

“WEB OF SCIENCE” İSTANBUL ÇALIŞTAYINDAN NOTLAR NOTES FROM “WEB OF SCIENCE” ISTANBUL MEETING

Gürsel Soybir

Meme Sağılığı Dergisi Editör Yardımcısı

Web of Science kuruluşunun önemi, dünyada geldiği nokta, dergi seçiminde dikkat ettikleri noktalar, dergiyi geliştirmek üzere önerilen stratejiler, ve başvuru esaslarını kapsayan bir çalıştay İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü’nün önderliğinde 7 Haziran 2012 tarihinde İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Doktora Salonu’nda gerçekleştirilmiştir. Çalıştaya fen ve sosyal bilimler alanından 50 kadar derginin temsilcileri katılmıştır. Çalıştay sırasında mevcut durumun sunumunu Web of Science Türkiye Temsilcisi Mikro Bilgi A.Ş. direktörü Metin Tunç yapmıştır. Çalıştaya aynı zamanda Thomson Reuters temsilcisi Jim Testa da katılmış ve soruları yanıtlamıştır.

Çalıştay sırasında tartışılan konular, açıklamalar ve öneriler aşağıda özetlenmiştir.

Thomson Reuters, abonelerinin bilimsel bilgiye ulaşma ihtiyaçlarını karşılamak üzere dünyanın en önemli ve itibarlı dergilerine yönelik geniş bir kapsam sağlamaktadır. Bugün dünyada 91 ülkeden 5000 kurum, 20 milyon kullanıcısı vardır. Web of Science günümüzde tüm bilim alanlarından toplam 12.000 dergiyi kapsamına almış durumdadır. Türkiye’den tüm bilimlerden toplam 75 dergi yer almaktadır.

Çalıştayda Türkiye’nin makale ve dergiler açısından indeksteki yeri ve son zamanlarda yaptığı nicel atılımlar vurgulanmış ve nitel atılma dönüşümü için iyi dileklerde bulunulmuştur.

Web of Science kapsamındaki 12.000 derginin %40’ı %80 yayına sahip olup, bu yayınlar atıf yapılan makalelerin %92’sini oluşturmaktadır. Bu yüzden Thomson Reuters dergileri çok dikkatli bir şekilde ve özenle seçmektedir. Ancak bu seçilen çekirdek dergiler statik değildir. Temel bileşimi, bilimsel konuların evrimiyle birlikte sürekli olarak değişmektedir. Her yıl 2000 kadar yeni başvuru olmakta, bunların %10 kadarı veri tabanı kapsamına alınmaktadır. Aşırı başvurudan dolayı, veri tabanına alınmayan dergiye, bir dahaki başvuru için önce 2, sonra 5, sonra 8 yıl bekleme şartı getiri-

lir. Bu yüzden mümkün olduğu kadar iyi hazırlık yaparak Thomson Reuters’e başvurmak gerekir.

Diğer yandan veri tabanına dahil edilen dergiler sürekli olarak incelenmektedirler. Dergilerin kapsama alınmasıyla ilgili değerlendirmede, nitel değerlendirmelerden nicel değerlendirmelere birçok faktör hesaba katılmaktadır. Derginin temel yayınlama standartları, editöryal içeriği, yazarlarının uluslararası çeşitliliği ve dergiyle ilgili olarak yapılan atıflar göz önünde bulundurulmaktadır.

Veri tabanına alınacak dergilerin değerlendirmesinde aranan standartlar şu şekildedir.

Zamanında Yayınlanma: Değerlendirme işlemi açısından temel bir kriterdir. Derginin periyodunda yayınlanması geniş bir yazı rezervinin mevcut olduğunu gösterir. Bu parametreyi ölçmek için her biri yayımlandığı anda olmak üzere birbirini takip eden üç sayı ardına incelemeye alınır. Bir e-dergide, makaleler toplanıp bir yayın yapılmak yerine, makaleler tek tek yayınlanıyorsa, o zaman birkaç aylık bir periyot için makalelerin sürekliliği değerlendirilir.

Yayıncılık Konvansiyonlarına Uygunluk: Dergide çıkan makalelerin uluslararası editöryal kurallara uyup uymadığını ve özellikle makaleyi tam anlatabilen başlık, özet, tüm yazarların adres bilgileri, kaynaklarda eksiksiz bibliyografik bilgi, kaynaklarda doğru yazılmış dergi adı ve tam makale başlığı olmasına dikkat edilir.

Hakemlilik: Dergide sunulan araştırmaların kalitesi ve referans bütünlüğünün temel bir göstergesidir.

Dergi Dili: Evrensel bilim dilinin İngilizce olması sebebiyle, tüm içeriği İngilizce veya en azından bibliyografik bilgileri İngilizce olarak yayınlanan dergiler tercih edilmektedir. Web of Science kapsamında, sadece bibliyografik bilgileri İngilizce olan dergiler de bulunmaktadır. Ancak zaman ilerledikçe, uluslararası araştırma toplulukları açısından en önemli dergilerin tüm içeriklerini İngilizce

yayınlayacakları açık bir şekilde görölmektedir. Bu özellikle fen bilimleri için geçerlidir.

ISSN (International Standard Serial Number): Basılı dergiler p-ISSN, elektronik dergiler e-ISSN ile başvuru yaparlar.

Editöryal İçerik: Derginin kendi alanında mevcut veri tabanına yaptığı katkı, bu alanda içeriğı tamamlaması, yeni bir alan ya da konuya odaklanması, benzer editöryal içeriğı sahip diğer dergilerden farkı değerlendirilir.

Uluslararası Çeşitlilik: Derginin bölgesel okuyuculardan ziyade, uluslararası okuyuculara hitap etmesine ayrıca editörler, editör danışma kurulu üyeleri, hakemler ve yazarların uluslararası araştırma topluluğunu temsil etmesine dikkat edilir.

Atıf Analizi: Derginin yayın kurulunda yer alanların ve de dergide yer alan yazarların önceki çalışmaları ve aldığı atıflara bakılır. Ayrıca derginin tümünün yıllık aldığı atıf yani impakt faktörü değerlendirilir.

Dergiyi geliştirmek üzere öneriler

- Editör kuruluna uluslararası alanda yüksek etkinliğı olan, atıfları yüksek olan araştırmacıların dahil edilmesi.
- Dergiye etki potansiyeli yüksek, atıf şansı fazla olan makalelerin gelmesinin sağlanması. Makale seçiminde oldukça dikkatli olunması ve seçici davranılması.
- Editörler, danışma kurulu, hakemler ve yazarlarla daha fazla uluslararası işbirliğı yapılması.
- Yazarlara çok daha iyi, kaliteli ve vakit kazandırıcı hizmet sunulması. Makalenin başvurusu ile yayını arasındaki sürenin oldukça kısa tutulması.
- Derginin medya profilinin arttırılması. Olabildiğince diğer küçük alan indekslerinde yer alınması.

TIP ARAŞTIRMALARINDA ANKET UYGULANMASI VE ETİK

Nesrin Çobanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Etiği ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Ankara

Tıbbi bilimsel araştırmalar, öteki bilimsel araştırma ve yayın etiği kurallarına uygun olmasının yanı sıra, tıbbın öznesi ve nesnesi insan olan uygulamalı bilimsel bir etkinlik olması nedeniyle, insan onurunun ve araştırma kapsamındaki hasta ya da sağlıklı insan ve hayvanların gönencinin korunması sorumluluğu ile ilgili olarak, oldukça rafineleşmiş etik kurallara uygun yürütülme zorundadır. Bu durum, sosyal bilimlerin araştırma yöntemlerinin (anket, odak grup vb) tıp alanında uygulanması sırasında da geçerlidir.

Anket tekniği önemli bir araştırma yöntemidir ve e-anketler gelişen istatistik ve bilgisayar programları ile veri toplamayı ve bunların analizini çok kolaylaştırmaktadır. Tıp alanında anket tekniği ile yapılan araştırmaların, araştırmanın bilimsel olarak düzgün ve doğru planlanması, yürütülmesi ve yayınlanması süreçlerinin etik boyutlarının kendine özgü yönleriyle tartışılması ve etik kurullar tarafından onaylanması son derece önemlidir. Ancak, doğrudan insan, hasta bireyler ya da sağlıklı gönüllüler ile ilgili olmayıp, mesleğe yönelik genel yaklaşımı belirleyen, durum tespiti yapan, sadece bilgi güncellemesi, kliniklerin tedavi potansiyelini araştırmak, teknik donanımın saptanması gibi gerekçelerle yapılan anketlerin etik kurula girmesi gerekli değildir.

Tıbbi bilimsel araştırmalar, hem bilimsel hem etiksel açıdan çok daha hassas, ayrıntılı, çok yönlü etkileri düşünülerek tasarlanmalıdır. Araştırmanın her aşamasında bilimsel sorgulamalar, insan hakları ve onurunu koruyacak, gelecek kuşaklar açısından canlıların yaşama hakkında kalıcı zararlar oluşturmayacak biçimde tasarlanmalı ve uygulanmalıdır. Bu nedenle geleneksel ve evrensel

nitelikte hekimlik meslek etiği ilkeleri merkezde olmak üzere tıbbi araştırma etik ilkelerinin, gelişen teknolojiyle orantılı olarak evrildiğini, geliştiğini görüyoruz. Dünya’da ve Türkiye’de etik kurulların özellikle tıp etiği ya da daha kapsayıcı bir terimle biyoetik alandaki çalışmalarla ilgili etik denetim amacıyla kurulduğu ve geliştiğini görüyoruz. Etik kurulların ve etik denetimin tıbbi araştırmalarda daha etkin olmasının nedeni daha sık etik kural ihlali yaşanması değil, etik ikilemlerin olumsuz sonuçlanması durumunda, en değerli varlık olarak algılanan insanlar üzerinde doğrudan olumsuz etkilerin yaratacağı tehlikelerin yaşanmadan engellenmesidir.

Yeni bilimsel teknolojik gelişmelerin insan (canlılar) üzerinde uygulanmasının yarattığı yeni değer sorunları, bilimsel etiğin önemli bir boyutudur. Öncelikle konunun etik boyutuyla ilgili farkındalık ve sorun yaşanmasını engelleyecek etik standartları oluşturmak, araştırma etik kurullarının ve yayın aşamasında editörlerle birlikte hakemlerin sorumluluğundadır.

E-SURVEY IN MEDICAL RESEARCHES AND ETHICS

Medical ethics is a system of moral principles that apply values and judgments to the practice of medicine. Any original academic research involving human subjects must be approved by an Institutional Review Board (Ethics Committee) including online surveys, but a research that does not include human or volunteers, and involves the medical professionals to review their general approach to diagnosis and treatment or asking questions about their facilities’ capacities, technical questions, knowledge on medical issues, etc are not bound by the same guidelines and doesn’t need an ethical committee approval.

MEME KANSERİNDE TARAMA VE TANI (İSTANBUL MEME KANSERİ KONSENSUS KONFERANSI 2010)

Semih Baskan², Kemal Atahan¹, Erkin Arıbal³, Nilüfer Özyayın⁴, Pınar Balcı⁵, Ekrem Yavuz⁶

¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağılığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 2010 İstanbul Meme Konsensus Konferansı 2. Grup Tarama- Tanı Raporu

SCREENING AND DIAGNOSIS IN BREAST CANCER (ISTANBUL BREAST CANCER CONSENSUS CONFERENCE 2010)

ABSTRACT

The effectiveness of screening has been proven as secondary preventive approach from breast cancer.

One of the effective screening ways is clinical breast examination (CBE) and it must be performed for early detection of breast cancer. CBE should only be performed annually by specially trained health professionals to every woman who comes into any health unit for any reason. It must be performed through the trinity of clinical history, inspection and palpation, on seated and lying position, by using the finger pads of the three middle fingers with vertical strip pattern.

For healthy woman, only mammographic (MMG) screening is enough for imaging screening approach. MMG should be performed on two positions, namely "craniocaudal and mediolateral oblique". MMG screening for healthy woman should start at 40 years of age, and should be continued until 70 years of age. Breast ultrasonography and breast magnetic resonance imaging (MRI) is not recommended for routine screening on healthy women.

The endications of MRI usage for "diagnostic" approach are limited and defined detailed in which condition should be used. The Positron emission tomography - computed tomography (PET-CT) is not an alternative way of screening of far metastatic tumors against the classic screenings.

The standards of technic and reports of all ways of usage of breast imaging must be defined nationally and implement the related accreditation programmes.

The needle biopsies should be preferred for pathological diagnosis on women suspected to have breast cancer clinically and/or radiologically.

Key words: Breast cancer, clinical breast examination, mammography, breast ultrasound, breast MRI, needle biopsy

ÖZET

Meme kanserinden sekonder korunma yaklaşımı olan taramaların etkinliği kanıtlanmıştır. Meme kanserinin erken tanısı için klinik meme muayenesi (KMM) yapılmalıdır. KMM, eğitimli sağık personeli tarafından, herhangi bir nedenle sağık kurumlarına başvuran her kadına, yılda bir kez yapılmalıdır. Klinik öykü, inspeksiyon ve palpasyon üçlüsü ile, oturur ve yatar pozisyonda, vertikal tarzda, üç parmak ucunun küçük dairesel hareketleriyle ve üç farklı düzeyde palpasyon ile uygulanır.

Sağılıklı kadında tarama için görüntüleme yaklaşımlarından mamografi (MMG) tek başına yeterlidir. MMG iki pozisyonda 'kraniokaudal ve mediolateral oblik' gerçekleştirilmelidir. Sağılıklı kadında tarama MMG 40 yaşında başlamalı, en erken 70 yaşına kadar devam ettirilmelidir. Ultrasonografi (US) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG), sağılıklı, riski olmayan kadında, tarama için rutin önerilmez.

Tanı amaçlı MR'nın kullanım endikasyonları sınırlıdır ve ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Uzak metastaz taramasında, tek başına Pozitron Emisyon Tomografi ve Bilgisayarlı

Tomografi (PET-BT), klasik taramalara alternatif olamaz.

Meme görüntülemesi için kullanılan yöntemlerde teknik ve raporlamada ulusal standartların belirlenmesi ve akreditasyon programlarının yürürlüğe girmesi gereklidir.

Klinik/radyolojik olarak meme kanseri şüphesi olan kadınlarda tanı için iğne biopsileri tercih edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, klinik meme muayenesi, mamografi, meme ultrasonografi, meme MRG, iğne biyopsi

Meme kanseri taramaları, meme kanserinden korunma için yapılır. Kanserden korunmanın üç farklı düzeyi vardır (1). I) Primer korunma, II) Sekonder korunma ve III) Tersiyer korunma.

I) **Primer korunma;** Bireylerin hasta olmamaları için risk faktörlerine maruziyetlerinin önlenmesi veya onların risk faktörlerine dirençlerinin artırılmasıdır (aşılama, kemoprevensiyon gibi). Bireyler bu korunma düzeyinde tamamen sağıklıdır, henüz hastalığa

ilişkin geri dönüşümsüz gen mutasyonları v.b. biyolojik olaylar başlamamıştır. Meme kanseri için günümüzde etkisi kanıtlanmış ve genel kabul gören bir primer korunma yaklaşımından söz edilememektedir. Çünkü hem meme kanserine doğrudan etkili risk faktörleri, henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır, hem de aşı v.b. bir başka yaklaşım henüz mevcut değildir.

II) **Sekonder korunma**; Bireylerin, risk faktörlerine maruz kaldıktan sonra, vücutlarında biyolojik olarak hastalığın başladığı ancak henüz klinik olarak semptomların ortaya çıkmadığı dönemde, hastalığın erken tanı ve tedavisi yaklaşımıdır. Bu aşamada, erken tanı için **"tarama"** etkinlikleri çok önemlidir. Bireyler henüz klinik olarak yakınmaları ve herhangi bir semptomları olmadığından kendilerini sağlıklı olarak algılamaktadır. Ancak "uygun tarama" muayene ve testleri ile "preklinik lezyon ve bulgular"ın saptanması mümkündür.

III) **Tersiyer korunma**. Hastalığın klinik bulgu verdiği dönem için uygundur. Hastalıklı bireylerin, uygun tedavi ve iyileştirme yaklaşımları ile hastalığın olumsuz sonuçlarından korunmasıdır. Bu aşamada, hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasından sonra, bireylerin yaşam sürelerinin uzatılması ve/veya yaşam kalitelerinin artırılması hedeflenmektedir.

Tarama / tanı

"Tarama" hastalıkların kontrolü amacıyla **asemptomatik** kişilerin muayene edilmesi ve incelenmesidir (1-4). Taramanın amacı "tanı" koymak değil, görünüşte sağlıklı olan kişilerde, henüz klinik belirtilerin görülmediği dönemde, daha ileri yöntemler ile doğrulanmak üzere, (varsa) pozitif bir bulgunun erken dönemde ortaya çıkarılmasıdır. Semptom verenlerin kendilerinin başvurmalarını beklemek yerine, taramalar ile semptomsuz dönemde iken hastaları yakalamak, gerek kişi gerek de toplum açısından çok önemlidir. Taramalarla erken dönemde yakalanan hastaların hızla, deneyimli merkezlerdeki uygun tedavilere ulaşmaları sağlanabilmektedir.

Hastalık açısından riskli olan kişi ya da grupların tamamının (örneğin meme kanseri için hastalığın sık görüldüğü yaş gruplarındaki kadınların), bir program dahilinde, ilgilenilen hastalığın erken tanı ve tedavisi amacıyla muayene edilmesi ve incelenmesine **"toplum taraması"**, taranan hastalık için olası yüksek riskli durumlarda (örneğin aile öyküsü veya bilinen diğer risk faktörlerinin varlığında) rutin tıbbi danışmanlık kapsamında taranmasına ise **"fırsatçı tarama"** denilmektedir. Toplum taramalarında vakalar **"aktif"** olarak araştırılarak bulunur. Fırsatçı tarama ise bir program dâhilinde olmayan **"pasif"** bir uygulamadır. Fırsatçı taramada (5), taranan kadınların önemli bir kısmı risk grubunda olmayabilir veya yüksek risk grubunda olan kadınlar taranamamış olabilir. Tarama aralıkları düzenli olmayabilir.

"Tarama prensipleri" bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardan korunma için bir araç olarak ilk kez 1968'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmıştır (6). Ardından geliştirilerek 1994'de Avrupa Konseyi'nde yayınlanmıştır (7). Taramalarda kullanılacak

muayene/testler, taranacak kişiler tarafından kabul edilebilir, pratik, non-invaziv ve güvenli olmalıdır. Tarama muayene/testlerinin, hem duyarlılık hem de seçicilik düzeylerinin yüksek olması arzu edilir. Ancak bu koşul her durumda sağlanamayabilir ve kimi durumlarda duyarlılık, kimi durumlarda seçicilik konusunda tolerans gösterilebilir. Taramalarda kullanılacak muayene/testlerin 'kesin tanı' koydurucu olması beklenmez. Taramalarda "olası-şüpheli" vakalara ulaşmak hedeflenir. Tarama muayene/testleri ile ayrılan "olası-şüpheli" vakaların, daha ileri muayene ve tetkiklerle "doğrulanması" yapılır.

Meme kanseri için yapılacak olan **sistemik taramalarla**, henüz asemptomatik safhada iken, hastaları erken evrede yakalayıp, etkili tanı koyma yolları ve en iyi tedavilerle, mevcut meme kanseri mortalite hızlarını düşürmek ve toplumdaki hastalığın sıklığını azaltmak mümkündür. **Meme kanseri tarama programlarının primer amacı, erken tanı ile meme kanseri mortalitesini azaltmaktır.** Kalitesi yüksek bir tarama programı, eğer taramada saptanan kadınların tedavisi de aynı oranda kaliteli ise, uzun süreli bir mortalite azalmasına yol açabilecektir. Meme kanseri mortalitesindeki azalma için ön şart, klinik olarak tanı konulan kanserler ile taramada saptanan kanserler karşılaştırıldığında, daha olumlu evre dağılımı olmasıdır.

Bir kanser tarama programı **multidisipliner** bir yapıda sürdürülmelidir (8). Tarama sürecinde, asemptomatik kişilerin tarama nedeni ile sağlık durumlarını olumsuz etkilemeksizin, hastalığın morbidite ve mortalitesinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bunun başa- rılabilmesi için **"iyi eğitilmiş, güncel bilgiye sahip, özel muayene ve testlerin uygulanmasında ve yorumlanmasında deneyimli"** sağlık personeli gereklidir. Bir tarama programının etkisi, bireysel kalitelerin birleşimidir.

Taramanın etkisinin değerlendirilmesinde; anahtar bileşen interval kanserlerin araştırılmasıdır. Bu, topluma dayalı bir kanser kayıt sistemi ile yakın ilişkiyi gerektirir; hedef nüfustaki her bir bireye ait bilgiler, tarama muayene ve testlerinin sonuçları, tanı ve tedavi ile ilgili en son sonuçlara ilişkin tam ve kesin kayıtların olması gereklidir. Bir kanser tarama programının başarısı sadece programın çıktılarıyla ve bunların halk sağlığına etkileri ile değil, aynı zamanda programın organizasyonu, uygulamaya konulması, yürütülmesi ve kabul edilebilirliği ile de değerlendirilir.

Meme kanseri taramalarında farklı toplumlarda, farklı zaman dilimlerinde farklı muayene ve testler kullanılmıştır. Meme kanseri taramasında "kendi kendine meme muayenesinin mortalite üzeri- ne etkisi St. Petersburg (9) ve Shangai (10) araştırmaları ile araştırılmış ve mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir.

I. Klinik meme muayenesi (KMM) ile tarama

Klinik meme muayenesi (KMM) bir doktor veya hemşire, ebe tarafından memelerin muayenesidir. Meme kanserinden ölmek riskini azaltmak amacıyla, erken evrede meme kanserine tanı koyabil- mek amacıyla bir tarama yöntemi olarak geliştirilmiştir.

Klinik meme muayenesi, mamografiye alternatif bir tarama yöntemi ve/veya mamografiye eklenecek bir tarama yöntemi olabilir. Bu taramalarla yavaş büyüyen tümörler ve invaziv kanser olarak gelişmeyecek tümörler daha az sıklıkla saptanabileceğinden, mamografik taramalardan daha az zarara neden olabilir. Bu yöntemin bir diğer avantajı, bu yöntemlerin herhangi bir teknik donanım gerektirmemesi, pratisyen hekim veya hemşireler/ebeler tarafından uygulanabilmesidir (11).

A. Meme kanserinin erken tanısına klinik meme muayenesinin katkısı

KMM, palpe edilebilen meme kanserlerini, tedavinin daha etkili olduğu ve tedavi seçeneklerinin ileri evre kanserlerine göre daha fazla olduğu erken evrelerde saptayabilmeyi amaçlar. Mamografi kanserleri palpe edilemeden önce saptayabilir, kanıtlar mamografi taramalarının meme kanseri mortalitesini azalttığını göstermektedir ancak KMM'nin meme kanseri mortalitesinin azalmasına tek başına-bağımsız olarak katkısını gösteren randomize klinik araştırma sonuçlarının henüz mevcut olmaması nedeniyle, meme kanseri için, bir tarama yöntemi olarak KMM'nin değeri günümüzde tartışılmaktadır. Geçmişte meme kanseri sadece KMM ile saptanmıştır (12-14).

Klinik meme muayenesinin meme kanseri mortalitesine etkisi birkaç randomize kontrollü araştırma (RCT) ile değerlendirilmiştir; i) Pisani ve ark, 2006, ii) Boulos ve ark, 2005, iii) Hindistan Ulusal Kanser Enstitüsü, 1998. Bunlardan, Filipinlerde yapılan RCT'de, "KMM ile hiç tarama yapılmaması" karşılaştırılmış, ancak 1. tarama döneminden sonra, tanısız izlem muayenelerine katılımın çok düşük olması nedeni ile devam edememiştir. Anormal KMM olan kadınların ancak %35'i ileri tetkiki kabul etmiştir, KMM sensitivitesi %25,6, PPV %1,0 hesaplanmıştır (15).

"KMM ile hiç tarama yapılmaması"nı karşılaştıran diğer iki randomize araştırma Hindistan ve Mısır'da yürütülmektedir (15). Hindistandaki topluma dayalı (RCT) araştırma Mumbai'de 1998'den beri devam etmektedir. Toplam 152,239 35-64 yaş arasındaki kadın, 'KMM+KKMM+sağlık eğitimi' ve 'sadece sağlık eğitimi' grupları her 2 yılda bir kez izlenmektedir. Dört tarama dönemi ve 8 yıl süre ile izlem planlanmıştır.

Mısır'daki araştırma, Kahire'de 2000-2002 arasında pilot olarak uygulanmıştır. Halen 35-64 yaşları arasındaki 10 000 kadına müdahale grubunda 'KMM+KKMM' uygulanması planlanmakta ve çıktı olarak mortalite değil meme kanseri sıklığı elde edilmesi planlanmıştır. İlk sonuçlar; 4116 kadın davet edilmiş ve 2481 kadın davete gelmiş, bunlardan %0,8'inde meme kanseri saptanmıştır.

Canadian National Breast Screening Study-2 araştırmasında 'tek başına KMM' ile 'mamografi+KMM' nin mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiş ve bu iki yaklaşım arasında fark olmadığı gösterilmiştir [iki grup arasındaki kümülatif mortalite hız oranı 1.09 (%95 GA 0.78-1.51)] (15,16).

KMM, 40 yaşın altındaki kadınlarda, mamografi önerilmediği için, çeşitli nedenlerle rehberlerdeki taramalara uygun olmayan kadınlar ve düzenli taramalara katılan kadınlar için meme kanserinin erken tanısına katkıda bulunabilir. Birçok tarama rehberinde KMM, mamografiyi tamamlayıcı olarak önerilirken (2007/8- American Cancer Society Guideline, 1998-American College of Radiology Guideline, 2003- American College of Obstetricians and Gynecologists, 2004-Canadian Task Force on Preventive Health Guideline) bazısında da hiç önerilmemektedir (2002-United States Preventive Services Task Force) (Tablo 1) (17).

İngiltere'de 1988'de başlayan meme kanseri taramaları, halen 50-64 yaş grubuna her 3 yılda bir mamografi ile devam etmektedir (18). Ancak saptanan meme kanserlerinin %20'sinin taramalarda tanı aldığı, hastaların %80'inin birinci basamak hekimleri tarafından yapılan KMM sonrası tanı aldığı belirtilmektedir.

B. Risk durumuna göre KMM

Nisan 2007'de yapılan Uluslararası Konsensus Konferansı'nda (19); meme kanseri riski hiç olmayan veya risk faktörlerinden biri olan ilk grup için yılda bir kez KMM önerilirken, muayenenin başlangıç yaşı ve sonlandırılacak yaş ile ilgili bir öneride bulunulmamıştır.

Atipik duktal veya lobuler hiperplazi, lobuler karsinoma in situ invaziv meme kanseri riskinin 5 kat arttığı 'yüksek risk grubu' için 6 ayda bir KMM yapılması önerilmiştir. Birden çok akrabasında meme kanseri olan ama BRCA1 veya 2 mutasyonu olmayan 'yüksek risk grubundaki' kadınlar için, meme kanseri taramalarına meme kanseri olan akrabalarından en gencinin yakalandığı yaştan en az 10 yıl önce veya 40 yaşında (hangisi daha erken ise) başlanması ve 2 yılda bir KMM yapılması önerilmektedir.

Çok yüksek risk grubunda ise (30 yaşından önce göğüs duvarına veya memelere radyasyon tedavisi almış olan az sayıda kadını kapsar) taramalara radyasyon tedavisinden 5-10 yıl sonra veya 40 yaşında (25 yaşdan önce olmamalı) başlanarak, 6 ayda bir KMM yapılması önerilmiştir (19).

C. Mamografi ile saptanamayan kanserlerin KMM ile araştırılması

Birçok çalışmada, mamografi ile saptanamamış ama KMM ile saptanabilmiş meme kanserlerinin oranı değerlendirilmiştir. En yüksek oran eski bir çalışmada belirtilmiştir (Shapiro-1997, Chamberlain 1979, Miller 1992, Miller 1992). Bunlardan en son yapılmış olan çalışmalardan üçünde sadece KMM ile saptanan meme kanserlerinin oranı %4,6- %5,7 (Bancej-2003, Bobo-2000, Oestreicher 2002) ve dördüncüsünde %10,7 (Newcamer 2002) olarak saptanmıştır (14).

Wisconsinde 1988 ile 1991 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 50 ve üzeri yaşlardaki kadınları kapsayan bir çalışmada, kırklı yaşlarındaki kadınlarda, mamografi önerilen yaşlardan önce, kanserlerin %10,7'sinin sadece KMM ile saptandığı belirtilmiştir (Newcamer-2002). Bir başka çalışmada da, sağlık kayıtlarına göre, 1988 ile 1994 arasında tanı konulan kanserlerin %5,7'sinin

Tablo 1. Asemptomatik kadınlarda, KMM uygulaması ile ilgili öneriler (17)

Organizasyon	Öneriler			Meme farkındalığındaki ve hasta/hizmet sunucu etkileşimindeki rolü
	Yaş Grupları			
	20-39	40-49	50 ve üzeri	
WHO (15)	Tarama önerilmiyor, ama birinci basamağa herhangi bir nedenle giden tüm kadınlara öneriliyor	Tarama önerilmiyor, ama birinci basamağa herhangi bir nedenle giden tüm kadınlara öneriliyor	Tarama önerilmiyor, ama birinci basamağa herhangi bir nedenle giden tüm kadınlara öneriliyor	
USPSTF	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	Tartışılmıyor
American College of Obstetricians and Gynecologists	Öneri YOK	Yılda bir (fizik muayenesinin parçası olarak)	Yılda bir (fizik muayenesinin parçası olarak)	Tartışılmıyor
American College of Physicians	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	Tartışılmıyor
American College of Radiology	Öneri YOK	Yılda bir	Yılda bir	Tartışılmıyor
American Medical Association	Öneri YOK	1-2 yılda bir	Yılda bir	Tüm tıbbi kararlarda, hasta/hizmet sunucu görüşmesi yer almalı.
American College of Preventive Medicine	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	Tartışılmıyor
	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	Tartışılmıyor
American Cancer Society (15,19)	Periodik sağlık muayenesinin bir parçası olarak, her 3 yılda bir	Periodik sağlık muayenesinin bir parçası olarak, yılda bir	Periodik sağlık muayenesinin bir parçası olarak, yılda bir	Kadın ve hizmet sunucunun memedeki değişiklikleri tartışması için bir fırsattır
Susan G. Komen Breast Cancer Found.	En az 3 yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Kadın ve hizmet sunucunun memedeki değişiklikleri tartışması için bir fırsattır
National Cancer Institute (15,20)	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	KMMnin mortaliteyi azalttığına ilişkin zayıf kanıt
Canadian TF on PHC	Öneri YOK	Öneri YOK	50-69 yaşlar arasında, her 1-2 yılda bir	Tartışılmıyor
Scottish Inter. Guidelines Network	Yüksek risk grubundaki kadınlara yılda bir	Yüksek risk grubundaki kadınlara yılda bir	Sürekli, daha sık tarama	Tartışılmıyor
Royal New Zealand College of General Practitioners	Öneri YOK	Öneri YOK	50-74 yaş arasında, 2 yılda bir kez mamografi ile birlikte	Tartışılmıyor

sadece KMM ile tanı aldığı saptanmıştır (Oestreicher 2002). Bu oranlar sadece KMM ile tanı konulan vakalar olarak değerlendirilse de, gerçek saptama oranını yansıtmayabilir, çoğu kadın kendisinin farkettiği bir meme bulgusunun ardından hekime, muayene için başvurmuştur (Smith 2003) (14).

Bir diğer araştırmada, 1996–1998 yılları arasında yürütülmüş, 4 Kanada organize meme kanseri tarama programında mamografi ve KMM yapılarak taranan 50–69 yaşlar arasındaki 300 000 kadının sonuçları değerlendirilmiştir (Bancej 2003); İlk taramada kanserlerin %4,6'sı, sonraki taramalarda %5,9'u sadece KMM ile saptanırken, sadece mamografiye göre, küçük invaziv kanserlerde saptanma oranı %2den %6'ya yükselmiştir. KMM yapılmamış olsaydı; her 100 000 kadının taranmasında 30 küçük kanserin ve her 100 000 taramada 3 ile 10 (≤ 10 mm) kaçırılmış olacağını hesaplamışlardır. Mamografi çekilmemiş olsaydı her 100 000

kadının taranmasında 250–310 küçük kanserin ve her 100 000 taramada 136 ile 142 (≤ 10 mm) kaçırılmış olacağını hesaplamışlardır (14).

Türkiye'de de, (MHDF veri setindeki, 2005–2009 arasında) tanı almış meme kanserli 6282 kadının %94'ü herhangi bir meme yakınması ile hekime başvurduktan sonra tanı almışlardır (Yayınlanmamış, ön analiz sonucu).

1995'den 1998'e kadar, sigortalı ve sigortasız 40 ve üzeri yaş grubundaki kadınlara, yıllık mamografi ve KMM taraması yapılan, ulusal meme ve serviks kanseri erken tanı programında (NBCCEDP), negatif, benign veya muhtemelen benign mamografi sonuçları olan kadınların %5,1'inde KMM ile malignite saptandığı belirtilmektedir (14).

Meme kanseri saptama yöntemlerinin geri çağırma oranlarını değerlendiren, 20 – 44 yaşlarındaki kadınları kapsayan bir topluma dayalı analizde; KMM ile saptanan meme kanseri oranı (%9,3) hem kadınların kendi saptadıkları kanser oranından (%71,2) hem de mamografi ile saptanan kanser oranından (%19,6) daha düşük bulunmuştur (14). Bu araştırma KMM'sinin bağımsız olarak genç kadınlarda bile meme kanserinin erken tanısına oldukça fazla katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır. Her yıl ABD'de 200 000 kadına invaziv meme kanseri tanısı konulmaktadır, bunlardan %5'inin sadece KMM ile saptanmış olduğu varsayıldığında, her yıl KMM yapılarak, başka şekilde saptanamayacak olan yaklaşık 10 000 kadın tanı alabilir. Mamografi tarama programına uymayan ama düzenli olarak birinci basamak sağlık hizmetlerinden yararlanan önemli sayıdaki kadına, periyodik sağlık kontrolleri esnasında KMM yapılarak, tanı koyulabilmesi nedeniyle, KMM oldukça önemli bir rol alabilir (14).

D. KMM'nin duyarlılığı ve seçiciliği

KMM'nin duyarlılık ve seçiciliği ile ilgili bulgular büyük tarama araştırmalarından, ulusal çaptaki topluma dayalı programlarda hesaplanmıştır. Barton ve arkadaşları HIP-New York araştırması (1963–1966), UK araştırması (1979–1988), meme kanseri saptama araştırması (1973–1981) Batı Londra araştırması (1973–1977), 1. ve 2. ulusal meme tarama araştırmalarının (NBSS,1980–1988) (NBSS2, 1980–1988) verilerini analiz etmişlerdir. Bunlar arasında sadece NBSS2, 50–59 yaşlar arasındaki kadınların taranmasında, KMM'nin kontrol grubu olarak yer aldığı tek randomize-kontrollü araştırmadır (14).

Altı araştırma sonuçlarından KMM'nin duyarlılığı %54,1 ve seçiciliği %94,0 hesaplanmıştır. NBCCEDP'de gözlenen KMM duyarlılığı %58,8 ve seçiciliği %93,4 hesaplanmıştır. Bu bulgu, KMM ile topluma dayalı programlarda da en az tarama araştırmalarındaki kadar etkili olarak meme kanseri saptanabileceğini göstermektedir (14).

E. KMM'nin zararları

Klinik meme muayenesinin zararları yanlış pozitif sonuçları ve bundan sonraki ileri tetkik ve işlemleri ve bu süreçteki anksiyete, endişe ve depresyon gibi psikolojik durumları ve yanlış negatiflik ve var olan meme kanserinin tanısının gecikmesini kapsar (15).

Mısır'daki pilot araştırmada; 2481 kadından 291 tanesi ileri tetkik için sevk edilmiş, 80'ine diagnostik görüntüleme, 50'sine biyopsi uygulanmış, 20 kadına meme kanseri tanısı konulurken (%0,8), 30'u benign sonuçlanmış (%1,2), 55'inde izlenemediği bildirilmektedir (15).

Filipinler'deki araştırmada; 3479 kadından 392'si anormal bulgu ile ileri tetkike yönlendirilmiş, bunlardan 1220'si bu süreci tamamlamış. 34'ünde (%3) kanser saptanırken, %46'sında bir anormallik bulunmamış, %51 (623'ünde) biopsi sonucu benign olarak değerlendirilmiştir (15).

KMM'nin yanlış pozitifliği ile ilgili bir çalışmada; Health Maintenance Organization sağlık merkezlerinde yürütülen taramaların on yıllık retrospektif sonuçlarının değerlendirildiği araştırmada, KMM'nin yanlış pozitifliği mamografininkinden daha düşük bulunmuştur (KMM %3,7, mamografi %6,5) (14).

F. Sağkalım

İnvaziv meme kanserli kadınların sağkalım süresinin, tümör saptama yönteminden bağımsız olarak, tümör büyüklüğü ile ters ilişkili olduğu bilinmektedir (Michaelson 2002). Tümör büyüklüğü ile KMM ile saptayabilme arasında da ters ilişki olduğu gösterilmiştir, tümör ne kadar küçük ise, KMM ile saptanabilmesi o kadar güçtür ve KMM ancak palpe edilebilecek kadar büyük olan tümörleri saptayabilir (van Dam PA 1988, Reintgen 1993). Hekimlerin 3.0 mm kadar küçük tümörleri de KMM ile saptayabildikleri de gösterilmiştir ki bu hala sağkalım avantajı olan sınırlar içindedir. Silikon meme modellerinde eğitimle de KMM duyarlılığının artırılabilirdiği gösterilmiştir. Silikon meme modelleri üzerindeki eğitimlerle, doğal meme dokularında da önceden bilinen benign yumruları saptayabilmede de artış gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, eğitimlerle klinik meme muayenesi yapabilme becerisi geliştirilirse, daha küçük tümörler yakalanarak, meme kanseri sağkalımının iyileşmesine katkı sağlanabilir (14).

G. Maliyet-etkililik

Bir tarama testinin tanılal gücü (duyarlılık, seçicilik v.b.) önemli bir özelliği olmakla birlikte, bir diğer önemli faktör de ulaşılabilirliği, karşılanabilirliğidir.

Kanser taramalarında KMM'nin, mamografiye göre maliyet etkinliğinin 3,5 kat daha iyi olduğu belirtilmektedir (20,21). Japonya'da, meme kanseri insidansının en yüksek olduğu 40–49 yaşları arasındaki kadınlara uygulanan KMM taramalarının kazanılan yaşam yılı başına maliyeti 31,900 USD olarak hesaplanmıştır (20,22).

Gelişmekte olan ülkeler için KMM'nin mamografiye alternatif bir tarama yöntemi olup olamayacağını test etmek amacıyla, Microsimulation Screening Analysis (MISCAN) modeli kullanılarak, farklı yaş grupları ve farklı tarama sıklıklarının maliyet etkinlikleri araştırılmıştır (23,24). Bu çalışma için meme kanseri ile ilişkili yeterli veriye sahip olması ve gelişmekte olan bir ülke olması nedeni ile Hindistan seçilmiş ve bu çalışmada 2 farklı yaş grubu için (40–60 ve 50–70) birden fazla model test edilmiştir. 'Yaşam boyu tek bir tarama', 'her beş yılda bir', 'iki yılda bir' ve 'yılda bir kez' yapılacak taramalar değerlendirilmiştir. Modellerde tek başına mamografi veya KMM yer almıştır. Tarama programının toplam 25 yıl süreceği, katılım oranının %100 olacağı, 100 yıl izleneceği varsayımı ile 1 milyon kadınlık bir popülasyon için hesaplama yapılmıştır;

40–60 yaşları arasında ve iki yılda bir kez yapılacak bir KMM taramasında kazanılan yaşam yılı başına maliyet 1341 \$, mamografi taraması için ise 3468 \$ maliyet hesaplanmıştır.

40–60 yaşları arasında yapılacak bir taramanın Hindistan için 50–70 yaş grubundan daha maliyet etkin olacağı

hesaplanmıştır (toplumun genç nüfusunun daha fazla olması ve beklenen yaşam süresinin 62 olması nedeniyle).

40–60 yaş grubunda beş yılda bir, iki yılda bir ve yılda bir kez yapılacak KMM taramalarının mortalitede anlamlı bir düşüş yapacağı ve uzun yaşam süreleri kazanılacağı hesaplanmıştır. Beş yılda bir KMM taramasında mortalitede %8,2 azalma (maliyeti 1135 \$/ kazanılan yaşam yılı), iki yılda bir KMM ile taramada mortalitede %16,3 azalma (maliyeti 1341 \$/ kazanılan yaşam yılı), yılda bir kez yapılacak KMM taramasında mortalitede %23,3 azalma (maliyeti 1913 \$/ kazanılan yaşam yılı). İki yılda bir kez yapılacak mamografi taramasında mortalitede %25,8 azalma (maliyeti 3468 \$/ kazanılan yaşam yılı). Çarpıcı bulgu; yılda bir kez yapılacak KMM'nin, iki yılda bir kez yapılacak mamografi kadar mortalitede azalma yaparken, maliyetinin yaklaşık yarısı olmasıdır.

H. KMM'nin uygulanma sıklığı

KMM, ABD'nin her tarafında kullanılan, mevcut meme kanseri tarama etkinliklerinin sıklıkla kullanılan bir bileşenidir. Ulusal Sağlık Araştırması ile değerlendirilen tarama eğilimlerinde, 1992'ye kadar 40 ve üzeri yaşlardaki kadınların %90'ının en az 1 kez KMM yaptırdığı, 40 yaş ve üzerindeki kadınların %50'sinin bir önceki yıl KMM yaptırdığı saptanmıştır.

Bir başka araştırmada da (behavioral risk factor surveillance system) benzer sonuçlar sunulmuştur. 2000'den beri açıklanan verilerde, 40 ve üzeri yaşlardaki kadınların %92'sinin en az 1 kez KMM yaptırdıkları belirtilmektedir. Ayrıca ulusal meme ve serviks kanseri erken tanı programı (NBCCEDP) meme kanserinin erken tanısı için KMM ve mamografinin her ikisinin uygulanmasını yasal olarak şart koşturmaktadır. NBCCEDP tüm 50 eyalette, Columbiada, 15 Amerikalı-Hintli ve Alaska organizasyonlarında, sigortası olmayan kadınlara tarama hizmetleri sunmaktadır, 4 milyon meme ve serviks kanseri taraması muayenesi yapılmış ve 14 binden fazla meme kanseri tanısı konulmuştur. Bütün bunlar, hepsi bir arada ABD'li kadınların çok büyük bir kısmının en az 1 kez KMM yaptırdığı ve birçok kadının da periyodik olarak KMM yaptırdığını göstermektedir.

Hekimlerle yapılan araştırmalarda, rutin olarak KMM yapma beyanları farklıdır. Örneğin, Long Island toplum hastanesindeki aile hekimleri ve iç hastalıkları uzmanlarının %56'sı, yaşları 50 ile 75 olan kadın hastalarına düzenli olarak KMM yapmaktadır. Fakat Ohio'da aile hekimleri arasındaki bir araştırmada, 50–69 yaşlar arasındaki kadınların %85'ine sağlam kadın izlemlerinde KMM uygulandığı gözlenmiştir. Birçok araştırmada, hekimlerin rutin uygulamalarında KMM'nin rapor edilmesi, uzmanlık alanlarına bağlı olarak değiştiği görülmektedir (17).

i. Klinik meme muayenesi sonuçlarının yorumlanması ve raporlanması

KMM sonuçlarının yorumlanması ve raporlanması ile ilgili literatürde standartlar tanımlanmamıştır. Bir araştırmacı beklenen normal bulgular dışındaki her bulgunun ileri değerlendirme gerektirdiğini belirtmiş (Goodson–1996), diğer iki araştırmacı KMM bulgularının basit bir meme diyagramı üzerinde gösterilmesini

önermiştir (Henderson–1995, Isaacs 1989). KMM'ne ait bir klinik notta 'memenin büyüklüğü, yoğunluğu/kıvamı, skarlar gibi genel özelliklerin belirtilmesi yanında bulunan herhangi bir yumru ile ilgili büyüklük, şekil, kıvam, hareketlilik, hassasiyet, deriye veya kaslara yapışıklık durumunun ayrıntılı tanımlanmasını ve meme başına göre uzaklığını ve saat kadranına göre yerinin belirtilmesi önerilmektedir (Henderson–1995) (14).

J. Sevk kriterleri

KMM ile meme ve aksiller bölgede yumru bulunan hastaların ancak %10'unda malign meme kanseri saptanır (18). İngiltere'de birinci basamakta, KMM ile saptanan hangi durumlarda, nasıl sevk yapılacağına ilişkin rehber geliştirilmiştir. Buna göre 1. Acil sevk gerektiren durumlar, 2. Acil olmayan durumlar şunlardır:

Acil sevk gerektiren durumlar (2 hafta içinde)

- Memede kitle bulunan, 30 yaş ve üzerindeki kadınlar,
- Meme kanseri olma olasılığı çok yüksek olan meme bulguları;
 - Ülserasyon
 - Deride nodül
 - Deride distorsiyon
 - Meme başında egzema
 - 3 aydan kısa sürede gelişmiş olan meme başı retraksiyonu veya distorsiyonu
 - Tek taraflı meme başı akıntısı (gıyside leke bırakan)

Sevk gerektiren, ancak acil olmayan durumlar

- Memede kitle bulunan, 30 yaş ve altındaki kadınlar
- Menstruasyondan sonra muayene tekrarlandığında, sebat eden asimimetrik nodülerite
- Apse
- İnatçı, tekrarlayan kistler
- Memede, basit yaklaşımlara (rahat südyen kullanma veya parasetamol gibi ağrı kesicilerin kullanılması v.b.) yanıt vermeyen, kolay kontrol edilemeyen ağrı
- 50 yaşın altındaki kadınlarda, giysilerde leke yapacak kadar, bilateral meme başı akıntısı
- 50 yaşın altındaki kadınlarda kanlı meme başı akıntısı (tek taraflı ise acil sevk)
- 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda, herhangi bir meme başı akıntısı.

K. KMM standartlarının olmaması

Klinik meme muayenesinin yer aldığı araştırmalarda dahi, muayene tekniği genel olarak tanımlanmamış veya bir standart üzerinden izlenip-değerlendirilmemiştir. NBSS araştırmasında muayene yapacak kişiler ve genel cerrahlar, KMM için bir standart protokol almışlar ve uygulamalar da izlenmiştir. NBCCEDP de ise, ayrıntılı bulgular tanımlanmış ise de KMM yapma süreci yazılmamıştır.

Bir çalışmada sağlık personeli, nasıl klinik meme muayenesi yapılacağını bilmediklerini belirtmiştir (14). Tıp fakültesi öğrencilerinin

KMM becerileri, objektif-yapılandırılmış-klinik-sınav ile değerlendirildiğinde, öğrencilerin sadece %55'sinin sistematik bir palpasyon yapabildikleri saptanmıştır (14). Aynı öğrencilerin modeldeki KMM duyarlılıkları %40,2, seçicilikleri ise %77.5 olarak bulunurken, sadece %25'inin inspeksiyon yaptığı, yine sadece %25'inin aksilla-daki lenf nodlarını muayene ettikleri saptanmıştır.

Bir başka araştırmada, cerrahi uzmanlık eğitimi öğrencileri, 2. Yılın başında KMM becerileri değerlendirilerek, bir KMM öğrenim rehberi ile oryantasyon eğitimi aldıktan sonra, performans skorlarının, tüm muayene bileşenlerinde arttığı gösterilmiştir (14). Bir başka araştırmada ise eğitim alınan süre uzadıkça KMM becerisinin duyarlılık ve seçiciliklerinin azaldığı gösterilmiş (Sloan-1994) ve eğitimden sonra; uygulama yapılmazsa veya KMM becerisi kullanılmazsa veya eğitimin sürekliliğini sağlayacak bir müfredat veya geribildirim süreci yok ise kazanılmış KMM becerisinde azalma olabileceği belirtilmiştir (14).

II. mamografi taraması

A. Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ)

Mamografinin taramadaki yeri 1960'lı yıllardan itibaren ilk New York da yapılan Health Insurance Plan (HIP) çalışması ile sorgulanmaya başlanmıştır. Farklı ülkelerde taramanın etkinliğini araştıran 8 ayrı RKÇ yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu mamografinin meme kanseri mortalitesini düşürdüğüne dair değerli veriler vermiştir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar ve farklı yaş grupları içermesi, katılan kadın sayısı gibi etkenler nedeni ile farklılıklar oluşmuş, özellikle taramanın farklı yaş grupları üzerinde ki etkisi konusunda karışık bilgi oluşmasına neden olmuştur. 1980li yıllardan sonra mamografinin faydası anlaşıldığından mamografi taraması, özellikle batı ülkelerinde yaygınlaşmıştır. Bu nedenle yeni randomize çalışmaların planlanması artık mümkün olmamaktadır. Bugün dahi tartışma olan yaş sınırı, mortalite üzerine kesin etkisi gibi konular geçmişte yapılmış olan bu 8 randomize çalışmanın verilerine dayanarak yapılmaktadır.

1. Health Insurance Plan Çalışması (HIP)

HIP çalışması 1960 lı yıllarda planlanan ilk randomize kontrollü çalışmadır. Çalışmaya 40–64 yaş grubu kadınlar alınmıştır. Toplam 62,000 kadın randomize edilmiştir. Gruplar kontrol grubu ve tarama grubu olarak ikiye ayrılmış ve tarama grubunda olan kadınlara klinik meme muayenesi yapılmış ve tarama mamografisi çekilmiştir. Tarama grubundaki kadınların %65 i çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve bunların %88'i en az iki taramaya katılmıştır. Kontrol grubundaki kadınlar çalışmaya dâhil olduklarından habersiz bırakılmıştır. "Mamografi ve klinik meme muayenesi birlikte" mortaliteyi düşürmüştür (25,26). Mortalitede azalma 3–5 sene içinde başlamıştır. Yapılan 18 yıllık gözlemde kontrol grubunda 163 ölüm kayıt edilirken tarama grubunda 126 ölüm kayıt edilmiştir. Mortalitede %23 azalma görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (25). Başarı, evre ve graydin tarama grubunda daha düşük olmasına bağlanmıştır (27).

Bu çalışmada mamografi kalitesi yapıldığı yıla bağlı olarak teknolojinin daha geri olmasına ve mamografinin henüz yeni yapılan bir tetkik olması nedeni ile düşüktür. Günümüz koşullarında yapılan daha yüksek kalitede mamogram ile sonucun daha başarılı olabileceği söylenebilir. Bunun yanında çalışmaya katılmayan %35 kadın tarama grubundan çıkarılmamış ve sonuçlar değerlendirilirken tarama grubunda kabul edilmiştir (25,26).

HIP çalışması mamografi taramasının yararlı olduğunu istatistiksel olarak kanıtlayan ilk çalışmadır.

2. Two County Çalışması (İki İlçe Çalışması): İsveç

İki ilçe çalışması, iki ayrı ilçede yapılan farklı çalışmalardır ancak aynı zamanda başlayan çalışmalar olduklarından beraber anılmaktadır. Bu çalışmalar Kopparberg ve Ostergotland ilçelerinde yapılmıştır.

Kopparberg çalışması: 1977

Bu çalışmaya 40–74 yaş grubu kadınlar alınmıştır. Kontrol grubunda 18,478 ve tarama grubunda 38,562 kadın bulunmaktadır. Tarama 40–49 yaş grubunda 2 yılda bir ve 50–74 yaş grubunda 33 ayda bir yapılmıştır. Katılım oranı %89 dur. Mamografi tetkikleri tek yön olarak alınmıştır (28,29).

Ostergotland çalışması: 1978

Bu çalışmaya 40–74 yaş grubu kadınlar alınmıştır. Kontrol grubunda 37,145 ve tarama grubunda 38,405 kadın bulunmaktadır. Tarama 40–49 yaş grubunda 2 yılda bir ve 50–74 yaş grubunda 3 senede bir yapılmıştır. Katılım oranı %85 dir. Mamografi tetkikleri tek yön olarak alınmıştır Kontrol grubunda %13 mamografi çekildiği görülmüştür (kontaminasyon) (30).

İki ilçe çalışmasında toplam olarak 40–74 yaş grubunda 162,981 kadın değerlendirilmiş ve 134,867 kadın çalışmaya alınmıştır. Kanselerin %24 ü mamografi ile saptanamamıştır. Biyopsilerin %70 pozitifdir. Evre 2 kanser sayısı kontrol grubuna göre %25 daha azdır. Takipde 7 yıl sonunda mortalite tarama grubunda %31 olarak azalmıştır. Bu düşüş 10 yıl boyunca devam etmiştir (29). Çalışmada tarama grubundaki kadınlarda meme kanserine bağlı mortalite %30 düşmüştür (31). İki ilçede 3 dönem olarak meme kanserlerinden ölüm değerlendirildiğinde: 1968–77 yılında tarama programı yoktu, 1978–87 yıllarında tarama çalışması başlatıldı ve 1988–1996 yıllarında tüm kadınlara tarama yapılmaya başlandı. 1968–77 dönemi ile 1988–96 dönemi karşılaştırıldığında meme kanserinden ölümün %63 oranında azaldığı görüldü. Tarama dönemi başladıktan sonra tarama yaptırmayı reddeden kadınlarda ölüm oranının azalmadığı görülmüştür. Takip süresinde 15 ile 20 yıllık takiplerde mortalite arasındaki farkın açıldığı gözlenmiştir (32).

Bu çalışmada maliyeti ve radyasyonu azaltmak için mamografi tek planda, medyolateral oblik, çekilmiştir.

3. Malmö Çalışması: 1976–1986

Bu çalışmaya 42 000 kadın çalışmaya alınmış olup 45–69 yaş grubu değerlendirilmiştir. Tarama Aralığı 18–24 aydır. Tarama grubuna 20

695 ve kontrol grubuna 20 783 kadın alınmıştır. Çalışmaya uyum %70'dir. Kontrol grubunda %25 mamografi çekildiği görülmüştür (33). Mortalite 55 yaş üstünde erken dönemde %20 olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak bir anlam bulunmamıştır. Hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için yetersiz olarak yorumlanmıştır. Kırkbeş–50 yaş grubunda ise erken dönemde tarama yapılan grupta ölüm sayısı daha fazla olarak bulunmuştur. Ancak bu durum olgu sayısı az olduğundan istatistiksel fluktuasyon olarak değerlendirilmiştir (34). On yıllık takipde ise 45–49 yaş grubunda mortalite %49 düşmüştür (35).

Malmö çalışmasının ikinci ayağında 17 000 ek hasta alınmıştır. Bu olgular 40–49 yaş arası kadınlardır (35). Bu çalışmada ilk iki mamogram iki yönlü olarak alınmıştır.

4. Stockholm Çalışması: 1981

Bu çalışmaya 45–65 yaş arasında kadınlar alınmıştır. Tarama grubuna 20 724, kontrol grubuna 20 651 kadın alınmıştır. Çalışmaya uyum %82 dir. Tarama grubuna 2 yılda bir tek yön oblik film çekilmiştir. İlk taramada bulunan kanserlerin %53 ü palpable olarak bulunmuştur. İkinci taramadan sonra Two County çalışmasının olumlu sonuçları nedeni ile çalışma sonlandırılmış ve tüm kadınlar tarama programına alınmıştır. İsveç çalışmasında mortalite tarama grubunda %21 olarak azalmıştır. Ancak çalışma erken sonuçlandırılmış ve sayı yetersiz olduğundan istatistiksel olarak anlam bulunmamıştır (36).

5. Gothenburg Çalışması

Bu çalışmaya 39–59 yaş grubundan 52 000 kadın alınmıştır. Olguların 20 724 ü tarama grubuna ve 28,909'u kontrol grubuna alınmıştır. Görüntüler 2 yönlü olarak alınmıştır. Tarama aralığı 18 aydır ve uyum %84 dür. Kontrol grubunda %20 mamografi çekilmiştir. Mortalite %20–30 oranında azalmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yaş gruplarına göre 39–44, 45–49 ve 55–59 yaş grubunda mortalite açısından taramanın istatistiksel olarak faydalı olduğu bulunmuştur. Ancak 50–54 yaş grubunda fayda izlenmemiştir (37,38).

6. Edinburgh Çalışması:

Bu çalışmada 45 130 45–64 yaş arası kadın değerlendirilmiştir. Tarama grubuna 23 226 ve kontrol grubuna 21 904 kadın alınmıştır. Tarama grubuna klinik meme muayenesi ve mamografi yapılmıştır. Çalışmaya uyum %60'dır. Takipde 7–9 yıllık kontrollerde mortalite %20 düşmüştür, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Uzun süreli takipde ise mortalite %21–29 düşmüştür (39).

7. National Breast Screening Studies (NBSS) 1 ve 2 Çalışmaları: 1980

NBSS 1

40–49 yaş arası mamografi ve klinik meme muayenesi ile kontrol grubunda sadece klinik meme muayenesini karşılaştıran bir çalışmadır (40). 50,430 kadın 1980–85 yılları arasında tarandı. Takipde 7 yıl sonra tarama grubunda 38 ölüm ve kontrol grubunda 28 ölüm izlendi. Daha geç takiplerde 7, 11 ve 16 yıllarda tarama grubunda ölümler daha çok olarak izlendi. İstatistiksel olarak her iki grup arasında fark bulunmadı (40,41). Kontrol grubunun %26 sı kendisi mamogram çekirmiştir bu da kontaminasyondur. Mamografi

kalitesi %50 nin üstünde yetersiz olarak bildirilmiştir ve teknisyenler yetersizdir (42,43). Sağkalım Amerika ve Kanada istatistiklerinde 5 yıllık sürede %75–80 olarak bildirilirken NBSS çalışmasında kontrol grubunda %90 çıkmıştır (44). NBSS de değerlendirilen grup istatistiksel analiz için küçüktür. Sonucun yeterli olabilmesi için çalışmaya 40,000 kadının daha dâhil edilmesi gerekir (44). İstatistiksel gücün %80 olabilmesi için ve 5 yılda %25 mortalitenin düştüğünün gösterilebilmesi için 40–49 yaş grubunda 500,000 kadın ile çalışma yapılması gerekmektedir (45). Radyologların ve teknisyenlerin eğitimi kendi referanslarında yetersiz olarak nitelenmiştir (42).

NBSS 2

50–59 yaş grubunu aynı şekilde karşılaştırmaktadır. Bu çalışmada 39,476 kadın değerlendirildi. İki grup arasında mortalitede fark izlenmedi. Takipte 7 yıllık ve 13 yıllık sürelerde fark saptanmadı (46). NBSS çalışmaları meme kanseri taraması için büyük önem taşımaktadır. Zira bu çalışmalar taramanın etkisi olmadığına dair sonuçlanmıştır ve mamografi taramasının yararları aleyhinde kaynak gösterilen en önemli çalışma olmuştur. Ancak bu çalışmada mamografinin yetersiz çıkmasına neden olacak birçok hata vardır (44,47,48). NBSS çalışmalarında hastalar randomize edilmeden önce hepsi klinik muayeneden geçmiştir ve kitlesi olan hastalar randomizasyon öncesi belirlenmiştir. Kitlesi olan kadınlar çalışmaya alınmıştır. Listeler açık olarak belirlenmiş olup randomizasyon açık listelerden yapılmıştır. Bu durumda kitlesi olan hastalar tarama grubuna dâhil edilmiştir. Bu nedenle randomizasyonda taraflılık olmuş olup güvenilir değildir (47). Tarama grubunda kanserden ölümün daha fazla izlenmesi buna bağlanmaktadır. Çalışmada gönüllülük esas tutulmuştur. Tarama yapılan grupta aksiler lenf nodu pozitifliği ve kitle olan olgular kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (49). Bu önemli fark tüm değerlendirmelerde göz ardı edilmiştir.

8. Breast Cancer Detection Demonstration Project:

Bu çalışma 1970 li yıllarda yapılmıştır ve gönüllü olan 280,000 kadın klinik muayene ve mamografi ile değerlendirilmiştir. Çalışma 35 yaş üstü kadınlarda başlatılmış daha sonra yaş sınırı 40 yaşa çekilmiştir. Çalışmada mamografinin meme kanserini erken evrede ve küçükken yakaladığı sonucu bulunmuştur (42). Toplan 4257 kadında 4485 kanser görülmüştür. Bu kanserlerin 3557 si mamografi ile diğerleri klinik muayene ile yakalanmış. Yakalan kanserlerin %42 si klinik olarak okült bulunmuştur. Kanserli olgulardan 1 cm den küçük olanlarda aksilla pozitifliği %14 ve 1cm'den büyük olgularda aksilla pozitifliği %29'dur. Sağkalım 20 yıllık takipde %76 olarak bulunmuş olup normal popülasyonda bu değer %57'dir (50,51).

RKÇ özet

Yapılan tarama programlarının çoğunda **"tarama ile meme kanserinin erken evrede kontrol edilebileceği ve tarama yapılan kadınlarda yakalanan kanserlerin evre ve stajelerinin normal popülasyona göre daha az olduğu"** gösterilmiştir (52). HIP ve iki ilçe çalışmalarında 40–74 yaş arasında mamogramın faydası istatistiksel olarak gösterilmiştir (53). Diğer çalışmalar ise istatistiksel

Tablo 2. Mamografinin faydaları.

Çalışma	Takip (Yıl)	Göreceli Risk
HIP	16	0.79
Edinburg	13	0.79
CNBSS-1	13	0.97
CNBSS-2	13	1.02
Stockholm	14	0.91
Göthenberg	13	0.76
Malmö	17	0.82
İsveç	17	0.68

anlamli olmayan fayda göstermiştir. Tüm çalışmalardan oluşan metaanalizlerin değerlendirilmesinde belirgin yarar gösterilmiştir (54).

İsveç çalışmalarının metaanalizinde ise 40–74 yaş arası grupta taramanın mortaliteyi %21 oranında düşürdüğü gösterilmiştir. Bu analizde iki ilçe çalışması yoktur (33). Duffy ve ark. 40 yaşdan itibaren düzenli tarama ile mortalitede %24 azalma olduğunu göstermişlerdir. İzlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kanada çalışması hariç 7 çalışmanın analizinde mortalite %22 düşmüştür. Genel olarak veriler değerlendirildiğinde **mamografi taraması ölümü %25–30 arasında azaltmaktadır** (55). Çalışmaların çoğu tek yön mamografi ile yapılmıştır. Tek yön mamografi ile kanserlerin %24 ü atlanabilmektedir. Yıllık mamografi takibi ve iki yönlü mamografi ile yapılan çalışmalarda 2 yıllık takip ve tek yönlü mamografi ile yapılan çalışmalara göre mortalite daha düşük izlenmektedir (56)

B. Mamografi taramasının yararları

İsveç’de meme kanserine bağlı ölüm 29 yıldır azalmaktadır (57). Taramayı reddeden kadınlarda meme kanserinden ölüme tarama öncesindeki döneme göre belirgin fark bulunmamıştır. ABD de ise 1989 – 1990 yılları arasında meme kanserinden ölümler azalmıştır (58).

İsveç çalışmalarının son analizlerinde tarama ile meme kanserinden ölüm istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir ve bu azalma %21 olarak bildirilmektedir. Mortalite 7 ilçede %44 olarak azalmıştır (59). 1940–1990 yılları arasında ABD de meme kanserinden ölüm değişmemiştir. Ancak 1990 yılından sonra ölüm oranı azalmaya başlamış ve 2000 yılında %20 azalmış olup 2005 yılında bu oran %25 olmuştur (60). Benzer şekilde İsveç, Hollanda ve Danimarkada da çalışmalar meme kanserinden ölümün düştüğünü göstermektedir (57,59,61,62). İsveç’de mortalite %44 düşmüş olup bu oranın %16 sı tedavideki gelişmelere ve %28 i ise taramaya bağlanmaktadır (59) (Tablo 2).

C. Mamografi taramasına karşı görüşler

Mamografi taramasının yararlı olduğunu gösteren randomize çalışmaları değerlendiren Gotzsche ve Olsen (63,64) yapılan çalışmaların değersiz olduğunu ve en değerli çalışmanın ise NBSS

Tablo 3. Yapılan çalışmalara göre yaş aralıkları için meme kanseri mortalitesinin göreceli risk oranları.

Yaş grubu	Çalışma sayısı	Meme kanseri mortalitesi göreceli riski	Bir meme kanseri ölümünü engellemek için gerekli tarama sayısı
39–49 y	8	0.85 (0.75–0.96)	1904 (929–6378)
50–59 y	6	0.86 (0.75–0.99)	1339 (322–7455)
60–69 y	2	0.68 (0.54–0.87)	377 (230–1050)
70–74 y	1	1.12 (0.73–1.72)	--

çalışmasının sonucu olan taramanın mortaliteye katkısının olduğunu gösteren veri olmadığını savunmuşlardır. Taramanın yararlı olduğunu gösteren HIP çalışmasında kontrol grubunda çalışmanın başlamasından önce kanser tanısının olduğu kadın sayısının tarama grubuna göre daha az olduğunu göstererek randomizasyonun yanlış yapıldığını savunmuşlardır. Ancak HIP çalışmasında kontrol grubuna çalışma sırasında haber verilmemiş ve bu nedenle bu kadınlar çalışma öncesi kanser tanısı hakkında değerlendirilmemiştir. Tarama grubundan daha önce kanser tanısı almış kadınlar çıkartılmıştır. Kontrol grubunda ise veriler değerlendirilirken ölen kadınlardan kanser tanısını çalışma öncesi alan kadınlar çıkartılmış dolayısı ile sonuçlar etkilenmemiştir (25).

Göthenburg çalışmasında ise kontrol grubu ve tarama grubu arasında yaş farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilerek çalışma değersiz bulunmuştur. Bu çalışmada yaş farkı 0.09/yıl yani 32 gün olarak bulunmuştur. İki ilçe çalışmasında ise yaş farkı olmasına rağmen buradaki randomizasyon yöntemi küme randomizasyonu olduğundan bu fark oluşmuştur (65,66). Gotzsche ve Olsen (63,64) mortalitede azalmanın bir şey ifade etmediğini zira tüm nedenlerden mortalitede fark saptanmadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak tüm nedenlerden mortalitenin etkilenmesi için çalışmalarda olgu sayıları yetersizdir. Zira kuramsal olarak meme kanseri mortalitesi %10 iken mortalitede %25 azalmanın tüm nedenlerden mortaliteyi etkileyebilmesi için 3 milyon kadının taranması gerekmektedir (67). Ölüm nedenlerini değerlendirenler hastaların tarama veya kontrol olduğunu bilmeden değerlendirmişlerdir. Gotzsche ve Olsen (63,64) en güvenilir çalışma olarak NBSS çalışmasını göstermişler, ancak bu çalışmanın planlanması ve uygulamasında büyük hatalar bulunmaktadır. Bu hatalar yukarıda açıklanmıştır.

D. 40–49 yaş grubunda tarama mamografisi

Taramanın etkisini araştıran büyük çalışmalar geniş yaş grupları için tasarlanmıştır. Bu nedenle 40–49 yaş grubu için hasta sayısı yeterli değildir ve istatistiksel güç yetersizdir (68). Takipler 40–49 yaş arasında genelde yetersiz olarak yapılmış olup uzun takip yoktur. Takip süresi 5 yıl olan çalışmalarda ölüme faydayı ortaya koymak için bu süre yeterli değildir. Daha uzun süreli takip yapılması gerekir. Ayrıca tarama süreleri geniştir, oysa bu yaş grubunda daha fazla fayda için agresif tarama yapılması gerekir (69,70) (Tablo 3).

Göthenburg çalışmasının verilerine dayanılarak yapılan hesaplamalarda 39–49 yaş grubu kadınlarının 18 ay yerine 12 ayda bir tarama yapılması durumunda %80 katılımında mortalitede düşüşün %45 den %65'e çıkacağı ve %100 lük katılımında ise mortalitede %55 den %75'e çıkan düşüş olacağı bildirilmiştir (37,38,71).

HIP çalışmasında 40–49 yaş alt grubu değerlendirilmiştir. Bu grupta 5 yıllık takipte mortalitede azalma izlenmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak olgu sayısı az olduğundan istatistiksel olarak güç yoktur (45). İzlenen mortalitede azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen değerli olarak kabul edilmektedir (72).

Kopparberg çalışmasında 40–49 yaş grubunda %25 olarak mortalitenin azaldığı saptanmıştır. Ancak hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel güç yeterli olmamış ve istatistiksel olarak sonuç anlamlı bulunmamıştır (73) .

Ostergotland çalışmasında 40–49 yaş grubunda tarama grubu ile çalışma grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada tarama grubunda olup da taranması gereken ama taramaya katılmayı reddederek taranmayan kadınlarda meme kanseri ölümü yüksek olmasına rağmen, analizlerde bu grup kadınlar taranmış gibi analize dahil edilerek, değerlendirme yapılmıştır (32).

Göthenburg çalışmasında 39–49 yaş grubunda mortalite %44 düşmüştür (38). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada tarama grubunda olup ölen kadınların %30 u taramayı reddeden kadınlardır. Buna rağmen reddeden kadın grubu da değerlendirmede tarama grubunda tutulmuştur (74).

Malmö çalışmasında bu yaş grubunda mortalitenin %35 azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Tüm İsveç çalışmaları birleştirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olan %29 oranında mortalitede düşüş gösterilmiştir. İsveç çalışmalarına HIP ve Edinburgh çalışmalarının da sonuçları eklendiğinde mortalitede %26 oranında anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmektedir (74). HIP, Kopparberg ve Göthenburg çalışmalarında mortalitede ki yararın en çok 50 yaş öncesi tanı almış kadınlarda olduğu gösterilmiştir (73,75).

İstatistiksel gücün %80 olabilmesi için ve 5 yılda %25 mortalitenin düştüğünün gösterilebilmesi için 40–49 yaş grubunda 500,000 kadın ile çalışma yapılması gerekmektedir. Oysa tüm çalışmalarda 40–49 yaş grubundaki kadın sayısı 180,000 den azdır. İstatistiksel power doğru sonucun elde edilmesi için önemlidir. Bunun için olgu sayısı, beklenen kanser sayısı, beklenen ölüm sayısı ve beklenen fayda oranı beklenen sayının üstünde olmalıdır ki doğru sonuç elde edilebilsin (45).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 1989–92 yılları arasında 40–49 yaş grubu arasında meme kanserinden ölüm %8,7 ve 50–59 yaş arasında %9,3 azalmış olarak bildirilmektedir. Veriler bu azalmanın taramanın büyük etkisi ile oluştuğunu göstermektedir (76).

Moss ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada ise yaşları 39–41 arasında 160,921 kadın değerlendirilmiş ve 1991–1997 yılları arasında her yıl mamografi tetkiki yapılarak takip edilmiştir. Bu kadınlar aynı yaş grubundan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve 10,7 yıllık takip sonrası rölatif risk tüm nedenlerden ölümden (0.97 %95 GA 0.89-1.04) ve meme kanserinden ölümden ise 0.83 (%95 GA 0.66-1.04) olarak bulunmuştur. Meme kanserinden ölümün belirlenmesi azaldığı bu çalışmada 1 kanserden ölümün engellenmesi için 2512 kadının taramaya girmesi gerekmektedir.

Göteborg çalışmasının verilerinin tekrar değerlendirilmesinde ise 13 yıllık takipte 39–49 yaş grubunda meme kanserinden ölüm için rölatif riskin 0.69 (%95 GA 0.45-1.05) olduğu bulunmuş (78).

Yapılan 8 çalışmanın verilerin metaanalizinde 40–49 yaş grubunda meme kanserinden ölüm için rölatif risk 0.85 (%95 GA 0.75-0.96) olup mortalitenin %15 oranında düştüğünü istatistiksel olarak göstermektedir. Bu veriler aynı zamanda 1 kanser ölümünün engellemek için 1904 kadının taramaya alınmasını gerektirmektedir.

E. Tarama mamografisi: Sonuç

Mamografi taraması için yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalar ve mamografi taramasının düzenli olarak yapıldığı ülkelerden elde edilen veriler taramanın meme kanserine bağlı ölümleri önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Genel olarak mamografi taramasının mortaliteye katkısı %25–30 oranında bildirilmektedir.

Mamografi taramasının başlangıç yaşı 40 yaş olarak kabul edilmektedir. Özellikle 40–49 yaş grubunda mamografinin etkili olduğuna dair güçlü kanıt olmadığı iddia edilmesine rağmen, İsveç çalışmalarından elde edilen toplam verilerin ve diğer çalışmaların verilerinin beraber değerlendirilmesi ile yararın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düzenli mamografik taramanın yapıldığı batı ülkelerinde mortaliteye katkı gösterilmiş olup taramanın yıllık yapılmasının daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Mamografi taraması mortaliteyi azaltmakta ve yakalanan kanserlerin evreleri daha düşük olmaktadır.

F. Tarama mamografisine hangi yaşta başlamalı?

Kırk yaş üstünde mamografi taramasının faydalı olduğuna dair elde edilen bilgiler kesin kanıt içermemesine rağmen 40 yılın üstünde tarama yapılan ve meme kanseri insidansı yüksek olan ülkelerde elde edilen veriler 40 yaş üstünde taramanın yararlı olduğu lehinedir (39,40,70-77). Ancak bu konuda 1. derecede kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle 40 yaşta taramanın başlatılmasına karşı çıkan görüşler bulunmaktadır. Mamografi taraması özellikle meme kanserinin yüksek izlendiği batı ülkelerinde kabul görmüş ve 40 yılı aşkın uygulanan bir yöntem olduğu için bugünden sonra 40 – 49 yaş ile ilgili yeni bir kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışma planlanması mümkün görünmemektedir. Bu nedenle ikinci ve üçüncü düzeyde kanıtlara dayanarak bir sonuca varılması gerekmektedir. Tarama yaşının başlangıcı olarak 40 yaş üstünü öneren bilimsel kurumlar yanında daha çok ülke bazında

uygulanan tarama programlarında 50 yaş üstü tercih edilmektedir. Hükümetten bağımsız olarak çalışan ve gönüllü bir gruptan oluşan U.S. Preventive Services Task Force grubu 40-49 yaş arasında taramanın önerilmemesini ve üst yaş olarak da 74 yaşda sonlandırılmasını tavsiye etmektedir (79).

İngiltere meme tarama programında 50 yaş üstündeki kadınları taramaya almakta ancak 2012 yılında bu yaşı 47 yaşa indirmeyi planlamaktadır (80). Tarama sıklığı 3 yılda bir olarak yapılmaktadır. Ancak bunun yanında Amerikan Kanseri Derneği ise tarama amaçlı olarak 40 yaş üstünde yıllık mamografi kontrolünü önermektedir (81). Ülke tarama programlarında yaş ve tarama sıklığı elde bulunan finansal kaynaklara, iş gücü ve alt yapıya göre yapılmaktadır. İngiltere'nin 3 yılda bir tarama yapması finansal olarak bu sıklığı karşılayabilmesinden kaynaklanmaktadır. Avrupa Topluluğu verilerine göre 8 üye ülkede 50 yaş altında meme taraması başlamakta ve bitiş yaşı olarak da 74 yaş alınmaktadır (82).

G. Tarama mamografisi hangi sıklıkta yapılmalı?

Mamografi tarama sıklığında kanserin gelişim süresi önemli rol oynamaktadır. Kanser tek hücreden klinik olarak anlaşılabilir hale gelene kadar geçirdiği süre içinde sadece mamografi ile yakalanabildiği süre sojourn süresi olarak adlandırılmaktadır. Meme kanserinin sojourn süresi randomize çalışmalar üzerinde yapılan modellemelere göre hesaplandığında 1.9 yıl ile 4.3 yıl arasında değişmektedir (83). Chen ve arkadaşlarının (84) çalışmasına göre ise yaş gruplarına bağlı olarak sojourn süreleri 40-49 yaş 50-59 yaş ve 60-69 yaş gruplarına göre sırası ile 2.44, 3.70 ve 4.17 yıl olarak bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle 40 yaş sonrasında sojourn süresinin kısalığı dikkati çekmektedir. Kanser klinik belirti vermeden önce yakalamak için de tarama sıklığını sojourn süresinin yarısında yapmak gerekir. Bu durumda özellikle erken yaşlarda 1 yıl ara ile tarama yapılması önem kazanmaktadır.

H. Mamografinin zararları

a. Radyasyon

Mamografide verilen radyasyonun zararını belirleyen direkt bir çalışma yoktur. Ortalama meme dozu 2,4 mGy altında olarak bilinmektedir. Yaşları 40-49 arası kadınlara yıllık yapılan mamografiyle, 10 yıllık taramada toplam 60 mGy doz verilmektedir (85). Bu dozun direkt zararı üzerine kesin çalışma olmamasına rağmen yeni çalışmalar tarama amaçlı veya tbc kontrolü için meme dokusu radyasyona maruz kalan kadınlarda meme kanseri için rölatif riskin arttığını bildirmektedir (85,86).

b. İşlem sırasında ağrı

Meme üzerine kompresyon yapılması kaliteli görüntü için gerekmektedir. Ancak kompresyon rahatsızlık yaratabilir bu nedenle yapılan 22 çalışmanın değerlendirilmesinde ağrının özellikle menstrüel siklusun durumuna, kişinin aksiyetmesine ve ağrı beklentisine bağlı olduğunu göstermiştir. Ağrı çok az kadında caydırıcı olarak bulunmuştur (85).

I. Mamografi nasıl yapılmalı?

Tarama mamografisinde önerilen mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) görüntülerdir. Her memeden bu iki pozun alınması gereklidir.

İ. Mamografi cihazı

Mamografi cihazı ve konvansiyonel cihaz ise film banyosu kalite standartlarına uygun olmalıdır. Ancak Türkiye'de bu kalite standartları ile ilgili henüz yaptırıcı bir yasal zorunluluk yoktur. Konsensus grubunun bir görevi de kalite standartlarının belirlenmesi ve uygulanmasında tavsiye edici karar alması olmalıdır. Bu ülke çapında yapılan tetkiklerin yeterli kalitede olmasını sağlayacaktır.

J. Mamografi görüntülerinin değerlendirilmesi

Görüntüler 2 radyolog tarafından değerlendirilmelidir. Radyologlar meme radyolojisinde deneyime sahip olmalıdır. Eski filmler ile karşılaştırma yapılmalıdır.

K. Tanıda radyolojinin yeri

Klinik şikâyeti olan olgularda tanı amaçlı yapılan tetkikler taramadan farklıdır. Klinik şikâyeti olan, 35 yaş üstü her kadına öncelikle mamografi çekilmelidir. Mamografiye ek olarak özellikle heterojen meme dokusu olan veya dens meme dokusu olan olgularda US inceleme yapılmalıdır. Zira bu tip hastalarda US küçük ve okült kanserlerin yakalanmasında etkin olmaktadır (87). Yaşı 35 altında olan kadınlarda ise ilk tercih US olmalıdır. Ancak şüpheli bir bulguda mamografi ek olarak istenebilir.

III. Ultrasonografi taraması yapılmalı mı?

Ultrasonografi (US) nin tarama programlarında mortalite üzerine etkisi ile ilgili randomize çalışma yoktur. US meme kanseri taramasında öncelikle pozitif olguların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Yüksek riskli olgularda mamografiye US eklenmesi ile ilgili yapılan çalışmalardan kanıt değeri en yüksek olan çalışma ACRIN 6666 çalışmasıdır (88). Bu çalışmada 2809 yüksek riskli yoğun meme dokusu olan kadına mamografi ile beraber US inceleme yapılmıştır. Toplam 41 meme Ca (40 kadın) tanısı konmuş olup bunların 8'i US ve mamografi ile 12 si yalnızca mamografi ile 12 si US ile tanı almış 8 olguda iki yöntem de başarılı olamamıştır. Mamografi 7.6/1000, mamografi+US 11.8/1000 kadında tanı koymuştur. Doğruluk mamografi için %78 Mamografi ve US için %91 dir. US eklenerek 1,1 - 7,2 /1000 kanser daha çok yakalanabilir ancak yalnız pozitif oranı artmaktadır (87). US'nin mortaliteye katkısı bilinmemektedir.

US'nin taramada yarattığı güçlüklerden biri kişiye dayalı bir inceleme olması ve kriterlerinin üniform olmamasıdır. Genelde çalışmalarda hasta grupları heterojendir ve uzun dönem takip yoktur. US incelemelerde biyopsi oranı artmaktadır. Mamografi ile biyopsi %1-2 istenirken US ile %2,3-4,7 arasında bildirilmektedir (89,90). US ile 1 kanser saptamak için MMG göre 3 katı daha fazla kadına Bx yapmak gerekmektedir. Pozitif öngörü değeri mamografiye ortalama %38 US de ise %10,3 olarak bildirilmektedir (89,90). Maliyet etkinliği belli değildir ve toplum tarama programlarına uygulanması için yeterli veri yoktur.

IV. Tanıda MRG'nin yeri

Özellikle son iki dekatda memenin MRG alanında önemli gelişmeler gerçekleşmiştir. Bu gelişmeler teknik, değerlendirme ölçütleri ve yeni endikasyonlar alanlarında da değişiklikleri beraberinde getirmiştir (91,92).

A. Teknik

Meme MRG incelemesi ancak uygun hardware ve software içeren yeterli donanım söz konusu olduğunda gerçekleştirilmelidir. İnceleme hızlı ve panoromik yapılmalı, yani aynı anda bilateral yapılabilir. Yüksek görüntü kalitesi gereği yanı sıra dinamik inceleme mutlaka yapılmalı; subtrakte (çıkarmalı) görüntü eldesi, MIP ve MPR gibi postprosesing işlemler gerçekleştirilebilmeli ve sinyal/ intensite eğrisi elde edilebilmelidir (91,93).

a) Cihazın gücü ve manyetik alan homojenitesi

Kullanılan manyetik alanın gücü ile sinyal/gürültü oranı (SNR) arasında doğrusal bir ilişki vardır. Güçlü manyetik alanda yüksek SNR ile kısa akuzisyon zamanında bile uygun puls sekans kullanımı ile yüksek uzaysal rezolüsyonlu görüntü elde edilir. Düşük manyetik alan gücünde ise inhomojenite kimyasal yağ baskılamayı önler ve görüntü kalitesini düşürür. Bu nedenle meme MRG incelemelerinde 1,0 Teslanın altındaki güçte MR cihazı önerilmemektedir (93,94).

b) Koil ve hasta pozisyonu

Pron pozisyon ve bilateral meme koili seçilmelidir. Pron pozisyon hareketin olumsuz etkisini azaltır. Lateralden mediale hafif baskı uygulayan koiller de doku kalınlığını azaltarak akuzisyon zamanını düşürürler. Hareket artefaktlarını da azaltan bu koiller, özellikle çıkarmalı görüntülerde sinyalin yanlış kaydedilmesini de engellemektedirler. Ancak aşırı basının kontrast alımını engelleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bilateral görüntüleme meme dokusunun simetrisinin de değerlendirilmesini sağlayarak yanlış pozitif tanıları engelleyebilmektedir. Ayrıca %3-5 olguda karşı meme rastlantısal olarak varolan kanseri bilateral inceleme açığa çıkarabilmektedir. Ünilateral görüntüleme özellikle faz-kodlama yönünde oluşan "wrap-around" artefakt nedeniyle dezavantajlıdır (92,94,95).

c) Görüntüleme planı

Görüntüleme aksiyal planda veya sagittal planda yapılabilir. Aksiyal plan her iki memeyi aynı anda değerlendirebildiğinden sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak sagittal plan da yüksek rezolüsyon ile daha ayrıntılı bilgi verebilmektedir. Son yıllarda geliştirilen çok kanallı koiller paralel görüntüleme tekniği ile SNR' i artırarak her iki memeyi aynı anda ayrı ayrı görüntüleyebilmekte ve daha üniform imaj intensitesi sağlamaktadırlar (92,96,97).

d) Kontrast madde kullanımı

Kontrast madde kullanımı meme MRG incelemelerinde önemli bir kilometre taşıdır. İncelemelerde 0,1-0,2 mmol/ kg gadolinium şelat enjeksiyonu kullanılmaktadır. Kullanılan 0.16 mmol/ kg kontrastın 0,1 mmol/kg'a göre malign lezyonlarda daha başarılı

olduğu bildirilse de yüksek doz kontrastın tanı doğruluğunu arttırdığına ilişkin yeterli kanıt mevcut değildir (92,96). Kontrast madde, intravenöz olarak bolus tarzında uygulanır. Uygulanan konnektör set enjeksiyonun ardından 20 ml salin solüsyonu ile yıkanmalıdır (95,98).

e) Görüntüleme protokolleri (66,68-72)

- Kontrastsız T2 ağırlıklı sekans:** Kontrast madde öncesi alınacak fast spin-eko T2 ağırlıklı sekans, lezyonların solid- kistik ayırımı için gereklidir. Yağ baskılama ve ince kesitler (yaklaşık 3 mm) önerilir.
- Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler:** Günümüzde spin eko sekanslarının yerini gradient eko sekanslar almış durumdadır. Bu sekanslar kısa eko ve tekrar zamanları ile daha kısa sürede elde edilebilmektedir. T1 süresini kısaltıcı etkileri daha belirgindir. 3 D Fourier transformasyonu da sinyal / gürültü oranı (SNR) yönünden daha avantajlıdır. Üç boyutlu seriler (FLASH, SPGR, T1-FFE gibi) küçük lezyonları başarı ile saptayabilmekte ve işlem sonrası rekonstrüksiyon uygulanmasına izin vermektedir.
- Faz kodlama yönünün seçimi:** Kardiyak ve solunum hareketleri memede faz kodlama yönünde artefakt oluşumuna yol açar. Bu etkiyi azaltmak için faz kodlama yönü anterior-dan posteriora olmamalıdır. Frekans kodlama anteriordan posteriora olmalı; faz kodlama sagittal ve koronal imajlarda süperiordan inferiora, aksiyal görüntülerde soldan sağa seçilmelidir.
- Yağ baskılama:** Mamografinin tersine yağ dokusu MR incelemede istenmez. Kontrast tutan lezyonun ayırt edilebilmesi için yağ dokusunun ortadan kaldırılması gereklidir. Bu amaçla ya yağ dokusu aktif olarak kontrast madde enjeksiyonu öncesi baskılanır veya işlem sonrası kontrastlı kesitlerden kontrast öncesi kesitler çıkarılarak pasif yağ baskılama gerçekleştirilir. Bu yöntemde memede yağın yanı sıra meme dokusu da ortadan kalkar ve kontrastlanan lezyon görünür hale gelir. Ancak yöntemin harekete hassas olduğu ve önemli artefaktlar oluşturabileceği unutulmamalıdır.
- Kesit kalınlığı:** Kesit kalınlığı saptanacak en küçük lezyonun hangi boyutta olacağını belirleyen önemli bir faktördür. İnce kesitli çalışmalar inceleminin duyarlılığını arttıracaktır. Kesit kalınlığı arttıkça parsiyel volüm etkisi ile görüntü bulanıklaşır ve düşük kontrastlı lezyonların ayırt ediciliği ortadan kalkar. Bu nedenle kesit kalınlığının 3 mm ve altında olması önerilmektedir.
- Uzaysal rezolüsyon ve piksel boyutu:** Yüksek uzaysal rezolüsyon lezyonun görünüm özelliklerinin (sınır, şekil, içyapı vs.) daha iyi belirlenmesini sağlar. Dar görüntüleme alanı (Düşük FOV), ince kesitler ve düşük piksel boyutu uzaysal rezolüsyonu arttıran faktörlerdir. Optimal görüntüleme için piksel boyutu 1 mm'nin altında olmalıdır. Ancak uzaysal rezolüsyonu yüksek kesitlerin uzun süreli (4-5 dak) sekanslarla elde edilebileceği de unutulmamalıdır.

g) *Temporal rezolüsyon*: Temporal rezolüsyon zaman içindeki kontrast madde tutuluşu ile belirlenmektedir. Malign lezyonlar ilk 90–120 sn arasında kontrast tutulumlarının tepe noktasını verdiklerinden; temporal rezolüsyon lezyonların 2 dakika altındaki kontrast tutulum kinetiğini belirleyecek şekilde olmalıdır. Yani hızlı sekanslar uygulanarak, önce kontrastsız kesitler alınmalı, ardından 6–7 dakika süreyle kontrast madde enjeksiyonu sonrası aynı bölgeden tekrar tekrar görüntüler elde edilmelidir (Dinamik inceleme). Meme MR incelemesi gerçekleştirilirken temporal ve uzaysal rezolüsyon arasında bir dengenin gözetilmesi gerekmektedir. İnce kesitli uzaysal rezolüsyonu yüksek kesitlerin lezyon saptama ve karakterize etmedeki başarıları yüksektir. Ancak bu sekanslarda SNR ve temporal rezolüsyon düşük olacaktır. Temporal rezolüsyon daha büyük piksel boyutu ve kesit kalınlığı ile elde edilmiş ardışık hızlı kesitler gerektirir. Yeni geliştirilen puls sekanslar artık daha yüksek temporal ve uzaysal rezolüsyon ve SNR olanağı sağlamaktadırlar. 3 D kesit ile çalışılması da uzaysal rezolüsyondan kayba uğramaksızın her planda veri elde edilmesini, çıkarmalı ve MIP (Maximum Intensity Projection) görüntülerin alınmasını sağlamaktadır.

B. Meme MRG incelemesinin endikasyonları

1. Tümörün preoperatif lokal evrenmesi

Meme tümörünün cerrahi tedavisi günümüzde eğer olgu uygunsu meme koruyucu cerrahidir. Olguyu mastektomiye yönlendiren en önemli faktörler ise meme kozmezisi yönünden sorun yaratacak büyük kitleler ve multisentrik tümörlerin varlığıdır. MR memede tümörün sayısı, gerçek boyutu, çevre doku ilişkilerini en doğru olarak tanımlayan tanı yöntemidir. Yapılan çalışmalarda multifokal veya multisentrik oldukları konvansiyonel yöntemlerle belirlenemeyen %26–37 olgunun MRG ile tanı aldığı, %3–5 olguda ise senkron gelişen karşı meme tümörünün evreleme amaçlı incelemelerde MR ile saptandığı bildirilmektedir. Özellikle invaziv lobuler karsinom doğası gereği infiltratif paterni nedeniyle sınırları güç değerlendirildiği gibi multisentrik ve bilateral olma olasılığının yüksek oluşu nedeniyle de dikkatli incelenmesi gereken bir tümördür. MR bu konuda da diğer tanı yöntemlerine üstün görünmektedir (99). Sonuçta %11–51 olguya tedavi yaklaşımı MR inceleme ile değişebilmektedir (91,94,100,101).

Ancak MR incelemelerinde kontrastlanan her odak tümöre ait olmayabilmektedir. Meme tümörü olgularında kontrast tutan bu odaklarda malignite oranı %35 olarak bildirilmektedir. En önemli sorun bu odakların biyopsiye kılavuzluk eden mamografi ve ultrasonografi gibi konvansiyonel yöntemlerle her durumda gösterilememesidir (102,103).

2. Primer tümör araştırması

Meme tümörlerinin az da olsa bir kısmı (%0,3–0,8) diğer yöntemler ile gösterilmeksizin aksiler lenf tutulumu ile ortaya çıkabilmektedir (104). Bu olguların üçte birinde mastektomi spesimenlerinde tümör saptanamadığı düşünüldüğünde, bu sıkıntılı durumda tümörün görüntülenmesinin önemi anlaşılabilmektedir. MR %75–86 olguda primer odağı bularak meme koruyucu tedaviye olanak

sağlamaktadır. Ayrıca karşı memede olası senkron bir tümörü de gösterebilme potansiyeli taşımaktadır (104–107).

3. Meme koruyucu tedavi sonrası izlem

Memede postoperatuvar MR incelemesi eksizyonel biyopsi sonrası rezidü tümör araştırılması veya nüks-yağ nekrozu-skar dokusu ayırımı amacıyla gerekli olabilmektedir. Meme koruyucu tedavinin en önemli başarısızlık nedeni yetersiz cerrahi eksizyondur. Bu nedenle memede tümör yükünün varlığı mutlaka belirlenmelidir. Memede biyopsi sonrası oluşan ödem, doku distorsiyonu ve postoperatuvar koleksiyonlar mamografinin uygulanabilirliğini ve tanı değerini düşürmektedir. Özellikle biyopsi öncesi incelemelerin yetersiz olduğu olgularda uygulanması planlanan reeksizyon işlemine karşı MRG gerekli olabilmektedir. MR kalıntı tümör dokusunun değerlendirilmesinde diğer tanı yöntemlerine göre daha başarılıdır. Bu konudaki duyarlılık %61–92 arasında değişmektedir (108,109). Meme koruyucu tedavi sonrası nüks kitle-skar ayırımında MR'ın duyarlılığı %93–100, özgüllüğü ise %88–100 arasında değişmektedir (94). Özellikle radyoterapi sonrası 12. Aydan sonra MR'ın özgüllüğü daha yüksektir (110).

4. Yüksek risk taşıyan kadınlarda tarama yöntemi olarak kullanımı

Özellikle yoğun meme dokusu taşıyan kadınlarda yapılan çalışmalar bu grupta MR'ın tanı duyarlılığının diğer yöntemlere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle tümör anjiogenezisini göstermekteki başarısı nedeniyle MR diğer yöntemlere üstün görünmektedir (111).

Tarama yöntemi olarak meme MRG

Yakın zamana kadar, MRG'nin memede kullanımı sınırlı tutulmaktayken MRG'nin "**meme kanseri riski artmış olan kadın alt gruplarında**" yaygınlaşan kullanımıyla bu görüş değişmiştir. Meme kanserinde risk artışı (a) kişisel meme kanseri öyküsüne; (b) radial skar gibi "sınırdaki" biyolojik davranış, in situ karsinoma in situ ya da atipik duktal hiperplazi gibi bir meme biyopsisi öyküsüne; (c) Hodgkin hastalığı nedeniyle mediastinal ışınlama öyküsüne; (d) ailesel meme ve/veya ovarian kanser yoğunlaşmasına bağlı olabilir. Tüm bu alt gruplarda, mamografik ve ultrasonografik olarak saptanamaz durumdaki olgularda MRG başarıyla kullanılmaktadır (112–114). Ancak yüksek düzeyli kanıta dayalı prospektif çoklu merkezli kohort çalışmaları yalnızca son grup için söz konusudur (Örneğin, ailesel ya da kalıtsal meme kanserleri).

Tüm kanserlerin %5–10'u meme kanseri eğilimi gen mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Bilinenleri BRCA1 ve BRCA2'dir; bu genlerin mutasyonu tüm ailesel kanserlerin %40–50'sinden sorumludur. Geri kalanları ise henüz ortaya konmamış, varlığı bilinen, ancak sınırlanmamış diğer eğilimli genlere bağlıdır. Bu durum da, BRCA mutasyonları negatif olan ama güçlü ailesel öyküleri olan kadınların hâlâ BRCA olmayan ailesel kanser olma riski içinde olduklarını düşündürür. BRCA mutasyon taşıyıcıları meme kanserlerinde %60–80 ve over kanserlerinde %40 ortalama yaşamboyu riskle karşılaşacaklardır (92).

“Ailesel ya da kalıtsal meme kanseri için tarama” güç bir iştir. İlk olarak, ailesel meme kanseri kişinin yaşamında erken gelişen bir durumdur: Sıklık doruğuna BRCA1 taşıyıcılarında 40 yaşlarında erişilir ve olguların yarısı 50 yaş altında gelişir. Dolayısı ile, taramanın ortalama meme yoğunluğunun yüksek olduğu 30 ya da daha genç yaşlarda başlatılması gerekir. Mamografi de duyarlılığı oldukça yüksek bir yöntem olmasına karşın özellikle bu grup genç olgularda sergilenen yoğun meme yapısında lezyonları saklama eğilimi gösterecektir.

İkinci olarak, BRCA1 varlığı ile birlikte olan meme kanserleri iyicil morfolojik özelliklere sahip olma eğilimindedir ve son derece ender olarak kalsifikasyonlarla birlikte gelirler. BRCA1’in eşlik ettiği kanserlerin fibroadenom ya da kolabe olmuş kistlerle bile ayrımında mamografi ve USG güçlük yaşanabilir (115–117).

Üçüncü olarak, ailesel meme kanseri olguları tarama aralıklarının kısa tutulmasını gerektiren saldırgan bir biyolojik davranış (yüksek nükleer evre, negatif reseptörler) gösterirler.

Dördüncü olarak, BRCA1 mutasyonu ile artmış radyo duyarlılık arasında bağlantı vardır. Buna bağlı olarak, kısa tarama aralıkları gereği ve erken tarama başlangıcına bağlı artmış yaşam boyu doz birikimine karşın özellikle BRCA1 mutasyonlu olgularda iyonizan radyasyonun son derece özenli kullanımı öğütlenmektedir. Tüm bu öğeler ailesel meme kanseri mamografik taramasında başarı oranını etkileyecektir. Ailesel meme kanserli olgularda mamografik tarama sonuçlarında duyarlılığın düşük oluşu ve interval kanser oranı (%43–60) uyarıcı olmuştur.

MRG’nin rolünü değerlendiren tek ya da çok merkezli birkaç prospektif çalışma aynı anda yürütülmüştür. Tüm bu çalışmaların sonuçları MRG taramada kullanıldığında kanserde erken tanının geliştirilebildiği sonucu ile uyumludur. Kanserler yayımlanmış duyarlılık oranları %79–98 arasında değişmek üzere prognostik olarak arzulanan bir evrede tanınmıştır (28).

Sonuç olarak, MRG günümüzde **ailesel meme kanseri kuşku-su olan kadınlarda** tarama programının bütünüyle bir parçası olarak kabul edilmektedir. Taramada MRG’nin spesifitesine ve olumlu prediktif değerine ilişkin veriler daha az uyumludur: Birkaç çalışmada yüksek oranda yanlış pozitif tanı bildirilmiştir. Warner ve arkadaşlarıncı yapılan çalışma olası bir açıklama yapmaktadır: İlk yılda (MR tarama sürecinin başlangıcında) yanlış pozitif MR tanıları oranı yüksekken, oran yıldan yıla düşmekte 4 yıldan sonra MRG ve mamografi eşit olumlu prediktif değerler gösterecek şekilde bir düzeye geriler. Bu durum daha çok taramadaki meme MRG konusundaki sınırlı deneyimden kaynaklanmaktadır (118). Her ne kadar, Kriege (119) ve arkadaşlarıncı yayımlanan bir çalışma MRG’de yanlış negatif olan ama yalnızca mamografik anormalliklere dayanarak tanınan meme kanserlerini yansıtsa da, bu yüksek orana diğer çalışmalarda rastlanmamıştır. Ancak, bugün, yüksek riskli kadınlarda taramada mamografinin kaçınılmaz bir yöntem olduğunu ortaya çıkmaktadır. Tek ayrıcalık, mamografide duyarlılığın

düşük olduğu BRCA1 mutasyonu belirlenmiş olgulardır. Artmış riskli genç kadınlar için olası bir tehdit de her bir bakıdaki mamografik görüntülemelerin sayısının azaltılmasıdır.

MRG ile sağlanan erken tanının iyileştirilmiş hastaliksız ve toplam sağkalım sağlayıp sağlamayacağı hâlâ netleşmemiştir. Yine, ortalama riske ve yüksek risk arasına hangi noktada çizgi çekileceği de belirsizdir. Warner ve arkadaşlarının çalışması bir yana bırakıldığında, diğer çalışmalar yalnızca yüksek riskte kadınları değil aynı zamanda orta riskteki kadınları da içermektedir. Bu iki grup arasındaki ortalama risk farkı %20’dir. Ayrı olarak ele alındığında, sonuçlar MRG’nin bu alt grupta da erken tanıyı kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Bu durum önemlidir çünkü bu sonuçlar çok daha geniş bir kadın popülasyonunu simgelemektedir (yüksek risk taşıyan kadın sayısı veya mutasyon taşıyıcılar orta risk taşıyanlardan çok daha az sayıdadır) (92).

Yüksek riskli olgularda; MR ve mamografinin birlikte kullanıldığı prospektif, nonrandomize çalışmalar (11 çalışma) yapılan sistematik review’lar tek başına mamografiye göre birlikte kullanımın (MG+MR) kanseröz lezyonları daha iyi ortaya çıkardığını göstermektedir (120,121).

5. Cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi gören olguların izlemi

Kemoterapinin indüklediği fibrozis nedeniyle klinik meme muayenesinde tümör normalden daha büyük ölçülmekte; mamografi yoğun doku nedeniyle sorunlar yaşarken US ise genellikle tümör boyutunu normalden küçük olarak saptamaktadır. Klinik muayene ve mamografinin tersine MRG, fibrozis ve canlı tümörü ayırt edebilmekte ve doğruluğu da meme yapısının yoğunluğundan etkilenmemektedir (122). Tümörün gerçek boyutlarını MR tüm yöntemlerden daha üstün olarak belirleyebilmektedir (123–126). Tümör yanıtı volümdeki değişikliğe göre değerlendirilmektedir. Ancak bu yanıtın tümördeki fizyolojik değişikliklere sekonder geliştiği bilinmektedir. Yeni gelişen tümör dokusunun 1 mm küpün üzerinde büyüdükçe beslenme ve oksijenizasyonunu sağlamak için yeni damarlara gereksinimi vardır. Bu işlem “angiogenezis” olarak adlandırılır. Yeni gelişen bu damarlar da normal dokuya göre daha geçirgen olduklarından dinamik kontrastlı MRG incelemesinde normal dokuya göre daha yoğun sinyal intensite artımı gösterirler. Bu patofizyolojik yanıt tümörün gerçek uzanımının belirlenmesinde esastır (122).

Londero ve ark. (123) tümörün tedaviye tam yanıtını MR nin %100, mamografinin ise ancak %86 oranında belirleyebildiğini, sınırların ise MR ile %80 doğrulukla, mamografi ile %53 doğrulukla belirlenebildiğini bildirmektedirler. MR’ın mamografiye bu alanda en önemli üstünlüklerinden biri olan multifokal tümör saptanabilme oranı ise bu çalışmada MR ile %66,7, mamografi ile %33,3 olarak verilmektedir.

Balu-Maestro ve ark (124) da tümör boyutunu en güvenilir oranda MRG nin saptadığını belirtmektedirler. MR, klinik meme muayenesi, mamografi ve US ile doğruluk oranları sırasıyla %63, %52,

Tablo 4. Memede BI-RADS MR sınıflaması.

BI-RADS Sınıflaması	Açıklama
BI-RADS 0	Teknik yönden yetersiz inceleme , kinetik değerlendirme veya diğer tanı yöntemleri ile karşılaştırma gereken olgular
BI-RADS 1	MR'da normal dışı kontrast alımı yok
BI-RADS 2	Benign lezyon Kist, hyalinize kontrast tutmayan fibroadenom, eski skar dokusu, yağ içeren lezyonlar
BI-RADS 3	Olasılıkla benign lezyon- yakın izlem gerektirir Düğümlü sınırlı, yavaş kontrastlanan kitleler, bölgesel kontrastlanma, rastlantısal odaklar (UBO)
BI-RADS 4	Malignite yönünden kuşku lu lezyon -Biyopsi
BI-RADS 5	Malignite yönünden yüksek kuşku - Biyopsi İşinsal sınır, çevresel kontrastlanma, kinetik eğride hızlı yıkanma
BI-RADS 6	Bilinen malignite Biyopsi ile kanıtli olgularda evreleme, kalıntı tm saptanması, tedaviye yanıt değerlendirilmesi

%38, %43 olarak verilmektedir. Ancak diğer tanı yöntemlerinde olduğu gibi lobüler karsinom tedavi sonrası tanımlanmasında sorun yaratabilmektedir. Tedavi öncesi kontrastlı dinamik MR de başarıyla sınırları belirlenirken, izlemde ayırt edilemeyebilmektedir. Bu durum tümörün neovaskülaritesindeki belirgin azalmaya ve oluşturduğu yapısal distorsiyona bağlanmaktadır (125). Aynı zamanda çizdirilen tümörün zamana göre kontrastlanmasını gösteren zaman/ intensite eğrisinin tedavide basıklaşması da önemli bulgulardandır. Az ve yavaş kontrastlanmayı göstermektedir (126). Ayrıca Londero ve ark. (123) bu eğrinin aynı zamanda sağa kayma gösterdiğini yani lezyonun daha geç kontrast aldığını da bildirmektedirler. Dinamik kontrast artımı parametrelerinin ölçümlendirilmesi tedaviye yanıtli ve yanıtız olguların ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. K trans ve ADC değerlerinin tümördeki longitudinal değişiklikleri belirlemede duyarlı olduğu ve K trans ve K ep yanıtli ve yanıtız olguların ayırt edilmesinde başarılı olduğu araştırmacılarca bildirilmektedir (127,128). Dinamik kontrastlı tekniğin yanı sıra MRG de spektroskopik ve fonksiyonel MRG yöntemleri de bu alanda kullanıma girmiştir. Lokal ileri meme kanserinde tedaviye yanıt MR spektroskopideki kolin konsantrasyonundaki ve su/yag oranındaki değişiklikten yararlanılarak değerlendirilebilmektedir (129–131). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme de yanıt değerlendirilmede kullanılmaktadır. Özellikle erken dönemdeki ADC (Görünüşteki difüzyon katsayısı) değerleri yanıtli belirlemede 2. kür sonrası yapılan boyut ölçümlerinden daha güvenilir bulunmuştur (132). Spektroskopik ve fonksiyonel MR yöntemleri henüz pilot çalışma aşamasındadır (131,132).

6. İmplantlı memenin değerlendirilmesi

Meme implantlarının sağıamlığı, fibröz kapsülün durumu, implantın yer değişikliği ve silikon kaçışının varlığının saptanmasında MR en duyarlı yöntemdir. Bu alanda incelemenin duyarlılığı %74–100, özgüllüğü ise %63–100 olarak bildirilmektedir (133). MR ayrıca protezli memedeki meme dokusunu da başarıyla değerlendirebilmekte ve protez tarafından saklanması olası lezyonları mamografi ve ultrasona göre daha iyi görüntüleyebilmektedir (134,135).

7. Problem çözücü yöntem olarak MR

Mamografik incelemenin yüksek duyarlılığına, kullanılan ek pozisyonlar ve ultrasonografinin desteğine karşın yukarıdaki endikasyonlara ek olarak çözülemeyen yeni sorunlarla da karşılaşmaktadır. Örneğin yoğun bir memede lokal asimetri veya yapısal bozulma, olası bir sorun yönünden soru işareti oluşturabilmektedir. Bunlar BI-RADS sınıflamasına göre gruplandırıldığında 1–4 arasında yer alabilmektedir. MR bu durumlarda gerekli yaklaşımın belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Yine eksizyonel biyopsi sonrası kuşku lu nedbe dokusu- tümör ayırımında ve mamografide tek pozisyonda gözlenen lezyonların varlığının kanıtlanması ve yerleşiminin belirlenmesinde yararlıdır. Ancak bu amaçla MR'ın kullanımında gözden kaçırılmaması gereken bir takım noktalar söz konusudur. Özgüllüğü yeterli düzeyde olmayan bu yöntemin yanlış- pozitif oranı oldukça yüksek olup, tanısal yönden kuşku doğurabilecek yüksek intensiteli yeni odaklar göstererek, yöntemin kendisi yeni sorunlar yaratabilmektedir. Bu nedenle, diğer yöntemlerle tanı alan olgularda ek yöntem olarak kullanılması maliyeti bir yana, getirebileceği bu ek sorunlar nedeniyle de uygun değildir. İğne biyopsisi ile çözülebilecek sorunlarda da MR'a gerek yoktur. MR diğer yöntemlerle gösterilmiş lezyonların karakterizasyonu için kullanılmamalıdır (136–140).

C. MR raporlama

MR raporlamada standardizasyon mamografi ve ultrasonda olduğu gibi ACR tarafından hazırlanan BI-RADS sınıflaması ile sağlanmaya çalışılmaktadır (137). Lezyonun kontrastlanması malignite tanısında yeterli olmayıp, morfolojik ve farmakokinetik özelliklerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu özellikler Tablo 4'de tanımlanmaktadır (137,138).

a. Tanı ölçütleri

1. Morfolojik Ölçütler

Sağılıklı morfolojik değerlendirme ancak yüksek uzaysal rezolüsyonlu görüntülerin elde edilebilmesi ile olasıdır. Son yıllardaki teknik gelişmeler ile kinetik değerlendirme 1990'lı yıllardaki

çalışmalarda ön planda iken 2000'li yıllarda teknik gelişmelerin sağladığı yüksek rezolüsyonlu görüntüler morfolojik değerlendirmenin önemini arttırmıştır.

Tanımlamada kullanılan terimler (137)

1. Odak / kitle

Kitle üç boyutu ile tanımlanan, çevre dokulardan ayırt edilebilen yer kaplayan oluşumdur. Patolojik bir oluşumu temsil eder. Odak ise yer kaplayan oluşum olarak tanımlanamayan değerlendirilebilmek için çok küçük boyutta olan, tek veya çok sayıda, non-spesifik kontrastlanma alanlarıdır.

2. Şekil /sınır

Tanımlanan şekil ve sınır özellikleri analizi ilk postkontrast görüntüde yapılmalıdır. Sonraki görüntüler kontrastın yıkanması veya çevre dokunun kontrast alımı ile tanı yanılıklarına yol açmaktadır. Işınsal sınırlı veya belirsiz sınırlara sahip lezyonlar sıklıkla malign tanı alırken, düzgün sınırlar benign lezyonlar için belirleyici olmaktadır. Ancak küçük malign lezyonlar da MR'ın rezolüsyon yetersizliği nedeniyle düzgün sınırlı olarak tanımlanarak yanılıklara yol açabilmektedir.

3. Kitlede iç yapı

Kitlenin iç yapısı kontrast sonrası homojen, heterojen olabilir, periferik halkasal veya santral kontrast tutulumu gösterebilir. Bazı olgularda siyah bazılarında parlak septalar gözlenebilir. Heterojen iç yapı, periferik kontrast alımı veya parlak septaların varlığı malign lezyonu düşündürürken, benign lezyonlar daha homojen iç yapıya sahiptir. Hyalen içerik nedeniyle bazı fibroadenomlar kontrast almazken iç yapıdaki siyah septalar fibroadenomlar için neredeyse tipik kabul edilmektedir. Enflamatuvar kistler ve yağ nekrozlarının da periferik halkasal parlaklaşma göstererek yanlış malign tanıya yol açabileceği unutulmamalıdır.

4. Kitle dışı (bölgesel) sinyal artımı

Çevre dokulardan keskin sınırlar ile ayıramayan alanlardır. Hem normal hem de patolojik yapıyı temsil edebilir. İyapıda normal fibroglanduler yapı seçilebilir. Lineer kontrast alımı sıklıkla duktal sistemle ilintilidir. Ancak duktusun normal trasesinde izlenmeyen non-spesifik çizgisel sinyaller de görülebilir. Segmental sinyal artımı tepe noktası meme başına doğru yerleşen üçgen şeklinde bir yapıyı tanımlar ve tek bir duktus sistemini tutan DCIS için anlamlı olabilir. Bölgesel sinyal artımı birden fazla duktal sistem ile ilintili olabilir. Kümeleşen sinyal odakları "kaldırım taşı" görünümünü oluşturabilir ve yine DCIS olgularında gözlenebilir. Bazan bölgesel olarak 1-2 mm çaplı parlak odaklar gözlenebilir veya bunlar tüm memeyi kaplayabilir. Bu olgularda fibrokistik değişiklikler düşünülebileceği gibi multisentrik DCIS de göz önünde bulundurulmalıdır.

b. Kinetik eğrilerin (intensite/zaman eğrileri) değerlendirilmesi

Dokuda zaman içerisindeki sinyal intensite değişikliklerini gösterir. Özellikle kontrast enjeksiyondan sonraki ilk 2 dakikadaki ölçümler önem taşımaktadır. Geç dönem ölçümleri de eğrinin şeklinin belirlenmesinde önemlidir. Olanak varsa lezyonda birden fazla alandan ölçüm yapılarak eğri çizdirilmeli ve kullanılan ROI (Region

of interest) 3 pikselden küçük olmamalıdır. Eğri iki bölüm halinde değerlendirilir. İlk 2-3 dakika içerisinde lezyon yavaş, orta derece veya hızlı sinyal artışı gösterebilir. Daha sonraki aşamada Tip I eğride sinyal ilerleyici olarak artış gösterirken, Tip II eğride plato şekli gözlenir. Tip III eğride ise kontrast dokudan hızla uzaklaşır ve eğri aşağı eğimlenir. Malign lezyonlarda sinyal intensitesi hızlı artış göstermekte ve ilk 120 sn'de iki katına çıkabilmektedir. Ancak bazı olgularda bu artışın %50 düzeyinde de kalabildiği unutulmamalıdır (139,140).

Tip I eğri sıklıkla benign lezyonlarda, tip III eğri ise malign lezyonlarda gözlenmektedir. Tip II eğrinin ise hem malign hem de benign olgularda görülebildiği bilinmektedir. Kuhl ve ark (64) Tip I eğrinin %83 benign, %6 malign olguda, Tip II eğrinin %34 malign %12 benign olguda, tip III eğrinin ise %6 benign, %57 malign olguda görüldüğünü bildirmektedirler. Kinetik eğrilerin değerlendirilmesinde lobuler karsinom, fibröz içeriği yüksek invaziv duktal karsinom ve tubuler karsinomda, ayrıca kemoterapi sürecindeki olgularda yanlış negatif sonuçlar alınabilmektedir. Bazı fibroadenomlar, taze nedbe dokusu, enfeksiyon, atipik duktal hiperplazi, sklerozan ade-nozis, papillomlar, radial skar, yağ nekrozları da yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (98,141).

Bulguların değerlendirilmesi ve sonuç

Değerlendirmeye T2 ağırlıklı görüntüler ile başlanarak bu serilerde yüksek intensite oluşturacak kist, meme içi lenf bezi ve miksoid tip fibroadenom gibi yapıların dışlanması uygun olacaktır. Kontrast öncesi T1 ağırlıklı görüntüler de yüksek sinyal intensitesi oluşturacak hemorajik veya proteinöz içerikli kistlerin, içi sekresyon ile dolu genişlemiş kanalların ayırıcı tanısı için yararlıdır. Kontrast sonrası dinamik, çıkarmalı görüntüler ve T1 ağırlıklı imajlar kitle ve kitle dışı sinyal artımı gösteren odakların morfolojik ve kinetik özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar.

Öncelikle saptanan lezyonun *morfolojik özellikleri* değerlendirilir. Işınsal veya düzensiz sınır özellikleri malignite yönünden yüksek kuşku nedeniyle biyopsiyi gerektirir. Periferik halkasal kontrastlanma da maligniteyi gösteren önemli bulgulardan olmakla beraber, düzgün sınır özelliği enfekte kist veya yağ nekrozunun ayırıcı tanısını gerektirir. Yine düzensiz veya guruplaşan odakların oluşturduğu duktal sinyal artımı da biyopsiyi gerektiren bulgulardandır ve çoğunlukla DCIS tanısı ile sonlanır.

Lezyon düzgün sınırlı, homojen kontrastlanan benign lezyonu düşündüren morfolojiye sahip ise kinetik eğriler yardımcı olacaktır. Tip I eğri benign lezyonu belirler. Ancak tip II veya III eğri olası malign tanı ile biyopsiyi gerektirir.

Kitle dışı bölgesel sinyal artımı da hem benign hem de malign değişikliklerde görülebildiğinden kinetik eğrilerin değerlendirilmesi yararlı olacaktır (96-100).

BI-RADS sınıflaması meme MR incelemelerini standardize etmeye yönelik önemli bir sınıflama olmasına karşın, sonuçta

Tablo 5. Ele gelen kitlelerde İİAB ve kor biopsinin değeri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)	Negatif Prediktif Değer (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)
İİAB	66	81	75	90	100
KOR	92	94	93	100	100

tanımlamalar uzaysal rezolüsyon ve inceleme planlarına bağlı olarak değişebilmekte ve veri kalitesi kullanılan teknikten etkilenebilmektedir. Ayrıca uygulamada kişisel farklılıklar da gözlenebilir. Sınıflamada kesin ölçütlerin henüz oluşturulmadığı deneyimler ile geliştirilecek yararlı bir raporlama sistemidir. Yine de standardizasyon sağlamaya yönelik, disiplinler arası anlaşmayı kolaylaştıracak şu anda alternatifi de olmayan bu sınıflama MG ve US'da olduğu gibi kullanılması en uygun raporlama biçimi olarak görülmektedir.

V. Cerrahi tanı

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanserdir. Sadece 2005 yılında meme kanserinden 40 000 kadının hayatını kaybedeceği bildirilmiştir (142). Günümüzde meme kanseri ile ilgili bilinçlenme ve bunun yanı sıra tarama programlarının da devremeye girmesi ile birlikte meme kanserinde daha erken tanı koyma olanağı doğmuştur (143). Ancak ülkemizdeki durum ise maalesef hala istenilen düzeyde değildir.

A. Memede kitleye yaklaşım

a) Ele gelen kitlelere yaklaşım

i. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

ii. Kor biyopsi (Tru-cut)

iii. Cerrahi biyopsi (insizyonel, eksizyonel biopsi)

b. Ele gelmeyen (nonpalpabl) kitlelere yaklaşım

i. Ameliyat öncesi tel yerleştirme

ii. ROLL (Radionuclide guided occult lesion localization)

A.a.i. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

İlk kez 1930 yılında Ellis ve Stewart tarafından yapılmıştır (144). Günümüzde en yaygın kullanılan tanı metodudur.

Biyopsi yöntemi için gereklilikler

Yöntem hastaya detaylı şekilde anlatılır ve lokal anestezi yapmaya gerek yoktur. On veya 20 cc enjektör, 22–25 gauge (kalibre) iğne ve 2 adet lam yeterlidir. Temel mantığı kitleden hücre alma prensibine dayanır. Alınan materyal lama yayılır, alkolle tesbit edilir ve patolojiye yollanır. Orell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre duyarlılığı %66, özgüllüğü %81, yanlış pozitiflik oranı %1,1, yanlış negatiflik oranı %6,7 ve doğruluk oranı %93,4 olarak bulunmuştur (145). Yanlış pozitiflik deneyimli patoloğlarda %0–0,4 e kadar inmektedir (146).

Avantajları:

Basit, çok ucuz, poliklinik ve muayehaneye uygun, komplikasyon oranı çok düşüktür. Özel cihazlar gerektirmez, doğruluk oranı yüksektir.

Dezavantajları

Özellikle deneyimli patolog gerektirir, çok az histolojik bilgi verir veya hiç vermez, hücresel materyal azdır, ER, PR ve c-erb 2 saptaması çok zordur. İn situ-invaziv kanser ayrımı yapması çok zor, yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranı yüksektir (147,148). Yanlış pozitiflik oranının yüksek olması özellikle mastektomi yapılacak olgularda çok ciddi bir tehlike olarak karşımıza çıkar. Buna yol açan en sık nedenler proliferatif meme hastalıkları, atipi bulguları gösteren laktasyondaki meme, radyoterapi görmüş meme ve yağ nekrozudur (149–151). Üçlü tanı testi ile beraber değerlendirilirse bu dezavantajları asgariye indirilebilir (149). Yanlış pozitifliği önlemek için gelişmekte olan ülkelerde üçlü testi öneren yayınlar vardır.

Ucuz olması, kolay uygulanabilir olması, özel cihazlar gerektirmemesi gibi birçok avantajı olmasına rağmen özellikle deneyimli patolog gerektirmesi ve ülkemiz koşullarında bu özel konuda uzmanlaşmış yeterli sayıda patolog olmaması, histolojik bilginin yeterli olmaması, reseptör durumu hakkında bilgi verememesi gibi nedenlerden dolayı hastanın ikinci bir invaziv girişime mecbur kalmasından, İİAB'nin birinci basamak tanı testi olarak kullanılması akılcı olarak durmamaktadır.

A.a.ii. Kor biyopsi (Tru-cut)

Kor biyopsisi malign hastalık tanısında son yıllarda daha çok kullanılan ve çoğu zaman bir kez yapılarak erken tanı sağladığı ve tedaviye geçiş süresini kısalttığı için tercih edilen bir uygulamadır.

Biyopsi yöntemi için gereklilikler

Kor iğneleri, örnek toplama aracı olan iç trokar ve bunu çevreleyen kesici bir kanülden oluşur. 14–16 gauge (kalibre) iğnelerle doku sütunu alımına olanak sağlar. Ateşleme yapan özel tabancası bulunur. 1.5–2 cm uzunluğunda doku alımını mümkün kılar.

Uygulama şekli

Lokal anestezi gerektirir. İğneler kalın olduğu için iğnenin geçeceği kadar bir cilt kesisi yapmak gerekir. İğne ucu kitle sınırına gelince ateşleme yapılmalıdır. Hematom ve pnömotoraks komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir. Hematom riski, iğnenin patolojik doku dışında memede en az yolu katetmesi ile asgariye indirilir. Kitle göğüs duvarına yakın ise olası pnömotoraks önlemek için iğne yönü göğüs duvarına paralel olmalıdır. Kor biyopsinin duyarlılığı %90–97, özgüllüğü %98–100 ve doğruluk oranı %97–98 arasında değişmektedir (152–155).

Dezavantajları

Daha pahalı ve daha invazivdir.

Avantajları

Daha fazla materyal alınabilmektedir. Histolojik tanı şansı yüksektir. ER, PR, C-erb 2 belirlenmesine olanak sağlar. Deneyimli patolog zorunluluğu yoktur. Ayrıca yanlış pozitifliğe neden olmaması, tümör tipinin tayin edilebilmesi, prognostik ve prediktif değerlendirmelerin yapılabilmesi İİAB'ne üstün yönleridir (145–151,156,157). Açık biyopsiye göre daha ekonomik ve daha az invazif yöntemdir. Bu uygulama ile açık biyopsiden farklı olarak, lenfatikler sağlam kaldığı için sentinel lenf nodülü haritalama ve meme koruyucu ameliyat yapma olasılığı artar (158,159). Sauven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ince iğne aspirasyonuna tercih edilen kor biyopsisi ile yıllar içinde preoperatif kanser tanısı oranının %63'den %87'ye çıktığı gösterilmiştir (160).

Ele gelmeyen kitlelerde de kor biyopsi kullanılmaktadır. Ele gelmeyen kitlelerde kor biyopsi İİAB'den daha iyidir. Ancak ele gelen kitlelerde de kor biyopsi İİAB'ye çok daha üstündür (Tablo 5). Kor biyopsinin birinci basamak tanı testi olarak kullanılması bütün bu avantajları düşündüğünde daha akılcı görünmektedir.

A.a.iii. Cerrahi biyopsi (insizyonel, eksizyonel biopsi)

Memedeki kitlenin bir kısmı veya tümünün cerrahi eksizyona çıkarılmasıdır. Tanı amaçlı bir bölümünün çıkarılmasına insizyonel biyopsi, kitlenin tümünün çevre sağlam doku ile çıkarılmasına eksizyonel biyopsi denir. İnsizyon muhtemel mastektomi sınırları içinde olmalıdır. Minimum kozmetik hasar için Langer deri hatları kullanılmalıdır. Cerrahi biyopsi maligniteyi ekarte etmek için tanı amaçlı olarak İİAB'nin yetersiz kaldığı olgularda kullanılmalıdır.

Tel ile işaretleme

MG ve US ile saptanabilen ele gelmeyen lezyonlar tel ile işaretleme tekniği ile çıkarılırlar. Lokalizasyon işlemlerinde kıvrık uçlu (Spring hook wire-Ghitas, Sadowski, Manan) kılavuz teli kullanılabilir. Telin ucunun lezyonun içinde ya da 1 cm'ye kadar komşuluğunda olması halinde işaretleme başarılı kabul edilir. Olgulara işaretleme yapıldıktan sonra ameliyathane ortamında genel anestezi altında cerrahi eksizyon uygulanır. Telle işaretli alan en az 1cm sağlam çevre doku ile birlikte çıkartılmalıdır. Spesimen grafisi alınarak işaretlenen lezyonun, yeterli çevre dokusu ile birlikte tam olarak çıkarılıp çıkarılmadığı, işaretlemeyi yapan radyolog tarafından kontrol edilmelidir.

Dezavantajları

Yoğun memelerde yerleştirme güçlüğü, yerleştirme sonrası telin yer değiştirmesi, insizyon hattının belirlenmesinde zorluk ve işaretleme ile biyopsinin aynı gün yapılması gereksinimi.

Avantajları

Daha ucuz olması, özel donanım gerektirmemesi, yüksek doğruluk oranları. Günümüzde nonpalpable lezyonların lokalizasyonunda kullanılan standart teknik tel ile işaretleme tekniğidir. Şüpheli

bir mikrokalsifikasyon odağının veya palpe edilemeyen bir lezyonun tanısının ortaya konması tel işaretleme biyopsisinin en sık endikasyonunu oluşturur. Nonpalpabl lezyon nedeniyle biyopsi yapılan ve malignite saptanan hastaların %67'sinin tedavi edilebilecek lenf noduna ve %98'inin hastalıksız sağ kalıma sahip oldukları tespit edilmiştir.

A.b.ii. ROLL (Radionuclide guided occult lesion localization)

Son iki dekatta kadınların bilinçlenmesi ve tarama yöntemlerinin daha sık kullanılması sayesinde palpe edilemeyen lezyonların sayısında artışa neden olmuştur. Palpe edilemeyen lezyonlarda tel ile işaretlemeye alternatif olarak en çok kullanılan tekniktir. Tekniğin temel prensibi lezyon içine çevre dokulara dağılmayan teknesyum 99 ile işaretlenmiş makroagregat albuminin ultrason veya mamografi altında lezyon içine verilmesi ve gama prob yardımı ile lezyonun çıkarılmasıdır.

Avantajları

İşaretleme bir gün önce yapılabilir, daha az meme dokusu çıkarılması, cerrah ve radyologlar için daha kolay olması, lezyonun santalde kalma olasılığı daha yüksek, cerrah ve radyolog için daha kolay ve preoperatif tanı yoksa aynı anda frozen + sentinel lenf nodu yapılmasına olanak sağlamasıdır (SNOLL).

Dezavantajları:

Gama prob, nükleer tıp uzmanı gerekliliği, radyonüklid maddeye maruz kalma ve daha pahalı olması.

Günümüzde palpe edilmeyen lezyonların eksizyonel biyopsisinde kullanılan standart teknik tel ile işaretlemedir. Bu tekniğin alternatifi olan ROLL sonuçların tel kadar iyi olması ve sentinel lenf nodu biyopsisi için kullanılabilmesinden dolayı tel ile işaretlemeye iyi bir alternatif olabilir.

VI. Meme karsinomunda patolojik inceleme standartları

Bu bölümde ileri evre dışındaki meme karsinomları ile ilgili, değerlendirme ve raporlama standartlarından bahsedilecektir. Patolojik materyalin patoloji laboratuvarına gönderilmesinden başlayarak, patoloji raporunda bulunan klinik, makroskopik ve mikroskopik öğeler sırasıyla yer alacaktır.

A. Materyalin patoloji laboratuvarına gönderilmesi

Hasta kimlik bilgileri, memenin tarafı (sağ-sol), yapılan cerrahi girişimin türü ve hastayla ilgili diğer bilgileri kapsayan bir klinik gönderme formu eşliğinde materyal laboratuvara iletilmelidir. Diğer bilgiler duruma göre değişebilmekle birlikte ailevi kanser ya da meme kanseri öyküsü, daha önce meme karsinomu yönünde geçirilen cerrahi tedaviler, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ya da hormonal tedavi öyküsü mutlaka patoloğa bildirilmesi gereken, eksik olduklarında patolojik değerlendirmeyi yetersiz hale getirebilecek durumlardır.

Meme koruyucu cerrahi materyalleri ya da aksillası ayrıca gönderilen modifiye radikal mastektomi materyalleri yön oryantasyonu açısından cerrah tarafından işaretlenmeli, işaretlerin anlamları uygun bir şekilde gönderme formunda yazılı olmalıdır. Aksiller küraj materyalinin seviyeli olarak incelenmesi isteniyorsa bu materyal de işaretlenmelidir. Sentinel lenf gangliyonu uygulamalarında, sentinel lenf gangliyonunun hangi yöntemle saptandığı (mavi boya, radyoizotop) belirtilmeli sentinel lenf gangliyonuna eşlik eden non-sentinel ya da parasentinel olarak tanımlanan lenf gangliyonları ayrılarak gönderilmelidir. Memede palpe edilebilen kitle olmaksızın sadece radyolojik yöntemle saptanan lezyonlara ait materyaller genellikle telle işaretli (bazen de radyoizotopik maddeyle işaretli) olarak çıkarılır. Bu materyallerin uygun şekilde değerlendirilebilmesi için spesimen radyografisi ile birlikte gönderilmelidir.

Materyalin fikse edilmesi

Tru-cut, insizyonel, eksizyonel biyopsiler ve lumpektomi materyalleri cerrahi işlemten hemen sonra hacminin en az iki katı miktarda %10'luk tamponlu formalin içerisine konarak gönderilmelidir. Mastektomi gibi büyük hacimli materyaller ise ideal olarak **taze** ve ameliyattan sonraki **ilk yarım saat içinde** gönderilmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda sadece mastektomi materyallerine sınırlı olmak kaydıyla pektoral yüzden başlayan tümörden geçen kranyokaudal yönde tek bir kesi yapılmalı ve materyal hacminin iki katı %10'luk tamponlu formaline konup en kısa sürede patoloji laboratuvarına gönderilmelidir (161).

B. Patoloji raporunun öğeleri

a-Hastaya ait kimlik bilgileri ve klinik bilgilerin bulunduğu bölüm: Burada hasta adı soyadı, yaşı, kısa klinik öyküsü, hastane protokol no'su, patoloji protokol no'su, memenin sağ ya da sol taraf olduğu, yapılan cerrahi girişimin türüne ilişkin bilgiler bulunur.

b- Makroskopik bulgular

c- Mikroskopik bulgular.

2. Grup olan Tanı ve Tarama grubunda patolojik incelemenin çok fazla detaylarına girilmeyip sadece tanıdan bahsedilecektir.

1. Kor biyopsi (tru-cut) ve vakumlu biyopsi materyallerinin incelenmesi

Lezyonun tümüyle çıkarılması söz konusu olmayan bu tür biyopsiler günümüzün patoloji uygulamaları arasında önemli yer tutmaktadır. Doku düzeyinde bilgi vermesi ve kuşkulu kategorideki lezyonların az sayıda olması nedeniyle kor biyopsiler, patologlar tarafından ince iğne aspirasyon biyopsilerine tercih edilirler. Kor biyopsi değerlendirmesinde:

Malign lezyonun olup olmadığı belirtilmeli

İn situ duktal karsinom varlığında invaziv komponent olasılığı klinisyen tarafından bilinmeli

Grade, tip tayini yapılabilir, ancak operasyon materyalinde uyumsuzluk olabileceği bilinmelidir.

Ayrıca istendiği takdirde bu materyal üzerinde de immunhistokimyasal inceleme yapılabilir

2. İnce iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) materyallerinin incelenmesi

Kor biyopsilerin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte daha az başvurulan bir yöntem olmasına rağmen, hastane donanımının durumuna göre günümüzde de malign ya da benign meme lezyonlarının preoperatif tanısında kullanılabilmektedir. İİAB materyallerinin değerlendirilmesi konusunda dikkat edilmesi gereken konular şöyledir:

Standart tanı kategorileri belirtilmeli

- 1- yetersiz
- 2- benign
- 3- atipi (kuşkulu) olasılıkla benign
- 4- atipi (kuşkulu) olasılıkla malign
- 5- malign

Fiksasyon türü konusunda patoloğun seçimi belirleyicidir

Hücre bloğu hazırlanması standart olarak önerilmez

İİAB materyalinde invazyon, tümör tipi, grade türü değerlendirmeler standart olarak önerilmemektedir

İİAB materyalinde sadece invazyondan emin olduğumuz durumlarda reseptör –C erb B2 tayini gibi immunhistokimyasal yöntem kullanılabilir.

ULUSAL ÖNERİLER

1. "Meme kanserlerinin erken tanısı ve/veya tanısı için klinik meme muayenesinin yapılması önerilir."

1. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. Evidence Review Update No 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality;2009.
2. Kösters JP, Göttsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer (review). Cochrane Database Syst Rev. Issue 3: CD003373, 2008.
3. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344.
4. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. CA Cancer J Clin 2004;54:345-361.
5. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:141-169.
6. Bancej C, Decker K, Chiarelli A et al. Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. J Med Screen 2003;10:16-21.

7. Improving Outcomes in Breast Cancer: Manual Update. National Institute for Clinical Excellence, 2002. www.nice.org.uk
8. Oestreicher N, White E, Lehman CD et al. Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE). Breast Cancer Res Treatment 2002;76:73-81.
9. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al. Detection method and breast carcinoma histology. Cancer 2002;95:470-477.
10. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13 year results of a randomised trial in women aged 50-59 years. J Natl Cancer Inst. 2000;92(18):1490-1499.
11. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752081 clinical breast examinations reported from 1995 through 1998. J Natl Cancer Inst 2000;92:971-976.
12. Borton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: Should it be done? How? JAMA 1999;282:1270-1280.
13. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:27-30
14. Smart CR, Byrne C, Smith RA et al. Twenty year follow up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. CA Cancer J Clin 1997;47:134-149.
15. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. Can Med Assoc J. 1992;147:1459-1476.
2. "Klinik meme muayenesi, klinik meme muayenesi eğitimi alan tüm sağılık personeli tarafından uygulanabilir."
 1. Guideline for the early detection and screening of breast cancer. EMRO Technical Publication Series 30. 2006. WHO. Edit. Khatib O.M.N, Modjtabei A.
 2. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. CA Cancer J Clin 2004;54:345-361.
 3. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344.
 4. Lannotti RJ, Finney LJ, Sander AA et al. Effect of clinical breast examination training on practitioner's perceived competence. Cancer Detection Prev 2002;26:146-148.
 5. Fletcher SW, O'Malley MS, Bunce LA. Physicians abilities to detect lumps in silicone breast models. JAMA 1985; 253:2224-2228.
 6. Campbell HS, Fletcher SW, Lin S. Improving physicians' and nurses' clinical breast examination: a randomised controlled trial. Am J Prev Med 1991;7:1-8.
 7. Benincasa TA, King ES, Rimer BK et al. Results of an office-based training program in clinical breast examination for primary care physicians. J Cancer Ed 1996;11:25-31.
 8. Smith RL, Hanchak NA, Bloom H et al. The effectiveness of post-graduate education on the clinical breast examination skills of primary care physicians. Am J Man Care 1996;2:989-995.
 9. Campbell HS, McBean M, Mandin H et al. Teaching medical students how to perform a clinical breast examination. Acad Med 1994;69:993-995.
 10. Costanza ME, Luckmann R, Quirk ME et al. The effectiveness of using standardized patients to improve community physician skills in mammography counselling and clinical breast exam. Prev Med 1999;29:241-248.
 11. Baines CJ, Miller AB, Basset AA. Physical examination: its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. Cancer 1989;63:1816-1822.
3. "Klinik meme muayenesi, herhangi bir nedenle sağılık kurumlarına başvuran her kadına, yılda bir kez yapılmalıdır."
 1. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatssos C, Chan B, Nygren P et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. Evidence Review Update No 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality; 2009.
 2. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. CA Cancer J Clin 2004;54:345-361.
 3. Guideline for the early detection and screening of breast cancer. EMRO Technical Publication Series 30. 2006. WHO. Edit. Khatib O.M.N, Modjtabei A.
 4. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344.
 5. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:141-169.
 6. The Susan G. Komen Breast Cancer Foundation. Early detection and screening: Clinical breast exam.
 7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary and preventive care: periodic assesment. ACOG, 2000.
 8. Morrison BJ. Screening for breast cancer in Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada; 1994:788-795.

4. "Klinik meme muayenesi,
 - Klinik öykü + inspeksiyon + Palpasyon üçlüsü ile,
 - Hem oturur hem de yatar pozisyonunda,
 - Aksiller, supraklavikuler ve infraklavikuler lenf nodlarının muayenesi ile birlikte tüm meme ve kuyruğunu içine alacak şekilde
 - Aksilla üst-dıştan başlanarak, sternumun alt ucuna-ortaya doğru VERTİKAL tarzda,
 - 2.3.4. parmakların ucu ile,
 - Küçük dairesel hareketlerle ve
 - 3 farklı düzeyde palpe edilerek uygulanır."
1. Guideline for the early detection and screening of breast cancer. EMRO Technical Publication Series 30. 2006. WHO. Edit. Khatib O.M.N, Modjtabei A.
2. Guidelines for management of breast cancer. EMRO Technical Publication Series 31. 2006. WHO.
3. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. CA Cancer J Clin 2004;54:345-361.
4. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344.
5. Coleman EA, Heard JK. Clinical breast examination: an illustrated educational review and update. Clin Excell Nurse Pract 2001;5:197-204.
6. Borton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: Should it be done? How? JAMA 1999;282:1270-1280.
7. Bates B. A guide to physical examination and history taking Philadelphia. PA:JB Lippincott C.1998.
8. Goodson WI. clinical breast examination. West J Med 1996;164:355-358.
9. Henderson MA, Cawson JM, Bilous M. Breast Cancer: getting the diagnosis right. Med j. Austral 1995;163:494-499.
10. Penny paker HS, Pilgrim AC. Achieving competence in clinical breast examination. Nurse Pract Forum 1993;4:85-90.
5. "Görüntüleme yaklaşımlarından mamografi, sağılıklı kadında tarama için tek başına yeterlidir."
 1. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1644-56.
 2. Shapiro S. Screening: assessment of current studies. Cancer. 1994;74:231-8.
3. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. Online J Curr Clin Trials. 1993;32
4. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer 2001; 91:1724-31.
5. Duffy SW, Tabár L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. Cancer 2002;95:458-69.
6. Smigel K. Breast cancer death rates decline for white women. J Natl Cancer Inst 1995 1;87:173
7. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. Lancet 2003;361:1411-7.
8. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, Tange UB, Blichert-Toft M, Rank F, Mouridsen H, Lynge E. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. BMJ 2005;330:220.
6. "Mamografik tarama CC ve MLO olmak üzere iki pozisyonunda gerçekleştirilmelidir."
 1. Sickles EA, Kopans DB. Deficiencies in the analysis of breast cancer screening data. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1621-4.
 2. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1644-56.
7. "Sağılıklı kadında tarama mamografisi 40 yaşında başlamalıdır. Kırk yaş sonrası taramada fayda görülmektedir."
 1. Duffy SW, Tabar L, Chen H-H, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties: a collaborative evaluation. Cancer. 2002;95:458-469.
 2. Feig SA. Increased benefit from shorter screening mammography intervals for women ages 40-49 years. Cancer 1997;80:2035-9.
 3. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. J Natl Cancer Inst. 1988;80:1125-32.
 4. Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Söve-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. Cancer 2003;97:2387-96.

5. Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Erikson O, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Söwe-Söderberg J. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:53-5.
6. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:87-92.
8. "Sağılıklı kadında tarama en erken 70 yaşına kadar devam ettirilmelidir."
 1. http://screening.iarc.fr/doc/cancer_screening.pdf
9. "US ve MR, sağılıklı, riski olmayan kadında, tarama için rutin önerilmez."
 1. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, ve ark. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008;299:2151-63.
 2. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. BMC Cancer. 2009 20;9:335.
 3. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. Radiology. 2007 Aug;244(2):356-78
 4. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. Radiology. 2007 Sep;244(3):672-91.
10. "Meme görüntülemesi için kullanılan yöntemlerde teknik ve raporlamada ulusal standartların belirlenmesi ve akreditasyon programlarının yürürlüğe girmesi gereklidir."
11. "Meme MR incelemeleri (implant değerlendirmesi dışında) en az 1 Teslalık cihazla, meme koili kullanılarak yapılmalı; mutlaka kontrastlı dinamik inceleme yapılarak gerçekleştirilmelidir."
12. "Tanı amaçlı kullanımda MR, aşağıdaki endikasyonlar için önerilir:
 1. Gerekli olgularda tümörün preoperatif lokal değerlendirilmedi; Konvansiyonel görüntüleme ve kliniğin yeterli olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.
 2. Okkült meme tümörünün araştırılması (MMG ve US ile bulunamamış olgularda)
 3. MKC sonrası izlemde konvansiyonel görüntüleme ile bx kararı verilememiş ara olgularda skar- nüks ayrımında kullanılır.
 4. Lokal ileri evrede MKC uygulanması planlanan olgularda izlemde kullanılmalıdır (MMG ve US ile çözümlenemeyen olgularda).
 5. Meme protezi olan olgularda:
 - Rüptür semptomu olan olgularda MG ve US sonrası gerekirse kontrastsız MR ile rüptür araştırılabilir.
 - Kitle vb semptomu var ve MMG ve US sonrası gerekirse kontrastlı MR meme parankimi değerlendirilebilir.
13. "Uzak metastaz taramasında, PET-BT klasik taramalara tek başına alternatif olamaz."
14. "Klinik ve/veya radyolojik olarak meme kanseri şüphesi olan kadınlarda tanı için iğne biopsileri tercih edilmelidir."

Kaynaklar

1. Silva I.S. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. IARC, WHO. Lyon, 1999.
2. Özyayın A.N. Kadın Sağılığı için Önemli Tarama Testleri, 6. Ulusal Üreme Sağılığı ve Aile Planlaması Kongre Kitabı, 23-25 Nisan 2009, Ankara, s:131-132.
3. Tezcan S. Epidemiyoloji. Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi. Halk Sağılığı Vakfı, Yayın No:92/1, Ankara, 1992.
4. Çakır B. Epidemiyolojide Özelleşmiş Konular: Halk Sağılığı Temel Bilgiler. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2006.
5. Erken tanı ve tarama alt kurulu raporu (meme kanseri). Meme Kanseri Tarama Programlarının Organizasyonu /24.01.2009
6. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of screening a disease. Public Health Papers 34. Geneva. World Health Organization 1968.
7. Council of Europe: Committee of Ministers. On screening as a tool of preventive medicine. Recommendation No R(94)11. Strasbourg.
8. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth edition, N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, L. von Karsa. European Communities, 2006.
9. Hackshaw Ak et al. Breast self examination and death from breast cancer: a meta-analysis. Bri J Cancer 2003;88:1047-1053.
10. Thomas DB et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. J of National Cancer Inst 2002;94:1445-1457.
11. Kösters JP, Göttsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer (review). Cochrane Database Syst Rev. Issue 3: CD003373, 2008.
12. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:27-30.

13. Smart CR, Byrne C, Smith RA et al. Twenty year follow up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997;47:134-149.
14. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *CA Cancer J Clin* 2004;54:345-361.
15. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13 year results of a randomised trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-1499.
16. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatssos C, Chan B, Nygren P et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. Evidence Review Update No 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality; 2009.
17. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:327-344.
18. Improving Outcomes in Breast Cancer: Manual Update. National Institute for Clinical Excellence 2002. www.nice.org.uk
19. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2007-2008. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2008. 1-36.
20. National Cancer Institute. Screening Mammograms: questions and answers. 2007.
21. Schwartz GF, Hughes K, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME. Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics, Risk Management, April, 2007. *The Breast Journal* 2009;15:4-16.
22. Sarvazyan A, Egorov V, Son JS, Kaufman CS. Cost-Effective Screening for Breast Cancer Worldwide: Current State and Future Directions. *Breast Cancer* 2008;1:91-99.
23. Brown ML, Goldie SJ, Draisma G, Harford J, Lpscomb J. Health Service Intervention for Cancer Control in Developing Countries. In: Jamison DT et al. Editors. *Diseases Control Priorities in Developing Countries*. Vol 2nd. Oxford University Press; 2006. 569-589.
24. Ohnuki K, Kuriyama S, Shoji N, Nishino Y, Tsuji I, Ohuchi N. Cost-Effectiveness Analysis of screening modalities for breast cancer in Japan with special reference to women aged 40-49 years. *Cancer Science* 2006;97:1242-1247.
25. Okonkwo QL, Draisma G, Kinderen A, Brown ML, Koning HJ. Breast Cancer Screening Policies in Developing Countries: A cost-effectiveness Analysis for India. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1290-1300.
26. Knutson D, Steiner E. Screening for Breast Cancer: Current Recommendations and Future Directions. *Am Family Physician*. 2007;75:1660-1666.
27. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L. Periodic screening for breast cancer. The Health Insurance Plan Project and its sequelae, 1963-1986. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988:59-83.
28. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;39: 2772-2782.
29. Connor RJ, Chu KC, Smart CR. Stage-shift cancer screening model. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42: 1083-1095.
30. Tabár L, Gad A, Holmberg L, Ljungquist U. Significant reduction in advanced breast cancer. Results of the first seven years of mammography screening in Kopparberg, Sweden. *Diagn Imaging Clin Med*. 1985;54:158-164.
31. Tabár L, Gad A. Screening for breast cancer: the Swedish trial. *Radiology* 1981;138:219-222.
32. Fagerberg G. Experience from randomized controlled breast screening with mammography in Östergötland county, Sweden: a preliminary report. *Recent Results Cancer Res*. 1984; 90:117.
33. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 1985;1:829-832.
34. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-1731.
35. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials [published erratum appears in *Lancet*. 1993;342:137. *Lancet* 1993;341:973-978.
36. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J, Sigfússon B. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297:943-948.
37. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997;22:63-67.
38. Frisell J, Glas U, Hellström L, Somell A. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat*. 1986; 8:45-54
39. Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Sävje-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97: 2387-2396.
40. Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Erikson O, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Sävje-Söderberg J. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 53-55.
41. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, Muir BB, Prescott RJ, Smith A. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353:1903-1908.
42. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992;147:1459-1476.
43. Miller AB, Baines CJ, Sickles EA. Canadian National Breast Screening Study. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:1133-1134.
44. Baines CJ, McFarlane DV, Miller AB. The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the national breast screening study. *Invest Radiol* 1990; 25:971-976.
45. Baines CJ, Miller AB, Kopans DB, Moskowitz M, Sanders DE, Sickles EA, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: assessment of technical quality by external review. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:4.
46. Kopans DB, Feig SA. The Canadian National Breast Screening Study: a critical review. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:755-760.
47. Kopans DB, Halpern E, Hulka CA. Statistical power in breast cancer screening trials and mortality reduction among women 40-49 years of age with particular emphasis on the National Breast Screening Study of Canada. *Cancer* 1994;74:1196-1203.
48. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study 2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-1499.
49. Kopans DB. NBSS: opportunity to compromise the process. *CMAJ* 1997;157:247-248.
50. Bailar JC 3rd, MacMahon B. Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: a review for evidence of subversion. *CMAJ* 1997;156:193-199.

51. Tarone RE. The excess of patients with advanced breast cancer in young women screened with mammography in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1995;75:997-1003.
52. Baker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* 1982;32:194-225.
53. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997;47:134-149.
54. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1644-1656.
55. Shapiro S. Screening: assessment of current studies. *Cancer* 1994;74:231-238.
56. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials* 1993;32
57. Duffy SW, Tabar L, Chen H-H, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties: a collaborative evaluation. *Cancer* 2002;95:458-469.
58. Sickles EA, Kopans DB. Deficiencies in the analysis of breast cancer screening data. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1621-1624.
59. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-1731.
60. Kopans DB. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2002;94:580-581
61. Duffy SW, Tabár L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002;95:458-469.
62. Smigel K. Breast cancer death rates decline for white women. *J Natl Cancer Inst* 1995 1;87:173
63. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of populationbased mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417.
64. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalggaard P, Jensen MB, Tange UB, Blichert-Toft M, Rank F, Mouridsen H, Lynge E. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005;330:220.
65. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-134.
66. Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-1342.
67. Hayes C, Fitzpatrick P, Daly L, Buttner J. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:749
68. de Koning HJ. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet*. 2000 8;355:80-81.
69. Kopans DB, Halpern E. Re: All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:863.
70. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1125-1132.
71. Moskowitz M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986;161:37-41.
72. Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547-551.
73. Feig SA. Increased benefit from shorter screening mammography intervals for women ages 40-49 years. *Cancer* 1997;80:2035-2039.
74. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1125-1132.
75. Tabár L, Duffy SW, Chen HH. Re: Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish Breast Cancer-Screening Trials. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:52-55.
76. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:87-92.
77. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 1995;2:94-98.
78. Smith-Bindman R, Chu PW, Miglioretti DL, Sickles EA, Blanks R, Ballard-Barbash R, Bobo JK, Lee NC, Wallis MG, Patnick J, Kerlikowske K. Comparison of screening mammography in the United States and the United Kingdom. *JAMA* 2003;290:2129-2137.
79. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-2060.
80. Bjurstam N, Björneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003; 97:2387-2396.
81. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos B, Chan BK, Humphrey L. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-737.
82. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/index.html#under50>
83. www.cancer.org/.../NWS_1_1x_Updated_Breast_Cancer_Screening_Guidelines_Release.asp
84. http://screening.iarc.fr/doc/cancer_screening.pdf
85. By Yu Shen, Marvin Zelen. Screening Sensitivity and Sojourn Time From Breast Cancer Early Detection Clinical Trials: Mammograms and Physical Examinations. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:3490-3499.
86. Duffy SW, Day NE, Tabár L, Chen HH, Smith TC. Markov models of breast tumor progression: some agespecific results. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:93-97.
87. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:516-526.
88. John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer* 2007;121:386-394.
89. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-2163.
90. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009 20;9:335.
91. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007 Sep;244:672-691.

92. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007 ;244(2):356-378.
93. Rausch DR, Hendrick RE. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on Your 1.5-T system. *Radiographics* 2006;26:1469-1484.
94. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;220(1):13-30.
95. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast.. *Radiol Clin North Am* 2004 ;42: 919-934.
96. Heywang-Kobrunner SH, Haustein J, Beck R, et al. Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1994; 191:639-646.
97. Orel SG. MR Imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000;38:899-913.
98. Coulthard A, Potterton AJ. Pitfalls of breast MRI. *British J Radiol* 2000; 73:665-671.
99. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997;203:137-144.
100. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997;169:417-424.
101. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, Van Zee KJ, Dershaw DD. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer.. *Am J Roentgenol* 2003 ;180:333-341.
102. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 2001;176(5):1249-1254.
103. Bartella L, Liberman L, Morris EA, Dershaw DD. Nonpalpable mammographically occult invasive breast cancers detected by MRI. *Am J Roentgenol* 2006;186:865-870.
104. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 1999;212:543-549.
105. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, Van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997; 205:437-440.
106. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
107. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. *Eur Radiol* 2003;13:2128-2132.
108. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *Am J Roentgenol*. 2000;175:1577-1584.
109. Lee JM, Orel SG, Czerniecki BJ, Solin LJ, Schnall MD. MRI before reexcision surgery in patients with breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2004;182:473-480.
110. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging. 2.nd ed. Stuttgart. New York, Thieme, 2001,pp 103-127.
111. Kuhl CK. MR imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006;14(3):391-402.
112. Bedei L, Falcini F, Sanna PA, et al. Atypical ductal hyperplasia of the breast: The controversial management of a borderline lesion: experience of 47 cases diagnosed at vacuumassisted biopsy. *Breast* 2006;15:196-202.
113. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23:5534-5541.
114. Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer: analysis of 175 cases in Northern Ireland. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1065-1068.
115. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer* 1998;83:2335-2345.
116. Lakhani SR, Jacquemire J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138- 1145.
117. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008;246:58-70.
118. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-1325.
119. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-437.
120. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008 6;148:671-679.
121. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleiser S, Griffiths A, Parker S, Houssami N. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007 ;43:1905-1917.
122. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:1-10.
123. 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;14:1371-1379.
124. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:145-152.
125. Julius T, Kemp SE, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:1129-1134.
126. Chang YC, Huang CS, Liu YJ, Chen JH, Lu YS, Tseng WY. Angiogenic response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy evaluated with parametric histogram from dynamic contrast-enhanced MRI. *Phys Med Biol* 2004;49:3593-3602.
127. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, Meszoely I, Mayer IA, Herman CR, McManus K, Price RR, Gore JC. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging* 2007;25:1-13.

128. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:1-10.
129. Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, Bliss RL, Gulbahce E, Everson LI, Nelson MT, Emory TH, Tuttle TM, Yee D, Garwood M. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy--a pilot study at 4 T. *Radiology* 2004;233:424-431.
130. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Halpern EF, Kopans DB, Garrido L. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology* 2003;228:63-69.
131. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *Br J Cancer* 2006; 13;94:427-435.
132. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging*. 2006;24:843-847.
133. Holmich LR, Fryzek JP, Kjoller K, Breiting VB, Jorgensen A, Krag C, McLaughlin JK. The diagnosis of silicone breast-implant rupture: clinical findings compared with findings at magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg* 2005;54:583-589.
134. Reynolds HE, Buckwalter KA, Jackson VP, Siwy BK, Alexander SG. Comparison of mammography, sonography, and magnetic resonance imaging in the detection of silicone-gel breast implant rupture. *Ann Plast Surg* 1994;33:247-255.
135. Gorczyca DP. MR imaging of breast implants. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994;2:659- 672.
136. Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, Hlawatsch A, Thelen M. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. *Am J Roentgeno*. 2003;181:655-662.
137. American Collage of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 4.edition. Reston (VA): American Collage of Radiology; 2003.
138. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
139. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 1997;7:1231-1234.
140. Morris EA. Breast MR imaging: Performance, reporting with BI-RADS, and pitfalls in interpretation. In *Breast Imaging: RSNA categorical course in diagnostic radiology* 2005:175-184.
141. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
142. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
143. Honig SF. 'Incidence, trends, and the epidemiology of breast cancer' Spear SL (Ed). *Surgery of the breast*, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins (2006), cilt 1, syf 3-26.
144. Schwartz GF. Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: Current update. *The Breast Journal* 2004; 10: 85-88
145. Orell SR, Farshid G. False positive reports in fine needle biopsy of the breast lesions. *Pathology* 2001; 33: 428-436.
146. Ishikawa T, Hamaguchi Y, Tanabe M, et al. False positive and false negative cases of fine needle aspiration cytology for palpable breast lesions. *Breast Cancer* 2007; 14 : 388-392
147. Clough KB, Nos C, Bourgeois D: Indications for diagnosing nonpalpable breast lesions. *Arch Anat Cytol Pathol*, 1998; 46: 223-225.
148. Ernst MF, Roukema JA: Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *The Breast* 2002; 11: 13-22.
149. Naylar B. Fine needle aspiration cytology of the breast. An overview. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 54-61.
150. He Q, Fan X, Yuan T, et al. Eleven years of experience reveals that fine needle aspiration cytology is still a useful method for preoperative diagnosis of breast carcinoma. *Breast* 2007; 16: 303-306.
151. Wilkonson EJ, Masood S. 'Cytologic needle samplings of the breast: Techniques and Results' Bland KI, Coopeland EM (Eds)), *The Breast*, WB Saunders Company (1998), cilt 1, syf 705-735.
152. Fajardo LL, Pisano Ed, Caudry DJ, et al. Radiologist Investigators of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V: Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions. Results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V Study. *Acad Radiol* 2004; 11: 293-308.
153. Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, et al. Stereotactic core needle breast biopsy: A multi-institutional prospective trial. *Radiol* 2001; 218: 866-872
154. Verkooijen HM, Core Biopsy after Radiological Localisation (COBRA) study group. Diagnostic accuracy of stereotactic large core needle biopsy for nonpalpable breast disease. Results of multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002; 99: 853-859.
155. Britton PD. Fine needle aspiration or core biopsy. *Breast* 1999; 8:1-4.
156. Choi YD, Choi Yh, Lee JH, et al. Analysis of fine needle aspiration cytology of the breast: a review of 1297 cases and correlation with histologic diagnosis. *Acta Cytol* 2004; 48: 801-806.
157. Usami S, Moriya T, Kasajami A, et al. Pathological aspects of core needle biopsy for non-palpable breast lesions. *Breast Cancer* 2005; 12 (4): 272-278.
158. Ernst MF, Roukema JA: Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *The Breast* 2002; 11: 13-22.
159. Lind SD, Minter R, Steinbach B: Stereotactic core biopsy reduces the reexcision rate and the cost of mammographically detected cancer. *J Surg Res* 1998;78: 23-26.
160. Sauven P, Bishop H, Patnick J, Walton J, Wheeler E, Lawrence G: The National Health Service Breast Screening Programme and British Association of Surgical Oncology audit of quality assurance in breast screening 1996-2001. *Br J Surg* 2003; 90: 82-87.
161. Patoloji Dernekleri Federasyonu Meme Çalışma Grubu. *Meme Patolojisi Rehberi*, 2008.

İletişim

Kemal Atahan

Tel : 0(232) 244 44 44

E-Posta : kemalatahan@yahoo.com.tr

GENERAL CHARACTERISTICS OF MALE BREAST CANCER PATIENTS IN BURSA REGION

Nilüfer Avcı¹, Mehmet Ali Balcı², İrfan Esen², Gülen Tandoğan², Mustafa Merter², Erdem Çubukçu¹, Fatih Ölmez¹, Belkıs Nihan Coşkun², Mustafa Hartavi², Şahsine Tolunay³

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

BURSA BÖLGESİNDE ERKEK MEME KANSERLİ HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

ÖZET

Giriş: Erkek meme kanseri tüm meme kanseri olgularının %1'den azını oluşturmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde takip ve tedavi edilen erkek meme kanserli olguların klinik ve patolojik özelliklerini inceledik.

Materyal ve Metod: Erkek meme kanserli hastaların klinik ve patolojik verileri, dosyaların retrospektif olarak taranması ile elde edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya alınan toplam 16 hastanın ortalama yaşı 60 (41-75) olarak bulundu. En sık gözlenen meme kanseri tipi (%81.3) infiltratif duktal kanserdi. Tanı sırasında erkek meme kanserleri çoğunlukla lokal ileri evre (%50, evre 3) idi. Hormon reseptör durumuna bakıldığında olguların çoğunun (%81.3) ER ve/veya PR pozitif olduğu gözlemlendi. HER2 ekspresyonu hastaların 9'da incelenmişti, ve 4 olguda (%25) pozitif idi. Genel sağ kalım 3 (1-12) yıl, hastalıksız sağ kalım 2 (1-8) yıl olarak saptandı.

Tartışma: Kadınlarda meme kanserine dair bilgiler artmasına rağmen, erkek meme kanserlerinin tedavisine dair bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle erkek meme kanserlerinde tedavi ile ilişkili randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, erkek

ABSTRACT

Introduction: Male breast cancer constitutes less than 1% of all cases of breast cancer. In this study, we analyzed clinical and pathological features of male breast cancer cases, which had been followed up and treated at our institution.

Material and Method: The data regarding the main clinicopathological features of the male breast cancer patients were retrieved from the patients' records retrospectively.

Results: A total of 16 patients were included in the analysis with a median age of 60 (41-75). The most common cell type was infiltrating ductal carcinoma, comprising 81.3 % of all cases. Most patients were staged as locally advanced (50% – stage 3) at the time of diagnosis. Estrogen and/or progesterone receptor positivity were found in 13 patients (81.3%). HER2 status could be examined in 9 patients, and 4 patients (25%) found to be positive for HER2 overexpression. Overall survival was 3(1-12) years and disease-free survival was 2 (1-8) years.

Discussion: Despite the increasing knowledge about breast cancer in women, little is known in case of male breast cancer management. Therefore, there is a strong need to perform randomized studies for the treatment of male breast cancer.

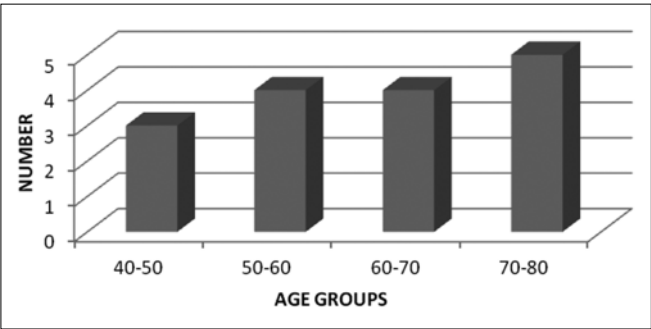
Key words: breast cancer, male

Introduction

While the incidence of female breast cancer has decreased for the last years, the increased incidence of male breast cancer is spectacular (1). In USA, 1910 cases of newly diagnosed male breast cancer were seen only in 2009 and, of these cases, 440 were fatal (2). Male breast cancer accounts for 0.5% of all cases of breast cancer and for less than 0.2% of all male cancers. The incidence of male breast cancer may vary between the regions; its incidence is higher in North America and Europe and lower in Asia (3). Mean age of onset is 65-67 years and it onsets at more advanced age compared to women (3,4). Although epidemiological literature for female breast cancers is wide spread, there are limited data for male breast cancers. In case-controlled meta-analyses, it was reported that male breast cancer was more commonly seen in the people who have never get married; in Jewish men; in those with a known benign

breast disease; in those who received radiotherapy to their chest; in those with testicular abnormalities (undescended testicle, orchitis); in those with chronic hepatic disease; and in the users of finasteride. Genetic factors are important. Although rarely seen, Klinefelter syndrome is a high-risk factor for the development of breast cancer. In the men with a familial history of breast cancer, the incidence of male breast cancer is increased. In the previous studies, it was demonstrated that this risk was more increased in the carriers of BRCA2 mutation compared to the carriers of BRCA1 (1,3). Clinical characteristics and the treatment of male breast cancer have some similarities and differences compared to female breast cancer.

It is thought provoking that, despite the advances in the diagnosis and the treatment of breast cancer, the decrease in death rate was lower in men compared to women (1). Today, the awareness



Graphic 1. Distribution of the patients by age groups.

for breast cancer is increased with the help of the studies done with women. However, in the community, the awareness for male breast cancer is still low.

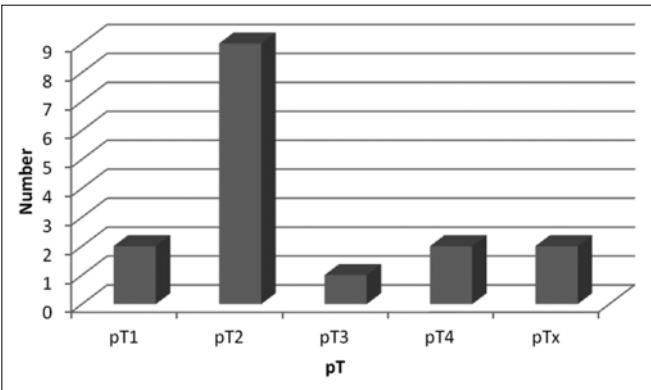
In this study, we examined the clinical and pathological characteristics of the patients with male breast cancer, who have been followed-up and treated in our center. In addition, we aimed to remind the necessity to increase the awareness for the early diagnosis of male breast cancer as much as female breast cancer.

Material and Method: We retrospectively screened the files of the patients diagnosed with male breast cancer, who have been periodically followed-up in Uludag University, Faculty of Medicine, Medical Oncology clinic between 1997 and 2010. Age and demographic characteristics of a total of 16 patients were evaluated. Histological type of the tumor, tumor size, lymph node metastasis, hormone receptor status, previously administered therapeutic modalities and survivals were examined.

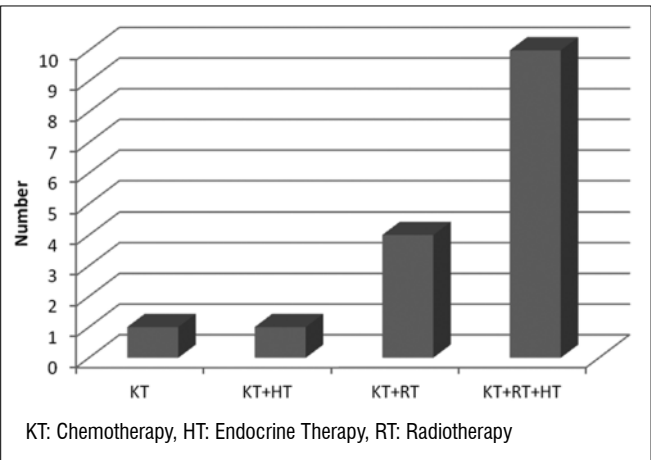
Results: Median age of a total of 16 patients was 60 (41-75) (Graphic 1). Of our cases, 10 were smokers. When histological subtype was assessed, the most commonly observed subtypes in men were invasive ductal breast cancer (13 patients, 81.3%), invasive papillary cancer (2 patients, 12.5%) and invasive lobular cancer (1 patient, 6.3%) (Table 1). Tumor diameter was 2.1-5 cm in 81.3% of the subjects (Graphic 2). While the majority of the subjects (n=10) had grade 2 breast cancer, the remaining had grade 3 breast cancer (n=6). When the staging performed at the time of diagnosis was reviewed, it was seen that, of the subjects, 37.5% had Stage 3A, 31.3% had Stage 2B, 12.5% had Stage 3B and 6.3% had Stage 4A disease. However, only 6.3% of the subjects had the diagnosis at Stage 1. Additionally, due to missing data in the files, the staging at the time of diagnosis could not be done in 6.3% of the subjects. Of the subjects, 13 underwent modified radical mastectomy and 3 underwent total mastectomy. Surgical margin was negative in 75%, positive in 18.8% and unknown in 6.3% of the subjects. All subjects were given adjuvant chemotherapy. In the adjuvant chemotherapy 11 subjects received FEC (5-fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamide), 3 subjects received FEC+docetaxel and 2 subjects received CMF (cyclophosphamide+methotrexate+fluorouracil). Adjuvant radiotherapy was given to 14 subjects. It was not

Table 1. Distribution of histopathological types.

Histopathology	N	%
Invasive ductal cancer	13	81,3
Invasive papillary cancer	2	12,5
Invasive lobular cancer	1	6,3



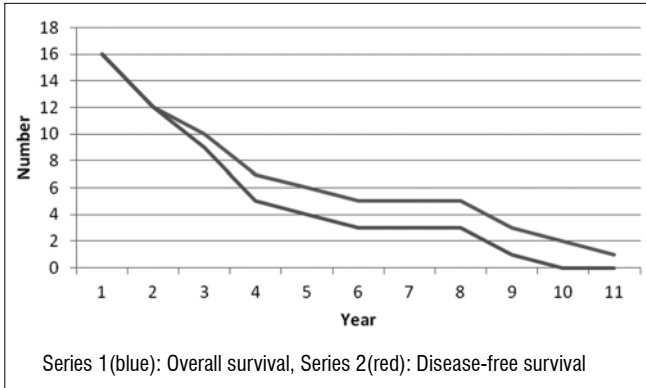
Graphic 2. Pathologic tumor size.



KT: Chemotherapy, HT: Endocrine Therapy, RT: Radiotherapy

Graphic 3. Additional therapies.

known whether other 2 subjects received radiotherapy (Graphic 3). The examination of hormone receptor status revealed that, of the subjects, 81.3% were ER-positive, 12.5% were ER-negative and 6.3% had an unknown ER status. Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) was positive in 25% and negative in 31.3% of the subjects. Unfortunately, HER2 was not studied in 6 subjects between 1996 and 2002 and HER2 was not specified in the pathology report of one subject. In other words, HER2 status was unknown in 43.8% of the subjects. While endocrine therapy was given to 11 subjects, 5 subjects had no information about the treatment given in the registries (Graphic 3). There was no data for the use of Herceptin. Death occurred only in 1 subject due to intracranial metastasis and due to pneumosepsis in 1 subject.



Graphic 4. Disease-free and overall survival by years

Overall survival was 3 (1-12) years and disease-free survival was 2 (1-8) years (Graphic 4).

Discussion

The breast cancer had a lower incidence in men compared to women and the incidence rate reported in the studies varied by region, ranging from 1% in Europe to up to 5-15% in Western Africa (3-4-5-6-7). Age of onset of breast cancer is greater in men compared to women and mean age of onset was reported to be 67 years in the literature (5). Median age of initial diagnosis we found in the patients with male breast cancer that we have followed-up in the region of Bursa was consistent with the literature.

Male breast cancer manifests itself as a usually painless subareolar mass, which may be accompanied by retraction, ulceration, bleeding and discharge of the nipple. Bilateral involvement is very rare, with an incidence of 2% reported in the literature (8). In our cases, we did not observe bilateral involvement. For the mammography used in the differential diagnosis between breast cancer and gynecomastia, the sensitivity was 92% and specificity was 90%. Ultrasound is important in the evaluation of nodal involvement (9).

The distribution of histological subtypes of breast cancer is different between men and women and male breast anatomy is important in the occurrence of these differences. Invasive ductal cancers were the most commonly observed subtypes (90%) and papillary cancers followed them. In the anatomy of male breast, lobular histology is very rare due to the absence of terminal lobules (1). In our subjects, consistent with the literature, the distribution rates of histological subtypes were as follows: invasive ductal cancer, 81.3%; invasive papillary cancer, 12.5%; and invasive lobular cancers, 6.3%.

In the cases of breast cancer, the rates of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptor positivity were higher in men compared to women. In the literature, there are various insights about HER2. While HER2 positivity was 15% in two previous studies (10-11-12), the literature contains some studies that reported higher

positivity rates for men compared to women (30-56%) (1). While HER2 positivity was 25% in our followed-up subjects; it was unknown in 43.8% of the subjects. Therefore, in our study, it was challenging to compare HER2 positivity obtained in men with HER2 positivity observed in women.

In male breast cancers, important prognostic factors include tumor's diameter and lymph node involvement. Mean tumor diameter is 2.4 cm. Death rate is greater by 40% in the patients with a tumor diameter of 2-5 cm compared to those with a tumor diameter of <2 cm. Similarly, death rate is greater by 50% in the men with lymph node involvement compared to those without lymph node involvement (13).

Breast cancer is detected at more advanced stages in men compared to women. While more than 40% of the patients have stage 3 or 4 disease at the time of diagnosis in Western countries, this percentage reaches to 54%-100% in Africa (7). In our subjects, the majority of the patients had stage 3 disease at the time of diagnosis, whereas only 6.3% had stage 1 disease. The low level of breast cancer awareness among men may explain this very low rate of early diagnosis in the region of Bursa.

Local therapies administered for the treatment of early stage male breast cancer are similar to those administered in women. Most commonly used surgical method is modified radical mastectomy. Generally, lumpectomy cannot be done due to small amount of breast tissue and to central localization of the tumor. Axillary lymph nodes are often evaluated during the surgical intervention. For T3/T4 tumors at the time of diagnosis and inflammatory breast cancers, pre-surgical chemotherapy should be considered. Similar to female breast cancers, adjuvant radiotherapy is recommended for the patients with a high risk for relapse (4 or more axillary lymph node involvements, T3, T4). Many studies showed that adjuvant radiotherapy improved the local recurrence, but did not have an effect on the survival (13-14). In men, data for adjuvant chemotherapy are not as abundant as in women. In male breast cancers, adjuvant chemotherapy is recommended if there is no response to endocrine therapy, if the tumor diameter is >1 cm and if there is axillary lymph node involvement (regardless of the tumor size). In the literature, anthracycline-containing combinations were recommended for the patients without axillary lymph node involvement and taxane-containing combinations for the patients with axillary lymph node involvement (8).

During the chemotherapy, we gave FEC to 11 patients, FEC+docetaxel to 3 patients and CMF to 2 patients. For hormone receptor-positive early stage breast cancers, it is recommended to administer adjuvant tamoxifen for 5 years following the surgery. Tamoxifen is less tolerated in men and its side effects include decreased libido, weight gain, hot flush and depression (16). Among the cases of male breast cancer followed-up in our hospital, 10 received tamoxifen and none of them discontinued the therapy due to side effects.

For the treatment of metastatic hormone receptor-positive male breast cancer, endocrine therapy (tamoxifen) is the commonly preferred therapeutic modality. More than 80% of these patients have a response to tamoxifen. Systemic chemotherapy should be considered in the patients who are refractory to endocrine therapy, in those with fast visceral metastases and in those with hormone-negative metastatic breast cancer. Although there are limited data about the use of aromatase inhibitors in the adjuvant therapy, they are efficient in the treatment of metastatic male breast cancer (1). In 15 patients with metastatic male breast cancer treated with aromatase inhibitors (exemestan, letrozol or anastrozol), clinical benefit was reported in 53% (16). Addition of gonadotropin releasing hormone (GnRH) analogues to the therapy may increase the efficacy of the aromatase inhibitors. The role of fulvestrant is not clear. In the treatment of HER2-positive male breast cancer, trastuzumab should be added to the therapy (1).

While the prognosis of breast cancer was reported to be poorer in men compared to women, a thorough examination performed in the following years by age, grade and stage at the time of diagnosis revealed that the prognosis was similar compared to women (6). However, the survival is shorter in male breast cancers (8). In Bursa region, overall survival was 3 years and disease-free survival was 2 years in the cases of male breast cancer that were followed-up.

Conclusion

It is important that death rate was higher in male breast cancers compared to female breast cancers. Although Bursa is a Western city, the rate of diagnosis of breast cancer at an advanced stage was remarkable. However, it would be useful to evaluate these data along with larger series that also include other regions of our country and to initiate several campaigns in order to increase the awareness for male breast cancer.

References

1. Onami S, Ozaki M, Mortimer E. J, Kumar S. Male breast cancer: An update in diagnosis, treatment and molecular profiling. *Maturitas* 2010; 65:308-314. (PMID: 20138719)
2. Madeira M, Mattar A, Jose Barata R, Dornelles Mora C. A case report or male breast cancer in a very young patient: What is changing? *World Journal of Surgical Oncology* 2011; 9:16. (PMID: 21291532)
3. Weiss R. J, Moysich B. K, and Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers&Prevention* 2005; 14:20-26. (PMID: 15668471)
4. Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer statistics, 2005. *CA* 2005; 55:10-30. (PMID: 15661684)
5. Ewertz M, Holmberg L, Karjalainen S. Incidence of male breast cancer in Scandinavia, 1943–1982. *IJC* 1989; 43:27-31 (PMID: 29108299)
6. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83:77-86. (PMID: 14997057)
7. Rachid S, Yacouba H, Hassane N. Male breast cancer:22 case reports at the National Hospital of Niamey- Niger (West Africa). *Pn African Medical Journal* 2009; 3:15. (PMID: 21532724)
8. Santos VM, Cintra Osterne EM, Castro RA. Bilateral male breast cancer: too many concerns? *Asian Pac J Cancer Prev* 2007; 8:640-641. (PMID:18260745).
9. Evans GF, Anthony T, Turnage RH. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Sug* 2001; 181:96-100. (PMID: 11425067)
10. Rudlowski C, Friedrichs N, Faridi A. Her-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res treat* 2004; 84:215-223. (PMID: 15026619)
11. Muir D, Kanthan R, Kanthan SC. Male versus female breast cancers. A population- based comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:36-41. (PMID: 12521364)
12. Giordano SH. A Review of the diagnosis and management of male breast cancer. *The Oncologist* 2005; 10:471-479. (PMID: 16079314)
13. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101:51-57. (PMID: 15221988)
14. İren S, Yirmibeşoğlu E, Bora H, Akmansu M, Pak Y. Erkek meme kanserinde postoperatif adjuvan radyoterapi: Retrospektif değerlendirme. *Meme Sağlığı Dergisi* 2010;6:1
15. Anelli TF, Anelli A, Tran KN. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994; 74:74-77. (PMID: 8004585)
16. Doyen J, Italiano A, Largillier R. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010; 21:1243-1245. (PMID: 19861576)

Correspondence

Nilüfer Avcı
Tel : +90(224) 2951325
E-mail : nilavci@uludag.edu.tr

MEME KANSERİ EVRELEMESİNDE TÜMÖR ÇAPI YERİNE TÜMÖR HACMİNİN ÖLÇÜMÜ DAHA MI FAYDALIDIR?

Nilüfer Yazgan Yıldırım¹, Ahmet Serkan İlğün², Ebru Şen Oran³, Yücel Yankol⁴, Sibel Gürdal Özkan⁵, Doğan Gönüllü², Gürsel Remzi Soybir⁵, Ferda Nihat Köksoy²

¹Bingöl Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, Bingöl, Türkiye

²Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Hospitalist Hastanesi, Genel Cerrahi Ünitesi, İstanbul, Türkiye

⁴Memorial Hastanesi, Genel Cerrahi Ünitesi, İstanbul, Türkiye

⁵Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

IS TUMOR VOLUME MEASUREMENT MORE BENEFICIAL THAN TUMOR DIAMETER IN BREAST CANCER STAGING?

ABSTRACT

Purpose: The aim of the present study is to determine whether or not tumor volume can be used instead of tumor diameter in breast cancer staging and the relation between tumor volume and survival.

Patients and method: The preoperative tumor sizes and the results of post-operative pathological staging of 194 patients who underwent surgery with the diagnosis of T1-3, N0-3, M0 breast cancer and also fulfilled the study criteria were retrospectively evaluated. The tumor volume was estimated by using the tumor diameter and the width which were specified according to the highest value at the mammographic and ultrasonographic examinations and using the tumor depth which was designated according to the ultrasonographic measurement. The tumor volumes were categorized as, $\leq 4 \text{ cm}^3$, $4.1-14 \text{ cm}^3$, $14.1-32 \text{ cm}^3$ ve $\geq 32.1 \text{ cm}^3$. (≤ 23 , $>23 - \leq 33$, $>33 - \leq 43$ ve >43).

Results: The tumor volume had better correlation than the tumor diameter with the classification of lymph node, ($R=0.45$; $p<0.0001$ vs $R=0.23$; $p=0.001$) pathological stage of the tumor ($R=0.52$; $p<0.0001$ vs $R=0.43$; $p<0.0001$) and patient survival ($R=-0.33$; $p<0.0001$ vs $R=-0.18$; $p<0.012$). Moreover, it was detected that the tumor volume had superiority in the univariate analysis and regression tests.

Conclusion: According to the results of our study including limited number of patients, it has been thought that the tumor volume which was of better correlation with the lymph node status, pathological stages of the tumor and survival of the patients can be used instead of the tumor diameter which is a standart clinical staging parameter and that trials of broad patient series are required in order to obtain more conclusive outcomes.

Key words: breast, cancer staging, tumor volume, prognosis

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı tümör hacminin, meme kanserinin evrelemesinde tümör çapı yerine kullanılıp kullanılmayacağının ve sağkalımla olan ilişkisinin tespitidir.

Yöntem ve gereçler: T1-3, N0-3, M0 meme kanseri tanısıyla ameliyat edilen ve çalışma kriterlerini sağlayabilen 194 olgunun preoperatif tümör boyutları ve postoperatif patolojik evreleme sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tümör çap ve genişlikleri için mamografik/ultrasonografik ölçümlerdeki en büyük değerler, derinlikleri için ise ultrasonografik değer esas alınarak hacim hesaplamaları yapıldı. Tümör hacimleri, $\leq 4 \text{ cm}^3$, $4.1-14 \text{ cm}^3$, $14.1-32 \text{ cm}^3$ ve $\geq 32.1 \text{ cm}^3$ (≤ 23 , $>23 - \leq 33$, $>33 - \leq 43$ ve >43) şeklinde gruplandırıldı.

Bulgular: Tümör hacminin, tümörün lenf nodu kategorisi ($R=0.45$; $p<0.0001$ vs $R=0.23$; $p=0.001$), patolojik evresi ($R=0.52$; $p<0.0001$ vs $R=0.43$; $p<0.0001$) ve hasta sağkalımı ($R=-0.33$; $p<0.0001$ ve $R=-0.18$; $p<0.012$) ile tümör çapına kıyasla daha iyi korelasyon gösterdiği ve univariate analiz ve regresyon testlerinde de üstünlük sağladığı belirlendi.

Sonuç: Sınırlı sayıda hastada gerçekleştirdiğimiz çalışmamıza göre, patolojik evre, lenf nodu evresi ve sağkalım ile daha iyi korelasyonlar gösteren tümör hacminin, standart klinik evreleme parametresi olan tümör çapının yerine kullanılabileceği düşünülmüş, konunun netlik kazanabilmesi için geniş hasta serili çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: meme, kanser evrelemesi, tümör hacmi, prognoz

Meme kanserinde TNM evreleme sistemi kanserin yayılımı ve hastanın prognozu hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Bilindiği gibi tümör çapı TNM evreleme sisteminde kullanılan bağımsız bir prognostik faktördür. Gerek klinik gerekse patolojik evrelemede tümörün en büyük uzunluğu olarak belirlenen "T değeri" farklı hacimlerdeki birçok tümörün aynı grupta değerlendirilmesine neden olmaktadır. Örnek olarak boyutları $4 \times 4 \times 4$

cm olan 64 cm^3 hacmindeki bir tümörle boyutları $4 \times 1 \times 1$ cm olan 4 cm^3 hacmindeki iki tümör aynı T evresinde gruplandırılmaktadır. Hipotezimiz, aynı çapta ancak farklı hacimlerdeki tümörlerin, lenf nodu tutulumlarının, patolojik evrelerinin farklı olabileceği ve meme kanseri evrelemesinde 'tümör çapı' yerine 'tümör hacminin' kullanılmasının hasta prognoz ve sürvisini göstermede daha iyi bir belirteç olabileceği üzerine kurulmuştur.

Bu çalışmada, kliniğimizde tedavi edilen metastatik ve T4 olmayan invazif meme kanserli olguların sağkalım bilgilerine ulaşılabilenlerinde, şimdiye kadar incelenmemiş olan tümör hacminin ölçümü yapılarak, bu parametrenin lenf nodu tutulumu ve patolojik evrelemeyle korelasyonu ve sağkalımla ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem ve gereçler

Çalışmamızda İstanbul Taksim ve Haseki Eğitim ve Araştırma Hastaneleri Genel Cerrahi Klinikleri'nde son 12 yılda metastatik ve T4 olmayan invazif meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen 233 olgunun dosyaları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Olguların, demografik özellikleri, tümör boyutları, ameliyat türü, tümörün histolojik tipi, lenf nodu tutulumu, metastatik lenf nodu sayısı, patolojik evreleri, histolojik ve nükleer gradları, östrojen ve progesteron reseptörlerinin durumu, cErb-B2 değerleri, takip süreleri, sağkalımları ve hastalıksız sağkalımları belirlendi. Söz konusu kriterlere uymayan ve takipleri tam sağlanamayan 39 olgu çalışma dışında bırakıldı ve kalan 194 olgu çalışmaya alındı.

Preoperatif klinik evrelemede, tümör çap ve genişlikleri için mamografik/ultrasonografik ölçümlerdeki en büyük değerler, derinlikler için ise ultrasonografik değer esas alınarak hacim hesaplamaları elips formülü $4/3 \pi a.b.c$ (a, b, c: yarıçap) ile yapıldı. Tümörlerin çapları, TNM sınıflamasına göre " ≤ 2 cm, 2.1-5cm ve ≥ 5.1 cm" olmak üzere; tümör hacimleri ise, ≤ 4 cm³, 4.1-14cm³, 14.1-32cm³ ve ≥ 32.1 cm³. ($< 2 \times 2 \times 2$ cm, $2 \times 2 \times 2$ - $3 \times 3 \times 3$ cm, $3 \times 3 \times 3$ - $4 \times 4 \times 4$ cm, $> 4 \times 4 \times 4$ cm) şeklinde gruplandırıldı. Tutulan aksiller lenf nodu sayıları, "0, 1-3, 4-9 ve 10 ve üzeri" olarak belirlendi. Tümörlerin reseptör durumları, "ER+PR-, ER-PR+, ER+PR+ ve ER-PR-" olmak üzere kategorize edildi. Histolojik grad, nükleer grad, ve cErb-B2 (HER2/Neu) incelemelerinde ise standart değerler kullanıldı.

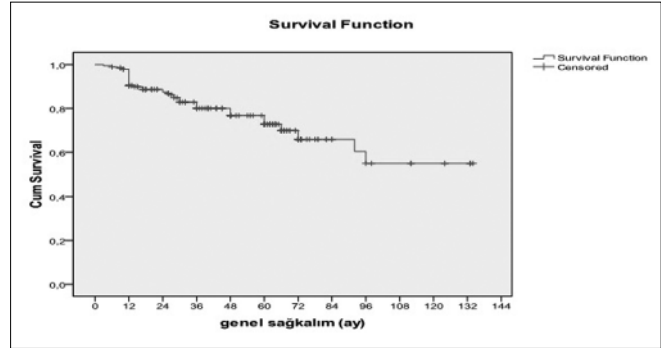
Verilerin analizleri ve grafiklendirilmeleri, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 (Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı.

Bulgular

Hastalarımızın hepsi kadındı. Kanserlerin 102'sinin sol (%52.6), 92'sinin ise sağ memede (%47.4) yerleştiği saptanmıştır. Kadran tutuluşları ise, 72 (%37.1) üst-dış, 42 (%21.6) alt-dış, 28 (%14.4) üst-iç, 26 (%13.4) alt-iç ve 26 (%13.4) santral olarak belirlenmiştir. Hastalardan elde edilen verilerin istatistiksel sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Ortalama sağkalım süresi 55.7 ay (%95 GA: 51.0 – 60.4 ay) (Grafik 1), ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise 52.5 ay (%95 GA: 47.7 – 57.2 ay) olarak hesaplanmıştır.

Lenf nodu tutulumlarıyla korelasyon göstermeleri bakımından tümör çap ve hacim değerlerinin istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.



Grafik 1. 194 hastanın genel sağkalım grafiği.

Tablo 1. Hastalardan elde edilen verilerin istatistiksel sonuçları.

Yaş	Ort: 56.4 ± 13.3	
Tümör Çapı (2.7 ± 1.0cm)	n	%
2.1-5cm	125	64.4
≤2cm	65	33.5
≥5.1cm	4	2.1
Tümör Hacmi (13.2 ± 17.1cm ³)	n	%
≤4cm ³	99	51.0
4.1-14cm ³	76	39.2
14.1-32cm ³	12	6.2
≥32.1cm ³	7	3.6
Ameliyat	n	%
Modifiye Radikal Mastektomi	100	51.5
Meme Koruyucu Cerrahi	94	48.5
Kanserin Histolojik Tipi	n	%
İnvaziv Duktal Karsinom	162	83.5
İnvaziv Lobüler veya Mix	32	16.5
Histolojik/Nükleer Grad	n	%
Grad 1-2	100	51.5
Grad 3	94	48.5
Reseptör Durumu	n	%
ER+PR+	115	59.3
ER-PR-	37	19.1
ER+PR-	21	10.8
ER-PR+	21	10.8
HER2 Durumu	n	%
HER2(-)	154	79.4
HER2(+)	40	20.6
Lenf Nodu Tutuluşu	n	%
4-9 Lenf Nodu(+)	68	35.1
Lenf Nodu (-)	67	34.5
1-3 Lenf Nodu(+)	41	21.1
≥10 Lenf Nodu(+)	18	9.3
Patolojik Evreleme	n	%
Evre IIIA	69	35.6
Evre IIA	65	33.5
Evre I	23	11.9
Evre IIB	19	9.8
Evre IIIC	18	9.3

Tablo 2. Lenf nodu tutulumları ile tümör çaplarının korelasyon değerleri.

		lenf nodu grupları				Total
		0	1-3	4-9	>=10	
çap	<=2 cm	26	22	15	2	65
	2.1-5 cm	41	19	50	15	125
	>=5.1 cm	0	0	3	1	4
Total		67	41	68	18	194

Spearman rho Correlation: R=0.23; p=0.001

Tablo 3. Lenf nodu tutulumları ile tümör hacimlerinin korelasyon değerleri.

		lenf nodu grupları				Total
		0	1-3	4-9	>=10	
hacim	<=4 cm ³	51	27	19	2	99
	4.1-14 cm ³	11	12	41	12	76
	14.1-32 cm ³	3	2	4	3	12
	>=32.1 cm ³	2	0	4	1	7
Total		67	41	68	18	194

Spearman rho Correlation: R=0.45; p<0.0001

Patolojik Evre (pEvre) ile korelasyon göstermeleri bakımından tümör çap ve hacim değerlerinin istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4 ve 5'de gösterilmiştir.

Tablo 4. pEvre ile tümör çaplarının korelasyon değerleri.

		pEvre					Total
		Evre I	Evre IIA	Evre IIB	Evre IIIA	Evre IIIC	
çap	<=2 cm	22	25	0	16	2	65
	2.1-5 cm	1	40	19	50	15	125
	>=5.1 cm	0	0	0	3	1	4
Total		23	65	19	69	18	194

Spearman rho Correlation: R=0.43; p<0.0001

Tablo 5. pEvre ile tümör hacimlerinin korelasyon değerleri.

		pEvre					Total
		Evre I	Evre IIA	Evre IIB	Evre IIIA	Evre IIIC	
hacim	<=4 cm ³	22	50	5	20	2	99
	4.1-14cm ³	0	10	13	41	12	76
	14.1-32 cm ³	1	3	1	4	3	12
	>=32.1 cm ³	0	2	0	4	1	7
Total		23	65	19	69	18	194

Spearman rho Correlation: R=0.52; p<0.0001

Sağkalım süresi (yıl) ile korelasyon göstermeleri bakımından tümör çap ve hacim değerlerinin istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Sağkalım süresi (yıl) ile tümör çaplarının korelasyon değerleri.

		Sağkalım süreleri (yıl)												Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Çap	<=2 cm	5	10	9	3	6	23	7	0	0	2	0	0	65
	2.1-5 cm	23	15	18	24	10	17	8	3	1	0	2	4	125
	>=5.1 cm	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Total		30	25	29	27	16	40	15	3	1	2	2	4	194

Spearman rho Correlation: R= -0.18; p=0.12

Tablo 7. Sağkalım süresi (yıl) ile tümör hacimlerinin korelasyon değerleri.

		sağkalım süreleri (yıl)												Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
hacim	<=5 cm ³	7	13	12	11	9	29	9	0	1	2	2	4	99
	4.1-14 cm ³	17	8	12	14	5	11	6	3	0	0	0	0	76
	14.1-32 cm ³	4	3	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	12
	>=32.1 cm ³	2	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	7
Total		30	25	29	27	16	40	15	3	1	2	2	4	194

Spearman rho Correlation: R= -0.33; p<0.0001

Çalışmamızda tümör çapı ile tümör hacminin univariate ve regresyon testi ile karşılaştırılmasına baktığımızda; sağ kalımı belirlemede ve patolojik evrelemede tümör çapı anlamlı bir belirleyici olmazken, tümör hacmi ileri düzeyde anlamlı bir belirleyici faktör olmuştur. Lenf nodu tutulumu ile korelasyona baktığımızda; tümör çapı zayıf bir anlamlılık gösterirken, tümör hacmi ileri derecede anlamlı bir belirleyici olmuştur. Bu sonuçlara göre tümör hacmi; sağkalım, patolojik evreleme ve lenf nodu tutulumunu tümör çapına göre çok daha anlamlı derecede belirleyebilmektedir (Tablo 8)

Tablo 8. Lenf nodu tutulumu, patolojik evre ve sağkalım süresi (yıl) ile ilişki açısından tümör çapı ve hacimleri için yapılan univariate analiz ve regresyon testlerinin sonuçları.

		Univariate Analiz		Regresyon testi	
		F değeri	p değeri	t değeri	p değeri
Lenf nodu tutulumu	çap	6.58	0.002	-0.39	0.70
	hacim	18.94	<0.0001	4.48	<0.0001
pEvre	çap	2.22	0.112	2.77	0.006
	hacim	13.70	<0.0001	3.31	0.001
Sağkalım (yıl)	çap	2.37	0.096	1.61	0.109
	hacim	7.89	<0.0001	-4.68	<0.0001

Tartışma

Meme kanserinde belirli faktörlerin sağkalıma etkisinin anlaşılabilmesi için araştırmacılar öncelikle hastalığın kendi doğal seyri nasıl ilerlediğinin bilinmesi gerekliliğini savunmuşlardır. Bu

amaçla Bloom ve ark.'nın 250 olgu ile yaptıkları çalışmada hiçbir tedavi uygulanmamış hastaların %18'inin 5 yıl, %4'ünün ise 10 yıl yaşadığı saptanmış; sağkalım ve hastalığın seyrinin birçok faktöre göre değişebileceği vurgulanmıştır (1).

Tümör evreleme sistemleri kanserlerin yayılımı ve hastanın prognozu hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlar. TNM sistemi yaklaşık 60 yıl önce tümör biyolojisine ilişkin bilgilerin, tanı ve tedavi seçenekleri doğrultusunda, kanser vakalarını sınıflandıranın en iyi yolu olarak üretilmiştir (2). Bilindiği gibi tümör çapı TNM evreleme sisteminde kullanılan bağımsız bir prognostik faktördür. Yapılan birçok çalışmada tümör çapının, nodal metastaz insidansı, nüks riski ve survi ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (3,4). Couburn ve ark.'ları aynı T evresinde yer almalarına rağmen, 2cm çaptaki tümörlerde 1.5 cm'lik tümörlere göre ileri evre kanser olma sıklığının ve mortalitenin fazla olduğunu göstermişlerdir (5).

Aksiller lenf nodlarında histolojik incelemede saptanan metastatik tutulum, meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktördür (6). Çok merkezli, büyük olgu serili çalışmalar sonucunda, pozitif aksiller nod sayısının prognoz ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 10 yıllık sağkalımın %80'e çıktığı; buna karşılık ≥ 4 metastatik lenf nodu olanlarda ise bu oranın %13'e düştüğü saptanmıştır (8-9).

Prognostik faktörlerin büyük bölümünün tümörün biyolojik özellikleri ile ilgili olduğu bilinmektedir. Tümörlerin farklı klinik seyirleri

farklı moleküler özelliklerden kaynaklanmaktadır. Kanserlin ayrıntılı moleküler analizi ile prognoz tahmininin güçleneceği ve kişiye özel tedavi modellerinin geliştirileceği kabul edilmektedir (10,11). Bu nedenle TNM sisteminin doğrulanmış biyolojik faktörlere göre modifiye edilmesi gerekliliği hakkında yaygın bir kanaat vardır (12). Yeni görüşlerle olan uyumsuzluğun yanı sıra TNM sisteminin mevcut haliyle kendi içerisinde de bazı açmazları olduğu görülmektedir. Tarafımızca da yaygın görüşle uyumlu olarak, özellikle T sınıflamasında uygunsuzluklar olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar yapılan güncellemelerle T sınıflaması alt gruplara ayrılmışsa da aynı alt grup içerisinde yer alan farklı boyutlardaki iki tümörün klinik seyrinin aynı olmadığı (örneğin her ikisi de T2 grubuna dahil olan 2,1cm'lik tümör ile 4,9 cm'lik tümör gibi) bilinmektedir. Bu nedenle Avrupa Onkoloji Enstitüsü (EIO) uzmanları tarafından, TNM_{EIO} sistemi (örneğin T_{7,3}, N_{12/25}, M_{Lung} şeklinde tanımlama) önerilmiştir (2).

TNM sisteminde yer alan tümör çapı yerine tümör hacminin kullanılıp kullanılamayacağına ilişkin, sınırlı sayıda meme kanserli (metastatik ve T4 olmayan) hastada gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, tümör hacminin, tümör çapına göre, lenf nodu tutulumu, patolojik evre ve sağkalım süresi ile daha iyi ilişkili (korelasyon, univariate analiz ve regresyon testlerinde) gösterdiği anlaşılmıştır.

Bu sonuca göre, meme kanserinin standart evreleme parametresi olan *tümör çapının yerine tümör hacminin kullanılabileceği* düşünülmüş, konunun netlik kazanabilmesi için geniş hasta sayısı ile yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Bloom H, Richardson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer. BMJ 1962; 213: 1805-1933. (PMID: 13870135)
2. Veronesi U, Viale G, Rotmensza N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. The Breast 2006; 15: 3-8. (PMID: 16473737)
3. Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press, 2003; 9-113.
4. Tavasolli FA. Pathology of the Breast. 2nd ed. Connecticut: Appelton and Lange, 1999: 1025-1042.
5. Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage and mortality in Rhode Island: an example of a well screened population. Cancer Cause Control 2004; 11: 222-230. (PMID: 15284713)
6. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-187. (PMID:2910416)
7. Schottenfeld D, Nash AG, Robbins GF, Beattie EJ. Ten year results of the treatment of primary operable breast carcinoma. Cancer 1976; 35: 1002-1097. (PMID:974986)

8. Fisher B, Slack N, Karych D, Wolmark N. Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg Gynecol Obstet 1975; 140: 528-534. (PMID:805475)
9. Ferguson D, Meir P, Karrison T, Dawson PJ, Straus FH, Lowenstein FH. Staging of breast cancer and survival rates: an assessment based on 50 years of experience with radical mastectomy. JAMA 1982; 248: 1337-1341. (PMID:7109156)
10. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential. Oncologist 2006; 11: 868-877. (PMID:16951390)
11. Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobaqyi GN. Commercialized Multigene Predictors of Clinical Outcome for Breast Cancer. Oncologist 2008; 13: 477-493. (PMID:18515733)
12. Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. CA-Cancer. J Clin 2008; 58: 180-190. (PMID: 18460593)

İletişim

Ebru Şen Oran
Tel : +90 (212) 314 66 66
Faks : +90(212) 314 66 62
E-Posta : ebrusenoran@windowslive.com

AXILLARY RESPONSE TO NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY: DECREASE IN NUMBER OF LYMPH NODES

Erol Aksaz¹, Tayanç Oncel¹, Turay Yazıcı¹, Adil Aydemir², Sibel Bayer³, Nuray İpek⁴

¹Mamaer Cerrahi Merkezi, Cerrahi Onkoloji, Bursa, Türkiye

²Bursa Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi, Bursa, Türkiye

³Bursa Onkoloji Hastanesi, Patoloji, Bursa, Türkiye

⁴Bursa Onkoloji Hastanesi, Radyoloji, Bursa, Türkiye

NEO-ADJUVANT KEMOTERAPİYE AKSİLLA YANITI: LENF NODU SAYISININ AZALMASI

ÖZET

Amaç: neo-adjuvan kemoterapi lokal ileri evre meme kanserinin standart tedavilerinden biridir. bu tedavi sonrasında yanıtı bağlı olarak aksiller doku ve lenf nodlarında değişiklikler olmaktadır. bu değişiklikler diseksiyon sonrası sonuçları etkilemektedir.

Hastalar ve Yöntem: Lokal ileri evre meme kanserli 47 hastaya neo-adjuvan kemoterapi sonrası aksilla diseksiyonu yapıldı. Kontrol grubu olarak aynı evrede olan ve NAC yapılmayan 58 hasta seçildi. Aksiller diseksiyon sonrası total ve pozitif lenf nodu sayıları arasındaki farklılık incelendi.

Bulgular: NAC sonrası ortalama lenf nodu sayısı 11,3 (4-20 arası), pozitif lenf nodu sayısı 3,6(0-15 arası) bulundu. kontrol grubunda ise 19,5(10-35 arası)ve 9,2(2-31 arası)bulundu. Hem total hem de pozitif lenf nodu sayısı için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: NAC sonrası aksiller doku ve lenf nodlarında oluşan değişiklikler kemoterapi yanıtı ve hastalığın prognozu açısından önemli faktördür.

Anahtar sözcükler: meme kanseri, aksiller, lenf nodu, diseksiyon, neo-adjuvan, lokal, ileri

ABSTRACT

Background: NAC (Neo-adjuvant chemotherapy) is the standard treatment method for locally advanced breast cancers. NAC is used to decrease of stage in locally advanced cancer and/or preparation for breast conserving surgery. Evaluation of patients' responses to NAC is vital for both prognosis and treatment decisions. The aim of this study was to evaluate the alterations in axillary nodes and tissues after NAC and the effect of these alterations on dissected and positive lymph node numbers.

Material and method: 47 locally advanced breast cancer patients who received neo-adjuvant chemotherapy (NAC) between 2002 and 2005 were evaluated retrospectively for their number of total and positive lymph nodes after axillary lymph node dissection. Fifty-eight breast cancer patients at same stages who did not receive NAC were selected as a control group to compare the total and positive axillary lymph node numbers.

Results: The mean number of dissected lymph nodes was 11.3 for NAC group patients (range 4 to 20) and the mean number of positive lymph nodes was 3.6 (range 0 to 15). The mean number of total lymph nodes was 19.5 (range 10 to 35) in the control group, and the mean positive lymph node number was 9.2 (range 2 to 31). The differences were statistically significant for both total number of lymph nodes and number of positive lymph nodes.

Conclusion: Alterations on axillary tissue and lymph nodes after NAC are important factors for evaluating the response to chemotherapy and determining the prognosis of disease.

Key words: breast cancer, axillary, lymph node, dissection, neo-adjuvant, local, advanced

NAC (Neo-adjuvant chemotherapy) is the standard treatment method for locally advanced breast cancers. NAC is used to decrease of stage in locally advanced cancer and/or preparation for breast conserving surgery. Evaluation of patients' responses to NAC is vital for both prognosis and treatment decisions. Axillary lymph node response in locally advanced breast cancer patients is an important prognostic factor and it needs to be evaluated together with primary tumour response. As a consequence of axillary node response to NAC, some histological alterations such as fibrosis, tumour emboli or cellular material

blockage of lymphatic may occur (1,2). After such alterations, both axillary dissection and pathological evaluation become more difficult. There is a debate on axillary response assessment, diagnostic methods and treatment choices after NAC. Conventionally, detection of less than 10 lymph nodes after axillary dissection is accepted to be insufficient but is this still true after NAC is debatable.

In this study, we evaluated the alterations in axillary nodes and tissues after NAC and the effect of these alterations on dissected and positive lymph node numbers.

Materials and Methods

A total of 47 patients who received NAC between 2002 and 2005 were included in this study. To maintain standardization, FEC regimen (Cyclophosphamide 600 mgr/m², 5-fluorouracil 600 mgr/m², epirubicin 100 mgr/m²) given to patients with locally advanced cases were included in the study. Preoperatively, 17 patients had three and 30 patients had four cycles of chemotherapy. All surgical operations were carried out by 4 surgeons as standard level 2 axillary dissection. Lumpectomy-axillary dissection was performed in five patients and 42 patients underwent modified radical mastectomy after NAC. 12 patients had lumpectomy-axillary dissection and 46 patients received MRM in control group of patients. No patients received SLNB after NAC.

The mean age was 51 (range 21 to 77) in the case group and it was 51.2 years (range 24 to 72) in the control group of patients. Most of the patients and controls were in the stage 3B (60% and 57%, respectively; Table 1). Specimens were reviewed for total and positive lymph node numbers and histopathological alterations by the same pathologist. Physical examination and ultrasound examination were used for evaluations of axilla before and after NAC. Patients who did not have response to the chemotherapy by clinical and radiological means (stable disease or progression) were omitted from the study.

Two-Sample T-Test was used for statistical analysis. Jonckheere-Terpstra method was used to test for differences among the stage and operative procedures by the two groups and the Wilcoxon rank-sum test was used to test to difference in age between the two groups. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

There was no statistical differences between the case and control groups in terms of age, stage of disease and operative procedures ($p > 0.05$).

The mean number of dissected lymph nodes was 11.3 for NAC group patients (range 4 to 20) and the mean number of positive lymph nodes was 3.6 (range 0 to 15). For one patient, conglomerated lymph nodes were detected. In another patient no lymph nodes were found but had widespread malignant areas in the axillary tissue. These two patients were considered to have axillary involvement and their total and positive lymph node numbers were not counted.

The mean number of total lymph nodes was 19.5 (range 10 to 35) in the control group, and the mean positive lymph node number was 9.2 (range 2 to 31). The differences were statistically significant for both total number of lymph nodes and number of positive lymph nodes ($p < 0.01$ for number of total lymph nodes and $p < 0.01$ for number of positive lymph nodes) (Table 2).

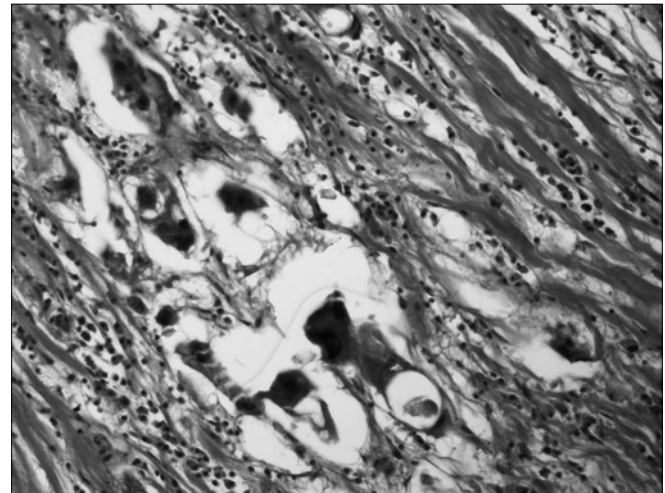


Figure 1. Changes in the axilla after NAC. (HE, 20x400)

Table 1. General Characteristics of the Patients.

	NAC	Primary Surgery
Stage 3A	19 (40%)	25 (43%)
Stage 3B	28 (60%)	33 (57%)
Mean Age	51,1	51,2
MRM	42 (89%)	46 (79%)
Lump-AD	5 (11%)	12 (21%)
Total	47 (100%)	58 (100%)

Table 2. Number of Total and Positive Lymph Nodes.

	NAC	Primary Surgery	P value
Number of Total LNs (mean)	11,3 (4-20)	19,5 (10-35)	$< 0,01$
Number of Positive LNs (mean)	3,6 (0-15)	9,2 (2-31)	$< 0,01$

Elastosis, fibrosis, hyalinisation and pycnosis were detected after NAC. Histopathologically, tumour morphology was deformed, foreign body type granulation tissue and giant cell formations were observed in the extra-capsular area. (Figure 1)

Discussion

Axillary response to NAC is equally as important as primary tumour response. These indicators are accepted to be vital for progress and prognosis of the disease. It was shown that NAC transforms positive lymph nodes to negative in a significant number of cases (1- 26). NAC causes morphologic and histopathological alterations in axillary lymph nodes, axillary tissue. (22, 23) As a consequence of such alterations, surgical and pathological difficulties as well as problems in the evaluation of the response may occur.

In a study of 58 patients who underwent mastectomy and axillary lymph node dissection after NAC total anumber of lymph

nodes positive lymph nodes were found to be significantly higher in patients who did not receive NAC (2). Authors stated that this decrease in total and positive lymph node numbers were as a result of response to NAC. Fibrotic response which is seen in breast and axillary tissue due to chemotherapy increases the difficulty of axillary dissection and complicates pathological evaluation (3). Another study where outcomes of patients with and without NAC were compared 17.9 lymph nodes harvested after axillary dissection in patients received NAC and 21 lymph nodes in patients who did not receive NAC, but positive lymph node numbers were similar for both groups (2.9 and 1.67, respectively)(4).

Scar tissue formation in axillary nodes was significantly higher for NAC group patients. Formation of scar tissue in axillary lymph nodes is not a frequent finding and is actually a criterion of axillary down-stage. This was mostly observed in patients who had primary tumour response. Formation of scar tissue may be a potential prognostic and predictive factor (5, 25).

Observation of lymph nodes less than 10 with axillary dissection is a result of anatomical variation or insufficient dissection. Number of lymph nodes detected with axillary dissection after NAC decreases. Increased stromal fibrosis and obliteration in lymph nodes may be observed after NAC (6). Most of the agents that are used in cancer treatment are effective for both T and B lymphocytes. Despite the lack of knowledge about chemotherapy effect on human normal lymph nodes, as a consequence of intense treatment for leukemia and tumours, vascular damage and apoptosis is suggested to be the cause of replacement of neoplastic tissue with hyaline material and cellular debris. After chemotherapy, following cellular alterations at residual tumour cells are defined as secondary to chemotherapy: increase in nuclear dimensions, pleomorphism, vacuolization, chromatin clumping. Kennedy et al showed that cytoplasmic vacuolization in residual neoplastic cells leads to histiocytoid appearance and they also reported that non-neoplastic cells in terminal ductal lobular unit and large ducts enlarge with nuclear atypia (20, 21, 24). It was thought that this type of treatment may start or accelerate normal involutional alterations. In some of our patients we could not find malign disease in the axilla. Microscopically we have found fibrosis, pleomorphism, giant cell formation, multinucleation, picnosis, vascular dilatation, hyalinisation, elastosis, anisocaryosis, foreign body granulom, giant nucleoli and infiltration of the lymphocytes.

In our study we have found significant decrease in the number of total and positive lymph nodes after NAC. We think that revival of less than 10 lymph nodes after axillary dissection should not be considered insufficient surgery.

Ultrasonography (US) is accepted to be the most appropriate method for evaluation of axilla after NAC. Joint use of physical examination and US for evaluating lymph nodes provided better results (7). A total of 40 patients were studied after 3 regimens of NAC and 47% clinical response, 19% complete sonographic

response and 22% complete pathological response was observed. US is more sensitive than clinical findings for evaluation of axilla (8). In our study we used physical examination and US for evaluation of axilla.

Some clinics argue that lymphatic mapping will be unsuccessful due to the increased fibrosis in primary tumour and lymphatic tissues also tumour emboli or cellular material blockage of lymphatics may occur (3, 9-14).

Primary tumour response and the pathological state of axillary nodes after NAC are predictive factors for locoregional disease (15). In a study after NAC pCR was 23% for 152 patients with T1-3 tumours. In this study, axillary condition was found to be a better prognostic factor for evaluating NAC response (16). For 47 stage 2 and 3A patients, BCS and axillary dissection was applied after NAC and axillary evaluations were carried out with physical examination and US. Primary tumour response and axillary response were found to be parallel for these patients. Especially for the patients who had primary tumour response of more than 50%, axillary response increased at the same rate (17). Residual disease stage (primary tumour and axillary response) for 132 patients who underwent NAC was a significant indicator for disease-free survival (18). NAC was given to 148 stage 3A and 3B patients and a correlation was detected between primary tumour and axillary response. Especially axillary lymph node responses were found to be related with overall survival and disease-free survival (19). Pathological complete responses of primary tumour and axilla have significant effects on disease-free survival (9). Axillary response to NAC was 26% for N1 patients and 74% for N2 patients. Mean number of lymph nodes was reported to be 16. Negative ER, small size of primary tumour and response of primary tumour were all found to be correlated with axillary response. Occult metastasis rate after NAC was 10%. For axilla negative cases, 5-year disease-free survival rate was 87% while it was 51% for the cases who had residual disease in axilla (9).

Conclusion

Alterations on axillary tissue and lymph nodes after NAC are important factors for evaluating the response to chemotherapy and determining the prognosis of disease. However, number of lymph nodes detected in axillary dissection material decreases as a consequence of these alterations. This decrease is valid for numbers of both total and positive lymph nodes. The decrease in the number of lymph nodes may be an indicator for clinical response. This is increasingly important for the patients whose axillary involvement was shown to be positive clinically and radiologically. After NAC, detection of less than 10 lymph nodes with axillary dissection may not be considered as an insufficient surgery. Alterations occur in axillary morphology (granulation, histiocytosis, hyalinization, fibrosis) and this axillary response may cause granular cancerization areas in lymph nodes. As a consequence, reliability of SLNB applications after NAC may expect to be diminished.

References

1. Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. *Am J Surg* 2001 ;182:341-346. (PMID: 11720667)
2. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, Kau SW, Fornage B, Sahin A, Broglio K, Singletary SE, Valero V. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005 20;23:9304-9311. (PMID: 16361629)
3. Moll UM, Chumas J. Morphologic effects of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Pathol Res Pract* 1997;193:187-196. (PMID: 9198104)
4. Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoekman K, Wagstaff J, van Diest PJ. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1997 ;107:211-218. (PMID: 9024070)
5. Baslaim MM, Al Malik OA, Al-Sobhi SS, Ibrahim E, Ezzat A, Ajarim D, Tulbah A, Chaudhary MA, Sorbris RA. Decreased axillary lymph node retrieval in patients after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2002;184:299-301. (PMID: 12383887)
6. Xing Y, Cormier JN, Kuerer HM, Hunt KK. Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: review of the literature and recommendations for use in patient management. *Asian J Surg* 2004 ;27:262-267. (PMID: 15564176)
7. Patel NA, Piper G, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 2004 ;70:696-9;699-700. (PMID: 15328803)
8. Donnelly J, Parham DM, Hickish T, Chan HY, Skene AI. Axillary lymph node scarring and The association with tumour response following neoadjuvant chemoendocrine therapy for breast cancer. *Breast* 2001 ;10:61-66. (PMID: 14965563)
9. Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss JJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 2002 ;80:4-11. (PMID: 11967899)
10. Neuman H, Carey LA, Ollila DW, Livasy C, Calvo BF, Meyer AA, Kim HJ, Meyers MO, Dees EC, Collichio FA, Sartor CI, Moore DT, Sawyer LR, Frank J, Klauber-DeMore N. Axillary lymph node count is lower after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2006;191:827-829. (PMID: 16720159)
11. Kennedy S, Merino MJ, Swain SM, Lippman ME. The effects of hormonal and chemotherapy on tumoral and nonneoplastic breast tissue. *Hum Pathol* 1990 ;21:192-198. (PMID: 2155174)
12. Tan KB, Thamboo TP, Raju GC. Xanthomatous pseudotumor. An unusual postchemotherapy phenomenon in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:739-741. (PMID: 12741902)
13. Aktepe F, Kapucuoglu N, Pak I. The effects of chemotherapy on breast cancer tissue in locally advanced breast cancer. *Histopathology* 1996;29:63-67. (PMID: 8818696)
14. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997;3:1565-1569. (PMID: 9815844)
15. Arimappamagan A, Kadambari D, Srinivasan K, Krishnan R, Elangovan S, Reddy KS. Complete axillary conversion after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a step towards conserving axilla? *Indian J Cancer* 2004;41:13-7. (PMID: 15105574)
16. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, Ross MI, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999;230:72-8. (PMID: 10400039)
17. Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol* 1996 ;9:893-900. (PMID: 8878021)
18. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999 15;84:138-42. (PMID: 10357910)
19. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M, Castella E, Gonzalez JR, Vallejos V, Alastrue A, Broggi MA. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000 ;11:701-705. Erratum in: *Ann Oncol* 2000 ;11:1619. (PMID: 10942059)
20. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, Livingston R, Schmidt RA, Jewell KD, Yeung RS, Moe RE. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2187-2194. (PMID: 11147588)
21. Kang SH, Kim SK, Kwon Y, Kang HS, Kang JH, Ro J, Lee ES. Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg* 2004;28:1019-1024.
22. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, Bear HD, Caldwell CB, Walker AP, Mikkelsen WM, Stauffer JS, Robidoux A, Theoret H, Soran A, Fisher B, Wickerham DL, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005 Apr 20;23:2694-2702. (PMID: 15837984)
23. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falcou MC, Asselain B, Vincent-Salomon A, Vielh P, Boursstyn E. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002 ;20:1304-1310. (PMID: 11870173)
24. Lenert JT, Vlastos G, Mirza NQ, Winchester DJ, Binkley SM, Ames FC, Ross MI, Feig BW, Hunt KK, Strom E, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. Primary tumor response to induction chemotherapy as a predictor of histological status of axillary nodes in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999 ;6:762-767. (PMID: 10622504)
25. Carey LA, Metzger R, Dees EC, Collichio F, Sartor CI, Ollila DW, Klauber-DeMore N, Halle J, Sawyer L, Moore DT, Graham ML. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis stage after neoadjuvant chemotherapy and breast cancer outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005 3;97:1137-1142. (PMID: 16077072)
26. Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE, Lacava JA, Dominguez ME, Rodriguez R, Barbieri MR, Romero Acuna LA, Romero Acuna JM, Langhi MJ, Amato S, Ortiz EH, Vallejo CT, Leone BA. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998;4:125-131.

Correspondence

Erol Aksaz
Tel : +90 224 2416565
Fax : +90 224 2416363
E-mail : e-aksaz@mamer.com.tr

LOKAL İLERİ MEME KANSERLİ OLGULARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI HASTALIKSIZ VE GENEL SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER UZUN DÖNEM SONUÇLARIMIZ

Alper Öztürk¹, Atilla Bozdoğan¹, Derya Selamoğlu¹, Mahmut Müslümanoğlu², Abdullah İçci², Vahit Özmen²

¹Şişli Florence Nightingale Hastanesi Meme Sağılığı Merkezi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

FACTORS AFFECTING DISEASE FREE AND OVERALL SURVIVAL IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (LABC) (THE 10-YEAR RESULTS)

ABSTRACT

Introduction: The rate of locally advanced breast cancer (LABC) is low in countries with organized population based mammographic screening (5-10%), but it is more than 50% in low-middle income countries. Aim of this study is to find factors affecting disease free and overall survival in patients with LABC after Neoadjuvant Chemotherapy (NAC).

Materials and methods: 322 patients who received NAC for LABC were enrolled in this study. Tru-cut biopsy (59%) and incisional biopsy (41%) were performed for histopathologic diagnosis, respectively. Most of the patients (97%) received NAC including antracycline. In 18% of patients, taxanes were added to the regime.

Results: The complete (cPR) and partial pathologic response (pPR) rates were 6% and 84%, respectively. There were no response to NAC in 32 (10%) patients. NAC plus taxanes increased complete pathologic response rate to 15.5%. The 10-year rates of overall and disease free survival were 57% and 45%, respectively. The 10-overall survival rate was higher in patients with antracycline plus taxane group than other treatment group (64% vs 42%, p=0.009). Age (≤ 40), pPR, presence of lenfovasküler invasion (LVI) and loco-regional and/or systemic recurrence, and negative hormonal receptors were significant factors affecting prognosis in univariate analysis. In multivariate analysis, young age (≤ 40), tumor size before NAC, pathologic stage after NAC, LVI, estrogen receptor (ER) negativity, HER2 positivity, and distant metastasis were indepent prognostic factors.

Conclusion: In addition to taxanes to NAC has increased cPR rate and overall survival in patients with LABC. Young age (≤ 40), presence of LVI, and systemic recurrence, and estrogen receptor (ER) negativity were significant factors affecting survival both in univariate and multivariate analyses.

Key words: local, advanced, breast cancer, neoadjuvant therapy, pathologic, response, mammography, survival

ÖZET

Amaç: Gelişmiş ülkelerde mamografik tarama lokal ileri meme kanseri (LİMK) oranını düşürmektedir (%5-10). Düşük/orta gelirli ülkelerde ise, bu oran %50'nin üzerindedir. Neoadjuvan kemoterapi (NAK), LİMK tanısı alan hastalarda standart bir tedavi olup, tedaviye tam cevap oranı yeni jenerasyon ilaçlarla artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, LİMK olan hastalarda NAK sonrası hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

Yöntem ve Gereçler: Kliniğimizde LİMK tanısı ile tedavi edilen 322 hasta çalışma kapsamına alındı. Patolojik tanımlar, kor biyopsi (%59) veya insizyonel biyopsi (%41) ile konuldu. Olguların %97'sine antrasiklin içeren kemoterapi uygulanırken, %18 olguda antrasiklinli rejime taksan eklenmişti.

Bulgular: Hastaların %10'unda kemoterapiye cevap alınamadı. Patolojik tam (pTC) ve parsiyel cevap (pPC) oranları, %6 ve %84 olarak bulundu. Taksanlı kemoterapi alan olguların %15,5'inde pTC alınırken, taksan verilmeyen grupta bu oran %4'tü (p=0,003). Ortalama 10 yıllık takipte; 48 olguda (%15) lokal-bölgesel nüks, 114 olguda (%35) uzak metastaz saptandı. 10 yıllık genel ve hastaliksiz sağkalım oranları %57 ve %45 olup, bu oranlar antrasiklinli rejime taksanların eklendiği grupta (%68 ve %62,5), taksan almayan gruba göre (%53 ve %43) daha yüksekti (p=0,049 ve p=0,010). Tek değişkenli analizde, yaş (≤ 40), tümör çapı, KT rejimi, aksilla pozitifliği, lenfovasküler invazyon (LVI), hormon reseptör negatifliği, lokal nüks varlığı, uzak organ metastazı prognozu olumsuz etkileyen faktörler olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde ise, yaş (≤ 40), başlangıçtaki tümör çapı, patolojik evre, LVI, östrojen reseptörü (ÖR) negatifliği, HER-2 ekspresyonu ve uzak organ metastazı sağkalımı etkileyen bağımsız faktörlerdi (p<0.05).

Sonuç: LİMK'de Antrasiklinli rejime taksanların eklenmesi, NAK'a cevabı artırmakta, sağkalımı olumlu etkilemektedir. Genç yaş, tümör çapı, patolojik evre, ÖR negatifliği ve HER-2 pozitifliği prognozu etkileyen faktörlerdir.

Anahtar sözcükler: lokal, ileri, meme kanseri, neoadjuvan tedavi, patolojik cevap, mamografi, sağ kalım

Meme kanseri, kadınların en sık görülen kanseri olup, sıklığı ve mortalitesi gelişmiş ülkelerde azalırken, düşük-orta gelirli ülkelerde artmaktadır (1). Bu artışın en önemli nedenleri, yaşam süresinin uzaması, yaşam tarzının (reproduktif fonksiyonlar, çevresel faktörler, beslenme, egzersiz azlığı, stres, hormonlarla ve katkı

maddelerle daha fazla temas vs.) batıya benzemesi (Westernizing Life) ve fırsatçı mamografik taramanın artmasıdır (2,3). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı International Agency on Cancer for Research (IARC)'ın 2008 yılı verilerine göre, yeni tanı konulan 1.400.000 meme kanserli hastanın yarısı düşük-orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (1).

Lokal ileri meme kanseri (LİMK), gelişmiş ülkelerde yeni tanı almış meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturmaktadır (3-5). Düşük orta gelirli ülkelerde LİMK oranı ise, %50'nin üzerindedir (4-5). Tarama programlarının olmaması, etkin tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşamama, farkındalığın olmaması ve eğitim düzeyinin düşüklüğü bu yüksek oranların önemli nedenleridir (3-5). Tanının geç evrede konulması, meme kanserine bağlı mortalite oranının da yüksek olmasına neden olmaktadır. Yine IARC'in verilerine göre, meme kanserine bağlı ölümlerin %59'u gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (1). Bugün 17.000 hastaya ulaşan Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyon'u (MHDF) Meme Kanseri Kayıt Program'ı verilerine göre, ülkemizde LİMK oranı %20 civarındadır (3-5). Bu oran İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünitesi verilerinde %14, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %50'nin üzerindedir (5).

LİMK lokal/bölgesel ve sistemik yineleme riski oldukça yüksek ve evreleme açısından heterojen bir gruptur. Klinik evre IIB (T3N0M0) ve evre IIIA,B,C'yi içermektedir. Bu hastalarda sistemik metastaz oranının yüksek olması, tedaviye öncelikle kemoterapi ile başlanmasını gündeme getirmiş, son 20 yılda neo-adjuvan kemoterapi (NAK), LİMK saptanan hastalarda standart bir tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır (6-10). Yeni jenerasyon kemoterapötik ilaçlarla, kemoterapiye patolojik tam cevap oranı %30'lara ulaşmıştır (8-9). Yapılan prospektif randomize çalışmalar, LİMK tanısı alan hastalarda kemoterapinin primer veya adjuvan olarak uygulanmasının sağkalımda farklılık oluşturmadığını göstermektedir (8-9). Ancak, kemoterapinin cerrahi tedaviden önce uygulanmasının tümörün kemoterapiye duyarlılığının belirlenmesi ve tümörde küçülmeye yol açarak bazı seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahiye izin vermesi gibi avantajları vardır. Neo-adjuvan kemoterapinin en önemli dezavantajı ise, kemoterapiye duyarlı olmayan hastalarda tümörün progresyonu ve cerrahi tedavinin güçleşmesidir (8).

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Ünitesi'nde klinik olarak evre IIB ve III meme kanseri tanısı almış, neoadjuvan kemoterapi uygulanmış ve takip edilebilen 322 olgunun tedavi sonrası uzun dönem sonuçları değerlendirilmiş, hastalıksız ve genel sağkalıma etkili faktörler belirlenmiştir.

Yöntem ve Gereçler

1 Ocak 1992-31 Aralık 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Meme Ünitesi'nde lokal ileri meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi (NAK) alan ve takip edilebilen 322 olgu çalışmaya alındı. İnflamatuvar meme kanserli olgular çalışma dışında bırakıldı. Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri kaydedildi.

Tedavi öncesi değerlendirme

Fizik muayene ve radyolojik bulgularla (mamografi, ultrasonografi, Magnetik Rezonans Görüntüleme) değerlendirilen ve klinik olarak evre IIB ve III olan olgularda patolojik tanı, kor biyopsi (n=190, %59) veya insizyonel biyopsi (n=132, %41) ile konulmuştu. Sistemik metastaz varlığını araştırmak için, akciğer grafisi, batin ultrasonografisi,

kemik sintigrafisi, bilgisayarlı pozitron emisyon tomografisi (PET-CT), toraks ve batin bilgisayarlı tomografisi yapıldı.

Sistemik tedavi

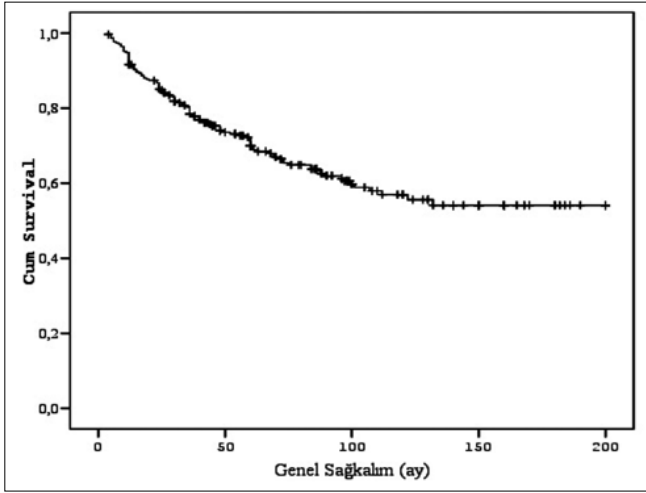
Neo-adjuvan kemoterapi, üç haftada bir çoğunlukla antrasiklin içeren rejimlerle uygulandı. Hastalardan 254'üne (%79) antrasiklinli, 58'ine (%18) antrasiklin+ taksanli, 10'una ise (%3) diğer kemoterap (KT) protokolleri uygulandı. Antrasiklinli protokol olarak 173 olguya (%54) 6-7 kür FAC [5-florourasil (500 mg/m²), adriamisin (50 mg/m²), siklofosamid (500 mg/m²)/ 3 haftada bir], 70 olguya (%22) 6 kür FEC (5-florourasil, 500 mg/m²; epirubisin, 80 mg/m²; siklofosamid, 500 mg/m², 3 haftada bir) ve 11 olguya (%3,4) 4 kür AC (adriamisin, 60 mg/m²; siklofosamid, 600 mg/m²/ 3 haftada bir) verildi. Antrasiklinle kombine taksanli kemoterapi olarak 14 olguya (%4,3) toplam 6 kür TAC (taksoter, 75 mg/m²; adriamisin, 50 mg/m²; siklofosamid, 500 mg/m², 3 haftada bir) ve 44 olguya (%10) 4 AC (adriamisin, 60 mg/m²; siklofosamid, 600 mg/m², 3 haftada bir) ve 4 kür taksoter (100 mg/m², 3 haftada bir) uygulandı. Kemoterapiye patolojik tam cevap (pTC), tümörün hem memede hem aksillada tamamen kaybolması, parsiyel cevap (pPC) ise, tümörün en büyük çapının $\geq$ 30 küçülmesi olarak kabul edildi. Tümörün minimal regresyonu veya stabil olması kemoterapiye cevapsızlık, tümörde ve/veya aksilladaki patolojik lenf nodüllerinde büyüme veya yeni bir lezyon çıkması ise progresyon olarak tanımlandı. Cerrahi tedavi sonrası radyoterapi ve hormon reseptörü pozitif olgulara hormonoterapi uygulandı.

İstatistiksel analiz

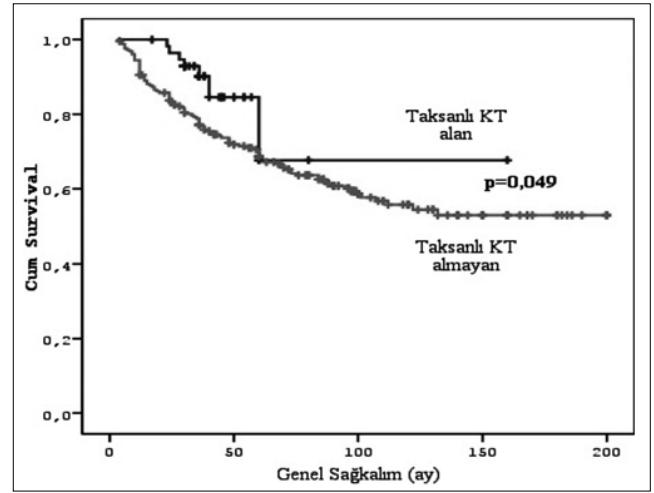
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (sayı, yüzde, ortalama) yararlanıldı. Sağkalım analizlerinde, tümörün ilk patolojik tanısı ile hastalığın lokal/bölgesel olarak ilk yinelemesi arasında geçen süre lokal nüksüz sağkalım, ilk tanı ile hastalığın lokal/bölgesel yinelemesi veya uzak bir organa metastazına kadar geçen süre hastalıksız sağkalım ve ilk tanı ile ölüm tarihine kadar geçen süre genel sağkalım olarak hesaplandı. Takip süresi; ilk tanı tarihi ile son kontrol veya ölüm tarihi arasındaki süreler dikkate alınarak belirlendi. Sağkalım hesapları Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Log-rank tek değişkenli analiz testi ile tümör ve hasta özellikleri ile ilgili çeşitli prognostik faktörlerin hastalıksız ve genel sağkalıma etkileri araştırıldı. Ayrıca birden çok prognostik faktörün aynı anda hastalıksız ve genel sağkalıma etkileri çok değişkenli analizlerde Cox regresyon testi ile araştırılırken, gruplar arasındaki oransal farklılıklar Ki-Kare Testi (Continuity Correction, Fisher's Exact Test) ile hesaplandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında ve anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Olguların ortalama yaşı 47 (22-80) olup, %58'i premenopozaldi. NAK öncesi klinik ve sonrası patolojik TNM sınıflaması Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Bu veriler incelendiğinde, NAK sonrası pT0 oranının %11'e ulaştığı, %41 olan T4 oranının ise %8'e düştüğü görülmektedir. NAK sonrası pN0 hasta oranı %23'e, pN1 oranı %31'e ulaştı. NAK



Şekil 1. Genel sağıkalım grafiğı



Şekil 2. KT rejimine göre genel sağıkalım grafiğı

Tablo 1. Hastaların Neoadjuvan Kemoterapi (NAK) öncesi klinik evreleri.

NAK öncesi klinik evreleme

T	N0	N1	N2	N3	Toplam
1	0	0	7	0	7 (%2,2)
2	0	47	55	1	103 (%32,0)
3	13	36	28	2	79 (%24,5)
4	28	65	39	1	133 (%41,3)
Toplam	41 (%12,7)	148 (%46,0)	129 (%40,1)	4 (%1,2)	322 (%100,0)

Tablo 2. Hastaların Neoadjuvan Kemoterapi (NAK) sonrası patolojik evreleri.

NAK sonrası patolojik evreleme

T	N0	N1	N2	N3	Toplam
0(p Tam yanıt)	20	8	7	0	35 (%10,9)
1	13	20	16	6	55 (%17,1)
2	36	61	54	18	169 (%52,5)
3	2	7	21	7	37 (%11,5)
4	3	4	9	10	26 (%8,1)
Toplam	74 (%23,0)	100 (%31,1)	107 (%33,2)	41 (%12,7)	322 (%100,0)

sonrası 13 olgu (%4) evre I'e, 64 olgu (%21) ise, evre IIA'ya geriledi. Patolojik tam cevap oranı %6, pPC oranı %84 olup, 32 hastada (%10) NAK'a cevap alınmadı. Cevap alınamayan olguların 31'ine (%97) Antrasiklin; 1'ine (%3) ise Taksan içeren KT rejimi verildiğı saptandı. NAK olarak antrasiklin+taksanlı tedavi rejimi uygulanan olguların %15,5'inde tedaviye patolojik tam cevap alınırken; taksan verilmeyen grupta bu oran %4'te kaldı (p=0,003). Taksan verilen grupta lokal/bölgesel nüks ve uzak organ metastaz görölme oranları sırasıyla %3,4 ve %17,2; taksan verilmeyen grupta ise bu oranlar %17,4 ve %39,4 olarak hesaplandı (p=0,004; p=0,002) (Tablo 7).

Tümörlerin %76'sı invaziv duktal karsinom, %14'ü mixt tip (invaziv duktal+invaziv lobüler karsinom, %7'si invaziv lobüler karsinom, %3'ü ise diğ er histopatolojik tiplere sahipti (Tablo 3). 141 olguda (%44) lenfovasküler invazyon (LVI) pozitif bulundu. Histolojik grad III olan hastaların oranı ise %66 idi. Östrojen (ÖR), Progesteron reseptörleri (PR) ve HER-2 pozitiflik oranları, %58, %44 ve %29'du (Tablo 3).

277 olguya (%86) modifiye radikal mastektomi (MRM), ve 45 olguya (%14) ise meme koruyucu cerrahi (MKC) yapıldı.

Tablo 3. Hasta ve tümöre ait özellikler (n=322).

Faktörler	n	%	Ortanca değer	Aralık
Yaş	-	-	47	22-80
≤40	97	30,1		
>40	225	69,9		
Menopozal durum				
Premenopozal	186	57,8		
Postmenopozal	136	42,2		
Patolojik Evre*				
1	13	4,3		
2a	64	21,2		
2b	63	20,9		
3a	105	34,8		
3b	16	5,3		
3c	41	13,6		
Histolojik tip				
İnvaziv duktal karsinom	245	76,1		
İnvaziv lobüler karsinom	23	7,1		
Mkst (İDK + İLK)	44	13,7		
Diğer	10	3,1		
Lenfovasküler invazyon				
Var	141	43,8		
Yok	181	56,2		
Histolojik Grade				
II	110	34,2		
III	212	65,8		
ER				
Pozitif	187	58,0		
Negatif	135	42,0		
PR				
Pozitif	141	43,8		
Negatif	181	56,2		
Her2				
Pozitif	38	28,6		
Negatif	103	71,4		
Bilinmeyen	189	-		

*:patolojik tam cevap alınan olgular evrelemeye dahil edilmedi.

Sağkalım

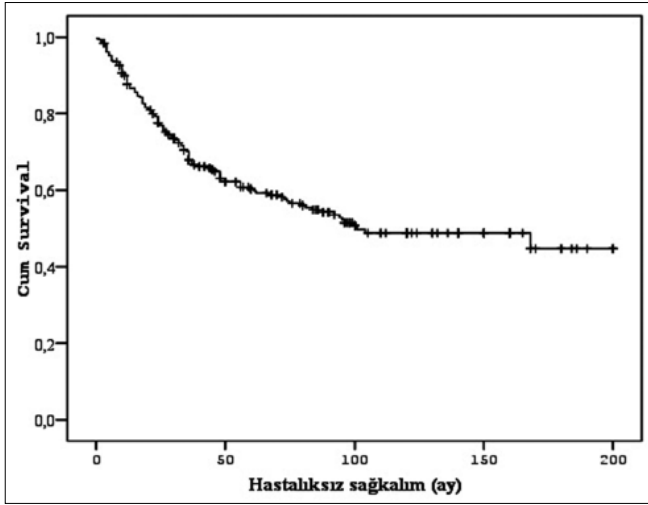
Genel Sağkalım

Kaplan-Meier analizinde, çalışmaya dahil edilen 322 olgunun 10 yıllık genel sağkalım oranı %57'dir (Şekil 1). Tek değişkenli analizde, yaş (≤40), NAK öncesi ve sonrası tümör çapı (>2cm), NAK sonrası aksilla pozitifliği ve patolojik evre, KT rejimi, LVI, ÖR ve PR

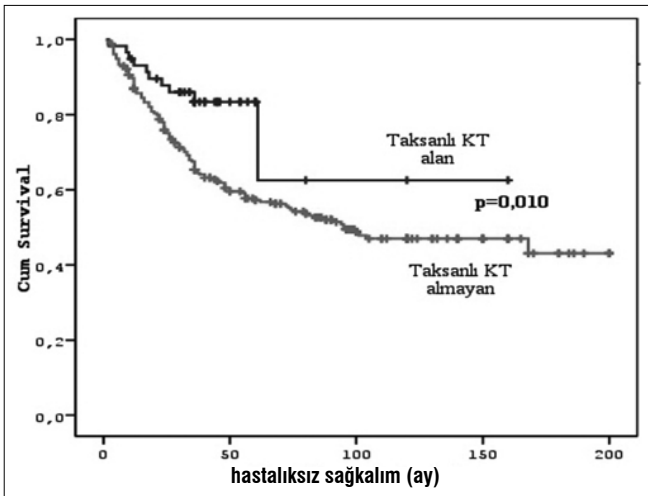
Tablo 4. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler.

Faktörler	10 yıllık Genel sağkalım %	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
Yaş		0,035*	0,048*
≤40	52,2		
>40	59,2		
KT öncesi tümör büyüklüğü		0,008**	0,006*
T0-2	62,0		
T3-4	48,0		
KT sonrası Tümör büyüklüğü		0,017*	AD
≤2 cm	72,0		
>2cm	51,2		
KT sonrası aksilla pozitifliği		0,001**	AD
Negatif	82,0		
Pozitif	50,2		
KT sonrası patolojik Evre		<0,001**	0,036*
Patolojik tam cevap	85,0		
I-II	70,3		
IIIA-IIIB	47,2		
IIIC	0,08		
KT rejimi		0,049*	AD
Taksanlı KT	67,7		
Diğer	52,9		
Histolojik tip		0,607	AD
İDK	55,0		
Diğer	63,4		
Histolojik Grade		0,334	AD
II	53,0		
III	52,0		
Lenfovasküler invazyon		<0,001**	0,001*
Var	21,3		
Yok	81,3		
ER		0,008**	0,010**
Pozitif	62,0		
Negatif	43,2		
PR		<0,001**	AD
Pozitif	70,0		
Negatif	43,3		
HER-2***		0,117	-
Pozitif	72,4		
Negatif	43,0		
Lokal nüks		<0,001**	AD
Var	29,1		
Yok	63,2		
Uzak organ metastazı		<0,001**	0,001**
Var	16,2		
Yok	82,0		

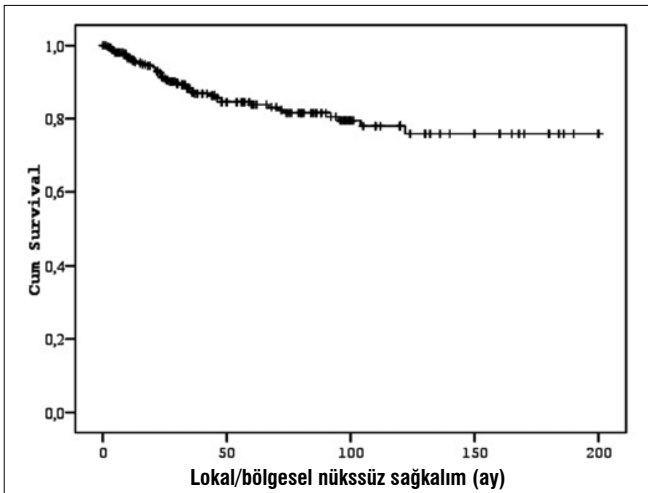
*p<0,05,**p<0,01;Tek değişkenli analiz: Log Rank testi, Çok değişkenli analiz :Cox regresyon, AD: Anlamlı değil, ***HER 2 ekspresyonu hastaların tümünde bakılmadığı için çok değişkenli analizlere dahil edilmedi.



Şekil 3. Hastalıksız sağıkalım grafiğı.



Şekil 4. KT rejimine göre hastalıksız sağıkalım grafiğı.



Şekil 5. Lokal/bölgesel nüksüz sağıkalım.

Tablo 5. Hastalıksız sağıkalımı etkileyen faktörler.

Faktörler	10 yıllık hastalıksız sağıkalım %	Tek değışkenli analiz (p değeri)	Çok değışkenli analiz (p değeri)
Yaş		0,001**	<0,001**
≤40	33,4		
>40	55,0		
KT öncesi tümör büyüklüğü		0,009**	AD
T0-2	55,0		
T3-4	41,0		
KT sonrası Tümör büyüklüğü		0,010*	AD
≤2 cm	63,0		
>2cm	43,4		
KT sonrası aksilla pozitifliği		0,020*	AD
Negatif	63,4		
Pozitif	45,0		
KT sonrası patolojik Evre		<0,001**	0,001**
Patolojik tam cevap	84,2		
I-II	57,4		
IIIA-IIIB	43,0		
IIIC	0,0		
KT rejimi		0,010*	AD
Taksanlı KT	62,5		
Diğer	43,3		
Histolojik tip		0,337	AD
İDK	47,2		
Diğer	52,3		
Histolojik Grade		0,618	AD
II	45,4		
III	42,5		
Lenfovasküler invazyon		<0,001**	<0,001**
Var	28,0		
Yok	64,0		
ER		0,028*	0,040*
Pozitif	53,2		
Negatif	42,0		
PR		0,003**	AD
Pozitif	60,0		
Negatif	40,4		
Her2		0,422	-
Pozitif	61,1		
Negatif	50,4		

*p<0,05,**p<0,01;Tek değışkenli analiz: Log Rank testi, Çok değışkenli analiz:Cox regresyon
AD: Anlamli değıl
***HER 2 ekspresyonu hastaların tümünde bakılmadığı için çok değışkenli analizlere dahil edilmedi.

Tablo 6. Lokal/bölgesel nüksüz sağkalımı etkileyen faktörler.

Faktörler	10 yıllık lokal nüksüz sağkalım %	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
Yaş		0,645	AD
≤40	81,0		
>40	80,0		
KT öncesi T evresi		0,031*	0,027*
T0-2	84,4		
T3-4	73,0		
KT öncesi aksiller tutulum		0,389	AD
Negatif	80,0		
Pozitif	80,0		
KT sonrası tümör çapı		0,003**	AD
≤2 cm	90,0		
>2cm	75,3		
KT sonrası aksiller tutulum			AD
Negatif	79,0	0,887	
Pozitif	80,0		
KT sonrası patolojik Evre		<0,001**	AD
Patolojik tam cevap	95,0		
I-II	82,0		
IIIA-IIIB	79,0		
IIIC	52,0		
KT rejimi		0,028*	AD
Taksanlı KT	96,4		
Diğer	77,4		
Histolojik tip		0,583	AD
İDK	79,0		
Diğer	82,2		
Histolojik Grad		0,019*	0,011*
II	89,2		
III	74,0		
Cerrahi Tedavi		0,736	AD
MKC	87,0		
Mastektomi	85,0		
LVI		<0,001**	0,002**
Var	67,0		
Yok	88,0		
ER		0,090	AD
Pozitif	83,1		
Negatif	75,1		
PR		0,058	AD
Pozitif	85,1		
Negatif	76,0		
Her2***		0,785	-
Pozitif	67,1		
Negatif	83,0		

*p<0,05, **p<0,01; Tek değişkenli analiz: Log Rank testi, Çok değişkenli analiz: Cox regresyon testi, AD: Anlamlı değil, ***HER 2 ekspresyonu hastaların tümünde bakılmadığı için çok değişkenli analizlere dahil edilmedi.

Tablo 7. Tedavi rejimine göre tedaviye verilen patolojik cevap lokal/bölgesel nüks ve uzak organ metastaz oranları.

Faktörler	Taksanlı Kemoterapi Alan		Taksanlı Kemoterapi Almayan		Anlamlılık p
	n	%	n	%	
Tedavi yanıt oranı					
Patolojik tam cevap	9	15,5	11	4,0	0,003*
Parsiyel+stabil cevap	49	84,5	253	96,0	
Lokal/bölgesel nüks					
Var	2	3,4	46	17,4	0,004*
Yok	56	96,6	218	82,6	
Uzak organ metastazı					
Var	10	17,2	104	39,4	0,002*
Yok	48	82,8	160	60,6	

*=p<0,05; Ki-Kare Testi (Continuity Correction, Fisher's Exact Test)

negatifliği, lokal nüks ve uzak organ metastazı varlığı genel sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise, yaş (≤40), NAK öncesi tümör çapı (T0-2/T3-4), patolojik evre, LVI, ÖR negatifliği, HER-2 ekspresyonu ve uzak organ metastazı varlığı genel sağkalıma olumsuz etki eden bağımsız faktörlerdi (Tablo 4). Ayrıca Kaplan-Meier sağkalım analiz hesaplamalarında NAK protokollerine taksan eklenen grubun (n=58) 10 yıllık genel sağkalım oranı %68; eklenmeyen grubun ise (n=264) %53 olarak hesaplanmıştır (p=0,049) (Şekil 2).

Hastaliksız sağkalım

Ortalama 10 yıllık takip süresinde 114 olguda (%35) uzak organ metastazı görüldü. Uzak organ metastazları sırasına göre, kemik (%13), akciğer (%10), beyin (%6), karaciğer (%4) ve birden fazla organda (%3) vardı. Kaplan-Meier sağkalım analizinde hastaların 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %45 bulundu (Şekil 3). Tek değişkenli analiz sonucunda genç yaş (≤40), NAK öncesi (T0-2/T3-4) ve sonrası tümör çapı (>2cm), NAK'a patolojik cevap, hormon reseptör (ER, PR) negatifliği ve LVI hastaliksız sağkalıma etki eden prognostik faktörler olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde ise yaş (≤40), patolojik evre, LVI ve ÖR negatifliği hastaliksız sağkalıma etki eden bağımsız faktörlerdi (Tablo 5).

Lokal/bölgesel nüksüz sağkalım

Ortalama 10 yıllık takip süresinde 48 olguda (%15) lokal-bölgesel nüks saptandı. Bunlar, hastaların 33'ünde (%10) göğüs duvarı ve/veya memede, 8'inde (%2,5) aksillada, 7'sinde (%2) ise supraklaviküler bölgede görüldü. Tek değişkenli analiz sonucunda NAK öncesi klinik ve sonrası patolojik tümör çapı, KT rejimi, histolojik grad, patolojik evre, LVI lokal-bölgesel nüksüz sağkalıma etki eden faktörler olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise NAK öncesi tümör çapı (T0-2/T3-4), histolojik grad ve LVI varlığı lokal-bölgesel nüksüz sağkalıma etki eden bağımsız faktörlerdi (Tablo 6). MKC ve MRM yapılan olguların 10 yıllık lokal-bölgesel

nüks oranları sırasıyla %13 ve %15'ti. Yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde cerrahi tedavi şeklinin (MKC/Mastektomi) lokal/bölgesel nüksüz sağkalıma etkili faktör olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tartışma

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve ölüm nedeni olan kanserdir (1). Sıklık ve mortalite, gelişmiş ülkelerde 2000'li yıllardan itibaren azalmaya başlarken, orta-düşük gelirli ülkelerde artmaktadır. Dünya Sağlık örgütü'ne bağlı IARC 2002 yılı verilerine göre, yeni meme kanserli olguların %40'ı gelişmekte olan ülkelerde görülmekte iken 2008 yılı verilerinde bu oran %50'ye yükselmiştir (1-11). Gelişmekte olan ülkelerdeki artış, nüfusun yaşlanması, reproduktif ve diğer risk faktörlerinin artmasına (yaşam tarzının batıya benzemesi-Westernizing Life) bağlanmaktadır (2-3). Düşük orta gelirli ülkelerde toplum tabanlı organize tarama mamografisinin uygulanamaması, LİMK oranının ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde %5-10 arasında olan LİMK, gelişmekte olan ülkelerde %50'nin üzerine çıkmaktadır (2-4). İstanbul Tıp Fakültesi Meme Ünitesi'ndeki kayıtlara göre patolojik LİMK oranı %35'dir.

Ülkemizde nüfusun genç olması, premenopozal kanserli hasta oranının daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Daha önce yaptığımız çalışmada, Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun Meme Kanseri Hasta Kayıt Programı'na giren meme kanserli hastaların %45'inin premenopozal olduğu görülmüştür (4). Gelişmiş ülkelerde ise bu oran %25 civarındadır (12). Bizim bu serimizde LİMK tanısı alan hastalarımızın %58'i premenopozal olup, bu artmış olan oran, premenopozal hastalarda memenin daha yoğun olması sonucu tanıdaki gecikme ile ilgili olabilir.

Neoadjuvan kemoterapi (NAK), LİMK tanısı alan hastalarda son 20 yıldır standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir (13-16). Bu gruptaki hastalar sistemik hastalık ve standart tedavi sonrası lokal nüks gelişmesi açısından yüksek riske sahiptir. NAK'ın, tümörün kemoterapiye cevabının in vivo olarak değerlendirilebilmesi, seçilmiş olgularda meme koruyucu tedavi yapılabilmesi, sistemik hastalığın tedavisine erken başlanabilmesi, inoperabl hastaların mastektomi yapılabilecek duruma getirilmesi gibi avantajlarına rağmen, çalışmalar sağkalım avantajı sağlamadığını göstermektedir (9). NAK alan hastalar içerisinde yaptığımız analizde ise, taksan içeren KT rejimi alan hasta gruplarında sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür.

LİMK tanısı alan hastalarda uygulanan NAK'a alınan patolojik cevap, ortalama ve hastalısız sağkalım oranlarının tahmin edilmesinde en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (13,16-19). Antrasiklinleri içeren birinci jenerasyon kemoterapötik ilaçlar ile NAK sonrası patolojik tam cevap (pTC) oranları %5-15, patolojik parsiyel cevap (pPC) oranları ise %50-80 arasında değişmektedir (17-19). Bu tedaviye taksanların eklenmesi ile pTC

cevap oranları %20-30'lara ulaşmıştır (19). HER-2 neu reseptörü pozitif olan olgularda, tedaviye trastuzumabın eklenmesi ise pTC oranı %50'nin üzerine çıkmıştır (8,9,18). Bizim serimizde, antrasiklin ağırlıklı kemoterapi uygulanmış olup, tüm hastalarda patolojik tam cevap oranı %6, parsiyel cevap ise %84'tür. Antrasiklinli kemoterapiye, taksanların eklenmesi, pTC oranını %15.5'e yükseltmiştir.

NAK sonrası tedaviye iyi cevap alınması, iyi seçilmiş olgularda meme koruyucu cerrahi oranlarını %30-40'a çıkarmaktadır (19-22). Ancak, bu hastalarda lokal nüks oranının yüksek olması, MKC'ye daha dikkatli yaklaşılmasını gerektirmektedir. MD Anderson Kanser Merkezi, NAK sonrası MKC yapılacak olan hastalar için bir prognostik indeks (MDAPI) yayımlamıştır (14). Klinik N2-3 hastalık, rezidüel tümör çapı >2 cm, multifokal kanser ve lenfovasküler invazyon varlığı bu indekste yer alan kriterlerdir. Bu kriterlerin hiçbirini taşımayanlar Skor 0, hepsini taşıyanlarda Skor 4 olarak belirlenmiştir (Skor 0-4). 5 yıllık lokal nüksüz sağkalım oranları; Skor 0-1 olanlarda %94, Skor 2 olanlarda %83, Skor 3-4 olanlarda %58'dir. Bizim daha önce yaptığımız çalışmamızda, LİMK tanısı ile NAK alan ve meme koruyucu cerrahi uygulanan olgularımızda 5 yıllık sağkalım oranı %66, lokal nüks oranı ise %14 bulunmuştur (20). Tümör çapı ve N2 nodal tutulum lokal nüksle ilgili bulunmuştur. Bu çalışmamızda, hastalarımızın %14'üne (45 olgu) meme koruyucu cerrahi yapılabilmektedir. 10 yıllık takip süresinde, MKC veya mastektomi yapılan olgular arasında lokal nüks açısından bir fark görülmemiştir (%15 ve %13). Çok değişkenli analizde, tümör çapı, histolojik grad ve LVİ varlığı lokal-bölgesel nüksüz sağkalıma etki eden bağımsız faktörler olarak bulunmuştur. Özellikle tümörün tedaviye tam cevap vermesi, tek ve çok değişkenli analizde önemli bir prognostik faktör olarak ortaya çıkmaktadır.

LİMK olan hastalarda genç yaş, primer ve NAK sonrası tümör çapı ve aksilladaki pozitif lenf nodülü sayısı, menopozal durum, uygulanan kemoterapi rejimi, lenfovasküler invazyon varlığı, ortalama ve hastalısız sağkalımı belirleyen önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (14-23). Bu çalışmada yapılan tek değişkenli analizde, genç yaş (≤ 40), tümör büyüklüğü, aksilla pozitifliği, kemoterapi rejimi, patolojik evre, LVİ, ÖR ve PR negatifliği, lokal nüks ve uzak organ metastazı varlığı sağkalımı etkileyen önemli faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise, yaş (≤ 40), NAK öncesi tümör çapı, patolojik evre, LVİ, ÖR negatifliği, HER-2 ekspresyonu ve uzak organ metastazı sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız faktörlerdi. Ayrıca antrasiklinli kemoterapi rejimine taksan eklenmesi de, 10 yıllık genel sağkalım oranını %53'ten %68'e çıkarmıştır.

Sonuç olarak, LİMK'nde NAK standart bir tedavi olmalıdır, seçilmiş hasta grubunda MKC uygun bir tedavidir. Antrasiklinli kemoterapiye taksanların eklenmesi sağkalımı artırmaktadır. Kemoterapiye patolojik cevap, prognozu belirlemede önemli bir prognostik faktördür. Genç yaş, LVİ varlığı, ÖR negatifliği, lokal veya sistemik metastaz varlığı prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-2917. (PMID: 21351269)
2. Anderson BO, Yip CH, Smith RA, et al. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-Income and Middle-Income Countries. *Cancer* 2008;113:2221-2243. (PMID: 18816619)
3. Ozmen V, Anderson BO. The Challenge of Breast Cancer in Low- and Middle-income Countries— Implementing the Breast Health Global Initiative Guidelines. *US Oncology* 2008, 76-79.
4. Ozmen V. Breast Cancer in the world and Turkey. *The Journal of Breast Health* 2008; 4:7-12.
5. Ozmen V. Locally advanced breast cancer: Controversial Issues. *The Journal of Breast Health* 2011; 7:191-195.
6. Chávez-MacGregor M, González-Angulo AM. Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy and residual disease. *Clin Transl Oncol* 2010; 12:461-467. (PMID:20615822)
7. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ;20:3628-3636. (PMID:12875597)
8. Goel S, Chirgwin J, Francis P, Stuart-Harris R, Dewar J, Mileskin L, Snyder R, Michael M, Koczwara B. Rational use of trastuzumab in metastatic and locally advanced breast cancer: implications of recent research. *Breast* 2011;20:101-110. (PMID:21183347)
9. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon ER, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008 ;26:778-785. (PMID:18258986)
10. NCCNGuidelines2011.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
11. Parkin M, M. G. Fernández LMG. Use of Statistics to Assess the Global Burden of Breast Cancer. *The Breast Journal* 2006; 12:70–80. (PMID:16430400)
12. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-1579. (PMID:16134178)
13. Liu SV, Melstrom L, Yao K, Russell CA, Sener SF. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:283-291. (PMID:20187061)
14. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Babiera G, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103:689-695. (PMID:15641036)
15. Eralp Y, Keskin S, Akşık E, Akşık E, Iğci A, Müslümanoğlu M, Yılmaz S, Tunac M, Camla H, Tuzlal S, Saip P, Dalay N, Ozmen V, Topuz E. Predictive Role of Midtreatment Changes in Survivin, GSTP1, and Topoisomerase 2α Expressions for Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; Mar 20: Published Ahead-of-Print (PMID:22441341)
16. Keskin S, Muslumanoglu M, Saip P, Karanlık H, Guveli M, Pehlivan E, Aydoğan F, Eralp Y, Aydinler A, Yavuz E, Ozmen V, Iğci A, Topuz E. Clinical and pathological features of breast cancer associated with the pathological complete response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Oncology* 2011;81:30-38. (PMID: 21912195)
17. 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;62:2507-2516. (PMID:3056604)
18. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, Gerber B, Huober J, Costa SD, Jackisch C, Loibl S, Mehta K, Kaufmann M; German Breast Group. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:552-562. (PMID:18398094)
19. Aydinler A. Neoadjuvan kemoterapi. In *Meme Hastalıkları Kitabı. Vahit Özmen ve ark (editörler). p473-479. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara* 2012, ISBN:978-975-402-405.
20. Asoglu O, Muslumanoglu M, Iğci A, Ozmen V, Karanlık H, Ayalp K, Bozfakioglu Y, Kecer M, Parlak M. Breast conserving surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Acta Chir Belg* 2005;105:62-68. (PMID:15790205).
21. Rustogi A, Budrukkar A, Dinshaw K, Jalali R. Management of locally advanced breast cancer: evolution and current practice. *J Cancer Res Ther* 2005;1:21-30. (PMID:17998621)
22. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, Fellin FM, McFarlane J. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994;73:362-369. (PMID:8293401)
23. Kim J, Lee J, Chang E, Suh K, Lee C, Jee J, Shin H. Prognostic Factors in Patients with Stage II/III Breast Cancer Treated with Adjuvant Extension of Neoadjuvant Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study with Ten-Years of Follow-Up Data. *J Breast Cancer* 2011;14:39-45. (PMID:21847393)

İletişim

Alper Öztürk
E-Posta : alperozturk79@gmail.com

MAMMARY PHYLLODES TUMOUR ASSOCIATED WITH DUCTAL ATYPICAL HYPERPLASIA: A CASE REPORT

Hakan Yabanoğlu¹, Mahmut Can Yağmurdu², Beyhan Demirhan³

¹Hakkari Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Hakkari, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

MEMEDE FİLLOİDES TÜMÖR VE ATİPİK DUKTAL HİPERPLAZİ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

ÖZET

Meme hastalıkları çok geniş bir spektrumda yer alıp, basit kistik hastalıklar şeklinde ortaya çıkabileceği gibi, ileri evrede tedavisi daha komplike malign hastalıklar şeklinde de görülebilmektedir. Bu geniş hastalık spektrumu içinde yer alan sistosarkoma filloides ve atipik duktal hiperplazi memenin nadir görülen hastalıkları arasında yer almalarına rağmen, malignite riski taşımaları ve klinik ve radyoloji değerlendirme aşamasında yaşanan yalancı negatiflikler bu hastalıkların tanı ve tedavisini zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda aynı malignite riski taşıyan bu hastalıkların aynı hastada olması tanı ve tedavideki önemi bir kat daha artırmaktadır. Genellikle farklı hastalıklar olarak karşımıza çıkmalarına rağmen, literatürde ilk kez vakamızda bu iki farklı hastalık aynı hastada görülmüştür. Bu olgu sunumunda 69 yaşında bayan hastada sol memede eş zamanlı olarak saptanan atipik duktal hiperplazi ve filloides tümör sunuldu. Hastanın sol meme üst dış kadranda lokalizasyonunda palpabl kitlesi mevcuttu. Kitlenin total çıkarılması takiben patolojik inceleme sonucu eş zamanlı olarak atipik duktal hiperplazi ve filloides tümör tespit edildi.

Anahtar sözcükler: sistosarkoma filloides tümör, meme hastalıkları, hiperplazi

ABSTRACT

Breast diseases have a broad spectrum. They may be seen in the form of a simple cystic disease or may occur as advanced stage malign diseases with more complicated treatment. Although in this broad spectrum cystosarcoma phyllodes and atypical ductal carcinoma are rarely seen breast disease, their diagnosis and treatment are becoming hard because of the carrying risk of malignancy and the false negativity during radiologic evaluation. Both of these diseases have a risk of malignancy and they can be seen together simultaneously in a one patient. This situation increases the importance of their diagnosis and treatment. Usually these pathologies are not seen together but in our case they have been detected simultaneously at the same patient as a first time in the literature. In this case report, we presented simultaneously detected atypical ductal carcinoma and phyllodes tumor on the left breast of 69 years old female patient. There was a palpable mass on the upper quadrant of the patient's left breast. After total removal of the mass, atypical ductal carcinoma and phyllodes tumor was detected simultaneously as a result of the pathological examination.

Keywords: cystosarcoma phyllodes tumor, hyperplasia, breast diseases lesions

Introduction

Breast diseases have a broad spectrum. They may be seen in the form of a simple cystic disease or may occur as advanced stage malign diseases with more complicated treatment. As though atypical ductal hyperplasia and cystosarcoma phyllodes taking place in this wide spectrum, are diagnosed as different diseases, these two diseases are diagnosed for the same patient in this case report for the first time in the literature.

Phyllodes tumor of the breast composes less than 1% of the primary breast tumors, making the 2-3% of all fibroepithelial breast tumors (1-4). Often seen in women between the ages 35 to 55 (5). Phyllodes tumors are histologically similar to fibroadenomas, may be distinguished with increased cellularity histologically and with local recurrence and metastatic spread clinically. Atypical ductal hyperplasia (ADH), accompanies the 1.4-10% of core to thin

biopsies (6-7). The risk of breast cancer in women identified ADH increases 3-4 times (8-10).

Generally these two diseases are seen in the middle aged women and requiring different diagnosis, treatment and follow up, seeing them together in the same case is important for the treatment and follow-up of the patient.

Case report

Sixty nine year old female patient was admitted to our center on May 2007 because of a left breast mass that she noticed 1 year ago and was detected in another center at the result of physical examination and breast ultrasonography (USG). On physical examination, there was a mobile mass with dimensions 3x1 cm in the upper outer quadrant of left breast 3 cm distant from areola. No axillary lymphadenopathy detected. The patient presented no risk factor. Ultrasonography of the left breast detected a hypoechoic

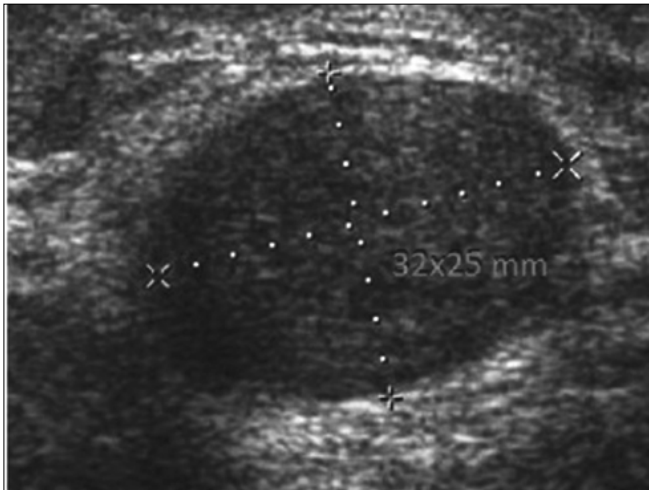


Figure 1. A hypoechoic and round shaped mass with dimensions of 32 to 25 mm on ultrasound examination.

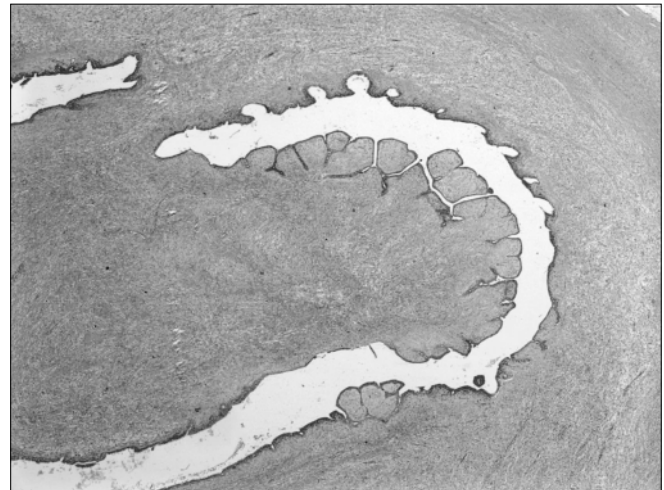


Figure 2. Leaf like protrusions and increase in stromal cellularity of the lesion.

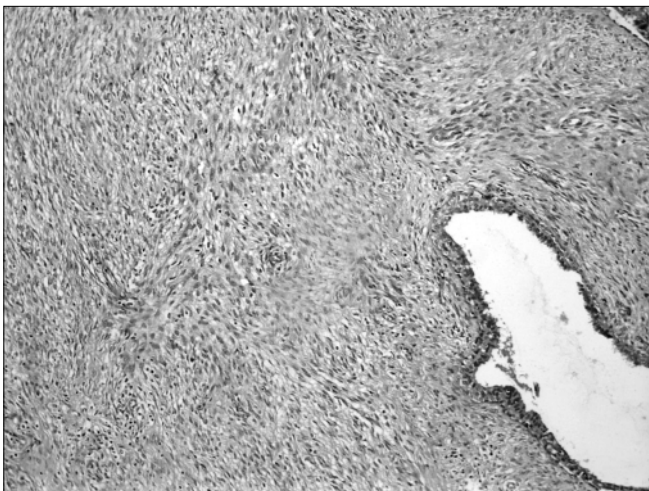


Figure 3. The epithelia laying leaf like protrusions was having focal hyperplasia some of which is atypical ductal hyperplasia.

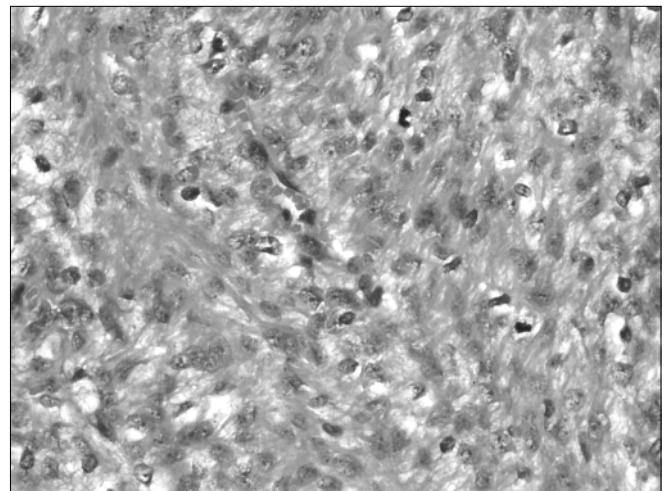


Figure 4. Heterogeneous stromal cellularity with areas of marked expansions and mitosis reaching eight per 10 times magnification.

and round shaped mass with dimensions of 32 to 25 mm, 3cm from areola at the level of 12 giving the impression of a fibroadenoma (Figure 1). A lobulated and sharp edged nodular lesion at the outer upper quadrant with dimensions 32x25 mm was recognized in the mammography of left breast.

There was no microcalcification suggesting malignancy of the left breast. In the excisional biopsy a lobulated lesion which is smooth edged, pushing the surrounding breast tissue and developing a fibrous pseudocapsule was detected. Leaf like protrusions and increase in stromal cellularity of the lesion was recognized (Figure 2) The epithelia laying leaf like protrusions was having focal hyperplasia some of which is atypical ductal hyperplasia (Figure 3). Stromal cellularity was heterogeneous with areas of marked expansions and mitosis reaching eight per 10 times magnification (Figure 4). But there was mild pleomorphism of stromal cells. The diagnosis was made as atypical ductal hyperplasia and phyllodes

tumor. Phyllodes tumor was grade 1 so surgery was not planned. Patient's 41 months long follow up period showed no recurrence.

Discussion

Breast diseases are seen frequently and they have a wide spectrum. Phyllodes tumor and ADH are rare diseases taking place in this wide spectrum. Their diagnostic and treatment modalities differ from each other. Systosarcoma phyllodes are accepted as a type of adenofibroma. It is generally benign but rarely malignant transformation is seen. As it is commonly seen between ages 35 and 55, it may be seen in a wide age spectrum (5). There are three types of phyllodes tumor; benign, borderline and malignant (11). Malignant phyllodes tumors are generally seen at older ages (2,12). Despite being 69 years old the pathology report of the patient was grade 1 phyllodes tumor. ADH is seen in 1.4-10 % of imaging guided core needle biopsies. But false negative results may be seen in 21-46% of core needle biopsies (13-15). It is not always

possible to differentiate phyllodes tumors from fibroadenomas with diagnostic USG and mammography (16-17). Both high false negative result ratio of radiology and biopsies for ADH and difficulty in differentiating phyllodes tumor from fibroadenoma by radiology makes the excisional biopsy main diagnostic modality. That's why we used excisional biopsies instead of core needle biopsy for differentiating form fibroadenoma.

We planned an excisional biopsy with the pre-diagnoses fibroadenoma and phyllodes tumor. During the operation considering the dimensions of mass biopsy limit was accepted as 1 cm. Because for the phyllodes tumors wide excisional biopsies (at least 1 cm) recommended in order to keep surgical borders negative (5,18). Axillary approach is not recommended for phyllodes tumors (12,19).

Main treatment method for patients with benign phyllodes tumor is surgery. The use of adjuvant therapy for high risk patients

with malignant histopathology is controversial. Annual follow-up with mammography and physical examination is recommended for women detected ADH (20). Tamoxifen and raloxifen can be given to women with ADH for the chemo-prevention. Studies showed that the incidence of breast cancer was decreased especially for postmenopausal women with this chemo-preservation protocol (21). But with the same protocol there was no change in the death ratios related to breast cancer (21-22). There are reports recommending bilateral prophylactic breast biopsies for women with ADH (23).

In general both for phyllodes tumor and ADH excisional biopsies of 1 cm is enough. Since the result of pathological examination for our patient was grade 1, this treatment was accepted sufficient. Treatment with this wide excisional biopsy was suitable despite these two different diseases in the same case. Being postmenopausal and having more than one proliferative breast diseases requires more frequent follow up.

References

1. Buchanan EB. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. *Am Surg* 1995; 61: 350-355. (PMID: 7893104)
2. Chaney AW, Pollack A, Mcneese MD, Zagars GK, Pisters PWT, Pollock RE, Hunt KK. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89: 1502-1511. (PMID: 11013364)
3. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J* 2001; 77: 428-435. (PMID: 11423590)
4. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. *Am J Surg* 1993; 165: 376-379. (PMID: 8383473)
5. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996; 77: 910-916. (PMID: 8608483)
6. Forgeard C, Benchaib M, Guerin N, Thiesse P, Mignotte H, Faure C, Clement-Chassagne C, Treilleux I. Is surgical biopsy mandatory in case of atypical ductal hyperplasia on 11-gauge core needle biopsy? A retrospective study of 300 patients. *Am J Surg* 2008; 196: 339-345. (PMID: 18585676)
7. Jang M, Cho N, Moon WK, Park JS, Seong MH, Park IA. Underestimation of atypical ductal hyperplasia at sonographically guided core biopsy of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1347-1351. (PMID: 18941067)
8. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007; 109: 180-187. (PMID: 17154175)
9. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Eng J Med* 1985; 312: 146-151. (PMID: 3965932)
10. Santen RJ, Mansel R. Benign breast diseases. *N Eng J Med* 2005; 353: 275-285. (PMID: 16034013)
11. Bellocq J, Magro G. Fibroepithelial tumors. In: Tavassoli F, Devilee P, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003; 99-103.
12. Hassouna JB, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, Slimene M, Dhiab TB, Hechiche M, Boussen H, Rahal K. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* 2006; 192: 141-147. (PMID: 16860620)
13. Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Is surgical excision necessary for focal atypical ductal hyperplasia found at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3232-3238. (PMID: 18696163)
14. Ko E, Han W, Lee JW, Cho J, Kim EK, Jung SY, Kang MJ, Moon WK, Park IA, Kim SW, Kim KS, Lee ES, Min KH, Kim SW, Noh DY. Scoring system for predicting malignancy in patients diagnosed with atypical ductal hyperplasia at ultrasound-guided core needle biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 189-195. (PMID: 18060577)
15. Sohn V, Arthurs Z, Herbert G, Keylock J, Perry J, Eckert M, Fellabaum D, Smith D, Brown T. Atypical ductal hyperplasia: improved accuracy with the 11-gauge vacuum-assisted versus the 14-gauge core biopsy needle. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2497-2501. (PMID: 17564749)
16. Cosmacini P, Zurrida S, Veronesi P, Bartoli C, de Yoldi GF C. Phyllodes tumor of the breast: mammographic experience in 99 cases. *Eur J Radio* 1992; 15: 11-14. (PMID: 1327792)
17. Buchberger W, Strasser K, Helm K, Muller E, Schrocksnadel H. Phyllodes tumor: findings on mammography, sonography and aspiration cytology in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 715-719. (PMID: 1654022)
18. Kapisir I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GPH. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 723-730. (PMID: 11735168)
19. Lenhard MS, Kahlert S, Himsl I, Ditsch N, Untch M, Bauerfeind I. Phyllodes tumour of the breast: Clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2008; 138: 217-221 (PMID: 17868973)

20. Hollingsworth AB, Singletary SE, Morrow M, Francescatti DS, O'Shaughnessy JA, Hartmann AR, Haddad B, Schnabel FR, Vogel VG. Current comprehensive assessment and management of women at increased risk for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 187: 349-362. (PMID: 15006563)
21. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652-1662. (PMID: 16288118)
22. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon Jr ER, Wade III JL, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741. (PMID: 16754727)
23. Giuliano AE, Boolbol S, Dengim A, Kuerer H, Leitch AM, Morrow M. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy, approved by the Society of Surgical Oncology executive council, March 2007. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2425-2427. (PMID: 17597344)

Correspondence

Hakan Yabanođlu
E-mail: drhyabanoglu@gmail.com

MEMEDE METİLEN MAVİSİ ENJEKSİYONUNA BAĞLI GELİŞEN CİLT NEKROZU

Fatih Sümer, Orhan Gözeneli, Turgut Pişkin, Bülent Ünal

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

SKIN NECROSIS OF THE BREAST DUE TO METHYLENE BLUE INJECTION

ABSTRACT

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has become a standart application in early stage breast cancer. Radiocolloid substances and / or blue dye technics like methylene blue or isosulfan blue are used during the SLNB. Although rare, reactions to these substances may occur. In this case report, we aimed to present a rare complication that is periareolar skin necrosis related with subareolar injection of methylene blue, of the patient who was performed lumpectomy and SLNB because of breast cancer.

Key words: Sentinel lymph node biopsy, skin, necrosis, methylene blue

ÖZET

Erken evre meme kanserlerinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) standart hale gelmiş olan bir uygulamadır. SLNB sırasında metilen mavisi, izosulfan mavisi gibi mavi boya teknikleri ve/veya radyokolloid maddeler kullanılmaktadır. Bu maddelere ender de olsa reaksiyon gelişmektedir. Biz de bu olguda meme karsinomu nedeni ile lumpektomi ve SLNB çalışması yaptığımız hastada subareolar olarak enjekte edilen metilen mavisine bağlı nadir bir komplikasyon olan, periareolar cilt nekrozunu sunmayı amaçladık.

Anahtar sözcükler: sentinel lenf nodu biyopsisi, cilt, nekroz, metilen mavisi

Erken evre meme kanserlerinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) hızla standart hale gelmiş olan bir uygulamadır. SLNB aksillar diseksiyon morbititesini azaltan ve en az aksillar diseksiyon kadar doğru bilgi sağladığına inanılan bir metottur. Burada asıl amaç negatif aksillayı belirlemek ve gereksiz aksillar diseksiyondan kaçınmayı sağlamaktır fakat uygulamada teknik bir standardizasyon henüz oluşmamıştır (1,2). Enjekte edilen madde ya da enjeksiyon teknikleri gruplar arasında farklı şekillerde uygulanmaktadır. Lenfatik haritalama için kullanılan bileşikler intratümöral, peri tümöral, subdermal ve subareolar uygulama yerleri vardır (3). Söz konusu bileşiklerin tipleri ve uygulama yerleri ile ilgili henüz belirlenmiş bir standart yoktur. SLNB için kullanılan mavi boyalar genellikle %1 konsantrasyonda olsa da daha düşük konsantrasyonlarla da güvenle SLNB yapılabileceği bilinmektedir. Daha düşük konsantrasyonlarla amaç mavi boyaya bağlı gelişebilecek lokal veya sistemik yan etkileri azaltmaktır.

Biz bu olguda meme karsinomu nedeni ile lumpektomi ve SLNB çalışması yaptığımız hastada %1'lik metilen mavisine bağlı gelişen nadir bir komplikasyon olan, periareolar cilt nekrozunu sunmayı amaçladık.

Olgu sunumu

54 yaşında postmenapozal bayan hasta sol memesinde kitle şikayeti ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Fizik muayenede sol memede saat 1 hizasında mobil, düzensiz kenarlı yaklaşık 2cm çapında kitle palpe edildi. Meme cildinde inflamasyon, çekilme ve ödem saptanmadı. Aksiller muayenede lenf nodu palpe edilemedi. Ultrasonografik



Şekil 1. Periareolar bölgede tam kat cilt nekrozu.

incelemede sol meme üst kadranda 8x12 mm ve 7x8 mm boyutta birbirine bitişik olan iki adet lobüle kontürlü hipoeoik solid lezyon izlendi. Mamografi BIRADS tip 4 lezyon olarak yorumlandı. Hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Biyopsi malign olarak raporlandı. Tanı frozen ile teyid edildikten sonra hastaya lumpektomi ve

SLNB yapıldı. SLNB de %1'lik 5 cc metilen mavisi subareolar olarak enjekte edildi. Ancak aksillada mavi boya tutmuş lenf nodu saptanmayınca, aksiler diseksiyona geçildi. Hasta ameliyat sonrası 1. gün sorunsuz taburcu edildi. Ameliyat sonrası 4.gün hasta areola etrafında cilt nekrozu nedeni ile polikliniğe başvurdu (Şekil 1).

Tartışma

Meme kanseri olan kadınlarda aksiller lenf nodu durumunun tayini prognoz ve adjuvan tedavinin belirlenmesi kararında önemli rol oynar (4). Sentinel lenf nodu (SLN) genelde tümörün lenfatik akımının ilk ulaştığı seviye -1 aksiller lenf nodu bölgesinde bulunur fakat %18-%23 oranında seviye -2 lenf nodu bölgesinde bulunabilir (5). SLNB aksiler lenf nodu diseksiyonuna gerek kalmaması halinde hastaların hastanede kalış sürelerinin kısalması, kol ödeminin daha az olması, yara enfeksiyonu oranında azalma, hastaların normal aktivitelerine daha çabuk dönmeleri gibi avantajları vardır (6). SLNB çalışması için areola etrafına yapılan metilen mavisi enjeksiyonu sonrası cilt nekrozu gelişmesi nadir görülen bir durumdur (3). Meme kanserinde mavi boya ile lenf nodu haritalama yöntemini ilk olarak 1994 yılında Giuliano ve arkadaşları yapmışlardır. Giuliano ve arkadaşları çalışmalarında izosulfan mavisi kullanmışlardır (7). İzosulfan mavisinin allerjik reaksiyon potansiyeli yüksek olup metilen mavisinin allerjik potansiyelinin düşük olması ve maliyetinin düşük olması izosulfan mavisine alternatif olarak metilen mavisinin kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir (8, 9, 10). Literatürde SLNB sırasında allerjik reaksiyon geliştiği bildirilen 24 çalışmanın incelendiği derlemelerinde, izosulfan mavisi kullanımı ile allerjik reaksiyon gelişme oranının %1- 3 olduğu bildirilmiş ve izosulfan mavisi yerine metilen mavisi kullanılması durumunda

SLN'unu saptama oranlarının aynı olmasına rağmen daha az allerjik reaksiyon geliştiğini ve metilen mavisinin izosulfan mavisine alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (11).

Metilen mavisinin yüzeysel kullanımında iskemik ve inflamatuvar değişikliklere (cilt nekrozu, cilt altı yağ nekrozu) neden olabileceği bildirilmiştir. Bazı yazarlar bu komplikasyonları azaltmak için meme dokusunda derin metilen mavisi enjeksiyonunu önermektedirler (12,13). Fakat parankim içi ve areola etrafı veriliş yerleri ile elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Parankimal lenf yollarının çok ince olması ve laktiferöz kanallıklar ile beraber seyretmesi, kanser gelişmiş memede bu kanalların lenf absorpsiyonunun bozuk olabileceği ve postmenapozal kadınlarda da parankimin yerini yağ dokusunun alması gibi nedenlere bağlı olarak metilen mavisinin areola etrafına subdermal verilmesinin optimal SLN haritalaması sağlayacağını ileri süren çalışmalar vardır (14,15). Kliniğimizde de izosulfan mavisi rutin olarak kullanılmakta ancak izosulfan mavisi sağlanamadığı durumlarda %1'lik metilen mavisi standart olarak subareolar enjekte edilmektedir. Bu olgu bugüne kadar kliniğimizde cilt nekrozu gelişen ilk olgudur.

SLNB minimal invazif bir girişim olmakla beraber kullanılan maddeye bağlı olarak allerjik reaksiyonlara ve cilt nekrozuna neden olabilmektedir. Metilen mavisi enjeksiyonuna bağlı cilt nekrozunun önlenmesi için dilüe edilmesi mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Ancak dilüe konsantrasyonlarla yapılan SLNB nin başarısının belirlenmesi için yapılacak klinik çalışmaların sonuçları yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Singh-Ranger G, Mokbel K. The sentinel node biopsy is a new Standard of care for patients with early breast cancer. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49:225-227 (PMID: 15633480).
2. Mokbel K, Mostafa A. The role of subareolar blue dye in identifying the sentinel node in patients with invasive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 93-95 (PMID:11750188).
3. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005; 2: 26 (PMID:16313674).
4. Chua B, Olivotto IA, Donald JC, Hayashi AH, Doris PJ, Turner LJ, Cuddington GD, Danis NL, Rusnak CH. Outcome of sentinel node biopsy for breast cancer in British Columbia, 1996 to 2001. *The American Journal of Surgery* 2003; 185:118-126 (PMID: 12559440).
5. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 495-502 (PMID:9484918).
6. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, Hock KL, Kemp LC, Young DC. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *The American Journal of Surgery* 2002; 183: 23-27 (PMID:11869698).

7. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220: 391-398 (8092905).
8. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001;7:181-183 (PMID: 11469932)
9. Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002;184: 341-345 (PMID: 12383897).
10. Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Safety and technical success of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2008;196:228-233 (PMID: 18367146).
11. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *The Am J Surg* 2005; 189:236-239 (PMID: 15729998).
12. Bleicher RJ, Kloth DD, Robinson D, Axelrod P. Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol* 2009; 99: 356-360 (PMID: 19189298).
13. Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002;184:350-352 (PMID: 12383900)
14. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye, *Am Coll Surg* 1999;189:539-545 (PMID: 10589589).
15. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Balsiger BM. Axillary lymph node dissection in breast cancer. Current status and controversies, alternative strategies and future perspectives, *Acta Oncol* 2000; 39: 455-466. (PMID:11041107).

İletişim

Bülent Ünal
Tel : 0(422) 341 06 60
E-Posta : bulent.unal@inonu.edu.tr

ISOLATED PRIMARY HYDATID CYST OF THE BREAST: CASE REPORT

Akın Önder¹, Murat Kapan¹, Sadullah Girgin¹, Ömer Lütfi Akgül¹, Hakan Önder², Yılmaz Akyüz¹

¹Dicle University, General Surgery, Diyarbakır, Türkiye

²Dicle University, Radiology, Diyarbakır, Türkiye

PRİMER İZOLE MEME KİST HİDATİĞİ: OLGU SUNUMU

ÖZET

Kist hidatik hastalığının etkeni *Echinococcus granulosus*'dur. Kist hidatik genellikle karaciğer ve akciğerde yerleşirken, memede ise çok nadiren görülür. Çalışmamızda; 62 yaşında bir kadın hastada izole sol memede kist hidatik olgusu sunuldu. Hastanın sol memesinde 1 yıldır ağrısız kitle şikayeti mevcuttu. Görüntüleme yöntemlerinde düzgün sınırlı, mobil bir lezyon olarak tarif edildi. Lokal anestezi altında kitle total çıkartıldı. Patolojik inceleme sonucunda kist hidatik tanısı konuldu. Hastaya 3 aylık mebendazol tedavisi verildi. Takip sırasında nüks hastalık saptanmadı.

Anahtar sözcükler: meme, primer, kist hidatik

ABSTRACT

The causative agent of hydatid cyst disease is *Echinococcus granulosus*. Hydatid cysts are usually located in the liver and the lungs; they are very rarely seen in the breasts. Herein, a 62-year-old woman with isolated left breast hydatid cysts is presented. The patient had the complaint of painless mass in the left breast for one year. Imaging methods revealed a mobile lesion with smooth margins. Under local anesthesia, the mass was totally removed. Pathological examination made the diagnosis of hydatid cyst. The patient received mebendazole treatment for 3 months. During follow-up visits, no recurrence was found.

Key words: breast, primary, hydatid cyst.

H ydatid cyst disease is a parasitosis generating an important health problem in the countries worldwide where animal husbandry is common. The causative agent is *Echinococcus granulosus*. It is a zoonosis caused by larval form of the parasite, for which humans are intermediate hosts. It often invades the liver (75%) and lungs (15%). It occurs in the rest of the body less frequently (10%) (1). Isolated breast involvement is very rare. Hydatid cyst of the breast accounts for 0.27% of all cases. It is often diagnosed during routine breast imaging since it is usually asymptomatic (2). Herein, a patient with primary isolated hydatid cyst of the breast is presented.

Case report

A 62-year-old woman came to our clinic because of the complaint of a painless mass in the left breast for 1 year. In her medical history, she was living in a rural town and her occupation was livestock breeding. A firm, mobile mass approximately 3x3 cm in size with smooth margins was palpated in the upper outer quadrant of the left breast. There was no axillary lymphadenopathy. The rest of physical examination was normal. Breast ultrasonography (USG) revealed a lesion in the upper outer quadrant of the left breast which sized 28x32 mm, was divided by thin septa and assumed primarily as semisolid in character. Mammography showed a lesion in the upper outer quadrant of the left breast 28x31 mm in size with smooth margins which was oval-shaped and included thin, radiopaque septa containing calcifications (Figure 1). Breast

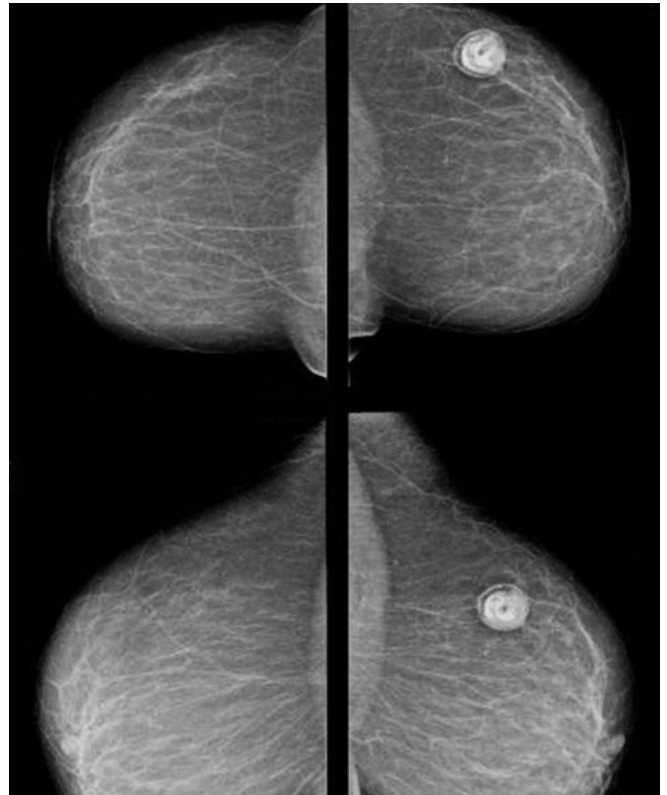


Figure 1. Mammography showed oval-shaped and included radiopaque septa containing calcifications.

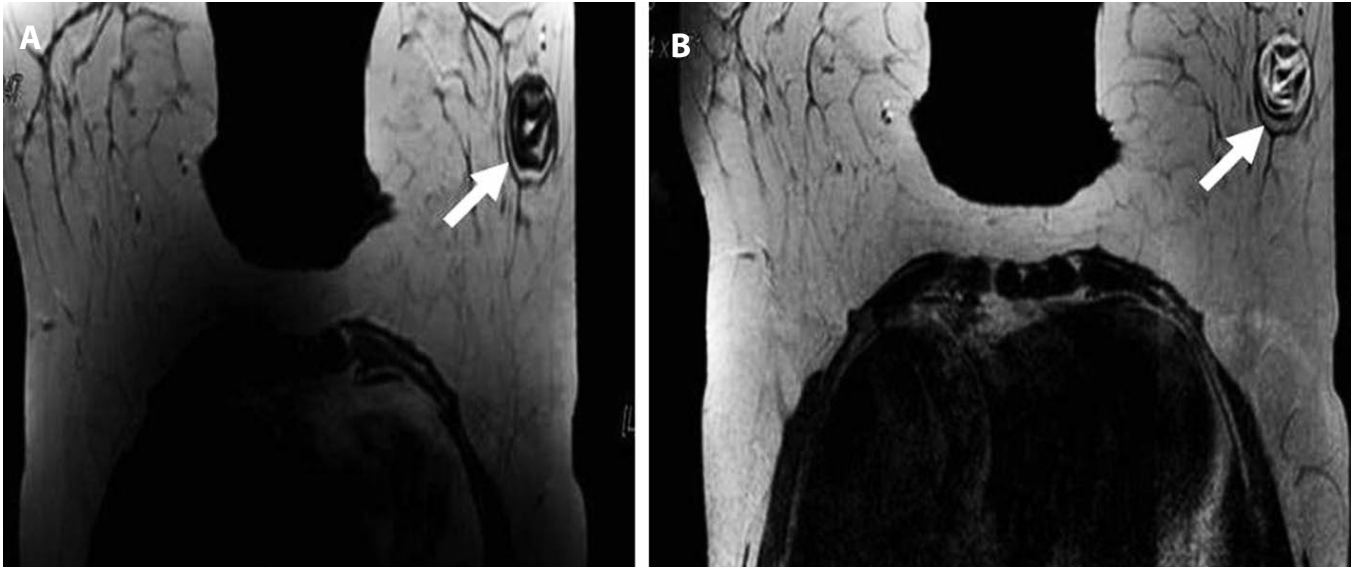


Figure 2. Magnetic resonance imaging indicated membranous structures hypointense in T1A-weighted sequence (A), hyperintense in T2A-weighted images (B) and the foci that appeared hypointense in both sequences and were consistent with calcification.

magnetic resonance imaging (MRI) showed a lesion 31x30 mm in size which was located in the upper outer quadrant of the left breast, included membranous structures hypointense in T1A-weighted sequence, hyperintense in T2A-weighted images and the foci that appeared hypointense in both sequences and were consistent with calcification; that lesion was assumed primarily as hydatid cyst (Figure 2). Abdominal and thorax tomograms did not show any other organ involvement. Hemogram, biochemical parameters and tumor markers were within reference ranges. Indirect hemagglutination (IHA) test was negative. The patient was given mebendazole with the presumed diagnosis of hydatid cyst of the breast. After a two-week course of medical treatment, the mass was totally excised from the left breast under local anesthesia. Daughter vesicles and hydatid fluid were seen with the incision of the mass. Histopathologic examination confirmed hydatid cyst. The patient was discharged on the postoperative day 2 without any problem. Mebendazole treatment was continued for three months. Breast USG control after three months did not show any recurrence.

Discussion

Hydatid cyst is a disease involving all tissues of the body. Its incidence is high where animal husbandry is common and among people who are in contact with animals. Hydatid cyst of the breast usually occurs primarily via hematogenous spread. It was reported that a majority of secondary cysts occurred due to the rupture of the cyst in the liver. Hydatid cyst of the breast is seen in women aged between 30-50 years (3,4). There is no specific finding of physical examination. The lesions are palpated as firm, painless, mobile masses with smooth margins. The diagnosis of hydatid cyst is made by anamnesis, physical examination, imaging studies and serological tests (5). Our patient was a 62-year old woman and living in rural area. On physical examination, a painless mobile

mass with smooth margins was palpated in the upper outer quadrant of the left breast. Hydatid cyst was limited only within the breast and no other focus was determined on the screening.

An increase in the number of peripheral blood eosinophils occurs in approximately 25-50 % of the patients with hydatid cyst (6). Serology is an important tool in the diagnosis of hydatid cyst. IHA test positivity is over 80% for liver cysts but the false negativity of the test can be high for locations outside the liver (7). The patient presented here did not have eosinophilia and the IHA test was negative. On USG, hydatid cyst of the breast is seen as a well-defined, lobulated, mixt echoic lesion that may contain multiple cystic and solid areas. On mammography, ring-shaped structures within the mass, daughter vesicles inside hydatid cyst filled with fluid and different densities on the cyst wall are seen. On MRI, it is identified as a well-defined cystic lesion showing enhanced capsular contrast uptake. Since MRI findings are indistinguishable from those of breast abscess, the differential diagnosis should be based on anamnesis and physical examination findings (8). We presumed hydatid cyst because of the painless mobile mass with thick wall, absence of fever, her history of living in rural area along with imaging studies.

The diagnosis of hydatid cyst can be made by aspiration biopsy method. However, total excision of the mass is recommended since aspiration procedure may cause to secondary cyst development and anaphylactic reaction. It has been reported that pre- and post-operative treatment with mebendazole reduces the risk of recurrence (2). Our patient had total surgical excision of the mass performed, due to the preoperative presumed diagnosis of hydatid cyst without obtaining aspiration biopsy. She began to receive mebendazole treatment 2 weeks prior to the surgery and the treatment was continued throughout 3 months in the post-operative period.

In conclusion, it should be remembered that hydatid cyst may occur in many different anatomic locations other than liver, since the disease is endemic in our country. Hydatid cyst should always be considered in the differential diagnosis of painless cystic masses of the breast which grow slowly and do not display abscess signs.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest or competing financial interests with regards to this manuscript.

References

1. Gedik E, Girgin S, Akay HÖ, Korkmaz Ö. Primer Hydatid Cyst In Paravertebral Muscle. Eur J Gen Med 2007;4:143–146.
2. Uncu H, Erekul S. Hydatid Cyst of the Breast. Acta chir belg 2007;107:570-571. (PMID: 18074924)
3. Masroor I, Azeemuddin M, Khan S, Barakzai A. Hydatid disease of the breast. Singapore Med J 2010;51:72–75. (PMID: 20505900)
4. Tukul S, Erden I, Ciftci E, Kocak S. Hydatid cyst of the breast: MR imaging findings. AJR Am J Raentgenol 1997;168:1386–1387. (PMID: 9129460)
5. Yaghan RJ. Hydatid Disease OfThe Breast: A Case Report And Literature Review. Am. J. Trop. Med. Hyg 1999;61:714–715. (PMID: 10586899)
6. Rai LCSP, Panda BBN, Ganguly CD, Bharadwaj LCR. Pulmonary Hydatid: Diagnosis and Response to Hypertonic Saline Irrigation and Albendazole. MJAFI 2005; 61:9-12.
7. Dirican A, Unal B, Kayaalp C, Kirimlioglu V. Subcutaneous hydatid cysts occurring in the palm and thigh: two case reports. J Med Case Reports 2008;2: 273. (PMID: 18700983)
8. Tutar N, Çakır B, Geyik E, Tarhan NC, Niron EA. Hydatid cysts in breast: mammography and ultrasound findings. The British Journal of Radiology 2006;79:114–116. (PMID: 16980663)

Correspondence

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

SELECTED ABSTRACTS FROM AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO) ANNUAL MEETING 2012 ASCO 2012 TOPLANTISINDAN SEÇİLEN ARAŞTIRMA ÖZETLERİ

Serap Erel

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi IV. Cerrahi Kliniği, Ankara

CORRELATION BETWEEN THE DCIS SCORE AND TRADITIONAL CLINICOPATHOLOGIC FEATURES IN THE PROSPECTIVELY DESIGNED E5194 CLINICAL VALIDATION STUDY. CITATION: J CLIN ONCOL 30, 2012

PROSPEKTİF E5194 KLİNİK DOĞRULAMA ÇALIŞMASINDA DCIS SKORU İLE GELENEKSEL KLİNİKOPATOLOJİK
ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Sunil S. Badve, Robert James Gray, Frederick L. Baehner, Lawrence J. Solin, Steven M Butler, Carl Yoshizawa, Steven Shak, Lorie L. Hughes, David L Page, George W. Sledge, Nancy E. Davidson, Edith A. Perez, James N. Ingle, William C. Wood, Joseph A. Sparano;

Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Genomic Health, Redwood City, CA; Albert Einstein Medical Center, Philadelphia, PA; The Hope Center, Cartersville, GA; Vanderbilt University, Nashville, TN; Indiana University Simon Cancer Center, Indianapolis, IN; University of Pittsburgh Cancer Institute, Pittsburgh, PA; Mayo Clinic, Jacksonville, FL; Mayo Clinic, Rochester, MN; Department of Surgery, Emory University, Atlanta, GA; Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY

ABSTRACT

Background: We previously reported that in the E5194 clinical trial patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) treated with wide local excision (WLE) without radiation (RT), the DCIS Score was significantly associated with 10 year risk of an ipsilateral breast event (IBE - recurrence of in situ or invasive carcinoma), whether evaluated as a continuous or categorical variable ($P=0.02$ for both). Here we evaluate correlation between DCIS Score and clinicopathologic (CP) features and if DCIS Score provides independent recurrence risk information.

Methods: The study population included 327 women with DCIS prospectively selected for treatment with WLE without RT, including low-intermediate grade tumors ≤ 2.5 cm or high-grade ≤ 1 cm. CP variables included age, menopausal status, tamoxifen treatment (used in 29%) and expert centrally determined tumor size, grade, comedo necrosis, tumor type, and margin status. The association between DCIS Score and CP variables was examined by spearman rank correlation, and proportional hazards regression models were used to determine variables significantly associated with IBE.

Results: Lesion size ($p=0.009$) and menopausal status ($p=0.03$) were significantly associated with IBE, while grade ($p=0.69$) and comedo necrosis ($p=0.47$) were not. DCIS Score was significantly associated with IBE after adjustment for CP features and tamoxifen use ($p=0.02$). DCIS Score was moderately correlated with grade ($rs=0.46$; 95% CI 0.37,0.54), percentage comedo necrosis ($rs=0.49$; CI 0.41,0.57), and lesion size ($rs=0.18$; CI 0.08,0.29) but not other features. Exploratory analyses in all CP subgroups, including the multicomponent Van Nuys Prognostic Index, showed a wide range of DCIS Scores in each subgroup. Concordance of the grades among readers was low: local vs. parent central, 68%; local vs. central nuclear grade, 45%; parent central vs. central nuclear grade, 37%.

Conclusions: DCIS Score is moderately correlated with grade, comedo necrosis, and tumor size. DCIS Score provides recurrence risk information independent of these features and identifies subjects with DCIS who are at high risk for local invasive and in-situ local recurrence after WLE alone.

ÖZET

Giriş: E5194 klinik çalışmasında radyoterapi (RT) almadan geniş lokal eksizyon (GLE) ile tedavi edilen duktal karsinoma in situ (DCIS) hastalarında sürekli veya kategorik değişken olarak değerlendirilip değerlendirilmediğine bakılmaksızın DCIS Skorunun ipsilateral meme olayı (İMO): in situ veya invaziv karsinoma nüksü için 10 yıllık risk ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildirmiştik (her ikisi için $p=0.002$). DCIS Skoru ile klinikopatolojik (KP) özellikler arasındaki ilişkiyi ve DCIS Skorunun bağımsız nüks riski hakkında bilgi sağlayıp sağlamadığını değerlendirdik.

Yöntemler: Çalışma grubunu prospektif olarak RT almadan KLE ile tedavi için seçilen DCIS bulunan <2.5 cm düşük-orta evre tümörleri veya <1 cm yüksek-evreli tümörleri içeren 327 kadın oluşturmaktaydı. Klinikopatolojik değişkenler yaş, menopoz durumu, tamoksifen tedavisi (%29'unda kullanıldı) ve uzman tarafından değerlendirilen tümör büyüklüğü, evre, komedo nekroz, tümör tipi ve sınır durumunu kapsamaktadır. DCIS Skoru ile KP değişkenlerinin ilişkisi spearman sıralama korelasyonu ile incelendi ve İMO ile anlamlı olarak ilişkili değişkenleri belirlemek için orantılı hazard regresyon modelleri kullanıldı.

Bulgular: Lezyon boyutu ($p=0.009$) ve menopoz durumu ($p=0.03$) İBE ile anlamlı olarak ilişkili bulundu, fakat evre ($p=0.69$) ve komedo nekroz ($p=0.47$) ile anlamlı değildi. CP özellikleri için tamoksifen kullanımı ile ilgili düzeltme yapıldıktan sonra DCIS Skoru anlamlı olarak ilişkili bulundu. DCIS Skoru evre ile ($rs=0.46$; 95% CI 0.37,0.54), komedonekroz yüzdesi ile ($rs=0.49$; CI 0.41,0.57) ve lezyon boyutu ile ($rs=0.18$; CI 0.08,0.29) orta dereceli ilişkili olup diğer özellikler ile ilişkili değildi. Tüm KP alt gruplarda multikomponent Van Nuys prognostik indeksi de içeren tanısal analizler, her alt grupta DCIS Skorlarının geniş aralıkta olduğunu göstermiştir. Grade skorlarının uyumluluğu yorumlayanlar arasında düşüktü: lokal ile ana santral uyumluluğu %68, lokal ile santral nükleer grade uyumluluğu %45, ana santral ile santral nükleer grade uyumluluğu %37.

Sonuçlar: DCIS Skoru evre, komedonekroz, ve tümör büyüklüğü ile orta derecede korelasyon göstermektedir. DCIS Skoru bu özelliklerden bağımsız olarak nüks riski bilgisi verir ve yalnızca GLE yapılan DCIS'li hastalardan lokal invaziv veya insitu lokal nüks için yüksek riskli olanları tanımlar.

RTOG 9804: A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL FOR “GOOD RISK” DUCTAL CARCINOMA IN SITU (DCIS), COMPARING RADIATION (RT) TO OBSERVATION (OBS)

RTOG 9804: “İYİ RİSKLİ” DUKTAL KARSİNOMA IN SITU İÇİN RADYOTERAPİ (RT) İLE GÖZLEMİ (GZL) KARŞILAŞTIRAN PROSPEKTİF RANDOMİZE ÇALIŞMA

Beryl McCormick

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY

ABSTRACT

Background: Whole breast RT following conservation surgery (BCS) for low risk DCIS has remained controversial despite several large trials comparing RT to OBS, all showing significant benefit in local control with RT. RTOG 9804 compares RT to OBS for mammographically detected disease, of low or intermediate nuclear grade, <2.5 cm size, and surgical margins ≥ 3 mm. Tamoxifen (TAM) use for 5 years was allowed but not required.

Methods: The primary endpoint was ipsilateral breast local failure (LF). LF and contralateral breast failures (CBF) were estimated by the cumulative incidence method and treatment arms compared by log-rank test. Disease-free (DFS) and overall survival (OS) were estimated by the Kaplan-Meier method and treatment arms compared by log-rank test. Patients were stratified by age, margin width, grade, TAM use, and primary size. With 1790 patients, 80% power and using a 2-sided log rank test at 0.05, the study was designed to detect a reduction in 5-year local recurrence from 6% to 3.5% with RT.

Results: Accrual goals for the planned 1790 patients were not met; the study was closed early. From December 1999 to July 2006, 636 women were randomized to receive 50 Gy in 5 weeks vs. OBS. 43 women were ineligible on review and 8 withdrew consent. Median follow-up (F/U) time was 6.46 years. Mean age was 59; TAM was used in 62% of women. There were 2 LF in the RT arm vs. 15 in the OBS arm: at 5 years 0.4% RT vs. 3.2% OBS ($p=0.0023$, HR [95%CI] = 0.14 [0.03, 0.61]). With limited events, LF is not correlated with size, grade, margin status, or age. The rate of CBF at 5 years was 3.0% for the RT arm vs. 1.9% for the OBS arm ($p=0.42$, HR [95%CI] = 1.46 [0.59, 3.62]) and does not appear to be influenced by TAM use (3.6 versus 2.7% TAM). The DFS and OS results were excellent. Rate of grade 1-2 toxicity was 76% in the RT arm vs. 30% in the OBS arm, and the rate of ≥ 3 grade toxicities was 4% on both arms.

Conclusions: In this “good risk” subset of DCIS, the LF rate was decreased significantly with the addition of RT. Longer follow-up is planned.

ÖZET

Giriş: Düşük evreli DCIS için meme koruyucu cerrahiye (MKC) takiben tüm meme RT uygulaması, RT ile gözlemi karşılaştıran ve tamamı lokal kontrolde RT ile anlamlı yarar gösteren, pek çok geniş çalışma olmasına rağmen tartışmalı kalmaya devam etmektedir. RTOG 9804 mammografik olarak tespit edilen hastalıkta, düşük veya orta dereceli nükleer grade, <2,5 cm boyut ve >3 mm cerrahi sınırı olanlarda RT ile GZL’i (gözlemi) karşılaştırmaktadır. Beş yıllık tamoksifen (TAM) kullanımına izin verilmiştir ancak gerekli tutulmamıştır.

Yöntemler: Primer sonlanım noktası ipsilateral memede lokal nükstü (LN). LN ve karşı memede memede nüks (KMN) kümülatif insidans yöntemi ile tahmin edildi ve tedavi kolları log-rank testi ile karşılaştırıldı. Hastalısız sağkalım (HS) ve genel sağkalım (GS) Kaplan Meier yöntemi ile tahmin edildi ve tedavi kolları log-rank testi ile karşılaştırıldı. Hastalar yaş, sınır genişliği, grade, TAM kullanımı ve primer tümör boyutlarına göre gruplandırıldı. Çalışma 1790 hasta ile, %80 güçlülüğü olan ve 0.05’te iki taraflı log rank testi kullanılarak RT ile 5 yıllık lokal nükste %6 dan %3,5’e olan bir azalmanın tespit edilebileceği şekilde planlandı.

Bulgular: Planlanan 1790 hasta için beklenen hedefler karşılanamadığından çalışma erken kapatıldı. Aralık 1999’ dan Temmuz 2006’ ya kadar 636 hasta 5 haftalık 50 Gy RT veya GZL olarak randomize edildi. Değerlendirmede 43 hasta uygun değildi ve 8 hasta onamını geri aldı. Ortanca takip süresi 6,46 yıldır. Ortalama yaş 59 idi; TAM hastaların %62’ sinde kullanıldı. RT kolunda 2 LF var iken gözlem kolunda 15 tane vardı ($p=0.0023$, HR [95%CI] = 0.14 [0.03, 0.61]) 5 yıl içinde RT kolunda %0,4 iken GZL kolunda %3,2 idi. Sınırlı olaylar ile LF; boyut, grade, cerrahi sınır veya yaş ile korelasyon göstermemiştir. KMN oranı 5 yılda RT kolunda %3 iken gözlem kolunda %1,9 olup ($p=0.42$, HR [95%CI] = 1.46 [0.59, 3.62]) ve TAM kullanımı ile etkilenmediği görülmektedir (3.6 versus 2.7% TAM). DFS ve OS sonuçları mükemmeldi. Grade I-II oranı RT kolunda %76 iken GZL kolunda %30 olup grade > 3 her iki kolda da %4 idi.

Sonuçlar: DCIS’ nin “iyi riskli” alt grubunda, LN oranı RT’ nin eklenmesi ile anlamlı olarak azalmıştır. Daha uzun süreli takip planlanmaktadır.

SCORING SYSTEM FOR PREDICTION OF HAVING THREE OR MORE INVOLVED AXILLARY NODES FOR BREAST CANCER.

MEME KANSERİNDE ÜÇ VEYA DAHA FAZLA AKSİLER LENF NODU TUTULUMU TAHMİNİ İÇİN SKOR SİSTEMİ

Soo Kyung Ahn, Ji sun Kim, Jee Man You, Hee-Chul Shin, Hyeong Gon Moon, Wonshik Han, Dong Young Noh

Department of Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, South Korea; Department of Surgery, Chung-Ang University Hospital, Seoul, South Korea; Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea

ABSTRACT

Background: Completion axillary lymph node dissection (ALND) is currently the standard of care in the event of a positive sentinel lymph node biopsy (SLNB). However, result from Z0011 indicate that women with a one or two involved axillary nodes and clinical T1-T2 tumors undergoing lumpectomy with radiation therapy followed by systemic therapy do not benefit from completion of ALND in terms of survival. The purpose of this study was to define possible predictors of having three or more involved axillary node to provide information for surgeons making decision about sparing intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph node and completion ALND.

Methods: We reviewed the records of 1215 patients with clinical T1-T2 invasive breast cancer. None of these patients were in situ cancer on initial gun biopsy nor received neoadjuvant chemotherapy. Factors associated with having three or more involved axillary nodes were evaluated by univariate and multivariate logistic regression analysis.

Results: Among 1215 patients, 321 patients had three or more positive nodes. On a multivariate analysis, having three or more positive nodes was associated with primary tumor size by breast US, axillary LN grade according to cortical thickness by US, presence of axillary LN enlargement on chest CT and age. A scoring system to predict the probability of having three or more nodes based on patients' data and preoperative image findings was developed from the multivariate logistic regression model. The area under the ROC curve was 0.827 (95% CI: 0.793-0.860), and negative predictive value was 90.2% for a score ≤ 2.7 . Similar findings were observed for a validation dataset of 505 patients.

Conclusions: Patients with a low probability of having three or more positive nodes can be identified from preoperative image finding. The scoring system developed will be helpful to surgeons making decision about sparing intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph node and completion ALND.

ÖZET

Giriş: Tamamlayıcı aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) günümüzde pozitif sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) durumunda standart tedavidir. Bununla birlikte, Z0011 sonuçları bir veya iki tane aksiller lenf nodu tutulumu olan ve radyoterapi ile beraber lumpektomi sonrasında sistemik tedavi uygulanan klinik T1-T2 tümörlerde hastaların sağkalım açısından tamamlayıcı ALND'den fayda görmediğini göstermektedir. Bu çalışmanın amacı üç veya daha fazla lenf aksiller lenf nodu tutulumunun muhtemel işaretlerini tanımlayarak cerrahlara sentinel lenf nodunun intraoperatif donmuş kesit (frozen) ile değerlendirmesinden kaçınma ve tamamlayıcı ALND hakkında karar vermede yardımcı bilgi sağlamaktır.

Yöntemler: Klinik olarak T1-T2 invaziv meme kanseri olan 1215 hastanın kayıtlarını inceledik. İlk biyopside bu hastalardan hiçbiri in situ kanser değildi ve hiçbiri neoadjuvan kemoterapi almamıştı. Üç veya daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkili faktörler tek-değişkenli ve çok-değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmadaki 1215 hasta içinden, 321 tanesi üç veya daha fazla pozitif lenf noduna sahipti. Çok-değişkenli analizde üç veya daha fazla pozitif nod olması ultrasonografi-deki primer tümör büyüklüğü ile, ultrasonografideki kortikal kalınlığa göre belirlenmiş aksiller lenf nodu grade, toraks tomografisinde aksiller lenf nodu büyümesi varlığı ve yaş ile ilişkilidir. Hastaların verilerinden ve preoperatif görüntüleme bulgularından üç veya daha fazla lenf nodu olması olasılığını tahmin etmek için skor sistemi çok-değişkenli lojistik regresyon modelinden bir skor sistemi geliştirilmiştir. ROC eğrisinin altındaki alan 0.827 (95% CI: 0.793-0.860) ve negatif prediktif değer < 2.7 skoru için %90.2 idi. Benzer bulgular 505 hastadan oluşan doğrulama kümesinde gözlenmiştir.

Sonuçlar: Üç veya daha az pozitif lenf nodu olma olasılığı düşük olan hastalar preoperatif görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilir. Geliştirilen skor sistemi intraoperatif sentinel lenf nodunun frozen ile değerlendirmesi ve tamamlayıcı ALND hakkında cerrahlara tutumlu karar vermede yardımcı olacaktır.

TRADE-OFFS ASSOCIATED WITH AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION: IMPLICATIONS OF THE ELIGIBILITY VERSUS ENROLLMENT IN ACOSOG Z0011.J CLIN ONCOL 30, 2012 (SUPPL; ABSTR 6022)

AKSİLER LENF NODU DİSEKSİYONU İLE İLİŞKİLİ DENGELER: ACOSOG Z001 İÇİN UYGUNLUK İLE KAPSAM DAHİL EDİLMENİN ETKİLERİ

Monica Shalini Krishnan, Abram Recht, Jennifer Ruth Bellon, Rinaa S. Punglia

Harvard Radiation Oncology Program, Boston, MA; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

ABSTRACT

Background: Results from ACOSOG Z0011 suggest axillary lymph node dissection (ALND) may not be necessary for patients following positive sentinel lymph node biopsy (SLNB). Concerns have been raised regarding generalizability of this trial, given the low-risk patient population. It is uncertain whether a subgroup who would have been eligible for ACOSOG Z0011 but were not adequately represented in the study may still benefit from ALND.

Methods: We constructed a decision analysis using a Monte Carlo model to simulate axillary recurrence risk, lymphedema, and quality of life of women aged 45, 55 and 75 y/o with Stage II cancers following breast conserving surgery (BCS) with positive SLNB who were then treated with ALND and whole-breast radiation (BRT) or BRT alone. Women were divided into two risk groups based on the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center non-sentinel lymph node (NSLN) nomogram: those with risk of residual nodal involvement of 30-60% (high risk); and those with risk less than 30% (low risk, similar to the Z0011 patients). Probabilities and utilities for health states were derived from prior studies.

Results: BRT alone resulted in improved quality-adjusted life expectancy (QALE) in the low-risk group, while ALND with BRT resulted in improved QALE in the high-risk group. Overall survival (OS) was similar at 5 years with both treatment strategies in both groups but was superior with ALND at 20 years in the high risk group (Table). Differences in outcomes decreased with increasing age. In the low-risk group, sensitivity analysis showed BRT alone is preferred unless the axillary recurrence risk with BRT is greater than 1.6% or the lymphedema risk with ALND is less than 10%. In the high-risk group, ALND with BRT is the preferred strategy unless the axillary recurrence risk with BRT is less than 2.3%.

Conclusions: Patients who would have been eligible for ACOSOG Z0011 but are at higher risk of having residual nodal disease following BCS and positive SLNB may benefit from ALND plus BRT rather than BRT alone.

ÖZET

Giriş: ACOSOG Z0011 sonuçları pozitif sentinel lenf nodu biyopsisi sonrasında aksiler lenf nodu diseksiyonunun (ALND) gerekli olmayabileceğini düşündürmektedir. Düşük risk popülasyonunu belirterek, bu çalışmanın genelleştirilebilmesi ile ilgili olarak tereddütler ortaya çıkmıştır. ACOSOG Z0011 için uygun olduğu halde bu çalışmada uygun şekilde sunulamayan alt grubun ALND' den yararlanıp yararlanamayacağı belirsizdir.

Yöntemler: Çalışmada 45, 55 ve 75 yaşında Evre II kanserli meme koruyucu cerrahi (BCS) sonrası pozitif lenf nodu olup ALND ile tüm meme radyoterapi (TMRT) veya sadece tüm meme radyoterapi tedavisi alan kadınlarda aksiller nüks riski, lenfödem, ve yaşam kalitesine benzer olarak Monte Carlo modeli kullanılarak, karar verme analizi oluşturuldu. Kadınlar Memorial Sloan-Kettering Cancer Merkezi non-sentinel lenf nodu (NSLN) nomogramına göre: rezidüel nodal tutulum riski %30-60 (yüksek riskli) olanlar, riski %30' dan az olanlar (Z0011 hastaların benzer düşük riski) olmak üzere iki riskli gruba bölündü.

Bulgular: Tek başına TMRT düşük risk grubunda kaliteye dayalı yaşam beklentisini (KDYB) iyileştirmiştir, ALND ile beraber TMRT yüksek risk grubundan KDYB'ni geliştirmiştir. Genel sağkalımın (GS) her iki tedavi stratejileri her iki grupta da ile 5 yılda benzerdi, fakat yüksek riskli grupta 20 yılda ALND ile daha üstündü (Tablo). Sonuçlar arasındaki farklılıklar artan yaşla beraber azalmaktadır. Düşük risk grubunda, duyarlılık analizi TMRT ile aksiller nüks riski %1,6' dan fazla ise veya ALND ile lenfödem riski %10 dan az ise yalnızca TMRT'nin tercih edilebileceğini göstermiştir. Yüksek risk grubunda BRT ile aksiller nüks riski %2,3'den az olmadıkça ALND ile beraber TMRT tercih edilen stratejidir.

Sonuçlar: ACOSOG0011 için uygun olan fakat MKC sonrası rezidüel nodal hastalığı olan ve pozitif SLNB olan hastalar yalnızca TMRT yerine ALND ve TMRT den faydalanabilirler.

Overall survival and QALE in 55 y/o women.

	5 yr OS		20 yr OS		QALE (yrs)	
	BRT	ALND	BRT	ALND	BRT	ALND
Low risk (NSLN 0-30%)	88%	88%	47%	47%	15.53	15.46
High risk (NSLN 31-60%)	86%	86%	38%	42%	13.55	14.36

55 yaşındaki kadınlarda genel sağkalım (GS) ve KDYB.

	5 yıllık GS		20 yıllık GS		KDYB (yıllık)	
	TMRT	ALND	TMRT	ALND	TMRT	ALND
Düşük risk (NSLN % 0-30)	88%	88%	47%	47%	15.53	15.46
Yüksek risk (NSLN % 31-60)	86%	86%	38%	42%	13.55	14.36

ROLE OF AXILLARY ULTRASOUND AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN WOMEN WITH NODE-POSITIVE BREAST CANCER (T1-4, N1-2, M0) AT INITIAL DIAGNOSIS (ACOSOG Z1071).

İLK TANIDA NOD POZİTİF MEME KANSERLİ (T1-4,N1-2,M0) KADINLARDA NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASINDA AKSİLER ULTRASONOGRAFİNİN ROLÜ (ACOSOG Z1071).

Huong T. Le-Petross, Linda Mackie McCall, Kelly Hunt, Elizabeth Ann Mittendorf, Gretchen M. Ahrendt, Lee G Wilke, A. Marilyn Leitch, Bret Taback, Judy Caroline Boughey,

American College of Surgeons Oncology Group; University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; American College of Surgeons Oncology Group, Durham, NC; University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA; Duke University/University of Wisconsin, Durham, NC; Simmons Cancer Center, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; Division of Breast Surgery, Department of Surgery, Columbia University Medical Center, New York, NY; Mayo Clinic, Rochester, MN

ABSTRACT

Background: The role of axillary ultrasound (AUS) after neoadjuvant chemotherapy (NAC) to assess for residual nodal disease in patients presenting with node positive breast cancer remains unclear. ACOSOG Z1071 is a prospective multi-institutional trial evaluating sentinel node biopsy in patients with biopsy proven node positive breast cancer (T0-4, N1-2, M0) receiving NAC. Herein we report on the secondary objective evaluating the correlation of lymph node (LN) features on AUS with residual nodal disease.

Methods: AUS images from diagnosis and after NAC were centrally reviewed for cortex size, LN size and LN morphology. Morphologic features were defined as: type I, no visible cortex, type II, <3 mm hypoechoic cortex, type III, >3 mm hypoechoic cortex, type IV, generalized lobulated hypoechoic cortex, type V, focal hypoechoic cortical lobulation, and type VI, totally hypoechoic node with no hilum. Type I and II are considered normal.

Results: Surgical and imaging data are available on 294 patients. Median age was 50 years (range 23-93 years), mean initial tumor size 3cm (0 to 15cm) and clinical stage II in 64.5% and III in 35.5%. The maximum LN diameter decreased after NAC (mean 22mm pre-NAC to 14mm post-NAC)($p<0.0001$); however, there was no significant difference after NAC between the pathologically N+ (13mm, range 5-46mm) and N0 cases (12mm, range 3-32mm) ($p=0.13$). LN cortical thickness correlated with residual nodal disease after NAC ($p\text{-value} = 0.04$). Using a cut-off point of cortical thickness of 3 mm, the sensitivity was 33% (48/145) and specificity 80% (66/82). AUS morphological features after NAC was associated with false negative rate 62%, false positive rate 28%, sensitivity 38%, and specificity 72%.

Conclusions: AUS after NAC is useful to assess nodal response. Cortical thickness was the best predictor of residual nodal metastasis. LN size and morphological features do not reliably exclude residual nodal metastasis in patients after NAC.

ÖZET

Giriş: Nod pozitif meme kanserli hastalarda, neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrasında rezidüel nodal hastalığı değerlendirmede aksiller ultrasonografinin (AUS) rolü hala belirsizdir. ACOSOG Z1071 biyopsi ile kanıtlanmış pozitif lenf nodu (LN) olan NAK alan meme kanserli (T0-4, N1-2, M0) hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisini değerlendiren prospektif çok merkezli bir çalışmadır. Sekonder objektif çıkarım olarak, rezidüel nodal hastalık ile aksiller ultrasonografide lenf nodu (LN) özelliklerinin uyumunu değerlendirdik.

Yöntemler: İlk tanı ve NAK sonrası yapılan AUS görüntüleri korteks büyüklüğü, LN büyüklüğü, LN büyüklüğü ve LN morfolojisi için değerlendirildi. Morfolojik özellikler Tip I: görünür korteks olmaması, Tip II, <3 mm hipoeoik korteks, Tip III >3 mm hipoeoik korteks, Tip IV genel olarak lobüle hipoeoik korteks, Tip V fokal hipoeoik kortikal lobülasyon ve Tip VI, hilusu olmayan total hipoeoik nod şeklinde ifade edildi. Tip I ve II normal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Cerrahi ve görüntüleme verileri 294 hasta için elde edildi. Ortanca yaş 50 (aralık 23-93 yıl), ortalama ilk tümör boyutu 3 cm (0 ila 15 cm) ve klinik evre %64,5 II ve %35,5 III idi. Maksimum LN çapı NAK sonrasında azalmıştır (NAK öncesi ortalama 22 mm'den NAK sonrası 14 mm) ($p=0.0001$) bununla birlikte patolojik olarak N+ (13 mm, aralık 5-46 mm) ve N0 vakalarda fark yoktu ($p=0.13$). LN korteks kalınlığı NAK sonrası rezidüel nodal hastalık ile ilişkilidir. ($p=0.04$). Kortikal kalınlığın kesim noktası değeri olarak 3 mm kullanıldığında, duyarlılık %33 ve özgüllük %80 idi. NAK sonrası AUS morfolojik özellikleri ile yanlış negatiflik oranı %62, yanlış pozitiflik oranı %28, duyarlılık %38 ve özgüllük %72 ilişkili bulunmuştur.

Sonuçlar: NAK sonrası AUS nodal cevabı değerlendirmede faydalıdır. Rezidüel nodal metastazın en iyi belirleyicisi kortikal kalınlıktır. LN büyüklüğü ve morfolojik özellikleri NAK sonrası hastalardaki rezidüel nodal metastazı güvenilir olarak dışlamaz.

Morphology	At diagnosis	After NAC node positive	After NAC node negative
Type I	0%	15.7%	22.0%
Type II	0.3%	46.0%	50.5%
Type III	2.4%	13.0%	13.8%
Type IV	26.9%	7.6%	2.8%
Type V	13.3%	7.6%	5.5%
Type VI	57.1%	10.3%	5.5%

Morfoloji	Tanı sırasında	NAK Sonrası nod pozitif	NAK Sonrası nod negatif
Tip I	0%	15.7%	22.0%
Tip II	0.3%	46.0%	50.5%
Tip III	2.4%	13.0%	13.8%
Tip IV	26.9%	7.6%	2.8%
Tip V	13.3%	7.6%	5.5%
Tip VI	57.1%	10.3%	5.5%

CASE DISCUSSION OLGU TARTIŞMASI

Hazırlayanlar: Bülent Ünal, Atilla Soran

Tartışmacılar: Mehtap Tunacı, Nilüfer Güler, Ferah Yıldız

Olgu

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

Tartışma

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

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

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

2. Aksilla için frozen kesiti tanısına gereksinim var mıdır?

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

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

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

4. Nomogramlar bize yardımcı olur mu?

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

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

5. RT alanı ne olmalıdır?

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

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

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

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

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

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

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

Kaynakça

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

6. Kemoterapi / Hormonoterapi rejimi ne olmalı?

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

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

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

Kaynaklar

- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-1329.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.
- HYPERLINK "http://www.adjuvantonline.com" www.adjuvantonline.com breast cancer ; version 8
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology . Breast Cancer Version 1. 2012. NCCN.org
- Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Recognizing menopause in women with amenorrhea induced by cytotoxic chemotherapy for endocrine-responsive early breast cancer. *Endocrine Related Cancer* 2012;19:R21-R33.
- BIG 1-98 Collaborative Group . Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-776.
- Santen RJ. Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 :308-319.
- Shao T, Klein P, Grossbard ML. Vitamin D and breast cancer. *Oncologist* 2012;17:36-45.
- Sinicrope FA. Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. *J Clin Oncol* 2011;29: 4-7.