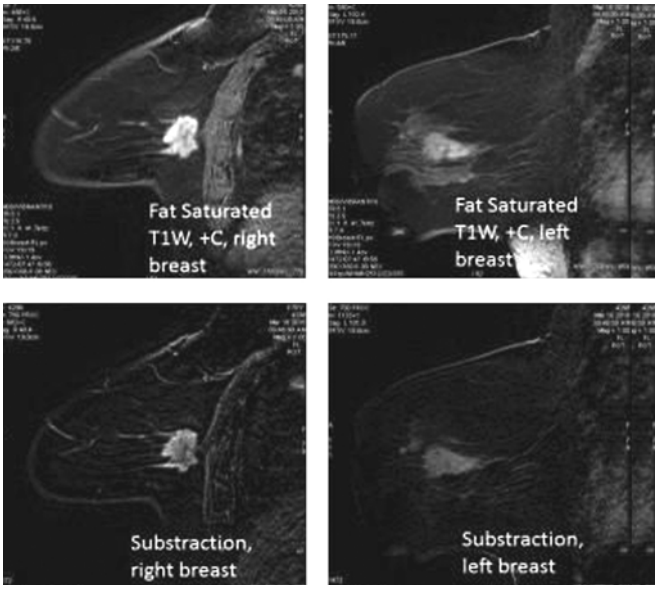
CASE 1 US: US examination showed solid, irregular contoured masses at the lower inner quadrant of the right breast and at the upper middle quadrant of the left breast. The lesions were classified as BI-RADS 5. Another ovoid shaped, hypoechoic, solid mass is seen at the inner middle quadrant of the left breast. The lesion was categorized as BI-RADS 4.



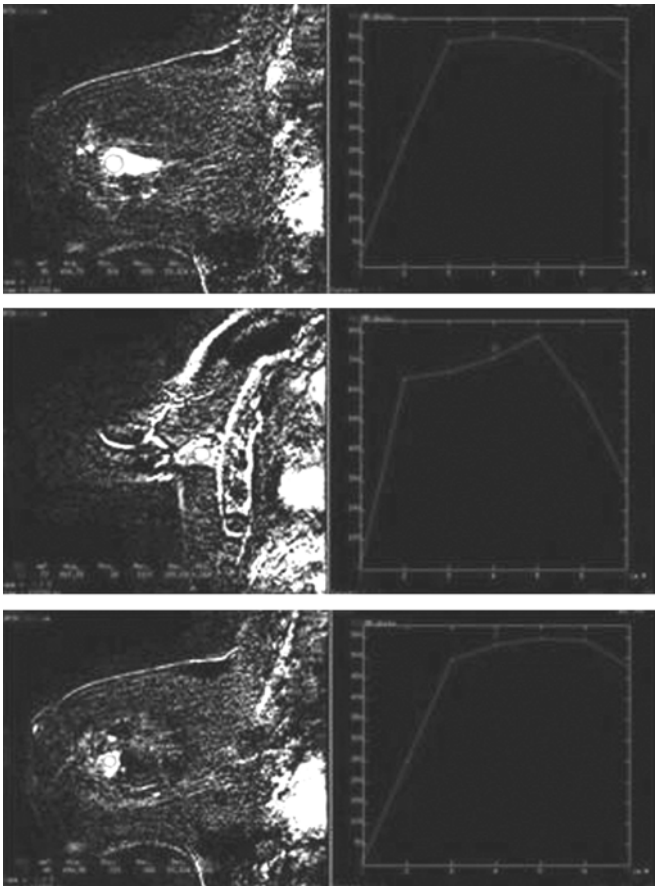
CASE 1 MRI 1: In MRI, in axial STIR image, increased signals representing masses are seen at the lower inner quadrant of right breast and at the upper middle- inner middle quadrant of the left breast.

Category 4- *Doubtful findings, biopsy is recommended.* Most of the biopsy recommended lesions are in this category. Malignancy possibility of the lesions in this category changes between 3-94 %. Because of this reason, in some imaging centers, it is classified in 4a, 4b, 4c sub-groups according to their malignancy possibilities.

Category 5- *Possibly malignant lesions- biopsy and appropriate approach are recommended.* In this category the lesions which have classical breast carcinoma findings and have malignancy possibility more than 95 % are included. Radial and irregular contoured with high density lesions, radial contoured lesions accompanying segmentally and linear sequenced or pleomorphic microcalcifications, spiculated contoured lesions with posterior acoustic shadow, lesions with circulary enhancement and the lesions which have rapid wash-out are samples of this category.

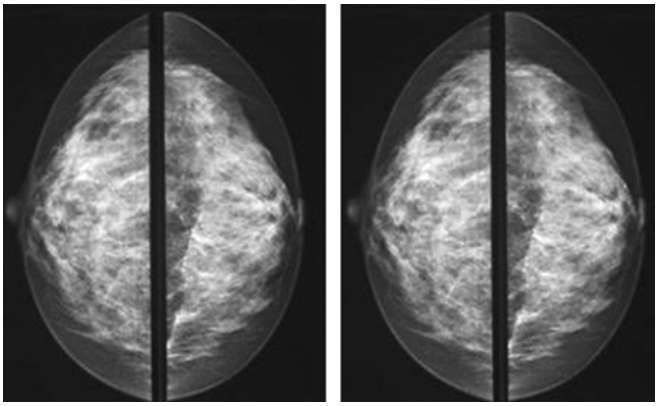


CASE 1 MRI 2: In sagital post-contrast and substraction images of the right and the left breasts, enhanced.



CASE 1 MRI 3: Region Of Interests (ROI)'s were placed in the masses and type 3 (malignant) dynamic curves were obtained.

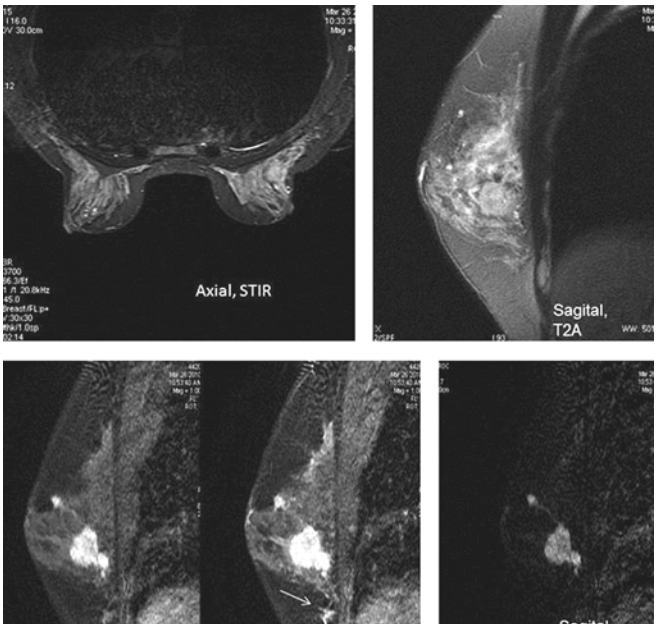
Case 2- 43 year-old female, Invasive Ductal Carcinoma



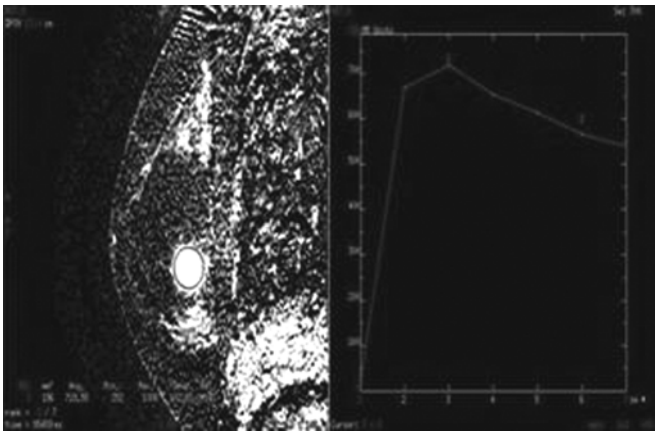
CASE 2 MM: The patient with a palpable mass complaint appilied with mammograms obtained at another center. No mass image or microcalcification is detected. Mammograms were evaluated as normal.



CASE 2 US: In US examination, a hypoechoic, irregular contoured, solid mass at the lower inner quadrant of right breast, 2.5cm in size is seen. The lesion has components extending to areola and chest wall. The mass was categorized as BI-RADS 4.



CASE 2 MRI 1: In dynamic enhanced MRI, the lesion described in US is seen clearly. Additionally, a second milimetric focus is seen in the inferior lateral part the lesion described in MM and US examinations (arrow). The patient was diagnosed as multifocal breast carcinoma. The treatment protocole had changed.



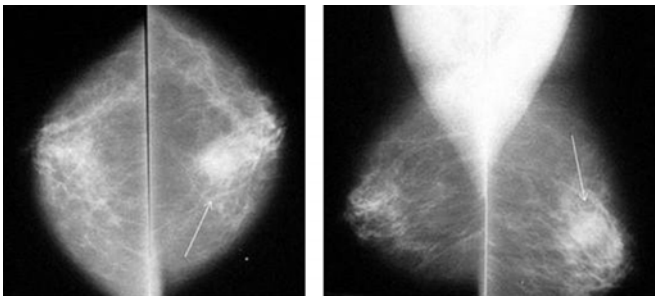
CASE 2 MRI 2: ROI placed in the mass and type 3 (malignant) dynamic curve was obtained.

Category 6- *Known malignancy- appropriate approach is needed.* This category is added for the lesions which the malignancy of these lesions proved by biopsy before the exact treatments such as surgical excision, radiotherapy, chemotherapy or mastectomy. This category is different from BI-RADS category 4 and category 5 and it is not concerned with interventional techniques which are done in order to prove malignancy. This category is appropriate for secondary diagnosis findings before biopsy and in order to follow the answer of neoadjuvant chemotherapy before surgical excision. It should not be used after malignancy excision (lumpectomy) (4).

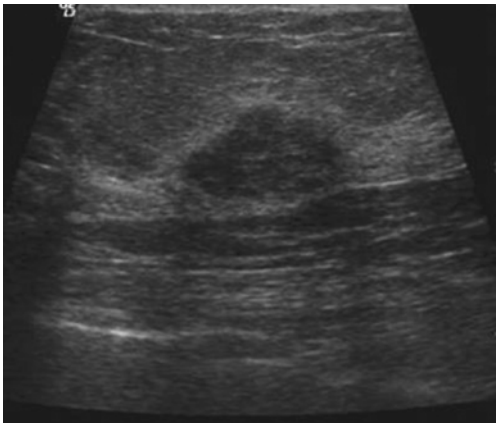
In recent years, with development of techniques in MM, breast US and breast MRI, the proportion of malignancy determination has risen. With the increase of these early diagnostic techniques, alternative surgical methods to mastectomy have taken over (5, 6). After the digital MM has been put in to routine use, it is reported that the proportion of lesion determinations in breasts with high density has increased (7). Also, with the useage of high resolution probes in US, with the developments in spatial and temporal resolution in breast MRI, the sensitivity of diagnostic techniques has risen (8, 9). It is reported that, breast MRI is a problem solving method when MM and breast US techniques remain insufficient for the diagnosis (10).

MM is the most effective method in the approach of breast disease investigations. Other diagnostic methods are used as complementary to MM when it is needed. The usage of MM is for two different purposes; diagnosis and malignancy screening. In fact,

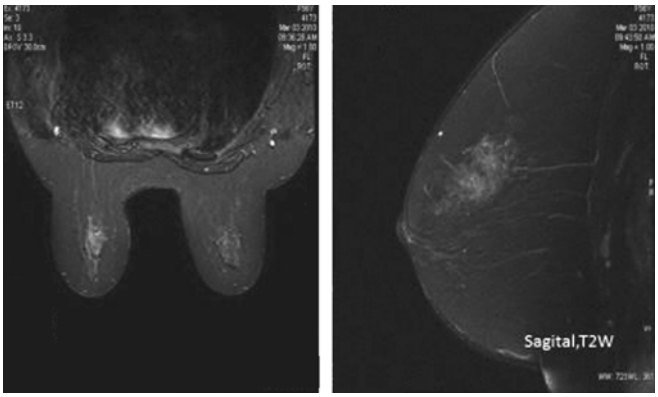
Case 3- 53-year-old female, Fibroadenoma



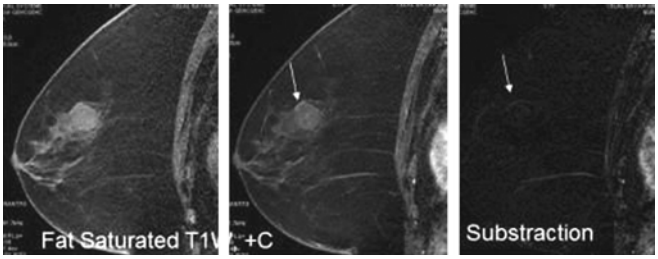
CASE 3 MM: The patient appilied for routine control mammogram. In CC mammogram, asymmetrical, increase of density increase with indistinct contours (arrow) is seen at the middle part of left breast. Lesion was categorized as BI-RADS 4 in terms of MM.



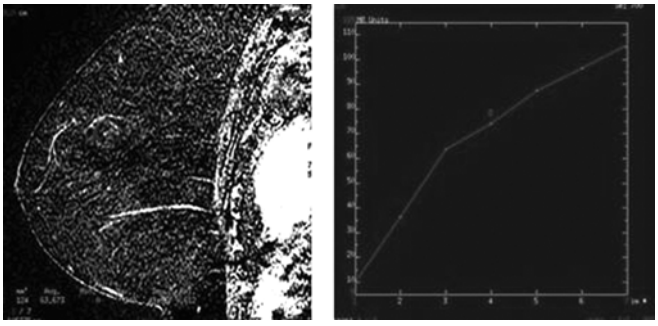
CASE 3 US: In US examination, hypoechoic, microlobulated solid mass is seen at the same localization with the mammogram. Minimal increase of echogenity is seen around the lesion. Lesion was categorized as BI-RADS 4 in terms of US.



CASE 3 MRI 1: T2 signal increase is seen in MRI image at the same localization with MM and US examinations.



CASE 3 MRI 2: In MRI, in pre-contrast fat saturated T1W image hyperintense, well-defined mass is seen at the same localization with MM and US examinations. Only peripheral and septal enhacements are seen both in post-contrast and substracted images (arrows).



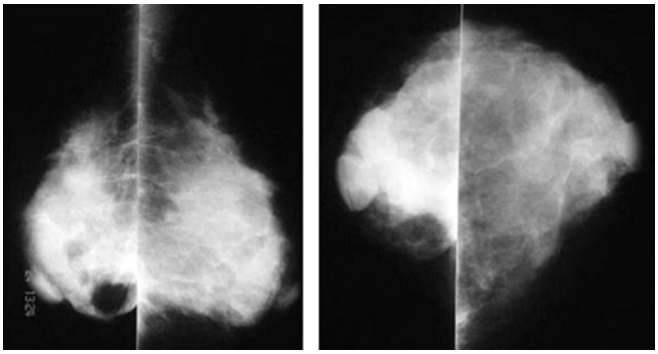
CASE 3 MRI 3: ROI was placed in the mass and type 1 (benign) dynamic curve was detected. With these MRI findings, the lesion was categorized as BI-RADS 3, evaluated as fibroadenoma and the patient was put in the follow-up.

the specificity of MM is low and biopsy is needed in order to make discrimination between benign and malignant lesions which have determined by MM. Only 10-35 % of the biopsies that are done according to mammographic findings yielded the final diagnosis of malignancy (11).

The usage of gray scale US additional to MM, especially after the developments in US technology, helps in solid-cystic lesion discrimination, guides aspiration biopsies and also helps to discriminate benign and malignant lesions (12, 13).

MRI has been started to use from the outset of 1980's. In the first applications, longitudinal relaxation time (T1), transverse relaxation time (T2) and hydrogen spin densities were used (14- 17). MRI should be done necessarily with the application of contrast material containing gadopentetate dimeglumine (Gd DTPA). By this way, it provides high sensitivity in diagnosis of breast cancer and lesion discrimination. Enhanced breast MRI is used in the control and diagnosis of breast cancer for more than 15 years (1- 3, 18-22). According to the technical and diagnostic criterions in breast MRI application, the sensitivity varies between 83-100 % and the specificity varies between 29-100 % (18- 20). Breast MRI has disadvantages such as long examination time. Moreover, difficulties can be seen in characterization of lesion determination from time to time. The criteria of conventional breast MRI evaluation include lesion morphologies, enhancement dynamics of the lesions and T2 signal features. As the findings in benign and malignant lesions overlap, it is reported that the specificity of MRI can decrease to 40-80 % (23- 25). Recently, enhanced dynamic breast MRI is accepted as a very sensitive imaging method in breast cancer diagnosis. In selected cases, it is offered as a complementary

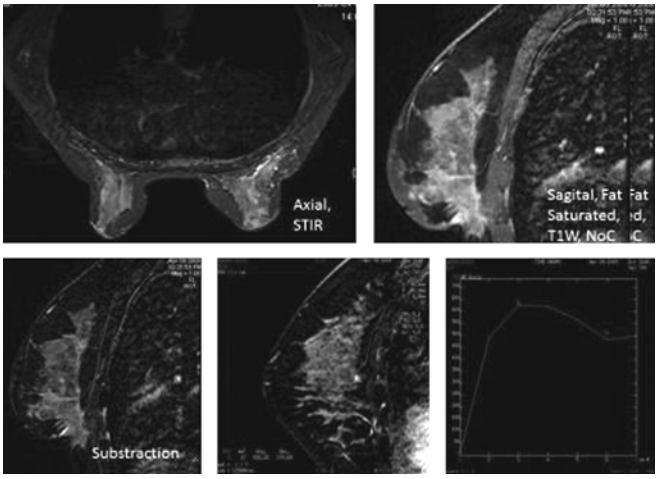
Case 4- 39-year-old female, Invasive Lobulary Carcinoma-Invasive Ductal Carcinoma



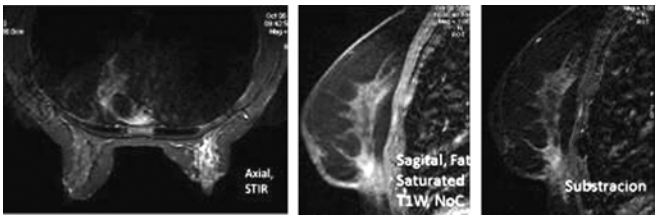
CASE 4 MM: The patient applied with a palpable mass and skin changes of the breast. In MM, in the right breast there is increase of density at whole breast except the lower inner quadrant.



CASE 4 US: In US examination, irregulary contoured, hypoechoic, solid masses with posterior acoustic shadow are seen at the right breast. Masses were categorized as BI-RADS 5.



CASE 4 MRI 1: MRI examination was done in order to evaluate the masses and contrlateral breast. In MRI images, diffuse signal increase and mass enhancement with chest wall invasion are seen at the right breast. Type 3 (malignant type) curve was drawn from the foci of the mass. The patient was diagnosed as stage 4 breast carcinoma. Tru-cut biyopsy was appilied under US guidence. Pathologic result was invasive lobulary carcinoma-invasive ductal carcinoma. The patient was referred to onchology clinic for chemotherapy treatment.



CASE 4 MRI 2: After neoadjuvant chemotherapy, MRI was repeated. In MRI images, the decrease in size of the lesion and the regression of chest wall invasion are seen. The patient was referred to surgery.

diagnostic modality (26, 27). When MRI is used together with MM and US, it is a very powerful method in imaging and characterization of breast masses.

ACR has determined the indications of enhanced breast MRI (28). In all these indications except for the evaluation of the silicon implanted breasts with the doubt of rupture, enhanced MRI is used. The indications of enhanced breast MRI are;

1. In determination of breast lesions which can not be evaluated by MM, US, physical examination separately or together with all these methods.
2. In neoadjuvant chemotherapy applied cases.
3. In determination of cases who have malignant axillary lymph nodes and whose breast lesions can not be diagnosed by MM, US and physical examination.
4. In determination of the cases with post-operative reconstruction.
5. In determination of the cases with doubtful deep pectoral fasia invasion.
6. In determination of contraterally breast lesion.
7. In determination of post-op scar tissues and possible residual that is difficult to evaluate by MM and US.
8. Evaluation of cases with high malignancy possibility.
9. In control of cases with high recurrent malignancy possibility.
10. In preoperative tumor staging.

Cinetic curves (time-signal intensity curves) show the changes of intensities of the tissue by time as a reflection of enhancement. Cinetic curves are evaluated in two stages: in the early stage after bolus injection (first 2-3 min) the speed of signal increase and in the late stage, the changes of signal intensity. In the early stage, the speed of signal increase can be slow, moderate and fast. In the late stage, the signal intensity can continue to increase (persistant- type 1- benign type), can stay at the same level (plateau- type 2- doubtful for malignancy type) or can decrease (wash-out- type 3- malignant type) (24, 29). In malignant lesions, signal intensity mostly increases to its double level of beginning level in 90- 120 sec or more. In 3- 5 min., contrast material wash-out can be seen (24). The curves are shown in Figure 1.

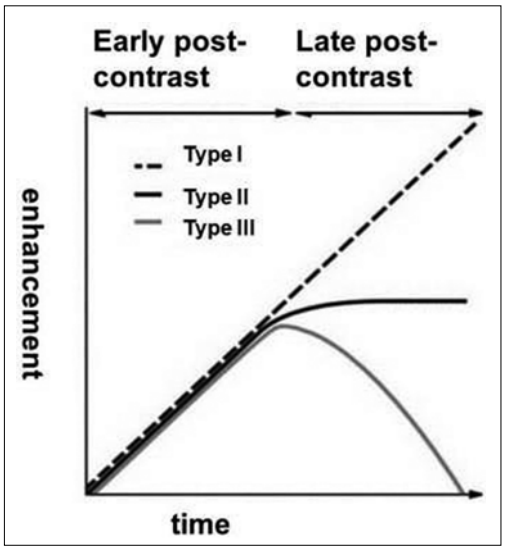


Figure 1. Time-enhancement curves

The evaluation of dynamic enhancement curves increases the specificity of breast MRI clearly. However malignant and benign lesions can show similar features.

In our study, 15 lesions which could not be determined by MM and/or breast US are determined by conventional breast MRI. When, depending on the technical and diagnostic criteria, the sensitivity of enhanced breast MRI changes between 83-100 %, the specificity changes between 29-100 % in the literature (18-20). The findings of this study were compatible with the literature.

Determination of more than one lesion at the same time is important. Enhanced breast MRI has high sensitivity in determination of additional lesions which are not suspected by conventional MM and US (30). In 4 of 16 patients with a malignant mass, additional masses could not have been evaluated by MM and US. These masses have been determined by conventional breast MRI, resulted changes in diagnosis and surgical technique. Total mastectomy was applied instead of breast protective surgery to these 4 patients. When the findings were evaluated in terms of 'percentage', conventional MRI had provided diagnostic and surgical change in a proportion of 25 %. All these changes were verified by pathology also.

In a study by Orel et al., it has been shown that, mammographic BI-RADS classification is very useful for determination of malignancy. In this study, +pv of category 4 and category 5 lesions are calculated as 30 % and 97 % consecutively (31). In a study by Lazarus et al., +pv of category 5 lesions is calculated as 91 % (32). Our findings were compatible with the literature (Table 4, Table 5).

As a result, conventional breast MRI; can be used in problematic cases which can not be determined exactly by clinic examination, MM and US, such as in occult carcinomas with axillary lymph node metastasis, in evaluation of recurrent cases which can not be determined by MM and US after surgery, in evaluation of breasts with implants, in evaluation of multicentricity-multifocality in breasts with high density before breast conservative therapy planning. In our study, breast MRI examination applied according to the indication as recommended in the guideline provided increase of sensitivity and specificity in diagnosis. The lesions which could not have been evaluated by MM and US could be shown by breast MRI. Also in some cases, MRI was able to determine additional foci, changing the diagnosis to multifocal breast carcinoma, and thuseffected thus effected the surgery and therapeutic approach.

Ideally the radiologists dealing with breast MRI application, should be trained especially for conventional methods such as MM, US as well as for breast MRI protocols and techniques. It should not be forgotten that information and experiences obtained from these imaging techniques and comparison of MM and US findings with MRI findings help to reach correct diagnosis.

In fact, breast MRI should not be used in stead of percutaneus biopsy, diagnostic MM or US if the lesions can be diagnosed with these methods. MRI findings should be evaluated comparatively with clinical and other imaging findings.

References

1. Heywang SH, Bassermann R, Fenzl G, et al. MRI of the breast: histopathologic correlation. Eur J Radiol 1987; 7:175-182. (PMID: 3653109 [PubMed - indexed for MEDLINE])
2. Weinreb JC, Newstead G. MR imaging ofthe breast. Radiology 1995; 196:593- 610. (PMID: 7644617 [PubMed - indexed for MEDLINE])
3. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, et al. MR imaging of the breast using Gd-DTPA. J Comput Assist Tomogr 1986; 10:615- 620. (PMID: 3950145 [PubMed - indexed for MEDLINE])
4. Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, Gieseke J, Wardelmann E, Schild HH. Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? J Magn Reson Imaging 1999; 9:187-196. (PMID: 10077012 [PubMed - indexed for MEDLINE])
5. Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. AJR Am Roentgenol 2004; 183:1159-1168. (PMID: 15385323 [PubMed - indexed for MEDLINE])
6. Esserman L, Hylton NM, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utilitiy of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. J Clin Oncol 1999; 17:110-119. (PMID: 10458224 [PubMed - indexed for MEDLINE])
7. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. N Engl J Med 2005; 26:209-215. (PMID: 16169887 [PubMed - indexed for MEDLINE])

8. Schulz-Wendland R, Bock K, Aichinger U et al. [Ultrasound examination of breast with 7,5 MHz and 13 MHz- transducers: scope for improving dignostic accuracy in complementary breast diagnostics?] Ultraschall Med 2005; 26:209-215. (PMID: 15948057 [PubMed - indexed for MEDLINE])
9. Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, et al. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobsever variability. AJR Am J Roentgenol 2000; 175:24-43. (PMID: 10882243 [PubMed - indexed for MEDLINE])
10. Fischer U, Kopka L and Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast enhanced MR imaging on therapeutic approach. Radiology 1999; 213:881-888. (PMID: 10580970 [PubMed - indexed for MEDLINE])
11. Rosenberg AL, Schwartz GF, Feig SA, Patchefsky AS. Clinically occult breast lesions: localization and significance. Radiology 1987; 162:167-170. (PMID: 3024209 [PubMed - indexed for MEDLINE])
12. Jackson VP. The current role of ultrasonography in breast imaging. Radiol Clin North Am 1995; 33:1161-1170. (PMID: 7480663 [PubMed - indexed for MEDLINE])
13. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995; 196:123-134. (PMID: 7784555 [PubMed - indexed for MEDLINE])
14. Ross RJ, Thompson JS, Kim K, Bailey RA. Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. Radiology 1982;143:195- 205. (PMID: 7063727 [PubMed - indexed for MEDLINE])
15. El Yousef SJ, Alfidi RJ, Duchesneau RH, et al. Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast. J Comput Assist Tomogr 1983; 7:215-218. (PMID: 6300203 [PubMed - indexed for MEDLINE])
16. McSweeney MB, Small WC, Cerny V, Sewell W, Powell RW, Goldstein JH. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast disease: use of transverse relaxation times. Radiology 1984; 153:741-744. (PMID: 6093191 [PubMed - indexed for MEDLINE])
17. Merchant TE, Thelissen GR, de Graaf PW, Nieuwenhuizen CW, Kievit HC, Den Otter W. Application of a mixed imaging sequence for MR imaging characterization of human breast disease. Acta Radiol 1993; 34:356-361. (PMID: 8318297 [PubMed - indexed for MEDLINE])
18. Davis PL, McCarty KS Jr. Sensitivity of enhanced MRI for detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. Eur Radiol 1997; 7:289-298. (PMID: 9370561 [PubMed - indexed for MEDLINE])
19. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology 2001; 220:13-30. (PMID: 11425968 [PubMed - indexed for MEDLINE])
20. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. Eur J Radiol 1997; 24:94-108. (PMID: 9097051 [PubMed - indexed for MEDLINE])
21. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Radiological diagnosis in breast imaging. Praxis (Bern 1994). 1995 Mar 28; 8:361-5. German. PMID: 7709115 [PubMed - indexed for MEDLINE]
22. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. Radiol Clin North Am 2002; 40:443-466. (PMID: 12117186 [PubMed - indexed for MEDLINE])
23. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 2002; 15:2010-2017. (PMID: 12203765 [PubMed - indexed for MEDLINE])
24. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschick S et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology 1999; 21:101-110. (PMID: 10189459 [PubMed - indexed for MEDLINE])
25. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, et al. Ductal carcinomain situ: MR imaging-histopathologic correlation. Radiology 1995; 172:661-666. (PMID: 7617854 [PubMed - indexed for MEDLINE])
26. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis- correlation in invasive breast carcinoma. N Eng J Med 1991; 324:1-8. (PMID: 1701519 [PubMed - indexed for MEDLINE])
27. Chenevert TL, Helvie MA, Aisen AM, Francis IR, Adler DD, Roubidoux MA, Londy FJ. Dynamic three-dimensional imaging with partial k-space sampling: initial application for gadolinium-enhanced rate characterization of breast lesions. Radiology 1995; 196:135-142. (PMID: 7784556 [PubMed - indexed for MEDLINE])
28. American College of Radiology. ACR practice guideline for the performance of magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. In: Practice guideline and technical standards, 2005. Reston, Va: American College of Radiology, 2005; 341-346.
29. American College of Radiology. ACR BI-RADS— Magnetic Resonance Imaging. In: ACR Breast Imaging Reporting & Data System, breast imaging atlas. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
30. Lawrence WF, Liang W, Mandelblatt JS, et al. Serendipity in diagnostic imaging: magnetic resonance imaging of the breast. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1792-1800. (PMID: 9839519 [PubMed - indexed for MEDLINE])
31. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. Radiology 1999; 211:845- 850. (PMID: 10352614 [PubMed - indexed for MEDLINE])
32. 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; 239:385-391. (PMID: 16569780 [PubMed - indexed for MEDLINE])

İletişim

Işıl Başara
Tel : 0(236) 232 31 33
E-Posta : slbasara@yahoo.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

RESEARCH ARTICLE/ARAŞTIRMA YAZISI

LENF NODU POZİTİF MEME KANSERLERİNDE LENF NODU TUTULUM ORANLARININ PATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

Noyan Can Akdur[1], Işın Pak[2]

[1]Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara, Türkiye

CORRELATION BETWEEN LYMPH NODE RATIO AND PATHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN NODE-POSITIVE BREAST CANCER

ABSTRACT

Purpose: Recently, numerous studies suggest that ratios of involved nodes may have greater prognostic value than absolute numbers of involved nodes in breast cancer. Several authors propose that lymph node ratio (LNR) should be added to the TNM staging system. It seems to be new studies with large databases are neded to clearify the issue.

As far as we know, in literature there isn't a study which is purposing to evaluate the relation between LNR and pathologic prognostic factors. The current study evaluated the relationship between LNR and pathological prognostic factors in node positive breast cancer patients.

Patients and methods: 150 node positive breast cancer patient (pT1-3, pN1-3, M0) who underwent modified radical mastectomy was reviewed according to LNR. LNR (=number of involved lymph nodes/total number of lymph nodes removed x100) was calculated for each case. Than we evaluated the statistical relation between calculated LNRs and pathological prognostic factors.

Results: We established significantly difference between two groups (LNR ≤25% versus >25%) according to lymphovascular invasion (p=0.008), extracapsular tumour extension (p=<0.001) and fixation of lymph nodes (p=<0.003).

Conclusion: Based on our data, lymphovascular invasion, extracapsular tumour extension and fixation of lymph nodes are the factors that have influence on LNR. We believe that relation between LNR and these factors should be considered in studies that purpose to evaluate the prognostic importance of LNR in breast cancer.

Keywords: breast cancer, lymph nodes, prognosis

ÖZET

Amaç: Son yıllarda, meme kanserli hastalarda daha hassas prognostik gruplama yapabilmek için lenf nodu tutulum oranının (LNTO) kullanılabileceği önerilmektedir. LNTO'nun klinik gidiş ve sağ kalımla anlamlı ilişkisi bulunduğunu ve metastatik lenf nodu sayısına göre prognozu daha iyi yansıttığını ileri süren birçok klinik çalışma mevcuttur. Ancak, konunun tam olarak anlaşılması için daha geniş hasta serileriyle yapılacak sağ kalım çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisi konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisinin detaylı bir şekilde bilinmesi, sağ kalım çalışmalarında doğru modellerin kurulmasına önemli katkılar sağlayabilir. Biz bu fikirden yola çıkarak lenf nodu pozitif meme kanserlerli olgularda LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisini araştırdık.

Hastalar ve Yöntem: Modifiye radikal mastektomi uygulanmış, aksiller metastazı bulunan (pT1-3, pN1-3, M0) 150 meme kanseri olgusunu LNTO açısından değerlendirdik. Her olguda LNTO (=metastatik lenf nodu sayısı/ toplam lenf nodu sayısı x100) hesapladık. Hesaplanan LNTO'ların hangi patolojik prognostik faktörlerden etkilenmiş olabileceğini istatistiksel olarak değerlendirdik.

Bulgular: LNTO ≤%25 ve >%25 olan iki grup arasında lenfovasküler invazyon (p=0,008), ekstrakapsüler tümör yayılımı (p=<0,001) ve konglomerasyon (p=<0,003) yönünden anlamlı fark bulunduğunu; yaş, tümör çapı, multifokalite/ multisentrisite, yerleşim yeri, histolojik tip, histolojik grade, tümör nekrozu varlığı, toplam lenf nodu sayısı, ER boyanması, PR boyanması ve CerbB2 boyanması yönünden ise anlamlı fark bulunmadığını gördük.

Sonuç: Bulgularımıza göre LNTO üzerinde lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler tümör yayılımı ve konglomerasyon etkili olmaktadır. Bu faktörlerden birinin varlığı durumunda LNTO'nun artma eğiliminde olduğunu, dolayısıyla sağ kalım çalışmalarında bu ilişkinin göz önünde bulundurulmasının katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, lenf nodları, prognoz

Gönderilme Tarihi: 07 Kasım 2010 • **Revizyon Tarihi:** 11 Şubat 2011 • **Kabul Tarihi:** 12 Şubat 2011

Giriş

Bilindiği üzere, meme kanserli hastalarda, lenf nodu negatif grupta, lenf nodu pozitif gruba göre daha iyi bir prognostik gidiş görülmektedir. Lenf nodu pozitif grupta ise metastatik lenf nodu sayısı önemli bir prognostik parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaygın anlayışa göre, lenf nodu pozitif hastalar, lenf nodu sayısı temel alınarak üç farklı prognostik gruba ayrılmaktadır (lenf nodu sayısı: ≤3, 4-9, ≥10) (1). Fakat bu grupların kendi içinde yeterince homojen olup olmadığı tartışılan bir konudur. Bazı yazarlarca, tutulan her bir lenf nodunun relatif ölüm riskini artırdığı ve metastatik lenf nodu sayısı için kesin bir eşik değer belirtmenin doğru olmayacağı ileri sürülmektedir (2, 3). Bu yaklaşıma göre, örneğin pN2 grubunda 4 pozitif lenf nodu olan bir hasta ile 9 pozitif lenf nodu olan bir hasta arasında daha hassas bir ayrım yapabilmek gerekir. Ancak pozitif lenf nodu sayısı eşik değerlerine göre yapılan geleneksel gruplamada bu ince ayrımlar göz ardı edilmektedir.

Tartışmanın bir diğer yönü ise pozitif lenf nodu sayısının diseksiyon genişliğinden etkilenebilir bir parametre olmasıdır. Bir çok çalışmada çıkartılan toplam lenf nodu sayısının prognoz üzerinde etkili olduğu vurgulanmaktadır (4-12). Bu çalışmalarda, çıkartılan lenf nodu sayısı azaldıkça sağ kalım oranlarının da azaldığı savunulmakta ve bu durum yetersiz evrelemeyle ilişkilendirilmektedir. Schaapveld ve ark (9), çıkartılan toplam lenf nodu sayısının metastatik lenf nodu sayısını etkilediğini, toplam sayının artışına paralel olarak pozitif lenf nodu sayısının da arttığını ileri sürmektedir.

Son yıllarda artan sayıda makalede, pozitif lenf nodlarının çıkartılan toplam lenf nodlarına oranını ifade eden ***lenf nodu tutulum oranı (LNTO)***, hem daha hassas prognostik gruplama yapma imkanı sunması, hem de diseksiyon genişliğinden daha az etkilenmesi nedeniyle alternatif bir prognostik faktör olarak önerilmektedir. Vinh-Hung ve ark (2), LNTO'da gözlenen her %1'lik artışın, relatif ölüm riskini %1,2 oranında artırdığını iddia etmektedir. Konu üzerine yapılmış birçok klinik çalışmada bu fikri destekleyen sonuçlar elde edilmiş olup; LNTO'nun klinik gidiş ve sağ kalımla anlamlı ilişkisi bulunduğu ve pozitif lenf nodu sayısına kıyasla prognozu daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (13-28). Bazı yazarlarca, bu yeni prognostik faktörün pN'yi pekiştirici bir unsur olarak TNM evreleme sistemine dahil edilmesi önerilmektedir (14, 22, 24). Ancak konunun tam olarak yerine oturtulması için daha geniş hasta serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla bir araya gelmiş bir uluslararası çalışma grubu da (*International Nodal Ratio Working Group*) bulunmaktadır (19). Bununla birlikte bildiğimiz kadarıyla, literatürde ***LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisi*** konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. LNTO'nun patolojik faktörlerle ilişkisinin detaylı bir şekilde bilinmesi sağ kalım çalışmalarında doğru modellerin kurulmasında önemli katkılar sağlayabilir. Biz bu fikirden yola çıkarak, lenf nodu pozitif invaziv meme kanserlerli olgularda LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerle ilişkisini araştırdık.

Hastalar ve yöntem

Hastaların özellikleri

Çalışmamız bir vaka kontrol araştırması olup, çalışma örnekleminin oluşturulması için Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü Arşivi'nde bir yılda değerlendirilen tüm modifiye radikal mastektomi olguları tarandı. Bu olgular arasından en az on lenf nodu çıkartılmış olan, aksiler lenf nodu metastazı bulunan, herhangi bir neoadjuvan tedavi almamış olan ve tümör çapı konusunda şüphe bulunmayan bütün olgular (150 olgu) çalışmaya dahil edildi. Bu 150 meme kanseri olgusu (pT1-3, pN1-3, M0) H&E lamları, İHK lamları ve patoloji raporlarıyla yeniden değerlendirildi.

Histomorfolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme

%10'luk formalinde fikse, parafin bloklanmış doku örneklerinden 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak HE ve İHK (ER, PR, CerbB2) boyama yapılmıştır. İmmünohistokimya için standart streptavidin-biotin kompleks yöntemi kullanılmıştır. Antijen açığa çıkartma işlemi (pretreatment) sitrat tampon (pH 6.0) ile yüksek basınçta kaynatılarak yapılmıştır.

Değişkenler

150 olgu, bir dizi prognostik faktör açısından yeniden incelenmiştir. Olgulara ait prognostik parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir. Tümör çapı, mikroskopik inceleme ile tespit edilen en büyük invaziv tümör çapı olarak ele alınmıştır. Olgular tümör yerleşimine göre dış bölgede yerleşim gösterenler, iç bölgede yerleşim gösterenler ve diğerleri olarak üç gruba ayrılmıştır. Birden fazla tümör odağı içeren olgularda iki odak arası 5 cm'den az ise tümör multifokal kabul edilmiştir. İki tümör odağı arasındaki uzaklık ≥5 cm ise tümör multisentrik olarak değerlendirilmiştir. Histomorfolojik değerlendirme için Olympus BX51 mikroskop *(x400 görüntü alanı çapı 0.55 mm)* kullanılmıştır. Histolojik grade ve bileşenlerinin skorlanması modifiye Bloom-Richardson sistemine göre yapılmıştır (29, 30). Bir başka lenf noduna fikse metastatik lenf nodu konglomere kabul edilmiştir. ER için %10'un üzerinde, PR için %5'in üzerinde tümöral hücrede nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir. CerbB2 için dörtlü skor sistemi kullanılmıştır: Skor 0 (boyanma yok); Skor 1 (tam membranöz olmayan veya %10'dan az hücrede zayıf membranöz boyanma); Skor 2 (hücrelerin %30'undan azında orta/kuvvetli membranöz boyanma); Skor 3 (hücrelerin en az %30'unda tüm sitoplazmik membranı çevreleyen kuvvetli uniform boyanma).

Lenf nodu tutulum oranı

Her olguda LNTO (metastatik lenf nodu sayısının, aksiller diseksiyonda çıkartılan toplam lenf nodu sayısına oranı) hesaplanmıştır. Hesap ve okuma kolaylığı sağlaması açısından oranlar yüzde (%) olarak ifade edilmiştir (LNTO = Metastatik lenf nodu sayısı / çıkartılan toplam lenf nodu sayısı x100). Çalışmaya dahil edilen tüm prognostik faktörlerin, LNTO'ların artış veya azalışı üzerine etkisinin olup olmadığı test edilmiştir. Bu amaçla karşılaştırma yapabilmek için, olgular LNTO'larına göre daha az ve daha çok LNTO'lu olan gruplar altında toplanmıştır. Gruplama, hem bazı klinik çalışmalarda prognozu yansıtmak açısından klinik anlamı olduğu ileri sürülen %25 eşik değerine göre (LNTO ≤%25 ve >%25) (15, 16);

Tablo 1. Olgulara ait prognostik parametreler *(olgu sayısı:150)*.

	sayı	*yüzde*		*sayı*	*yüzde*
Yaş:			**Lenfovasküler invazyon:**		
<50	81	%54	Var	34	%23
≥50	69	%46	Yok	116	%77
Tümör Çapı:			**Tümör nekrozu:**		
≤2 cm	32	%21	Var	36	%24
2.1-5 cm	97	%65	Yok	114	%76
>5 cm	21	%14			
			Toplam lenf nodu sayısı:		
>2 cm	118	%79	10-15	28	%19
			16-20	31	%21
Tümörün yerleşim yeri:			21-25	44	%29
Dış bölge	80	%53	26-30	25	%17
İç bölge	27	%18	>30	22	%15
Diğer	43	%29			
			Metastatik lenf nodu sayısı:		
Tümörün histolojik tipi:			1-3	72	%48
İnvaziv duktal karsinom	126	%84	4-9	38	%25
İnvaziv lobüler karsinom	7	%5	≥10	40	%27
Diğer	17	%11			
			>3	78	%52
Multifokalite/Multisentrisite:					
Var	19	%13	**Estrakapsüler tümör yayılımı:**		
Yok	131	%87	Var	65	%43
			Yok	85	%57
Tübül formasyonu skoru:					
Skor 1	4	%3	**Konglomerasyon:**		
Skor 2	41	%27	Var	43	%29
Skor 3	105	%70	Yok	107	%71
Nükleer pleomorfizm skoru:					
Skor 1	2	%1	**ER:**		
Skor 2	24	%16	Pozitif	116	%77
Skor 3	124	%83	Negatif	34	%23
Mitotik skor:			**PR:**		
Skor 1	70	%47	Pozitif	81	%54
Skor 2	46	%31	Negatif	69	%46
Skor 3	34	%23			
			CerbB2:		
Histolojik grade:			Skor 0	65	%43
Grade 1	11	%7	Skor 1	38	%25
Grade 2	76	%51	Skor 2	17	%11
Grade 3	63	%42	Skor3	30	%20
LNTO:	91	%61			
≤%25	59	%39			
>%25	59	%39			

hem de olguların gruplara kısmen homejen dağıldığı persentil değerlerine (LNTO <%8.25, %8.25 - 18.90 arası, %18.91 - 47.99 arası ve >%47.99) göre denenmiştir. İki gruplama yöntemiyle de aynı istatistiksel sonuçlar elde edildiğinden anlatım kolaylığı için makalede sadece ≤%25, >%25 gruplamasına ait bulgular aktarılmıştır.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t veya Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik karşılaştırmalar için Pearson Ki-Kare, Fisher'in Tam Olasılık testi veya Olabilirlik Oran testi kullanıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda LNTO %25'ten fazla olmasını etkileyebileceği düşünülen faktörlerin, lenf nodu tutulum oranı üzerindeki çoklu etkilerini incelemek amacıyla, *Çoklu Lojistik Regresyon Analizi* kullanıldı. $p<0.05$ için tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İncelenen 150 olgunun hepsi kadın olup, yaş ortalamaları 50,69 (±10,50)'dır. En genç hasta 25, en yaşlı hasta 78 yaşında, ortanca yaş 49'dur. Olgular pT1-3, pN1-3 olup, uzak metastazlı hasta bulunmamaktadır.

Tek değişkenli analiz

LNTO ≤%25 ve >%25 olan iki grup arasında yaş (p=0.085), tümör çapı (p=0.236), multifokalite/multisentrisite (p=0.076) ve tümörün yerleşim yeri (p=0.527) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 2). Aynı şekilde, her iki grup arasında tümörün histolojik tipi (p=0.214, tübül formasyonu skoru (p=0.107), nükleer pleomorfizm skoru (p=0.281), mitotik skor (p=0.495) ve histolojik grade (p=0.357) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 2).

İki grup arasında lenfovasküler invazyon (p=0,008), metastatik lenf nodu sayısı (p=<0,001), ekstrakapsüler tümör yayılımı (p=<0,001) ve konglomerasyon (p=<0,003) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Buna karşılık toplam lenf nodu sayısı (p=0,897) ve tümör nekrozu varlığı (p=0,742) yönünden ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (*tablo 2*).

Gruplar arasında ER (p= 0,294), PR (p= 0,533) ve CerbB2 (p= 0,302) boyanması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Çok değişkenli analiz

Tek değişkenli istatistiksel analiz sonucunda LNTO'nun %25'ten fazla olmasına etkisi bulunduğu (p<0,05) veya bulunabileceği (p<0,25) düşünülen faktörlerin, LNTO üzerindeki çoklu etkilerini incelemek amacıyla *çoklu lojistik regresyon analizi* kullanılmıştır. Analize giren değişkenler *yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, multifokalite/multisentrisite, tübül formasyonu skoru, lenfovaküler invazyon, ekstrakapsüler tümör yayılımı* ve *konglomerasyon* olmuştur. Sonuçta, diğer değişkenler sabit tutulduğunda *ekstrakapsüler tümör yayılımı*nın LNTO'nun %25'in üzerinde olma riskini beş kattan fazla artırdığı (p=<0,001; odds oranı 5,759; %95 güven aralığı 2,741-12,099), *konglomerasyon*un ise LNTO'nun %25'in üzerinde olma riskini üç kattan fazla artırdığı (p= 0,005; odds oranı 3,171; %95 güven aralığı 1,420-7,082) bulunmuştur.

Tartışma ve sonuçlar

Literatürde LNTO'nun prognostik değerinin bulunduğunu vurgulayan çok sayıda makale bulunmaktadır (13-28). Buna karşılık LNTO'nun patolojik prognostik faktörlerden etkilenip etkilenmediği test eden bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre, *lenfovasküler invazyon*, *ekstrakapsüler tümör yayılımı* ve *konglomerasyonun* LNTO üzerinde etkili olduğunu gördük. Bu faktörlerden herhangi birinin varlığı durumunda, lenf nodu tutulum oranının daha yüksek olma eğilimininde olduğunu saptadık. Çok değişkenli çalışmada ise diğer değişkenler sabit tutulduğunda *ekstrakapsüler tümör yayılımının* LNTO'nun daha yüksek olma riskini beş kattan fazla artırdığını; konglomerasyonun ise bu riski üç kattan fazla artırdığını tespit ettik.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer değişkenler olan, yaş, tümör çapı, tümörün histolojik tipi, histolojik grade, histolojik grade bileşenleri (tübül formasyonu skoru, nükleer pleomorfizm skoru, mitotik skor, toplam skor), ER, PR, CerbB2, tümör nekrozu, multifokalite/multisentrisite ve çıkartılan toplam lenf nodu sayısının LNTO üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadığını saptadık. LNTO üzerinde etkili olduğunu saptadığımız üç değişkenden sadece lenfovasküler invazyonun primer tümörden elde edilen bir parametre olması; diğer ikisinin (ekstrakapsüler tümör yayılımı ve konglomerasyon) ise agresif lenf nodu tutulumunun birer yansıması olan primer tümör dışı parametreler olması dikkat çekicidir.

LNTO'nun prognostik değerini tartışan makalelerin büyük çoğunluğunda olgular lenfovasküler invazyon yönünden değerlendirilmemiştir. Az sayıda çalışmada (15, 16, 26, 28) lenfovasküler invazyon çok değişkenli modeller içerisine yerleştirilmiştir. Ancak LNTO'nun prognostik anlamının lenfovasküler invazyondan etkilenip etkilenmediğini direkt olarak test eden çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda, *lenfovasküler invazyon* saptanan olgularda, LNTO'nun daha yüksek olma eğiliminde olduğunu gösterdik. Bu ilişkinin sağ kalım çalışmalarında da direkt olarak araştırılması tartışmaya katkı sağlayacaktır. Lenfovasküler invazyonun, artmış lenf nodu metastazı riski ile bereberliğini gösteren bazı çalışmaların (31, 32) varlığı da bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

LNTO'nun prognostik anlamı üzerine etkisi bulunması muhtemel bir prognostik faktör olan ekstrakapsüler tümör yayılımı, sağ kalım çalışmalarının büyük kısmında göz ardı edilmektedir. Sadece birkaç makalede bu faktör çok değişkenli modeller içine dahil edilmiştir (25, 28, 33). LNTO'nun prognostik değerine ekstrakapsüler tümör yayılımının etkisinin bulunup bulunmadığını direkt olarak ele alan makale ise yoktur. Biz çalışmamızda LNTO ile ekstrakapsüler tümör yayılımı arasında istatistisel olarak anlamlı ilişki bulduk. Bulgularımıza göre, ekstrakapsüler tümör yayılımı saptanan olgularda LNTO daha yüksek olma eğilimindedir. Görgülü ve ark (34), konu üzerine eğilen bir çalışmalarında aynı sonuca varmışlardır. Bu bulgulardan yola çıkarak, LNTO ve ekstrakapsüler tümör yayılımı arasındaki ilişkinin sağ kalım çalışmalarında göz ardı edilmemesinin yaralı olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda metastatik bir lenf nodunun bir başka lenf noduna yapışıklık göstermesi konglomerasyon olarak ele alınmaktadır. Konglomerasyon, ekstrakapsüler tümör yayılımının bir göstergesi olup klinik evrelemede bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (1). Bu durum, aksillanın patolojik değerlendirilmesinde saptanırsa patoloji raporlarında da bildirilmektedir. Bulgularımıza göre konglomerasyon saptanan olgularda daha yüksek LNTO'ları görülmektedir.

Tablo 2. LNTO'larının patolojik prognostik faktörlerle karşılaştırılması.

	Alt gruplar	*≤%25 (n=91)*	*>%25 (n=59)*	*p*
Yaş	50 yaş altı	44 (%48.4)	37 (%62.7)	0.085
	50 yaş ve üstü	47 (%51.6)	22 (%37.3)	
Tümör çapı	≤2cm	26 (%28.69	11 (%18.6)	
	2.1-5 cm arası	56 (%61.5)	38 (%64.4)	0.236
	>5cm	9 (%9.9)	10 (%16,9)	
	2 cm ve daha az	26 (%28.6)	11 (%18,6)	0.168
	2 cm'den fazla	65 (%71.4)	48 (%81.4)	
Multifokalite/multisentrisite	Var	8 (%8.8)	11 (%18.6)	0.076
	Yok	83 (%91.2)	48 (%81.4)	
Yerleşim yeri	Dış bölge	46 (%52,9)	34 (%61,8)	0.527
	İç bölge	20 (%30,3)	7 (%17,1)	
Histolojik tip	İnvaziv duktal karsinom	80 (%87.9)	46 (%78.0)	
	İnvaziv lobüler karsinom	4 (%4.4)	3 (%5.1)	0.214
	Diğer tipler	7 (%7.7)	10 (%16.9)	
Tübül formasyonu skoru	Skor 1	3 (%3,3)	1 (%1,7)	
	Skor 2	30 (%33,0)	11 (%18,6)	0.107
	Skor3	58 (%63,7)	47 (%79,7)	
Nükleer pleomorfizm skoru	Skor 1	2 (%2,2)	-	
	Skor 2	16 (%17,6)	8 (%13,6)	0.281
	Skor 3	73 (%80,2)	51 (%86,4)	
Mitotik skor	Skor1	46 (%50,5)	24 (%40,7)	
	Skor2	26 (%28,6)	20 (%33,9)	0.495
	Skor 3	19 (%20,9)	15 (%25,4)	
Histojik grade	Grade 1	7 (%7,7)	4 (%6,8)	
	Grade 2	50 (%54,9)	26 (%44,1)	0.357
	Grade 3	34 (%37,4)	29 (%49,2)	
Toplam lenf nodu sayısı	10-15	17 (%18,7)	11 (%18,6)	
	16-20	20 (%20,9)	12 (%20,3)	
	21-25	29 (%31,9)	15 (%25,4)	0,897
	26-30	14 (%15,4)	11 (%18,6)	
	>30	12 (%13,2)	10 (%16,9)	
Metastatik lenf nodu sayısı	1-3	71 (%78,0)	1 (%1,7)	
	4-9	20 (%22,0)	18 (%30,5)	**<0,001**
	≥10	-	40 (%67,8)	
Ekstrakapsüler tümör yayılımı	Yok	66 (%72,5)	19 (%32,2)	**<0,001**
	Var	25 (%27,5)	40 (%67,8)	
Konglomerasyon	Yok	73 (%80,2)	34 (%57,6)	**0,003**
	Var	18 (%19,8)	25 (%42,4)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	77 (%84,6)	39 (%66,1)	**0,008**
	Var	14 (%15,4)	20 (%33,9)	
Tümör nekrozu	Yok	70 (%76,9)	44 (%74,6)	0,742
	Var	21 (%23,1)	15 (%25,4)	
ER	Negatif	18 (%19,8)	16 (%27,1)	0,294
	Pozitif	73 (%80,2)	43 (%72,8)	
PR	Negatif	40 (%44,0)	29 (%49,2)	0,533
	Pozitif	51 (%56,0)	30 (%50,8)	
CerbB2	Skor 0	45 (%49,5)	20 (%33,9)	
	Skor 1	20 (%22,0)	18 (%30,5)	0,302
	Skor 2	9 (%9,9)	8 (%13,6)	
	Skor 3	17 (%18,7)	13 (%22,0)	

Çalışmamızda, çıkartılan toplam lenf nodu sayısının LNTO üzerine istatistiksel olarak bir etkisi olmadığını gördük. Bu bulgu, LNTO'nun aksiler diseksiyon genişliğinden daha az etkilenen bir parametre olduğu yönündeki fikirlerle uyumluluk göstermektedir (14, 16, 22, 24, 26, 35). Bu yönüyle LNTO, cerrahi uygulama farklılıklarından kaynaklanabilecek yetersiz evreleme durumlarını bir nebze hafifletebilecek bir prognostik faktör adayıdır.

Biz çalışmamızda LNTO'nun histolojik grade ve bileşenleriyle (tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı) ilişkisini tek tek değerlendirdik. Bulgularımıza göre ne histolojik grade, ne de bileşenleriyle LNTO arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, LNTO'nun prognostik değeri araştırılırken LNTO üzerine etkisi olduğunu düşündüğümüz *lenfovasküler invazyon*, *ekstrakapsüler tümör yayılımı* ve *konglomerasyonun* değerlendirmeye dahil edilmesinin katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızda, LNTO ile arasında ilişki saptayamadığımız *yaş, tümör boyutu, tümörün histolojik tipi, multifokalite/multisentrisite* ve *tübül formasyonu skoru*nun ise olası bir ilişkiyi ortaya çıkartmak üzere daha geniş olgu serilerinde test edilmesi faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Grene FL, Trotti A (Ed). AJCC Cancer Staging Manual-7th ed. New York: Springer, 2010:347-375.
2. Vinh-Hung V, Burzvkowski T, Cserni G, Voordeckers M, Van De Stene J, Storme G. Functional form of the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer. Int J Oncol. 2003; 22(3):697-704. (PMID: 12579326)
3. Vinh-Hung V, Storme G. No nodal cutoff in node-positive breast cancer women treated with mastectomi. Breast Cancer Res Treat. 2006; 98:173-178. (PMID: 16538533)
4. Blancas I, Garcia-Puche JL, Berjemo B, Hanrahan EO, Monteagudo C, Martínez-Agulló A, Rouzier R, Hennessy BT, Valero V, Lluch A. Low number of examined lymph nodes in node-negative breast cancer patients in an adverse prognostic factor. Ann Oncol. 2006;17(11):1644-9. (PMID: 16873428)
5. Salama JK, Heimann R, Lin F, Mehta N, Chmura SJ, Singh R, Kao J. Does the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma have prognostic significance? Cancer. 2005;103(4):664-671. (PMID: 15641038)
6. Mersin H, Yıldırım E, Bulut H, Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. Eur j Surg Oncol. 2003;29(2):132-8. (PMID: 12633555)
7. Polednak AP. Survival of lymph node-negative breast cancer patients in relation to number of lymph nodes examined. Ann Surg. 2003;237(2):163-7. (PMID: 12560772)
8. Weir L, D'yachkova SY, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20(7):1793-9. (PMID: 11919236)
9. Schaapveld M, Vries EGE, Graaf WTA, Otter R, de Vries J, Willemse PH. The prognostic effect of the number of histologically examined axillary lymph nodes in breast cancer: stage migration or age association. Ann of Surg Oncol. 2006;13(4):465-474. (PMID: 16485149)
10. Kuru B, Bozgul M. The impact of axillary lymph nodes removed in staging of node-positive breast carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(5):1328-34. (PMID: 16997505)
11. Schaapveld M, Otter R, Vries E, Fidler V, Grond JAK, Graaf WTAVD, Vogel PLD, Willemse PHB. Variability in axillary lymph node dissection for breast cancer. J Surg Oncol. 2004;87(1):4-12. (PMID: 15221913)
12. Petrik DW, McCready DR. Sawka CA, Goel V. Association between extent of axillary lymph node dissection and patient, tumor, surgeon and hospital factors in patients with early breast cancer. J Surg Oncol. 2003;82:84-90. (PMID: 12561062)
13. Voordeckers M, Vinh-Hung V, Steene JV, Lamote J, Storme G. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. Radiother Oncol. 2004; 70:225-230. (PMID: 15064006)
14. Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, Cserni G, Stene JVD, Tai P, Viastos G, Voordeckers M, Storme G, Royce M. Ratios of involved nodes in early breast cancer. Breast Cancer Res. 2004; 6(6):R680-R688. (PMID: 15535850)
15. Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, Olivotto IA. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. Cancer. 2005; 103(10):2006-14. (PMID: 15812825)
16. Kuru B. Prognostic significance of total number of nodes removed, negative nodes removed, and ratio of positive nodes to removed nodes in node positive breast carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2006; 32:1082-1088. (PMID: 16887320)
17. Costa LJM, Soares HP, Gaspar HA, Trujillo LG, Santi PX, Sarmento R, Santana TLD, Pinto FN, Gilgo AD. Ratio between positive lymph nodes and total dissected axillary lymph nodes as an independent prognostic factor for disease-free survival in patients with breast cancer. Am J Clin Oncol. 2004; 27(3):304-306. (PMID: 15170153)
18. Bolwell B, Andersen S, Pohlman B, Sobecks R, Goormastic M, Rybicki L, Bell K, Kalaycio M. Prognostic importance of the axillary lymph node ratio in autologus transplantation for high-risk stage II/III breast cancer. Bone Marrow Transplant. 2001; 27:843-846. (PMID: 11477442)
19. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P, Vlastos G, Wallace AM, Hortobagyi GN, Nieto Y. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(18):2910-2916. (PMID: 16782931)
20. Haydaroğlu A, Demirci S, Esassolak M, Özsaran Z, Aydın B, Aras A. Meme kanserinin prognostik faktörleri içinde aksiller lenf nodu tutulum yüzdesinin önemi. Meme Sağlığı Dergisi. 2007; 9. Ulasal Meme Hastalıkları Kongresi özel sayısı, cilt 3 ek sayı, S 15.
21. Vinh-Hung V, Joseph SA, Coutty N, Ly BH, Vlastos G, Nguyen NP. Age and axillary lymph node ratio in postmenopausal women with t1-t2 node positive breast cancer. Oncologist. 2010;15(10): 1050-62. (PMID: 20930094)
22. Danko ME, Bennett KM, Zhai J, Marks JR, Olson JA. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up. J Am Coll Surg. 2010;210:797-807. (PMID: 20421053)
23. Truong PT, Vinh-Hung V, Cserni G, Woodward WA, Tai P, Viastos G. The number of positive nodes and the ratio of positive to excised nodes are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer. Eur J Cancer. 2008;44(12): 1670-77. (PMID: 18595686)

24. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Rapiti E, Vlastos G, Deglise C, Usel M, Lutz JM, Bouchardy C. Lymph node ratio as an alternative to pN sataging in node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(7):1062-68. (PMID: 19164210)
25. Atahan İL, Yıldız F, Ozyigit G, Sarı S, Gurkaynak M, Selek U, Hayran M. Percent positive axillary lymph node metastasis predicts survival in patients with non-metastatic breast cancer. Acta Oncol. 2008;47:232-8. (PMID: 17924207)
26. Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivotto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrance risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: and the m.d. anderson cancer center. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68:59-65. (PMID: 17321065)
27. Belle VV, Calster BV, Wildiers H, Huffel SV, Neven P. Lymph node ratio better predicts disease-free survival in node-positive breast cancer than the number of positive lymph nodes. J Clin Oncol. 2009;27(30):e150-1. (PMID: 19720887)
28. Yildirim E, Berberoglu U. Lymph node ratio is more valuable than level III involment for prediction of outcome in node-positive breast carcinoma patients. World J Surg. 2007;31:276-289. (PMID: 17219275)
29. Elstron CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. the value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991; 19(5):403-410. (PMID: 1757079)
30. Tavassoli FA, Devilee P (Ed). World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, Lyon: IARC Press, 2003:10-59.
31. Schnitt SJ. Traditional and newer pathologic factors. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001; 30:22-26. (PMID: 11773288)
32. Wong JS, O'Neill A, Recht A. The relationship between lymphatic vessel invasion, tumor size , and pathologic nodal status: can we predict who can avoid a third fiel in the absence of axillary dissection. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 48(1):133-137. (PMID: 10924982)
33. Atahan IL, Ozyiğit g, Yildiz F, Gurkaynak M, Selek U, Sari S, Hayran M. Percent positive axillary involment predicts for the development of brain metastasis in high-risk patients with nonmetastatic breast cancer receiving post-mastectomy radiotherapy. Breast J. 2008;14(3):245-49. (PMID: 18433402)
34. Görgülü S, Can MF, Yağcı G, Sahin M, Tufan T. Extracapsular extension is associated with increased ratio of metastatic to examined lymph nodes in axillary node-positve breast cancer. Clin Breast Cancer. 2007; 7(10):796-800. (PMID: 18021482)
35. Vinh-Hung V, Nguyen NP, Cserni G, Truong P, Woodward W, Verkooijen HM, Promish D, Ueno NT, Tai P, Nieto Y, Joseph S, Janni W, Vicini F, Royce M, Storme G, Wallace Am, Vlastos G, Bouchardy C, Hortobagyi GN. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer: a compiled update. Future Oncol. 2009;5(10):1585-603. (PMID: 20001797)

İletişim

Noyan Can Akdur
Tel : 0(312) 5953641
E-Posta : noyanakdur@msn.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

CASE REPORT/OLGU SUNUMU

MAMMARY HAMARTOMA ASSOCIATED WITH FIBROADENOMA

Merih Güray Durak[1], Tülay Canda[1], Pınar Balcı[2], İbrahim Ali Sevinç[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, İzmir, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji, İzmir, Türkiye
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, İzmir, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 18. Ulusal Patoloji Kongresi 25-29 Ekim 2008 Belek, Antalya

MEMEDE HAMARTOM FİBROADENOM BİRLİKTELİĞİ

ÖZET

Memenin hamartomları nadir görülen ve palpabl kitle oluşturan benign lezyonlardır. Bu lezyonların doğru tanınabilmesi için klinik, radyolojik ve histopatolojik korelasyon gereklidir. Hamartomlar memenin diğer benign lezyonları ile birlikte görülebileceği gibi, çok nadiren maligniteler de bunlara eşlik edebilir. Burada, 39 yaşında bir kadın hastada tek bir lezyon şeklinde kendini gösteren, fibroadenom içersinde gelişmiş bir hamartom olgusu, radyolojik ve histolojik özellikleri ile birlikte sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: hamartom, fibroadenom, meme, nadir meme lezyonları

ABSTRACT

Mammary hamartomas are rare benign lesions that present as palpable masses. Clinical, radiological and histopathological correlation is required for correct identification of these lesions. Hamartomas may be associated with other benign lesions of the breast, and in very rare cases can coincidental malignancies occur. Herein, we describe a unique case of mammary hamartoma that has developed in a fibroadenoma, which appears as a single lesion in a 39 year-old female, with both radiological and histological features.

Keywords: hamartoma, fibroadenoma, breast, unusual breast lesions

Introduction

Mammary hamartomas are benign lesions composed of a variety of normal breast components arranged in a disorganized manner. These rare breast lumps, also known as fibroadenolipoma or adenolipoma, are usually painless, well-circumscribed, mobile masses with a soft consistency. Because they do not have specific diagnostic histological features, clinical or radiological correlation is very important in diagnosing hamartomas (1). The most widely used imaging techniques, mammography and ultrasound, usually display well-circumscribed encapsulated masses with lobulated or smooth borders, some of which contain fibrofatty density. Although these lesions are benign, local recurrences have been reported (1-3). Moreover, on exceedingly rare occasions, they may be associated with coincidental malignancy. There are less than fifteen cases of mammary hamartomas reported to be involved by incidental, coexisting carcinoma (4-7). Herein, we describe a unique case of mammary hamartoma (adenolipoma) that has developed in a fibroadenoma, which appears as a single lesion, with radiological and histopathological features, in a 39 year-old woman.

Case presentation

A 39 year-old woman presented with a lump in her right breast. The mammogram revealed a relatively well-defined oval mass, that included another small lesion at its periphery consisting of mixed fibrofatty density (Figure 1). Ultrasound of the mass showed a smoothly marginated isoechoic lesion with hipoechoic areas. At the periphery of this lesion, a well-defined isoechoic second lesion was apparent (Figure 2). Excisional biopsy of the breast lump revealed a lesion of 4x3.2 cm that was well-circumscribed, nodular, shiny, and partly mucoid appearing. Another small lesion measuring approximately 2.5x1.5 cm, that had a lipomatous appearance was present at the periphery of the big lesion (Figure 3).

Histologic sections of the well-circumscribed big lesion showed fibroadenoma consisting of compressed duct structures in a myxoid, loosely cellular stroma. Inside this fibroadenoma was a sharply demarcated hamartoma (adenolipoma) with a pseudocapsule, consisting of randomly scattered duct structures in an extensive adipose tissue (Figure 4). The case was diagnosed as mammary hamartoma (adenolipoma) located in a fibroadenoma.

Gönderilme Tarihi: 15 Mart 2010 • **Revizyon Tarihi:** 04 Mayıs 2010 • **Kabul Tarihi:** 04 Mayıs 2010

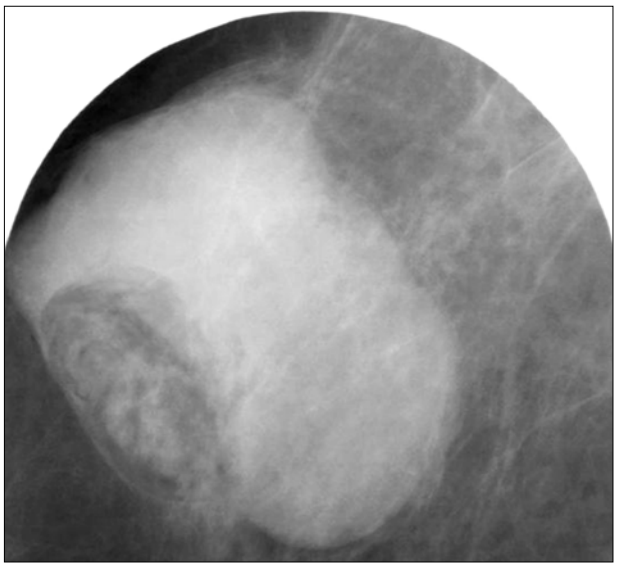


Figure 1. Craniocaudal mammogram reveals a lesion with well-defined margin, in which an area of mixed density is identified at the periphery.

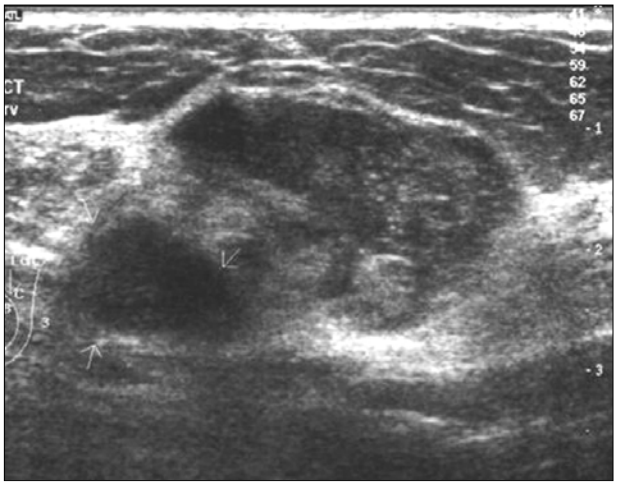


Figure 2. Sonogram of the lesion displays a smoothly marginated and isoechoic mass with hipoechoic areas. There is a well-defined isoechoic second lesion shown with arrows.

Discussion

Mammary hamartomas are rare benign lesions that are composed of varying amounts of glandular, fibrous, adipose and smooth muscle tissue. Although they are reported to have an incidence of 0.1-0.7%, because of increasing use of screening methods and increasing recognition both clinically and radiologically, the real incidence is estimated to be higher (2,3). It is known that hamartomas result more from improper development in the organ rather than from tumorous process.

The most characteristic histological feature of hamartomas is the presence of lobules within a fibrotic stroma (1). The amount of adipose tissue within the stroma usually comprises about 10-20% of the entire lesion. Although in most series adipose tissue is present in more than 90% of the cases, it is not a prerequisite for the diagnosis of hamartoma by either pathologic examination or imaging (1,2,8).

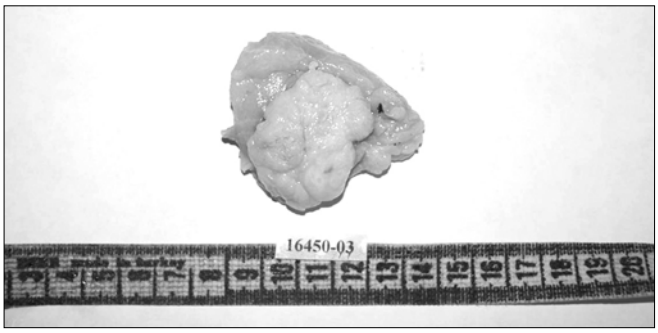


Figure 3. Macroscopic image of the specimen shows a well-circumscribed, nodular, shiny, grayish lesion, and another smaller lesion with lipomatous appearance at the periphery.

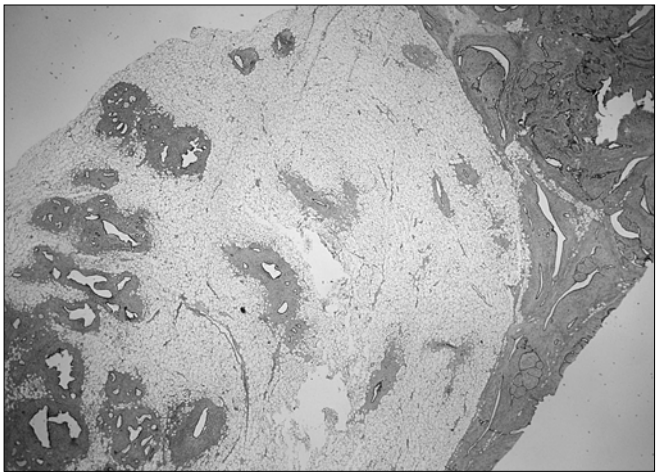


Figure 4. Photomicrograph showing adenolipoma *(lower left)* in a fibroadenoma *(H-E, x20)*.

Coincidental malignancy, very rarely, can occur in mammary hamartomas. However, it is still not clear whether malignant lesion derives from the hamartoma itself, or is an incidental finding, that initiates growing nearby and extends into the hamartoma afterwards (4,7).

Fibroadenomas are benign fibroepithelial neoplasms of the breast composed of both stromal and epithelial components. They are among the most common breast lesions in United States. The exact cause of fibroadenomas is unknown, however, their development is considered to be a hyperplastic or proliferative process influenced by estrogen (9). They may resemble mammary hamartomas both clinically and radiologically. However, fibroadenomas, in contrast to hamartomas, demonstrate more ductal proliferation, the lobules are distinctly rare, and the stroma is less cellular (2,9). In a case series of mammary hamartomas reviewed in our institution, within a 13-year period, we found 4 of 21 cases associated with fibroadenoma (10). Association of fibroadenoma and hamartoma may be due to either hormonal imbalances and/or developmental abnormalities. This association as a single lesion in the breast, like in our case, although not indicating any clinical significance, has a distinct radiological and histological appearance. Our patient did not have any additional treatment after surgical excision, and she is free of disease after 7 years of clinical follow-up.

References

1. Tse GMK, Law BKB, Ma TKF, Chan ABW, Pang L-M, Chu WCW, Cheung HS. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. J Clin Pathol 2002; 55:951-954. (PMID: 12461066)
2. Daya D, Trus T, D'Souza TJ, Minuk T, Yemen B. Hamartoma of the breast, an underrecognized breast lesion. A clinicopathologic and radiographic study of 25 cases. Am J Clin Pathol 1995; 103:685-689. (PMID: 7785651)
3. Ruiz Tovar J, Reguero Callejas ME, Alaez Chillaron AB, Ramiro Perez C, Collado Guirao MV, Rojo Blanco R, Munoz Martin-Camara J, Gonzalez-Palacios F, Garcia Villanueva A. Mammary hamartoma. Clin Transl Oncol 2006; 8:290-293. (PMID: 16648106)
4. Kai M, Tada K, Tamura M, Gomi N, Horii R, Akiyama F, Iwase T. Breast cancer associated with mammary hamartoma. Breast Cancer, published online 06 August 2009. (PMID: 19657714)
5. Pervatikar SK, Rao R, Dinesh US, Parameswaraiah S. Large mammary hamartoma with focal invasive ductal carcinoma. Indian J Pathol Microbiol 2009; 52:249-251. (PMID: 19332930)
6. Tse GMK, Law BKB, Pang LM, Cheung HS. Ductal carcinoma in situ arising in mammary hamartoma. J Clin Pathol 2002; 55:541-542. (PMID: 12101205)
7. Scally N, Campbell W, Hall S, McCusker G, Stirling WJI. Invasive ductal carcinoma arising within a breast hamartoma. Ir J Med Sci, published online 07 August 2009. (PMID: 19662489)
8. Georgian-Smith D, Kricun B, McKee G, Yeh E, Rafferty EA, D'alessandro HA, Kopans DB. The mammary hamartoma. Appreciation of additional imaging characteristics. J Ultrasound Med 2004; 23:1267-1273. (PMID: 15448315)
9. Pinder SE, Mulligan AM, O'Malley FP. Fibroepithelial lesions, including fibroadenoma and phyllodes tumor. In: O'Malley FP, Pinder SE, Goldblum JR, eds. Breast Pathology, 1st ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2006:109-118.
10. Sevinç Aİ, Güray M, Balcı P, Koçdor MA, Saydam S, Harmancıoğlu Ö. Meme hamartomlu 21 olgumuz. J Breast Health 2009; 5:148-151.

İletişim

Merih Güray Durak
Tel : 0(232) 412 3401
Fax : 0(232) 277 7274
E-Posta : merihguray@yahoo.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

CASE REPORT/OLGU SUNUMU

ERKEK MEMESİNDE NADİR BİR KİTLE: PİLOMATRİKOMA

Eda Elverici, Ayşe Nurdan Barça, Levent Araz, Enis Yüksel

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, Ankara, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 29. Ulusal Radyoloji Kongresi

A RARE MASS OF MALE BREAST: PİLOMATRİXOMA

ABSTRACT

Only few breast pilomatrixomas have been reported, with imaging showing well defined nodules with microcalcifications. İn this paper we report the ultrasonographic and mammographic features of a case of pilomatrixoma of the male breast, a rare benign neoplasm originating from the hair matrix.

Keywords: pilomatrixoma, male, breast

ÖZET

Mikrokalsifikasyonlar içeren iyi sınırlı nodül şeklinde görüntüleme bulgularına sahip çok az sayıda meme yerleşimli pilomatrikoma vakaları yayınlanmıştır. Biz bu yazımızda, erkek memesinde, kıl folliküllerinden köken alan benign bir neoplazm olan bir pilomatrikoma vakasının ultrasonografik ve mammografik özelliklerini sunduk

Anahtar sözcükler: pilomatrikoma, erkek, meme

Önceden Malherbe'nin kalsifiye epitelyoması olarak bilinen pilomatrikoma, kıl köklerinin matriks hücrelerinden gelişen derin dermal veya subkutanöz yerleşimli benign bir tümördür (1,2,3,4). Çocuklarda ve gençlerde daha sık olup %60'ı ilk iki dekatta görülür. Genellikle baş-boyun bölgesinde yerleşir (1,2). Kadınlarda daha sıktır ve kadın erkek oranı 3:2 dir (2).

Literatürde meme lokalizasyonu ve radyolojik bulguları oldukça nadir olarak bildirilmiştir (2).

Biz bu vakamızda, erkek memesinde bir kitle olarak saptadığımız pilomatrikoma vakasının mammografi ve ultrasonografi bulgularını sunmayı amaçladık.

Olgu

23 yaşında erkek hasta sol memede ele gelen, yavaş büyüyen, ağrısız kitle şikayeti ile mamografi ve meme ultrasonografi tetkiki için kliniğimize başvurdu.

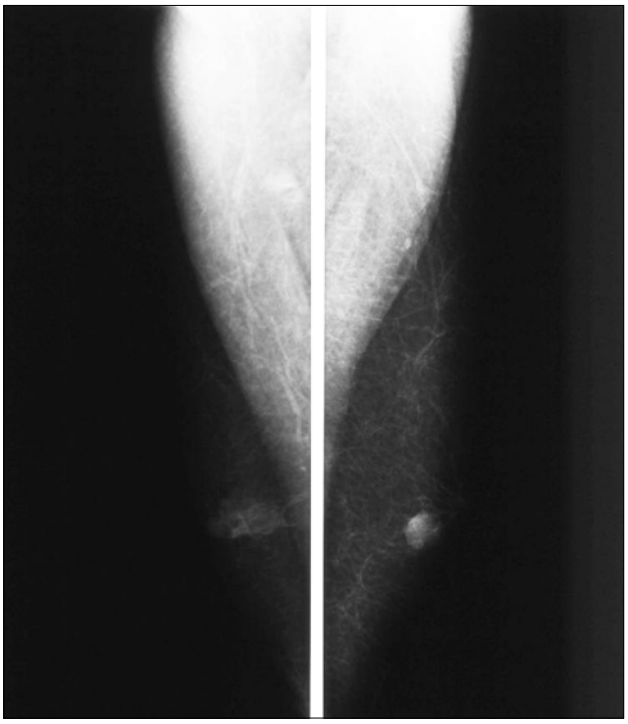
Hastaya yapılan mamografide sağ memede nodüler tip jinekomasti ile sol meme areola komşuluğunda düzgün konturlu dens nodüler lezyon izlendi (Şekil 1). Meme ultrasonografisinde; sol meme dış kadranda, ciltaltı yerleşimli, 13x7 mm boyutlarında, içerisinde yer yer milimetrik kalsifikasyonlar bulunan, düzgün konturlu, homojen hipoekoik solid kitle izlendi (Şekil 2). Kitle içi milimetrik kalsifikasyonlar izlendiğinden öncelikle malignite ön tanısı ile biopsi önerdik. Cerrahi eksizyon sonrasında histopatolojik olarak çekirdeklerini kaybetmiş eozinofilik gölge hücreler ile bazaloid hücrelerin görülmesi ile pilomatrikoma tanısı konuldu.

Tartışma

Pilomatrikoma subepidermal dokunun kıl köklerinden gelişen nadir görülen benign bir tümörüdür (2). Hastalar sıklıkla cilt altında yavaş büyüyen tek nodül nedeniyle başvururlar. Genellikle asemptomatiktirler ancak inflamasyon ve ülserasyon gibi durumlarda ağrılı olabilir. Lezyon genellikle serttir ve cilde hafif yapışıktır. Sıklıkla ciltte mavi veya kırmızı-mavi renk değişikliğine neden olur (4). Genellikle soliterdir. %2-3 oranında multiple olabilir (1,2). Boyutları genellikle 0,5-3 cm arasında değişir. Ancak liteartürde 15 cm'e varan dev boyutlar da bildirilmiştir (1). Pilomatrikomanın myotonik distrofi ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Pilomatikomada malign transformasyon oldukça nadir olup malignite görülme oranı ileri yaşta artmaktadır (3).

Pilomatrikoma çoğunlukla sert kalsifiye nodül şeklinde görülmesine rağmen nadir olarak vasküler yapıda görülebilir. Bu tip lezyon içinde artmış küçük damarlarla birlikte dermis ve epidermiste atrofi izlenir (3). Histopatolojik olarak sellüler stroma içerisinde bazofilik hücreler ve gölge hücrelerden oluşan düzensiz epitel hücre adaları izlenir. Çekirdeklerini kaybetmiş gölge hücreler pilomatrikoma için tipiktir. Kalsifikasyon sıklıkla mevcuttur. Ossifikasyon nadir bir bulgudur. Tümör stroması içerisinde gölge hücreler komşuluğunda yabancı cisim reaksiyonu görülür (1).

Gönderilme tarihi: 14 Haziran 2009 **Revizyon tarihi:** 23 Mayıs 2010 **Kabul tarihi:** 26 Mayıs 2010

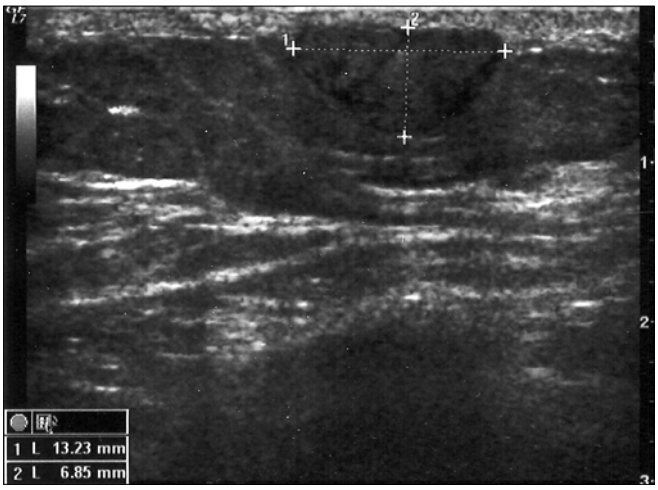


Şekil 1. Bilateral MLO mamografide sağ memede nodüler tip jinekomasti ile sol meme areola komşuluğunda düzgün konturlu dens nodül mevcut.

Literatürde meme yerleşimli pilomatrikomanın radyolojik bulguları oldukça az yayınlanmıştır. Pilomatrikomanın mamamografik bulgusu yoğun kalsifikasyonlar içeren iyi sınırlı kitle şeklinde tanımlanmıştır. İmperial A. ve ark. ise içerisinde pleomorfik kalsifikasyonlar izlenen iyi sınırlı nodül ile US'de 1,5 cm çapında akustik gölge veren subkutan nodül şeklinde yayınlamışlardır (2). Bizim vakamızda sol meme areola komşuluğunda düzgün konturlu, kalsifikasyon içermeyen dens nodüler lezyon şeklinde izlenmekteydi. US'de görülen kalsifikasyonlar mamografide saptanamadı. Muhtemelen kalsifikasyonların çok düşük dansiteli olması ve mamografinin uygun dozda çekilmemesi nedeniyle görüntülenemediğini düşündük.

Pilomatrikoma için tipik US bulgusu, dermis ve subkutan yağ bileşkesinde yerleşen, dermiste fokal incelmeye neden olan düzgün konturlu ovoid kompleks kitle şeklindedir. Tipik olarak santralinde ekojenik nidusu ile periferinde hipoekoik rimi bulunan target lezyon şeklinde görülür. Çevresindeki hipoekoik rim konnektif dokudan kapsüle aittir ve santral irregüler ekojenik alan ise epitelyal hücrelerinden oluşur. Santral nidus içerisinde bulunan kalsifikasyona bağlı olarak US'de posterior akustik gölge izlenir (1).

Hughes J. Ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ultrasonografik olarak pilomatrikoma tanısı konulan 20 hastanın 16 sının histopatolojk tanısı pilomatrikoma gelmiştir. Pilomatrikoma düşünülen iki olgu



Şekil 2. Ultrasonografide sol meme dış kadranda, ciltaltı yerleşimli düzgün konturlu, homojen, hipoekoik solid kitle olarak izlenen pilomatrikoma.

rüptüre epidermoid kist gelmiştir. Pilomatrikoma düşünülmeyen 8 olgunun ise 2 tanesinin histopatolojik tanısı pilomatrikoma çıkmıştır (%20 yanlış negatiflik) (1). Bizim olgumuzda, santral ekojenik nidus, posterior akustik gölge ve periferik rim gibi ultrasonografik tipik bulgular mevcut değildi. Cilt altında milimetrik kalsifikasyonlar içeren düzgün konturlu homojen hipoekoik solid lezyon şeklinde izlenmekteydi. Lezyonda ultrasonografik olarak tipik pilomatrikoma bulgularının olmaması ve çok nadir görülen bir kitle olması nedeniyle preoperatif olarak öncelikle pilomatrikoma tanısı düşünmedik. Lezyon düzgün konturlu olmasına rağmen milimetrik kalsifikasyonlar içerdiğinden öncelikle malignite ön tanısı ile biopsi önerdik. Pilomatrikomanın meme yerleşimi nadir olmasına rağmen yüzeyel yerleşimli olması, kalsifikasyon içermesi ve düzgün konturlu olması nedeniye bizim vakamızda preoperatif ayırıcı tanıda pilomatrikoma düşünülebilirdi.

Ultrasonografik olarak pilomatrikoma en sık epidermoid kist ile karışmaktadır. Ciltte incelme ve ülserasyon varlığında memenin malign tümörlerinden ayırd etmek preoperatif olarak mümkün değildir

Tedavi cerrahi eksizyondur. Tam olmayan eksizyonlarda lokal rekürrens görülür. Bu nedenle lezyon çevresinden 1-2 cm geniş eksizyon önerilir (4).

Sonuç olarak subkutan yerleşimli olmasına rağmen tipik radyolojik özellikleri izlenmiyorsa klinik ve radyografik olarak pilomatrikomayı memenin diğer benign ve malign lezyonlarından kesin ayırd etmek mümkün değildir. Yine de memenin subkutan yerleşimli, santral ekojenik nidus, posterior akustik gölgelenme ve periferik rim gibi tipik sonografik bulguları izlenen lezyonlarında pilomatrikoma ön tanısı akla gelmelidir (2).

Kaynaklar

1. Hughes J.,Lam A.,Rogers M.,Use of ultrasonography in the Diagnosis of Childhood Pilomatrixoma, Pediatr dermatol. 1999; Sep-Oct;16(5):341-4. PMID:10571829
2. Imperiale A.,Calabrese M., Monetti F.. Calcified pilomatrixoma of the breast: mammographic and sonographic findings. Eur Radiol. 2001; 11:2465-2467. PMID:11734941
3. Julian CG., Bowers P.W. A clinical review of 209 pilomatricomas. J Am Acad Dermatol 1998;39:191-5. PMID:9704827
4. Kovacıc M.,Rudıc M., Nekıc I., Giant pilomatrixoma (Benign Calcifying Epithelioma of Malherbe) of the Neck and Face. Dermatol Surg 2007;33:340-343. PMID:17338693

İletişim

Eda Elverici
Tel : 0(312) 2862472
E-Posta : edayavuz@hotmail.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

CASE REPORT/OLGU SUNUMU

MEMENİN NADİR BİR TÜMÖRÜ: SEKRETUVAR MEME KANSERİ

Mehmet Ali Yagcı[1], Atakan Sezer[1], Eyüp Yeldan[1], Zeki Hoşcoşkun[1], Ahmet Hatipoğlu[1], Şemşi Altaner[2], İrfan Çiçin[3]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
[2]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
[3]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Sunulduğu Kongre: Bu vaka "Ege cerrahi günleri, 2009 " kongresinde poster sunulmuştur.

A RARE BREAST TUMOR: SECRETORY BREAST CARCINOMA

ABSTRACT

Secretory breast carcinoma is a rare type of invasive breast cancer. The tumor was first reported in pediatric patients, but actual incidence among pediatric and adult decades is similar. We present the case of a 50-year-old woman with a secretory breast carcinoma treated by breast conserving surgery and sentinel node dissection followed by chemotherapy and radiotherapy. The patient has meanwhile completed 3 years of follow-up with no evidence of recurrence. Secretory breast carcinoma usually has a low progression rate, and the prognosis is usually favorable. The choice of treatment should be patient based and minimal invasive procedures consist of breast conserving surgeries and sentinel node biopsies should be favoured. Systemic treatment and radiotherapy are points still awaiting for further investigation.

Keywords: breast cancer, secretory carcinoma, surgery

ÖZET

Sekretuvar meme kanseri invazif meme kanserlerinin nadir bir tipidir. Bu tümör önce çocukluk çağı meme tümörleri olarak bildirilse de pediatrik ve erişkin yaş gruplarında sıklığı benzerdir. Bu yazıda meme koruyucu cerrahi, sentinel lenf nodu örneklemesini takiben kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilmiş 50 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Hasta üç yıldır takip edilmektedir ve nüks saptanmamıştır. Sekretuvar meme kanseri yavaş ilerleyen ve çok iyi prognoza sahip tümörlerdir. Tedavi seçenekleri hasta temel olarak planlanmalı ve meme koruyucu cerrahiler ve sentinel lenf nodu örneklemeleri öne çıkartılmalıdır. Sekretuvar meme kanserinde sistemik tedavi ve radyoterapi üzerinde çalışmalar yapılması gereken tedavi yöntemleridir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, sekretuvar karsinom, cerrahi

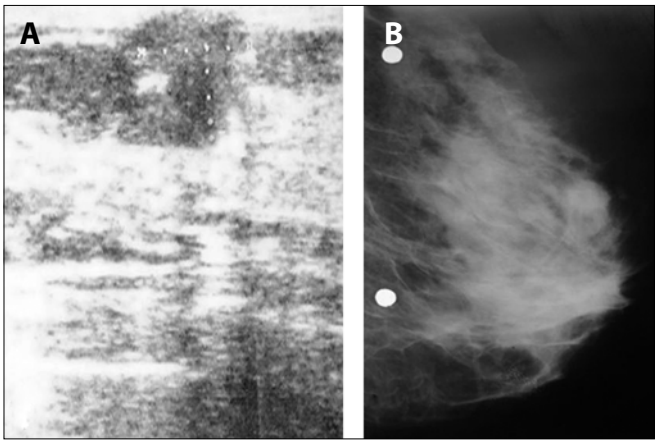
Giriş

Meme tümörlerinin %95'den fazlası memenin epitelyal elemanlarından kaynaklanır. Sekretuvar meme kanseri (SMK) memenin çok nadir görülen tümörlerinden olup tüm meme kanserlerinin %1'ini oluşturur. McDivitt ve Stewart (1) tarafından ilk defa çocuklarda veya genç kadınlarda görüldüğü bildirilse de daha sonra yayınlanan vakaların çoğunluğunu erişkin ve postmenepozal dönemdeki hastalar oluşturmuştur (2). SMK'lerinin klinik yansıması genç ve erişkin hastalarda benzer şekilde olup genellikle mobil, düzgün kenarlı, ağrısız kitleler şeklindedir. Bu kitleler çoğu zaman fibroadenomlarla karışır (3). Aksiller lenf nodu metastazı olan vakalarda dahi uzun sürvi beklenir. Geç dönem lokal nüks görülen SMK'lerinde metastatik hastalık çok nadirdir. SMK'lerinde tedavi yöntemi cerrahi eksizyon olup minimal invazif cerrahi yöntemlere eğilim kabul görmüştür (4). Bu yazıda 50 yaşında sekretuvar meme kanseri nedeni ile meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu örneklemesi yapılmış bir kadın hasta sunulmuştur.

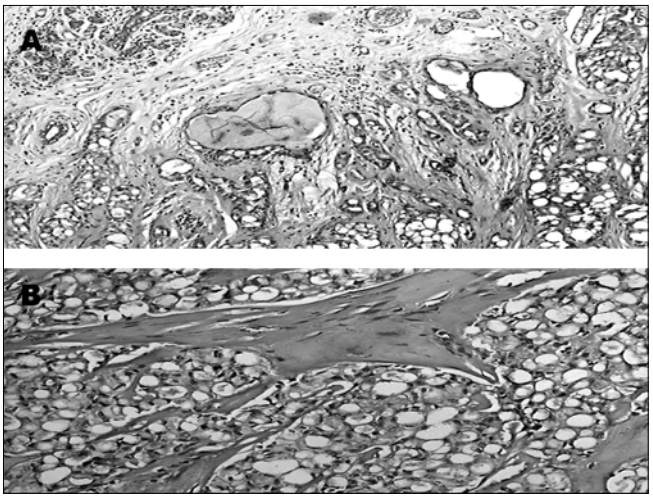
Olgu sunumu

Elli yaşında kadın hasta 6 aydır sağ memesinde ele gelen kitle fark etmesi üzerine dış bir merkeze başvurmuş. Bu merkezde yapılan insizyonel biyopsi sonucu karsinom şüphesi olması üzerine hasta üniversite hastanemiz genel cerrahi kliniğine yönlendirildi. Hastanın hikayesinde sağ memede yaklaşık 6 aydır fark ettiği ağrısız hareketli kitle fark ettiği öğrenildi. Ailesinde ve kendisinde meme kanseri öyküsü bulunmayan hasta yaklaşık 2 yıldır adet görmediğini, 2 çocuk sahibi olduğunu, doğum kontrol hapı kullanmadığını, çocuklarını yaklaşık 1 yıl kadar emzirdiğini ifade etti. Fizik muayenede sağ meme sirkumareolar insizyon skarı ve skarın hemen altında yaklaşık 2 cm'lik kitle palpe edildi. Hastanın aksilla muayenesinde lenfadenopati saptanmadı. Diğer meme ve aksillanın fizik muayenesinde özellik yoktu. Hastanın insizyonel biyopsi öncesi yapılan ultrasonografi (US) incelemesinde oval, hipoekojenik, düzgün kenarlı yaklaşık 1.5 cm'lik fibroadenomla uyumlu bulgular tespit edildi (Şekil 1). Mamografi incelemesinde sağ memede yaklaşık 15 mm'lik yapısal distorsiyon oluşturmayan, mikrokalsifikasyon alanları içermeyen solid kitle görüldü (Şekil 1). Dış merkezde yapılan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucu memenin sekretuvar karsinomundan süphelenilmesi üzerine hastaya ameliyat kararı alındı. Genel anestezi altında hastaya mavi boya (metilen mavisi) ve gama prob yardımı ile sentinel lenf nodu biyopsisi yapıldı. Aksilladan 1 adet sentinel lenf nodu eksize edildi. Lenf nodunun frozen incelemesi sonucu benign olarak

Gönderilme tarihi: 04 Eylül 2009 • **Revizyon tarihi:** 06 Haziran 2010 • **Kabul tarihi:** 07 Haziran 2010



Şekil 1. Ultrasonografide periareolar subkutan alanda yaklaşık 1,5 cm'lik oval lezyon, mamografide aynı boyutta solid, kalsifikasyon içermeyen çevre dokuda distorsiyon oluşturmamış kitle görülmektedir.



Şekil 2. Sekretuar karsinom. Tümör hücreleri geniş pembe-berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşmakta (***A:*** *H+E, X 100,* ***B:*** *X 200)*

değerlendirildi. Sağ meme eski insizyon skarını içine alacak şekilde sirkumareolar insizyonla lumpektomi yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucunda tümörün sekretuar karsinom olduğu belirlendi. Neoplastik hücrelerde c-erb B2 ile yapılan değerlendirmede immunreaksiyon saptanmadı. Histokimyasal inceleme ile tümör hücre sitoplazmalarında musin pozitif sekret olduğu görüldü (Şekil 2). Cerrahi sınırlarda tümör saptanmazken sentinel lenf nodu örneklemesi için eksize edilen lenf nodunda metastaz saptanmadı. Hastaya postoperatif dönemde adjuvan kemoterapi (Endoksan ve adriablastin kombinasyonu) ve radyoterapi uygulandı. Hastanın 3 yıllık takiplerinde nüks tümör veya uzak metastaz saptanmadı.

Tartışma

İnvazif meme kanserlerinin %1'inden daha az bir kısmını oluşturan SMK ilk defa McDivitt and Stewart (1) tarafından juvenil karsinom olarak tarif edilse de bildirilen vakaların yaş ortalamasının 20 üstünde olması ve histopatolojik incelemelerde intasitoplazmik sekretuvar materyellerin tespit edilmesinden sonra "sekretuvar karsinom" olarak isimlendirilmiştir (2, 4). SMK çocukluk çağı veya erişkin erkek ve kadınlarda görülür. Kadınlarda 6 kat daha fazla rastlanan SMK'inde de Bree ve ark'ları (5) 15 erkek hasta bildirilmiştir. Görülme yaşı üçüncü dekat olup bildirilmiş vakaların yaş ortalaması 33'dür. Rosen ve Cranor'un (6) serisinde 10 kadın hastanın yaş aralığı 5 ile 87 yıl arasında değişmektedir. Literatürde bildirilen 100'ün biraz üstündeki vakalarda yaş dağılımı 18-50 arasında yoğunlaşmakta ve kadın cinsiyet ağırlığı gözlenmektedir (7). SMK genellikle ağrısız, düzgün sınırlı, mobil, yavaş büyüyen ve genellikle retroareolar yerleşimli kitleler veya kitle olmadan kanlı meme başı akıntısı şeklinde belirti verebilir (7, 8). Kitle büyüklüğü ortalama 1,5-3 cm olup 0.5 cm ile 12 cm arasında değişen tümörler bildirilmiştir. Mevcut vakada hastanın kitle şikayeti mevcutken meme başı akıntısı yoktu. SMK'nin radyolojik bulguları hakkında çok az bilgi mevcuttur. Mamografilerde tespit edilen kitlelerin özellikleri retroareolar, benign görünümlü opasiteler şeklinde bildirilmiştir (6). Çocuk yaş grubu ve genç erişkinlerde görülebilen bu tümörlerin mamografik taramalardan yoksun olması ise bu tümörün diğer bir açmazıdır. Meme ultrasonografisinde bu tümörler iyi sınırlı, solid, benign karakterde kitleler şeklinde bulgu verir. Özellikle radyolojik inceleme aşamasında fibroadenomlardan ayırt edilmesi gerekmektedir (9). Histopatolojik tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), tru-cut biyopsi veya eksizyonel biyopsi yapılabilir. Gupta ve ark.'ları (10) bildirdikleri serilerinde İİAB aspiratlarında tümör hücrelerinin %75'den fazlasında intrasitoplazmik sekretuvar materyelin bulunması ile SMK tanısı konabileceğini fakat özellikle lobuler karsinomdan ayırt edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Makroskopik görünümü düzgün ve iyi sınırlı, sert, sarı beyaz renkte olan SMK'nin mikroskopik incelemesinde vakuollü sitoplazma içeren poligonal ve özellikle periodic acid–Schiff (PAS) ile boyanan sekretuvar materyel içeren granüler hücreler içerir. Sporodik vakalar haricinde östrogen ve progesteron reseptörleri negatiftir. İmmünohistokimyasal incelemede S100 ile kuvvetle boyanır (4, 7, 10). Kısıtlı sayıda bildirilen vakalarda ne cerrahi ne de adjuvan tedavi protokolleri hakkında kabul görmüş bir algoritma olmayıp tümörün agresif seyirli olmaması nedeni ile minimal cerrahi girişimler önerilmiştir (4). Cerrahi tedavisinde modifiye radikal mastektomiden lokal eksizyona kadar değişen metotlar uygulanmıştır. Çocuk ve genç erişkinlerde meme koruyucu protokoller önerilirken ileri yaşlarda mastektominin tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (7). SMK olgularında diğer meme kanseri olgularında olduğu gibi evreleme için aksiller örnekleme yapılmalıdır. Bu amaçla tümörün agresif seyirli olmaması nedeni ile sentinel lenf nodu örneklemesi ve gerektiğinde aksiler disseksiyon uygulanabilir. SMK'nin adjuvan kemoterapisi konusunda tartışmalar mevcut olup kabul edilen görüş tümörün kemorezistan olduğudur. Meme koruyucu prosedürlerden sonra radyoterapi yapılması gerekmekte olup çocuk ve genç erişkin grubunda bu tedavinin komplikasyonları nedeni ile tartışmalar sürmektedir (2, 4, 7). Biz mevcut vakada meme koruyucu cerrahi sonrasında sentinel lenf nodu örneklemesi, adjuvan kemoterapi

ve radyoterapi uyguladık. İki cm'den küçük tümör boyutu, düşük histolojik grade, vasküler invazyonun olmaması, düşük proliferasyon oranı, c-erb B2 ile immunreaksiyon olmaması iyi prognozu gösterir. Uzak metastaz ve lokoregional nüks çok nadir olup kötü prognostik faktörler sahip olan ve aksiller metastazı olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (2-4, 7).

Sonuç

SMK çocukluk yaş grubundan başlayıp ileri yaşlarda dahi görülebilen memenin nadir tümörlerindendir. Gerek tanı gerekse tedavi aşamasında farklı görüşlerin olması tedavi stratejilerinin hastaya spesifik yapılması gereğini doğurmaktadır. İyi prognoza, düşük lokorejyonel ve uzak metastaz ihtimaline sahip olan bu tümörlerin cerrahi tedavisinde kozmetik kaygılar ve düşük morbidite nedeniyle meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu örneklemesi öne çıkmaktadır.

Cerrah, onkolog, radyologlardan oluşan multidisipliner yaklaşımla hastayı temel alan tedavi stratejileri oluşturulması nadir görülen sekretuvar meme kanseri tedavisinde en uygun tedavi sonuçları vereceğine inanmaktayız.

Kaynaklar

1. McDivitt RW, Stewart FW. Breast carcinoma in children. J Am Med Assoc 1966;195:388–390. (PMID: 4285563)
2. Herz H, Cooke B, Goldstein D. Metastatic secretory breast cancer. Non-responsiveness to chemotherapy: case reportand review of the literature. Ann Oncol 2000;11:1343–1347. (PMID: 11106125)
3. Costa NM, Rodrigues H, Pereira H, Pardal F, Matos E. Secretory breast carcinoma-case report and review of the medical literature. Breast 2004;13:353-355. (PMID: 15325674)
4. Vieni S, Cabibi D, Cipolla C, Fricano S, Graceffa G, Latteri MA. Secretory breast carcinoma with metastatic sentinel lymph node. World J Surg Oncol 2006;6:4:88. (PMID: 17150092)
5. de Bree E, Askoxylakis J, Giannikaki E, Chroniaris N, Sanidas E, Tsiftsis DD. Secretory carcinoma of the male breast. Ann Surg Oncol 2002;9:663-667. (PMID: 12167580)
6. Rosen PP, Cranor ML. Secretory carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 1991;115:141-144. (PMID: 1992979)
7. Ozguroglu M, Tascilar K, Ilvan S, Soybir G, Celik V. Secretory carcinoma of the breast. Case report and review of the literature. Oncology 2005;68:263-268. (PMID: 16015043)
8. Iglesias B, Monteagudo B, Rouco JS, Antón I. Secretory breast carcinoma in a 63-year-old man. J Cutan Pathol 2009. [Epub ahead of print] (PMID: 19292777)
9. Siegel JR, Karcnik TJ, Hertz MB, Gelmann H, Baker SR. Secretory Carcinoma of the Breast. Breast J 1999;5:204-207. (PMID: 11348286)
10. Gupta RK, Kenwright D, Naran S, Lallu S, Fauck R. Fine needle aspiration cytodiagnosis of secretory carcinoma of the breast. Cytopathology 2000;11:496-502. (PMID: 11194081)

İletişim

Atakan Sezer
Tel : 0(284) 2357641
E-Posta : atakansezer@hotmail.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

TECHNICAL ARTICLE / TEKNİK YAZI

THE ROLE OF LYMPHOSCINTIGRAPHY AND SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PATIENTS DIAGNOSED AS BREAST CANCER DURING PREGNANCY

Atakan Sezer[1], Oreste Gentilini[2]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
[2]European Institute of Oncology, Division of Senology, Milano, İtalya

GEBELIK ESNASINDA MEME KANSERI TANISI KONAN HASTALARDA LENFOSINTIGRAFI VE SENTINEL LENF NODU BIYOPSISININ ROLÜ

ÖZET

Meme kanseri gebelik esnasında en sık tanı konan kanserlerden birisidir. Gebelikle ilişkili meme kanserinin prevelansının 1:3000 doğumda bir olduğu ve çocuk doğurma yaşının artmasın neden ile giderek daha da artacağı tahmin edilmektedir. Gebelik esnasında tanı konan meme kanserleri genel olarak ileri evre tümörler olsa da tedavi yöntemleri mümkün olduğu kadar gebe olmayan meme kanseri kadınlardaki gibi olmalıdır. Gebe olmayan erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodlarının durumu adjuvan tedavinin uygulanmasında en önemli prognostik faktörlerdendir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu anlamlı morbidite ile beraber olup mavi boya ve/veya radyokolloid ile sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemi aksiller diseksiyon yerine giderek artan şekilde yapılmaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi için kullanılan mavi boyalar gebelik için class C grubu ilaçlar olup gebelikte sentinel lenf nodu biyopsisi genellikle radyokolloidlerle yapılır. Gebelik esnasında tanı konan meme kanserinde lenfosintigrafi yapmadan önce bazı teknik detayların göz önünde bulundurulması gerekir. Lenfosintigrafi ameliyat ile aynı gün de yapılmalıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi 2-3 saat cerrahi öncesi 3-5 MBq Tc99m ile yapılabilinir. Gebelik esnasında görülebilecek konjenital malformasyonları ekarte etmek için detaylı perinatal inceleme yapılmalıdır. Sonuç olarak gebelik esnasında tanı konan meme kanseri hem aile hem de hekimler için zor bir durum olup lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi tedavide optimal bir seçenek olabilir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, gebelik, lenfosintigrafi, sentinel lenf nodu biyopsisi

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most diagnosed malignancies during pregnancy. The prevalence of breast cancer associated with pregnancy is estimated at 1:3,000 deliveries and predicted to increase permanently due to the trend to defer childbearing to older ages. Although breast cancer is generally diagnosed in advanced stage during pregnancy, the treatment modality should be as similar as possible with non pregnant women. In non-pregnant women with early stage invasive breast cancer, axillary lymph node status is the most important prognostic factor for determination of accurate adjuvant treatment. Axillary lymph node dissection is associated with significant morbidity and the sentinel lymph node biopsy is performed using blue dye or lymphoscintigraphy with a radiocolloid. Blue dyes are classified as pregnancy class C drugs and lymphoscintigraphy with a radiocolloid is generally used for the sentinel lymph node biopsy during pregnancy in patients diagnosed with breast cancer. Some technical information should be considered before performing lymphoscintigraphy on breast cancer patients during pregnancy. The lymphoscintigraphy should be performed on the same day of intervention. Sentinel lymph node biopsy can be performed within 2–3 h p.i. with 3–5 MBq of 99m Tc radiocolloid. Diligent perinatal diagnostic examinations should be done to exclude any congenital malformations before performing a lymphoscintigraphy during pregnancy. In conclusion, breast cancer diagnosed during pregnancy is a difficult matter for both the families and physicians but lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy may result in optimal treatment for the pregnant breast cancer patients.

Key words: breast cancer, pregnancy, lymphoscintigraphy, sentinel lymph node biopsy

Breast cancer, which is one of the most diagnosed malignancies during pregnancy, is becoming an increasingly common disease in pregnant women. The common description of pregnancy-associated breast cancer is a breast cancer diagnosed during pregnancy, lactation or 1-year postpartum (1). The most challenging and debatable proportion of the disease is cancer diagnosed during pregnancy. The number of breast cancer diagnoses during pregnancy is estimated at 1:3,000 deliveries, and 0.2% of all breast cancers are diagnosed in pregnancy (2). It is predicted that breast cancer diagnosed during pregnancy will increase permanently due to the trend to defer childbearing to older ages (2, 3). Desire to maintain the pregnancy is based on the mother's decision, ethical or religious issues. Different treatment options which consist of breast conserving surgery, sentinel lymph node biopsy, and adjuvant treatments during pregnancy and the effects of these treatments on the unborn child, complicate and prolong the treatment decisions, and is a difficult and complex situation both for the family and physicians. The majority of breast cancers diagnosed during pregnancy are at a more advanced stage with a delayed diagnosis due to the hypertrophy and engorgement of the breasts in response to the hormonal changes and general comments on the occurrence of breast masses during pregnancy as benign lesions (1). Although coexisting issues such as advanced stage or poor biological features arise in patients diagnosed with breast cancer during pregnancy, the treatment modality should be as similar as possible with non

Gönderilme tarihi: 31 Mart 2010 • **Revizyon tarihi:** 19 Mayıs 2010 • **Kabul tarihi:** 01 Haziran 2010

pregnant women and termination of pregnancy in combination with castration does not seem to improve survival (1-3). In non-pregnant women with early stage invasive breast cancer axillary lymph node status is the most important prognostic factor for determination of accurate adjuvant treatment (4). Axillary lymph node dissection is associated with significant morbidity, including impairment of shoulder movement, neuropathy, pain, seroma, and lymphedema (5). Over the last decade, sentinel lymph node biopsy has become a standard method for the axillary staging of breast cancer in patients with early stage breast carcinoma and has growingly replaced axillary lymph node dissection (6-8). The sentinel lymph node biopsy is currently being performed by many centers in pregnant women with breast cancer, but controversy rose synchronously (9-11). In breast cancer, the sentinel lymph node biopsy has been identified using blue dye, lymphoscintigraphy with a radiocolloid or a combination of both methods. Isosulfan blue and methylene blue are the dyes used in sentinel lymph node dissection but both are classified as pregnancy class C drugs with complications consisting of anaphylactic reactions to placental circulation disorders and vascular accidents causing intestinal atresia (6, 7, 9, 10). The report of International Commission on Radiological Protection published in 2000 has proposed that the most common procedures in diagnostic nuclear medicine has reliable side effects in pregnant women and pregnancy should not be a reason to avoid diagnostic nuclear medicine studies (12). Gentilini et al. (13) published a clinical study of 26 pre-menopausal non-pregnant women with early stage breast cancer who were candidates for lymphoscintigraphy for lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in 2004. The authors performed a single peritumoral injection of Tc labelled human albumin colloid particles in a volume of 0.2 ml as an average of 12.1 MBq. The thermoluminescent dosimeters were placed on the injection site, on two different sites between injection and epigastrium, and on the abdominal surface of the epigastrium, the periumbilical area and the hypogastrium and removed to measure the radiation exposure before operation. The results of the study demonstrated that the total activity excreted within the first 16 h was <2% of the injected activity and in 23 of 26 patients, all absorbed dose measurements over the surface of the abdomen at the supposed levels of the fetus were lower than the sensitivity of the thermoluminescent dosimeters (<10 μGy). The authors claimed that lymphoscintigraphy and sentinel lymph node dissection were safe for patients with breast cancer during pregnancy with negligible risks for the fetus. In another study Keleher et al. (9) measured the absorbed radiation doses to the fetus with two different doses of ^{99m}Tc (0.5 and 2.5 mCi). In their clinical scenario the maximum calculated doses were all within 4.3 mGy and they concluded that the absorbed doses were well below the 50 mGy which is threshold absorbed dose for adverse effects to the fetus. Mondi et al. (10) treated six melanoma and three breast cancer pregnant patients. 78% of the patients underwent lymphoscintigraphy and sentinel lymph node dissection during their first and second trimester. Two patients received isosulfan blue intraoperatively, and four patients were injected with ^{99} Tc-labeled sulfur colloid particles and the three of the patients received both techniques. An average of 2, 3 sentinel lymph nodes were dissected on this study. Pregnancies were delivered at term and the authors observed no birth defects or discernable malformations in any of the children. The most recent study on sentinel lymph node dissection during pregnancy was published by Gentilini et al. (11) in 2010 reporting on 12 breast cancer patient. Lymphatic mapping was performed by lymphoscintigraphy alone with in the first eight patients with an activity of 10 MBq on average (range 5–12 MBq) on the day before surgery. In the rest of the patients a 3–5 MBq of 99m Tc radiolabelled colloids in a volume of 0.1–0.2 ml was used on the same day of surgery. 11 of 12 pregnancies resulted in the gestational age and no malformation was observed. One baby underwent operation due to perimembranous subaortic ventricular septal defect on the third month. The perinatal ultrasonography on 21 st week retrospectively reevaluated by another observer and a ventricular septal defect suspicion was confirmed. The authors concluded that lymphoscintigraphy which was performed during the 26th week of gestation is not associated with ventricular septal defect. The authors pointed out that lymphoscintigraphy and sentinel lymph node dissection can be safely applied during pregnancy since prenatal doses from this diagnostic procedure, when properly performed, are low enough that they do not significantly increase the risk of radioactive-induced effects such as prenatal death, malformation or mental impairment.

Some technical information should be considered before making a decision on the treatment modality of the pregnant women with breast cancer.

- 100-200 mGy or higher doses of radiation are associated with malformations in central nervous system and reduction of intelligence quotient.
- The dose to the fetus in diagnostic nuclear medicine is usually below 10 mGy, which provides risks well below the threshold for deterministic effects and minimally increases risks of stochastic effects.
- The absorbed doses to the fetus in sentinel lymph node biopsy are mostly below 20 μGy for 10–20 MBq (about 1 μGy/MBq).
- Diligent perinatal diagnostic examinations should be done to exclude any congenital malformations before performing a lymphoscintigraphy during pregnancy.
- The lymphoscintigraphy should be performed on the same day of intervention in order to reduce absorbed doses of radiation to the fetus.
- Sentinel lymph node biopsy can be performed within 2–3 h p.i. with 3–5 MBq of 99m Tc radiocolloid.

In conclusion, breast cancer diagnosed during pregnancy is a complicated matter both for the families and physicians but lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy may be an optimal treatment opportunity for the pregnant breast cancer patients. The treatment modalities of breast cancer diagnosed during pregnancy and every scenario should be discussed and re-evaluated due to gestation age, tumor stage, adjuvant treatment options, and patient's demands.

References

1. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature Part I. Obstet Gynecol Surv 1996;51:125-134. (PMID: 8622837)
2. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg 2003;138:918. (PMID: 12511159)
3. Moore HC, Foster RS Jr. Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol 2000;27:646-653. (PMID: 11130471)
4. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. Lancet 2005 14-20;365:1727-1741. (PMID: 15894099)
5. Luini A, Gatti G, Ballardini B, Zurrida S, Galimberti V, Veronesi P, Vento AR, Monti S, Viale G, Paganelli G, Veronesi U. Development of axillary surgery in breast cancer. Ann Oncol 2005;16:259-262. (PMID: 15668280)
6. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7703-7720. (PMID:16157938)
7. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: indications, contraindications, and new directions. J Surg Oncol 2007;95:440-442. (PMID: 17458860)
8. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrida S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Rita Vento A, Luini A, Tullii M, Bassani G, Rotmensz N. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. Eur J Cancer 2005;41:231-237. (PMID: 15661547)
9. Keleher A, Wendt R 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc–99m sulfur colloid. Breast J 2004;10:492-495. (PMID: 15569204)
10. Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JHt, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol 2007;14:218-221. (PMID: 17066225)
11. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, Sangalli C, Rotmensz N, Pedroli G, Viale G, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi U, Paganelli G. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:78-83. (PMID: 19662412)
12. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. Online http://www.elsevier.com/wps/find/book description. cwshome/ 621819/ description#description 2000.
13. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, Rossi A, Smeets A, Galimberti V, Luini A, Tosi G, Paganelli G. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol 2004;15:1348-1351. (PMID: 15319240)

İletişim
Atakan Sezer
Tel : 0(284) 235 76 41
E-Posta : atakansezer@hotmail.com

The Journal of Breast Health
meme sağlığı dergisi

The Journal of Breast Health 2011 Vol: 7 • No: 2
Meme Sağlığı Dergisi 2011 Cilt: 7 • Sayı: 2

LETTER TO EDİTOR/EDİTÖRE MEKTUP

ATROPHIC SCIRRHOUS CARCINOMA OF THE BREAST, A FORGOTTEN ENTITY? A LESSON ON THE PITFALLS OF CONFUSING SLOW GROWTH WITH TUMOR INDOLENCY.

Vincent Vinh-Hung

University Hospitals of Geneva, rue Gabrielle-Perret-Gentil, Geneva, İsviçre

A hundred years ago, when screening was unknown, when breast cancer patients were diagnosed at an advanced stage, the case presented in this issue of JBH (1) would have immediately been recognized as "atrophic scirrhous" carcinoma of the breast. French authors also coined the term "squirrhe atrophique de la femme âgée" (atrophic scirrhus of old women), implying that it occurs in older patients, even though Velpeau mentionned that it was also observed in patients younger than 45 years old (2). This form of carcinoma is characterized by dense fibrotic tumor, reported to be of slow growth and associated with almost complete atrophy of the breast (3). In the terms of Velpeau, "we see frequently the atrophic scirrhus shrivel up, become hollowed out with fissures so profound, draw the integuments so strongly towards it, that all the skin of the neighbourhood is as it were deeply folded". Its frequency was said to be 3-5% of breast cancers.

Slow growth, fibrosis and apparent shrinkage have sustained the widespread belief that the atrophic scirrhus is a favorable form of tumor. Nobel price Linus Pauling et al. commented: "… the more fortunate individual with a very slow-growing , practically noninvasive tumor encased in a dense, almost impermeable barrier of reactive scar tissue (the so-called atrophic scirrhous tumors) and with a clinical prognosis differing little from normal life expectancy… It would be a very considerable advance in cancer treatment if all tumors could be converted to the atrophic scirrhous variety." (4).

How does the belief of fibrosis as a favorable sign hold in view of current biological studies?

Earlier on, Anastassiades and Pryce observed that fibrosis acted as an indicator of time in infiltrating breast cancer, the metastatic ratio was higher and survival poorer with the scirrhous than with the non-scirrhous tumors (5). The unfavourable effect of axillary metastases on survival was greater in the scirrhous than in the non-scirrhous tumors.

Anderson et al. showed in mathematical modeling that constrained microenvironments with limitations on space and/or growth factors gave a selective advantage to phenotypes derived from tumorigenic cell lines (6).

Van den Eynden have shown that the presence of a large fibrotic focus in the centre of a carcinoma is a surrogate marker for hypoxia and (lymph)angiogenesis in breast cancer (7). Gene expression profiling found that the presence of large fibrotic focus was associated with activation of Ras signaling and of the hypoxiainducible factor-1alpha pathway, with overexpression of vascular endothelial growth factor A and carbonic anhydrase 9, and was correlated with a basal-like subtype, with an activated wound-healing signature, and a poor 76-gene prognostic signature (8).

Barkan et al. have shown in models of dormant cells, i.e. cells that disseminate but do not develop into clinically apparent lesions, can be induced to proliferate in a type-I collagen enriched fibrotic environment (9).

Provenzano et al. found in mice models that increased collagen in mouse mammary tissue significantly increased tumor formation three-fold and resulted in a significantly more invasive phenotype with three times more lung metastasis (10).

The paradox of slow growth and tumor aggessivity

Mutations of DNA are rare, 2.5 per 10^8 base pairs per cell generation (11), 2.2 per 10^9 base pairs per year (12), but given the genome size of 10^{10} bases and the number of cells in the human body, estimated at 10^{14}, mutations occur every minute. Ultimately when viable tumor cells are generated, they do not yet grow into invasive cancer unless stromal microenvironment resources of the host tissues are diverted to cooperate with the tumor growth. Fibroblasts are components of the microenvironment that have retained attention and are relevant for discussion of fibrosis. Liu and Hornsby showed in a xenograft model that breast cancer cell lines mixed with senescent fibroblasts displayed increased tumorigenicity, but not when the cells were implanted alone or with nonsenescent fibroblasts (13). Most recently Giannoni et al. reported that

Gönderilme Tarihi: 3 Şubat 2011 • **Kabul Tarihi:** 04 Şubat 2011

tumor cells and cancer associated fibroblasts were reciprocally activated and stimulated epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness (14). These new data provide an understanding of the mechanisms of tumor growth in the elderly patients. With aging, permissive microenvironment changes allows the development of low grade tumor, activating fibroblasts, which in turn enhance the tumorigenicity of the originally low grade tumor.

Slowing down of tumor growth can occur for various reasons, such as insufficient vascularization, hypoxia, tumor necrosis. But a slowing of the growth do not equate with an indolent behavior. On the contrary, hypoxia or competition of tumor cells ultimately select the most aggressive. Modern biology indicates that neither slow growth nor fibrosis should be equated with tumor indolency.

The reported case fits the pattern of increased aggressivity. The subcutaneous metastases developped over a period of 2 months and were associated with massive visceral metastases.

What is the appropriate therapy?

The patient presented with hormone receptor positivity. The question that should be asked is whether a knee-jerk reaction to give hormone therapy is justified or not.

We see very old cachectic patients with lean body mass. More likely than not these are patients who are already estrogen-depleted. What could reasonably be expected from giving an aromatase inhibitor? It is worthwhile to recall that aromatase inhibitors block the conversion of androgens to estrogens. Even though no study have shown an increase of testosterone in the serum, one may expect an increase at tissue level. In an observational study comparing 71 patients receiving in vitro fertilization combined with letrozole, versus 76 patients treated without letrozole, letrozole-treated patients showed significantly higher levels of follicular fluid testosterone and androstenedione (80.3 vs. 43.8 pg/mL and 57.9 vs. 37.4 mg/mL, respectively) (15). Androgens have been reported to be associated with tumor response in breast cancer (16). Thus, an increase of androgens at the tumor site could be expected to be beneficial. However, this can be reversed in a situation of estrogen-depletion. Sikora et al. investigated in cell models the effect of aromatase inhibitors given in conditions of estrogen-deprivation (17). They found firstly that in the absence of estrogen, the androgens testosterone and 5alpha-dihydrotestosterone induced the growth of several cell lines. Secondly, in conditions of profound estrogen-deprivation, the cancer cells upregulated steroidogenic enzymes that can metabolize androgens to estrogen. Lastly, they found that the downstream metabolite of 5alpha-dihydrotestosterone was estrogenic in the breast cancer cells and induced growth by activation of ERalpha.

Misconceptions of old age and tumor slow growth led to overlook that the patient was in a situation of oncological emergency. Vinh-Hung et al. have reported that operable non-metastasized breast cancer patients older than 80 years with a high ratio of involved lymph nodes had a threefold increased risk of breast cancer death, that the risk of dying from breast cancer in older women with a high tumor load surpassed the risk of dying from all other causes (18). The present patient had extensive metastatic disease, her risk of dying from her cancer versus any other cause could be expected at 10 to 1. First line chemotherapy would have been a better option than hormonal manipulations.

Despite intrinsic slow growth of the primary tumor, current knowledge on the molecular biology of the tumor microenvironment indicate that the associated local desmoplastic fibrosis can adversely affect the outcome. Beyond this case report, the take home message is that elderly patients presenting with a breast cancer should not be left to evolve towards a locally untreatable tumor.

References

1. Multiple subcutaneous metastases as a presenting feature of an advanced breast carcinoma: case report. The Journal of Breast Health 2011.
2. Velpeau A. A treatise on cancer of the breast and of the mammary region. Translated by W. Marsden. London: Henry Renshaw, 356, Strand, 1856:16-18.
3. Bloodgood JC. Chapter XXXI. Diseases of the female breast. In:Kelly HA, Noble C P, eds. Gynecology and abdominal surgery. Volume two. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1914:180-275.
4. Cameron E, Pauling L, Leibovitz B. Ascorbic acid and cancer: a review. Cancer Res 1979;39:663-681.
5. Anastassiades OT, Pryce DM. Fibrosis as in indication of time in infiltrating breast cancer and its importance in prognosis. Br J Cancer 1974;29:232-239.
6. Anderson AR, Hassanein M, Branch KM, et al. Microenvironmental independence associated with tumor progression. Cancer Res 2009;69:8797-8806.
7. Van den Eynden GG, Colpaert CG, Couvelard A, et al. A fibrotic focus is a prognostic factor and a surrogate marker for hypoxia and (lymph) angiogenesis in breast cancer: review of the literature and proposal on the criteria of evaluation. Histopathology 2007;51:440-451.
8. Van den Eynden GG, Smid M, Van Laere SJ, et al. Gene expression profiles associated with the presence of a fibrotic focus and the growth pattern in lymph node-negative breast cancer. Clin Cancer Res 2008;14:2944-2952.
9. Barkan D, El Touny LH, Michalowski AM, et al. Metastatic growth from dormant cells induced by a col-I-enriched fibrotic environment. Cancer Res 2010;70:5706-5716.
10. Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, et al. Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. BMC Med 2008;6:11.
11. Nachman MW, Crowell SL. Estimate of the mutation rate per nucleotide in humans. Genetics 2000;156:297-304.
12. Kumar S, Subramanian S. Mutation rates in mammalian genomes. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:803-808.

13. Liu D, Hornsby PJ. Senescent human fibroblasts increase the early growth of xenograft tumors via matrix metalloproteinase secretion. Cancer Res 2007;67:3117-3126.
14. Giannoni E, Bianchini F, Masieri L, et al. Reciprocal activation of prostate cancer cells and cancer-associated fibroblasts stimulates epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness. Cancer Res 2010;70:6945-6956.
15. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. Fertil Steril 2005;84:82-87.
16. Nicolas Diaz-Chico B, German RF, Gonzalez A, et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;105:1-15.
17. Sikora MJ, Cordero KE, Larios JM, et al. The androgen metabolite 5alpha-androstane-3beta,17beta-diol (3betaAdiol) induces breast cancer growth via estrogen receptor: implications for aromatase inhibitor resistance. Breast Cancer Res Treat 2009;115:289-296.
18. Vinh-Hung V, Joseph SA, Coutty N, et al. Age and axillary lymph node ratio in postmenopausal women with T1-T2 node positive breast cancer. Oncologist 2010;15:1050-1062.

İletişim

Vincent Vinh-Hung
Tel : 41 22 38 27 118
Faks : 41 22 38 27 117
E-posta : anhxang@gmail.com