

## LOKAL İLERİ MEME KANSERİ VE TARTIŞMALI KONULAR

### Vahit Özmen

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER: CONTROVERSIAL ISSUES

##### ABSTRACT

Despite of decrease in breast cancer frequency and mortality in developed countries in last decade, its incidence and mortality rates have been increased in low-middle income countries. These increasing trend will continue in next years and, breast cancer will be an important health problem in Turkey and other developing countries.

The rate of locally advanced breast cancer (LABC) in developed countries with organized population based screening mammography programs is about 5%, but this rate is more than 50% in low-middle income countries. The systemic metastases rate is 5-10% in patients with LABC. And, these patients should be searched for systemic diseases with additional studies (such as, systemic bone scanning, thorax and abdominal CT, etc.).

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) has been accepted as a standart treatment in patients with LABC. Advantages of NAC are in vivo evaluation of tumor response to chemotherapeutic drugs, early start to treatment of systemic disease, increase in breast conserving surgery rate, and increase in operability of advanced local-regional cancer. But, progression of local/regional disease due to no response to NAC, lack of data on prechemotherapy pathologic tumor size and axillary lymph node status are disadvantages of NAC.

LABC includes stage IIB, and stages IIIA,B and C breast cancers. True-cut biopsy should be performed before NAC to evaluate histologic tumor type, hormonal receptors, and HER-2 receptor. Prognostic and predictive factors in patients with LABC are mostly similar to patients with early breast cancer. But, especially pathologic response rate to NAC is the most important prognostic and predictive factor. Second generation chemotherapeutic agents (paclitaxel, docetaxel etc.) and trastuzumab have increased complete pathologic response rate in these patients more than 50%.

Breast conserving surgery has been performed in selected patients with LABC. Indications of breast conserving surgery are patient desire for breast preservation, absence of multicentric disease (tumors in separate quadrants of the breast) at time of presentation or preoperatively, absence of diffuse microcalcifications on mammogram, absence of skin involvement consistent with inflammatory breast cancer, and residual tumor mass amenable to a margin negative lumpectomy resection. But, local recurrences rate is higher (14-34%).

Application of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in cases of LABC has been approached more cautiously, because of concerns that tumor embolization from a bulky lesion in the breast might obstruct and alter lymphatic drainage pathways. And, also NAC might cause fibrosis in lymphatic channels and sentinel lymph node(s). These could contribute to identification of an incorrect sentinel node, or to a failed mapping procedure altogether. For these reasons, SLNB false negative rates before and after NAC in patients with LABC are more than 10%, and SLNB is not a standart procedure in these patients.

##### ÖZET

Meme kanserinin sıklığı ve mortalitesi gelişmiş ülkelerde azalmakta iken, Türkiye'de ve diğer gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır.Önümüzdeki yıllarda bu hastalık Türkiye ve benzer yapıdaki ülkelerin önemli bir sağlık problemi olacaktır.

LİMK toplum tabanlı mamografik tarama uygulanan ülkelerde yaklaşık %5 oranında görülmekte olup, bu oran düşük/orta gelirli ülkelerde %50'nin üzerindedir. LİMK olan hastaların %5-10'unda sistemik yayılım vardır. Bu nedenle hastalar, sistemik yayılım yönünden değerlendirilmelidir.

LİMK olan hastalarda tedaviye kemoterapi(NAK) ile başlanması, standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir. NAK'ın, sistemik olarak kabul edilen tedaviye erken başlanması, tedaviye cevabın in vivo olarak değerlendirilebilmesi, meme koruyucu cerrahi oranını artırması ve cerrahi tedaviyi kolaylaştırması gibi avantajları vardır. Ancak, tedaviye cevapsızlık ve tümörün progresyonu, cerrahi tedavinin güçleşmesi, patolojik tümör ve aksilla durumunun öğrenilememesi gibi dezavantajları da düşünölmelidir.

LİMK'da prognostik ve prediktif faktörler, erken evrede bilinen faktörlere benzer, ancak NAK'a patolojik cevap, bu hastalarda en önemli prognostik ve prediktif faktördür. İkinci jenerasyon kemoterapötik ilaçlar (taksanlar) ve trastuzumabın tedaviye eklenmesi patolojik tam cevap oranını artırmakta ve prognozu iyileştirmektedir.

LİMK sonucu tedaviye iyi cevap alınan olgularda MKC düşünölebilir. Ancak, bu hastalarda lokal/bölgesel nüks oranı daha yüksek olduğundan çok dikkatli bir seçim yapılmalıdır.

NAK sonrası aksillası negatif olan hastalarda, SLNB yapılması, SLN'yi bulma oranı daha düşük ve yanlış pozitiflik oranı daha yüksek olduğu için, hala tartışmalıdır.

**M**eme kanseri, kadınların en sık görülen kanseri olup, sıklığı düşük-orta gelirli ülkelerde hızla artmaktadır. Bu artışın en önemli nedenleri, bu ülkelerde yaşam süresinin uzaması, yaşam tarzının (reproduktif fonksiyonlar, beslenme, egzersiz azlığı, stres, hormonlarla ve katkılı maddelerle daha fazla temas vs.) batıya benzemesi (Westernizing Life) ve fırsatçı mamografik taramanın artmasıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı IARC'ın (International Agency on Cancer for Research) 2008 yılı verilerine göre, yeni tanı konulan 1.400.000 meme kanserli hastanın yarısı düşük-orta gelirli ülkelerde görülmüştür (2).

Lokal ileri meme kanseri (LİMK), gelişmiş ülkelerde yeni tanı almış meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturmaktadır (1,2). Düşük-orta gelirli ülkelerde bu oran %50'nin üzerindedir (1). Tarama programlarının olmaması, etkin tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşamama, farkındalığın olmaması ve eğitim düzeyinin düşüklüğü bu yüksek oranların önemli nedenleridir (1). Tanının geç evrede konulması ve etkin tedavinin yapılamaması, meme kanserine bağlı mortalite oranının da yüksek olmasına neden olmaktadır. Yine IARC'ın verilerine göre, meme kanserine bağlı ölümlerin %57.8'i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (2). Bugün 17.000 hastaya aşan Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) Meme Kanseri Kayıt Programı verilerine göre, ülkemizde tanı sırasında ortalama tümör çapı 2.7 cm, klinik evreler ise sırası ile Evre 0 %5, Evre I %25, Evre II %52, Evre III %16 ve Evre IV %2'dir (2). Yine tüm hastalarda uygulanan cerrahi tedavinin ancak %34'ünü meme koruyucu cerrahi oluşturmaktadır. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Ünitesi'nde ise, Evre IIB'yi de kapsayan LİMK, tüm meme kanserlerinin 1/3'ünü (%36) oluşturmaktadır. Bu sonuçlar, ülkemizde özellikle organize toplum tabanlı taramanın yapılmasının, meme kanseri farkındalığının artırılmasının ve tümör çapının düşürülmesinin ne kadar zorunlu olduğunu göstermektedir.

LİMK, lokal/bölgesel ve sistemik yineleme riski oldukça yüksek ve evreleme açısından heterojen bir gruptur (Şekil 1). Klinik evre IIB (T2N1M0, T3N0M0) ve evre IIIA,B,C'yi içermektedir (3,4). Bu

hastalarda sistemik metastaz oranının yüksek olması, tedaviye öncelikle kemoterapi ile başlanmasını gündeme getirmiş ve son 20 yılda neo-adjuvan kemoterapi(NAK) standart bir tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Yeni jenerasyon kemoterapötik ilaçlarla (taksan, trastuzumab vs.) kemoterapiye patolojik tam cevap oranı artmıştır (4,5). Yapılan prospektif randomize klinik çalışmalar, LİMK tanısı alan hastalarda kemoterapinin primer veya adjuvan olarak uygulanmasının sağkalımda farklılık oluşturmadığını göstermektedir (6,7,8). Ancak, kemoterapinin cerrahi tedaviden önce uygulanmasının sistemik olduğu düşünülen hastalıkta tedaviye erken başlanması, tümörün kemoterapiye duyarlılığının in vivo olarak belirlenmesi ve tümörde küçülmeye yol açarak bazı seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahiye izin vermesi gibi avantajları vardır. Neo-adjuvan kemoterapinin en önemli dezavantajları ise, gerçek patolojik tümör çapı ve aksiller tutulumun öğrenilememesi, kemoterapiye duyarsız hastalarda lokal bölgesel tedavide gecikme, tümörün progresyonu ve cerrahi tedavinin güçleşmesidir (4,5,6)

LİMK olan hastalarda sistemik metastaz saptanma oranı %5-1"0 arasında değişmektedir. Bu nedenle, bu hastalar tercihan tru-cut biopsi ile histolojik tanı konulduktan sonra sistemik yayılım açısından değerlendirilmelidir. NCCN tarafından 2011 yılında önerilen zorunlu veya tercih edilebilecek sistemik metastaz tanı yöntemleri ekteki tabloda görülmektedir (Tablo 1). Burada, fizik muayene ve anamnezden sonra, kan sayımı, karaciğer enzimleri, alkali fosfataz, mamografi+/-ultrasonografi +/-Emar Görüntüleme (MRG), hormon reseptörleri (ER, PR), Her-2 reseptör durumu öncelikle istenmektedir. Ayrıca, klinik Evre IIIA (T3N1M0) ise, kemik sintigrafisi, toraks ve batin bilgisayarlı tomografisi önerilmektedir (7). Diğer tetkikler, laboratuvar bulguları ve semptomlara dayandırılmaktadır.

LİMK'nde prognostik ve prediktif faktörler, genellikle erken evre meme kanserindekilere benzer. Kemoterapiye klinik ve patolojik cevap oranı, deri tutulumu ve ödemi, kanserin inflamatuvar olması özel faktörler olarak sıralanabilir (Tablo 2).



Şekil 1. Ülerasyona (sağdaki şekil) ve toraks duvarı invazyonuna (soldaki şekil) neden olmuş LİMK. meme kanseri.

**Tablo 1.** NCCN 2011 Kılavuzu: Lokal ileri meme kanserinde sistemik yayılımın araştırılması için öneriler.

Printed by Vanlı Özmen on 2/27/2011 5:37:11 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2011 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

**NCCN** National Comprehensive Cancer Network® **NCCN Guidelines™ Version 2.2011**  
**Invasive Breast Cancer**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Breast Cancer Table of Contents](#)  
[Staging, Discussion](#)

**LOCALLY ADVANCED INVASIVE BREAST CANCER (NON-INFLAMMATORY)**

CLINICAL STAGE	WORKUP
<b>Stage IIIA</b> T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0 (Stage IIIA patients with T3, N1, M0 disease, see BINV-1)	<b>General workup including:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History and physical</li> <li>• CBC, platelets</li> <li>• Liver function tests and alkaline phosphatase</li> <li>• Diagnostic bilateral mammogram, ultrasound as necessary</li> <li>• Pathology review<sup>a</sup></li> <li>• Determination of tumor ER/PR status and HER2 status<sup>b</sup></li> <li>• Genetic counseling if patient is high risk for hereditary breast cancer<sup>c</sup></li> </ul> <b>Optional additional studies for breast imaging:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast MRI<sup>d</sup></li> </ul> <b>If clinical stage IIIA (T3, N1, M0) consider:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone scan (category 2B)</li> <li>• Abdominal ± pelvis CT or US or MRI</li> <li>• Chest imaging</li> </ul> <b>Optional studies as directed by signs and symptoms:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone scan indicated if localized bone pain or elevated alkaline phosphatase</li> <li>• Abdominal ± pelvis CT or US or MRI if elevated alkaline phosphatase, abnormal liver function tests, abdominal symptoms, abnormal physical examination of the abdomen or pelvis</li> <li>• Chest imaging (if pulmonary symptoms are present)</li> <li>• FDG PET/CT scan (category 2B)<sup>e</sup></li> <li>• Consider fertility counseling if indicated<sup>f</sup></li> </ul>
<b>Stage IIIB</b> T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0	
<b>Stage IIIC</b> Any T, N3, M0	
<b>Stage IV</b> Any T, any N, M1	
	See Initial Workup for Stage IV Disease (BINV-16)

[See Preoperative Chemotherapy and Locoregional Treatment \(BINV-15\)](#)

<sup>a</sup>The panel endorses the College of American Pathology Protocol for pathology reporting for all invasive and non-invasive carcinomas of the breast. <http://www.cap.org>.  
<sup>b</sup>See Principles of HER2 Testing (BINV-A).  
<sup>c</sup>See NCCN Genetics/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian Guidelines.  
<sup>d</sup>See Principles of Dedicated Breast MRI Testing (BINV-B).  
<sup>e</sup>The use of PET or PET/CT scanning is not indicated in the staging of clinical stage I, II, or operable III breast cancer. FDG PET/CT is most helpful in situations where standard staging studies are equivocal or suspicious, especially in the setting of locally advanced or metastatic disease. FDG PET/CT may also be helpful in identifying unsuspected regional nodal disease and/or distant metastases in LABC when used in addition to standard staging studies.  
<sup>f</sup>See Fertility and Birth Control After Adjuvant Breast Cancer Treatment (BINV-C).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2011, 01/05/11 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2011. All rights reserved. The NCCN Guidelines™ and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®

**BINV-14**

Neoadjuvan kemoterapiye cevap, mamografi ve MRG ile değerlendirilebilir (Şekil 1). Hastada NAK sonrası MKC düşünülüyor ise, tümör odağı marker kullanarak işaretlenmelidir.

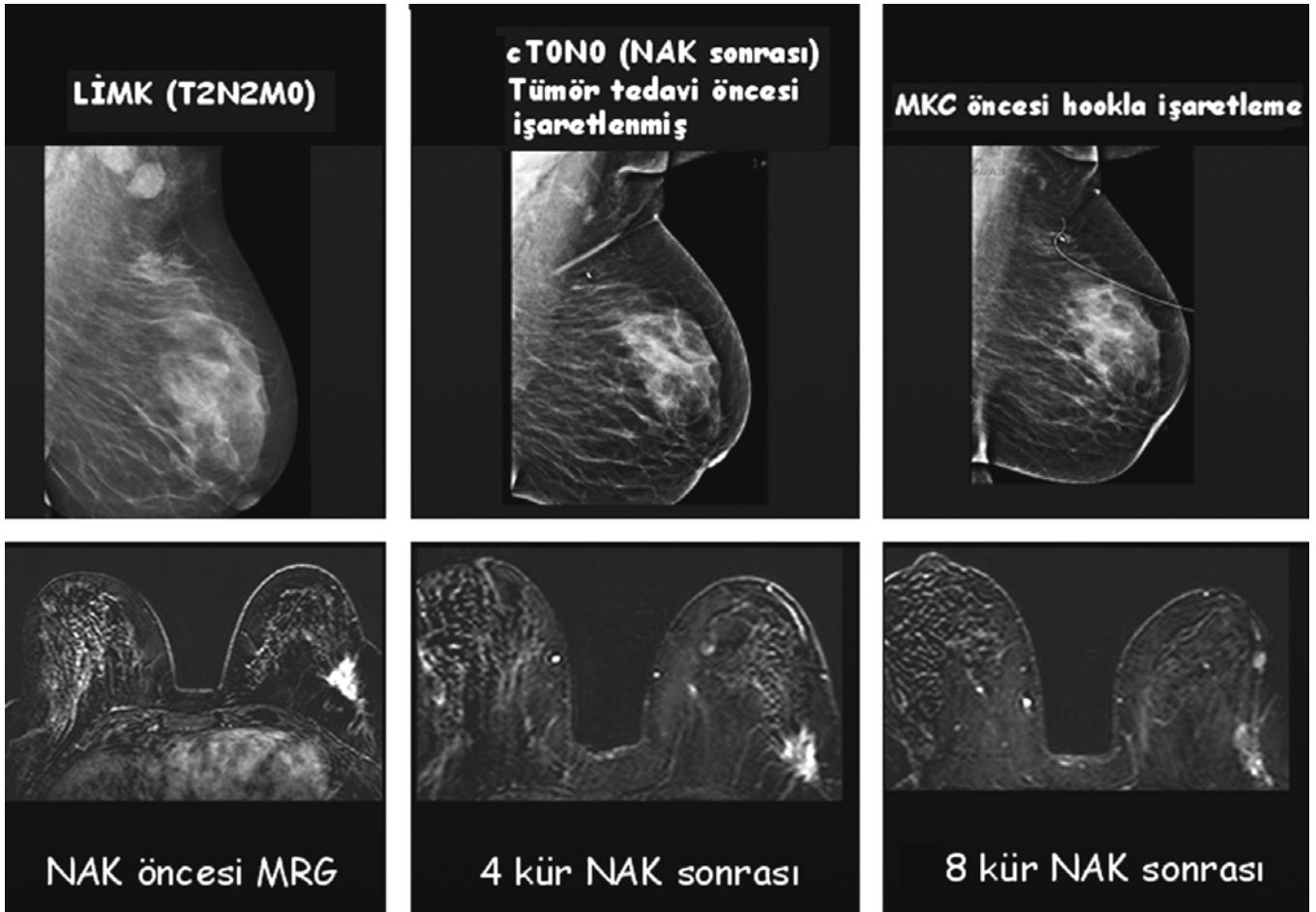
İlk kuşak kemoterapötik ilaçlarla (adriamisin, siklofosamid, 5-Flourourasil, metotreksat, mitomisin vs.) NAK'a klinik cevap oranı %50-85, patolojik tam cevap oranı ise %2-10 arasındaydı(8). İkinci jenerasyon ilaçların (dosetaksel, paklitaksel) eklenmesi ile klinik ve tam cevap oranları %90 ve %30'a ulaşmıştır (8). Her-2 reseptörü pozitif olan hastalarda, NAK'a trastuzumabın eklenmesi patolojik tam cevap oranını %60'ın üzerine çıkarmıştır (8).

#### NAK'ın faydaları

- ✓ Meme Korumucu Cerrahi İmkanı
- ✓ Cerrahi için daha düşük evre kanser (meme/aksilla)
- ✓ Daha yüksek oranda nod negatif kanser
- ✓ Tam patolojik cevap alınan hastalarda mükemmel yakın sonuçlara ulaşılması

**Tablo 2.** LİMK'de Prognostik ve Prediktif Faktörler

- Lenf nodülü tutulumu (aksiller, internal mammariyan, supra ve infraklaviküler)
- Tümör Çapı
- Östrojen ve Progesteron reseptörü durumu
- Her-2/neu reseptörü
- p53, Ki-67
- Nükleer grad
- Lenfovasküler invazyon (LVİ)
- Neo-adjuvan kemoterapiye cevap
- Deri tutulumu ve deri ödemi
- İnflamatuvar meme kanseri



Şekil 2. Neoadjuvan kemoterapiden önce ve sonra mamografi ve MRG (allta).

NAK sonrası tümör cevabının artması, bu hastalarda MKC oranının %50'nin üzerine çıkmasını sağlamıştır (9). Ancak, lokal/bölgesel nüks oranı erken evre meme kanseri tanısı ile MKC yapılanlardan daha yüksek olmaktadır. Newman'ın yaptığı bir değerlendirmede değişik serilerde MKC sonrası lokal nüks oranı %7.9 ile %34 arasında verilmektedir (10). Bu nedenle hastaların NAK sonrası MKC için çok iyi seğilmesi ve tümörün özel markerlarla işaretlenmesi gerekmektedir. LİMİK'de meme koruyucu cerrahi (MKC) indikasyonları aşığıda belirtilmiştir.

#### Lokal İleri Meme Kanseri'nde (LİMİK) Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) İndikasyonları

- ✓ Hastanın memesinin korunmasını arzu etmesi
- ✓ Mültisentrik hastalık olmamalı (tumor NAK öncesi sadece bir kadranda olmalı)
- ✓ Mamografide yaygın mikrokalsifikasyonlar olmamalı
- ✓ Negatif Cerrahi Sınır elde edilmesi
- ✓ Deri tutulması ve deride ödem (peau d'orange) olmaması
- ✓ NAK'a iyi cevap alınması

Tablo 3. NAK sonrası ve öncesi SLNB yapılan hastalarda yanlış negatiflik oranları

Çalışma	Yanlış Negatiflik (%)	SLN (-)/ Aksilla (+)
SLNB ÖNCESİ NAK		
SB-2 Mültisentrik Çalışma	11	13/114
İtalyan Randomize Çalışması	9	8/91
Ann Arundel Mültisentrik Çalışma	13	25/193
Louisville Üniv. Mültisentrik Çalışma	7	24/333
NSABP B-32 Çalışması	10	75/766
NAK Sonrası SLNB		
NSABP B-27 Çalışması	11	15/140
Mamounas ve ark.	11	70/140
Ozmen V ve ark.	13	10/77
Meta-analiz	12	65/540

SLNB:Sentinel lenf nodülü biyopsisi, NAK:Neoadjuvan kemoterapi, Bu bilgiler, 9,10 ve 12 no'lu kaynaklardan alınmıştır.



Bizim LİMK olan 198 hastamızda MKC oranı %28 olup, bu hastalarda 5 yıllık lokal/bölgesel nüks oranı %14, 5 yıllık sağkalım oranı ise %68 olarak belirlenmiştir (11). Arşivimizde kayıtlı ve takipli olan 3728 meme kanseri olgusu incelendiğinde, Erken evre meme kanseri tanısı alan (Evre I ve IIA) hastaların %48'ine, LİMK tanısı alan ve NAK uygulanan hastaların %20'sine MKC yapıldığı görülmektedir. LİMK tanısı alan 322 hastanın %30'u 40 yaşının altında, %58'i ise premenopozaldır. Bu hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %54 olup, lokal/bölgesel nüks oranı ise MKC yapılanlarda %14, mastektomi yapılanlarda %7'dir.

LİMK olup NAK yapılan hastalarda sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB) yapılması diğer bir tartışmalı konudur. NAK sonrası lenf kanallarında diffüz fibrozis, tümör embolileri ve selüler materyal artıkları ile tıkanıklıklar görülmektedir. Lenf nodüllerinde

de lenfatik dokuda azalma, fibrozis, hiyalinizasyon, yağ nekrozu ve histiyositozis ile karşılaşılmaktadır. Bu değişiklikler, SLNB sırasında mavi boya ve/veya radyoizotopun lenf kanallarına ve daha sonra da lenf nodüllerine geçişlerini engellemekte, sentinel lenf nodülünü bulmayı güçleştirmekte (düşük sentinel lenf nodülü bulma oranı) ve yanlış pozitiflik oranını artırmaktadır (Tablo 3).

Bizim geçtiğimiz yıl yayımlanan ve NAK sonrası SLNB'yi değerlendiren çalışmamızda, NAK öncesi aksillası pozitif iken sonrasında negatif olan 77 hastamızda, SLN bulma oranı %92, yanlış negatiflik oranı ise %13.4 olarak bulunmuştur (12). Tümör çapı, mültifokal/mültisentrisite, lenfovasküler invazyon ve ekstra-nodal yayılım, non-sentinel lenf nodülü metastazı ile ilgili anlamlı faktörler olarak bulunmuştur.

#### Kaynaklar

1. Ozmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer in Low- and Middle-income Countries-Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. US Oncology, Touch briefing. 76-79, 2008.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;127(12):2893-917.
3. Chávez-MacGregor M, González-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. Clin Transl Oncol. 2010;12(7):461-467. (PMID: 20615822)
4. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20(17):3628-3636. (PMID: 12202663)
5. Goel S, Chirgwin J, Francis P, Stuart-Harris R, Dewar J, Mileskin L, Snyder R, Michael M, Koczwara B. Rational use of trastuzumab in metastatic and locally advanced breast cancer: implications of recent research. Breast. 2011;20(2):101-110. (PMID: 21183347)
6. 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(5):778-785. Erratum in: J Clin Oncol. 2008;26(16):2793.
7. NCCNGuidelines2011.http://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/f\_guidelines.asp.
8. Chau T Dang, Clifford Hudis. Preoperative systemic therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne KC, eds. Diseases of the Breast, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, 2010;715-723.
9. Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. Surg Clin North Am. 2007;87(2):379-398.
10. Newman LA. Locally advanced breast cancer. In Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis, Larry Norton eds. BC Decker Inc Hamilton Ontario Canada 2nd edition 2006, 287-301.
11. Asoglu O, Muslumanoglu M, Igci A, Ozmen V, Karanlık H, Ayalp K, Bozfakioglu Y, Kecer M, Parlak M. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. Acta Chir Belg. 2005;105(1):62-68.
12. Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, Igci A, Canbay E, Ozcinar B, Mudun A, Tunaci M, Tuzlali S, Kecer M. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. Eur J Surg Oncol. 2010;36(1):23-29.

#### İletişim

E-posta : vozmen@istanbul.edu.tr