

CASE DISCUSSION OLGU TARTIŞMASI

Hazırlayanlar: *Bülent Ünal, Atilla Soran*

Tartışmacılar: *Mehtap Tunacı, Nilüfer Güler, Ferah Yıldız*

Olgu

56 yaşında kadın hasta, sağ memesinde kitle yakınması ile polikliniğe başvuruyor. Ailede meme kanseri yok. Fizik muayenesinde sağ meme üst dış kadranda sert, ağrısız 2 cm'lik kitle palpe ediliyor, aksilla muayenesi normal (Klinik T2, N0). Mamografik ve USG'de sağ memede 2.1 x1.5 cm boyutlarında, tek odaklı kitle saptanıyor ve aksilla negatif bulunuyor. Sistem taramalarında uzak organ metastazi saptanmıyor. Kor biyopsi sonucu invaziv duktal karsinom, grade 3, ER(+), PR(+) ve HER-neu2(-) olarak rapor ediliyor. Hastaya meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılıyor. SLNB saptama yöntemi olarak %1 izosulfan mavisi ve gama prob kullanılıyor. Per-operatif dönemde makroskopik olarak şüpheli görünmeyen 2 adet sentinel lenf nodülü (SLN) frozen talebi olmaksızın patoloji departmanına gönderiliyor. Parafin kesiti incelenmesi sonucunda en büyük boyutu 1.9 cm çapında, grade 3, ER(+), PR(+) ve HER-neu2(-), lenfovasküler invazyon (LVI) göstermeyen invaziv duktal karsinom saptanıyor. Gönderilen 2 adet SLN'nin bir tanesinde hematoksilen eozin (H&E) yöntemi ile 4mm çapında metastaz saptanıyor. Metastatik lenf nodunda ekstrakap-süler yayılım (EKY) ve LVI saptanıyor.

Tartışma

1. Pre-operatif olarak Magnetik Rezonans (MR) inceleme gerekir mi?

Meme koruyucu cerrahi uygulanması düşünülen her olguda pre-operatif dönemde meme MR uygulamasına gerek yoktur. Pre-operatif cerrahi uygulamasının önerildiği durumlar dens meme yapısı, primer kitle çapının büyük olması, tru-cut biopsi ile lobuler karsinom tanısı alan olgulardır. 56 yaşında genel olarak meme glandının heterojen dens olması beklenmez. Mamografi ve ultrasonografi ile ek odak olmadığından emin olunabiliyorsa pre-op dönemde MR uygulanmasına gerek yoktur. Ancak dens meme yapısı mevcut ise, mamografi ve ultrasonografi gibi diğer görüntüleme yöntemleri ile ek odak olup olmadığından emin olunamıyorsa meme MR inceleme tanıya katkı sağlayabilir. Ancak MR inceleme ile saptanan ek odakların mutlaka histopatolojik olarak aydınlatılmaları gerekmektedir. Bu da diğer görüntüleme

yöntemleri ile gösterilemeyip sadece MR incelemede gösterilebilen odaklara MR eşliğinde biyopsi yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.”

2. Aksilla için frozen kesiti tanısına gereksinim var mıdır?

Genel yaklaşım makroskopik olarak şüphe varlığında frozen çalışılmasının doğru olduğu yönündedir. İntraoperatif şüphe varlığında SLN tam ortadan ikiye bölüp, makroskopik olarak metastaz varlığı incelenebilir. Makroskopik olarak metastaz var ise bu alana frozen'da kesit almak ve teyid etmek tek seanslı girişim açısından mantıklı bir yaklaşımdır. Ancak makroskopik olarak metastaz yoksa frozen kesiti inceleme doku kaybına yol açabilir. Bu tür hastalarda tek seanslı girişim planlanıyorsa doku kaybının olmayacağı imprint inceleme de yapmak mümkündür. Ancak bu yöntemde makrometastazlar için yeterli olsa da mikrometastazda yalnızca negatiflik oranları yüksek olabilir. Yanlış pozitiflik yok ya da yok denecek kadar azdır. Yanlış negatiflik ise frozen kesit için %9- 52 arasında değişmekte yanlış negatif sonuçların önemli bölümü mikrometastazlardan kaynaklanmaktadır. Bütün bu sebeplerden dolayı bu olguda olduğu gibi makroskopik olarak şüpheli görünmeyen SLN'de immunohistokimyasal (İHK) veya H&E ile değerlendirme daha makul bir yaklaşım gibi görünmektedir.

3. Tamamlayıcı aksiler lenf nodu diseksiyonu (TALND) yapalım mı?

Çok yakın zamana kadar mikrometastaz ve izole tümör hücresi varlığı dışındaki tüm SLN pozitif hastalarda TALND önerilmekteydi. Ancak yakın zamanda yayınlanan ACOSOG Z0011 çalışması bu konuda önemli öneriler sunmaktadır. Bu çalışma klinik olarak T1-2 N0 M0 meme kanseri olan, SLN pozitif hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonunun etkinliğini araştıran randomize bir çalışma olup, çalışmanın sonucunda bu grup hastalarda aksiler diseksiyonun lokal yineleme ve surviye ek bir katkı sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmanın tartışılacak yönleri olsa da bu konuda güvenirliliği yüksek çalışmalardan birisidir. Ancak gene de, çok küçük iyi prognostik özelliklere sahip hastalar dışında, bu tür SLN pozitif hastalara genel yaklaşım TALND uygulanması şeklindedir.

4. Nomogramlar bize yardımcı olur mu?

SLN pozitif hastalarda aksilladaki diğer nodlarda metastaz olasılığını saptamaya yarayan formülasyonlar ve skorlama sistemlerine nomogram denmektedir. Mevcut nomogramların NSLNM'yi tahmin başarıları farklı hasta gruplarında farklı düzeyde olmaktadır. Sözgelimi bu hastada tüm dünyada en çok denenmiş model olan Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi (MSKCC)'e göre nonsentinel lenf nodu metastaz ihtimali (NSLNM) %11'dir. Metastaz IHK yöntemi ile saptansaydı bu oran %9 olacaktı. Diğer çok denenmiş olan nomogramlardan Stanford, Cambridge, Barranger nomogramlarına göre sırasıyla NSLNM olma oranları %43, 26.2, 2.7'dir. Görüldüğü gibi çok farklı sonuçlar çıkmaktadır. Birden çok o popülasyonda denenmiş nomogramı aynı anda kullanmak başarı oranını arttırabilir, ancak başka popülasyonlar kullanılarak geliştirilen nomogramlar dikkatle kullanılmalıdır. Bir model kullanılmadan önce o popülasyonda çalışıp çalışmadığı mutlaka denenmelidir. Bu hastaya da ülkemiz için geliştirilmiş olan ve multisentrik bir çalışma ile bizim hasta grubunda oldukça iyi çalıştığı saptanan Türkiye modeline (MF08/01 model) göre NSLNM ihtimali %6.8'dir. Bu risk düşük risk grubu olarak kabul edilmekle birlikte hasta ile riskler paylaşarak TALND ve onun risklerinden kaçınılmış olunabilir. Nomogramlar sadece NSLNM için ihtimal vermektedir, kesinlik olmadığı akıldaki tutulmalıdır. MSKCC hala en çok denenilen model ve her 4 hastadan 3'nü doğru tahmin ediyor. Diğer modellerin ise validasyona ihtiyacı var. Her ne kadar nomogramlar bize ne yapacağımızı söylemese de cerrahlar genel olarak %10 altında riski olanlarda ALND'yi ihmal etme eğilimindedir (özellikle Kanada). Nomogram ile beraber diğer faktörlerin (yaş, komorbidite, anksiyete seviyesi, sistemik terapi kararında etkili diğer faktörler vb.) birlikte mutlaka değerlendirilmelidir. Son olarak nomogram kullanımını ile TALND sayısı anlamlı derecede azalma eğiliminde olduğu hatırdaki tutulmalıdır.

Bilindiği gibi aksillada 4 ve üstü metastaz varlığı RT kararında önemlidir. Bu tür hastalarda 4 ve üstü NSLNM olasılığını hesaplayan modeller de vardır. Böylece sentinel pozitif hastalarda hem TALND ihmal edilecek hem de radyoterapi (RT) endikasyonu olan hasta grubu izole edilmiş olacaktır. Sözgelimi Katz nomogramına göre bizim hastamızın 4 ve üstü metastatik lenf nodu olma olasılığı %2'dir. Bu durumda bu hastada TALND ihmal edilebileceği hatta aksillaya verilecek RT'nin genişliği ve endikasyonu tartışılmalıdır.

5. RT alanı ne olmalıdır?

Yukardaki olguda meme koruyucu cerrahi yapılmış olması nedeni ile adjuvan tüm meme ışınlanması şarttır. Burada sorulacak sorular şunlardır:

- SLN'da mikrometastaz saptanan olguda aksiller disseksiyona gitmeli mi?
- Aksiller disseksiyon olmadan sadece tüm meme ışınlanması yeterli olur mu?
- Lenfatik ışınlama ne getirir?

SLN'da metastaz saptanan olgularda aksiller disseksiyon sonrası ek metastaz saptanma olasılığı yüksektir. Bu oran EORTC AMAROS

çalışmasında SLN'da makrometastaz olan olgularda %41, mikrometastaz varlığında %18 ve izole tümör hücreleri varlığında %18 olarak bildirilmiştir. Aynı oran ZOO11 çalışmasında %27 olarak rapor edilmektedir. ZOO11 çalışmasında hastaların %21'inde >3 LN metastaz varlığı bildirilmiştir. Sorun SLND sonrası geride kalan metastatik lenf nodlarının etkin tedavi edilmediği takdirde onkolojik etkinliğin azalması azalmayacaktır. ZOO11 çalışmasında 6.3 yıllık medyan izlem süresinde sadece SLND ve tüm meme ışınlanması yapılan olgularda aksiller nüks oranı %0.9 olarak bildirilmektedir. Bu oran aksiller disseksiyon yapılan olgularda %0.5 olarak bulunmuştur. NSABP B-04 çalışmasının 25 yıllık sonuçlarında aksillaya herhangi tedavi yapılmayan olgularda aksiller rekürrens oranı %3 olarak bildirilmiştir. Bütün bu sonuçlar SLN'da metastaz saptanan klinik N0 olgularda aksiller disseksiyonun yararını tartışılır hale getirmektedir.

SLN'da metastaz saptanan ve aksiller disseksiyon yapılmayan olgularda sadece meme ışınlanması yeterli olabilir mi? ZOO11 çalışmasında sadece SLND yapılan çalışma kolunda tanjansiyel meme ışınlanması yapılmış, lenfatik ışınlama hiç bir hastaya uygulanmamıştır ve 6.3 yıllık izlemde bu hastalarda genel sağkalım ve hastalısız sağkalımda kötüleşme gözlenmemiştir. Bu sonuçlar bizi aksillanın tedavi edilmesinin gerekli olmadığı sonucuna mı götürmektedir? Geride bırakılan metastatik lenf nodları dorman hücre teorisi uyarınca hayat boyu uyumakta mıdır? Yoksa geride bırakılan aksiller lenf nodları immunolojik bariyer mi oluşturmaktadır? Aslında bu sorunun cevabı tanjansiyel meme radyoterapi alanlarında ne kadar aksillanın kapsandığı sorusunun cevabında gizlidir. Sadece tanjansiyel meme ışınlanması ile level I aksiller lenf nodlarının %90'ı, level II lenfatiklerinin ortalama %70 i tedavi alanı içinde yer almaktadır. ZOO11 çalışmasında iki kol arasında onkolojik etkinlik arasında fark görülmemesinin ana nedeni radyoterapi alanında level I-II aksilla lenfatiklerinin efektif tedavi edilmesi olabilir. Aynı çalışmada ayrıca 'non-inferiority' amacı ile 1900 hasta planlanmış ancak 891 hasta çalışmaya alınabilmiştir. Bu durum çalışmanın istatistiksel gücünü azaltmaktadır. Yine çalışmada hastaların %82 inde ER pozitif tümör rapor edilmektedir. ER (+) tümörlerde rekürrensler geç dönemde artmakta ve özellikle 7 yıl sonrasında artış bildirilmektedir. Bu nedenle sadece SLND'nun uzun dönemde güvenli olduğunu 6.3 yıllık izlemi olan bu çalışma ile söylemek güçtür.

SLN'da metastaz saptanan klinik N0 olgularda lenfatik ışınlama yapılmalı mı? Bu soruya yanıt vermek için elimizde henüz yeterli veri yoktur. Ancak geçtiğimiz yıl içinde 5 yıllık sonuçları yayınlanan MA.20 çalışmasında 1-3 lenf nod metastazı saptanan olgularda meme koruyucu cerrahi ve aksiller disseksiyon sonrası sadece meme ışınlanması veya meme ve level III aksilla, supraklavikular ve internal mammary lenfatiklerinin ışınlanması ile 5 yıllık genel ve hastalısız sağkalım oranlarında artış gösterilmiştir. Bu çalışmada lenfatik ışınlama ile lokal-bölgesel relapsız sağkalımda net %2.3 katkı gösterilirken, uzak metastazsız sağkalımda net katkı %5.4 olarak bildirilmektedir. Bu sonuçlar lenfatik bölge tedavisinin lokal kontrolden ziyade uzak metastaz üzerine katkısını göstermek açısından anlamlıdır.

Sonuç olarak: Bir radyasyon onkoloğu gözü ile bu hastada ne yapardım? Lenfödem riskini en aza indirmek için cerrahim ile konuşur ve hastaya radyoterapi kliniğine devretmesini isterdim. Bu hastada yapacağım tedavi tüm meme ve lenfatik ışınlama tarzında olurdu.

Kaynakça

- Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1854-61.
- Guiliano AE, Hunt K, Ballmanm KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel lymph node metastases. A randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-75.
- Guiliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 426-33.
- Fisher B, Wolmark N, Bauer M et al. Twenty-five year follow up of a randomized trila comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N Eng J Med* 2002; 347: 567-75.
- Greco M, Agresti R, Cascinell N et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biological analysis. *Ann Surg* 2000; 232: 1-7.
- Goodman RL, Grann A, Saracco P et al. The relationship between radiation fields and regional lymph nodes in carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 99-105.
- Aristei C, Chionne M, Marsella A, ET AL. Evaluation of level I and II axillarybnodes includede in the Standard breast tangential fields and calculation of the administered dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 69-73.
- Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman J, etv al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011, abstr LBA 1003.

6. Kemoterapi / Hormonoterapi rejimi ne olmalı?

56 yaşında bayan hasta, menopoz durumu belirtilmemiş. Yaşı nedeniyle postmenopozal dönemde olma olasılığı yüksek. Son patoloji değerlendirmelerine göre T1 N1 M0 – evre IIA opere meme kanseri mevcut. Tümör özelliklerine baktığımızda ER+; PR+; HER2-; LVI- ve grade 3 invaziv duktal karsinom. Grade dışında diğer tümör özellikleri luminal-A meme kanseriyle uyumlu olmakla birlikte,

Kaynaklar

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-1329.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.
3. HYPERLINK "http://www.adjuvantonline.com" www.adjuvantonline.com breast cancer ; version 8
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology . Breast Cancer Version 1. 2012. NCCN.org

grade 3 olması proliferasyon oranı yüksek ve luminal-B tipi bir tümör olduğunu gösteriyor (1,2). Tedavi planımı aşağıdaki şekilde özetleyebilirim:

- Hastanın, 'adjuvantonline versiyon 8 programı'na göre 10 yıllık relaps riski %52 ve mortalite riski %30'dur (3) . Mevcut bulgularıyla adjuvan kemoterapi (4-6 siklus) ve takiben adjuvan hormonal tedavi öneririm (1-4). Adjuvan kemoterapi seçimim hastanın ek sağlık sorunları ve isteklerine göre değişkenlik gösterebilir (1,2). CMF ve benzeri rejimler mortalite riskini %16 oranında, 3. jenerasyon kemoterapi rejimleri ise (TAC; 3FEC100-3Doseetaksel vb.) %45 oranında azaltmaktadır. Adjuvan hormonal tedavi mortalite riskini %32 oranında azaltmaktadır. Kombine tedavi(kemoterapi ve hormonal tedavi) ile mortalite riskindeki azalma, seçilen kemoterapi rejimine göre %43-63 arasında değişmektedir (3).
- Hastanın postmenopozal dönemde olduğunu düşünüyorum. Menopoz durumundan şüphem varsa serum E2 ve FSH, gerekirse inhibin B ölçümlerini de yaparak (E2<10 pg/ml; FSH>40 IU/L ve inhibin B<10 pg/ml ise postmenopozal dönemde) kesin kararımı verebilirim (5). Yüksek grade'li olması ve bu nedenle ilk 2-3 yılda metastaz olasılığının yüksek olması nedeniyle adjuvan aromataz inhibitörü (AI) tedavisini tercih ederim (6). AI tedavisiyle tolere edilemez yan etkiler görülürse (şiddetli artralji, myalji, vb.) ilk 2-3 yıldan sonra tamoksifen tedavisine geçebilirim (6).
- AI tedavisine başlamadan önce bazal kemik mineral dansitesini (KMD) isterim. KMD'de T skor <-2 ise bisfosfonat tedavisi, kalsiyum ve D vitamini desteği; T skor -2 ve üzerindeyse kalsiyum ve D vitamini desteği öneririm (7). Bisfosfonatların (özellikle zoledronik asit) osteoporozu önlemek açısından profilaktik olarak kullanılması ve adjuvan tedavi amaçlı kullanılması çalışmaları da mevcuttur ve devam etmektedir.
- İlk tanıda kanda 25-hidroksi vitamin D3 kontrolü, eksikse yerine konulması hem kemik sağlığı, hem de hastalığın seyri açısından önemlidir (8).
- Hastalığın seyrinde sağlıklı beslenme, kilo almama ve fizik aktivitenin önemini belirtir, bu konudaki önerilerimi yaparım (9).

5. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Recognizing menopause in women with amenorrhea induced by cytotoxic chemotherapy for endocrine-responsive early breast cancer. *Endocrine Related Cancer* 2012;19:R21-R33.
6. BIG 1-98 Collaborative Group . Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-776.
7. Santen RJ. Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 :308-319.
8. Shao T, Klein P, Grossbard ML. Vitamin D and breast cancer. *Oncologist* 2012;17:36-45.
9. Sinicrope FA. Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. *J Clin Oncol* 2011;29: 4-7.