

İLTİHABİ MEME KANSERİ

Abut Kebudi, Uğur Deveci

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

INFLAMMATORY BREAST CANCER

ABSTRACT

Inflammatory breast cancer is one of the rarest and most aggressive forms of breast cancer, having relatively distinct clinicopathological features and the lowest survival rates. It has characteristic clinical findings, but may be confused with locally advanced breast cancer, which can present with the same physical findings. Biopsy can certainly help confirm the diagnosis. This type of breast cancer has not benefited significantly from the recent advances that have been made for the more common forms of the breast cancer. Breast conserving surgery for inflammatory breast cancer is contraindicated. Radical mastectomy alone for this disease resulted in less than a 5% survival rate at 5 years. Currently, the management of inflammatory breast cancer requires a multidisciplinary approach, which combines chemotherapy, surgery, and radiotherapy. This combination has improved the 5-year overall survival to 50%.

Key words: inflammation, breast, cancer

ÖZET

İltihabi meme kanseri (İMK), meme kanserleri arasında en nadir görülen ve kendine özgü patolojik yapısı ile, en düşük sağkalımı olan, en agresif seyirli hastalıktır. İMK'nin kendine özgü özellikleri olmasına rağmen lokal ileri meme kanseri ile karıştırılabilmektedir. Biyopsi tanının teyit edilmesini sağlar. Meme kanserinin bu türünde, diğer yaygın görülen meme kanseri türlerinde olan aksine, yeni gelişmelerden anlamlı fayda sağlanamamıştır. İMK için meme koruyucu cerrahi uygulanması kontrendikedir. Bu hastalık için tek başına radikal mastektomi uygulandığında 5 yıllık sağkalım %5'in altındadır. Günümüzde İMK tedavisi kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiden oluşan multidisipliner yaklaşımı gerektirir. Bu yaklaşım 5 yıllık genel sağkalımı %50'ye çıkarabilmektedir.

Anahtar sözcükler: enflamasyon, meme, kanser

1914 yılında, ilk kez Bell tarafından "üzerindeki cildin mor renkte olduğu ciddi ağırlı tümör" şeklinde tanımlanmıştır (1). "Memenin inflamatuvar karsinomu" terimini 1924'te ilk kez kullanan Lee ve Tannenbaum, ciltte eritem ve portakal kabuğu görünümü (peau d'orange) olan, hastalığın hızlı ilerlediği ve kötü prognozlu olduğu 28 meme kanseri olgusu tanımlamışlardır (2). Karakteristik histopatolojik bulgu, bazı olgularda gözlenen dermal lenfatiklerin tümör embolileri ile yaygın invazyonu olarak ifade edilmiştir.

Günümüzde, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) İMK'ni T4d olarak ve "sıklıkla memede kitle olmadan ciltte diffüz eritem, ödem ve peau d'orange olan klinikopatolojik bir antite" şeklinde sınıflandırmaktadır. Burada özellikle İMK tanısının klinik bir tanı olduğu, dolayısıyla klinik tablonun olmadığı durumlarda dermal lenfatiklerin tutulumunun tanı için yeterli olamayacağı vurgulanmaktadır (3).

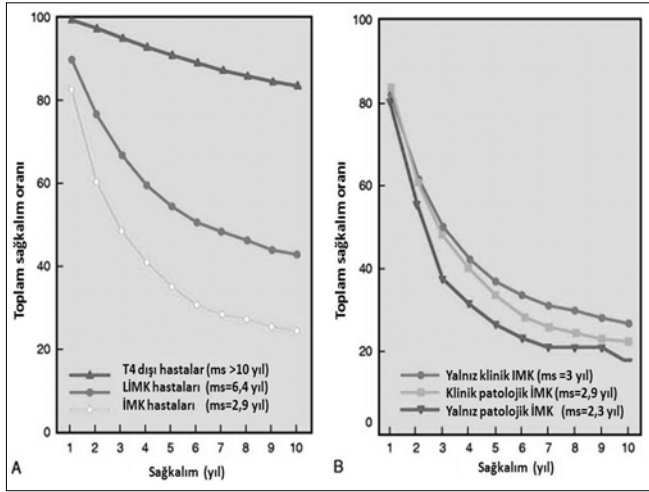
İltihabi semptomların mekanizmasında lenfovasküler tıkanmanın yanı sıra, tümörden kaynaklanan veya tümörün yol açtığı bazı inflamatuvar sitokinlerin etkisi olabileceği de ifade edilmektedir (4).

Ne yazık ki, hastalığın erken tanısı mümkün olmamaktadır (öncesinde kendi kendine muayene, klinik muayene ve mamografide belirti olmamaktadır). Genellikle İMK tanısı konduğunda hastalık ilerlemiştir ve bu durum hasta ve hekim arasında bazı huzursuzluklara yol açabilmektedir.

Epidemiyoloji

ABD'de İMK sıklığı tüm invazif meme kanserleri içinde %1-6 olarak belirtilmektedir (1,4). Fas, Cezayir, Tunus ve Mısır gibi dünyanın belli bölgelerinde ise, meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini İMK oluşturmaktadır (5).

Epidemiyolojik çalışmalar, İMK insidans oranının 1988-1990 arası yılda 100.000 kadında 2.0 iken, 1997-1999'da 100.000 kadında 2.5'a yükseldiğini göstermektedir (6). Bu değişim, bu dönemlerde diğer meme kanserleri tiplerinde azalma olurken meydana gelmiş olup anlamlıdır (7). İMK sıklığı siyah ırkta (100.000'de 3.1), beyaz ırka göre (100.000'de 2.2) ciddi derecede yüksektir (4). Ayrıca bu hastalıktaki medyan yaş, İMK'li olmayan meme kanserli hastalardan daha gençtir (58'e 63 gibi). Yine İMK'de yaşa bağlı sıklık



Şekil 1. Meme kanseri spesifik sağıkalım eğrileri (SEER [Surveillance, Epidemiology, and End Results] verileri), **İLİM:** Lokal ileri meme kanseri, **İMK:** İltihabi meme kanseri, ms: medyan sağıkalım)

oranları 50 yaşına kadar artmakta ve daha sonra düşerken, İMK'li olmayan kanserli hastalarda ise bu oran 50 yaşından sonra artmaya devam etmektedir (4).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1988-2000 arası verileri incelendiğinde, İMK'li kadınlarda medyan sağıkalım süresi (2.9 yıl), lokal ileri meme kanserli (6.4 yıl) veya T4 olmayan meme kanserli hastalara (> 10 yıl) göre önemli derecede daha düşüktür (Şekil 1) (7). Ayrıca siyah ırkta sağıkalım, beyaz ırka göre daha düşük bulunmuştur (2 yıla 3 yıl gibi). İMK'lı ve östrojen reseptörü (ER) negatif olan hastalarda sağıkalım, ER pozitif hastalara göre daha kötü bulunmuştur. Yeni tanı konmuş İMK'lı hastaların %23'ünde metastatik hastalık saptanırken, İMK'lı olmayan kanser olgularında bu durum %4 gibidir (7).

Klinik özellikler

İMK hızla tipik olara 3 ayda gelişen cilt değişiklikleri ve memede büyüme ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalıkta sıklıkla üç klinik varyantın olduğu düşünülmektedir: primer, sekonder ve gizli (okult) (Tablo 1). Gizli tipin daha iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (8). İMK'da duktal kanser bulunmakla beraber, lobüler ve medüller kanser de bulunabilmektedir. İMK sıklıkla ER negatiftir (yaklaşık %83), ve yüksek nükleer grad ve diğer kanser tiplerine göre daha yüksek oranda lenf nodu tutulumu vardır (9). Ek olarak, İMK'da tanı sırasındaki uzak metastaz oranı (yaklaşık %20), diğer kanser tiplerine göre daha yüksektir. Yüksek vücut kitle indeksine sahip meme kanserli hastalarda genel olarak daha kötü bir sağıkalım da bildirilmiştir (10). Buna karşın, Chang ve ekibi İMK'li hastalarda obezitenin sağıkalımı etkilemediğini bildirmişlerdir (10). Ayrıca İMK'li premenopozal kadınlarda sağıkalım oranının, postmenopozal olanlara göre daha kötü bulunmuştur (10).

Tablo 1. İnflamatuvar Meme Kanseri'nin türleri.

Tür	Özellik
Primer	İnflamasyon bulguları Memede kitle palpe edilmez İpsilateral aksiller lenf nodlarında büyüme Klinik, radyolojik ve patolojik belirsiz invazif karsinom varlığı
Sekonder	Daha önce kanser bulunan memede cilt tutulumu Mastektomi sonrası karşı meme ya da Uzak ciltte nüks Klinik gidiş ve davranış primer İMK'ya benzer
Okult	Klinik inflamasyon bulgusu yoktur Histolojik örneklerde dermal lenfatiklerde tümör embolisi varlığı Daha iyi prognoz

Genel olarak, İMK tanısı kötü prognoz belirtisidir ve mortalitesi diğer meme kanseri tiplerine göre yaklaşık iki katı diyebiliriz. Meme kanserinde erken tanı, daha sınırlı cerrahi ile eşdeğer sonuçların alınması, radyoterapi, medikal tedavi ve hormonoterapi-deki yeni gelişmeler, genetik çalışmalar sonucu hasta sağılığı ile ilgili ciddi olumlu gelişmeler olmasına rağmen, İMK tedavisi ve sonuçlarında ne yazık ki önemli bir gelişme olmamıştır (11-16). Bu durum, aşağıdaki maddelerle açıklanabilir:

1. İMK'de çok erken evrede lenfovasküler invazyon veya emboli gelişmektedir. Bu durum, memede kitle olmasa da uzak metastaz geliştirebilmektedir (17).
2. Bu lenfovasküler embolilerin olması ve hastalığın memede yayılmaya eğilimli olması sonucu, meme koruyucu cerrahi bir seçenek olamamaktadır.
3. İMK'de aksiller lenf ganglionlarının tutulma şansı yüksek olduğu için, sentinel lenf bezi biyopsisi uygulamasının yeri yoktur.
4. İMK'de sıklıkla kitle olmamakta, hastalık lenfovasküler embolilerle vücuda yayılabilmektedir. Bu bakımdan erken tanı amacıyla yapılacak tarama mamografileri yararlı olmamaktadır.
5. İMK olgularının çoğu ER negatif oldukları için, tamoksifen ve kemoprevansiyon olguların çoğunda etkili değildir.
6. BRCA1, BRCA2 ve PTEN genetik yapıları birçok meme kanserinde predispozan faktör olmalarına rağmen, İMK'de predispozan faktör oldukları düşünülmemektedir.
7. İMK olgularında ciddi sayıda ER pozitif veya HER-2/neu ekspresyonunda artış görülebilmekte ve dolayısıyla tamoksifen veya trastuzumab'tan yarar görmeleri beklenmesine rağmen, genel sağıkalımın bu ve benzer tedavilerle yalnızca minimal düzeldiği gösterilmiştir (18).

Ayırıcı tanı

Karakteristik klinik bulguları olmasına rağmen, İMK lokal ileri meme kanseri (İLİM) ile karıştırılabilmektedir. İyi bir anamnez, tedavi ve prognozunda ciddi farklılık olabilen bu iki hastalığı

Tablo 2. Lokal İleri Meme Kanseri (LİMİK) ile İnflamatuvar Meme Kanseri'nin (İMİK) karşılaştırılması.

LİMİK	İMİK
Oluşumu uzun zaman alır (>3 ay)	Oluşumu kısadır (<3 ay)
Dermal lenfatik tutulumu yoktur	Dermal lenfatik tutulumu olasıdır
Sıklıkla hasta kitle palpe eder	Hasta hızlı, ilerleyici cilt değişikliklerini tarifler
Yaşlı hastalardır	Genç hastalardır
ER / PR pozitifliği sıktır	ER/PR negatifliği sıktır
	Sıklıkla pozitif lenf nodu tutulumu
	Sıklıkla yüksek tümör gradi
Mikrometastaz yoktur	Mikrometastaz olasıdır
Anjiyogenez ve lenfanjiyogenezde artış mümkündür	Anjiyogenez ve lenfanjiyogenezde artış olasıdır
Her-2/neu, Rhoc GTPase ve NF-κB sentezinde artış mümkündür	Her-2/neu, Rhoc GTPase ve NF-κB sentezinde artış olasıdır
Yaşla sıklık artar	Sıklık >50 yaşta plato yapar
5 yıllık genel sağkalım %44-79	5 yıllık genel sağkalım %41

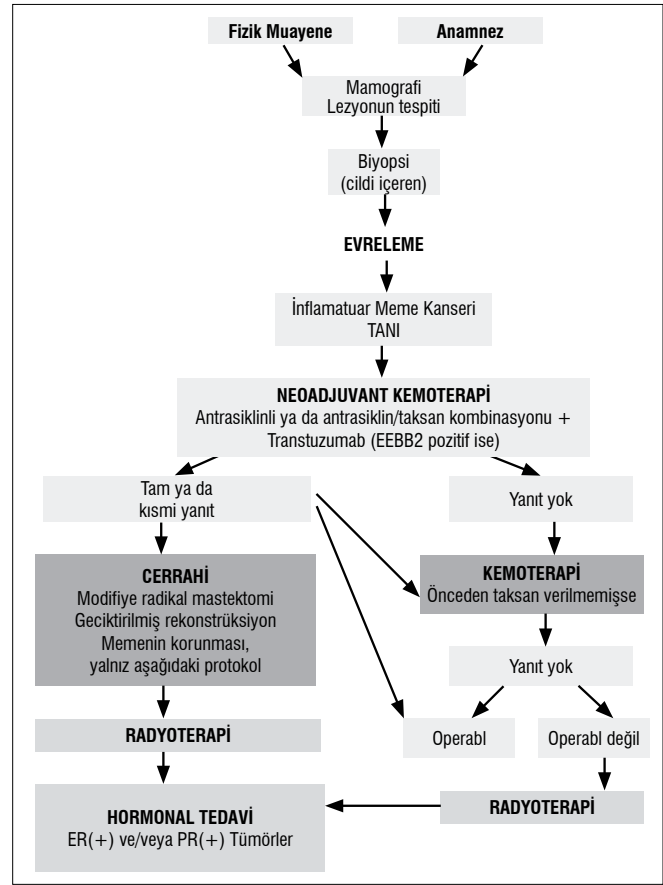
ayırmada önemlidir. Önceleri LİMİK ve İMİK'nin aynı hastalık spektrumunun farklı noktaları olduğu düşünülmekteydi. Ancak, yapılan çalışmalar bu iki hastalık tablosunun klinik görünüm ve seyri açısından farklı antiteler olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 2).

Tedavi stratejisi olarak, her iki hastalıkta da neoadjuvan kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi vardır. Ancak, uygulanan lokal tedavi ve beklenen sağkalım oranları farklıdır. İMİK'li hastalarda beklenilen LİMİK hastalarından daha düşüktür, mortalite İMİK'lilerde LİMİK'lilerin iki katıdır (3). Hortobagyi ve ekibinin serisinde 5 yıllık genel sağkalım LİMİK evre IIIA hastalarında %79, IIIB'de %44 ve İMİK'lilerde ise %41 olarak saptanmıştır (19).

Mastit de ayırıcı tanıda önemlidir. Mastit tablosu genellikle laktasyon döneminde gelişmekte, cilt değişiklikleri (kızarıklık, hassasiyet, ödem) ve ateş, titreme, bitkinlik ve lökositoz ile kendini belli etmektedir (8). Abse gelişebilir. Mamografide normal bulgular veya artmış dansite görünümü, ultrasonografide artmış kanlanma, ciltte kalınlaşma ve abse görülebilmektedir (20). Mastit antibiyotik tedavisinden yarar görür, 2 haftalık tedaviye cevap vermezse İMİK'yi atlamamak için biyopsi yapmak gereklidir.

Radyasyon dermatiti İMİK'nden ayrılması gereken diğer bir durumdur. Burada sadece radyasyon sahasında ve güneş yanığı şeklinde bir görünüm vardır. Nemli bir cilt döküntüsü gelişebilir, bu da 2-3 haftada geçer. Ödem gelişmesi tipik değildir (8).

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar meme lenfoması, Paget hastalığı, erizipel, tüberküloz, metastatik mide veya over kanseri, atopik dermatit, psöriazis, ekzema, idiyopatik



Şekil 2. İnflamatuvar meme kanserinde tanı ve tedavi algoritması.
ER(+): Östrojen reseptör pozitif, PR(+): Progesteron reseptör pozitif

granülatöz mastit, sistemik lupus eritematozis, ve kalsiflaksis sayılabilir (21,22). Bu şekilde ayırt edilmesi gereken birçok hastalıkta için iyi bir anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, gerek görülürse steroidlerle deneme tedavisi ve biyopsi tanıda yardımcı olacaktır. Unutulmamalıdır ki, İMİK'nde tanıyı bir an önce koymakta hayati önem vardır.

Tanı yöntemleri

Radyolojik çalışmalar

İMİK klinik bir tanı olmasına rağmen, görüntüleme çalışmaları medeki hastalığın tanımlanması, karşı memenin ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi, uzak metastazın araştırılması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi bakımından hastanın tam olarak incelenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu konuda mamografi, ultrasonografi (USG), Manyetik Rezonans (MR) ve Pozitron Emisyon Tomografisi –Bilgisayarlı Tomografi birlikte görüntülemesi (PET-BT) önemlidir.

Mamografi: İMİK'nde en sık mamografik bulgular yaklaşık %83 oranında ciltte kalınlaşma ve %73 oranında trabeküler distorsiyon şeklindedir (22). 1988- 2000 yılları arasında yapılan geniş çalışmalarda İMİK'nde mamografide kitle görüntülenmesi %16 oranında

gerçekleşmiştir (23). 2003-2007 arası yapılan çalışmalarda ise, bu oran %32'ye kadar çıkmıştır (22). Bu farkın, mamografideki gelişmeye bağlı olduğu düşünülmektedir.

USG: İMK'nde ultrasonografi gerek memedeki lezyonun tanımlanmasında, gerekse de bölgesel lenf nodlarının durumunun saptanmasında faydalıdır. Farklı çalışmalarda memede kitle, yapısal distorsiyon ve ciltte kalınlaşma yaklaşık %95 oranında görülmüş ve bölgesel aksiller lenf nodlarındaki tutulum %93 oranında saptanabilmiştir (22). Ayrıca infraklavikuler, supraklavikuler ve internal mammarya nodlarının tutulumu da sırasıyla %50, %33 ve %13 oranlarında saptanmıştır (24). Ultrasonografi, bazı olgularda yapılacak bir biyopsi öncesi kitlenin yerinin saptanmasında da yararlıdır.

MR: MR görüntüleme İMK tanısında mamografi ve ultrasonografi-den daha üstün bulunmuştur (20,22). Yang ve ekibinin yaptığı çalışmada primer meme lezyonunun ortaya konmasında MR %100, PET-BT % 96, USG %95 ve mamografi de %80 oranında başarılı bulunmuştur (22). MR'ın hastanın MR cihazı içinde çektiği sıkıntı, tek koil çapının olması ve bu nedenle çok büyük veya küçük memeli hastaların MR'ının çekilememesi gibi dezavantajları vardır.

PET-BT: Bu yöntem aynı görüntü üstünde fonksiyonel ve anatomik bir görüntüleme sağlamaktadır (25). Yang ve ekibi PET-BT'yi İMK'li 24 hastada memedeki lezyonu tanımlamada %96 oranında başarıyla bulmuşlar (22), Le-Petross ve ekibi de PET-BT'nin kendi olgularının %63'ünde multisentrisiteyi, %88'inde bölgesel nodal hastalığı ve %38'inde de uzak metastazı göstermekte başarılı bulmuşlardır.

İMK'li hastaların yaklaşık %25inde tanı sırasında uzak metastaz saptanmaktadır (26). Bu bakımdan bu hastalarda iyi bir anamnez, fizik muayene ve yukardaki tetkiklere ilaveten tüm vücut kemik sintigrafisi, toraks, karın ve baş BT tetkikleri, karaciğer enzimleri ve alkalen fosfataz tetkiki gerekebilir.

Biyopsi

İMK klinikopatolojik bir hastalıktır ve biyopsi kesinlikle tanıyı doğrulamakta önemlidir. Dermal lenfatiklerde tümör embolileri olması İMK için spesifik kabul edilir; ancak, bu durum olguların ancak %75'ine varan oranda görülmektedir, yani tanı bu olmadan da konabilmektedir (8). Cerrahi cilt biyopsisi, ciltten punch biyopsi, palpabl kitle veya adenopati varsa bunlardan kor biyopsi tanıda yardımcıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin yararı sınırlıdır.

İMK'nde moleküler patogeneze

Primer İMK'li kadınların hemen hemen tamamında tanı sırasında lenf nodu tutulumu ve yaklaşık üçte birinde de uzak metastaz vardır (27,28). Dolayısıyla, sağkalımı da düşük olan bir hastalıktır. İMK'nin bu kadar agresif seyretmesi bazı moleküler patolojik bulgularla açıklanabilir. İMK'indeki moleküler belirteçler Tabo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. İnflamatuvar Meme Kanseri'nde moleküler belirteçler.

	İMK	İMK dışı
ER(-)	%56(88)	%36(88)
PR(-)	%70(88)	%49(88)
ERBB2(↑)	%52(118)	%25-30(119)
P53 (↑)	%57(95)	%37(95)
E-cadherin(↑)	%100(120)	%68(120)
RhoC (↑)	%90(101)	%38(101)
WISP3 (-)	%80(101)	%21(101)

İMK: inflamatuvar meme kanseri, ER: östrojen reseptör, PR: progesteron reseptör, (-): ekspresyonun olmaması, (↑): aşırı ekspresyon

Tedavi

İMK'nin tedavisi son 30 yılda çok değişmiştir. Tarihi olarak, İMK'nde tedavi olarak sadece radikal mastektomi uygulanması 5 yıllık sağkalımda %5'ten daha düşük bir sonuca yol açmıştır (29,30). Cerrahiye radyoterapi (RT) eklenmesi, genel sağkalımda bir düzelmeye yol açmadan lokorejyonal hastalık kontrolünü düzeltmiş ve bu durum İMK'nin erken aşamalarda bile sistemik bir hastalık olduğunu düşündürmüştür (31,32). Ayrıca, en geniş serilerde cerrahi ve RT öncesi uygulanan primer sistemik kemoterapinin (KT) 5 yıllık sağkalımı %30-50'lere taşıdığı gösterilmiştir (33,34).

Bugün için, İMK'nin tedavisi içinde KT, cerrahi ve RT'nin bulunduğu multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir (24).

Kemoterapi

İMK tedavisinde tanıyı takiben ilk uygulanması gereken tedavi primer sistemik tedavi (neoadjuvan KT) olmalıdır. Bunun iki ana amacı vardır: 1. Bu hastalıkta daha çok başlarda sistemik mikrometastazlar olduğu düşünülmekte kötü sağkalımda bu durumun önemi vurgulanmaktadır (4,24). Metastazlara etki etmek ilk amaçtır. 2. Tümör ve varsa aksilladaki tutulumun KT'ye verdiği cevabı görmek, hastalığın ciddiyetini anlamak ve hastayı operabl hale getirmek te ikinci amaçtır. Bu konuda İtalya'da Milan Ulusal kanser enstitüsü (35), Teksas Üniversitesi M.D. Anderson Kanser Merkezi (27,36-38) , Fransız Adjuvan Çalışma Grubu GETIS 02 (34), İngiliz Columbia çalışması (39) gibi birçok prospektif çalışma mevcuttur.

Ana tedavi antirasiklin bazlı kombinasyon şeklindedir. Tipik olarak FAC (siklofosamid, doksorubisin, 5-florourasil) veya FEC (siklofosamid, epirubisin, 5-florourasil) tedavisi uygulanmaktadır. Farklı gruplar karşılaştırıldığında hastalısız sağkalım bakımından ana etken, "patolojik tam cevap" olarak bulunmuştur. Uzatılmış KT (dört veya daha fazla kez) bu cevabın alınmasında üç veya daha az KT uygulanmasından daha etkili bulunmuştur (27,40,41). Klinik tam cevap oranı, birkaç istisna hariç patolojik tam cevap ile uyumludur. Patolojik tam cevap, %13-30 arasında iken, klinik tam cevap daha yüksek oranda olup %70-90 gibidir. Antirasiklinli tedaviye taksanların (paklitaksel ve dosetaksel) eklenmesi özellikle

tedaviye yeterli yanıt alınmayan olgularda patolojik tam cevabı yükseltmiş ve genel sağıkalımı da 41 aydan 52 aya uzatmıştır (42).

Son 10 yılda, daha iyi sonuçlar almak amacıyla yüksek doz KT ve stem hücresi veya kemik iliğı nakli çalışmaları yapılmıştır (43-45). Toksisitesi yüksek olan bu yöntemde artmış yanıt gösterilse de genel ve hastalısız sağıkalımda fark görülmemiştir. Ayrıca HER-2/neu pozitif hastalarda tedaviye trastuzumab ve lapatinib eklenmektedir. Dawood ve ekibinin yaptığı 111 hastalık seride %95 klinik cevap alınmış, ancak sağıkalım karara bağlanmamıştır (46). Neoadjuvan tedaviye ek olarak antianjiyojenik bevakizumab (Avastin) tedavisi, tirozin kinaz inhibitörleri gibi tedaviler de gündemdedir (47).

Hormonal Tedavi (HT)

İMK'leri genellikle östrojen ve progesteron reseptör (ER ve PR) negatifler (48). Ancak, az sayıda ER veya PR pozitif hastada hastanın menopoz durumuna göre tamoksifen veya aromataz inhibitörleri ile adjuvan hormonoterapi eklenmelidir (49).

Cerrahi tedavi

İMK'li hastalarda KT sonrası mastektominin rolü tartışmalıdır. De Boer ve ekibinin 54 hastalık önce neoadjuvan KT, sonrasında yalnız RT veya cerrahi ve RT uygulanmış serisinde cerrahinin lokal nüksü azaltmada bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (50). Burada ilk grupta %42, ikinci grupta ise %34 gibi anlamlı farkı olmayan sonuçlar gözlenmiş, ayrıca hastalısız sağıkalım ve genel sağıkalım açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın Kell ve Morrow tarafından literatür üzerinde yapılan çalışma, cerrahinin hastalığın kliniğı hakkında ek bilgiler sağlanması, KT'ye yanıtın öğrenilmesi, ve lokal hastalık kontrolünü kolaylaştırılması ve dolayısıyla hastanın geleceğı hakkında fikir yürütülebilmesi açısından yararlı olduğunu göstermiştir (51).

Günümüzde, üçlü tedavi (neoadjuvan KT+ cerrahi+ RT) ile ikili tedavinin (neoadjuvan KT+ cerrahi veya RT) kıyaslandığı randomize bir çalışma yoktur. Bu bakımdan, KT sonrası hastalığın lokal kontrolünün sağlanması, hastalısız sağıkalım ve genel sağıkalımın en iyi şekilde sağlanması açısından tek mi yoksa ikili tedavinin mi verilmesinin daha etkili olacağını söylemek kolay değildir.

Cerrahi tedavi olarak, seçilecek tedavi modifiye radikal mastektomidir (MRM) (50). Ameliyat, KT tamamlandıktan 2-3 hafta sonra yapılmalıdır. Ameliyatta sınır negatifliğinin sağlanması çok önemlidir, çünkü pozitif sınır olduğu zaman lokal kontrol, hastalısız sağıkalım ve genel sağıkalım olumsuz etkilenmektedir. Curcio ve ekibi İMK'li hastalarda yaptıkları çalışmada, 3 yıllık lokal kontrol, hastalısız sağıkalım ve genel sağıkalımı negatif sınırı olanlarda sırasıyla %60.3, %37.5 ve %47.4 olarak, pozitif sınırı olanlarda ise %31.3, %16.7 ve %0 olarak saptamışlardır (52). Retrospektif yapılan 485 İMK'li hastayı kapsayan İngiliz Columbia çalışmasında 1980-2000 yılları arasında mastektominin artan kullanımı lokorejyonel nüksüz sağıkalımı istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelttiğı gösterilmiştir (39). Mastektomi oranı 1980-1985 arası

%11 iken, 1996-2000 yılları arasında %69'a çıkmıştır. Lokorejyonel nüksüz 10 yıllık sağıkalım mastektomi grubunda %63, mastektomi yapılmayan grupta ise %34 olarak saptanmıştır. 10 yıllık meme kanserine özel sağıkalım mastektomi grubunda %37, meme koruyucu grupta ise %23 olarak saptanmış olup, bu değerler ise istatistiki olarak anlamlı değildir. Tüm bulgular ve meme koruyucu cerrahi yapıldığında kalabilecek n hastalığın boyutu hakkında bir görüş ileri sürmenin zor olması bakımından İMK'li hastaların tedavisinde Meme koruyucu cerrahi önermek zordur (53). Ayrıca, mastektomi sonrası aynı seansta vücudun kendi dokusu veya protez ile rekonstrüksiyon, lokal nüks oranlarının yüksekliği, uygulanacak RT sonrası doku flebi veya protezin göreceğı zarar, verilecek RT dozunun daha fazla olmasının gerekliliğı bakımından önerilmemektedir (54-56). Aynı şekilde hastalığın lokal kontrolü yapılamayacağından cilt koruyucu mastektomi de kesinlikle önerilmemektedir.

İMK'li hastalarda %55-85 oranında aksiler tutulum bildirilmektedir (1). Gerek aksiler tutulum oranlarının yüksekliği ve gerekse de lenf yollarının tümör hücreleri tarafından tıkalı olması bakımından aksilleri değerlendirilmede sentinel lenf bezi biyopsisi önerilmez, aksiler disseksiyon önerilir (57).

Radyoterapi

Sistemik KT ve mastektomiyi takiben, radyasyon tedavisi metastazı olmayan tüm İMK'li hastalara önerilmektedir (1). Bu tip kanserlerde tüm çalışmalarda olmasa da genel olarak RT'nin lokal kontrolü arttırdığına dair kuvvetli eğilim vardır (58,59).

Bu konuda, Eastern Cooperative Onkoloji Grubu'nun lokal ileri meme kanseri olan ve 6 kez neoadjuvan kemohormonal tedavi sonrası progresyonu olmayan 332 kadında yaptığı çalışma değerlidir (59). Kadınlar yalnızca cerrahi uygulanan veya cerrahi ve sonrasında RT uygulanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. 9 yıllık takip sonucunda, genel sağıkalım bakımından iki grup arasında bir fark görülmemiştir. Ancak, lokorejyonel başarısızlık oranları birinci grupta %27 iken, ikinci grupta %4 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla, İMK gibi yüksek riskli meme kanseri hastalarında ek olarak RT önerilmektedir (60,61).

RT uygulamasında tüm lokorejyonel bölgenin (aksilla, supra, internal mammarya, göğüs duvarı) alan içine alınması çok önemlidir.

RT uygulamasında, ciltte fibrozis, telanjiektazi, lenfödem, iç organlarda yapabileceğı olumsuz etkiler iyi değerlendirilmeli ve gerekli önlemler (bölgenin fotoğrafının çekilmesi, 3 boyutlu BT ile değerlendirme gibi) alınmalıdır.

Gelecekle ilgili görüşler

İMK, genellikle erken tanı konamayan, sıklıkla tanı konduğu anda zaten metastaz yapmış bulunan oldukça agresif seyirli bir hastalıktır. Neoadjuvan KT, cerrahi ve RT'nin de içinde bulunduğu kombine bir tedavi ile 5 yıllık sağıkalım %50 oranına kadar getirilebilmiştir. Daha etkin bir tedavi için hastalığın moleküler yapısı araştırılmaktadır. Buradaki gelişmeler yeni tedavilere ışık

tutabilecektir. Bugün için, bazı moleküler belirteçler (anjiojenik faktörler, E-cadherin ve RhoC) ortaya konmuştur. Bir antianjiojenik inhibitörü olan bevacizumab araştırılmaktadır. Anti-VEGF ajanları, farnesyl transferaz inhibitörleri araştırılmaktadır (1,62).

Bir diğer çalışma M.D. Anderson'da yapılmakta, capecitabine (Xeloda) ve RT'nin birlikte uygulanması ile inoperabl meme kanserli hastaların %91 oranında operabl hale getirilebildiği ifade edilmektedir (63).

Sonuç olarak; İMK'nde bugün için olumsuz olan tablo, ancak erken tanı konabilir ve etkili tedaviler bulunabilirse değişebilecektir.

Özet

- İMK meme kanserinin en agresif bir türü olup, en kötü bir sonuca sahiptir. Fizik muayenede ödem, eritem ve peau d'orange gibi cilt değişiklikleri ile birlikte büyümüş bir meme mevcuttur. Bulgu ve semptomlar hızla ilerler.
- Ayırıcı tanıda mastit, travma, enflamatuvar bağ dokusu hastalıkları, bazı malign hastalıklar düşünülmeli ve şüphe durumunda biyopsi yapmakta acele edilmelidir.
- Biyopside dermal lenfatiklerin tutulması tipiktir.

- Mamografide yoğunluk artışı, ciltte kalınlaşma, meme başında içeri çekilme gözlenebilir. Tümör yatağının markır ile işaretlenmesi gereklidir.
- USG lenf nodlarını değerlendirmede yararlıdır.
- MR tanı, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlıdır.
- Sistemik değerlendirmede fizik muayene, tüm vücut kemik sintigrafisi, toraks, karın ve baş bölgelerinin BT'si ve PET-BT kullanılabilir.
- CA 15-3 ve CEA gibi tümör belirteçleri geç nüksleri saptamakta yararlı olabilir.
- İMK tedavisinde neoadjuvan KT-cerrahi-RT ve eğer uygunsa HT ile birlikte kombine bir tedavi önerilmektedir.
- Standart KT antrasiklin ve taksanları kapsamaktadır.
- Cerrahi olarak MRM önerilmektedir.
- SLN biyopsisi, lenf yolları tümör embolileri ile tıkalı olup hatalı boyalı maddenin lenf noduna gitmesinin mümkün olamayabileceği bakımından ve ayrıca lenf nodu tutulumu yüksek oranda pozitif olup zaten aksiler diseksiyon gerekeceğinden önerilmemektedir.
- cERBB2 pozitif tümörü olan hastalara trastuzumab verilecektir.

Kaynaklar

1. Gonzales VN, Oh JL, Cristofanilli M, Babiera GV. Inflammatory Breast Cancer. In: Kuerer HM ed. Kuerer's Breast Surgical Oncology. China: The McGraw-Hill Companies 2010: 927-935.
2. Lee BJ, Tannenbaum NE. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of the Memorial Hospital. Surgery, Gynecology & Obstetrics 1924;39:580-595.
3. Anderson WF, Chu KC, Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? J Clin Oncol 2003;15:2254-9. (PMID: 1280532)
4. Barsky SH, Mrozek E, Love R. Inflammatory Breast Cancer. In: Bland KI, Copeland EM. eds. The Breast, Comprehensive Management of Malignant and Benign Diseases. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009:1393-1401
5. Mourali N, Muenz LR, Tabbane F, Belhassen S, Bahi J, Levine PH. Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. Cancer 1980;15:2741-6. (PMID: 7448713)
6. Haagensen CD. Inflammatory carcinoma. In Disease of Breast, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1971:576-584
7. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2005;6;97:966-75. (PMID: 15998949)
8. Resetskova E. Pathologic aspects of inflammatory breast carcinoma: part 1. Histomorphology and differential diagnosis. Semin Oncol 2008;35:25-32. (PMID:18308143)
9. Gong Y. Pathologic aspects of inflammatory breast cancer: part 2. Biologic insights into its aggressive phenotype. Semin Oncol 2008;35:33-40. (PMID: 18308144)
10. Chang S, Alderfer JR, Asmar L, Buzdar AU. Inflammatory breast cancer survival: the role of obesity and menopausal status at diagnosis. Breast Cancer Res Treat 2000;64:157-63. (PMID:11194451)
11. Abeloff MD, Wolff AC, Wood WC, et al. Cancer of the breast. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al (eds): Clinical Oncology, 3rd ed. Philadelphia, Chuechill Livingstone, 2004:2439.
12. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, Theriault RL, Singh G, Binkley SM, Sneige N, Buchholz TA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17:460-9. (PMID:10080586)
13. 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;14:1371-9. (PMID:14986052)
14. Greene FL, AJCC staging manual, 6th ed. New York: Springer Verlag 2002:235-281
15. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, Willett WC. Body size and risk of breast cancer. Am J Epidemiol 1997;1:1011-1019. (PMID:9169910)
16. 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 neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005;1:3676-3685. (PMID:15738535)

17. Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 1999;15:5079-5084. (PMID:10537277)
18. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with Her-2/neu positive operable breast cancer. Joint analysis of Clinical NSABP-B-31 and NCCTG-N9831. Presentation for American Society of Clinical Oncology, 2005; San Antonio Breast Cancer Conference, 2005.
19. Hortobagyi GN, Singletary SE, Buchholz TA. Locally advanced breast cancer. In: Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN. *Advanced Therapy of Breast Disease*. 2nd ed. Hamilton ON: BC Decker. 2004:498-508
20. Candenosa G, Stroma. In: Candenosa G. *Breast Imaging Companion*. 3rd ed. Philadelphia: PA: 2008;368-423.
21. Bonilla LA, Dickson-Witmer D, Witmer DR, Kirby W. Calciphylaxis mimicking inflammatory breast cancer. *Breast J* 2007;13:514-6. (PMID:17760676)
22. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S, Resekova E, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:417-26. (PMID: 17653852).
23. Günhan BI, Ustün EE, Memiş A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology* 2002;223:829-38.
24. Merajver SD, Iniesta MD, Sabel MS. Inflammatory Breast Cancer. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK eds. *Disease of the Breast* 4th. Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2010:762-773
25. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-1379. (PMID: 10945530)
26. Wingo PA, Jamison PM, Young JL, Gargiullo P. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2004;15:321-328. (PMID: 15090727)
27. Merajver SD, Weber BL, Cody R, Zhang D, Strawderman M, Calzone KA, LeClaire V, Levin A, Irani J, Halvie M, August D, Wicha M, Lichter A, Pierce LJ. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997;15:2873-2881. (PMID: 9256131)
28. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014-1024. (PMID: 1588366)
29. Treves N. The inoperability of inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1959;109:240-242. (PMID: 13676000)
30. Bozzetti F, Saccoczi R, De Lena M, Salvadori B. Inflammatory cancer of the breast: analysis of 114 cases. *J Surg Oncol* 1981;18:355-361. (PMID: 7321565).
31. Atkins LH, Horrigan WD. Treatment of locally advanced carcinoma of the breast with roentgen therapy and simple mastectomy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1961;85:860-864.
32. Toonkel LM, Fix I, Jacobson LH, Bamberg N, Wallach CB. Locally advanced breast carcinoma: results with combined regional therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1583-1587. (PMID: 3759583)
33. Bauer RL, Busch E, Levine E, Edge SB. Therapy for inflammatory breast cancer: impact of doxorubicin-based therapy. *Ann Surg Oncol* 1995;2:288-294. (PMID: 7552616)
34. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Kerbrat P, Fumoleau P, Fargeot P, Clavere P, Chevallier B. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer* 2006;110:2535-2544. (PMID: 17054108)
35. De Lena M, Varini M, Zucali R, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P, Veronesi U, Bonadonna G. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981;4:229-236. (PMID: 7026073)
36. Chevallier B, Bastit P, Graic Y, Menard JF, Dauce JP, Julien JP, Clavier B, Kunlin A, D'Anjou J. The Centre H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer. Combined modality approach in 178 patients. *Br J Cancer* 1993;67:594-601. (PMID: 8439510)
37. Fastenberg NA, Martin RG, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Montague ED, Blumenschein GR, Jessup JM. Management of inflammatory carcinoma of the breast. A combined modality approach. *Am J Clin Oncol* 1985;8:134-141. (PMID: 3841746)
38. Rouëssé J, Friedman S, Sarrazin D, Mouriesse H, Le Chevalier T, Arriagada R, Spielmann M, Papacharalambous A, May-Levin F. Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: a study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1986;4:1765-1771. (PMID: 3783202)
39. 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)
40. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, Steinberg SM, Lippman ME. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987;15:3889-3894. (PMID:3036348)
41. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, Holmes FA, Romsdahl MM, Fraschini G, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;15:2507-2516. (PMID: 3056604).
42. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004;4:415-419. (PMID: 15023242)
43. Fields KK, Elfenbein GJ, Perkins JB, Ballester OF, Goldstein SC, Heimenz JW, Saez RA, Sullivan DM, Partyka JS, Kronish LA. Defining the role of novel high-dose chemotherapy regimens for the treatment of high-risk breast cancer. *Semin Oncol* 1998;25:1-6. (PMID: 9578055).
44. Schwartzberg LS, Weaver CH, Campos L, Tauer K, Smith R, Zhen B, Birch R, Murphy MN, Buckner CD. High-Dose Chemotherapy with Peripheral Blood Stem Cell Support for Operable Locally Advanced Noninflammatory Carcinoma of the Breast. *Breast J* 1999;5:238-245. (PMID: 11348294)
45. Arun B, Slack R, Gehan E, Spitzer T, Meehan KR. Survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with inflammatory breast carcinoma. 1999;1:93-99. (PMID: 9921979)
46. Dawood S, Broglio K, Gong Y, Yang WT, Cristofanilli M, Kau SW, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM; Inflammatory Breast Cancer Research Group. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008;119:1905-1911. (PMID: 18300243)
47. Wedam SB, Low JA, Yang SX, Chow CK, Choyke P, Danforth D, Hewitt SM, Berman A, Steinberg SM, Liewehr DJ, Plehn J, Doshi A, Thomasson D, McCarthy N, Koeppen H, Sherman M, Zujewski J, Camphausen K, Chen H, Swain SM. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;10:769-777. (PMID: 16391297)
48. Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, Marzullo F, Simone G, Lorusso V, Mangia A, De Lena M. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. *Cancer* 1989;1:1922-1927. (PMID:2790702)

49. Giordano SH, Hortobagyi GN. Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Res* 2003;5:284-288. (PMID: 14580242)
50. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GP, Johnston SR, Sacks NP, Walsh G, Ashley S, Smith IE. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann Oncol* 2000;11:1147-1153. (PMID: 11061610)
51. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2006;22:67-73. (PMID: 16735788)
52. Curcio LD, Rupp E, Williams WL, Chu DZ, Clarke K, Odom-Maryon T, Ellenhorn JD, Somlo G, Wagman LD. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer--a reassessment of margin status. *Ann Surg Oncol* 1999;6:249-254. (PMID: 10340883)
53. Singletary SE. Surgical management of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008;35:72-77. (PMID: 18308148)
54. Chin PL, Andersen JS, Somlo G, Chu DZ, Schwarz RE, Ellenhorn JD. Esthetic reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer: is it worthwhile? *J Am Coll Surg* 2000;190:304-309. (PMID: 10703855)
55. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2000;108:78-82. (PMID: 11420508)
56. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg* 2004;15:114:950-960. (PMID: 15468404)
57. 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. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;20:7703-7720. (PMID: 16157938)
58. Buchholz TA, Tucker SL, Moore RA, McNeese MD, Strom EA, Jhingrin A, Hortobagyi GN, Singletary SE, Champlin RE. Importance of radiation therapy for breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;15:337-343. (PMID: 10661340)
59. Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, Richter MP, Solin LJ, Gilchrist KW, Tormey DC, Veeder M, Falkson G. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997;15:1138-1149. (PMID: 9070491)
60. 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. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 2:949-955. (PMID: 9395428)
61. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivetto IA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 2:956-962. (PMID: 9309100)
62. Cristofanilli M, Boussem H, Beselga J, et al. A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC) [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: S5
63. Woodward WA, Buchholz TA. The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008; 35:78-86. (PMID: 18308149)

Correspondence

Uğur Deveci
Tel : +90(216) 444 06 20
E-Posta : opdrdeveci@yahoo.com

SENKRON BİLATERAL MEME KANSERLİ HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Ayktut Soyder¹, Füsün Taşkın², Serdar Özbaş²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 11. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresinde sunulmuştur.

THE CLINICAL FEATURES OF PATINTS WITH SYNCHRONOUS BİLATERAL BREAST CARCINOMA

Purpose: Patients with unilateral breast cancer are at a higher risk according to the normal population for the presence of cancer in the contralateral breast. Determining the factors that increase the risk of developing bilateral breast cancer provides detection the contralateral breast cancer at an early stage, the possibility of breast conservation surgery, a high disease-free survival rate and prolongation of life.

Patients and Methods: Between July 2006 and September 2011, 311 women were treated for primary operable breast cancer, and data was analyzed retrospectively. 10 (3.2%) revealed synchronous bilateral breast cancer, the clinical and histopathologic features of these tumors were evaluated.

Results: The median age of the patients with bilateral breast cancer was 42 (28-55) years. Two (20%) of synchronous patients revealed positive family history. Six (60%) patients were in premenopausal status. 15 (75%) of them progesterone receptor positivity, and 3 (30%) of them multicentricity were recorded. 3 (15%) tumors was developed in fibrocystic area. The most common histopathologic type was invasive ductal carcinoma [16 (% 80)].

Conclusion: Patients with risk factors such as young age, multicentric disease, developed in fibrocystic area, positivity for progesterone receptor and family history should be evaluated carefully because of the risk of developing bilateral breast cancer.

Key words: breast cancer, synchronous, bilateral

ÖZET

Amaç: Tek taraflı meme kanseri saptanan hastalar, karşı memede de kanser varlığı açısından normal popülasyona göre daha yüksek risk altındadır. Bilateral meme kanseri gelişimi açısından risk artımına neden olan faktörlerin belirlenmesi karşı meme kanserinin daha erken evrede tespit edilmesini ve meme koruyucu cerrahi uygulama imkanı, yüksek hastalısız sağkalım oranı ve yaşam süresinin uzamasını sağlamaktadır. Bilateral meme kanseri görülme sıklığı değişik serilerde %2-11 arasında değişmektedir. Karşı memede senkron tümör saptanma oranı ise sadece %1-2'dir.

Hastalar ve Yöntem: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, Temmuz 2006 - Eylül 2011 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle opere edilen 311 hastaya ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 10'unda (%3.2) senkron bilateral meme kanseri saptandı. Bu olgulara ait klinik özellikler ve tümörlere ait histopatolojik özellikler değerlendirildi.

Bulgular: Senkron bilateral meme kanseri saptanan hastaların yaş ortalaması 42 (28-55) olarak bulundu. İki (%20) hastada aile öyküsü pozitifliği (anne ve abla meme kanseri) ve 3 (%30) hastada multisentrisite görülürken; hastaların 6'sı (%60) premenapozal dönemdeydi. Histopatolojik incelemede en sık invaziv duktal karsinom [16 (%80)] saptandı. Tümörlerin 15'inde (%75) progesteron reseptörü pozitifliği ve 3 (%15) tümörün fibrokistik zeminde geliştiği görüldü.

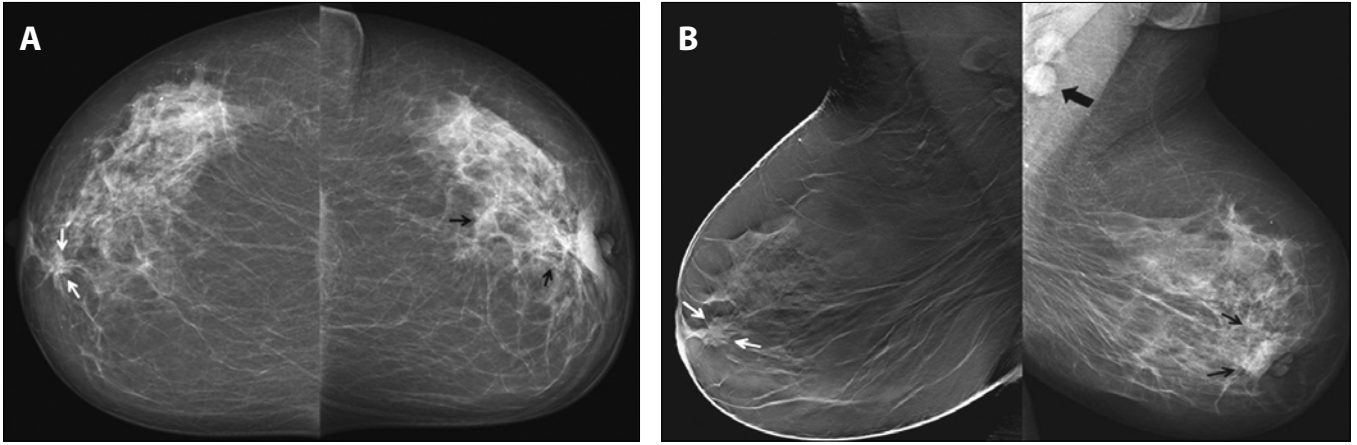
Sonuç: Genç yaş, multisentrik hastalık, fibrokistik zemin varlığı, progesteron reseptör pozitifliği ve aile hikayesi gibi risk faktörleri olan hastalar bilateral meme kanseri gelişme riski nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, senkronize, bilateral

Kadınlarda bilateral meme kanseri (BMK) görülme sıklığı değişik serilerde %2-11 arasında olduğu bildirilmiştir (1). BMK, ikinci tümörün tespit edilme zamanına göre senkron ve metakron olarak alt gruplara ayrılır. Her iki memede senkron kanser %1-2, metakron kanser görülme oranı ise %5-8'dir (2). Senkron meme kanseri ilk meme kanseri tanısından sonraki bir yıl içerisinde karşı memede tanı konulmuş meme kanseri olarak tanımlanır. Senkron kanseri tanıdan sonra ilk 3 ayda teşhis edilen

kanser olarak kabul eden çalışmalar da vardır (3). Literatür bilgilerine göre metakron meme tümörleri sıklığı senkron saptananlardan çok daha fazla olma eğilimindedir (4).

BMK riskini artıran faktörler arasında genç yaş, aile hikayesi varlığı, lobuler karsinom histolojisi, multisentrik hastalık, primer tümördeki histolojik farklılıklar, nulliparite, radyoterapi öyküsü ve progesteron reseptör pozitifliği sayılmaktadır (5). Aile hikayesi, BMK'



Şekil 1. 49 yaşında, bilateral senkron meme kanseri saptanan olguda kraniokaudal (A), sağ meme mediolateral oblik (MLO) tomosentez kesiti ve sol meme MLO mamogramlar (B) görülüyor. Sağ meme retroareoler bölgede spiküle, dens kitle (beyaz oklar) izleniyor. Sol memede, meme başında çekintiye neden olmuş, belirsiz sınırlı asimetrik dansite artımı ve trabeküler kabalaşma izleniyor (siyah oklar). Sol aksillada yuvarlak, dens, yüksek kuşkuyla malign lenf nodları görülüyor (kalın siyah ok). Histopatolojik tanı: Bilateral invaziv duktal kanser.

nde önemli bir rol oynar; birinci dereceden akrabası meme kanseri olan kadınlarda meme kanseri tanısı daha erken yaşta konur ve BMK riski yüksektir (3). Ayrıca radyoterapi uygulanan kadınlarda BMK riski artmaktadır (6). Bu çalışmada senkron BMK tanısı konularak opere edilen 10 hastaya ait klinik ve histopatolojik özellikler diğer meme kanserli hasta grubu verileri ile karşılaştırıldı.

Gereç ve yöntem

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde, Temmuz 2006 - Eylül 2011 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle opere edilen 311 hastaya ait yaş, tümör boyutu (T), aksiller lenf nodu tutulum varlığı, tümörün histolojik tipi, tümör gradı, tümör hormon reseptör durumu ile multifokal, multisentrik olma özelliklerinin varlığı, yaygın insitu komponent varlığı, fibrokistik zeminde gelişim özelliği ve aile öyküsüne ait veriler retrospektif olarak incelenerek tanımlayıcı olgu serisi şeklinde raporlanmıştır (Tablo 1). Çalışmamızda BMK riskini arttıran faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Histopatolojik değerlendirmede sklerozan adenozis, apokrin metaplazi ve ektazik duktus (İçlerinde köpüksü makrofajlar bulunan dilate duktus yapıları) varlığı fibrokistik zemin lehine değerlendirildi.

Senkron BMK'li olgular meme kanseri tanısı nedeniyle diğer memenin tetkik edilmesi sırasında tanı alan hastalardan oluşmaktadır.

Bulgular

Olgu gruplarına ait veriler karşılaştırıldığında primer tümör boyutu (T) BMK'li grupta T_x 2 (%10), T_1 10 (%50), T_2 6 (%30), T_3 2 (%10), unilateral meme kanserli (UMK) hasta grubunda T_x 21 (%6.9), T_1 92 (%30.5), T_2 143 (%47.5), T_3 37 (%12.3), T_4 8 (%2.6) hastada saptandı. Her iki olgu serisinde de en sık görülen tümör histopatolojik tipi

invaziv duktal karsinomdu. İnvaziv lobüler karsinom BMK'li grupta görülmezken UMK'li hasta grubunda 12 (%3.9) hastada saptandı. Ortalama patolojik tümör boyutu BMK'li grupta 2.3 cm, UMK'li hasta grubunda 2.7 cm olarak belirlendi. Tümör gradı BMK'li grupta grad I 11 (%55), grad II 9 (%45) olguda, UMK'li hasta grubunda grad I 108 (%35.8), grad II 150 (49.8), grad III 43 (%14.3) olguda saptandı. Aksiller lenf nodu tutulumu BMK'li grupta 12 (%60), UMK'li hasta grubunda 168 (%54.1) hastada negatifti. Progesteron reseptör pozitifliği (PR +) BMK'li grupta 15 (%75), UMK'li hasta grubunda 166 (%55.2) olarak belirlendi. Multisentrisite ve fibrokistik hastalık varlığı BMK grubunda 3 (%15), UMK'li hasta grubunda ise sırasıyla 21 (%6.9) ve 11 (%3.6) hastada olduğu görüldü. BMK hasta grubunda 2 (%20) hastada, UMK'li hasta grubunda ise 7 (%2.3) hastada 1. derece akrabada aile öyküsü pozitifliği mevcuttu. Grupların yaş ortalamaları incelendiğinde senkron BMK tanılı hastaların yaş ortalamasının [42] unilateral meme kanserli hastaların yaş ortalamasından [48] daha düşük olduğu görüldü.

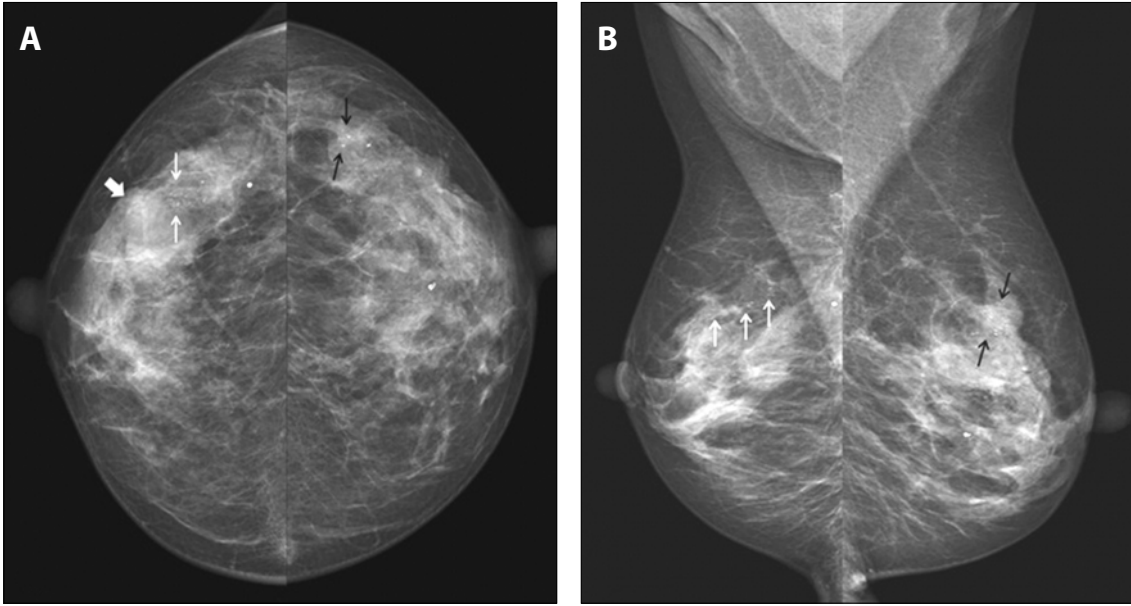
Her iki meme de saptanan tümörlerin histopatolojik özellikleri ve aksiller lenf nodu tutulumları incelendiğinde, bir taraf tümörünün boyut, grade, reseptör durumu, tümör histopatolojisi ve aynı taraf aksiller lenf nodu tutulumu özellikleri açısından %80 karşı taraf ile uyumlu olduğu görüldü.

Tartışma

Meme kanseri tanı ve tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak, sağ kalım süreleri artmaktadır. Bu nedenle tek taraflı meme kanserli hastaların senkron BMK gelişme riski açısından değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Literatürde senkron BMK görülme oranı %1-2 arasında değişmektedir (2). Hakkında tartışmalar olmasına rağmen, BMK gelişimi için kabul edilen risk faktörleri; aile öyküsü, genç yaş, lobüler histoloji, multisentrik hastalık, primer tümörün kötü histopatolojik differansiyon özellikleri, doğum sayısı, memede fibrokistik hastalığın olması, PR pozitifliği ve radyoterapi öyküsünün olmasıdır (7,8). BMK gelişimi açısından risk artımına neden

Tablo 1. Hastalarda saptanan tümörlerin klinik ve histopatolojik özellikleri.

Tümörlerin klinik ve histopatolojik özellikleri	Bilateral meme kanserli hastalar (n:10) (%)			Unilateral meme kanserli hastalar (n: 301) (%)
	Yaş (yıl)	Tümör sayısı (n: 20)	Sol meme tümörleri	Sağ meme tümörleri
Primer Tümör (T)	42 (28-55)			48(30-78)
• T _x	2 (10)			21 (6.9)
• T ₁	10 (50)	6	4	92 (30.5)
• T ₂	6 (30)	3	3	143 (47.5)
• T ₃	2 (10)	1	1	37 (12.3)
• T ₄	0			8 (2.6)
Bölgesel lenf bezleri (N) Klinik Sınıflandırma				
• N ₀	11 (55)	5	6	122 (40.5)
• N ₁	4 (20)	3	1	103 (34.2)
• N ₂	5 (25)	2	3	64 (21.3)
• N ₃	-	-	-	8 (2.6)
Histolojik alt tipler				
• İnvaziv duktal karsinom	16 (80)	7	9	251(83.4)
• İnvaziv lobuler karsinom	0			12 (3.9)
• İnvaziv tübüler karsinom	0			6 (1.9)
• İnvaziv mikropapiller karsinom	3 (15)	2	1	7 (2.3)
• Medüller kanser	0			14 (4.6)
• Duktal karsinoma in-situ	1 (5)	1		11 (3.6)
Ortalama patolojik tümör boyutu	2.3	2.9	1.8	2.7
Grade				
• I	11 (55)	5	6	108 (35.8)
• II	9 (45)	5	4	150 (49.8)
• III	0			43 (14.3)
Aksiller lenf nodu tutulumu				
• pN -	12 (60)	6	6	163 (54.1)
• pN +	8 (40)	4	4	138 (45.8)
• 1-3	3 (37.5)	1	2	55 (39.8)
• >3	5 (62.5)	3	2	83 (60.1)
Reseptör durumu				
• ER + PR +	12 (60)	5	7	123 (40.9)
• ER + PR -	3 (15)	2	1	72 (23.9)
• ER - PR +	3 (15)	2	1	43 (14.3)
• ER - PR -	2 (10)	1	1	63 (20.9)
Multifokal	0			17 (5.6)
Multisentrik	3 (15)	2	1	21 (6.9)
Yaygın insitu komponent varlığı	1 (5)	1		9 (2.9)
Fibrokistik hastalık varlığı	3 (15)	2	1	11 (3.6)
Aile öyküsü varlığı	4 (20)	2	2	7 (2.3)



Şekil 2. 42 yaşında, bilateral senkron meme kanseri saptanan olguda kraniokaudal (A) ve mediolateral oblik (B) mamogramlarda sağ meme üst dış kadranda kitile (kalın beyaz ok) ve pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (beyaz oklar) izleniyor. Sol meme üst dış kadranda pleomorfik mikrokalsifikasyon kümesi (siyah oklar) görülüyor. Histopatolojik tanı: Bilateral invaziv duktal kanser.

olan bu faktörlerin belirlenmesi, karşı meme kanserinin daha erken evrede tespit edilmesini ve meme koruyucu cerrahi yapılması imkanı, yüksek sağkalım oranı ve yaşam süresinin uzamasını sağlamaktadır (9).

Abdalla ve ark. (8) yaptıkları çalışmada tüm meme kanserli hastaların %6'sında BMK saptandığını ve bunların unilateral meme kanseri (UMK) saptanan gruba göre daha genç yaşa sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca ülkemizde yapılan bir çalışmada meme kanseri nedeniyle bilateral redüksiyon mammoplastisi uygulanan hastalarda bilateral meme kanseri saptanma oranı genç yaş grubunda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (10). Çalışmamızda senkron BMK tespit edilen hastaların yaş ortalaması 42 [28-55] olarak bulundu. Bu dönemde kliniğimizde meme kanseri nedeniyle opere edilen UMK'li olgu grubunun yaş ortalaması ise 48'di (30-78).

Ailede meme kanseri hikayesi olmasının BMK gelişme riskini 2-4 kat arttırdığı bildirilmiştir (11). Çalışmamızda senkron BMK'li hastalarımızın 2'sinde (%20) 1. derece akrabada meme kanseri hikayesi varlığı tespit edilirken UMK grubunda 7 (%2.3) hastada aile pozitifliğine rastlandı.

Birinci tümörün histopatolojik tipi BMK gelişmesi ile yakından ilişkilidir. İnvaziv lobuler karsinom, bilateral olma olasılığı yüksek olarak bilinse de, yapılan çalışmalar invaziv ve insitu duktal karsinomunda yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (8). Çalışmamızda her iki olgu serisinde de en sık görülen tümör histolojisi invaziv duktal karsinomdu. İnvaziv lobuler karsinom senkron BMK grubunda görülmezken UMK grubunda 12 (%3.9) hastada rastlandı

Nielsen ve ark. BMK'li hastaların %20'sinde multisentrik kanser olduğunu bildirmiştir ve bu özellik kötü prognozu göstermektedir. Çalışmadaki senkron BMK'li hastalara ait tümörlerin 3'ünde (%15) UMK grubunda ise 21 (%6.9) hastada multisentrisite mevcuttu. Ayrıca fibrokistik hastalığın BMK riskini artırdığı bildirilmiştir (12). Bizim olgularımızın içinde senkron BMK grubunda 3 (%15) tümörde, UMK grubunda ise 11 (%3.6) hastada tümörün fibrokistik zeminde gelişmiş olduğu tespit edildi.

Horn ve ark. (13) yaptığı çalışmada PR pozitifliğinin BMK riskini arttırdığını bildirmişlerdir. ER pozitifliği ile BMK gelişimi arasında ilişki gösterilmemiş fakat iyi prognoz işareti olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda senkron BMK grubunda tümörlerin 15'inde (%75), UMK grubunda ise 166 (%55.2) tümörde PR pozitifliği tespit edildi.

BMK'nde kabul edilen tedavi yaklaşımı, her iki meme kanserini ayrı primer odak olarak kabul edip her iki memeye de uygun girişimin yapılmasıdır. BMK prognoz olarak unilateral meme kanserinden farklılık göstermemektedir (14). Bu konuda karşıt fikir olarak İsveç'te yapılan bir çalışmada senkron BMK'li olgularda mortallite tek taraflı meme kanserlerine göre daha yüksek bulunmuştur (11). Çalışmamızda bildirilen senkron BMK hastaların 2'sine (%20) bilateral mastektomi, 5'ine (%50) bilateral meme koruyucu cerrahi uygulandı. Bilateral mastektomiyi ve eş zamanlı rekonstrüksiyonu kabul etmeyen 3 (%30) hastaya bir tarafa meme koruyucu cerrahi diğer memeye mastektomi uygulandı. Aksiller lenf nodu tutulumu 8 (%40) tümörde saptandı. 12 (%60) aksillaya uygulanan sentinel lenf nodu örneklemesi negatif olarak geldi.

Kliniğimizde tedavi edilen senkron BMK olgularının önemli bir kısmı son bir yılda saptanmıştır. Bunun nedeninin radyoloji

bölümünde tomosentez yapabilen tam alanlı dijital mamografi ile Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) cihazlarının kullanılmaya başlanması olduğunu düşünüyoruz. Özellikle dens-heterojen dens meme yapısı olan kadınlarda mamografi ve ultrasonografi incelemesine eklenen dijital meme tomosentezi ve bilateral dinamik kontrastlı meme MRG ile primer tümör dışında odakların varlığı ve karşı memedeki olası lezyonları saptama duyarlılığı belirgin artmaktadır. Meme kanseri saptanan olgularda, özellikle genç yaş grubu, mamografik duyarlılığın azaldığı dens

meme yapısı, sonografik duyarlılığın kısıtlı olduğu heterojen parankim yapısı ve lobüler kanser varlığında karşı memenin de radyolojik olarak dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (15-17) (Şekil 1,2).

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda; aile öyküsü, genç yaş, multisentrik hastalık, memede fibrokistik hastalığın olması ve PR pozitifliği saptanan hastalar diğer memede de artmış kanser riski nedeniyle dikkatli değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1999; 8: 855-861. (PMID: 10548312)
2. Perz CA, Taylor ME, Bradley J, Mansur D, Sanchez-Aragon MM. Breast: Stage T1 and T2 Tumors, In: Prez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ulrich RK, eds. Principles and practice of radiation oncology, 4th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004. 1331-1501
3. Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Incidence and Prognosis of Synchronous and Metachronous Bilateral Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:4210-4216. (PMID:17878475)
4. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer *World J Surg* 2001;25:1117-24. (PMID:11571945)
5. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, et al. Bilateral Breast Carcinoma: Risk Factors and Outcomes for Patients with Synchronous and Metachronous Disease. *Cancer* 2000; 88:2739-2750. (PMID:10870056)
6. Clovet KT. Bilateral breast carcinoma after radiation for Hodgkin's disease. *South Med J* 1995; 88: 239-242. (PMID: 7839173)
7. Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L. Pathologic Findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol no.4). XI, Bilateral Breast Cancer. *Cancer* 1984; 54:3002-3011. (PMID: 6498774)
8. Adami HO, Bergstorm R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based-case-control study. *Cancer* 1985; 55:643-647. (PMID: 3965112)
9. Menteş Ö, Akın M, Öztürk E, Balkan M, Tufan T. Metakron bilateral meme kanserli hastalarımızın klinik değerlendirilmesi. *The Journal of Breast Health* 2008; 4:38-40.
10. Doğan L, Gülçelik M, Bulut M, Özasan C. The Evaluation of Contralateral Breast Lesions in Breast Cancer Patients Using Reduction Mammoplasty. *J Breast Cancer* 2011; 14:219-222.
11. Brenner H, Engelsmann B, Stegmaier C, Ziegler H. Clinical epidemiology of bilateral breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 3629-3635. (PMID: 8252478)
12. Nielsen M, Christensen L, Andersen J. Contralateral cancerous breast lesions in women with clinical invasive breast carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 897-903. (PMID: 3002593)
13. Horn PL, Thompson WD. Risk of contralateral breast cancer. Associations with histologic, clinical, and therapeutic factors. *Cancer* 1988; 62:412-424. (PMID: 3176526)
14. Mose S, Adamietz IA, Thilman C, et al. Bilateral breast carcinoma versus unilateral disease. Review of 498 patients. *Am J Clin Oncol* 1997;20:541-5. (PMID: 9391536)
15. Moon WK, Noh D, Im J. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology* 2002; 224:569-576. (PMID: 12147858)
16. Lee SG, Orel SG, Woo IJ, et al. MR Imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results. *Radiology* 2003; 226:773-778. (PMID: 12601182)
17. Schell AM, Rosenkranz K, Lewis PJ. Original research: role of breast MRI in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer. *Am J Roentgenol* 2009; 192:1438-1444. (PMID:19380574)

İletişim

Aykut Soyder
Tel : +90(256) 444 12 56
E-Posta : asoyder@yahoo.com

PRELIMINARY ANALYSIS OF A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING SHOULDER-ARM MORBIDITY BETWEEN EARLY BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH SHORT COURSE IMAGE GUIDED RADIATION THERAPY AND CONVENTIONAL POST SURGERY RADIATION THERAPY

Nele Adriaenssens¹, Hilde Van Parijs², Geertje Miedema², Truus Reynders², Harijati Versmessen², Mark De Ridder², Guy Storme², Pierre Lievens³, Jan Lamote¹, Vincent Vinh-Hung⁴

¹UZ Brussel, Physical Therapy and Oncological Surgery, Brussels, Belçika

²UZ Brussel, Oncology Centre, Department of Radiation therapy, Brussels, Belçika

³Vrije Universiteit Brussel, Physical Therapy, Brussels, Belçika

⁴Geneva University Hospitals (HUG), Radiation oncology, Geneva, İsviçre

KISA SÜRELİ İMAJ KILAVUZLUĞUNDA RADYOTERAPİ VE CERRAHİ SONRASI KLASİK RADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA OMUZ-KOL MORBİDİTESİNİ KARŞILAŞTIRAN RANDOMİZE BİR KLİNİK ÇALIŞMANIN ÖN ANALİZİ

ÖZET

Amaç: Omuz/kol morbiditesi radyoterapinin (RT) ve meme cerrahisinin bilinen bir yan etkisidir. Fakat omuz/kol morbiditesi için RT tekniği seçiminin sonuçları açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, erken meme kanserli hastaların omuz/kol morbiditesinin insidansı ve ayrıca meme kanserine bağlı kolun lenfödem (MKBL) de muayene edildi ve konvansiyonel (KRT) ve kısa süreli kılavuz eşliğinde RT (KERT) tedavi tekniklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: 3 hafta postoperatif KERT ve 5-7 hafta KRT uygulanan hastaları randomize ettik. Tomo Breast çalışmasında olduğu gibi (onların sonlanım noktaları kardiyak ve pulmoner yan etkiler idi). MKBL ve omuz/kol morbiditesi ve MKBL RT'yi takiben bir ile üç ay arasında fiziksel fonksiyon ve common terminology criteria yan etki skalası kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel yöntem olarak ölçümler için t-test ve kategorik veriler için ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular: 91 hastanın analizi sonucu en az bir omuz/kol morbiditesi ölçümü yan etki skalasına göre skoru >% 80 deneyimli artış ve %18 oranında MKBL saptandı. Her iki kol hacmi anlamlı ölçüde arttı ve her iki kolda meydana gelen hareket kısıtlılığı anlamlı idi. Bununla birlikte iki tedavi grubunda MKBL insidansında veya omuz/kol morbiditesinde farklılık anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Tedaviden sonra bir ve üçüncü aylarda kısa süreli KERT ile KRT karşılaştırıldığında omuz-kol morbiditesinde artış saptanmadı. Uzun süreli takip gerekmesine rağmen sonuçlar kısa süreli tedavi uygulamasını desteklemektedir. Karşı taraf ekstremitte morbiditesinin tesadüfi bir bulgu olduğunu göstermek için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: klinik çalışmalar, rastgele, omuz, kol, morbidite, lenfödem, radyoterapi

ABSTRACT

Purpose: Shoulder/arm morbidity is a known complication of breast cancer surgery and radiotherapy (RT), but the consequences of choosing one RT technology over another for shoulder/arm morbidity are not clearly defined. In this work, we examine early breast cancer patients to compare the incidence of shoulder/arm morbidity, including breast cancer related lymphedema (BCRL) of the arm, between conventional RT and short-course, image-guided RT (IGRT) treatments.

Methods: We randomized patients between post-surgery IGRT over 3 weeks and conventional RT over 5 to 7 weeks, as part of the TomoBreast trial (whose primary endpoint was to assess pulmonary and cardiac toxicities). BCRL and shoulder/arm mobility were assessed prior to and between one and three months following RT, using physical function assessment and common terminology criteria for adverse events. Intention to treat analyses used the matched-pairs t-test for continuous measurements and the chi-squared test for categorical data.

Results: Analysis of the first 91 evaluable patients found that >80% experienced an increase in the adverse event score in at least one shoulder/arm mobility measurement, and 18% had BCRL symptoms. Arm volume on both sides increased significantly and significant impairment of movement occurred in both limbs. However, there was no significant difference in BCRL incidence or shoulder/arm mobility impairment between the treatment groups.

Conclusion: One to three months after treatment, short-course IGRT had not increased shoulder/arm morbidity compared with conventional RT. Although confirmation requires a longer follow-up, the results support the use of a short-course schedule. The incidental finding that morbidity affected the contralateral limb warrants further investigation.

Keywords: clinical trials, randomized, shoulder, arm, morbidity, lymphedema, radiotherapy

Introduction

The position and the movement of the scapulae play an important role in shoulder mobility, and, following breast cancer surgery, scapulohumeral and scapulothoracic rhythms are significantly altered. Correspondingly, the most common (1) restrictive sequelae of surgical (2) and radiation therapy (RT) treatment of breast cancer are reduced shoulder range of motion (ROM) and breast cancer-related lymphedema (BCRL) on the operated side (3,4), and subsequent scapulothoracic dysfunction can cause pain and disability in the shoulder girdle (5). Functional impairment and pain in the shoulder girdle following breast cancer surgery can likewise be caused by muscle guarding, muscular and subcutaneous adhesion (6) and fibrosis, in particular of pectoral muscles and fascia (7). Vascular injury or damage to the joints (1), cell damage and promotion of chemical nociceptor stimuli via pro-inflammatory cytokines can also cause reduced ROM and pain (5). Shoulder-arm morbidity may occur early after surgery (8) or years later, and it can become chronic (1), thereby inducing severe and long lasting postural dysfunction (6), functional impairment (7) and decrease in quality of life (8). The extent of morbidity is largely determined by the type of surgery: breast conserving surgery (BCS) and sentinel lymph node dissection (SLND) have been reported to cause less severe shoulder/arm morbidity than total mastectomy (TM) and axillary lymph node dissection, respectively (1,7-12).

RT can also be administered in conjunction with breast cancer surgery as an adjuvant treatment, as it reduces the risk of local recurrence by approximately 33% and increases survival rates after TM. However, adjuvant RT can aggravate shoulder/arm morbidity (2), especially to the lymph node areas (8). Moreover, the incidence and severity of BCRL are increased in patients following RT to the lymph node areas, with a risk ratio of 4.6 relative to patients who did not receive adjuvant RT. This degree of risk is similar to that after treatment with ALND.

Besides causing shoulder/arm morbidity, RT can also lead to the impairment of shoulder mobility, via reduced flexion, external rotation and abduction (1,5,6). However, a recent study by Crosbie et al. (2) concluded that there is a lack of consensus in the literature as to whether RT is major cause of shoulder girdle dyskinesia or whether this dyskinesia leads to further impairment and pain. RT does not cause direct damage to the lymph vessels or lymph nodes over the short term, but it does cause sclerosis of skin, which may obstruct lymph flow and slow down the regeneration and neoformation of lymph vessels (13-16).

As RT technology has advanced, the sequelae resulting from long-term irradiation have generally become less severe (1). Image-guided radiation treatment (IGRT) has decreased the dose of radiation delivered to vital organs relative to conventional RT (17). It might also be expected that IGRT offers an advantage regarding shoulder/arm morbidity. IGRT can be administered in a short course, as short-course RT is an acceptable alternative to conventional RT in terms of efficacy (18-20). However, a larger

dose of radiation is delivered per fraction in short-course than in conventional RT, and it has been argued that minor changes in fractionation and dose distribution could be associated with large variations in the risk of developing shoulder/arm morbidity (1,7). Therefore, there is concern that short-course RT could increase the risk of shoulder/arm morbidity compared with conventional RT, and that this might thereby negate the advantages of RT overall.

The TomoBreast randomized, controlled, single-center trial was initiated to investigate pulmonary and cardiac toxicities in women with early primary breast cancer following post-surgical conventional RT or short-course IGRT. In this paper, we describe secondary outcomes of the trial, related to lymphatic and musculoskeletal complications of the upper body. Specifically, we describe the effect of short-course IGRT and conventional RT on BCRL, shoulder/arm mobility and scapula positioning one to three months after the completion of RT, in both the operated and the contralateral arm.

Methods

Selection of patients

The study population was women who participated in the TomoBreast clinical trial, which was approved by the institutional ethics board of the UZ Brussel (ClinicalTrials.gov registration NCT00459628). The trial recruited women aged 18 years or older, presenting with a primary breast carcinoma (stage pT1-3N0M0 or pT1-2N1M0), with pathological nodal status assessed by ALND or by SN. The breast tumors had been completely resected by TM or by BCS and the women were to receive post-surgical RT. Enrollment into the full trial took place between June 2007 and August 2011; for this report we included all evaluable patients who were enrolled between the trial start date and October 1 2010. Women who provided written informed consent were randomly allocated to the control or experimental group by computer randomization balanced by nodal status, type of surgery, and chemotherapy sequence using Efron's biased coin design.

In the control treatment group, a dose of 50 Gy was delivered in 25 fractions over 5 weeks to the chest wall using tangential photon fields, and to the supraclavicular, infraclavicular and axillary nodes in case of pN1 status, using an anterior field matched to the tangential fields. BSC patients received an additional boost of 16 Gy in 8 fractions over 2 weeks to the initial tumor bed using a direct electron field.

In the short course IGRT treatment group, a dose of 42 Gy was delivered in 15 fractions over 3 weeks to the chest wall in case of TM or the whole breast in case of BCS, and to the supraclavicular, infraclavicular and axillary nodes in case of pN1 status, using the IGRT system Tomotherapy®. Patients who had BCS received a simultaneous integrated boost of 9 Gy delivered during the same 15 fractions. Figure 1 summarizes the trial's design.

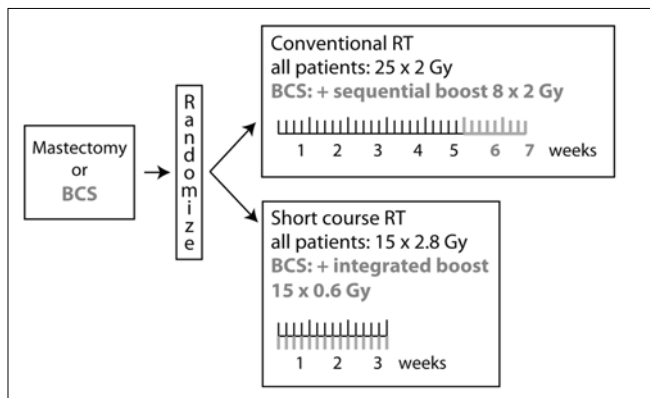


Figure 1. TomoBreast flowchart.

Physical therapy assessment

Assessments were made by a physical therapist prior to RT (baseline evaluation) and 2 ± 1 months after the completion of RT (first follow-up). An assessment was also planned at 3 years, but this is not included in this report.

Baseline patient characteristics and clinical data recorded during the first physical function assessment were the patient's age, weight and height, the chemotherapy and type of surgery received, the side that received the operation, and the dominant side.

For the physical assessment of BCRL, we computed the volume of both arms of each patient from circumferential measurements at 5 locations, using the mean of the frustum sign and the disc model method.

For the physical assessment of shoulder mobility, we recorded the following measurements with a goniometer (2,6-8,21-23):

- 1) The maximum range of active forward elevation of the arm (*anteflexion*).
- 2) The maximum range of active backward elevation of the arm (*retroflexion*).
- 3) The maximum range of active lateral elevation of the arm (*abduction*).
- 4) The maximal functional *endorotation* measured by counting the vertebrae between C7 and the most cranial vertebra the patient could reach with her thumb on her back.
- 5) The *scapular distance* (Lateral Scapular Slide Test), measured as the distance between the spine and the angulus inferior of the scapulae, with the arms elevated 90° in the scapular plane (2,5,11).

With regards to these five measurements, signs of shoulder mobility impairment are indicated by decreased absolute values of abduction, retroflexion, and anteflexion, and by increased values of endorotation and scapular distance.

For the subjective assessment of BCRL, we collected patients' subjective arm symptoms during the physical evaluation. A score of

1 was recorded when any of the following subjective symptoms was present in the operated arm/hand: heaviness, swelling, fatigue, warmth, burning, pain, or when actions required more effort. A score of 0 was recorded when no subjective symptoms were reported (7-9,12,24,25).

To score shoulder/arm morbidity by adverse event grade rather than continuous measurement, we used the common terminology criteria for adverse events, version 3 (CTCAE, http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). Grades 1, 2 and 3 adverse BCRL events were defined as 5 - 10%, >10 - 30%, and >30% inter-limb discrepancies in volume, respectively, where inter-limb discrepancy was computed as percent volume difference ($PVD = 100 * [\text{volume of affected arm} - \text{volume of unaffected arm}] / [\text{volume of unaffected arm}]$). Grades 1, 2, 3, and 4 adverse event related to the functional impairment of shoulder mobility were defined as decreases in ROM (anteflexion, retroflexion and abduction) $\leq 25\%$, >25 - 50%, >50 - 75% and >75% from baseline, respectively. In addition, grades 1, 2 and 3 adverse weight gain events were defined as gains of 5 - <10%, 10 - <20%, and $\geq 20\%$ from baseline, respectively. Grades 1, 2 and 3 weight loss were defined as loss of 5 - <10%, 10 - <20%, and $\geq 20\%$ of baseline, respectively.

Statistical analysis

The data were verified on a case-by-case basis to identify inconsistencies. Histogram distributions of the measurements were inspected for outliers. A comparison of the evaluable patients' baseline characteristics according to the treatment group was made using Pearson's chi-squared test for contingency tables. Univariate comparisons of continuous measurements according to the treatment group used Welch's t-test to make allowances for unequal standard deviations. Univariate comparisons of pre-RT and post-RT measurements used the matched pairs t-test. To take into account the small number of patients, we pooled all post-RT increases in grade of adverse events into a single group of patients who experienced any increase adverse event grade relative to baseline, versus no increase in adverse event grade relative to baseline. For all analyses, superiority was based on 2-sided P values <0.05.

All statistical computations used JMP v. 9.0.2 (SAS Institute, Cary NC, USA).

Results

Out of 106 patients who participated to the TomoBreast trial between June 14, 2007 and October 1, 2010, 93 received shoulder-arm physical function assessments at baseline and 2 ± 1 months post-RT. One patient had bilateral breast surgery and received bilateral RT, and a further patient had a baseline weight of 150 kg, whereas the weight range of the other patients was 42 - 102 kg. These two patients were excluded, leaving 91 patients available for the analyses. Four cases of physical measurement values were recoded as missing: one patient's scapular distance could not be measured due to lifelong contralateral arm paralysis, another patient was confined to a wheelchair at the time of pre-RT

Table 1. Patients' characteristics.

	<i>Conventional RT</i>		<i>Short course IGRT</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>p</i>
Age				0.158
< 50 years old	30	40.0	60.0	
≥ 50 years old	61	55.7	44.3	
Weight pre RT				0.391
< 70 kg	44	43.2	56.8	
≥ 70 kg	30	53.3	46.7	
BMI pre-RT				0.556
< 25 kg/m ²	36	44.4	55.6	
≥ 25 kg/m ²	35	51.4	48.6	
Arm symptom pre RT				0.904
no	62	48.4	51.6	
yes	18	50.0	50.0	
Time interval				0.042
< 16 weeks	53	41.5	58.5	
≥ 16 weeks	38	63.2	36.8	
Chemotherapy				0.251
no	48	56.3	43.8	
yes	43	44.2	55.8	
Type of surgery				0.429
BCS + SN	45	53.3	46.7	
TM + SN	9	66.7	33.3	
BCS + ALND	13	53.9	46.2	
TM + ALND	24	37.5	62.5	
Op. side dominant				0.830
no	49	49.0	51.0	
yes	39	51.3	48.7	
RT regional nodes				0.328
no	63	54.0	46.0	
yes	28	42.9	57.1	

RT: radiation treatment. **IGRT:** image guided radiation treatment. **BMI:** body mass index. **Op:** operated. **BCS:** breast conserving surgery. **TM:** mastectomy. **SN:** sentinel lymph node biopsy. **ALND:** axillary lymph node dissection.

assessment and measurement of retroflexion was therefore impossible, and two further patients had pre-RT measurements of retroflexion exceeding 90°.

Table 1 summarizes the patients' characteristics according to treatment group of the evaluable patients. The two groups were well balanced with regard to age, weight, body mass index (BMI), subjective arm symptoms, type of surgery, and surgery on the dominant arm side, chemotherapy, and radiotherapy to the regional lymph nodes. The time interval between assessments was significantly shorter in the short-course IGRT group because, by design, this group received a shorter course of RT. Baseline pre-RT physical function measurements

were similarly well balanced between the two treatment groups (Table 2), and none of the baseline measurements showed a significant difference between the treatment groups, either on the operated side or for the contralateral side (data not shown). The inter-limb PVD at baseline was close to zero in all patients, indicating that there were no patients with BCRL prior to RT in either the conventional RT or the short-course IGRT group (data not shown).

Table 2 shows the mean values for changes in the physical function measurements of BCRL and shoulder/arm mobility that occurred between the pre-RT and the post-RT assessments for all patients, regardless of treatment group. Measurements of the

Table 2. Shoulder/arm changes from pre RT to post RT.

Side	Measurement	Pre RT		Post RT		Difference Post - Pre		p diff
		Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	
Operated side	Arm volume (ml)	1656.9	38.5	1685.6	39.9	28.7	12.4	0.023
	Abduction (°)	125.9	2.7	121.2	2.6	-4.7	3.1	0.128
	Retroflexion (°)	48.2	1.1	46.2	1.1	-2.1	0.9	0.029
	Anteflexion (°)	140.4	2.1	143.5	1.6	3.1	1.6	0.060
	Endorotation (n vertebra)	7.4	0.2	7.1	0.2	-0.3	0.2	0.105
	Scapular distance (cm)	13.4	0.3	14.0	0.3	0.6	0.2	0.019
Contra-lateral	Arm volume (ml)	1649.0	35.3	1664.9	35.2	15.9	11.8	0.181
	Abduction (°)	133.1	3.2	125.3	3.1	-7.7	3.1	0.015
	Retroflexion (°)	48.9	1.3	46.6	1.3	-2.3	1.0	0.033
	Anteflexion (°)	148.7	2.5	148.3	2.5	-0.4	1.2	0.706
	Endorotation (n vertebra)	7.0	0.2	6.9	0.2	-0.2	0.2	0.279
	Scapular distance (cm)	13.8	0.3	14.3	0.2	0.5	0.2	0.025

RT: radiation treatment. SE: standard error. (°) degrees.

arm on the operated side revealed a statistically significant increase in arm volume of 28.7 ml at the time of post-RT assessment compared with the pre-RT assessment ($p = 0.023$). Additionally, shoulder ROM was impaired, with a decrease in retroflexion of 2.1 degrees ($p = 0.029$; abduction decreased by 4.7 degrees and anteflexion seemed to improve, with a gain of 3.1 degrees, but neither was statistically significant). Scapular distance was significantly impaired (0.6 cm increase, $p = 0.019$). Measurements on the contralateral side showed an increase in arm volume of 15.9 ml, which did not reach statistical significance. There was a significant impairment of shoulder mobility on the contralateral side, with regard to abduction (-7.7 degrees, $p = 0.015$), retroflexion (-2.3 degrees, $p = 0.033$), and scapular distance (+0.5 cm, $p = 0.025$).

The incidence of increases in shoulder/arm morbidity adverse events of 1 or more grading level from the baseline (after any RT treatment or by treatment group) can be seen in Table 3. Overall, after any RT treatment, the post-RT onset of subjective arm symptoms occurred in 18% (14 of 78) of patients, an increase from the baseline in BCRL (as measured by interlimb discrepancy in volume) occurred in 14% (13 of 91), weight loss occurred in 10% (7 of 69) and weight gain occurred in 20% (14 of 69). On both the operated and contralateral side, after any RT treatment, patients generally experienced a loss of abduction and retroflexion, although this was not the case for anteflexion. No significant differences, however, were observed in adverse event grades between the two treatment groups, except on the contralateral side, which showed significantly less loss of abduction of grade ≥ 1 in the short-course IGRT group compared with conventional RT (Table 3; $p = 0.019$, unadjusted odds ratio of 0.36 ($= [39.2/64.1]/[60.8/35.9]$)).

The results of a comparison between the treatment groups, based on continuous shoulder/arm morbidity measurement analyses

during the physical function assessments, can be seen in Table 4. The increase in arm volume following RT was smaller in the short-course IGRT group than the conventional group, although this contrast was not statistically significant. On the operated side, the average increase in post-RT arm volume was 49 ml in the conventional RT group vs. 8 ml in the short-course IGRT group ($p = 0.101$). On the contralateral arm, the average arm volume increase was 27 ml vs. 5 ml, respectively ($p = 0.353$). There were no consistent trends regarding shoulder/arm mobility outcomes with the exception of abduction, which on the operated side showed no impairment in the short-course IGRT group (0 degree mean loss), whereas a 9-degree mean loss of abduction (not significant) was observed in the conventional RT group ($p = 0.169$). On the contralateral side, the mean loss of abduction was 1 degree in the short-course IGRT group vs. 14 degrees in the conventional RT group; this contrast was significant ($p = 0.029$; Table 4).

Discussion

Our results support the notion that RT is an important risk factor for the development of objective and shoulder/arm morbidity and BCRL complications. More than 80% of our patients experienced an increased adverse event score in at least one of four shoulder/arm mobility measurements (arm volume, abduction, retroflexion and anteflexion). Post-RT, 18% of patients experienced subjective BCRL symptoms on the operated side. Subjective arm symptoms are an underestimated problem in clinical practice, and additional research is necessary to understand the biochemical changes in the (sub)dermal tissues(26).

Overall, short-course IGRT caused less severe shoulder/arm mobility problems and BCRL than conventional RT, but the differences between the treatment groups were not statistically significant. The conventional RT group had higher adverse event scores on

Table 3. Incidence of shoulder/arm morbidity changes from baseline.

Side	Assessment	Number of patients (*)	Conventional RT (n = 46)	Short course IGRT (n = 45)	p conventional vs. short course
			%	%	
Combined	Arm symptom				0.283
	No onset	64	51.6	48.4	
	Onset post RT	14	35.7	64.3	
	BCRL				0.146
	None, stable or decrease	78	47.4	52.6	
	Onset or increase	13	69.2	30.8	
	Weight				0.592
	Weight loss $\geq 5\%$	7	57.1	42.9	
	Weight change $< 5\%$	48	43.8	56.3	
	Weight gain $\geq 5\%$	14	57.1	42.9	
Operated side	Abduction				0.116
	No loss	41	41.5	58.5	
	Loss	50	58.0	42.0	
	Retroflexion				0.207
	No loss	37	43.2	56.8	
	Loss	51	56.9	43.1	
	Anteflexion				0.333
	No loss	52	46.2	53.9	
	Loss	39	56.4	43.6	
Contra-lateral	Abduction				0.019
	No loss	39	35.9	64.1	
	Loss	51	60.8	39.2	
	Retroflexion				0.757
	No loss	37	48.7	51.4	
	Loss	50	52.0	48.0	
	Anteflexion				0.205
	No loss	48	43.8	56.3	
	Loss	42	57.1	42.9	

BCRL: breast cancer related lymphedema of the arm. RT: radiation treatment. IGRT: image guided radiation treatment. (*) Totals do not sum to 91 due to missing values.

both sides for all shoulder/arm morbidity measurements (interlimb discrepancies in arm volume, abduction, retroflexion, anteflexion) whereas the short-course IGRT group had lower adverse event scores for all shoulder/arm morbidity measurements. On the other hand, the short-course IGRT group experienced more subjective arm symptoms post-RT than the conventional RT group.

We found that shoulder/arm morbidity also occurred on the contralateral limb. To our knowledge, this is the first report that the contralateral arm requires attention – scoring is usually based on the difference between the operated side and the contralateral side, rather than on separate sides as we have done here. We believe that our approach reveals the true severity of the side-effects of RT on shoulder/arm function – mean post-RT shoulder mobility

and arm volume measurements were generally worse than pre-RT measurements on both sides (with the exception of anteflexion on the operated side and endorotation on both sides).

Our study presents several limitations. The study population is part of a population with a high incidence of idiopathic or post-traumatic musculoskeletal shoulder-, neck- and back disorders, but pre-surgical measurements were not available (2,10,27). Because measurements were based on active movements, maximal ROM may not have been reached as a result of pain, anxiety, etc. Patients receiving chemotherapy often have an implanted port-a-cath, which may have restricted full ROM of the contralateral arm (8). As part of the institution's surgical management, operated breast cancer patients receive a prescription for ambulatory

Table 4. Changes in shoulder/arm morbidity measurements post-RT, according to treatment group.

Side	Measurement	Mean difference post - pre	Conventional RT	Short course IGRT	p conventional vs. short course
			n = 46	n = 45	
Operated side	Arm volume (ml)	28.7	48.7	8.1	0.101
	Abduction (°)	-4.7	-9.0	-0.4	0.169
	Retroflexion (°)	-2.1	-2.6	-1.5	0.578
	Anteflexion (°)	3.1	0.8	5.4	0.153
	Endorotation (n)	-0.3	0.0	-0.6	0.165
	Scapular distance (cm)	0.6	0.6	0.5	0.877
Contralateral	Arm volume (ml)	15.9	26.8	4.8	0.353
	Abduction (°)	-7.7	-14.4	-0.9	0.029
	Retroflexion (°)	-2.3	-2.2	-2.3	0.970
	Anteflexion (°)	-0.4	-1.7	0.8	0.277
	Endorotation (n)	-0.2	0.2	-0.5	0.029
	Scapular distance (cm)	0.5	0.8	0.3	0.287

RT: radiation treatment. IGRT: image guided radiation treatment. °: degrees.

physical therapy at the time of discharge. However, we did not record the compliance of patients or their receipt of physical therapy during the study, although their beneficial effects on shoulder mobility and scapula positioning are well known (6,10,1,28). Another limitation of our study is the known lack of reliability of shoulder/arm measurements. The incidence of impaired shoulder mobility should be interpreted with these restrictions in mind.

One strength of the study is its randomized design. Although the lack of reliability of the measurements affects the precision of the estimates and reduces the power of our comparison tests, randomization ensures that measurement errors are expected to be equally distributed between the randomization groups, thereby avoiding comparison biases. Another strength of the study is that the trial was conducted in a single institution. All patients were followed by the same team, which ensures that assessments were consistently performed throughout the trial. We believe that the strengths of the study outweigh its limitations and that the results are robust, at least within the current short follow-up time frame.

Because this is a preliminary analysis, the long-term effects of short-course IGRT cannot yet be demonstrated; however, this technique seems to be less harmful in terms of shoulder/arm mobility and BCRL than conventional RT (1). A follow-up of three years from the end of RT treatment is scheduled as part of the study as most cases of BCRL develop within two years of the operation. A median observation time of nearly four years is considered sufficient for the identification of the majority of cases of BCRL and long-term shoulder function impairment (9). It will be interesting to see if the differences observed in this analysis between treatment groups are confirmed at three years. The finding that shoulder/arm morbidity affected the contralateral side warrants further investigation.

Conclusion

Early assessment of shoulder/arm morbidity shows that short course image guided radiotherapy compares favorably with conventional post-surgery radiotherapy for breast cancer. Intriguingly, significant shoulder/arm morbidity affecting the contralateral limb was observed. Further investigations are required.

Competing interests

The authors declare they have no competing interests.

Authors' contributions

Concept and design (NA, VVH), data acquisition (NA, HVP, GM, HV), data analysis (NA, VVH), interpretation of data (NA, TR, MDR, GS, PL, JL), drafting (NA, HVP, TR, MDR, GS, PL, JL), writing (NA, MDR, VVH), critical revision (MDR, HVP, GM, HV, GS, PL, JL), final approval (all authors).

Acknowledgements

This research is funded by grant SCIE2006-30 from the Foundation against Cancer, foundation of public interest. The Radiation Therapy Department of the UZ Brussel had a research agreement with TomoTherapy Inc. (Madison, USA) and Orfit Industries (Wijnegem, Belgium). The first author is financed by a bursary of the IWT (Foundation for innovation of science and technology). The study sponsors had no involvement in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to submit the manuscript for publication. Eva Swinnen initiated the physical therapy assessments in the first enrolled patients. Ilknur Alsan Cetin provided editorial advice to the manuscript.

References

1. Senkus-Konefka E, Jassem J. Complications of breast-cancer radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol* 2006; 18:229-235. (PM:16605054)
2. Crosbie J, Kilbreath SL, Dylke E, Refshauge KM, Nicholson LL, Beith JM et al. Effects of mastectomy on shoulder and spinal kinematics during bilateral upper-limb movement. *Phys Ther* 2010; 90:679-692. (PM:20223945)
3. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Groenvold M, Christiansen P, Moller S et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain* 2009; 13:478-485. (PM:18635381)
4. Soran A, Wu WC, Dirican A, Johnson R, Andacoglu O, Wilson J. Estimating the probability of lymphedema after breast cancer surgery. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:506-510. (PM:21127413)
5. Shamley D, Srinaganathan R, Oskrochi R, Lascrain-Aguirrebena I, Sugden E. Three-dimensional scapulothoracic motion following treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118:315-322. (PM:18998205)
6. Cho J, Han W, Lee JW, Ko E, Kang SY, Jung SY et al. A scoring system to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a comparison with other scoring systems. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2278-2286. (PM:18528729)
7. Nesvold IL, Dahl AA, Lokkevåg E, Marit MA, Fossa SD. Arm and shoulder morbidity in breast cancer patients after breast-conserving therapy versus mastectomy. *Acta Oncol* 2008; 47(5):835-842. (PM:18568481)
8. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S, Friis E, Holtveg H et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* 2008; 17:138-147. (PM:17928226)
9. Nesvold IL, Fossa SD, Naume B, Dahl AA. Kwan's arm problem scale: psychometric examination in a sample of stage II breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117:281-288. (PM:19112616)
10. Beurskens CH, van Uden CJ, Strobbe LJ, Oostendorp RA, Wobbes T. The efficacy of physiotherapy upon shoulder function following axillary dissection in breast cancer, a randomized controlled study. *BMC Cancer* 2007; 7:166. (PM:17760981)
11. Chan DN, Lui LY, So WK. Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review. *J Adv Nurs* 2010; 66:1902-1914. (PM:20626480)
12. Helms G, Kuhn T, Moser L, Rimmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection—data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:696-701. (PM:18838245)
13. Lievens P, Pastouret F, Leduc A, Leduc O, Bourgeois P. The short time effect of radiation therapy on the newly formed lymphvessels. *The European Journal of Lymphology* 2008; 19:25-26.
14. Swinnen E, Vinh-Hung V, Lamote J, Lievens P. Study of the influence of radiotherapy on the lymphatic system and on the development of lymphedema. May 12, 2007; Prague: European Congress of Lymphology; European Journal of Lymphology 2007; Proceedings XXXIII European Congress of Lymphology.
15. Swinnen E, Tournel K, Vinh-Hung V, Lievens P. Invloed van radiotherapie op het lymfestelsel en mogelijke kinesitherapeutische implicaties. *Tijdschrift voor kinesithérapie* 2008; 2:8-12.
16. Swinnen E, Tournel K, Vinh-Hung V, Lievens P. Invloed van radiotherapie op het lymfestelsel en mogelijke kinesitherapeutische implicaties. *Fluvio* 2010; 21:2-11.
17. Reynders T, Tournel K, De CP, Heymann S, Vinh-Hung V, Van PH et al. Dosimetric assessment of static and helical TomoTherapy in the clinical implementation of breast cancer treatments. *Radiother Oncol* 2009; 93:71-79. (PM:19682758)
18. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:331-341. (PM:18356109)
19. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1098-1107. (PM:18355913)
20. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1143-1150. (PM:12165639)
21. Esch D, Lepley M. Evaluation of joint motion: methods of measurement and recording. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1974.
22. Duff M, Hill AD, McGreal G, Walsh S, McDermott EW, O'Higgins NJ. Prospective evaluation of the morbidity of axillary clearance for breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88:114-117. (PM:11136322)
23. Eston RG, Reilly T. Part two: neuromuscular and goniometric aspects of movement, 6. Flexibility. *Kinanthropometry and exercise physiology laboratory manual: tests, procedure and data*. 1990. 115-121.
24. Gartner R, Jensen MB, Kronborg L, Ewertz M, Kehlet H, Kroman N. Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment—a nationwide study of prevalence and associated factors. *Breast* 2010; 19:506-515. (PM:20561790)
25. Lievens P. Lymphedema or swelling? *Journal of Lymphoedema* 2008; 3:17-19.
26. Tassenoy A, Vermeiren K, van d, V, Stadnik T, De RF, Peeters E et al. Demonstration of tissue alterations by ultrasonography, magnetic resonance imaging and spectroscopy, and histology in breast cancer patients without lymphedema after axillary node dissection. *Lymphology* 2006; 39:118-126. (PM:17036632)
27. Leboeuf-Yde C, Nielsen J, Kyvik KO, Fejer R, Hartvigsen J. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? A population-based study of 34,902 Danish twins 20-71 years of age. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10:39. (PM:19379477)
28. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6:CD005211. (PM:20556760)

Correspondence

Vincent Vinh-Hung
 Tel : +41 22 372 7118
 Fax : +41 22 372 7117
 E-mail : anhxang@gmail.com

BURSA İLİNDE MEME KANSERİNİN ERKEN TANISINDA FARKINDALIĞIN ÖNEMİ-ALAN ÇALIŞMASI

Hatice Biçen Yılmaz, Handan Aksüyek

Uludağ Üniversitesi, Sosyal Bilimler Meslek Yüksekokulu, Bursa, Türkiye

FIELDWORK ABOUT IMPORTANCE OF AWARENESS IN EARLY DIAGNOSIS OF BREAST CANCER IN BURSA

ABSTRACT

Purpose: Despite being down with breast cancer in the high proportion, regularly checking breast self-examination by most women , which is one of the first steps of the early diagnosis , and starting effective treatment early have significantly reduced the rate of death. This research was made with the aim of understanding the vital importance of early diagnosis in the treatment of breast cancer and how many women are aware of the significance of early diagnosis.

Patients and Methods: The surver questions were asked to 3000 women whose ages vary from 30 to 69 with the intention of researching their awareness of breast cancer and of the importance of early diagnosis, and the self-responsibilities for their own bodies . Yet, 2897 women accepted to give answers to the surver questions.

Results: The results of surver made was analysed by means of SPSS programme. (Statistical Package for Social Sciences). According to the results of servers, the women are aware that the most remarkable responsibility for examining their bodies belongs to the women themselves. Although the rate of self-breast checking is a high proportion, it has been observed that frequency of consulting a doctor with the aim of early diagnosis of breast cancer takes place at the low rate.

Conclusion: Despite the thought that health institutions should be the unique places where you can be informed about early diagnosis of breast cancer, it has been observed as a result of surver analysis that most of women is reluctant to consult the health institutions for having information about. The programmes relating to the health in both visual and printed media should be broadcast under the supervision of the Health Ministry , and as a consequence of those facilities provided by not only visual but also printed media , the exact information should be given to people.

Key words: breast cancer, early diagnosis, awareness

ÖZET

Amaç: Meme kanseri tedavisinde erken teşhisin önemi ve kadınların erken teşhis konusundaki farkındalığını araştırma sorumluluğuyla bu çalışma yapılmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bursa ilinde yaşayan 30-69 yaş arası kadınların meme kanseri bilgi düzeylerini, erken teşhisin önemini, korunma yollarını, kadınların vücutlarına karşı en büyük sorumluluğun kişinin kendisinde olduğu farkındalığını araştırmak amacıyla 3000 kadına anket soruları yöneltilmiş ancak 2897 kadın ankete cevap vermiştir. Yapılan anket çalışmasının sonuçları SPSS istatistik programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Anketten çıkan sonuçlara göre kadınlar kendi vücutlarının en büyük sorumluluğunun kendilerine ait olduğunu bilincindedirler. Kendi kendine meme muayenesi yapma oranlarının yüksekliğine rağmen meme kanserinin erken teşhisi amacıyla doktora gitme oranlarının düşük olduğu görülmektedir. Ankete katılanların meme kanseri hakkında bilgilenme kaynakları incelendiğinde görsel ve yazılı medyanın, sağlık kuruluşlarının önünde yer aldığı analiz edilmiştir.

Sonuç: Ankete katılanların meme kanseri hakkında bilgilenme kaynakları incelendiğinde görsel ve yazılı medyanın, sağlık kuruluşlarının önünde yer aldığı analiz edilmiştir. Görsel ve yazılı medyadaki sağlık programlarının Sağlık Bakanlığı'nın kontrolünde yapılarak, halkın doğru bilgilendirilmesi sağlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, erken teşhis, farkındalık

Günümüzde Dünya genelinde akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türü meme kanseridir. Zaman zaman erkeklerde de rastlanan bir kanser türü olsa da meme kanseri kadınlarda daha fazla meme dokusu olması nedeni ile daha sık görülmektedir. Meme kanseri, meme dokusu üzerinde yer alan hücrelerin yapılarının bozularak kontrolsüz çoğalmaya başlamaları sonucu oluşmaktadır. İlerleyen dönemlerde hastalıklı hücreler hızla çoğalıp sağılıklı hücrelerin de ölümüne neden olmaktadır.

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 riski ile karşı karşıya kalacaktır (2).

Henüz meme kanserini kesin önleyen bir yöntem bulunmaması birlikte, tıp otoriteleri erken teşhis sayesinde, meme kanserinin getirdiği sorunların büyük oranda çözülebildiğini belirtmektedirler.

Ülkemizde yapılan son istatistiksel çalışmaların sonucunda elde edilen verilere göre meme kanseri görülme sıklığı artmıştır. Fakat sonuçlara bakıldığında, bu artış oranına rağmen, ölüm oranlarının düştüğü görülmektedir. Bunun en önemli sebebi artık meme kanseri konusunda kadınların birçoğunun daha bilgili olması ve erken tanı için gerekli olan kendi kendine meme muayenesini pek çok kadının düzenli olarak yapmasıdır.

Meme kanserinde erken teşhisin tedaviye başlanmasındaki önemi, bu çalışmanın yapılmasında kadınların erken teşhis konusundaki farkındalığını araştırma sorumluluğunu yüklemiştir. Bu sorumluluk bilinci ile Bursa ilinde yaşayan 30-69 yaş arası kadınların meme kanseri bilgi düzeylerini, erken teşhisin önemini, korunma yollarını, kadınların vücutlarına karşı en büyük sorumluluğun kişinin kendisinde olduğu farkındalığını araştırmak amacıyla anket düzenlenmiştir. 3000 kadına anket soruları yöneltilmiş ancak 2897 kadın ankete cevap vermiştir.

Yöntem

Araştırmada anket yöntemi uygulanarak veri toplanmıştır. Uygulanan anket sonucu elde edilen veriler SPSS istatistik paket programı ile analiz edilmiştir. 47 anket sorusu yöneltilerek ilk 12 soruda demografik bilgilere yer verilmiş, diğer 25 soru ile kadınların meme kanseri bilgi düzeylerini, erken teşhisin önemini, korunma yollarını, kadınların vücutlarına karşı en büyük sorumluluğun kişinin kendisinde olduğunun farkındalığı araştırılmıştır. Alan çalışması Bursa ilinde yaşayan 30-69 yaş arası farklı kesimler, farklı semtler ve farklı yaş gruplarından rassal olarak seçilen kadınlara yapılmıştır. 2897 kadınla yüz yüze görüşme yolu ile anket cevapları alınarak yapılmıştır.

Bulgular

Ankete 2897 kadın katılmış olup, bunun %39,7'si 30-39 yaş arası, %34,1'i 40-49 yaş arası, %17'si 50-59 yaş arası, %6,3'ü 60-69 yaş arası olduğunu belirtmiştir. %3'ü ise yaş aralığını belirtmemiştir.

Yapılan araştırmaya katılan kadınların %5,2'si okuryazar olmadığını, %21,9'u okuryazar olduğunu, %27,9'u orta öğretim, %22,5'i lise, %7,3'ü yükseköğretim, %13,3'ü üniversite mezunu olduğunu belirtmişlerdir.

Ankete katılan kadınların %76,3'ü evli, %10,1'i bekâr, %7,9'u dul, %4,9'u boşanmıştır. Medeni duruma göre, erken teşhis amacıyla mamografi ve ultrasonografi incelemesi yaptırdınız mı sorusuna verilen cevaplara göre, evlilerin %56'sı, bekârların %65'i, dulların %65'i, boşanmışların ise %42'si mamografi ve ultrasonografi incelemesi yaptırmadıklarını belirtmişlerdir.

Yapılan analizde ankete katılan kadınların evlenme yaşının en yoğun olarak %57,4 ile 18-25 yaş arası olduğu, 18 yaş altında evlenenlerin %20,1, 26-35 yaş arasında evlenenlerin %11,3, 36 yaş üstü evlenenlerin ise %1,1 olduğu tespit edilmiştir.

Ankete katılan kadınlara ne kadar sıklıkla genel kontrol amacıyla doktora gidiyorsunuz sorusu sorulmuş, bu soruya 2817 kadın cevap vermiştir. Bu soruya cevap verenlerin %17,7'si 1-3 ay aralıklarla, %28,6'sı 4-6 ay aralıklarla, %30,2'si 7-12 ay aralıklarla, %20,7'si 1 yıldan daha uzun aralıklarla doktora gittiğini belirtmiştir.

Çalışanların genel kontrol amacıyla doktora gitme aralıkları analiz edildiğinde %11,5'inin 1-3 ay arasında, %29,3'ünün 4-6 ay arasında, %35,9'unun 7-12 ay arasında gittikleri, %23,1'inin 1 yıldan uzun süredir doktora gitmedikleri belirlenmiştir. Çalışmayanlarınsa, %23,6'sının 1-3 ay arasında, %29,6'sının 4-6 ay arasında, %26,6'sının 7-12 ay arasında gittikleri, %20'sinin 1 yıldan uzun süredir doktora gitmedikleri görülmüştür. Çalışan kadınların, 1-3 ay arasında genel kontrol amacıyla doktora gitme sıklıklarına bakıldığında, çalışmayanlara oranla daha az doktora gittikleri görülmektedir.

Tablo 1. Kansere neden olan etkenler nelerdir?

	Sigara	Stres ve üzüntü	Genetik	Beslenme alışkanlığı	Kader	Hepsi
Evet	426	884	283	149	51	1515
Yüzde	%14	%30	%0,97	%0,51	%0,17	%52

Ankete katılanların %52'si, verilen seçeneklerin tümünü (sigara, stres ve üzüntü, genetik, beslenme alışkanlığı ve kader) kanserin nedeni olarak gördüklerini belirtmişlerdir. Kaderi ve beslenme alışkanlığını tek başına kanser sebebi olarak görenlerin oranının çok düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca ankete katılanların, beslenme alışkanlıklarının kansere yakalanma konusunda risk teşkil ettiğine dair yeterince bilgi sahibi olmadıkları gözlenmiştir.

Ankete katılanların %83,2'si doğum yapmış, %16'sı doğum yapmamıştır.

Ankete katılanların %26,5'i menopoza girdiğini, %61,8'i menopoza girmedikini, %8,4'ü ise menopoza girmek üzere olduğunu belirtmiştir.

Tablo 2. Kendi vücudunuzun sorumluluğunu biliyor musunuz?

	Sayı	Yüzde
Evet	2739	94,5
Hayır	103	3,6
Cevapsız	55	1,9
Toplam	2897	100,0

"Kendi vücudunuzun sorumluluğunu biliyor musunuz?" sorusuna, ankete katılan kadınların %94,5'i evet demiş olmalarına rağmen, "meme kanseri erken teşhisi ve genel kontrol amaçlı başvurduğunuz yer neresidir?" diye sorulduğunda %41,8'i hiçbir yere başvurmadığını, %27'si Onkoloji Hastanesine, %17,9'u kadın doğum polikliniklerine, %5,4'ü genel cerrahi polikliniklerine, %4,3'ü KETEM'e başvurduğunu belirtmiştir. Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM)'nin yeterince tanınmadığı görülmektedir. Ayrıca kendi kendinize meme muayenesi yapıyor musunuz sorusuna 2069 kadın evet, 768 kadın hayır cevabını vermiştir. Kendi kendine meme muayenesi yapanların %10'u haftada bir, %18'i ayda bir, %10'u yılda birkaç defa, %62'si aklıma geldikçe cevabını vermişlerdir.

Tablo 3. Kendi kendinize meme muayenesi yapıyor musunuz?

	Sayı	Yüzde
Evet	1067	36,8
Hayır	768	26,5
Bazen	1002	34,6
Cevapsız	60	2,1
Toplam	2897	100,0

Tablo 4. Vücudunun sorumluluğunu bilenler - kendi kendine meme muayenesi yapanlar.

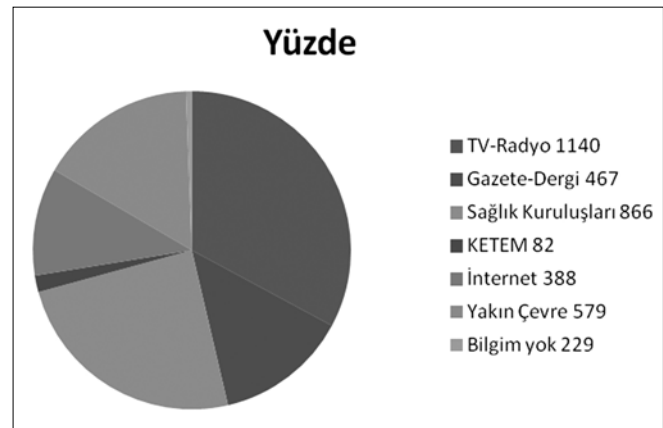
Kendi Kendine Meme Muayenesi Yapanlar				
	Evet	Hayır	Toplam	
Kendi Vücudunuzun Sorumluluğunu Biliyor Musunuz?				
Evet	2028	685	2713	
Hayır	24	79	103	
Toplam	1053	764	2816	

Kendi vücudunun sorumluluğunun kendisine ait olduğunu bilincindeyim diyenlerden %74,8'ı kendi kendine meme muayenesi yaptıklarını, %25,2'si ise yapmadıklarını söylemişlerdir.

Tablo 5. Kendi kendine meme muayenesi yapmama sebepleri.

	Sayı	Yüzde
Gerekliliğine inanmama	81	2,8
Bilgi yokluğu	265	9,1
İhmal	542	18,7
Kitle çıkar korkusu	179	6,2
Sorun olmaması	440	15,2
Cevapsız	1390	48,0
Toplam	2897	100,0

Ankete katılanların meme muayenesi yapmama sebepleri incelendiğinde, ihmal ve sorun olmamasının diğer sebepler içinde daha büyük bir oranda olduğu gözlenmiştir.



Şekil 1. Meme kanseri hakkında bilgi alma kaynağı.

Ankete katılanların çoğunluğu, sağık kuruluşlarından fazla TV ve radyodan meme kanseri hakkında bilgi edindiklerini söylemişlerdir. Halkın bu konuda medyaya öncelik vermesi nedeniyle; medyanın halkı doğru ve tarafsız bilgilendirmek için üstüne önemli bir görev düşmektedir.

Tablo 6. Erken teşhis hayat kurtarır mı?

	Sayı	Yüzde
Evet	2360	81,5
Hayır	47	1,6
Kısmen	426	14,7
Cevapsız	64	2,2
Toplam	2897	100,0

Ankete katılanların %81,5'u erken teşhisin hayat kurtardığını düşünmelerine rağmen, bunların %54,1'i mamografi ya da ultrasonografi incelemesi yaptırmamışlardır.

Tablo 7. Erken teşhis için mamografi-ultrason yaptırdınız mı?

	Sayı	Yüzde
Mamografi	309	10,7
Ultrason	291	10,0
Hem mamografi hem ultrason yaptırdım	568	19,6
İkisini de yaptırdım	1567	54,1
Cevapsız	162	5,6
Toplam	2897	100,0

Ankete katılanların yarısından çoğunun mamografi ve ultrasonografi incelemesi yaptırmadıkları tespit edilmiştir.

Tablo 8. Menopoz girenlerden erken teşhis için mamografi-ultrasonografi incelemesi yaptırmama bilgileri.

		Mamografi	Ultrasonografi	Mamografi-Ultrasonografi	İkisini de Yaptırmadım	Toplam
Menopoz girdiniz mi?	Evet	99	38	234	351	723
	Hayır	158	227	265	1061	1712
	Girmek Üzere	48	12	60	114	234
	Toplam	305	277	559	1526	2669

Menopoz girenlerin %13'ü sadece mamografi, %5'i sadece ultrasonografi, %32'si ise her iki incelemeyi de yaptırdıklarını belirtmişlerdir. Menopoz girenlerin bu konuda daha hassas olmaları beklenirken, oranlara bakıldığında kontrollerini ihmal ettikleri görülmektedir.

Tablo 9. Mamografi zararlı mı?

	Sayı	Yüzde
Evet	432	%14,9
Hayır	1466	%50,6
Kısmen	825	%28,5
Cevapsız	174	%6,0
Toplam	2897	%100,0

Ankete katılanlardan 432'si mamografi yaptırmamanın zararlı olduğunu, 1466'sı zararsız olduğunu, 825'i ise kısmen zararlı olduğunu belirtmişlerdir. Zararlı diyenlerin %59'u, zararsız diyenlerin %41'i ultrasonografi ve mamografi incelemesi yaptırmamışlardır. Yaşlara göre mamografi ve ultrasonografi incelemesi yaptırmama oranları analiz edildiğinde, 40-59 yaş aralığında daha fazla yapıldığı tespit edilmiştir.

Tablo 10. Meme kanseri genetik mi?

	Sayı	Yüzde
Evet	1636	56,5
Hayır	436	15,1
Kısmen	720	24,9
Cevapsız	105	3,6
Toplam	2897	100,0

Meme kanseri genetik midir sorusuna, %56,5'i evet, %15,1'i hayır, %24,9'u kısmen cevabını vermiştir.

Tablo 11. Aile hekimine meme muayenesi yaptırmama nedeni.

	İhtiyaç ihmal	İhtiyaç duyulmaması	Kitle çıkar korkusu	Hekimin önermemesi	Utanma
Sayı	811	896	127	445	187
Yüzde	%33,0	%36,5	%5,0	%18,0	%7,6

Ankete katılanlardan aile hekimine meme muayenesi yaptırmayanların %33'ü ihtiyaç duyulmaması, %36,5'i ihmal, %18'i hekimin önermemesi, %7,6'sı utanma, %5'i kitle çıkar korkusu nedeniyle meme muayenesi yaptırmadıklarını belirtmişlerdir.

Tablo 12. Meme kanserinin belirtileri nelerdir?

	Meme ve/veya koltuk Ağrı	Meme ve/veya koltuk altında ele gelen kitle	Meme başı akıntısı	Meme derisindeki değişiklikler
Sayı	1185	2320	1045	842
Yüzde	%40,9	%80,1	%36,1	%29,1

Meme kanserinin belirtisi olarak en fazla %80,1 oranıyla meme ve/veya koltuk altında ele gelen kitleyi gördüklerini belirtmişlerdir.

Tablo 13. Meme kanseri hangi yaşlarda görülür?

	Sayı	Yüzde
30-39	328	11,3
40-49	1066	36,8
50-59	281	9,7
60-69	39	1,3
Her yaş	1063	36,7
Cevapsız	120	4,2
Toplam	2897	100,0

Ankete katılanlardan %36,8'i meme kanserinin 40-49 yaş aralığında, %36,7'si ise her yaş grubunda görülebileceğini belirtmişlerdir. Meme kanseri riski günümüz bilgilerine göre 30 yaş üzerinde artmakta olup bu konuda kısmen de olsa bir farkındalık olması sevindiricidir.

Sonuç

Anket, 30-69 yaş arası kadınların meme kanseri bilgi düzeylerini, erken teşhisin önemini, korunma yollarını, kadınların vücutlarına karşı en büyük sorumluluğun kişinin kendisinde olduğu farkındalığını araştırmak amacıyla düzenlenmiştir.

Anketten çıkan sonuçlara göre kadınlar kendi vücutlarının en büyük sorumluluğunun kendilerine ait olduğunun bilincindedirler. Kanser nedenleri arasında kaderin sebep olarak görülmemesi ve kendi kendine meme muayenesi yapma oranlarının yüksekliğine rağmen meme kanserinin erken teşhisi amacıyla doktora gitme oranlarının düşük olduğu görülmektedir.

Ayrıca ankete katılanların %81,5'i erken teşhisin hayat kurtardığını düşünmekle birlikte, bunların %56'sı mamografi ya da ultrasonografi incelemesi yaptırmamıştır. Yaş gruplarının eğitim düzeylerine göre mamografi ve ultrasonografi yaptıрма oranları incelendiğinde 30-59 yaş aralığındaki kadınların eğitim düzeyi arttıkça mamografi ve ultrasonografi yaptıрма oranlarının yükseldiği analiz edilmiştir.

Meme kanseri genetik midir sorusuna, %56,5'i evet, %15,1'i hayır, %24,9'u kısmen cevabını vermiştir.

Kanserle ilgili bilgi alma ve erken teşhis amacıyla başvurulması gereken yerler sağılık kuruluşları olması gerekirken, kadınların bilgilendirme amacıyla bu kuruluşlara gitmediği analiz edilmiştir. Aile hekimlerinin KETEM gibi bu amaca hizmet eden kuruluşları referans göstermesi ve kişileri bu merkezlere yönlendirmesi yararlı olacaktır.

Ankete katılanların meme kanseri hakkında bilgilendirme kaynakları incelendiğinde TV ve radyonun, sağılık kuruluşlarının önünde yer aldığı analiz edilmiştir. Gazete ve dergiden bilgilenenlerin sayısının azımsanmayacak derecede (%56) olması da göz önüne alındığında, görsel ve yazılı medyanın bu konuda üzerine önemli görevler düşmektedir. Görsel ve yazılı medyadaki sağılık programlarının Sağılık Bakanlığı'nın kontrolünde yapılarak, halkın doğru bilgilendirilmesi sağılanmalıdır.

Kaynaklar

1. Özmen V. Breast cancer in the world and Turkey. Meme Sağılığı Dergisi 2008; 4:2.
2. Saip P, Keskin S, Özkan M, Kaplan MA, Aydoğan F, Demirağ GG, Uzunoğlu S, Engin H, Başaran G, Güler N, Uygun K, Demirkan B, Özdemir F, Çubukçu E, Salepçi T, Çiçin İ. "Türkiye'de Meme Kanserli Hastaların Tanı Ve Tedavi Yöntemlerine Ulaşım Hızı; Çok Merkezli Gözlemsel Çalışma", Meme Sağılığı Dergisi 2011;7:2.

İletişim

Hatice Biçen Yılmaz
E-Posta : hbyilmaz@uludag.edu.tr

INVASIVE LOBULAR CARCINOMA: THE CONCORDANCE OF PATHOLOGIC TUMOR SIZE WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Hatice Gümüş¹, Philppa Mills², Sue Jones³, Peter Jones³, David Fish⁴, Metehan Gümüş⁵, Haresh Devalia³, Ali Sever²

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Maidstone Hospital, Radiology, Kent, İngiltere

³Maidstone Hospital, Surgery, Kent, İngiltere

⁴Maidstone Hospital, Pathology, Kent, İngiltere

Sunulduğu Kongre: Türk Radyoloji Kongresi, 2011.

İNVAZİV LOBULER KARSİNOMA: MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE PATOLOJİK TÜMÖR BOYUTUNUN UYUMU

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, invaziv lobuler kanserin (İLK) varlığını, yayılımını ve multifokalitesini belirlemede manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) mamografi ve ultrasonografi ek olarak değerini tespit etmektir.

Yöntem ve gereçler: Mamografi, ultrasonografi ve MRG ile tespit edilmiş, histopatolojik olarak tanı konulmuş 38 İLK tanılı lezyonu retrospektif olarak değerlendirdik. Görüntülemedeki tümörün boyutu, multifokalitesi ve multisentrisitesi kaydedildi. Bulgular final patolojide tümör büyüklüğü ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 63 (aralık; 45–85) yıl idi. Tüm görüntüleme yöntemleri her bir hasta için yapıldı. İLK'nın belirlenmesindeki sensitivite ultrasonografi (%95) ve mamografi (%84) ile karşılaştırıldığında MRG'de (%100) daha iyiydi. MRG, mamografi ve ultrasonografi ile tespit edilemeyen, 7 hastada (%18,4) multifokal tümörü ve bir hastada (%2,6) kontralateral tümörü tespit etti. MRG'de 11 tümör olduğundan büyük, üç tümör olduğundan küçükdü. Ultrasonografide 3 tümör olduğundan büyük, 18 tümör olduğundan küçükdü. Mamografide 2 tümör olduğundan büyük, 17 tümör olduğundan küçükdü. Görüntüleme ile patolojideki tümör boyutunun uyumu MRG'de mamografi ve ultrasonografiden daha iyiydi ($p = 0,026$).

Sonuç: İLK'nın patolojideki tümör boyutu ile uyumunda ve tümörün belirlenmesindeki sensitivitede, MRG, mamografi ve ultrasonografiden daha iyidir. MRG, multifokal ve kontralateral tümörün tespitinde mamografi ve ultrasonografiye üstündür.

Anahtar sözcükler: karsinoma, lobuler, kanser, mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study was to determine the adjunct value to mammography and ultrasonography of magnetic resonance imaging (MRI) in determining the presence, extent and multifocality of invasive lobular cancer (ILC).

Materials and methods: We retrospectively reviewed 38 ILC lesions that had been detected by mammography, ultrasonography, MRI and that had been diagnosed on the basis of histopathological analysis. The size, presence of multifocality and multicentricity of the tumors were recorded at imaging. The findings were compared with the final pathological size. Results: The mean age of the patients was 63 (range;45–85) years. All of the imaging modalities were performed on each patient. The sensitivity of the detection of ILC was much better with MRI (100%) compared to ultrasonography (95%) and mammography (84%). MRI identified multifocal tumor in seven patients (18.4%) and a contralateral tumor in one patient (2.6%), neither of which was identified with mammography and ultrasonography. MRI overestimated the tumor's size in 11 tumors and underestimated the tumor's size in three tumors. Ultrasonography overestimated the tumor size in three tumors and underestimated the tumor size in 18 tumors. Mammography overestimated the tumor's size in two tumors and underestimated the tumor's size in 17 tumors. The correlation of the tumor's size on imaging with final pathology was better for MRI than for mammography and ultrasonography ($p = 0.026$).

Conclusions: MRI has better sensitivity of detection and correlation with ILC tumor size at pathology than mammography and ultrasonography. MRI is shown to be superior to mammography and ultrasonography in detecting multifocal and contralateral tumors.

Key words: carcinoma, lobular, cancer, mammography, ultrasonography, magnetic resonance imaging

Introduction

Invasive lobular cancer (ILC) is a neoplasm originating in the lobular epithelium of the breast. It is the second most common breast cancer and accounts for 5–15% of all breast cancers (1-5). ILC was first described by Foote and Stewart in 1941. They noted its unique growth patterns, which include a linear file arrangement of cells (so-called Indian file pattern) and scattered growth pattern (6,7). ILC has a tendency to spread diffusely or between the collagen fibers of the breast and produces little desmoplastic response (8). ILC is associated with a higher frequency of multifocal, multicentric, or bilateral breast cancer compared with other types of cancer (1,9).

Therefore, ILC often presents a diagnostic and a therapeutic challenge (1,10). Despite these diagnostic difficulties, imaging modalities are important in the preoperative evaluation of ILC.

At mammography (MG), ILC tends to manifest as lesions with opacity equal to or less than that of normal fibroglandular tissue (11). Therefore, false-negative rates for ILC (up to 19%) are higher than for other invasive cancers detected via MG (2,12). Ultrasonography (US) is a valuable adjunct to MG for the detection of ILC. The appearance of ILC on US is frequently subtle and tends to manifest as focal shadowing without a discrete mass (11). In particular, the detection of ILC on US may be difficult for lesions smaller than 1 cm (12,13). As the mammographic and the sonographic appearance of ILC are frequently subtle, these modalities will not always detect the full extent of the tumor. MG and US are associated with lower sensitivities for detecting ILC (1-3,14).

Magnetic resonance imaging (MRI) is increasingly used for the detection of invasive breast cancers. In recent years, MRI has proved to be a useful adjunct to MG and US in the detection and management of ILC. MRI is a promising method for preoperative staging of breast cancer to exclude multifocality or multicentricity. Moreover, the additional screening by MRI of the contralateral breast may be useful, with some investigators reporting that MRI, together with MG and US, resulted in sensitivities reaching 100% in the detection of invasive breast cancer (9,10,15).

Due to the lower incidence of ILC, few studies have looked at the efficacy of MRI for the detection of ILC, preoperative estimation of size, and concordance with final pathology. The purpose of this study was to determine the adjunct value to mammography and ultrasonography of magnetic resonance imaging (MRI) in determining the presence, extent and multifocality of invasive lobular cancer (ILC).

Materials and methods

We retrospectively reviewed images from 38 patients with a mean age of 63 years (45–85) who had been diagnosed with ILC histopathologically between May 2009 and February 2011. Patients with associated ductal carcinoma were excluded from this study. In line with our unit policy, MRI was performed after ILC had been diagnosed histopathologically. The imaging and reporting datas were collected from PACS. All of the patients underwent surgery. The size

of the tumor and the presence of multifocality or a bilateral tumor at imaging and reporting were recorded. In cases of widespread multifocal disease, the largest lesion was measured. The pathological size was considered the gold standard for comparison. Concordance occurred when the size of the measured lesion on imaging was within 0.5 cm of the size on the final pathology. In line with our Trust's policy no ethics committee approval was obtained as this was a retrospective survey and no patients were individually identified.

MRI

MRI of the breast was performed with a 3-T system, with a dedicated dual breast coil. The patients were imaged while in the prone position and with the breast slightly compressed. First, an axial T2-weighted turbo-spino-echo sequence (TR/TE, 5200/90 msec, slice thickness, 4 mm) was acquired. Then, an axial and sagittal T1-weighted flash three-dimensional sequence (TR/TE, 19/7 msec; matrix, 256x256; field of view, 30 cm; slice thickness, 4 mm) was used for dynamic contrast enhancement in all of the examinations. In the initial phases of the dynamic exam, axial and sagittal images were obtained without contrast. Intravenous (IV) contrast material (gadopentetate dimeglumine) (0.2 mmol/kg IV bolus) was then injected. Each field of view was scanned seven times. The sagittal images were obtained before and after the administration of the contrast material. To detect any contrast enhancement, subtraction images were obtained by subtracting the no-contrast images from the dynamic early- and late-phase contrast images. The images were reviewed by two specialist breast radiologists.

Mammography

All cases were examined with a technique using full-field digital mammography. Craniocaudal and mediolateral oblique rojections of bilateral breasts were obtained. Additional spot compression and magnification views were obtained some cases. The mammographic images were reviewed by two specialist breast radiologists.

Ultrasonography

All the sonographic examinations were performed by two specialist breast radiologists using high resolution sonography with the patient placed in the supine or oblique supine position. Scans were performed using a high frequency probe operating at 8–10 MHz.

Statistical analysis

The correlation between the pathological size and the size on imaging was measured by Pearson's correlation coefficients for each diagnostic modality. All of the data were analyzed by SPSS analytical software.

Results

Sensitivity

All of the tumors were visualized by MRI. US failed to detect two tumors (5.3%), and MG did not detect six tumors (15.8%). The sensitivity of detection of ILC was much better with MRI (100%) compared with US (95%) and MG (84%). Twenty-two of the patients underwent lumpectomy, and 16 of the patients underwent mastectomy.

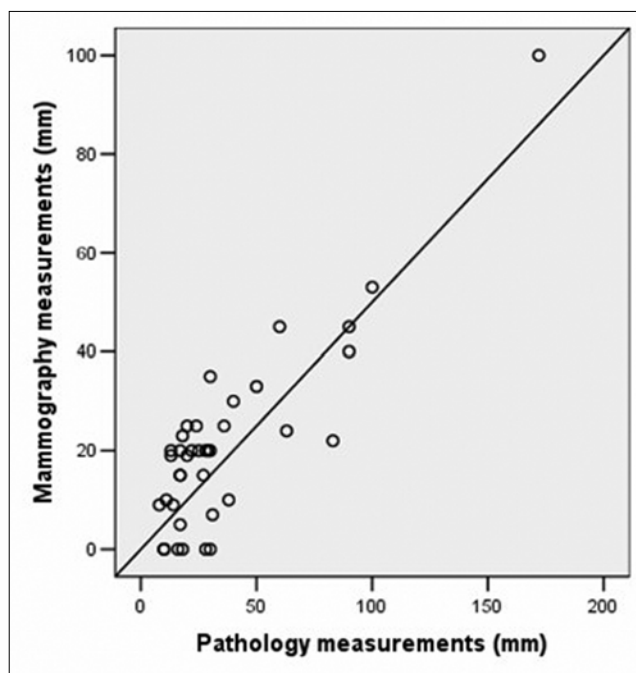


Figure 1. The correlation of the tumor's size on mammography with final pathology.

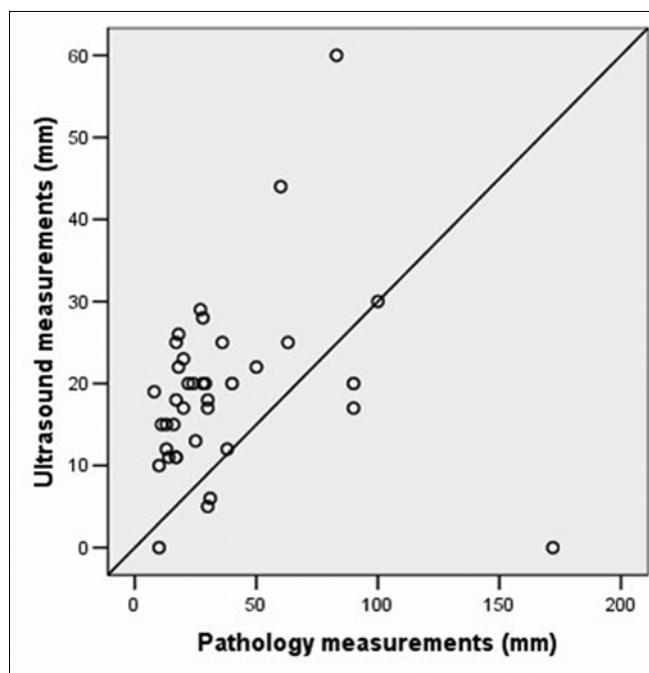


Figure 2. The correlation of the tumor's size on ultrasonography with final pathology.

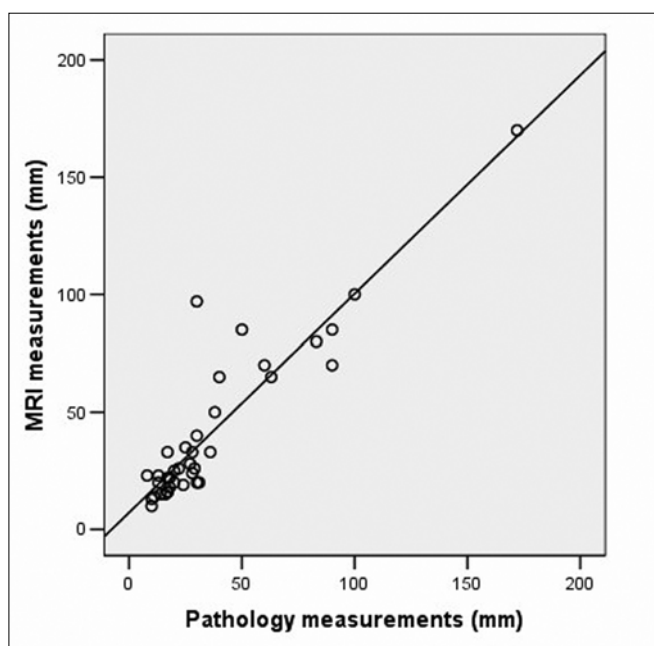


Figure 3. The correlation of the tumor's size on magnetic resonance imaging with final pathology.

Concordance, overestimation, and underestimation

The MRI tumor size was concordant (within 0.5 cm) with the pathological tumor size in 24 (63.2%) of the patients. The concordance for lesions of ≤ 2 cm at pathology was 12 of 16 (75%) patients, and the concordance for lesions of > 2 cm was 12 of 22 (54.5%) of the patients. MRI overestimated the size of the tumor by more than 0.5 cm in 11 of the patients (28.9%) and underestimated the

tumor's size by more than 0.5 cm in three (7.9%) of the patients. The mean size of the tumor was 37 mm (10–172) in the concordant group, 29.4 mm (8–60) in the overestimated group, and 50.3 mm (30–90) in the underestimated group by MRI.

The tumor's size on MG was concordant (within 0.5 cm) with the pathological tumor size in 13 (34.2%) of the patients. MG overestimated the tumor's size by more than 0.5 cm in two of the patients (5.3%) and underestimated the tumor's size by more than 0.5 cm in 17 of the patients (44.7%). The mean size of the tumor was 18.7 mm (8–30) in the concordant group, 13 mm (13–13) in the overestimated group, and 57.8 mm (17–172) in the underestimated group by MG.

The tumor's size on US was concordant (within 0.5 cm) with the pathological tumor size in 15 (39.5%) of the patients. US overestimated the size of the tumor by more than 0.5 cm in three of the patients (7.9%) and underestimated the size of the tumor by more than 0.5 cm in 18 (47.4%) of the patients. The mean size of the tumor was 36.7 mm (10–172) in the concordant group, 14.3 mm (8–18) in the overestimated group, and 48.3 mm (17–100) in the underestimated group by US.

Contralateral tumor

MRI identified a contralateral tumor in one patient (2.6%) that was not detected by MG or by US (Figure 4a,b,c,d). Subsequent US detected the tumor recognized by MRI, and US-guided core needle biopsy was performed. The results of the biopsy showed contralateral primary ILC in this patient. The patient underwent a bilateral mastectomy.

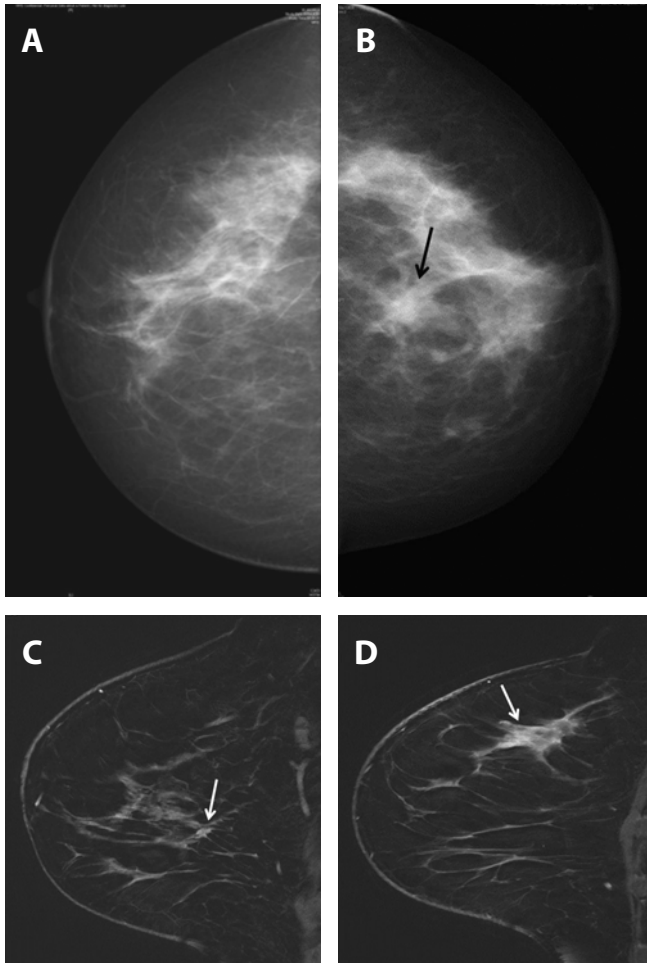


Figure 4. (A) Right mammogram (*craniocaudal view*) of a woman shows normal. (B) Left mammogram (*craniocaudal view*) of same woman shows ill-defined, speculated mass with biopsy-proven invasive lobular cancer. (C) Dynamic magnetic resonance image sagittal view (*right breast*) of same woman shows a tumour with biopsy-proven invasive lobular cancer. MRI identified a contralateral tumor in same woman that was not detected by mammography or by ultrasonography. (D) Dynamic magnetic resonance image sagittal view (*left breast*) of same woman shows ill-defined, speculated mass.

Multifocal tumors

MRI identified multifocal tumors in seven (18.4%) of the patients; these tumors were not detected by MG or US. Due to the increase in stage, the therapeutic procedure was changed from lumpectomy to mastectomy in six of these seven patients. The results of the final pathology showed multifocal ILC in these seven patients..

Correlation coefficients

The correlation of the measured tumor size with the size on final pathology measured by the Spearman correlation coefficient was the best with MRI ($r = 0.837$) ($p = 0.0001$) compared with MG ($r = 0.675$) ($p = 0.0001$) and US ($r = 0.361$) ($p = 0.026$) (Figure 1,2,3).

Discussion

In making a choice about surgical treatment, it is important to have an accurate definition of the extent of the cancer or bilateral cancer (16). The preoperative evaluation of the tumor's size and the detection of multifocal tumors can influence the choice of surgical treatment. In particular, an accurate estimation of the extent of invasive cancer is essential to determine eligibility for breast conservation therapy. The goal is to perform a resection with negative margins and, thus, minimize the risk of local tumor recurrence. Imaging modalities are important in the preoperative evaluation of ILC.

The sensitivity of MG and US for ILC detection was reported to be 57–90.5% (1,3,14,17-19,) and 68–98% (14, 17-20), respectively. The sensitivity of MG (84%) and US (95%) in this study are in accordance with the findings reported in the literature. The use of MRI as an adjunct to MG and US increases sensitivity in the detection of ILC and provides useful information for presurgical planning. Some investigators have reported that MRI is a useful addition to MG and US, with sensitivities reaching 100% in the detection of invasive breast cancer (9,10,15,17,18,21). In this study, the sensitivity of MRI was 100%.

In a study of ILC, McGhan et al (17) reported a concordance rate of 56% between MRI and the pathological size. We detected a rate of 63.2% in our study. Grimsby et al reported (22) that the MRI pathological concordance rate for tumors less than 2 cm for both ILC and invasive ductal carcinoma was higher in lesions >2cm (69% and 46%, respectively). McGhan et al (17) found the MRI pathological concordance rate for tumors ≤ 2 cm for ILC was higher than for those >2 cm (63% and 42%, respectively). In this study, the MRI pathological concordance was consistent with previous reports, demonstrating better concordance with ≤ 2 cm tumors (75%, 54.5%).

For ILC, the correlation between MRI and size on pathological analysis has been reported to range from 0.74 to 0.97 (17, 18, 21, 23, 24). In comparison, correlations for MG and US have been reported to be as low as 0.34–0.79 (17,25,21,24) and 0.24–0.71 (17, 21, 23-25), respectively. In our study, the correlations for MRI, MG, and US are consistent with those reported in the literature. As MRI uses both morphological and enhancement kinetics to evaluate cancer, it provides a more accurate estimation of the size of the tumor.

MG tends to underestimate the tumor size compared with US. However, overestimation of the tumor size by MG and US is rare. For example, Uchiyama et al. (26) and Veltman et al. (27) reported that 56% and 35–37%, respectively, of ILC on MG were underestimated. US tends to underestimate larger tumors more so than smaller tumors (28). Our results are in accordance with the findings reported in the literature.

In cases of multifocal breast cancer or where women have dense breast tissue, conventional imaging may miss an unsuspected breast cancer. Due to its very high sensitivity, MRI is a particularly useful imaging technique for staging women diagnosed with ILC, especially those women with very dense breast tissue and multifocal cancer. MRI has been shown to be superior to MG and to US in detecting multifocality and multicentricity, as well as in estimating the tumor's size, which tends to be underestimated with conventional imaging. The additional screening by MRI of the contralateral breast may be useful. MRI has been shown to

affect clinical management in 50% of patients with ILC, leading to changes in surgical management in 28% of cases (21,25).

In conclusion, MRI has better sensitivity in the detection of ILC and shows better correlation with the tumor's size in ILC at pathology compared with MG or US. MRI has been shown to be superior to MG and US in detecting multifocal and contralateral tumors. MG ve US tends to underestimate the tumor's size. The use of MRI as an adjunct to MG and US is important in the preoperative evaluation of ILC.

References

- Hillgren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS. Invasive lobular carcinoma: mammographic findings in a 10-year experience. *Radiology* 1991; 178:149-154. (PMID: 1984294)
- Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic findings and extent of disease at diagnosis in 184 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:957-960. (PMID: 8273634)
- Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Meunier M, Laurent M, Vielh P, Neuenschwander S. Mammographic features of 455 invasive lobular carcinomas. *Radiology* 1992; 185:705-708. (PMID: 1438749)
- Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:2773-2780. (PMID: 18086787)
- Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004; 6:149-156. (PMID: 15084238)
- Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin LJ, Schnall M. MR Imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2001; 176:399-406. (PMID: 11159081)
- Foot FW Jr, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17:491-496. (PMID: 19970575)
- Fu KL, Fu YS, Lopez JK, Cardall SY, Bassett LW. The normal breast. In: Bassett LW, Jackson VP, Fu SK, Fu YS, eds. *Diagnosis of diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2005;396.
- Rodenko GN, Harms SE, Pruneda JM, Farell RS, Evans WP, Copit DS, Krakos PA, Flamig DP. MR Imaging in the management before surgery of lobular carcinoma of the breast: correlation with pathology. *Am J Roentgenol* 1996; 167:1415-1419. (PMID: 8956569)
- Quayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, Nowels KW, Jeffrey SS, Agoston TA, Herfkens RJ. MR Imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2002; 178:1227-1232. (PMID: 11959737)
- Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, US, and MR imaging findings. *Radiographics* 2009; 29:165-176. (PMID: 19168843)
- Sickles EA. The subtle and atypical mammographic features of invasive lobular carcinoma. *Radiology* 1991; 178:25-26. (PMID: 1984313)
- Butler RS, Venta LA, Wiley EL, Ellis RL, Dempsey PJ, Rubin E. Sonographic evaluation of infiltrating lobular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172:325-330. (PMID: 9930776)
- Albayrak ZK, Onay HK, Karatağ GY, Karatağ O. Invasive lobular carcinoma of the breast: mammographic and sonographic evaluation. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:232-238. (PMID: 20706979)
- 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)
- Boetes C, Mus RDM, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JHCL, Ruys SHJ. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197:743-747. (PMID: 7480749)
- McGhan LJ, Wasif N, Gray RJ, Giurescu ME, Pizzitola VJ, Lorans R, Ocal IT, Stucky CC, Pockaj BA. Use of preoperative magnetic resonance imaging for invasive lobular cancer: good, better, but maybe not the best? *Ann Surg Oncol* 2010; 17:255-262. Epub 2010 Sep 19. (PMID: 20853043)
- Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Smith A, Drew PJ. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging aids the surgical management of invasive lobular breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:32-37. (PMID: 12559074)
- Paramagul CP, Helvie MA, Adler DD. Invasive lobular carcinoma: sonographic appearance and role of sonography in improving diagnostic sensitivity. *Radiology* 1995; 195:231-234. (PMID: 7892476)
- Cawson JN, Law EM, Kavanagh AM. Invasive lobular carcinoma: sonographic features of cancers detected in a BreastScreen Program. *Australas Radiol*. 2001; 45:25-30. (PMID: 11259968)
- Francis A, England DW, Rowlands DC, Wadley M, Walker C, Bradley SA. The diagnosis of invasive lobular breast cancer. Does MRI have a role? *The Breast* 2001; 10:38-40. (PMID: 14965557)
- Grimsby GM, Gray R, Dueck A, Carpenter S, Stucky CC, Aspey H, Giurescu ME, Pockaj B. Is there concordance of invasive breast cancer pathologic tumor size with magnetic resonance imaging? *Am J Surg* 2009; 198:500-504.
- Kepple J, Layeeque R, Klimberg VS, Harms S, Siegel E, Korourian S, Gusmano F, Henry-Tillman RS. Correlation of magnetic resonance imaging and pathologic size of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg* 2005; 190:623-627. (PMID: 16164936)
- Munot K, Dall B, Achuthan R, Parkin G, Lane S, Horgan K. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2002; 89:1296-1301. (PMID: 12296901)
- Boetes C, Veltman J, Van DL, Bult P, Wobbes T, Barentsz JO. The role of MRI in invasive lobular carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86:31-37. (PMID: 15218359)
- Uchiyama N, Miyakawa K, Moriyama N, Kumazaki T. Radiographic features of invasive lobular carcinoma of the breast. *Radiat Med* 2001; 19:19-25. (PMID: 11305614)
- Veltman J, Boetes C, van Die L, Bult P, Blickman JG, Barentsz JO. Mammographic detection and staging of invasive lobular carcinoma. *Clin Imaging* 2006; 30:94-98. (PMID: 16500539)
- Tresserra F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fernandez-Cid A. Assessment of breast cancer size: sonographic and pathologic correlation. *J Clin Ultrasound* 1999; 27:485-491. (PMID: 10525209)

Correspondence

Hatice Gümüş
E-Posta : drhaticegumus@hotmail.com

ARE ABDOMINAL PAIN AND DISTENTION SYMPTOMS OF BREAST CANCER?

Sadullah Girgin¹, Akın Önder¹, Murat Kapan¹, Uğur Fırat², Zülfü Arıkanoglu¹, Mehmet Küçüköner³

¹Dicle University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Diyarbakır, Türkiye

³Dicle University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Diyarbakır, Türkiye

KARIN AĞRISI VE ŞİŞKİNLİK MEME KANSERİNİN BELİRTİSİ MİDİR?

ÖZET

Meme kanseri genellikle kemik, akciğer, karaciğer ve santral sinir sistemine metastaz yapar. İzole peritoneal meme kanseri metastazı oldukça nadir görülür. Kliniğimize karın ağrısı şikayeti ile baş vuran hastanın sistemik muayenesinde, abdominal distanssiyon, asit ve memede kitle tespit edildi. Memeden alınan biyopsi invazif duktal karsinom ve laparoskopik peritoneal biyopsi sonucu ise meme kanseri metastazı olarak değerlendirildi. palyatif kemoterapi plannanan hasta tedaviyi kabul etmedi. Altı ay takip edilen hastada başka bir metastaz gelişmedi.

Anahtar sözcükler: Karın ağrısı, meme kanseri, peritoneal tümörler, metastaz

ABSTRACT

Breast cancer usually metastasizes to bone, lungs, liver and central nervous system. Rarely, atypical metastases may occur. Isolated peritoneal metastasis of breast cancer is very uncommon. On systemic examination of a 50-year-old woman who presented to our outpatients' clinic with the complaints of abdominal pain and distention, abdominal ascites and a breast mass were found. Biopsy from the breast mass revealed invasive ductal carcinoma and laparoscopic peritoneal biopsy showed peritoneal metastasis of the breast cancer. Palliative chemotherapy was planned. The patient rejected the treatment and has been under follow-up for 6 months does not have any other metastasis now.

Key words: Abdominal pain, breast cancer, peritoneal neoplasms, metastasis

Introduction

Breast cancer is a disease very common among women; it can be diagnosed in early stages with screening efforts and increasing awareness of the population. However, metastases can be recognized at the time of the diagnosis or during follow-up after surgery (1). Breast cancer usually metastasizes to bone, lungs, liver and central nervous system (1). Peritoneal metastasis is a rarely encountered situation in the patients with breast cancer. Herein, we presented a patient with breast cancer who presented with isolated peritoneal metastasis.

Case report

A 50-year-old woman came to our clinic with the complaints of abdominal pain and distention persisting for three months and worsening in the last month; she had a medical history of lung tuberculosis treatment 5 years ago. The patient had come to our clinic 6 months ago because of a mass in her right breast. Core biopsy was offered, but she rejected the intervention. On physical examination, diffuse abdominal ascites, a breast mass with irregular margins 30x20 mm in size in the right upper outer quadrant, and two mobile ipsilateral axillary lymph nodes sized approximately 20x20 mm were found. Laboratory tests revealed hypoalbuminemia, borderline high erythrocyte sedimentation

rate (19 mm/h) and elevated levels of CA15-3 and CA 125 (300 and 516 U/ml, respectively). Ultrasonographic examination showed a lesion sized 15 mm in dimension in the right lobe superior segment of the liver, which was consistent with the liver cyst, and diffuse fluid accumulation in the peritoneal space. Furthermore, there were cystic lesions 3.6 mm in diameter in the uterus and 5 mm in diameter in the cervix, and septated cystic lesions with dense content 37x31 mm in size in the right ovary and 15 mm in diameter in the left ovary. On the computerized abdominal tomography, minimal gastric wall thickness and a hypodense cystic lesion 12x7 mm in size in the segment 7 of the liver were seen. Breast ultrasonography showed a heterogenic hypoechoic lesion with smooth margins 28x13 mm in size in the right breast upper outer quadrant; mammography showed several asymmetric opacities of which the largest one was 10 mm in diameter. Core biopsy was performed to that mass in the breast. The tuberculin skin test (PPD) done to evaluate the reason for abdominal pain and ascites with the recommendations of the clinic of the pulmonary diseases and tuberculosis because of the previous history of tuberculosis of the patient was negative, sputum test did not yield any growth of acid-fast bacilli (AFB). Microbiologic examination of the abdominal fluid did not show any growth of bacilli. The Erlich-Ziehl-Neelsen staining did not show any AFB. Upper and lower gastrointestinal system endoscopies were performed to diagnose

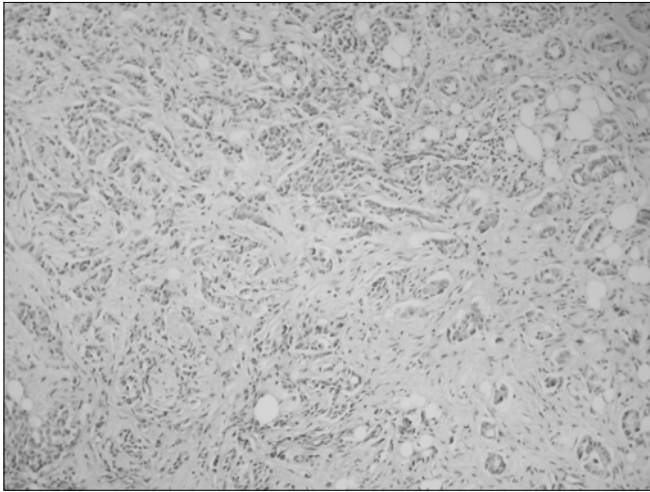


figure 1. Tubular formations was showing at the infiltrating tumor have occurred desmoplastic stroma area. (H&E stain, x100)

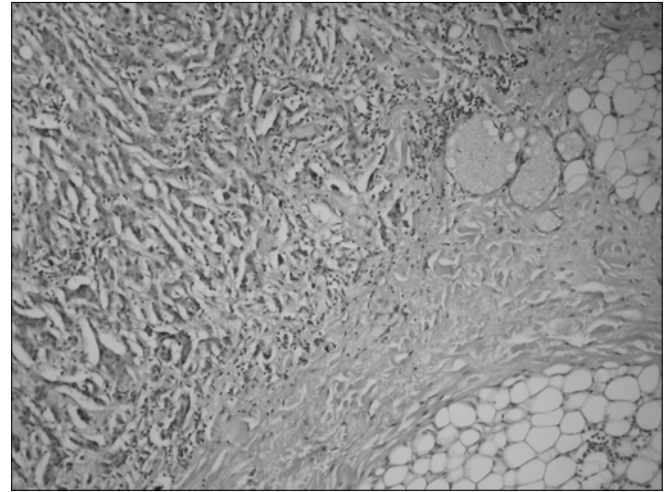


figure 2. Infiltrating tumor cell groups have seen at the peritoneal tissue, was noteworthy (H&E boyama, x100)

the primary tumor since the cytology of the ascites showed malign cells were normal. The clinics of obstetrics and gynecology evaluated the uterine and ovarian lesions; cervical smear result was benign, primary ovarian cancer was not assumed for the ovarian lesion. The result of the breast core biopsy was reported as invasive ductal carcinoma. ¹⁸FDG positron emission tomography was done to identify an additional focus of malignancy and metastasis reported the malign mass in the right breast, abdominal malign ascites, and hyper metabolic lymph nodes in the right axillary area.

The patient had a right modified radical mastectomy and laparoscopic peritoneal biopsy with the initial diagnosis of breast cancer and peritoneal metastasis. She was discharged from the hospital on postoperative day 10 without any problem. Histopathology reported tumor mass in the breast 30x25x13 mm in size as invasive ductal carcinoma (Figure 1), all 17 lymph nodes removed from the axilla as metastatic lymph nodes. Its histologic classification was grade II according to the modified Bloom Richardson classification. In immunohistochemistry studies showed that 20% of the cells were positive for estrogen receptor, 90% was positive for progesterone receptor and *Cerb-B₂* was negative. The result of peritoneal biopsy was reported as the metastasis of the invasive ductal carcinoma. immunohistochemistry of peritoneal metastasis studies showed accordance with breast carcinoma (Figure 2). The patient was referred to the department of medical oncology. The palliative treatment protocol was planned for the patient. But she rejected the treatment. The patient has been under follow-up care for 6 months does not have any additional metastasis at present.

Discussion

Peritoneal invasion and ascites in the abdomen are usually associated with metastatic tumors of gastrointestinal and ovarian cancers (2). Another cause is tuberculosis peritonitis that may be confused with primary and metastatic peritoneal malignancies

because of nonspecific clinical symptoms such as fever, abdominal pain, ascites and elevated serum CA 125 level (3). Rarely, the cause is the primary peritoneal tumor originated from the serosal mesothelial cells which may have an aggressive clinical course (4). CA 15-3 may increase in metastatic breast carcinoma as well as in benign breast and liver diseases, ovarian and lung carcinomas (5). In such cases, the diagnosis is made by peritoneal biopsy (3,4). Similar to the literature data, our patient had the complaints of abdominal pain, distention and nausea. There was diffuse ascites in the abdomen and the levels of CA 15-3 and CA 125 were elevated. It was difficult to clinically make differential diagnosis among primary tumor, tuberculosis peritonitis or metastatic tumor. Hence, the diagnosis was achieved by laparoscopic peritoneal biopsy.

Invasive ductal cancers that account for 75% of the breast cancers usually metastasize to the lungs and pleura, whilst lobular invasive cancers mostly metastasize to gastrointestinal system, gynecologic organs, peritoneum and retroperitoneal region. However, it has been reported that ductal type and medullary type breast cancers, although rare, are likely to metastasize to the gastrointestinal system (6). Peritoneal metastases of breast cancers are often recognized years after the initial diagnosis, there are few cases in the literature who show the metastases at the time of the initial diagnosis (7). The presence of peritoneal metastases of breast cancer generally indicates lobular invasive carcinoma, in contrast, our patient was diagnosed with invasive ductal carcinoma. It was noteworthy that our patient was not locally advanced stage with the coexistence of isolated peritoneal metastasis.

The main treatment for peritoneal metastasis of breast cancer involves the intervention for the ascites and palliative chemotherapy (8). After the diagnosis was made, chemotherapy and palliative treatment for the ascites were planned. The patient underwent follow-up for 6 months, and does not have any additional metastasis at present.

In conclusion, although breast cancer is a systemic disease that may spread all the body, peritoneal metastasis develops only in advanced stage. Concurrent isolated peritoneal metastasis of breast cancer is very rare. In the patients presenting with the complaints of abdominal pain and ascites, isolated peritoneal

metastasis of the breast cancer should be considered. It is often originated from lobular carcinoma, however, invasive ductal carcinoma should also be considered. Systemic examination should be done, as in the patient presented here, to avoid neglecting the principal pathology.

References

1. Atalay C, Yılmaz KB, Altınok M. Laryngeal Metastases In Breast Cancer. Meme Sag Der 2006; 2: 139- 140
2. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: Unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2009;[Medline]
3. Mihmanlı A, Bilgin S, Özşeker F, Baran A, Güneylioğlu D, Akkaya E. Diagnosis of Tuberculous Peritonitis. Toraks Dergisi 2003;4:21-24
4. Altıntoprak F, Müderris V, Dikicier E, Kahyaoğlu Z, Kivılcım T, Arslan Y, Akbulut G, Dilek O.N. A rare ethiology of intraabdominal mass; malignant mesothelioma. Case report. Journal of Surg Arts 2010;2:18- 21.
5. Serter M, Aktoğu S, Erer O.F, Yenisey Ç. Plevral Effüzyonların Ayırılmasında CA 125, CA 19,9 ve CA 15,3'ün kullanımı. Deü Tıp Fakültesi dergisi 2004; 2:125-132
6. Kobayashi T, Adachi S, Matsuda Y, Tominaga S. A Case of Metastatic Lobular Breast Carcinoma with Detection of the Primary Tumor after Ten Years. Breast Cancer 2007;14:333-336
7. Law WL, Chu KW. Scirrhus colonic metastasis from ductal carcinoma of the breast: report of a case. Dis Colon Rectum 2003; 46:1424-1427.
8. Deraco M, Casali P, Inglese MG, Baratti D, Pennacchioli E, Bertulli R, et al. Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. J Surg Oncol Jul 2003;3:147-153.

Correspondence

Sadullah Girgin
Tel : +90 (412) 248 80 01
E-mail : sadullahgirgin@gmail.com

PRIMARY LIPOSARCOMA OF THE BREAST

Arzu Akan¹, Yavuz Eryavuz¹, Cevher Akarsu¹, Refik Bademci¹, Filiz Filiz², Tülay Sayılğan²

¹S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, İstanbul, Türkiye

²S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, İstanbul, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 30 Eylül- 4 Ekim 2009 tarihinde X. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmak üzere kabul edilmiştir.

MEMENİN PRİMER LİPOSARKOMU

ÖZET

Malign tümörler arasında meme glandının mezenşimal dokusundan köken alan primer liposarkomlar memede nadir görülür. Erişkinlerde görülen meme liposarkomunun en fazla görüldüğü yaş 4. ve 6. dekatlar arasındır. Vakamız literatürde yayınlanan 3. dekatta görülen 3. liposarkom vakasıdır. Biz, memede liposarkom olan bu vaka ile daha önce yayınlanan literatürler ışığında nadir malign tümörler ve memenin diğer sarkom tiplerini tartıştık

Anahtar sözcükler: meme, liposarkom

ABSTRACT

Primary sarcomas of the breast are rare, malignant tumors arising from the mesenchymal tissue of the mammary gland. The peak incidence of breast liposarcoma occurs in adults between the fourth and the sixth decades. Our case is the third liposarcoma case of the breast in the literature observed in the third decade. We report a case of liposarcoma of the breast and discuss this rare malignant tumor and other types of sarcoma of the breast in the light of the previously published literature.

Key words: breast, liposarcoma

Introduction

Sarcoma of the breast constitutes less than 1% of all malignant breast tumors and liposarcoma of the breast has an incidence of 3-24 % of all the mammary sarcomas. The first information about breast sarcoma was reported by Neuman in 1862. Austin and Duprue published the largest series which included 20 breast liposarcoms in 1986. In this study, 13 cases were pure liposarcoma of the breast, and 7 cases were patients who had liposarcoma developing on a base of cystosarcoma (1). The mass in the breast appears as a hard, painless and mobile mass. They do not display specific radiological findings. Fine needle aspiration cytology is valuable in the preoperative diagnosis, but a proper examination is essential (2).

Case report

A 29-year-old female patient presented to the General Surgery clinic of our hospital in March 2009, who had a mobile mass of hard consistency in the upper inner quadrant of the right breast, growing partly irregularly in the last 3 months, of approximately 2x2.5 cm in size. Axillary and supraclavicular lymph nodes were not palpable bilaterally. The history of the patient, who had delivered three times and was currently 18 weeks pregnant, revealed that her father and brothers had neural tumors. She had no family history of breast cancer. The patient's hematological and biochemical tests were normal. Although ultrasonographical examination revealed that the mass had benign properties, suspicious findings in the fine needle aspiration biopsy supported the

decision for total excision of the mass. Since the patient was pregnant, the mass was totally excised under local anesthesia. Grossly, the resection specimen measured 2x2,5x2 cm and was unencapsulated. The cut surface of the tumor was lobulated, gelatinous, opaque and yellow in color. No hemorrhage or necrosis was seen. Microscopically, hematoxyline-eosin stained sections revealed low to moderately cellular, small mesenchymal cells with minimal nuclear pleomorphism, inconspicuous nucleoli and scanty cytoplasm in a highly myxoid ground substance. Mitotic figures were rare. A characteristic chicken-wire like capillary network was present in the background. Immunohistochemically, the tumor cells were diffusely and strongly positive for vimentin and focally positive for S-100 antibodies, which showed that the small mesenchymal cells were lipoblasts. The case was diagnosed as myxoid liposarcoma of the breast (figure 1). The patient was discharged on the first postoperative day without any complications.

Discussion

Liposarcoma is the most common soft tissue sarcoma in adults. While extremity and retroperitoneal localizations are frequent, the spermatic cord, the axilla, the vulva and the breast are rare locations (2). Primary breast sarcomas are quite a heterogeneous group and they include malignant fibrous histiocytoma, fibrosarcoma, angiosarcoma, leiomyosarcoma, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma and other sarcomas (3).

When we look at the literature, breast liposarcomas are usually seen between the ages of 45-55. Clinically, thinning of the skin and rash occurs in patients who present with a painless, palpable mass. Pectoral muscle invasion and nipple retraction are rarely seen (1). Preoperative diagnosis is important in planning the most appropriate type of treatment. Liposarcomas that do not contain specific features on radiology are usually evaluated as fibroadenoms.

Liposarcomas are classified into five types by the world health organization: myxoid, round cell, pleomorphic, well differentiated, and dedifferentiated (2). Their behavior and pattern of recurrence depend on their histological subtype (5). When encountered at a young age, it is a situation which causes difficulty in the diagnosis for both the clinician and the cytologist. Despite articles which have stated that fine needle aspiration biopsy is adequate (4), a study on 5306 patients has reported that liposarcoma can interfere with poorly differentiated carcinomas (3). Core needle biopsy has a place in liposarcom diagnosis (6,7). However, there is a known case where a patient has been wrongly diagnosed with cancer by core needle biopsy(8).

Sarcomas which act differently from other malignant tumors of the breast, spread as distant organ metastasis rather than lymphatic metastasis. When patients are diagnosed preoperatively, the possibility of distant organ metastasis must be investigated. Sarcomas, which primarily metastasize to the lungs, spread to organs like the liver, brain and bones, respectively (1).

In breast liposarcomas, surgery is the first treatment. However, due to the limited number of cases in the literature, the excision width of surgery is controversial. Clean surgical borders must be acquired during surgical excision. Because there is no lymph node metastasis in liposarcomas, axillary lymph node dissection is unnecessary. Because of local recurrence, radiotherapy is recommended after breast conservative surgery. However, there are studies that have reported that radiotherapy does not provide significant benefit on local relapse and illness-free duration of life. (1). Adjuvant chemotherapy is offered for high grade and large tumors (5).

Patients must be followed up for local recurrence and distant metastasis in the postoperative period. Factors which affect local

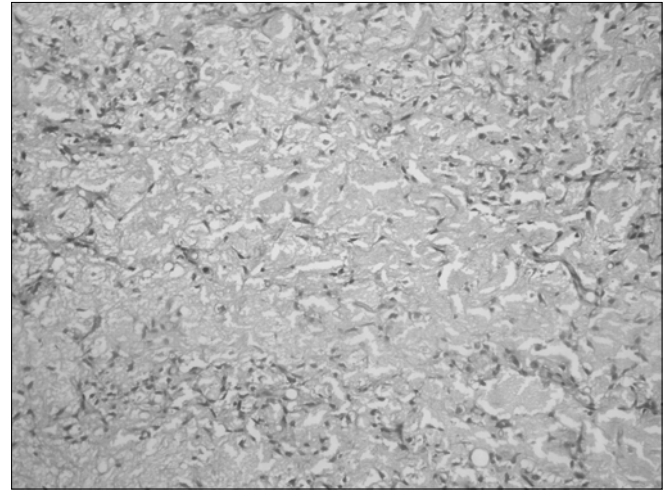


Figure 1. Pathologic view.

recurrence are positive surgical borders and pleomorphic type liposarcomas. Another factor effecting local recurrence is 1.1% if the tumor size is between 1-2 cm,; when it is between 2.1 and 5 cm, it is %1.7; if it is larger than 5 cm, it is %6.1 (1). The treatment for local relapse is surgery. The type of surgery can range from wide excision to mastectomy.

The overall survival results have not been good in patients with distended metastasis, even after additional chemotherapy. The survival rate decreases in the presence of distant metastasis. The five-year survival rate in liposarcomas of the breast is 50% (1).

In conclusion, liposarcoma of the breast is a rare condition. Fine needle aspiration biopsy can be sufficient for the diagnosis when adequate material is provided. Surgery, ranging from total excision to mastectomy is offered in the literature. Since lymphatic dissemination does not occur, lymph node dissection is unnecessary. Radiotherapy can be added to the treatment. The dimension of the tumor, histological subtype and clean surgical borders are important in the prognosis. Due to the inadequate number of cases in the literature, the choice of treatment and determination of prognosis can be difficult.

References

1. Bulak H, Guven HE, Akkucuk S, Oral S. Primer meme liposarkomu. The Journal of Breast Health 2008;4:46-48. (PMID: 207408)
2. Pant I, Kaur G, Joshi SC, Khalid IA. Myxoid liposarcoma of the breast in a 25-year-old female as a diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology: report of a rare case. Diagnostic Cytopathology 2008;36:674-677. (PMID: 18677756)
3. Akgün H, Taşdemir A, Ozturk F, Ozturk M, Otken T. Periductal stromal sarcoma of the breast. Meme Sag Derg 2008;4:178-181. (PMID: 15334638).
4. Pai RR, Singh K, Kumar S, Kini H, Sahu K, Upadhyay K. Myxoid liposarcoma of the breast-report of a rare case. Ind J Pathol Microbiol 2006;3:387-389. (PMID: 17001892)
5. Mentzel T, Pedetour F. Myxoid liposarcoma. In: Fletcher CDM, Uni KK, Mertens F, ed. World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, Lyon: IARC Press 2002; 44-45.
6. Serpell JW, Chen RY. Review of large deep lipomatous tumours. ANZ J Surg 2007;77:524-9. (PMID: 17610686)
7. Weaver J, Rao P, Goldblum JR, Joyce MJ, Turner SL, Lazar AJ, López-Terada D, Tubbs RR, Rubin BP. Can MDM2 analytical tests performed on core needle biopsy be relied upon to diagnose well-differentiated liposarcoma? Mod Pathol 2010;10:1301-6. (PMID: 20495536)
8. Uzum N, Celasin H, Ataoglu O, Kocak S. Pleomorphic liposarcoma of the breast misdiagnosed as carcinoma in a tru-cut biopsy. The Journal of Breast Health 2010;2:87-90.

Correspondence

Arzu Akan
Tel: +90 (212) 221 77 77
E-mail: akanarzu@hotmail.com

UNUSUAL PRESENTATION OF CERVICAL CARCINOMA METASTASIS TO THE BREAST: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Özlem Yetmen¹, Didem Çolpan Öksüz¹, Fuat Demirkıran², Mustafa Özgüroğlu³, Zerrin Calay⁴, Gülyüz Atkavar¹, İsmet Sahinler¹

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 8. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi'nde (2008), poster olarak (sayfa 161, P-133) sunulmuştur.

SERVİKS KANSERİNİN MEMEYE SIRADIŞI METASTAZI:OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Serviks kanserinin memeye metastazı çok nadir rastlanılır.

Vaka: 34 yaşında FIGO evre IIIB serviks kanseri olan hastanın küratif kemoradyoterapi tedavisi sonrası rezidüel tümörü mevcuttu. Bir ay sonra sol meme ve akciğerde metastazları gelişti. Memeden alınan biopsi ile serviks kanserinin metastazı olduğu tespit edildi.

Tartışma: Servikal kanserin memeye metastaz yapabileceği akıldta tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: uterin servikal kanser, metastaz, radyoterapi

ABSTRACT

Background: Metastasis to the breast from cervical carcinoma is rarely seen.

Case: A 34-year-old woman with FIGO stage III-B cervical carcinoma received potentially curative chemoradiotherapy following which, there was residual tumor. One month later, she presented with metastasis to the left breast and the lung. Biopsy of the breast confirmed metastatic cervical carcinoma.

Conclusion: It should be remembered that breast metastasis might be seen in cervical cancer.

Key words: uterine cervical cancer, breast, metastases, radiotherapy

Introduction

The breast is an unusual site for metastatic disease. The incidence at autopsy is 1,2% to 6,6% of patients with extra-mammary carcinomas (1,2) however the clinical observed rate is lower at 0,5% to 1,3% (3). Melanomas, lymphoma, lung, soft tissue sarcomas, gastrointestinal and gynaecologic tumors are the most common primary sites (3-6). Within gynaecological cancers the ovary is the most common primary site (1,5,7), whilst metastases to the breast from cervical cancer are rare. The most common site of distant metastases from cervical cancer are lung, para-aortic lymph nodes, liver and the supraclavicular lymph nodes and unusually to brain, heart, skin, thyroid, spleen can also be seen (8,9). Since 1947 there have been 29 reported cases, therefore there is limited experience of diagnosis and management. We present the case of a patient with primary cervical carcinoma who developed breast metastasis one month after potentially curative treatment and a review of the literature.

Case report

S.S, a 34-year-old patient with FIGO stage IIIB cervical carcinoma was admitted to the Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Radiation Oncology. Pelvic examination revealed a bulky mass with involvement of the right parametria and anterior distal one third vagina. Physical



Figure 1. Left breast mass.

examination was otherwise normal. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) showed a 64x48 mm solid mass in the uterus cervix. Biopsy from cervical mass revealed keratinizing squamous cell carcinoma. No metastatic disease was found by CT scan. Hematological, liver and renal function tests were within normal limits.

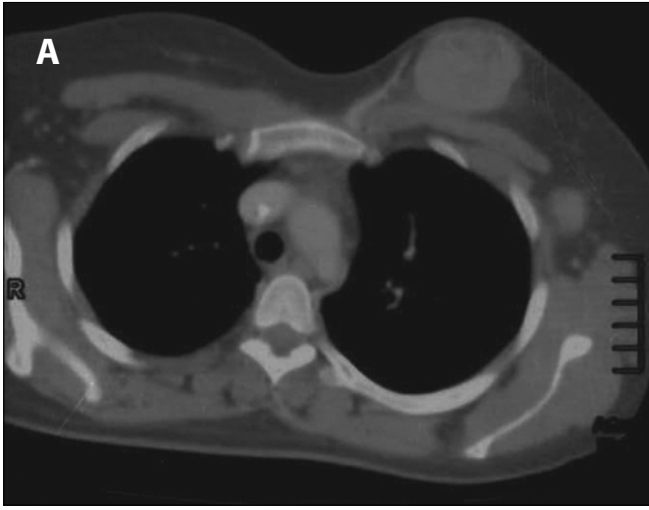
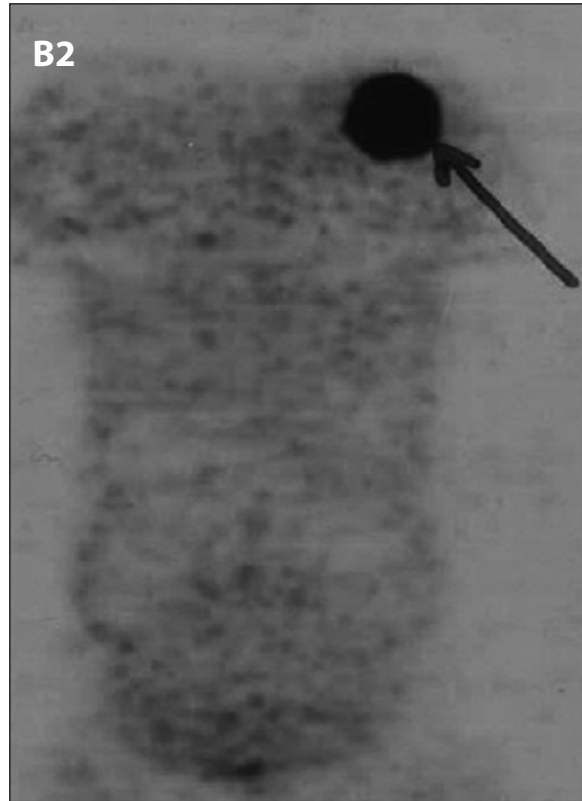
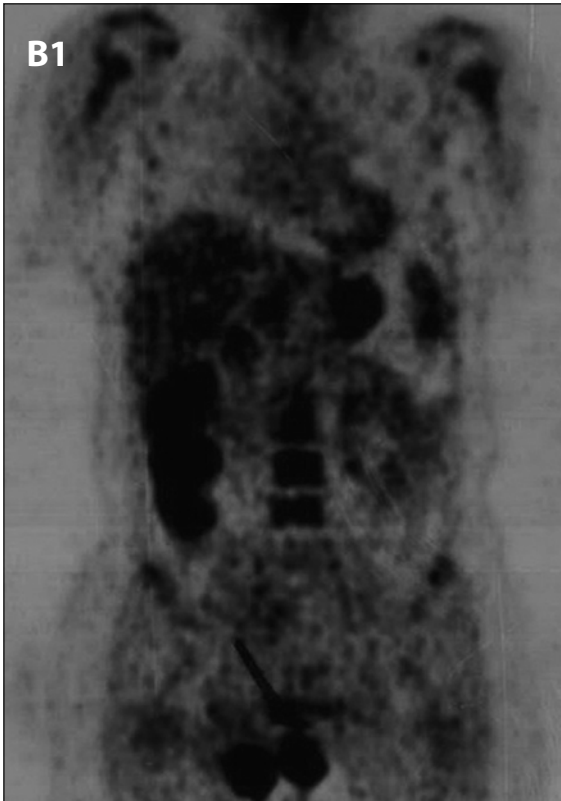


Figure 2. A. Thorax computed tomography.
B. PET-CT images of the patient.



The patient received a total radiation dose of 50.4 Gy in 28 fractions, five days per week, with 15 MV photons to the pelvis using a four-field box technique. The radiation field encompassed a volume that included the whole uterus, the primary mass, the paracervical, parametrial and uterosacral regions, as well as the external iliac, hypogastric and obturator lymph nodes. The AP/PA field extended 1.5 to 2 cm laterally to the widest bony margin of the true pelvis. The superior border of the field was the mid-point of L5, and the inferior border included a 2 cm margin from the lowest extension of the primary tumor. The anterior border of the lateral fields was the anterior one third of symphysis pubis,

and the posterior border was the S2-S3 interface based on the extent of the primary tumor. This was followed by a boost to the primary of 5.4Gy using anterior posterior fields. During external beam radiotherapy concomitant cisplatin (40mg/m² weekly) was administered. One week after external irradiation, high dose rate intracavitary brachytherapy to a dose of 27.5Gy to point A was delivered with Fletcher-Suit applicators.

One month after this treatment, she presented to us with a painless mass in her left breast. Pelvic examination revealed a residual tumor mass in the cervix. On breast examination there was a

Table 1. Characteristics of patients with metastatic breast tumor from cervical cancer.

Reference	n	Histopathology	FIGO stage	Localization of breast metastases	Treatment	Survival*
De Alvarez 1947 (21)	1	SCC	NS	Autopsy	NS	Dod
Speert and Greeley 1948 (8)	1	SCC	NS	L	CT	3 month
Badib 1968 (4)	4	NS	NS	Autopsy	3 RT 1 SR	4 Dod
Hadju and Urban 1972 (3)	3	SCC	NS	1 R 2 L	NS	2 Dod 1 alive
McCrea 1983 (15)	2	1 Adeno Ca 1 SCC	I II	NS	NS	Dod
Nayar 1987 (18)	1	Small cell anaplastic	IVB	Bilateral	NS	1.5 mo.
Ward 1989(19)	1	Adeno Ca	II	R. Inflammatory lesion	RT	NS
Singh 1990(22)	1	SCC	II	R	SR+RT	LFU
Kelly 1991 (23)	1	Adenosquamous	I	NS	RT	Dod
Schumacher 1992 (24)	2	NS	III II	NS	NS	NS
Yountan 1992 (12)	1	SCC	II	NS	RT	NS
Van Ooijen 1993 (25)	2	1 Adeno Ca. 1 SCC	II III	L R	CT CT	18 mo. 4 mo.
Kumar 1994 (13)	1	SCC	II	NS	CT+RT	20 mo.
Kelkar 1997 (14)	1	Adenosquamous	I	L	RT	NS
Gupta 1997 (5)	1	NS	III	Bilateral	-	LFU
Moore 1998 (7)	1	SCC	III	R	NS	NS
Muttarak 1998 (20)	1	SCC	NS	Bilateral	NS	NS
Kumar 1999 (16)	1	SCC	III	R	CT	3 mo.
Wurdinger 2000 (17)	1	Neuroendocrine small cell ca.	IVB	R	CT	1 mo.
Bardetella 2003 (11)	1	SCC	NS	NS	NS	NS
Fulcinitti 2008 (26)	1	Serous carcinoma	III	R	CT	NS
Present study 2008	1	SCC	III	L	CT	3 mo.

Dod: Died of disease, **NS:** Not stated, **SCC:** Squamous Cell Carcinoma, **RT:** Radiotherapy, **CT:** Chemotherapy, **SR:** Surgery, **L:** Left, **R:** Right, **n:** number of patients, **mo:** month, ***:** survival survival after breast metastases

5x5 cm mobile mass, firm to hard consistency with no evidence of skin tethering or nipple retraction in the left breast. She had no pain and tenderness in her left breast. An approximately 2 cm left axillary lymph node was also found. The right breast was normal (Figure 1). Fine needle aspiration of the breast mass revealed squamous cell carcinoma with the same morphological features of the primary cervical cancer.

The patient had a chest computed tomography which showed a 50x55 mm mass in left breast, a 2 cm lymph node in the left axillary region and metastatic nodules in the lung. PET-CT (Positron emission tomography - computed tomography) confirmed these findings but in addition a vaginal mass, bilateral inguinal lymph nodes and metastases to the right ischium (Figure 2a-b). She received three cycles of palliative chemotherapy (paclitaxel 285 mg/

m² and cisplatin 120 mg/m²). However, she died of disease after 3 courses of chemotherapy.

Discussion

Invasive cervical cancer is one of the most common malignancies in women (10). The incidence of, and the mortality from cervical cancer have steadily declined over the past five decades, because of the successful implementation of screening programs (9). The disease spreads to adjacent structures such as pelvic and paraortic nodes by lymphatic dissemination and to distant organs by haematogenous spread (9). The most common distant metastatic sites are liver lung and bone and rarer sites include brain, heart, skin, eyes, thyroid and spleen (4,9). Distant metastasis from cervix cancer to the breast are extremely rare. Frequencies of metastasis to the breast have been reported in 0.5-6.6% in clinical

and autopsy studies (1-3,6). The most common primary sites of metastasis to breast are malignant melanoma, lymphoma, lung cancer, soft tissue sarcoma, ovarian carcinoma and gastrointestinal tumors (3-6).

Metastases to the breast usually present as a palpable, mobile mass in the breast (6,11). Although pain, tenderness and/or discharge are usually absent in patients with metastases to breast, Hajdu et al reported that more than half of patients complained of pain and discomfort (2,3,11). Metastases in the breast are usually located in the upper outer quadrant of the left breast. They are often superficial and sharply demarcated, similar to primary breast carcinomas (2,3,6). Although axillary lymph node involvement has been frequently reported, nipple retraction, peau d'orange, and fixation to the chest wall are rarely seen (2,3,6,12-14). Metastases are rarely multiple, bilateral or diffuse. Bohman et al. showed that the left breast was more commonly affected (3,6,15). Most studies reported breast metastasis with widespread synchronous metastases (4,11).

It is difficult to distinguish metastatic disease from primary breast tumor and benign lesions such as cysts or fibroadenomas, especially in patients with extramammary primary tumors (16). On the mammography, metastases to the breast have non-specific features, typically well circumscribed margins without evidence of micro calcification or spiculations, features that would be more unusual in a primary breast cancer (6,11,13,14). Ultrasonography might be helpful in diagnosis (12). MRI findings are highly accurate in diagnosis of breast cancer especially in young patients with dense breast parenchyma. In the MRI mammography, primary breast malignancies have spiculated margins, low signal intensity on pre-contrast T1 and heterogeneous low signal intensity on T2-weighted images. After contrast administration, both the majority of invasive carcinomas and metastatic tumors show a rapid initial increase in signal intensity within the first 3 minute (17). There is no definitive enhancement criteria to differentiate metastasis from a primary breast carcinoma however, metastasis are generally seen as well-circumscribed round masses (14,17). We did not perform mammography and MRI of the breast as we already had histopathological confirmation.

There is a known increased incidence of breast cancer in women with previous gynaecological malignancy. It is important to exclude synchronous and metachronous neoplasms involving the breast in patients with known neoplasia because clinical management and expected outcomes are different (11).

Speert et al. reported one case of cervical carcinoma metastasizing to the breast in 1948 and could find only four other such cases in the literature (8). We found twenty-nine reports of patients with metastatic breast tumor from cervical cancer in the literature (Table 1). Generally, the metastatic spread to the breast occurs within 2 years of diagnosis (8,16-20). Kelkar et al. reported one case where the patient presented with breast metastasis (14). Yountan was presented a case where metastatic spread to the breast was observed after 9 years (12). Review of the reported cases shows that most presented with a palpable mass (Table 1). Bilateral breast metastasis were reported in 3 patients presentation with an inflammatory breast mass was reported in one patient (5,18,20). Of the twenty-nine reported cases, 9 patients had locally advanced and 10 had early cervix cancer at presentation (Table 1). Most of the patients were known to have widespread disease prior to metastasis to the breast and had a poor prognosis (4,7,8,16-18,19,21,22). The most common sites of synchronous metastases were the lung, bone, liver. Despite further treatment, mainly in the form of chemotherapy, most of the patients had a rapidly fulminating course and died within 1 year of presentation of breast metastasis (8,16-18). Comparable with the literature, our patient presented with palpable mass in the left breast and an axilla lymph node involvement and she had synchronous bone and lung metastases. She died of disease after 3 months.

In conclusion, metastatic spread to the breast from primary cervical cancer is very rare. Studies suggest that breast metastasis from cervical cancer are generally associated with widespread disease and have a poor prognosis. There is limited information about treatment of these patients. As clinical history and radiological presentation of breast metastases are not distinctive, the possibility of primary breast carcinoma should be kept in mind and the histological confirmation is needed.

References

1. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950; 3:74-85. (PMID:15405683)
2. Toombs BD, Kalisher L. Metastatic disease to the breast: clinical, pathologic, and radiologic features. *AJR* 1977; 129:673-676. (PMID:409241)
3. Hadju SI, Ubran JA: Cancers metastatic to breast. *Cancer* 1972; 29:1691-1696. (PMID: 4337956)
4. Badib AO, Kurohara SS, Webster JH, Pickren JW: Metastasis to organs in carcinoma of the uterine cervix. Influence of treatment on incidence and distribution. *Cancer* 1968; 21:434-439. (PMID:5637951)
5. Gupta S, Gupta MK, Gupta R, Mishra RS: Breast metastasis of cervical carcinoma diagnosed by fine needle aspiration cytology. A case report. *Acta Cytol* 1998; 42:959-962. (PMID:9684585)
6. Bohman L, Bassett L, Gold RH, Voet R: Breast metastases from extramammary malignancies. *Radiology* 1982; 144:309-312. (PMID:7089284)
7. Moore DH, Wilson DK, Hurteau JA, Look KY, Stehman FB, Sutton GP: Gynecologic cancers metastatic to the breast. *J Am Coll Surg* 1998; 187:178-181. (PMID:9704965)
8. Speert H, Greeley AV: Cervical cancer metastasis to breast. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 55:894-896. (PMID:18914257)

9. Perez CA, Kavanagh BD: Uterine cervix. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW; eds. Principles and practice of Radiation Oncology. 5th ed, 1532-1609, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004.
10. Parkin DM, Pisani P, Ferley J: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49:33-64. (PMID:10200776)
11. Bartella L, Kaye J, Perry NM, Malhotra A, Evans D, Ryan D, Wells C, Vinnicombe SJ: Metastases to the breast revisited: Radiological-histopathological correlation. Clin Radiol 2003; 58:523-531. (PMID:12834635)
12. Younathan CM, Steinbach BG, DeBose CD: Metastatic cervical carcinoma to the breast. Gynecol Oncol 1992; 45:211-213. (PMID:1592290)
13. Kumar L, Tanwar RK, Karak PK, Shukla NK: Breast metastatic from primary cervical cancer. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1994; 20:345-348. (PMID:7832664)
14. Kelkar PS, Helbich TH, Becherer A, Rudas M, Lehner R, Mostbeck GH: Solitary breast metastasis as the first sign of a squamous cell carcinoma of the cervix: Imaging findings. Eur J Radiol 1997; 24:159-162. (PMID:9097059)
15. McCrea ES, Johnston C, Haney PJ: Metastasis to breast. Am J Roentgenol 1983; 141:685-690. (PMID:6604418)
16. Kumar L, Pokharel H, Daver R, Thulkar S: Cervical cancer metastatic to the breast: A case report and review of the literature. Clinical Oncology 1999; 11:414-416. (PMID:10663334)
17. Wurdinger S, Schütz K, Fuchs D, Kaiser WA: Two cases of metastases to the breast on MR mammography. Eur Radiol 2001; 11:802-806. (PMID:11372611)
18. Nayar M, Chandra M, Aggarwal R, Chander S: Carcinoma cervix presenting as a primary breast malignancy. Ind J Pathol Microbiol 1987; 3:283-286. (PMID:2835316)
19. Ward R, Conner G, Delprado W, Dalley D: Metastatic adenocarcinoma of the cervix presenting as an inflammatory breast lesion. Gynecol Oncol 1989; 35:399-405. (PMID:2599477)
20. Muttarak M, Nimmonrat A, Chaiwun B: Metastatic carcinoma to the male and female breast. Australas Radiol 1998; 42:16-19. (PMID:9509597)
21. DeAlvarez RR: The causes of death in cancer of cervix uteri. Am J Obstet Gynecol 1947; 54:91-96. (PMID:20249885)
22. Singh K, Chander S, Rath GK, Singh MK: Carcinoma of the uterine cervix metastatic to breast. Report of a case. Ind J Med Sci 1990; 44:5-7. (PMID:2347616)
23. Kelley JL3rd, Shakir AK, Williams SL, Christopherson WA: Cervical cancer metastatic to the breast: a rare presentation of tumor dissemination. Gynecol Oncol 1991; 43:291-294. (PMID:1752502)
24. Schumacher A, Rohde E: A rare site of distant metastases of progressive cervix cancer. Zentralbl Gynakol 1992; 114:30-32. (PMID:1585743)
25. Van Ooijen, Slot Annerie, Henzen-Logmans SC, Wiggers T: Cervical cancer metastasizing to the breast: Report of two cases. Eur J Surg 1993; 159:125-126. (PMID:8098627)
26. Fulcinitti F, Losito S, Botti G, Di Mattia D, La Mura A, Pisano C, Pignata S: Metastases to the breast: role of fine needle cytology samples. Our experience with nine cases in 2 years. Annals of Oncology 2008; 19:682-687. (PMID:18048381)

Correspondence

Özlem Yetmen

Tel : +90 (372) 2610232

E-mail : dryetmen@gmail.com