

## CASE DISCUSSION OLGU TARTIŞMASI

Hazırlayanlar: *Dr.Bülent Ünal, Dr.Atilla Soran*

**O**lgu: 38 yaşında kadın hasta, sağ memesinde kitle yakınıması ile polikliniğe başvuruyor. Premenapozal dönemde olan hastanın ailesinde meme kanseri öyküsü yok. Fizik muayenesinde sol meme üst orta kadranda sert, ağrısız 2.5 cm'lik kitle palpe ediliyor, aksilla muayenesi normal. Konvansiyonel mammografide sağ meme üst orta kadranda 2 cm çapında, içerisinde mikrokalsikasyon odağı bulunan kitle saptanıyor. Ultrasonografi (US)'de sağ memede 2.1 x1.5 cm boyutlarında, tek odaklı kitle saptanıyor ve aksilla negatif bulunuyor. Kor biyopsi sonucu komedo nekroz alanları içeren, yüksek dereceli, solid insitu duktal karsinom saptanıyor. Östrojen reseptör (ER)(+), progesteron reseptör (PR)(+) olarak rapor ediliyor. Hastaya lumpektomi yapılıyor. Histopatolojik inceleme trucut biyopsi ile uyumlu olarak 2 cm çapında kitle oluşturan, yüksek dereceli, yaygın nekroz içeren, en yakın cerrahi sınırın 1 mm olduğu duktal karsinoma insitu (DCIS) olarak raporlanıyor.

- 1- Pre-operatif olarak ek digital mammografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi gerekir mi, takipte nasıl bir yol izlenmeli, MRG gerekir mi?
- 2- Bundan sonra ek cerrahi gerekir mi, sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) yapalım mı?
- 3- Adjuvan hormonoterapi ve/veya kemoterapi önerileri nelerdir?
- 4- Radyoterapi gerekir mi?

### Yorumlar

#### 1- Radyoloji: Dr. Gül Esen İçten

Preoperatif MRG özellikle meme parankim yapısı yoğun olan genç kadınlarda faydalı olur. Elimizdeki bilgilerde meme yapısı bildirilmemekle birlikte, 38 yaşında bir kadında parankimin muhtemelen yoğun olacağı var sayılabilir. Son çalışmalar MRG'nin invaziv kanserlerin yanısıra, DCIS'te de duyarlılığının son derece yüksek olduğunu göstermektedir. DCIS tanısında mamografi ve MRG'yi karşılaştıran bir çalışmada mamografi ile saptanamayan (nonkalsifiye) %40 olgunun MRG ile gösterilebildiği ortaya konmuştur.

Ayrıca MRG özellikle high grade DCIS tanısında daha başarılıdır. Bu durumda preoperatif MRG bu hasta için faydalı olacaktır.

Mamografi kalitesi çok yetersiz olmadıkça, tekrar digital mamografi çekilmesine gerek yoktur. Özellikle karşı meme için fazla radyasyon yüklemesi olur. Ancak yetersiz bir mamografi ise düşünülebilir. Digital mamografi küçük ve düşük yoğunluklu kalsifikasyon odaklarını göstermede, konvansiyonel mamografiye göre daha başarılıdır. Kalsifiye DCIS odaklarının tespitinde halen en başarılı görüntüleme modalitesi digital mamografidir. Lezyon palpabl olduğu için, operasyon sırasında spesimen grafisi çekilmeyebilir. Ancak mamografide kalsifikasyonlar palpe edilen kitlenin dışına doğru yayılıyorsa, spesimen grafisi ile tümünün çıkarıldığı teyid edilmelidir.

Tedavi sonrası takipler mutlaka digital mamografi ile yapılmalıdır. Genç bir olguda hem meme parankimi muhtemelen yoğun olacağı için, hem tedaviye bağlı değişiklikler nedeniyle değerlendirme güçleşeceği için, hem de radyasyon dozu daha düşük olacağı için digital mamografi tercih edilmelidir. Mamografi takipleri, mutlaka tecrübeli bir merkezde, iyi bir ultrasonografi incelemesi ile birlikte yapılmalıdır. İlk görüntüleme radyoterapi sonrası yapılabileceği gibi, birinci yıldan itibaren yıllık aralıklarla düzenli takip de uygulanabilir. Bu konuda kesin bir kural yoktur. Hastanın yaşı daha genç olsa bile, takipte mamografinin yerini başka modaliteler alamaz. Küçük kalsifiye bir nüks odağını, ya da karşı memede gelişecek benzer bir lezyonu en erken digital mamografi gösterecektir. Düzenli MRG takibi gerekli değildir. Ancak çok ödemli, çok distorsiyone, çok heterojen memelerde bazen mamografi ve US yetersiz kalabilir. Bu durumda radyoloğun önerisi ile MRG kontrolü düşünülebilir. Aynı şekilde mamografi ve US ile açıklanamayan şüpheli fizik muayene bulguları varsa, MRG tanıda faydalı olabilir. Radyoterapinin bitiminden itibaren 9-18 ay süre ile MRG hatalı sonuçlar verebilmektedir. Ancak bu her olgu için geçerli olmayabilir. Bu nedenle mecbur kalındığında erken dönemde MRG uygulanabilir. Radyoterapi değişikliklerine bağlı olarak yaygın kontrast tutulumu olan olgularda, daha ileri aylarda incelemeyi tekrar etmek gerekebilir.

## 2- Cerrahi: Dr. Bülent Ünal

DCIS için cerrahi seçenekleri mastektomi ± rekonstrüksiyon, geniş lokal eksizyon (lumpektomi), geniş lokal eksizyon+radyoterapidir. Mastektomi DCIS tedavisinde 1980 yıllarına kadar %35 lere varan multisentrisite nedeni ile 1. seçenek olarak tercih edilmiştir. Bugün için DCIS tedavisinde mastektomi için endikasyonlar; multisentrik tümör varlığının dökümanate edilmesi, az da olsa invaziv kanser olarak yinleme olasılığını göze almak istemeyen hastalar, meme koruyucu cerrahi istemeyen kadınlar, klinik olarak yakın ve dikkatli izlemi istemeyen kadınlar, *Van Nuys Prognostic Indeks* (VNPI=tümör boyutu, cerrahi sınır, patolojik sınıflama, yaş) yüksek olan kadınlar, radyoterapiye bağlı yan etkileri arttırabilecek kollajen vasküler hastalık varlığı gibi durumlardır. VNPI yüksek kadınlar 4 cm ve üstünde tümör çapı olan, 1 mm altında cerrahi sınır yakınlığı olan yüksek dereceli ve nekroz içeren genç hastalardır.

Bugün için mastektomi genellikle VNPI 10-12 arasında olan hastalarda tercih edilmektedir. VNPI 4-10 arasında olanlarda ise radyoterapi ile birlikte veya radyoterapisiz geniş lokal eksizyonlar tercih edilmektedir. Sadece geniş eksizyon daha çok 1cm üstü cerrahi sınırla çıkmış, 2.5 cm altındaki düşük gradeli tümörler için makul bir seçenektir. Bu hasta için düşünce olursak VNPI 10 olarak hesaplanmaktadır. Lokal nüks bakımından cerrahi sınır yakınlığı en önemli prediktif faktörlerden birisidir. Yüksek nukleer grade ve komedo nekroz varlığı da önemli prognostik faktörlerdir. Bu bakımdan bu hasta kötü prognostik kriterlere sahiptir. Reseptör bakımından iyi kriterlere sahiptir. Her ne kadar 1 mm üstü yeterli görülse de 10 mm ideal sınır olarak kabul edilmektedir. Ancak lokal nüks bakımından özellikle 1 mm altı riskli olarak kabul görmektedir. Radyoterapi eklenmesi ile lokal nüks oranları azalsa da genel olarak lokal nüks %10-48 arasında değişmektedir. Bu nedenle hem cerrahi hem de adjuvan tedavide uygun hasta seçimi önemlidir. Cerrahi sınırın 1 mm altında olanlarda lokal nüks oranları %41'lere ulaşırken bu oran 2 mm üstünde olan hastalarda %0 lara düşmektedir. Ayrıca eksizyon volümü de lokal nükslerde önemlidir. Bu hastada volüm bilinmemekle beraber 60 cm<sup>3</sup> üzerinde volüm eksizyonu yapılanlarda lokal nüks literatürde %0 oranlarındadır.

Hasta heterojenitesi nedeni ile DCIS için hala optimal bir cerrahi seçenek yoktur. Bu konuda yapılmış 3 büyük prospektif randomize kontrollü çalışmaya (NSABP B-17, UK/ANZ, EORTC 10853) bakılmasında fayda vardır. Her ne kadar yukarıda saydığımız faktörler lokal nüks oranlarını etkilese de meme koruyucu yaklaşımlar ile mastektomi seçenekleri arasında genel sağkalım bakımından farklılık yoktur. Burada önemli nokta tek başına VNPI veya diğer seçeneklere bakarak matematiksel hesaplarla net bir öneride bulunmamaktır diye düşünmekteyim. Nitekim VNPI'nin gelecekte geçerli olmayacağını ileri süren çalışmalarda vardır. Bu hastada 1 mm sınırın yeterli olacağı ve hasta ile ayrıntılı konuşarak radyoterapi ve hormonoterapi için görüş alınmasının yeterli olacağı kanaatindeyim. Ancak olası lokal nüks ihtimali de hasta ile paylaşılmalı ve gerekirse re-eksizyon ve/veya mastektomi de bir seçenek olarak sunulmalıdır. Mastektomi önerilen her DCIS li hastaya SLNB ile beraber rekonstrüksiyon seçeneği de sunulmalıdır.

## DCIS da aksillaya yaklaşım

DCIS li hastalarda aksilla da tutulum oranı %0-16 arasında değişmekte ve çoğu seride %1-2 civarındadır. Bu nedenle geleneksel olarak rutin aksiller evrelemenin yeri yoktur. NSABP B-17 ve NSABP-24 hasta başına yılda invaziv nodal nüks oranları sırasıyla 0.83/1000 ve 0.36/1000. DCIS te aksillada metastaz saptanması gizli invaziv bir odağın gözden kaçması ile açıklanır. DCIS da SLNB ancak mastektomi ile tedavi edilmiş hastalar için olası bir invaziv odak riski ve daha sonra SLNB yapılamayacağı için önerilmektedir. DCIS te SLNB yüksek dereceli ve komedo nekroz içeren, mikroinvazyonu olan, 4cm üstü kitle oluşturan, genç yaştaki DCIS olgularında SLNB nin yapılması gerektiği düşünülmektedir. İnvaziv odak içermeyen ve pür DCIS olan bu hasta her ne kadar genç ve kötü histopatolojik özelliklere sahip olsa da iyi bir radyolojik değerlendirme sonrasında aksillanın takibe alınmasının daha doğru olduğu kanaatindeyim.

DCIS patolojik ve klinik olarak farklı tedavi gerektiren farklı formları olan bir patolojidir. Her hastayı farklı olarak değerlendirmek ve genelleme yapmamak gerektiği akılda tutulmalıdır.

## 3- Medikal Onkoloji: Dr. Gökhan Demir

İnsitu duktal karsinoma, atipik duktal hiperplazi ile invaziv kanser arasında yer alan, memenin proliferatif bozukluklarından bir tanesidir. Tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur ancak adjuvan tamoksifen kullanımı büyük ölçekli klinik çalışmalarda araştırılmıştır. The Early Breast Cancer Trialist meta analizinde beş yıllık tamoksifen kullanımının invaziv meme kanseri gelişimini %39 azalttığı gösterilmiştir. Aynı şekilde NSABP B24 çalışmasında da meme koruyucu cerrahi uygulanmış DCIS ile izlenen hastalarda 13.6 yıllık ortanca takip sonunda 5 yıllık tamoksifen kullanımı plaseboya oranla aynı taraf meme de invaziv kanser gelişimini mutlak %3.4, karşı taraf meme de ise mutlak %3.2 azaltmıştır. Aynı çalışmada proflaktik tamoksifen alan kadınlarda 10 yıllık kümülatif verilerde aynı taraf memede invazif kanser %4.6 iken plasebo grubunda bu oran %7.3 tür. Bu etki ER reseptör ekspresyonu yüksek olan hastalarda daha fazla olmaktadır. Son yıllarda postmenopozal hastalarda proflaktik aromataz enzim inhibitörleri ile yapılan çalışmalar vardır. Evvelki yıl proflaktik exemestan kullanımının da invaziv kanser nüksü azalttığını gösteren randomize çalışma yayınlanmış olmasına rağmen, bu uygulama henüz rutin kullanıma girmemiştir. Bu bilgiler ışığında yukarıda belirtilen vakada diğer komorbid durumlarda (örneğin kardiyovasküler risk faktörler gibi) değerlendirilerek 5 yıllık tamoksifen 20mg/gün önerilmesi uygun yaklaşım olacaktır.

## 4- Radyasyon Onkolojisi: Dr. Maktav Dinçer

MKC yapılmış DCIS hastalarında postoperatif radyoterapi (RT) endikasyonu konulurken, cerrahi sınırların güvenli olduğundan emin olmamız gerekir; ampirik olmakla birlikte, genelde kabul edilen sınır 2 mm'nin üzeridir (Morrow 2012). MKC sonrası, RT için randomize edilerek yapılan çalışmaların hepsinde (NSABP B-17, Fisher 2001; EORTC 10853, Bijker 2006; İsveç, Holmberg 2008; İngiltere, UKCCR 2003) RT eklenmesi ipsilateral nüksleri ½ azaltmış, ancak

sađkalımı deđiřtirmemiřtir (Wapnir 2011). RT ađısından tartıřılan soru, her hastada, dūřuk nūks riskli bile olsa, postoperatif ıřınlama gerekli midir? RT'ye bađlı geđ morbiditye, radyoterapi sonrası nūkslerin agresif davranıřı, lojistik ve ekonomik kaygılar, her hastaya ıřınlama önerilmemesi gōrūřūnū dođurmuřtur (Formenti 2011; Cuzick 2011). Nūks riski az kabul edilen hastaları prospektif olarak RT'siz izleyen çalıřmada (ECOG 5194, Hughes 2009), ve yine aynı grubu RT için randomize eden çalıřmada (RTOG 9804, McCormick 2012) gōrūlmūřtur ki RT bu hastalarda da lokal

nūksleri anlamlı řekilde azaltır. Fakat mutlak nūks deđerleri gōzōnūne alınınca (%0.4 ve %3.2), RT'nin gerekliliđi az riskli olgularda gerçekten iyi irdelenmelidir. Postoperatif RT gerekli mi kararına yardımcı olmak için "prognostik indeks" (Silverstein 2010), "genetik arařtırma" (S.A. Meme Kanseri Sempozyumu 2011), "nomogram" (Rudloff 2010) gibi öneriler getirilmiř fakat hiçbirisi gūvenilir řekilde valide edilememiřtir. Buradaki olgumuz ise (yař, çap, grad, nekroz faktōrleri ađısından) yūksək risklidir. Bu nedenle cerrahi sınır problemi ōzūldūkten sonra RT önerilir.