

The Journal of Breast Health

meme sağığı dergisi

ONLINE SUBMISSION
ELEKTRONİK VERSİYON

www.thejournalofbreasthealth.com
www.memesagligi.dergisi.org



TÜRKİYE MEME HASTALIKLARI DERNEKLERİ FEDERASYONU
Turkish Federation of Breast Diseases Societies



Editor / Editör

Dr. Vahit Özmen, İstanbul

International Editor / Uluslararası Editör

Dr. Atilla Soran, USA

Associate Editors / Editör Yardımcıları

Dr. Nilüfer Güler, Ankara

Dr. Ferah Yıldız, Ankara

Dr. Gürsel Soybir, Tekirdağ

Dr. Hasan Besim, Kıbrıs

Assistant Editors / Editör Asistanları

Dr. Ayfer Kamalı Polat, Samsun

Dr. Bülent Ünal, Malatya

National Editorial Board / Ulusal Yayın Kurulu

Dr. Adnan Aydın

Dr. Pınar Balcı

Dr. Zerrin Calay

Dr. Varol Çelik

Dr. Orhan Demircan

Dr. Türkan Evrensel

Dr. Ertuğrul Gazioğlu

Dr. Sadullah Girgin

Dr. İlknur Görken

Dr. Can Atalay

Dr. Enver İhtiyar

Dr. Ayhan Koyuncu

Dr. Mahmut Müslümanoğlu

Dr. Engin Ok

Dr. Füsün Taşkın

Dr. Mustafa Tireli

Dr. Zafer Utkan

Dr. Tayanç Öncel

International Editorial Board / Uluslararası Yayın Kurulu

(Co-Editor for International Review Board: Atilla Soran MD, Pittsburgh, USA)

Dr. Gretchen Ahrendt, Pittsburgh, USA

Dr. Stanley N C Anyanwu, Nnewi, Nigeria

Dr. Banu Arun, Houston, Texas, USA

Dr. Sushil Beriwal, Pittsburgh, USA

Dr. Funda Meriç Bernstam, Houston, Texas, USA

Dr. Jose L.B. Bevilacqua, Sao Paulo, Brazil

Dr. Marguerite Bonaventura, Pittsburgh, USA

Dr. Patrick Borgen, New York, USA

Dr. Mihail Coculescu, Bucharest, Romania

Dr. Ivan Drinkovic, Zagreb, Croatia

Dr. Jeffrey Falk, Michigan, USA

Dr. Kevin S. Hughes, Boston, USA

Dr. Lidija Lincender, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Dr. Barry Lembersky, Pittsburgh, USA

Dr. Ronald Johnson, Pittsburgh, USA

Dr. Kandace McGuire, Pittsburgh, USA

Dr. Masakuna Noguchi, Kanazawa, Japan

Dr. Se-Jeong Oh, Seoul, Korea

Dr. Tadeusz Pienkowski, Warsaw, Poland

Dr. Antonio Pinero, Murcia, Spain

Dr. Dimitrios H. Roukos, Ioannina, Greece

Dr. Miguel Oller Sanz, Santa Domingo, Republica Dominicana

Dr. Barbara Lynn Smith, Boston, USA

Dr. Jules Sumkin, Pittsburgh, USA

Dr. Ayşegül Şahin, Houston, Texas, USA

Dr. Jorge A. Toro Puerto Rico, USA

Dr. Vincent Vinh-Hung, Brussel, Belgium

Dr. Firdos M. Ziauddin, Jacksonville, USA

The Journal of Breast Health is indexed in **Index Copernicus**, **EBSCO**, **TÜBİTAK/ULAKBİM**, **Türk Medline** and **Türkiye Atıf Dizini** databases.
Meme Sağlığı Dergisi **Index Copernicus**, **EBSCO**, **TÜBİTAK/ULAKBİM**, **Türk Medline** ve **Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

The Journal of Breast Health is the official journal of the
TURKISH FEDERATION OF BREAST DISEASES ASSOCIATIONS
Meme Sağlığı Dergisi, **TÜRKİYE MEME HASTALIKLARI**
DERNEKLERİ FEDERASYONU'nun yayın organıdır



MHDF

OWNER / SAHİBİ

Turkish Federation of Breast Diseases Associations
Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu

Printed on acid-free paper • Asitsiz kağıda basılmıştır

RESPONSIBLE MANAGER
YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Dr. Vahit Özmen

CONTACT

YAZIŞMA ADRESİ
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi, ABD, C Servisi
Çapa/İSTANBUL
Phone&Fax: +90 212 534 02 10

PUBLISHER / YAYINCI

AVES
Address/Adres: Kızılelma Cad. No: 5/3
34096 Fındıklı/İstanbul
Phone/Tel.: +90 212 589 00 53
Fax/Faks: +90 212 589 00 94
E-mail: info@avesyayincilik.com

Printed by / Basım Yeri

ADA Ofset Matbaacılık Tic. Ltd. Şti.
Address/Adres: Litros Yolu 2. Matb. Sit.
E Blok No: (ZE2) 1. Kat Topkapı, İstanbul
Phone/Tel.: +90 212 567 12 42

Print of date / Baskı tarihi: April / Nisan 2013

Contents / İçindekiler

EDITORIAL / EDITÖRYEL

- EVALUATION AFTER 13TH ST. GALLEN BREAST CANCER CONFERENCE “ADVANCES IN EARLY BREAST CANCER SURGERY: BREAST CONSERVING SURGERY (BCS) AND SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY (SLNB)”** 38
13. ST. GALLEN MEME KANSERİ KONFERANSI SONRASI DEĞERLENDİRME “ERKEN EVRE MEME KANSERİ CERRAHİSİNDE YENİLİKLER: MEME KORUYUCU CERRAHİ (MCK) VE SENTİNEL LENF NODÜLÜ BİYOPSİSİ (SLNB)”
Vahit Özmen

REVIEWS / DERLEMELER

- SYSTEMIC TREATMENT IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU** 44
DUKTAL KARSİNOMA İN SİTU’NUN SİSTEMİK TEDAVİSİ
Bülent Karagöz, Oğuz Bilgi
- BIOPSYCHOSOCIAL CHANGES IN POST-TREATMENT PERIOD OF BREAST CANCER** 48
MEME KANSERİNDE TEDAVİ SONRASI DÖNEMDE BİYOPSİKOSOSYAL DEĞİŞİMLER
Figen Şengün İnan, Besti Üstün

ORIGINAL ARTICLES / ÖZGÜN MAKALELER

- SURGICAL TREATMENT OF PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: A SINGLE CENTER EXPERIENCE** 52
MEMENİN FİLLODES TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ
Faruk Aksoy, Ebubekir Gündeş, Celalettin Vatansev, Ganime Dilek Emlik, Serhat Doğan
- QUALITY-OF-LIFE ASSESSMENT OF APPLIED THERAPY TO BREAST CANCER PATIENTS** 57
MEME KANSERİ TANILI OLGULARDA UYGULANAN TEDAVİNİN YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
Fatma Sert, Zeynep Özşaran, Erhan Eser, Senem Alanyalı, Ayfer Haydaroğlu, Arif Aras
- A PRELIMINARY STUDY: COMPARATIVE PROTEOMIC PROFILING OF BREAST CANCER TISSUE AND METASTATIC AXILLARY LYMPH NODE** 64
BİR ÖN ÇALIŞMA: MEME KANSERİ DOKUSUNUN VE AKSİLLER METASTATİK LENF NODUNUN PROTEOMİK PROFİLLENMESİ
Gürler Akpınar, Turgay Şimşek, Murat Kasap, Nuh Zafer Cantürk
- A CHALLENGING ENTITY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BREAST CANCER: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 17 CASES WITH GRANULOMATOUS LOBULAR MASTITIS** 69
MEME KANSERİNİN AYIRICI TANISINDA ZOR BİR DURUM: GRANULOMATOZ LOBULER MASTİTLİ 17 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ
Mehmet Eser, Levent Kaptanoğlu, Metin Kement, Kemal Eyvaz, Mehmet Gökçeimam, Necmi Kurt, Mukaddes Demiray, Melin Özgün Geçer
- THE ROLE OF DIFFUSION WEIGHTED IMAGING IN THE ASSESSMENT OF AXILLARY LYMPH NODES** 76
AKSİLLER LENF NODLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ
İşıl Başara, Şebnem Örgüç, Teoman Coşkun
- DETERMINING PRACTISING OF BREAST SELF-EXAMINATION AND BREAST CANCER RISK FACTORS IN WOMEN AGED TWENTY YEARS AND OVER LIVING IN A RURAL AREA OF CORUM** 82
ÇORUM İLİ KIRSALINDA YAŞAYAN 20 YAŞ VE ÜZERİNDEKİ KADINLARIN KENDİ KENDİNE MEME MUAYENESİ YAPMA DURUMLARI VE MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ
Gülay Yılmazel

CASE REPORTS / OLGU SUNUMLARI

- MALIGNANT PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST WITH OSTEOSARCOMATOUS DIFFERENTIATION** 88
MEMENİN OSTEOSARKOMATÖZ DİFERANSİYONLU MALİGN FİLLODES TÜMÖRÜ
Ülkü Küçük, Ümit Bayol, Demet Etit, Figen Gündüz, Sümer Yücel, Süheyla Cumurcu, Savaş Selçuk, Emel Ebru Pala
- DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA CASE WITH MULTIPLE ORGAN INVOLVEMENT WITH MASS IN THE BREAST** 92
MEMEDE KİTLE İLE TANINAN MULTİPL ORGAN TUTULUMLU DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU
Mehmet Ali Eryılmaz, Ömer Karahan, Ahmet Okuş, İsmet Tolu, Zeynep Arzu Yeğın, Mustafa Çaycı, Hüseyin Kılıç, Serden Ay
- MYOFIBROBLASTOMA ACCOMPANIED WITH BILATERAL GYNECOMASTIA** 96
BİLATERAL JİNEKOMASTİYE EŞLİK EDEN MİYOFİBROBLASTOM
Aynur Solak, İlhami Solak, Berhan Genç

TECHNICAL ARTICLE / TEKNİK YAZI

- A NOVEL METHOD TO MEDICATE LOCAL CV FLAPS IN NIPPLE RECONSTRUCTION** 100
MEME BAŞI REKONSTRÜKSİYONUNDAKİ LOKAL CV FLEPLERİN MEDİKASYONU İÇİN YENİ BİR METOT
Francesca Maggiulli, Mario Cherubino, Stefano Scamoni, Igor Pellegatta, Luigi Valdatta

LETTER TO THE EDITOR / EDİTÖRE MEKTUP

- TREATMENT APPROACHES FOR BREAST CANCER IN NETHERLAND CANCER INSTITUTE** 103
HOLLANDA KANSER ENSTİTÜSÜ MEME KANSERİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI
Hasan Karanlık

CASE DISCUSSION / OLGU TARTIŞMASI

- CASE DISCUSSION** 107
OLGU TARTIŞMASI
Hazırlayanlar: Bülent Ünal, Atilla Soran
Tartışmacılar: Erkin Arıbal, Gürsel Soybir, Nilüfer Güler, Ferah Yıldız

Instructions to Authors

The Journal of Breast Health accepts research articles, case reports, reviews and technical reports on the condition that they have not been published or submitted for publication elsewhere. All articles undergo evaluation by the editors for style and by at least two independent referees scientifically. The language of scientific papers can be either Turkish or English.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles should include the following parts:

The title should express the content of the article clearly.

Names and affiliations of the authors should not be stated in the main document. This information will be added in the submission process. All authors are expected to have contributed to the article. All authors will be identified by their initials and last names. At least one author should take the responsibility for all parts of the manuscript that influence the main conclusion. The first author will be held responsible for conclusions, unless otherwise stated. All authors should sign a COPYRIGHT FORM and send it to the postal address of the journal for acceptance of the manuscript.

Abstract: All manuscripts in Turkish or English should include a Turkish and English abstract containing no less than 100 and no more than 250 words. The English summary should also include the title of the article in English. Summaries must include the aim, basic methods and applications, results, statistical significance and conclusions. Please write the research abstracts in the systematic format presented below. Case report, review and technical article abstracts can be submitted in plain format.

Keywords (2 keywords in both Turkish and English, compatible with Türkiye Bilim Terimleri - Medical Subject Headings, <http://www.bilimterimleri.com>)

The text of research articles should be divided into Introduction, **Materials and Methods**, **Results**, **Discussion and Conclusions** and **References**. Case reports, reviews and technical reports can be divided into parts as appropriate.

Introduction: The aim of the article should be clearly stated and briefly justified.

Materials and Methods: Please state the selection criteria of the study group and objects clearly. Methods used in the research should include reproducible detailed definitions. References must be given for specific and known methods and the reason for the selection of a specific method and its limitations must be explained. Generic names, doses and administration routes for all drugs and chemical agents must be indicated. The statistical methods used should be clearly stated and should be reproducible by others. Sampling methods and treatment complications should be defined; numbers as well as percentages should be given and the software used for statistical analysis should be included. At the time of submission, you are expected to present the ethical committee approval for experimental research in humans. Please do not use items displaying identities such as names, initials, and protocol numbers of patients and hospital names, particularly in the legends of photographs.

Results: The results of the research must be presented in the text, in tables or figures in a reasonable sequential manner. Results presented in tables and figures should not be repeated in the text; only the major findings can be underscored.

Discussion and Conclusions: Only novel and significant conclusions drawn from the data obtained in the study should be discussed. Conclusions must be associated with the aims. Please avoid stating conclusions unsupported by the study data or presenting imprecise results.

References: The references should be given using Arabic numerals after "et al." within the sentence or in parentheses (i.e. "(35).") at the end of the sentence and should be numbered at the end of the text in the order cited. Only published data or manuscripts accepted for publication and particularly the latest publications should be included. Authors are responsible for the accuracy of the references. Inaccessible data sources and those not indexed in any database should be omitted. Titles of the journals should be abbreviated according to Index Medicus-NLM Style (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day] (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). All authors should be listed if an article has six or less authors; if an article has more than six authors, first six authors are listed and the rest is represented by "ve ark." in Turkish articles and by "et al." in English articles. Reference format and punctuation should be as in the following examples.

References included in Pubmed indexes should be identified by adding the Pubmed number at the end of the reference so that the abstract of the relevant

source can be accessible. Pubmed internet search will give this number. Entering the names of the first three authors is usually sufficient to search for a reference; if you cannot achieve a result with such a search, you may enter the full title of the reference. You must add the Pubmed number indicated as PMID: xxxxxx under the abstract, in parenthesis at the end of the reference.

Samples

Journal Article: You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating, and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

Book with single author: Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2nd ed. London: S. Paul; 1986.

Section in a Book: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1974.p.457-72.

Editor(s) as author: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Conference Proceedings: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92.Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Scientific or Technical Report: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Manuscripts accepted for publication, not published yet: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Epub ahead of print Articles: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print].

Manuscripts published in electronic format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).

Tables: Tables should be identified with Arabic numbers (1,2,3,...) in the order mentioned in the text. Please include a legend for each table. Tables must also include information indicating statistical significance such as standard deviation, standard error of means and p-value. The tables should be mentioned in the text.

Photographs, Illustrations and Graphics: Photographs, illustrations and graphics to be submitted electronically should be no more than 800 pixels wide, 600 pixels long, at least 200 pixels wide and 150 pixels long. Photographs should be sent in the highest quality JPEG format with a minimum compression factor, and illustrations with a fixed color tint should be sent in the GIF format. Editors may decide to minimize photographs and illustrations or change their resolution as required by the page format.

Video clips: Video images should be in the MPEG format, 240 pixels wide and 172 pixels high.

Measures: All measures must be expressed in metric units.

Abbreviations and Symbols: Please use only the accepted standard abbreviations and avoid using abbreviations in the title and abstract. Abbreviations should be defined in the text where they are first mentioned.

Acknowledgements: Authors may write a short note of acknowledgment to persons or institutions, which have contributed to the preparation of the manuscript, made methodological contributions, supplied materials or given financial support.

Ethics: Manuscripts reporting the results of experimental studies on human subjects must include a statement that informed consent was obtained after the nature of the procedure(s) had been fully explained. Manuscripts describing investigations in animals must clearly indicate the steps taken to eliminate pain and suffering. Authors are advised to comply with internationally accepted guidelines, stating such compliance in their manuscripts and to include the approval by the local institutional human research committee.

Yazım Kuralları

Meme Sağığı Dergisi, başka bir yerde yayınlanmamış veya yayın için gönderilmemiş olmak kaydıyla "araştırma", "olgu sunumu", "derleme" ve "teknik yazı" şekillerindeki çalışmaları kabul eder. Bütün yazılar, derginin yazım kurallarına uygunluğu açısından editörlerin ve bilimsel içeriğı açısından en az iki danışma kurulu üyesinin kontrolünden geçer. Bilimsel yazıların tam metin dili Türkçe veya İngilizce olabilir.

YAZININ HAZIRLANMASI

Makale düzenindeki bütün araştırma yazılarında aşağıdaki bölümler bulunmalıdır.

Başlık, makalenin içeriğini tam olarak ifade etmelidir.

Yazar isimleri ve kurumları, yazının ana dokümanında bulunmamalıdır. Bu bilgiler yazının dergiye yollanması aşamasında girilecektir. Her yazar, makalenin içeriğini oluşturan çalışmada rol almış olmalıdır. Yazar isimleri dergide, ismin başharfi ve soyisim şeklinde yer alacaktır. Makale içeriğinden çıkartılan ana sonuçlara etki eden bütün bölümler, en az bir yazarın sorumluluğundadır. "Sonuçlardan sorumlu yazar", belirtilmediği takdirde, birinci sıradaki isim olarak kabul edilir. Yayın dergiye kabulü için, bütün yazarların YAYIN HAKKI (COPYRIGHT) FORMU'nu imzalayıp postayla dergi adresine göndermeleri gereklidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmış makalelerin her birinde, 100 sözcükten az ve 250 sözcükten çok olmayacak şekilde Türkçe "ve" İngilizce özet bulunmalıdır. İngilizce özetin başına yazının İngilizce başlığı da yazılmalıdır. Özetler yazının amacını, temel yöntem ve uygulamaları, bulguları, istatistiksel anlamlılığı ve sonuçları içermelidir. Araştırma yazılarına ait özetler, aşağıda örneği bulunan sistematik düzene göre yazılmış olmalıdır. Olgu sunumu, derleme ve teknik yazı türlerinde metin ve özetler düz yazı formatında olabilir.

Her makaleye en az 2 adet anahtar kelime verilmelidir. Anahtar kelimeler Index Medicus: Medical Subject Headings ve Türkiye Bilim Terimleri sözlüğün'nden seçilmelidir.

Araştırma türündeki yazılarda ana metin, her biri başlıklarla ayrılmış olarak "Giriş", "Yöntem ve Gereçler", "Bulgular", "Tartışma ve Sonuçlar" ve "Kaynaklar" bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu, derleme, ve teknik yazı türlerindeki bölümler, yazının içeriğine göre farklı olabilir.

Giriş: Makalenin yazılma amacı açık olarak belirtilmeli ve bunun gerekçeleri özetlenmelidir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmanın yapıldığı kişi ve nesnelerin seçim kriterleri açıkça belirtilmelidir. Kullanılan yöntemler, başkalarının da tekrarlayabileceği detaylarıyla tanımlanmış olmalıdır. Özelliğı olan ve bilinen yöntemler için kaynak gösterilmeli, kullanılan yöntemin niçin seçildiğı belirtilmeli ve kısıtlılıkları açıklanmalıdır. Bütün ilaçların ve kimyasal maddelerin jenerik isimleri, dozları ve veriliş biçimleri belirtilmiş olmalıdır. Kullanılan istatistik yöntem, okuyucuların elde edilen bulgular üzerinde tekrarlayabilecekleri şekilde açıkça belirtilmiş olmalıdır. Örneklem yöntemleri ve tedavi komplikasyonları tanımlanmalı, yüzdelilerle birlikte gözlenen sayılar da verilmeli ve varsa, istatistik için kullanılan bilgisayar programının adı belirtilmelidir. İnsanlar üzerinde yürütülen deneysel çalışmalarda, çalışmayla ilgili etik kurul onayının dergiye gönderilmesi zorunludur. Özellikle resimlerde olmak üzere, hasta isimleri, isim kısaltmaları, protokol numaraları, hastane isimleri gibi kimlik tanımlayan işaret ve ifadeler kullanılmamalıdır.

Bulgular: Çalışmadan elde edilen bulgular, yazının mantık akışına uygun sırada metin, tablolar, veya resimler halinde gösterilmelidir. Tablo ve resimlerde bulunan verilerin tamamı metin içinde tekrarlanmamalı, sadece önemli olanları vurgulanmalıdır.

Tartışma ve Sonuçlar: Sadece çalışmadan elde edilen bulgulardan çıkartılacak yeni ve önemli sonuçlar tartışılmalıdır. Çalışmanın sonuçları amaçlar ile ilişkilendirilmeli, elde edilen bulguların desteğini taşımayan ve kesin olmayan sonuçların bildirilmesinden kaçınılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar yazının tam metninde cümle içine "ve ark."dan sonra veya cümle sonlarına parantez içinde arabik rakamlarla yazılmalı (Örnek: "(35).") ve metin içindeki geçiş sırasına göre yazının sonunda listelenmelidir. Yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanmasi kabul edilmiş ve özellikle son yayınlar kaynak olarak kullanılmalıdır. Yazarlar kaynakların doğruluğundan sorumludur. Ulaşılması mümkün olmayan ve herhangi bir veritabanında indekslenmeyen kaynaklar kullanılmamalıdır. Dergi isimleri Index Medicus-MLM Style (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day] tarafından belirlendiğı şekilde kısaltılmalıdır (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). Altı ya da daha az yazarlı kaynaklarda tüm isimler yazılmalı, altıdan fazla yazar olduğunda ise ilk altı yazarın ismi yazılarak arkasından Türkçe kaynaklarda "ve ark.", İngilizce kaynaklarda "et al." ifadesi eklenmelidir. Kaynakların yazım şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır.

Pubmed indekslerine kayıtlı kaynakların Pubmed numarası, kaynağın sonuna ve parantez içinde yazılmalıdır; bu şekilde, ilgili kaynağın özetine ulaşılması mümkün olabilecektir. Bu numaraya ulaşmak için PubMed internet sitesinden kaynağı aratmak yeterlidir. Aratma işlemi için kaynağın üç yazarının soyadını yan yana yazmak çoğu zaman yeterlidir; bu şekildeki arama istenen sonucu vermezse kaynağın başlığının tamamını yazarak arama yapmak da mümkündür. Arama sonucunda özetin altında PMID: xxxxxx şeklinde yer alan numaray, gösterdiğiniz kaynağın sonuna parantez içinde yazmanız gerekmektedir.

Örnekler:

Dergi makalesi: You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating, and vomiting. Gastroenterology 1980; 79: 311-4.

Tek yazarlı kitap: Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their threatment. 2nd ed. London: S. Paul; 1986.

Kitap içinde bölüm: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 1974.p.457-72.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P. Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med In press 1997.

Erken çevrimiçi olarak yayınlanan yazı: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and bialtrial thrombus. Anadolu Kardiyol Derg 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print].

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

Tablolar: Tablolar metin içindeki geçiş sıralarına göre arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalı ve her tablo için bir başlık bulunmalıdır. Tablolarda, standart deviasyon, ortalamaların standart hatası, p-değeri gibi istatistiksel önemli biliren verilere yer verilmelidir. Tablonun yerinin metin içinde de belirtilmiş olması gerekir.

Resim, Çizim ve Grafikler: Elektronik ortamda gönderilecek resimler, çizimler ve grafikler en fazla 800 piksel genişlikte ve 600 piksel yükseklikte, en az 200 piksel genişlik ve 150 piksel yükseklikte olmalıdır. Fotoğraflar en az sıkıştırma faktörü kullanılarak ve en iyi kalitedeki JPEG görüntü formatında, sabit renk tonlamasına sahip çizimler GIF görüntü formatında gönderilmelidir. Gönderilen resim ve çizimler, derginin sayfa düzeninin gerektirdiğı şekilde editörlerin kararıyla küçültülebilir veya çözünürlükleri değiştirilebilir.

Video klipler: Gönderilen video görüntüleri MPEG formatında ve 240 piksel genişlik x 172 piksel yükseklikte olmalıdır.

Ölçüler: Bütün ölçüler metrik sistemde olmalıdır.

Kısaltmalar ve Semboller: Sadece kabul edilmiş standart kısaltmalar kullanılmalı, başlık ve özetle kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır. Kısaltmanın metin içinde ilk kullanıldığı yerde açılımı belirtilmiş olmalıdır.

Teşekkür: Yazar(lar), yazının hazırlanmasında emeğı geçen ve yöntem, malzeme, veya finansal destek veren kişi ve kuruluşlara kısa bir teşekkür notu yazabilirler.

Etik: Yazarlar, yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve TC. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını istendiğı takdirde göndermelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda denekler ağır, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

EVALUATION AFTER 13TH ST. GALLEN BREAST CANCER CONFERENCE “ADVANCES IN EARLY BREAST CANCER SURGERY: BREAST CONSERVING SURGERY (BCS) AND SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY (SLNB)”

Vahit Ozmen

Editor-in Chief

The Journal of Breast Health

Department of General Surgery, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

In this issue, I would like to give you some short information about 13th St. Gallen Breast Cancer Conference and Surgical Panel in which I attended.

The conference was held on March 13-16, 2013 in St. Gallen, Switzerland and consisted of 10 panels and 5 satellite symposiums and a consensus panel which was lasting for 4 hours in the last day of the conference. The conferences were planned to be held out of St. Gallen henceforth, and will be held at Vienna in 2015.

Similar to the St Antonio Breast Cancer Symposium, in this meeting in addition to molecular biology in breast cancer, targeted therapies, molecular subtypes, and triple negative breast cancer, personalization of physical activities and nutrition, obesity, endocrine treatment, high risk groups, screening, diagnosis, pathological examination, and adjuvant systemic treatments were discussed in this conference. There were two separate panels on surgical treatment and radiotherapy which are local treatments of breast cancer.

The only panel on surgery in breast cancer entitled “Advances in surgical management of early breast cancer” was performed under the chairmanships of Dr. John Forbes from Australia and Dr. Michael Gnant from Austria. The speakers and their subject headings are listed below:

- How to handle positive sentinel nodes? (Viviana Galimberti, Italy)
- Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast (Moustapha Hamdi, Belgium)
- Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes (Monica Morrow, USA)
- Who should not undergo breast conservation? (Emiel J T Rutgers, Netherlands)
- Close/positive margins after breast-conserving therapy: Additional resection or no resection? (William Wood/USA)

As a first speaker, Dr. Galimberti explained the study, which was published in Lancet Oncology last month, entitled “Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controlled trial” (1). In that study, patients who were diagnosed with cT1,2N0

breast cancer and had micrometastases detected by SLNB were randomly assigned into two groups as the group undergoing axillary dissection (AD) (n=465) and other group as not undergoing AD (n=469). There were no significant differences between two groups regarding 5-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). Consequently, AD should be avoided in patients who underwent BCS and had micrometastases after SLNB. Moreover, the rate of patients who underwent mastectomy was low (9%) and no results were obtained whether they underwent AD after micrometastases or not. However, Dr. Galimberti, referred to another study by Sarah et al. published in the last year in the Annals of Surgical Oncology (2). In that study, the patients with positive sentinel lymph node (SLN) who did not undergo AD and the patients who underwent total mastectomy and BCS were randomized. After 57.8 months median follow-up, the rates of 4-year local, regional, and distant organ metastases were found to be similar and it was reported that in patients with minimal SLN involvement and who did not undergo AD, mastectomy or BCS did not affect prognosis.

Dr. Galimberti stated that the results of the ACOSOG Z0011 study which recommended to avoid AD in 1-2 SLN positive patients and criticized that particular study as only reaching the half of the targeted number of patients, being difficult to assess the little difference among groups, reporting two times more common axillary recurrence in the no-AD group, and lack of identifying the number of the remaining involved lymph nodes due to not performing AD (3). Despite these weaknesses, similar OS and DFS between the groups, higher local recurrence in the no-AD group than the AD group, and adjuvant systemic treatment of axillary involvement were the strengths of the study. Dr. Galimberti gave two important messages: 1- A positive SLN does not require further treatment in early stage breast cancer with clinically negative axilla, 2- The decision should consider patient's age and preference, and other concomitant conditions.

Dr. Moustapha Hamdi (plastic surgeon) gave a speech on the topic entitled “Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast” and gave information about techniques and practices of “oncoplastic surgery (OPS)” which has an important role in breast cancer surgery, especially in the last decade (4). Partial breast reconstruction that is performed immediately after large tumor excision has been

defined as OPS. In these patients before OPS, mastectomy was performed or cosmetic appearance was bad in performed BCSs. Performing different techniques according to sizes of breast and tumor, good cosmetic outcome can be obtained and local recurrence can be decreased by supplying wider surgical margin. Most frequently used flaps indicated by Dr. Hamdi were mini or large latissimus dorsi flaps, and perforator flaps (thoracodorsal perforator flap [77%], lateral intercostal artery perforator flap, and serratus anterior artery perforator flap).

Dr. Monica Morrow gave a speech entitled "Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes" and stated that biological factors [histology, grade, nodal status, estrogen receptor (ER), human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2)] and mechanical factors [extent of disease in breast, negative margins, diffuse microcalcifications, multicentricity, and inability to take radiotherapy (RT) (prior RT, systemic lupus, scleroderma)] play roles in BCS selection. When OS and DFS were observed according to molecular subtypes, the luminal A group had the best results, followed by luminal B, normal like, basal like, and HER-2 positive groups (5, 6). The rates of multifocal/multicentric cancer and extensive intraductal component (EIC) were higher in the HER-2 positive group. When local recurrence was observed according to molecular subtypes after BCS and mastectomy, maximum local recurrence was obtained in the triple negative and HER-2 positive groups. Treatment with trastuzumab decreased local recurrence rate (LRR) from 7% to 1% in HER-2 positive patients (7). In triple negative patients, performing mastectomy instead of BCS does not decrease local recurrence. Consequently, Dr. Morrow emphasized that local-regional recurrence changed with molecular subtypes, that greater surgery could not overcome unfavorable biology, and that increasing activity of multimodal treatment options and especially systemic therapy decreased local recurrence and surgical morbidity.

Dr. Monica Morrow pointed out two studies which investigated factors affecting axillary local recurrence and mentioned that diameter of axillary metastatic lymph node, histologic grade, number of involved lymph node, and adjuvant treatment were important prognostic factors (8, 9). She indicated that, in the ACOSOG Z0011 study, patients with cT1-2, N0 who underwent BCS and had a positive SLNB were randomly assigned to AD and no-AD groups and were administered systemic therapy and RT and that the outcomes after median 6.3 years follow-up revealed no difference between the AD and SLNB groups in terms of local recurrence, OS, and DFS (3). It was critically emphasized that patients included in that study had good prognosis and were well selected and that the results were not valid for all patients who underwent BCS. Consequently, it was summarized that age, ER, and positive HER-2 could not be predictive factors for AD need and that longer follow-up was needed to determine the frequency of axillary recurrence.

In the speech of Dr. Emiel J. T. Rutgers entitled "Who should not undergo breast conservation?", he re-discussed indications of BCS. He listed the proven risk factors for local recurrence in breast cancer as inadequate excision (invasive or ductal carcinoma in situ), not receiving RT, young age (<35), and tumor biology (BRCA1/2 positiv-

ity) and emphasized that 25% of women preferred mastectomy in different studies (10). The factors that determine local recurrence were tumor biology, imaging methods, surgery, pathology, radiotherapy, and systemic therapy. Currently, it is known that LRR for a successful BCS should be <1% per year. For local recurrence, surgical margin being close (no ink on tumor) or negative is not important; however the surgical margin should not be positive. Finally, it is stated that young age (<35), diffuse microcalcifications (if not its positivity was proven pathologically), multifocality, multicentricity in some cases, cancer close to nipple, diffuse lymphovascular invasion and intraductal component, lobular pathology, and positive family anamnesis are not contraindicated with BCS. However, positivity in surgical margins, not receiving RT, and patient's preference for mastectomy are contraindicated with BCS.

The last speaker was Dr. William Wood and in his speech entitled "Close/positive margins after breast-conserving therapy: Additional resection or no resection?", he discussed "how distant should the margin of BCS be?". Dr. Wood presented studies in which no differences were obtained between negative margin (> 1 mm) and close margin (≤ 1 mm, no ink on tumor) in terms of local recurrence and he emphasized that 4 mm margin decreased to 1 mm when the specimen was examined pathologically (11, 12). He referred to a study conducted in Netherlands which indicated the determination of the surgical margins by intra-operative ultrasonography decreased the re-excision rate 5 times and he mentioned a device which detected surgical margin electromagnetically and was on testing stage (13). He pointed out that diagnosis should be performed with pre-operative tru-cut biopsy, that factors such as tumor size and biology, age, multifocality, breast volume, and localization of tumor in the breast should be considered together, that positive surgical margin should be re-excised, and that re-excision was not required in close surgical margin.

When we evaluate speeches on the indications of BCS, we realize that indications of BCS have been expanded and multicentric cancer, young age, lobular histology, tumor/breast ratio, and tumor biology are not contraindications for BCS from now. Additionally, >2 mm clear margin recommended insistently for BCS before was also decreased to >1mm or close margin. Herein, the important issue is the absence of tumor cell at surgical margin and absence of ink on tumor after dying excised specimen. This result can be reached with above-mentioned clinical studies and meta-analyses and it is concluded that close or distant surgical margin do not indicate significant differences in local recurrence in long-term follow-ups. The most important reasons of increase in the indications of BCS and decrease in LRR (<1% per year) can be explained by the decrease in tumor diameter, better tumor biology, and efficacies of RT (+boost) and systemic therapy. The evaluation of axilla and determination of axillary involvement, which are the most important prognostic factors of breast cancer, have been losing their importance. While, the ACOSOG 2011 study recommended not to perform AD in patients who underwent BCS and had 1-2 SLN positive, the IBCSG 23-01 study recommended not to perform AD in patients who were detected with micrometastasis and had SLN. However, larger randomized clinical studies are needed in order not to use SLNB and AD.

References

1. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305. (PMID: 23491275) [\[CrossRef\]](#)
2. Milgrom S, Cody H, Tan L, Morrow M, Pesce C, Setton J, et al. Characteristics and outcomes of sentinel node-positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3762-70. (PMID: 22576064) [\[CrossRef\]](#)
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-75. (PMID: 21304082) [\[CrossRef\]](#)
4. Hamdi M, Rasheed MZ. Advances in autologous breast reconstruction with pedicled perforator flaps. *Clin Plast Surg* 2012; 39: 477-90. (PMID: 23036298) [\[CrossRef\]](#)
5. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1684-91. (PMID: 20194857) [\[CrossRef\]](#)
6. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4701-8. (PMID: 19720911) [\[CrossRef\]](#)
7. Kiess AP, McArthur HL, Mahoney K, Patil S, Morris PG, Ho A, et al. Adjuvant trastuzumab reduces locoregional recurrence in women who receive breast-conservation therapy for lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer* 2012; 118: 1982-8. (PMID: 21887681) [\[CrossRef\]](#)
8. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 658-70. (PMID: 12788171) [\[CrossRef\]](#)
9. Yates L, Kirby A, Crichton S, Gillett C, Cane P, Fentiman I, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 2093-103. (PMID: 21530101) [\[CrossRef\]](#)
10. Collins ED, Moore CP, Clay KF, Kearing SA, O'Connor AM, Llewellyn-Thomas HA, et al. Can women with early-stage breast cancer make an informed decision for mastectomy? *J Clin Oncol* 2009; 27: 519-25. (PMID: 19114703) [\[CrossRef\]](#)
11. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3219-32. (PMID: 20817513) [\[CrossRef\]](#)
12. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1297-303. (PMID: 18259820) [\[CrossRef\]](#)
13. Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 48-54. (PMID: 23218662) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Vahit Özmen
E-Mail : vozmen@istanbul.edu.tr

13. ST. GALLEN MEME KANSERİ KONFERANSI SONRASI DEĞERLENDİRME “ERKEN EVRE MEME KANSERİ CERRAHİSİNDE YENİLİKLER: MEME KORUYUCU CERRAHİ (MKC) VE SENTİNEL LENF NODÜLÜ BİYOPSİSİ (SLNB)”

Vahit Ozmen

Editör

Meme Sağığı Dergisi

Department of General Surgery, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Değerli Okuyucular,

Bu sayımızda size, katıldığım 13. St. Gallen Meme Kanseri Konferansı ve Cerrahi Paneli hakkında kısaca bilgi vermek istiyorum.

13-16 Mart 2013 tarihlerinde St. Gallen’de yapılan bu toplantıda 10 panel, 5 Satelit sempozyum düzenlenmiş, son gün 4 saat süren bir konsensüs paneli ile konferans sona ermiştir. Bu toplantıların bundan sonra St. Gallen dışında yapılması planlanmış olup, 2015 yılında Viyana’da yapılacaktır.

San Antonio Breast Cancer Symposium’da olduğu gibi, bu toplantıda da ağırlıklı olarak meme kanserinde moleküler biyoloji, hedefe yönelik tedaviler, moleküler alt tipler ve tripl negatif meme kanseri yanında, fiziksel aktivite ve beslenme, obezite, endokrin tedavi, yüksek risk grubu, tarama, tanı, patolojik değerlendirme, ve adjuvan sistematik tedavinin bireyselleştirilmesi konuları işlenmiştir. Meme kanserinin lokal tedavisi olan cerrahi ve radyoterapi ayrı ayrı birer panelle değerlendirilmiştir.

Meme kanserinde cerrahinin anlatıldığı tek panel; Advances in surgical management of early breast cancer başlığı ile ve John Forbes (Australia), Michael Gnant’ın (Austria) başkanlığında yapılmış, konuşmacılar ve konu başlıkları aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

- How to handle positive sentinel nodes? (Viviana Galimberti, Italy)
- Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast (Moustapha Hamdi, Belgium)
- Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes (Monica Morrow, USA)
- Who should not undergo breast conservation? (Emiel J T Rutgers, Netherlands)
- Close / positive margins after breast-conserving therapy: Additional resection or no resection? (William Wood/USA)

İlk konuşmacı olan Dr.Galimberti, geçtiğimiz ay Lancet Oncology’de yayınlanan “Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial” başlıklı makaleyi sunmuştur (1). Bu çalışmada, cT1, 2N0 meme kanseri tanısı alıp, SLNB so-

nucu mikrometastaz saptanmış olan hastalar, aksiller disseksiyon (AD) yapılanlar (465 hasta) ve yapılmayanlar (469 hasta) olarak randomize edilmişlerdir. Bu iki grup arasında 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları bakımından herhangi bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak, MKC yapılan ve SLNB sonucu mikrometastaz gelen hastalarda AD yapılmaması önerilmektedir. Bu çalışmada mastektomi yapılan hastaların oranı düşük olup (%9), bunlarda mikrometastaz sonrası AD yapıp yapılmaması konusunda bir sonuç elde edilememiştir. Ancak Dr. Galimberti, bu konuda Sarah ve arkadaşları (2) tarafından geçen yıl Annals of Surgical Oncology’de yayınlanan çalışmaya atıfta bulunmuştur. Bu çalışmada Sentinel Lenf Nodülü (SLN) pozitif olup aksiller disseksiyon yapılmayan, total mastektomi ve MKC yapılan hastalar olarak randomize edilmişlerdir. Medyan 57.8 aylık takip sonunda, 4-yıllık lokal, bölgesel ve uzak organ metastaz oranları benzer bulunmuş ve minimal SLN tutulumu olan ve AD yapılmayan hastalarda mastektomi veya MKC yapılmasının prognozu etkilemediği gösterilmiştir.

ACOSOG Z0011 çalışmasının 1-2 pozitif SLN olan hastalarda AD yapılmamasını önerdiğini belirten Dr. Galimberti, bu çalışmanın kritiğini yaparken, hedeflenen hasta sayısının ancak yarısına ulaşabildiğini, gruplararası küçük farkı değerlendirmenin güçlüğü, AD yapılmayan grupta aksiller nüksün 2 kat daha fazla olduğunu ve AD yapılmadığı için geriye kalan tutulmuş lenf nodülü sayısının bilinemeyeceğini vurgulamıştır (3). Bu zayıf yönlerine rağmen, AD yapılan ve yapılmayan gruplar arasında genel ve hastalıksız sağkalımın farklı olmaması, AD yapılmayan grupta lokal nüksün düşük olması ve aksiller tutulumun zaten bir adjuvan sistematik tedavi gerektirmesi çalışmanın güçlü yönleridir. Galimberti eve götürülmesi gereken mesajlar olarak; 1-Klinik olarak aksillası negatif olan erken evre meme kanserinde pozitif SLN’nin daha fazla tedavi gerektirmediğini, 2-Karar verirken hastanın yaşını, tercihini ve birlikte olan diğer durumları göz önüne almak gerektiğini söylemiştir.

Dr. Moustapha Hamdi (Plastik Cerrah), “Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast” başlıklı bir konuşma yaparak, özellikle son 10 yıl içinde meme kanseri cerrahisinde çok önemli bir yeri olan “Onkoplastik Cerrahi’deki (OPC)” teknikler ve uygulamalar konusunda bilgiler vermiştir (4). Geniş tümör eksizyonlarından

hemen sonra yapılan parsiyel meme rekonstrüksiyonları OPC olarak tanımlanmaktadır. OPC öncesi bu hastalarda ya mastektomi yapılmakta veya yapılan MKC'lerde kozmetik görünüm kötü ol-maktaydı. Memenin ve tümörün büyüklüğüne göre farklı teknik-ler uygulanarak, iyi bir kozmetik sonuç elde edilebileceğı ve çok daha geniş cerrahi sınır sağlanarak lokal nükslerin azaltılabileceğı vurgulanmıştır. En sık kullandığı flepler olarak, mini ve large la-tissimus dorsi ve perforatör flepler (Torakodorsal perforatör flep -TDAP (%77), lateral intercostal arter perforatör flep- LICAP, serra-tus anterior arter perforatör flep-SAAP) olarak bildirilmiştir.

Dr. Monica Morrow, "Personalizing extent of breast cancer sur-gery according to molecular subtypes" başlıklı konuşmasında, MKC seçiminde biyolojik (histoloji, grad, nodal durum, ER, HER-2) ve mekanik faktörlerin (hastalığın yaygınlığı; sınır negatifliği, diffüz mikrokalsifikasyonlar, multisentrisite, radyoterapi alama-manın (önceden RT almış olma, sistemik lupus, skleroderma) rol aldığını belirtmiştir. Moleküler alt tiplere göre genel ve hastaliksız sağkalım oranlarına bakıldığında en iyi sonuçların Lüminal A gru-bunda olduğu, bunu Lüminal B, normal like, basal like ve HER-2 pozitif grubun izlediğı görülmektedir (5,6). HER-2 pozitif gruplar-da multifokal/multisentrik kanser ve extensive intraductal com-ponent (EIC) daha fazladır. MKC ve mastektomi sonrası moleküler alt tiplere göre lokal nükslere baktığımızda, en fazla lokal nüks tripl negatif ve HER-2 pozitif grubundadır. Trastuzumabla tedavi, HER-2 pozitif hastalarda lokal nüksü %7'den %1'e düşürmekte-dir (7). Tripl negatif hastalarda MKC yerine mastektomi yapılması lokal nüksü azaltmamaktadır. Sonuç olarak Dr. Morrow, loko-rej-yonel nükslerin moleküler alt tiplere göre değiştiğini, daha büyük cerrahinin daha kötü biyolojinin üstesinden gelemeyeceğini, gi-derek etkinliği artan multimodel tedavi seçeneklerinin ve özellikle sistemik tedavinin lokal nüksü ve cerrahi morbiditeyi azalttığını vurgulamıştır.

Aksilladaki lokal nükse etkili faktörleri araştıran 2 çalışmayı örnek gösteren Dr. Morrow; aksilladaki metastatik nodülün çapı, histo-lojik grad, tutulmuş lenf nodülü sayısı ve adjuvan tedavi uygulan-masının önemli prognostik faktörler olduğunu sıralamıştır (8,9). ACOSOG Z0011 çalışmasında, cT1-2,N0 hastalardan MKC yapılan ve SLNB+ olanların AD(+) ve AD(-) olarak randomize edildiğini, daha sonra tüm hastaların sistemik tedavi ve radyoterapi aldığını belirten konuşmacı, 6,3 yıllık medyan takip sonunda AD ve SLNB yapılan gruplar arasında lokal nüks, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım farkı olmadığını belirtmiştir (3). Kritik olarak, çalışmaya katılan olguların iyi prognozlu olduğu ve çok iyi seçildiğı, sonuç-ların MKC yapılan tüm hastalar için geçerli olmadığını vurgulan-mıştır. Sonuç olarak; yaş, östrojen reseptörü durumu ve HER-2 pozitifliğinin AD gereksinimi için prediktif faktörler olamayacağı, aksiller nüks sıklığını belirlemek için daha uzun süreli takip gerek-tiğı özetlenmiştir.

Dr. Emiel J T Rutgers, "Who should not undergo breast conserva-tion?" başlıklı konuşmasında, MKC için indikasyonları yeniden tar-tışmıştır. Meme kanserinde lokal nüks için kanıtlanmış risk faktör-lerini, yetersiz eksizyon (invaziv veya DCIS), radyoterapi almama, genç yaş (<35), tümör biyolojisi (BRCA1/2 pozitifliği) olarak sırala-mış, değişik çalışmalarda kadınların %25'inin kendi tercihi olarak mastektomi yaptırdığını vurgulamıştır (10). Lokal nüksü belirle-

yen faktörlerin: tümör biyolojisi, görüntüleme yöntemleri, cerra-hi, patoloji, radyoterapi ve sistemik tedavi olduğu belirtilmiştir. Bugün başarılı bir meme koruyucu cerrahi tedaviden söz etmek için yıllık lokal nüks oranının <%1 olması gerektiğı bilinmektedir. Lokal nüks için cerrahi sınırın yakın (tümör üzerinde mürekkep yok) veya negatif olmasının önemli olmadığı belirtilerek, sınırın pozitif olmaması gerektiğı vurgulanmıştır. Sonuç olarak MKC için; genç yaşın (<35), yaygın mikrokalsifikasyonların (patolojik olarak pozitifliği kanıtlanmamışsa), multifokalitenin, bazı durumlarda multisentrisitenin, meme başına yakın kanserin, yaygın lenfo-vas-küler invazyon ve intraduktal komponentin, lobüler patolojinin, aile anamnezinin pozitif olmasının kontrendike olmadığı üzerin-de durulmuştur. Ancak, cerrahi sınır pozitifliği, radyoterapi alama-ma ve hastanın mastektomi isteğı MKC için kontrendikedir.

Son konuşmacı olarak söz alan Dr. William Wood ise "Close / posi-tive margins after breast-conserving therapy: Additional resecti-on or no resection?" başlıklı konuşmasını yaparak, MKC'de sınırın ne kadar uzaklıkta olması gerektiğini tartışmıştır. Negatif sınır (>1mm) ile yakın sınır (1mm veya daha az, tümör üzerinde mü-rekkep yok) arasında lokal nüks bakımından fark olmadığını gös-teren çalışmalar sunan Dr. Wood, spesmen patolojiye gittiğinde 4mm sınırın 1mm'ye indiğini vurgulamıştır (11,12). Cerrahi sınırın intra-operatif ultrasonografi ile tayinin re-eksizyon oranını 5 kat azalttığını gösteren Hollanda çalışmasını örnek vererek, elektro-manyetik olarak cerrahi sınırı belirleyen ve deneme aşamasında olan cihazdan bahsetmiştir (13). Eve götürülecek mesajlar olarak; tanının pre-operatif tru-cutbiyopsi ile konulmasını, MKC için tü-mör çapı ve biyolojisi, yaş, multifokalite, meme volümü, tümörün memedeki lokalizasyonu gibi faktörlerin birlikte değerlendirilme-sini, pozitif cerrahi sınırın yeniden eksizye edilmesini ve yakın cer-rahi sınırdaki re-eksizyonun gerekli olmadığını söylemiştir.

Meme koruyucu cerrahide indikasyonlar için yapılan konuşmaları değerlendirdiğimizde, indikasyonların genişlediğini, multisentrik kanser, genç yaş, lobüler histoloji, tümör/meme oranı ve tümör biyolojisinin kontrindikasyon oluşturmadığını görüyoruz. Ayırı-ca, MKC için daha önce ısrarla önerilen >2mm uzaklığın, 1mm'ye indiğini de görmekteyiz. Burada önemli olan cerrahi sınırdaki tü-mör hücrelerinin bulunmaması, yani spesmen çıkarılıp boyandı-ğında tümör üzerine boyanın dokunmamış olmasıdır. Bu sonuca yukarıda sözünü ettiğimiz klinik çalışmalar ve meta-analizlerle ulaşılmakta ve uzun dönem takiplerde, cerrahi sınırın yakın veya uzak olmasının lokal nükste anlamlı bir farklılık oluşturmadığı so-nucuna ulaşılmaktadır. MKC'nin indikasyonlarında artış ve yıllık lokal nüks oranının <%1'in altına düşmesinin en önemli neden-leri, tümör çapının küçülmesi, tümör biyolojisinin daha iyi olması, radyoterapi (+boost) ve sistemik tedavilerin etkinliği ile açıklan-maktadır.

Meme kanserinin en öneli prognostik faktör olan aksillanın de-ğerlendirilmesi ve tutulumun belirlenmesinin önemini giderek yitirmekte olduğunu görmekteyiz. ACOSOG Z011 çalışmasında MKC yapılan ve 1-2 SLN pozitif olan hastalarda AD yapılmaması önerilirken, IBCSG 23-01 çalışması sonuçlarına göre de mikrome-tastaz saptanan SLN'ye sahip olan hastalarda AD yapılmaması önerilmektedir. Ancak, SLNB ve AD'den vazgeçebilmek için daha geniş randomize klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305. (PMID:23491275) [\[CrossRef\]](#)
2. Milgrom S, Cody H, Tan L, Morrow M, Pesce C, Setton J, et al. Characteristics and outcomes of sentinel node-positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3762-70. (PMID: 22576064) [\[CrossRef\]](#)
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-75. (PMID: 21304082) [\[CrossRef\]](#)
4. Hamdi M, Rasheed MZ. Advances in autologous breast reconstruction with pedicled perforator flaps. *Clin Plast Surg* 2012; 39: 477-90. (PMID: 23036298) [\[CrossRef\]](#)
5. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1684-91. (PMID: 20194857) [\[CrossRef\]](#)
6. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4701-8. (PMID: 19720911) [\[CrossRef\]](#)
7. Kiess AP, McArthur HL, Mahoney K, Patil S, Morris PG, Ho A, et al. Adjuvant trastuzumab reduces locoregional recurrence in women who receive breast-conservation therapy for lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer* 2012; 118: 1982-8. (PMID: 21887681) [\[CrossRef\]](#)
8. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 658-70. (PMID: 12788171) [\[CrossRef\]](#)
9. Yates L, Kirby A, Crichton S, Gillett C, Cane P, Fentiman I, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 2093-103. (PMID: 21530101) [\[CrossRef\]](#)
10. Collins ED, Moore CP, Clay KF, Kearing SA, O'Connor AM, Llewellyn-Thomas HA, et al. Can women with early-stage breast cancer make an informed decision for mastectomy? *J Clin Oncol* 2009; 27: 519-25. (PMID: 19114703) [\[CrossRef\]](#)
11. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3219-32. (PMID: 20817513) [\[CrossRef\]](#)
12. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1297-303. (PMID: 18259820) [\[CrossRef\]](#)
13. Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 48-54. (PMID: 23218662) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Vahit Özmen
E-Mail : vozmen@istanbul.edu.tr

SYSTEMIC TREATMENT IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU DUKTAL KARSİNOMA İN SITU'NUN SİSTEMİK TEDAVİSİ

Bülent Karagöz, Oğuz Bilgi

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

The local therapy modalities such as radiotherapy and surgery are primary treatments of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). However, there is a risk of ipsilateral and contralateral new breast cancer as well as local recurrence. Therefore, systemic therapy is also important in the treatment of DCIS. NSABP B-24 and UK/ANZ DCIS studies have evaluated the efficacy of tamoxifen in DCIS. These studies demonstrate that tamoxifen reduced both the ipsilateral and contralateral breast events. The most important side effects of tamoxifen therapy are endometrial cancer and thromboembolic events. In this topic, studies of aromatase inhibitors and targeted therapy have continued.

Key words: Ductal carcinoma in situ, tamoxifen, aromatase inhibitor, trastuzumab

ÖZET

Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) tedavisinde radyoterapi ve cerrahi rezeksiyon gibi gerçek lokal nüksü azaltan tedavi modaliteleri ön planda kullanılmaktadır. Lokal nüks riski yanında DKİS hastalarında ipsilateral ya da kontrateral yeni meme kanser gelişim riski de vardır. Bu nedenle DKİS tedavisinde sistemik tedavi önem kazanmaktadır. DKİS sistemik tedavisinde etkisi olduğu kanıtlanan tek ilaç tamoksifendir. Bu konuda yapılan iki çalışma NSABP B-24 ve UK/ANZ DCIS çalışmalarıdır. Bu çalışmaların sonucunda hem ipsilateral hem de kontrateral meme kanser riski tamoksifen kullanımı ile azalmaktadır. Tamoksifen tedavisinin en önemli yan etkisi endometrial kanser gelişimi ve tromboembolik olaylardır. Bu konuda aromataz inhibitörleri ve hedefe yönelik ajanlarla yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: Duktal karsinoma in situ, tamoksifen, aromataz inhibitörü, trastuzumab

Lobüler Karsinoma İn Situ (LKİS) tedavisinin aksine Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) tedavisinde lokal tedavi yöntemleri etkin olarak kullanılmaktadır. Lokal nükslerin azaltılmasında cerrahi rezeksiyon ve radyoterapinin yararı gösterilmiştir ve cerrahi sınır pozitifliğinin prognostik etkisi vardır. Bunun yanı sıra DKİS hasta izlemlerinde gerçek lokal nüks gelişme riski kadar ipsilateral ya da kontrateral yeni meme kanser gelişim riskinin de olduğu saptanmıştır (1). Bu nedenle DKİS tedavisinde sistemik tedavi/hormonal tedavi de önem kazanmaktadır. Bu konuda sistemik tedavi olarak prospektif randomize çalışma ile etkinliği gösterilmiş tek ilaç tamoksifendir. Tamoksifenin DKİS tedavisinde etkinliğini araştıran iki çalışma: NSABP B-24 ve UK/ANZ DCIS çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda tamoksifen ile tüm nükslerde %3,5 oranında mutlak nüks riskinde azalma sağlanmıştır. Bu makalede bu çalışmalar ve DKİS tedavisinde devam eden diğer DKİS çalışmalarından bahsedilecektir.

DKİS Sistemik Tedavisinde Tamoksifen

UK/ANZ DCIS çalışmasında lumpektomi uygulanan DKİS hastaları çalışmaya alınmıştır. Mastektomi uygulanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. İngiltere, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yürütülen bu araştırmada 2x2 çalışma düzeninde lokal radyoterapi (RT)

ve tamoksifenin etkinliği araştırılmıştır. 1694 hastanın verilerini içeren 12,7 yıllık sonuçları bildirilmiştir (2). 188 invazif olmayan, 154 invazif olarak toplam 342 meme kanseri saptanmıştır. DKİS açısından ipsilateral ve kontrateral nüks oranları adjuvan tedavi almayanlarda sırasıyla %16 ve %2 iken hem RT hem de tamoksifen alan hastalarda %3 ve %1'e indiği; invazif nükslerin ise %10 ve %4'den %3 ve %2'ye indiği gösterildi. RT tedavisi ile ipsilateral invazif ve invazif olmayan nükslerinde sırasıyla %68 ve %62 oranında azalma sağlanmış, kontrateral kanser nüksünde azalma olmamıştı. Tamoksifen tedavisi ile de ipsilateral tüm nükslerde %22, invazif olmayan nükslerinde %30 azalma olduğu ancak ipsilateral invazif nükslerdeki azalmanın istatistiksel anlamı ulaşmadığı; bunun yanında kontrateral nükslerde %54 ve invazif nükslerinde %53 azalma sağladığı ancak kontrateral invazif olmayan nükslerde azalmanın anlamlı olmadığı gösterilmiştir (Tablo I).

Çalışmanın son bildirisinde 2x2 çalışma düzeni içinde tamoksifen kullanımının etkisi RT uygulanan ve uygulanmayan hastalarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Yeni meme kanseri gelişimi ve 10 yıl beklenen kanser gelişme oranı açısından bakıldığında RT uygulanmayan hastalarda tamoksifen riski anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bunun yanında RT uygulanan hastalarda tamoksifen

tedavi kolu ile takip kolu arasında yeni meme kanseri gelişim oranı istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

UK/ANZ DCIS çalışmasında ortanca 12,7 yıl izlemde 179 hastanın öldüğü saptanmıştır. Hem meme kanserine bağlı ölümler hem de tüm ölümler değerlendirildiğinde tamoksifen tedavi kolu ile takip kolu arasında istatistiksel farklılık olmadığı görülmüştür.

NSABP B-24 çalışmasında ise lumpektomi yapılan ve RT alan 1804 DKİS tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmaya da mastektomi uygulanan hastalar alınmamıştır. Açık etiketli bu çalışmada 5 yıl 20 mg/gün tamoksifen kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 74 aylık verilerinde tamoksifenin meme kanser (invazif + invazif olmayan) nüks oranını %13,4'den %8,3'e indirdiği, ipsilateral invazif nükste %44 ve kontrateral invazif ve invazif olmayan nükslerde %52 azalma sağladığı bildirilmiştir (3).

Bu çalışmanın NSABP B-17 çalışmasıyla birleştirilerek sunulan 163 aylık sonuçlarında nükslerin %46 sının DKİS olduğu %54'ünün de invazif meme kanseri olduğu kaydedilmiştir (4). Onbeş yıllık ipsilateral invazif nüks için kümülatif insidans lumpektomi ve RT tedavi kolunda %10 iken lumpektomi, RT ve tamoksifen tedavi kolunda %8,5 olarak bulunmuştur. Ipsilateral invazif nükslerdeki bu %32 oranındaki azalmanın yanında invazif olmayan nükslerde istatistiksel anlamlı azalma saptanmamıştır. Kontrateral nüksler değerlendirildiğinde tamoksifen kullanımı ile 15 yıllık kümülatif insidans %32 azalma ile %10,8'den %7,3'e indiği görülmüştür (Tablo 1).

NSABP B-17 ve B-24 çalışmalarında toplam 2612 hastanın 385'inin (%14,7) öldüğü bildirilmiştir. NSABP B-24 çalışmasında kümülatif tüm nedenlere bağlı mortalite yalnız RT tedavi kolunda %17,1, tamoksifenli tedavi kolunda %14,4 saptanmıştır. Sonuç olarak tamoksifen eklenmesinin mortaliteyi istatistiksel olarak azaltmadığı görülmüştür (HR:0,86, %95 CI:0,66-1,11). Aynı zamanda 15 yıllık meme kanserine bağlı mortalite ise tamoksifensiz kolda % 2,7 tamoksifen verilen kolda %2,3 saptanmış ve istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

NSABP B-24 çalışmasının altgrup analizleri değerlendirildiğinde tamoksifensiz kolda cerrahi sınır pozitifliği kötü prognostik faktör olarak saptanmasına karşın tamoksifen tedavi kolunda cerrahi sınır pozitifliğinin etkisinin olmadığı görülmüştür.

ECOG E5194 çalışması da tamoksifen etkinliğini göstermek için kurgulanmış olmamasına karşın düşük risk hastalarda tamoksifen etkisini ortaya koyan çalışmalardan biridir. Lokal eksize edilen, 3 mm üzerinde cerrahi sınırı sağlam olan ve düşük risk hastalar (düşük/orta grad 2,5 cm altı ve yüksek grad 1 cm altı hastalar) çalışmaya alınmıştır. Hastalar cerrahi sonrası RT verilmeden izlenmiştir. Çalışma devam ederken tamoksifen kullanımına (hasta ve/veya hekim kararı ile olacak şekilde) izin verilmiştir ve bu şekilde hastaların yaklaşık %30'unda tamoksifen kullanılmıştır. Tamoksifen kullanımı ile hastalarda ipsilateral nüks gelişiminde %40 azalma sağlandığı bildirilmiştir (5).

Tamoksifen kullanımı yan etkileri: En önemli yan etki endometrial kanser gelişimidir. Meme kanseri için yüksek riskli hastalarda

Tablo 1. DKİS tamoksifen çalışmaları.

UK/ANZ Çalışması

		Takip Kolu	Tamoksifen Tedavi Kolu	HR (%95 CI)	p
		İnsidans %	İnsidans %		
İpsilateral		19,6	15,7	0,78 (0,62-0,99)	0,04
	İnvazif	6,9	6,8	0,95 (0,66-1,38)	0,79
	DKİS	12,1	8,6	0,70 (0,51-0,86)	0,03
Kontrateral		4,2	1,9	0,44 (0,25-0,77)	0,005
	İnvazif	2,7	1,5	0,36 (0,11-1,12)	0,03
	DKİS	1,3	0,3	0,78 (0,62-0,99)	0,08

NSABP B-24 Çalışması

		Takip Kolu	Tamoksifen Tedavi Kolu	HR (%95 CI)	p
		15 yıllık kümülatif insidans%	15 yıllık kümülatif insidans%		
İpsilateral					
	İnvazif	10	8,5	0,68 (0,49-0,95)	0,025
	DKİS	8,3	7,5	0,84 (0,6-0,1,19)	0,33
Kontrateral		10,8	7,3	0,68 (0,48-0,95)	0,023
	İnvazif				
	DKİS				

HR: Risk oranı, DKİS: Duktal Karsinoma in Situ

tamoksifen ile yapılan kemoprovensiyon çalışmalarının (Royal Marsden, NSABP P01, İtalyan ve IBIS çalışmaları) toplu değerlendirmelerinde endometriyal kanser gelişme için rölafif risk (RR) 2,4 (%95 CI, 1,5-4,0; p: 0,0005) olarak yüksek bulunmuştur (6). NSABP B-24 çalışmasında 163 aylık değerlendirmede 15 tamoksifen alan hastaya ve 7 plasebo alan hastaya endometriyum kanseri tanısı konulmuştur (4).

Bir diğer önemli yan etki ise tromboembolik (TE) süreçlerdir. Yine tamoksifenin kemoprovensiyon çalışmalarının toplu değerlendirmesinde TE olaylar için RR: 1,9 (%95 CI, 1,4-2,6; p< 0,0001). UK/ANZ ve NSABP B-24 çalışmalarında TE riski ile ilgili veri bildirilmemiştir.

Katarakt gelişimi de tamoksifen tedavisindeki önemli morbidite nedenidir. Bu yan etkilerin yanında sıcak basması, menstruel değişiklikler, trombostopeni, anemi, lökopeni, bulantı gibi daha az görülen ve daha az yakınmaya yol açan yan etkileri de vardır.

Tamoksifen kullanımında prediktif faktörler: DKİS tedavisinde tamoksifen etkinliği için en iyi tanımlanmış prediktif faktör Östrojen reseptörü (ER) varlığıdır. NSABP B-24 çalışması bazında yapılan bir traslasyonel çalışmada ER (-) olan hastalarda tamoksifen kullanımının invazif /invazif olmayan ipsilateral ya da kantrilateral meme kanser nükslerinde azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir (7). Yine aynı çalışmada Progesteron reseptörü (PgR) varlığının tamoksifen tedavisi için ek bir prediktif değeri olmadığı görülmüştür. İnvazif meme kanserinde prognostik ve prediktif değeri olmasına karşın yapılan çalışmalarda HER2 pozitifliğinin DKİS için prognostik değerinin ya hiç olmadığı ya da çok zayıf olduğu bildirilmiştir (8-10).

Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda tamoksifen kullanımının daha ön planda düşünülmesi uygun olacaktır. NSABP B-24 çalışmasında tamoksifen kullanan hastalarda cerrahi pozitifliğinin kötü prognostik etkisinin kalmadığı gösterilmiştir (4).

DKİS sistemik tedavisinde prediktif daha fazla faktöre ve moleküler, genetik testlere gereksinim vardır. ECOG E5194 çalışmasındaki hastalar Oncotype Dx moleküler testindeki 21 gende 12'sini içeren bir panel ile değerlendirilmeye alındığı bir çalışma 2012 San Antonio Meme Kanser Sempozyumunda bildirilmiştir. Oncotype DCIS adı verilen bu testte elde edilen skorlara göre düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılan hastalarda ipsilateral nüks oranları yönünden farklılık olduğu saptanmıştır. Yine 2012 ASCO yıllık toplantısında Oncotype DCIS'in diğer klinikopatolojik parametrelerden bağımsız olarak ipsilateral nüks riskini gösterdiği bildirilmiştir. Bu testin DKİS sistemik tedavisi için prediktif bir belirteç olarak ortaya konulması için pros-

pektif çalışmaya ihtiyaç olmakla beraber veriler arttıkça DKİS sistemik tedavi kararında Oncotype DCIS'in olası etkisi ortaya çıkacaktır.

DKİS Sistemik Tedavisinde Diğer Hormonal Ajanlar

Aromataz inhibitörleri: İnvazif meme kanserinin adjuvan tedavisinde anastrozol, letrazol ve eksemestan etkin olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların adjuvan zeminde ilk tedavi olarak başlanması (upfront kullanım) tamoksifene üstünlüğü, 2-3 yıl tamoksifen kullanımı sonrası aromataz inhibitörlerine geçilmesinin (switch kullanımı) üstünlüğü ve tamoksifen tedavisi sonrası uzatılmış tedavi olarak aromataz inhibitör kullanımının üstünlüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11-15). İnvazif meme kanseri adjuvan tedavisinde sağlanan bu etkinlik üstünlüğü olasıdır ki DKİS adjuvan tedavisinde de elde edilebilir. Bu platformda yapılan ve devam etmekte olan bazı çalışmalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Eksemestan tedavisinin araştırıldığı meme kanseri için yüksek riskli hastalarda yapılan MAP3 adındaki kemoprovensiyon çalışması yapılmıştır (16). Çalışmaya postmenapozal 60 yaşın üzerinde, Gail skoru 5 yıllık 1,66 üzerinde olan ya da LKİS, atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi tanısı olanların yanında 112 mastektomi yapılmış DKİS hastası da dahil edilmiştir. Beş yıl eksemestan kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. 35 aylık izlemde invazif meme kanseri gelişimi eksemestan ile %65 oranında azaldığı bildirilmiştir (HR:0,35 %95 CI:0,18-0,70).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsünün (NCI) 04-C-0044 çalışmasında ise eksemestan tedavisine bir siklooksijenaz-2 (COX2) inhibitörü olan selekoksib eklenmesi araştırılmaktadır. Yüksek östrojen düzeyi ve yoğun meme dokusunun meme kanser riskini artırması temeli ile hastaların meme dansitesindeki azalma araştırılmakta olup sonuçları henüz açıklanmamıştır.

Anastrozolün DKİS tedavisinde etkinliğini göstermeyi amaçlayan çalışmalar da devam etmektedir. IBIS-II çalışması iki bölümde sürdürülmektedir. IBIS-II Prevensiyon çalışmasında 40-70 arası meme kanseri için yüksek riskli kadınlar çalışmaya alınmış ve 5 yıl anastrozol kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya hormon reseptör pozitif DKİS tanılı mastektomi yapılan ya da RT alan hastalar da dahil edilmiştir. Hasta alımı bitmiştir ve araştırma devam etmektedir. IBIS-II DCIS çalışmasında ise postmenapozal hormon reseptör pozitif DKİS hastaları çalışmaya alınmıştır. Beş yıl anastrozol ile 5 yıl tamoksifen kullanımı ipsilateral ve kontrilateral meme kanser nüksü yönünden karşılaştırılmaktadır. Ocak 2012 tarihinde hasta alımı tamamlanan çalışmanın sonuçları beklenmektedir.

Tablo 2. DKİS sistemik tedavisindeki diğer çalışmalar.

Çalışma	İlaç	Karşılaştırılan İlaç	Çalışma Popülasyonu
IBIS II-DCIS	Anastrozol	Tamoksifen	Postmenapozal cerrahi yapılan hormon reseptör + DKİS hastaları
IBIS II-Prevensiyon	Anastrozol	Tamoksifen	Postmenapozal yüksek riskli hastalar (Mastektomi yapılan DKİS hastaları dahil)
NSABP B-35	Anastrozol	Tamoksifen	Postmenapozal lumpektomi yapılan ve RT alan hormon reseptör + DKİS hastaları
CALGB 40903	Letrazol	(Faz II)	Postmenapozal biyopsi sonrası tm yanıtı araştırılan DKİS hastaları
MAP3	Eksemestan	Tamoksifen	Postmenapozal yüksek riskli hastalar (Mastektomi yapılan DKİS hastaları dahil)
NSABP B-43	Trastuzumab	Plasebo	Postmenapozal lumpektomi yapılan ve RT alan HER2 reseptör + DKİS hastaları
Indiana Ü. 0812-11	Lapatinib	(Faz II)	ER negatif hastalar

Anastrozolün tamoksifen ile karşılaştırıldığı bir diğer araştırma da NSA-BP B-35 çalışmasıdır. ER ya da PgR pozitif DKİS tanılı hastaların dahil edildiği bu çalışmada hastalara lumpektomi ve RT uygulandıktan sonra 5 yıl hormonal tedavi verilmiştir. Lokal, rejyonel, uzak nüks ile kontrlateralel meme kanser nüksü yönünden iki ajan karşılaştırılmaktadır. Çalışmanın ilk sonuçlarının 2014 yılında açıklanması beklenmektedir.

Letrazol tedavisinin invazif meme kanseri adjuvan tedavisinde etkinliği bilinmesine karşın DKİS tedavisinde çalışması yoktur. Halen devam etmekte olan bir Faz II çalışmada (CALGB 40903) postmenapozal ER pozitif biyopsi ile tanı konulmuş DKİS hastalarında neoadjuvan 3-6 aylık letrazol kullanımındaki tümör yanıtı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma devam etmektedir.

DKİS Sistemik Tedavide Hedefe Yönelik Ajanlar

DKİS hastalarında HER2 pozitifliğinin prognostik ve prediktif değeri tam olarak gösterilmiş olmasa da Trastuzumab adjuvan tedavisinin etkisi devam etmekte olan NSABP B-43 çalışmasında araştırılmaktadır. Çalışmaya hem postmenapozal hem de premenapozal olan, immünohistokimyasal olarak HER2 pozitif olduğu gösterilen DKİS hastaları alınmıştır. Lumpektomi ve RT sonrası 2 doz trastuzumab verilmesi plasebo ile ipsilateral meme kanser nüksü yönünden karşılaştırılmaktadır.

Kaynaklar

1. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Taylor M, Olivotto IA, Haffty B, et al. Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2005; 103: 1137-46. (PMID: 15674853) [CrossRef]
2. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 21-29. (PMID: 21145284) [CrossRef]
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000. (PMID: 10376613) [CrossRef]
4. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 478-88. (PMID: 21398619) [CrossRef]
5. Hughes LL, Wang M, Page DL, Gray R, Solin LJ, Davidson NE, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5319-24. (PMID: 19826126) [CrossRef]
6. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300. (PMID: 12559863) [CrossRef]
7. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, et al. Adjuvant Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor-Positive Ductal Carcinoma in Situ: A Study Based on NSABP Protocol B-24. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1268-73. (PMID: 22393101) [CrossRef]
8. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, Berman HK, Waldman F, Bennington J, et al. Biomarker expression and risk of subsequent

Lapatinib invazif meme kanseri metastatik hastalığında etkin olarak kullanılmaktadır. İndiana Üniversitesinin 0812-11 çalışmasında DKİS hastalarında lapatinib kullanımının etkinliğinin araştırılması planlanmıştır. Özellikle ER negatif hastaların hedeflendiği çalışma hasta alın sayısına ulaşamaması nedeniyle erken kapatılmıştır.

Sonuç

DKİS sonrası sistemik tedavi verilmeyen hastalarda ipsilateral ve kontrlateralel invazif ve invazif olmayan nüks oranı ayrı ayrı yaklaşık %10 oranındadır. Halen DKİS sistemik tedavide genel sağkalım avantajı gösterilememiştir. Ipsilateral ve kontrlateralel nüks azalımı sağladığı prospektif randomize çalışma ile gösterilmiş tek ajan tamoksifendir. Tamoksifen kullanımı ile tüm nükslerde %3,5 oranında mutlak fark sağlanmaktadır. Tamoksifen etkinliği için en iyi prediktif faktör hormon reseptör pozitifliğidir. Aromataz inhibitörleri ve yeni hedefe yönelik ajanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edildikçe DKİS tedavisinde yeni seçenekler ortaya çıkacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 627-37. (PMID: 20427430) [CrossRef]

9. Stackievicz R, Paran H, Bernheim J, Shapira M, Weisenberg N, Kaufman T, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. *Isr Med Assoc J* 2010; 12: 290-5. (PMID: 20929083)
10. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, Amini RM, Blomqvist C, Agbaje O, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2010; 10: 653. (PMID: 21118480) [CrossRef]
11. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-9. (PMID: 12090977) [CrossRef]
12. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92. (PMID: 15014181) [CrossRef]
13. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802. (PMID: 14551341) [CrossRef]
14. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlböck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-62. (PMID: 16084253) [CrossRef]
15. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Gøthhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-76. (PMID: 19692688)
16. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Watawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381-91. (PMID: 21639806) [CrossRef]

Correspondence / Yazışma Adresi

Bülent Karagöz
Phone : +90 (216) 542 20 20 (3303)
E-Mail : bulentkaragoz1968@yahoo.com

BIOPSYCHOSOCIAL CHANGES IN POST-TREATMENT PERIOD OF BREAST CANCER

MEME KANSERİNDE TEDAVİ SONRASI DÖNEMDE BİYOPSİKOSOSYAL DEĞİŞİMLER

Figen Şengün İnan, Besti Üstün

Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Currently, breast cancer survival rates have been increasing. However, breast cancer survival affects individuals either positively or negatively, has physical, psychological and social dimensions, and the problems experienced are important determinants of the decline in quality of life. At this point, improvement of quality of life requires effective management and a holistic approach to the problems experienced. It is important for healthcare professionals to explain the positive and negative changes occurring during the post-treatment period when assessing the post-treatment psychosocial needs of breast cancer survivors with a holistic approach and planning effective interventions. Therefore, the purpose of this article is to explain the positive and negative effects experienced by breast cancer survivors during the post-treatment period in accordance with the relevant literature. The investigation revealed that breast cancer survivors experienced many biopsychosocial problems during the post-treatment period and that the studies in the relevant literature mostly focused on negative physical changes. It is recommended that health personnel should be aware of the needs of breast cancer survivors and should deal with these people with a holistic perspective, and that several more studies investigating the positive and negative changes experienced during this period should be carried out.

Key words: Breast cancer, survivors, psychosocial, distress

ÖZET

Günümüzde meme kanserinden sağkalım oranları artmaktadır. Ancak meme kanserinden sağkalım, bireyi olumlu ve olumsuz olarak; fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarda etkilemekte ve yaşanan sorunlar yaşam kalitesinde azalmanın önemli belirleyicisi olmaktadır. Bu noktada yaşam kalitesini arttırmak etkili yönetim ve yaşanan sorunlara bütüncül bir bakış açısını gerektirmektedir. Sağlık personellerinin tedavi sonrası dönemde meme kanseri sağkalanlarının psikososyal gereksinimlerini bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmede ve etkili müdahaleleri planlamalarında bu dönemde yaşanan olumlu ve olumsuz değişimlerin açıklanması önemlidir. Bu nedenle bu derlemenin amacı meme kanseri sağkalanlarının tedavi sonrası dönemde yaşadıkları olumlu ve olumsuz etkilenmeleri ilgili literatür doğrultusunda açıklamaktır. Yapılan incelemede; meme kanseri sağkalanlarının tedavi sonrası dönemde biyopsikososyal anlamda geniş bir sorun ağına sahip oldukları, ilgili literatürde çoğunlukla olumsuz fiziksel değişimleri açıklamaya yönelik araştırmaların yürütüldüğü görülmüştür. Sağlık personellerinin meme kanseri sağkalanlarının gereksinimlerinin farkında olmaları ve bu grubu bütüncül bir bakış açısıyla ele almaları ve bu dönemde yaşanan olumlu ve olumsuz değişimleri açıklamaya yönelik araştırmaların artırılması önerilir.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, sağkalanlar, psikososyal, sıkıntı

Meme kanseri Dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür (1) ve kadınlarda görülen kanserlerin %23'ünü oluşturmaktadır (2). Günümüzde meme kanserinin erken saptanması ve gelişen tedavi seçenekleriyle birlikte sağkalım oranları artmaktadır. 2002 yılı istatistiklerine göre tanıyı izleyen beş yıllık sürede meme kanserinden sağkalım oranı %73 olarak açıklanmaktadır (2). Amerikan Kanser Birliği de beş yıllık meme kanseri sağkalım oranının 1960'lı yıllarda %63 iken, günümüzde bu oranın %90'a çıktığına dikkat çekmekte ve meme kanseri sağkalanlarında tedavi sonrası dönemde yaşanan güçlüklerin ve yaşam kalitesi belirleyicilerinin tanımlanmasının önemini vurgula-

maktadır (3). Ayrıca Onkoloji Hemşireleri Birliği (Oncology Nursing Society [ONS]) 2009-2013 araştırma planında uzun dönem sağkalan hastaların bakımına yönelik araştırmaları hemşirelik araştırmaları için öncelikli konu olarak belirtmektedir (4). Bu saptamalardan hareketle bu derleme çalışmanın amacı meme kanseri sağkalanlarının tedavi sonrası dönemde yaşadıkları olumlu ve olumsuz değişimleri ilgili literatür doğrultusunda irdelemektir.

Artan sağkalım oranlarıyla birlikte sağkalanların tedavi sonrası deneyimlerinin açıklanması önem kazanmıştır. Ancak literatür incelendiğinde "sağkalım" kavramının tanımlanmasında farklılıklar oldu-

ğı görülmektedir (5-9). Yaygın olarak kullanılan tanımlamada ise üç aşama ifade edilmektedir. **1. Akut sağ kalım aşaması:** Hasta tanı aldığı anda başlayan dönemdir. **2. Uzun süreli sağ kalım aşaması:** Tedavi sonlandıktan sonra başlayan, hastaların iyileşme sürecine girdiğı ve yineleme korkusu yaşadıkları dönemdir. **3. Kalıcı sağkalım aşaması:** Olası bir yineleme riskinin en aza indiğı dönemdir (10).

Meme kanserinden sağkalım bireyi olumlu ve olumsuz olarak; fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarda etkilemektedir. Literatürde meme kanserinden sağkalım döneminde çoğunlukla olumsuz etkilenmelerin açıklandığı, olumlu etkilenmeleri açıklamaya yönelik çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu dönemde meme kanseri sağkalanlarının olumlu değişim olarak; post-travmatik gelişme, yaşamın anlam kazanması, yaşama bakış açısında değişim, empati yeteneğinde gelişme, maneviyatta gelişim, daha sağlıklı yaşam alışkanlıkları edinme ve ilişkilerde güçlenme yaşadıkları belirtilmektedir (11-15). Bu olumlu değişimlerin yanı sıra literatürde tedavi sonlandıktan sonraki dönemde meme kanseri sağkalanlarının kanserin ve tedavisinin fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarda olumsuz etkilerini yaşamaya devam ettikleri belirtilmektedir. Deimling ve arkadaşları (2005), örnekleminde meme kanseri sağkalanlarının da bulunduğu çalışmada meme kanserini daha fazla semptom ve fonksiyonel güçlüklerle ilişkilendirmiş ve sağkalanların %40'ında en az bir semptom yaşandığı ve %10'unda üç ya da daha fazla sürekli semptomun varlığını saptamışlardır (16). Bir başka çalışmada, meme kanseri sağkalanlarının tanıdan sonraki beşinci yıl izleminde %50'sinde fiziksel boyutta bir ya da daha fazla problem yaşandığı belirtilmekte ve ateş basması, uyku problemleri, terleme ve vajinal kuruluk problemlerinin yaygın olduğu açıklanmaktadır (17). Meme kanseri sağkalanlarıyla yürütülen diğer çalışmalarda fiziksel olarak; yorgunluk (8,18-22), hafıza ve konsantrasyon problemleri (22-24), ağrı (8,19,25), lenfödem (8,19,22,26), osteoporoz (16,22), kilo alma (27,28), bulantı-kusma (16,25,29), fertilité ve seksüel problemler (8,14,17,19,22,25,28,30), endokrin problemler (18,19), menapozal semptomlar (8,16,22,23,28), uyku problemleri (6,22), kolda güçsüzlük ve uyuşma (29), fiziksel fonksiyonda azalma ve kolu kullanmada kısıtlılık (8,25,31,32), eklem sertliğı ve cilt problemlerinin (19) varlığına dikkat çekilmektedir. Meme kanseri tedavisini 1-18 yıl öncesinde tamamlamış sağkalanlarla nitel yöntemle yürütülen bir diğer çalışmada ise ağrı, yorgunluk, cinsel problemler, lenfödem, ekstremité hareketlerinde kısıtlılık ve bilişsel problemler (hafıza ve konsantrasyon problemleri) yaşandığı belirtilmektedir (33). Meme kanseri sağkalanlarında; tedavi sonrası 3., 6. ve 12. ayda en yaygın olarak tanımlanan fiziksel problemler; yorgunluk, uyku problemleri, ağrı, hafıza ve konsantrasyon problemleri, menapozal semptomlar, kilo alma ve cinsel problemler olduğu belirtilmektedir (27). Bu dönemde yaşanan fiziksel problemler pek çok faktörle ilişkili olarak açıklanmaktadır. Bu faktörler; uygulanan tedavinin türü, kemoterapik ajanların sistemler üzerindeki toksik etkileri, başka tıbbi durumlar (diyabet, KOAH, kalp yetmezliğı), ağrı, anemi, hipotroidi, bilişsel problemler, fiziksel inaktivite, dengesiz beslenme, kilo alma, anksiyete, depresyon, distres, antidepresan kullanımı, uyku problemleri ve hormonoterapidir (21-24,30,31,34,35).

Meme kanseri sağkalanlarında fiziksel güçlüklerin tanımlanması çok çalışılan bir konu olmakla birlikte bu hasta grubunda psikolojik etkilenmeleri açıklamaya yönelik literatürün sınırlı olduğu gö-

rülmüştür. Meme kanseri sağkalanlarında yaşam kalitesinin incelendiğı iki çalışmada yaşam kalitesinin ruhsal sağığı alanının daha kötü olduğu belirtilmektedir (5,36). Psikolojik etkilenme olarak bu dönemde meme kanseri sağkalanlarında yaşanan distrese dikkat çekilmektedir (5). Yapılan bir çalışmada meme kanseri sağkalanlarında tedaviden sonraki dört yıllık sürede sağkalanların yaklaşık %30'un da psikolojik distresin devam ettiğı açıklanmaktadır (37). Psikolojik distresin anlamı; korku, endişe, üzüntü gibi duygusal yanıtlardan, depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu, panik, izolasyon, kriz gibi psikiyatrik tablolara kadar genişleyebilmektedir (38). Bu noktada literatürde meme kanseri sağkalanlarında anksiyete (14,27,29,39,40) depresyon (6,39) ve post travmatik stres bozukluğunun (5,41) varlığına dikkat çekilmektedir. Örnekleminde meme kanseri sağkalanlarında (5 yıl ve üzeri) bulunduğu bir çalışmada sağkalanların %31'inde klinik düzeyde anksiyete yaşandığı, anksiyete oranlarının aktif hastalık dönemindeki hastalardan farklı olmadığı ve anksiyetenin sağkalanlarda dirençli bir problem olduğu belirtilmektedir (40). Tedaviyi en az 3 ay önce tamamlamış meme kanseri sağkalanlarıyla yürütülen bir başka çalışmada sağkalanların %24'ünde klinik düzeyde depresyona dikkat çekilmektedir (6). Meme kanseri sağkalanlarının tedavi sonrası dönemde yaşadıkları diğer psikolojik güçlükler; belirsizlik (42,43), yineleme korkusu (8,27,29,39,41,42,44), duygudurum değişimleri (endişe, öfke, üzüntü, hayal kırıklığı), artan incinebilirlik duygusu (8,29,15), yalnızlık (15) ve beden imajında değişim (31,45,46) olarak açıklanmaktadır (8,27). Bloom ve arkadaşları (17) (2004) tarafından yürütülen çalışmada, meme kanseri sağkalanlarının tanıdan sonraki 5. yıl izleminde kadınların %46'sının beden imajı problemleri yaşadıkları, %52'sinin kendisini aşırı stresli, gergin ve anksiyöz olarak hissettiklerini saptanmıştır. Örnekleminde meme kanserli hastalarında bulunduğu bir başka çalışmada kanser rekürrensi, ikincil bir kanser oluşması yönündeki kanserle ilişkili sağığı endişelerinin depresyon ve anksiyetenin önemli belirleyicisi olduğu belirtilmektedir (47). Bu dönemde yaşanan psikolojik güçlüklerin bir diğer belirleyicisinin tedavi sürecinde yaşanan deneyimler olabileceğı açıklanmaktadır (44,48). Ayrıca çalışmalarda duygudurum değişimlerinin; belirsizlik, yineleme korkusu, beden imajı değişimleri, yaşanan fiziksel problemler, yetersiz fiziksel fonksiyon, yaşamsal rolleri yerine getirmede güçlük, sosyal destek azlığı ve yalnızlık ile ilişkili olduğu açıklanmaktadır (39,49-51).

Literatür incelendiğinde meme kanseri sağkalanlarında sosyal sorunları belirlemeye yönelik çalışmaların sınırlı olduğu, bu alanda yaşanan güçlüklerin çoğunlukla yaşam kalitesi ölçeklerinin alt boyutu kullanılarak tanımlandığı, ancak bu tanımlamanın sınırlı kaldığı görülmüştür. Bu dönemde sosyal boyutta; ilişkilerin kısıtlanması ve damgalanma (52), ayrımcılığa uğrama (53), sosyal ağlarda azalma (17), sosyal destekte azalma, evlilik yaşantısında güçlük yaşama, boşanma (54), rolleri yerine getirmede güçlük yaşama (52,55), ekonomik problemler ve işle ilişkili problemlerin yaşandığı belirtilmektedir (41,54,56). Meme kanseri sağkalanlarıyla yürütülen bir çalışmada sosyal alanda yaşanan güçlüklerin hastaların duygusal iyi oluşluğunu negatif olarak etkilediğı belirlenmiştir (54). Çoğunluğunu meme kanseri sağkalanlarının oluşturduğu bir başka çalışmada sosyal destek alanı tedavi sonrasında en büyük endişe alanlarından biridir ve önem sırasında ilk sırada yer almakta ve hastaların tedavi sonrası dönemde sosyal destekte azalma yaşadıkları belirtilmektedir (57). Meme kanseri hastalarında tanı aşama-

sında ve tanıdan iki yıl sonrasında yaşam kalitesinin incelendiği bir çalışmada yaşam kalitesinde azalmaya dikkat çekilmekte ve yaşam kalitesi boyutlarında en büyük azalmalardan birinin sosyal fonksiyon alanında olduğu açıklanmaktadır (58). Kansere sağkalanlarıyla (jinekolojik, meme) tedavi sonrası dönemde kalitatif ve kantitatif yöntemle yürütülen bir izlem çalışmasında tedavi sonrası dönemde hastalar tarafından yaşanan güçlüklerden biri rol problemleridir. Hastalar tedavi sonrası dönemde ilişkilerle ilgili olarak edişeler yaşamaktadırlar (eş, aile, arkadaş, iş, sağılık profesyonelleri) (14). Bu dönemde sosyal boyutta yaşanan problemler, tedavi süreci deneyimleri, kültürel inançlar, yaşanan fiziksel ve psikolojik problemlerle ilişkili olabilir.

Özetle meme kanserli kadınlar tedavi sonrası dönemde biyopsikososyal anlamda geniş bir sorun ağına sahiptirler. Bu dönemde fiziksel, psikolojik ve sosyal alanlardan birinde yaşanan problemler,

başka bir alanı etkilemekte, sonuç olarak hastanın biyopsikososyal bütünlüğünü tehdit etmekte ve yaşam kalitesinin farklı alanlarında sorunlara yol açmaktadır. Bu durumda tedavi sonrası dönemde meme kanseri hastalarını desteklemede sağılık profesyonellerinin, hastaları biyopsikososyal olarak bütüncül bir bakış açısıyla ele almaları, ekip anlayışı içerisinde hastalara hizmet sunmaları önerilir. Ayrıca yapılan incelemede konuyla ilgili uluslararası literatürde nicel araştırmalarda ağırlıklı olarak fiziksel semptomların ele alındığı, psikososyal boyutu açıklamaya yönelik çalışmaların sınırlılığı olduğu, Ülkemizde ise meme kanseri sağkalan grubuyla tedavi sonrası süreçte yaşanan olumlu ve olumsuz değişimleri açıklamaya yönelik olarak yapılmış kantitatif ya da kalitatif çalışmanın olmadığı görülmüştür. Bu noktada sağkalan grubunun yaşadığı olumlu ve olumsuz değişimleri incelemeye yönelik araştırmaların yapılması önerilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Dünya Sağılık Örgütü Uluslararası Kansere Araştırmaları Kurumu, Dünya Kansere Raporu 2008. Uluslararası Kansere Araştırmaları Kurumu, Lyon, 2008: 412-8.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108. (PMID:15761078) [CrossRef]
3. American Cancer Society, Breast cancer facts & figures 2010, Atlanta, American Cancer Society, 2010.
4. Oncology Nursing Society. ONS 2009–2013 research agenda. <http://www.ons.org/media/ons/docs/research/research-agenda-executive-summary-2009-2013.pdf>
5. Amir M, Ramati A. Post traumatic symptoms, emotional distress and quality of life in long-term survivors of breast cancer: a preliminary research. J Anxiety Disord 2002; 16: 195-206. (PMID: 12194544) [CrossRef]
6. Dirksen SR, Belyea MJ, Epstein DR. Fatigue-based subgroups of breast cancer survivors with insomnia. Cancer Nurs 2009; 32: 404-11. (PMID:19661794) [CrossRef]
7. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV. Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. Eur J Cancer 2005; 41: 2613-9. (PMID: 16226458) [CrossRef]
8. Thewes B, Butow P, Girgis A, Pendlebury S. The Psychosocial needs of breast cancer survivors: a qualitative study of the shared and unique needs younger versus older survivors. Psychooncology 2004; 13: 177-89. (PMID: 15022153) [CrossRef]
9. Vivar CG, McQueen A. Informational and emotional needs of long-term survivors of breast cancer. J Adv Nurs 2005; 51: 520-8. (PMID:16098169) [CrossRef]
10. Miller K, Mary B, Miller J. Seasons of survivorship revisited. Cancer J 2008; 14: 369-74. (PMID:19060601) [CrossRef]
11. Gibson LM, Hendricks CS. Integrative review of spirituality in African American breast cancer survivors. ABNF J 2006; 17: 67-72. (PMID: 18402346)
12. Levine EG, Yoo G, Aviv C, Ewing C, Au A. Ethnicity and spirituality in breast cancer survivors. J Cancer Surviv 2007; 1: 212-25. (PMID: 18648972) [CrossRef]
13. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JWW, Poll-Franse LV. Well-being, post-traumatic growth and benefit finding in long-term breast cancer survivors. Psychol Health 2009; 24: 583-95. (PMID: 20205013) [CrossRef]
14. Lauver DR, Connolly-Nelson K, Vang P. Stressors and coping strategies among female cancer survivors after treatments. Cancer Nurs 2007; 30: 101-11. (PMID:17413775) [CrossRef]
15. Rosedale M. Survivor loneliness of women following breast cancer. Oncol Nurs Forum 2009; 36: 175-83. (PMID: 19273406) [CrossRef]
16. Deimling GT, Sterns S, Bowman KF, Kahana B. The health of older-adult, long-term cancer survivors. Cancer Nurs 2005; 28: 415-24. (PMID: 16330962) [CrossRef]
17. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. Psychooncology 2004; 13: 147-60. (PMID: 15022150) [CrossRef]
18. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. Cancer 2006; 106: 751-8. (PMID: 16400678) [CrossRef]
19. Gill KM, Mishel M, Belyea M, Germino B, Germino LS, Porter L, et al. Triggers of uncertainty about recurrence and long-term treatment side effects in African American and Caucasian breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum 2004; 31: 633-9. (PMID:15146229) [CrossRef]
20. Helgeson VS, Tomich PL. Surviving cancer: a comparison of 5-year disease-free breast cancer survivors with healthy women. Psychooncology 2005; 14: 307-17. (PMID: 15386765) [CrossRef]
21. Meeske K, Smith AW, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB, et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL study report. Qual Life Res 2007; 16: 947-60. (PMID: 17457697) [CrossRef]
22. Schultz PN, Klein MJ, Beck ML, Stava C, Sellin RV. Breast cancer: relationship between menopausal symptoms, physiologic health effects of cancer treatment and physical constraints on quality of life in long-term survivors. J Clin Nurs 2005; 14: 204-11. (PMID: 15669929) [CrossRef]
23. Leining MG, Gelber S, Rosenberg R, Przypyszny M, Winer EP, Partridge AH. Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. Ann Oncol 2006; 17: 1777-82. (PMID: 16971671) [CrossRef]
24. Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Cancer 1999; 85: 640-50. (PMID: 10091737) [CrossRef]
25. Neyt M, Albrecht J. The long-term evolution of quality of life for disease-free breast cancer survivors: a comparative study in Belgium. J Psychosoc Oncol 2006; 24 (3): 89-123. (PMID: 17088243) [CrossRef]
26. Hojris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. Acta Oncol 2000; 39: 355-72. (PMID: 10987233) [CrossRef]

27. Cappiello M, Cunningham RS, Knobf MT, Erdos D. Breast cancer survivors: information and support after treatment. Clin Nurs Res 2007; 16: 278-93. (PMID: 17991908) [\[CrossRef\]](#)
28. Gray RE, Fitch M, Greenberg M, Hampson A, Doherty M, Labrecque M. The information needs of well, longer-term survivors of breast cancer. Patient Educ Couns 1998; 33: 245-55. (PMID: 9731162) [\[CrossRef\]](#)
29. Polinsky ML. Functional status of long-term breast cancer survivors: demonstrating chronicity. Health Soc Work 1994; 19: 165-73. (PMID: 7959398)
30. Dizon DS. Quality of life after breast cancer: survivorship and sexuality. Breast J 2009; 15: 500-4. (PMID: 19614908) [\[CrossRef\]](#)
31. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, Krupnick JL, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 376-87. (PMID: 14996859) [\[CrossRef\]](#)
32. Ganz PA, Coscarelli A, Fred C, Kahn B, Polinsky ML, Petersen L. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. Breast Cancer Res Treat 1996; 38: 183-99. (PMID: 8861837) [\[CrossRef\]](#)
33. Rosedale M, Fu MR. Confronting the unexpected: temporal, situational and attributive dimensions of distressing symptom experience for breast cancer survivors. Oncol Nurs Forum 2010; 37: E28-33. (PMID: 20044329) [\[CrossRef\]](#)
34. Pinto BM, Maruyama NC. Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors. Psychooncology 1999; 8: 191-206. (PMID: 10390732) [\[CrossRef\]](#)
35. Carpenter JS, Elam JL, Ridner SH, Carney PH, Cherry GJ, Cucullu HL. Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. Oncol Nurs Forum 2004; 31: 591-8. (PMID: 15146224) [\[CrossRef\]](#)
36. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Møller S, Groenvold M, Christiansen P, et al. Health-related quality of life in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. Breast Cancer Res Treat 2007; 104: 39-46. (PMID: 17009107) [\[CrossRef\]](#)
37. Maeda T, Kurihara H, Morishima I, Munakata T. The Effect of psychological intervention on personality change, coping and psychological distress of Japanese primary breast cancer patients. Cancer Nurs 2008; 31: E27-35. (PMID: 18600108) [\[CrossRef\]](#)
38. Bultz BD, Holland JC. Emotional distress in patients with cancer: the sixth vital sign. Community Oncol 2006; 3: 311-4. ([http://dx.doi.org/10.1016/S1548-5315\(11\)70702-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1548-5315(11)70702-1)) [\[CrossRef\]](#)
39. Weitzner MA, Meyers CA, Stuebing KK, Saleeba AK. Relationship between quality of life and mood in long-term survivors of breast cancer treated with mastectomy. Support Care Cancer 1997; 5: 241-8. (PMID: 9176972) [\[CrossRef\]](#)
40. Thomas SF, Glynn-Jones R, Chait I, Marks DF. Anxiety in long-term cancer survivors influences the acceptability of planned discharge from follow-up. Psychooncology 1997; 6: 190-6. (PMID: 9313284) [\[CrossRef\]](#)
41. Kornblith AB, Herndon JE 2nd, Weiss RB, Zhang C, Zuckerman EL, Rosenberg S, et al. Long-term adjustment of survivors of early stage breast carcinoma, 20 years after adjuvant chemotherapy. Cancer 2003; 98: 679-89. (PMID: 12910510) [\[CrossRef\]](#)
42. Mast ME. Survivors of Breast Cancer: illness uncertainty, positive reappraisal, and emotional distress. Oncol Nurs Forum 1998; 25: 555-62. (PMID: 9568610)
43. Sammarco A. Perceived social support, uncertainty, and quality of life of younger breast cancer survivors. Cancer Nurs 2001; 24: 212-9. (PMID: 11409065) [\[CrossRef\]](#)
44. Johnson Vickberg SM. Fears about breast cancer recurrence. Cancer Pract 2001; 9: 237-43. (PMID: 11879320) [\[CrossRef\]](#)
45. Pelusi J. Sexuality and body image. research on breast cancer survivors documents altered body image and sexuality. Am J Nurs 2006; 106: 32-8. (PMID: 16481849) [\[CrossRef\]](#)
46. Russell KM, Von Ah DM, Giesler RB, Storniolo AM, Haase JE. Quality of life of african american breast cancer survivors: how much do we know? Cancer Nurs 2008; 31: E36-45. (PMID: 18987506) [\[CrossRef\]](#)
47. Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, Wagner LJ, Kahana B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. Psychooncology 2006; 15: 306-20. (PMID: 16041841) [\[CrossRef\]](#)
48. Lally RM, Hydeman JA, Schwert K, Henderson H, Edge SB. Exploring the first days of adjustment to cancer : a modification of acclimating to breast cancer theory. Cancer Nurs 2012; 35: 3-18. (PMID: 22173485) [\[CrossRef\]](#)
49. Hagedoorn M, Sanderma R, Bolks HN, Tuinstra J, Coyne JC. Distress in couples coping with cancer: a meta-analysis and critical review of role and gender effects. Psychol Bull 2008; 134: 1-30. (PMID: 18193993) [\[CrossRef\]](#)
50. Knobf MT. Psychosocial responses in breast cancer survivors. Semin Oncol Nurs 2007; 23: 71-83. (PMID: 17303518) [\[CrossRef\]](#)
51. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2008; 110: 9-17. (PMID: 17674188) [\[CrossRef\]](#)
52. Hamilton JB, Moore CE, Powe BD, Agarwal M, Martin P. Perceptions of support among older african american cancer survivors. Oncol Nurs Forum 2010; 37: 484-93. (PMID: 20591808) [\[CrossRef\]](#)
53. Tiedtke C, de Rijk A, Dierckx de Casterlé B, Christiaens MR, Donceel P. Experiences and concerns about 'returning to work' for women breast cancer survivors: a literature review. Psychooncology 2010; 19: 677-83. (PMID: 19823971) [\[CrossRef\]](#)
54. Ashing-Giwa KT, Lim J, Gonzalez P. Exploring the relationship between physical well-being and healthy lifestyle changes among european- and latina-american breast and cervical cancer survivors. Psychooncology 2010; 19: 1161-70. (PMID: 20101673) [\[CrossRef\]](#)
55. Ferrell BR, Grant M, Funk B, Otis-Green S, Garcia N. Quality of life in breast cancer: part I: physical and social well-being. Cancer Nurs 1997; 20: 398-408. (PMID: 9409061) [\[CrossRef\]](#)
56. De Boer AG, Taskila T, Ojajärvi A, Van Dijk FJ, Verbeek JH. Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression. JAMA 2009; 301: 753-62. (PMID: 19224752) [\[CrossRef\]](#)
57. Wyatt G, Friedman LL. Long-term female cancer survivors: quality of life issues and clinical implications. Cancer Nurs 1996; 19: 1-7. (PMID: 8904381) [\[CrossRef\]](#)
58. Trentham-Dietz A, Sprague BL, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ, Fryback DG, et al. Health-related quality of life before and after a breast cancer diagnosis. Breast Cancer Res Treat 2008; 109: 379-87. (PMID: 17674200) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Figen Şengün İnan
Phone : +90 (232) 412 47 93
Fax : +90 (232) 412 47 98
E-Mail : figen.sengun@deu.edu.tr

SURGICAL TREATMENT OF PHYLLODES TUMORS OF THE BREAST: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

MEMENİN FİLLODES TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Faruk Aksoy¹, Ebubekir Gündes¹, Celalettin Vatansev¹, Ganime Dilek Emlik², Serhat Doğan¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Phyllodes tumor of the breast is a rare fibroepithelial tumor. In this study, our aim is to present the clinicopathological characteristics of our patients diagnosed with phyllodes tumor of the breast and our treatment approach to the cases.

Materials and Methods: The medical records of a total of 9 patients who had been treated at our clinic between 2003 and 2011 for phyllodes tumor were analyzed retrospectively.

Results: The median age of the patients was 38 (20-70) years. The presenting complaint of all patients was a palpable mass in the breast. Six of the patients were diagnosed by tru-cut biopsy, two were diagnosed through excisional biopsy, and one was diagnosed through fine-needle aspiration biopsy (FNAB). Median tumor size was 9.3 (4-20) cm. Local excision was performed on all but two patients so as to have the surgical border negative and no adjuvant additional treatment was initiated. Mastectomy was performed for one of the two patients and modified radical mastectomy was performed for the other. The follow-up period of the patients was an average of 43 (5-95) months. No breast recurrences were seen during the follow-up period.

Conclusion: Pre-operative diagnosis is important for these cases in order to determine the surgical approach. It is difficult to differentiate these tumors from fibroadenoma by ultrasonography and mammography. It is possible to diagnose patients through tissue biopsy. In conclusion, a surgical approach with negative margins for all patients should be taken into consideration since phyllodes tumors are generally benign both clinically and pathologically.

Key words: Phyllodes tumor, breast, segmental mastectomy

ÖZET

Amaç: Memenin fillodes tümörü nadir görülen fibroepitelyal bir tümördür. Bu çalışmada memenin fillodes tümörü tanımlı hastalarımızın klinikopatolojik bulgularını ve tedavi yaklaşımımızı sunmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Kliniğimizde 2003-2011 yılları arasında memenin fillodes tümörü nedeniyle tedavi gören 9 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 38 (20-70) yaş olarak saptanmıştır. Hastaların tümünün başvuru şikayeti memede ele gelen kitle idi. Hastalardan altısına kalın-igne biyopsi, ikisine eksizyonel biyopsi, birine de ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile tanı konuldu. Ortalama tümör büyüklüğü 9.3 (4-20) cm olarak hesaplandı. İki hasta dışında tüm olgulara cerrahi sınır negatif olacak şekilde lokal eksizyon uygulandı ve adjuvan ek bir tedavi verilmedi. İki hastadan birine mastektomi, diğerine ise modifiye radikal mastektomi işlemi uygulandı. Hastalar ortalama 43 (5-95) ay takip edildi. Takip süresince hastalarda memede nüks saptanmadı.

Sonuç: Bu olgularda preoperatif tanı cerrahi yaklaşımı belirlemek açısından önemlidir. Ayırıcı tanıda yapılan ultrasonografi ve mamografi gibi radyolojik tetkiklerde bu tümörleri fibroadenomdan ayırt etmek zordur. Doku biyopsisi ile tanıya gitmek mümkündür. Sonuç olarak, fillodes tümörler genellikle klinik ve patolojik olarak selim olduğundan tüm hastalarda sınır negatif olacak şekilde cerrahi yaklaşım düşünülmelidir.

Anahtar sözcükler: Fillodes tümör, meme, segmental mastektomi

Memenin fillodes tümörü nadir görülen bir fibroepitelyal tümördür. Tüm meme tümörlerinin %0.2-1'ini oluşturur (1). Sistosarkoma fillodes terimini ilk kez Johannes Müller kullanmıştır. Sıklıkla 35-55 yaş aralığında görülmektedirler (2). Klinik ve radyolojik olarak fibroadenomlara benzerler (3). Selim fibroadenomlara benzemekle beraber, fibroadenomlardan histolojik olarak artmış sellülarite ve klinik olarak lokal nüks ve metastatik yayılım ile ayırt edilirler. Dünya Sağlık Teşkilatının sınıflandırmasına göre 3 tip fillodes tümörü vardır: benign, borderline ve malign tip (4). Fillodes tümörlerin tedavisinde cerrahi girişim tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kliniğimizde memenin fillodes tümörü tanısıyla cerrahi tedavi gören 9 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Yöntem ve Gereçler

Ocak 2003-Aralık 2011 tarihleri arasında kliniğimizde memenin fillodes tümörü tanısıyla cerrahi tedavi gören 9 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu çalışmada olgular yaş, başvuru şikâyeti, tümör lokalizasyonu, uygulanan cerrahi, patolojik özellikler, tümör boyutu, operasyon sonrası nüks ve metastaz açısından irdelendi.

Patolojik olarak fillodes tümörü tipleri benign, borderline ve malign olmak üzere şu standart kriterlere göre sınıflandırılmıştır (4): a) Benign: 0-4 mitoz/10x büyütme alanda, minimal stromal sellülarite ve atipi ile beraber minimal veya orta derecede stromal aşırı gelişme bulgusu ve cerrahi sınırlar intakt, b) Borderline: 5-9 mitoz/10x büyütme alanda, orta derecede stromal sellülarite, atipi ve aşırı gelişme ve cerrahi sınırlar intakt veya infiltre, c) Malign: >10 mitoz/10x büyütme alanda orta veya ileri derecede stromal sellülarite, atipi ve aşırı gelişme ve cerrahi sınırlar infiltre.

Bulgular

Hastaların ortalanca yaşı 38 (20-70) yıl olarak saptanmıştır. Tüm hastalarda tanı aşamasında klinik öykü, fizik muayene, radyolojik ve biyopsi yöntemlerden yararlanıldı. Hastaların tümünün başvuru şikâyeti memede ele gelen kitle idi. Dokuz hastanın, 6'sına tru-cut biyopsi, 2'sine eksizyonel biyopsi, birine de ince iğne aspirasyon biyopsisiyle (İİAB) tanı konuldu. Hasta grubunda fillodes tümörün 7 olguda sol, 2 olguda sağ yerleşimli olduğu görüldü. Operasyon öncesi alınan biyopsi sonuçları son histopatolojik tanıyla uyumlu

bulunmuştur. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Radyolojik incelemede, tüm hastalardan ultrasonografi (USG) ve 2 hastadan da mamografi istenmiştir. Radyolojik tetkiklerin tümünde fibroadenomdan ayırımı yapılamamıştır. USG'de ve mamografilerde kitle genelde hipoekoik, düzgün konturlu solid lezyon olarak tarif edilmektedir (Resim 1).

Tedavide histopatolojik ve radyolojik ön tanılarına göre hastalara makroskopik olarak 1 cm'lik temiz cerrahi sınır sağlanacak şekilde 7 hastaya geniş tümör eksizyonu (lumpektomi), meme koruyucu cerrahinin tümör büyüklüğü/meme oranı açısından uygun olmadığı bir vakada mastektomi işlemi ve aynı seansta silikon implant rekonstrüksiyonu, malign olan son vakamıza ise Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) işlemi uygulanmıştır (Resim 2, 3). Ortalama tümör büyüklüğü 9.3 (4-20) cm olarak saptandı. Olguların sekizinde; 0-4 mitoz/ 10x büyütme alanda, minimal stromal sellülarite ve atipi ile beraber minimal veya orta derecede stromal aşırı gelişme bulgusu ve cerrahi sınırlar negatif olarak tespit edildi (Resim 4). Malign olan vakada ise; 53 mitoz/10x büyütme alanda, ileri derecede stromal sellülarite ve atipi saptandı.

Patoloji sonucu benign olan vakalarda cerrahi sınırların negatif olması nedeniyle adjuvan tedavi planlanmadı. Malign olan vakada adjuvan kemoterapi uygulandı. Bu hasta takiplerinin 5. ayında akciğer metastazına bağlı olarak kaybedildi. Hastaların ortalama takip süresi 43 (5-95) aydır. Takip süresince memede nüks saptanmadı. Hastaların takipleri fizik muayene ve USG ile yapılmıştır.

Tartışma ve Sonuçlar

Memenin fillodes tümörü tüm primer meme tümörlerinin %1'den azını ve tüm fibroepitelyal tümörlerin % 2-3'ünü oluşturan nadir görülen bir meme tümörüdür (1). Sıklıkla 35-55 yaşlarında görülmekle birlikte, adolesan dönemden doksanlı yaşlara dek uzanan geniş bir yaş aralığında izlenebilmektedir (2). Hastalarımızın yaş ortalaması 53 olup bu hastalar 2. ve 7. dekad arasında yer almaktaydı.

Selim fibroadenomlara benzemekle beraber, fibroadenomlardan histolojik olarak artmış sellülarite ve klinik olarak lokal nüks ve metastatik yayılım ile ayırt edilirler (3). Dünya Sağlık Teşkilatı'nın

Tablo 1. Hastaların klinik, patolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları.

Olgu	Yaş	Şikâyet	Meme	Biyopsi	Operasyon	Boyut	Takip (Ay)
1	45	Kitle	Sağ	Tru-cut	Lumpektomi	4	70
2	30	Kitle	Sol	Tru-cut	Lumpektomi	11	40
3	20	Kitle	Sol	Eksizyonel	Lumpektomi	5	12
4	20	Kitle	Sol	Eksizyonel	Lumpektomi	5	48
5	35	Kitle	Sol	İİAB	Lumpektomi	11	12
6	52	Kitle	Sol	Tru-cut	Lumpektomi	7	64
7	70	Kitle	Sol	Tru-cut	Lumpektomi	7	42
8	40	Kitle	Sol	Tru-cut	Mastektomi	14	95
9	37	Kitle	Sağ	Tru-cut	Modifiye Radikal Mastektomi	20	5

sınıflandırmasına göre 3 tip fillodes tümörü vardır: Benign, borderline ve malign (4). Bu ayırım, tümörlerin mitotik indeksi ve stromal büyüme olup olmaması gibi faktörlere dayanılarak yapılmıştır. Serilerde yaklaşık %60 civarında çoğunlukla benign fillodes tümörleri tespit edilmiştir (3). Benign fillodes tümörlerde stromada mitoz çok az olup 10 büyük büyütme alanında (BBA) 2'yi geçmez ve atipik mitoz sıklıkla görülmez (5). Opere edilen hastaların 8'inde patolojik incelemede stromal büyüme ve atipik mitoz saptanmadı. Bir vakada ise stromal büyüme ve atipik mitoz saptanması üzerine malign olarak tanı aldı.



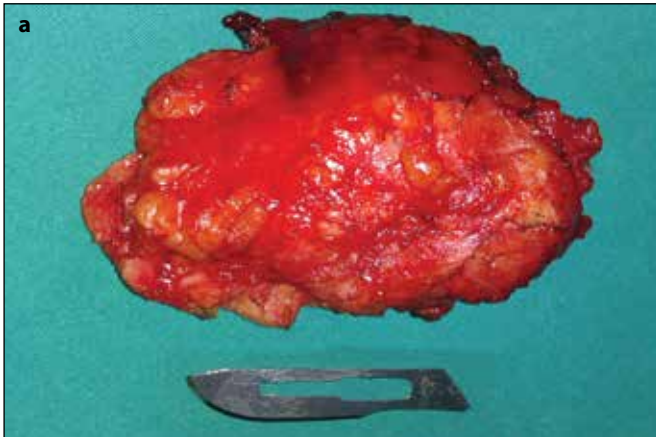
Resim 1. Meme fillodes tümürlü bir hastanın mamografi görüntülemesi

Fillodes tümörler sıklıkla klinik olarak hızlı büyüyen benign meme kitleleri olarak karşımıza çıkarlar. Bazen ise memede uzun süreden beri varolan ve son dönemde aniden büyüme gösteren meme kitlesi nedeniyle hastalar başvururlar (6). Yapılan çalışmalarda, tüm hastalar memede palpabl kitle ile başvurduğu görülmektedir. Diğer semptom ve bulgular non-spesifiktir: Dilate cilt venleri, deride mavi renk değişikliği, meme başında çekilme, deriye ya da pektoral kasa fiksasyon, deri ülseri, deride nekroz ya da palpabl aksiller lenfadenopatidir (6). Hastalarımızın şikayetleri memede ele gelen kitle olup bu şikayetler tanı konulmadan ortalama 3 ay önce başlamıştır.

Bu nadir olguların preoperatif tanısı cerrahi yaklaşımı belirlemek açısından önemlidir (7). Meme kitlelerinin tanısında kullanılan mamografi ve ultrasonografi fillodes tümörlerin fibroadenomlardan ayırıcı tanısını yapmada çok güvenilir yöntemler değildir (7). Son yıllarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmalarda benign fillodes tümörler ve fibroadenomlar arasında MRG bulguları arasında belirgin farklılıklar saptanamamıştır (8). Hastalarımızın tümüne meme USG'si yapılmış olup fibroadenom ile ayrımı yapılamamıştır. USG'de genelde hipoekoik, düzgün konturlu solid lezyon olarak tarif edildi.

İİAB'nin fillodes tümör tanısını koymada güvenilirliği tartışmalıdır ve yaklaşık olarak duyarlılığı %63'dür; kor biyopsinin güvenilirliği ise İİAB'ne oranla daha yüksektir (9). Ameliyat öncesinde tüm hastalarımızın tanısı doku biyopsisi ile kondu. Hastalarımızdan 6'sına tru-cut biyopsi, 2'sine eksizyonel biyopsi, birine de İİAB'yle tanı konuldu. Bir olguda daha önce İİAB ile biyopsi alınmış olup tanı konamaması üzerine tru-cut biyopsi ile tanıya ulaşılmıştır.

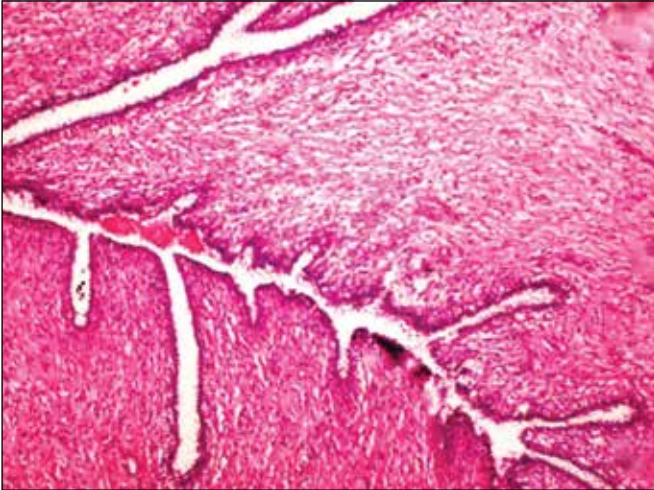
Fillodes tümörlerin tedavisinde cerrahi esastır ve cerrahi yaklaşımda histopatolojik tip ne olursa olsun cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde (en az 1 cm) geniş eksizyon önerilmektedir (10, 11). Geniş lokal eksizyon veya mastektomi olguya göre tercih edilen yaklaşımlardır. Ancak enükleasyon önerilmemektedir (12). Mastektomi daha büyük çaplı tümörler ve özellikle malign histolojik tipe sahip tümörler için daha iyi bir yaklaşımdır (13). Fillodes tümörlerde aksiller lenf nodu metastazı oranı düşüktür; en fazla olguların %10'unda bildirilmektedir ve bu nedenle rutin aksiller lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (14). İki hasta dışında tüm olgulara cerrahi sınır negatif olacak şekilde lokal eksizyon uygulandı ve adjuvan ek bir



Resim 2a, b. Meme koruyucu cerrahi ile çıkarttığımız kitlenin makroskopisi ve piyesin açılmış hali



Resim 3a, b. Modifiye radikal mastektomi yapılan hastanın operasyon öncesi görüntüsü ve çıkarılan piyesin açılmış hali



Resim 4. Periduktal minimal stromal selülarite gösteren fillodes tümör bölgesi (H&E x40)

tedavi verilmedi. Diğer hastalardan birine mastektomi, diğerine de MRM yapıldı. Bir hasta dışında aksiller işlem uygulanmamıştır. Aksiller diseksiyon yapılan hastada aksiller incelemede ayıklanan 20 lenf nodunun da reaktif olduğu saptandı.

Adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin rolü kesinlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılar adjuvan radyoterapinin hastalıklı geçiş süreyi uzattığını öne sürmüşlerdir (15). Bazı araştırmacılar da, inkomplet rezeksiyon yapılan olgularda adjuvan radyoterapi önermektedir.

Kemoterapi ise stromal aşırı büyümesi olan hastalarda sistemik olarak uygulanabilir (3). MD Anderson Kanseri Merkezi'nde sadece cerrahi sınırı pozitif veya yakın ve ileri cerrahi girişim uygulanamayacak seçilmiş vakalara radyoterapi önerilmektedir (2). Hastalarımızdan biri hariç patoloji sonuçlarının benign olması ve cerrahi sınırların negatif olması nedeniyle adjuvan tedavi ya da tekrar operasyon planlanmadı. Malign olan vakamız ise adjuvan tedavi olarak kemoterapi (Doksorubisin+Sisplatin) aldı.

Fillodes tümörlü olgularda 5 yıllık sağkalım oranları MD Anderson serisinde benign ve malign tiplerde sırasıyla, %91 ve %82 olarak verilmektedir (3). Genel sağkalımı ve sistemik metastazı etkileyen başlıca faktörler ise stromal aşırı gelişme bulgusu, pozitif cerrahi sınır ve sitonükleer atipidir (16-18). Hastalarımızın ortalama takip süresi 43 (5-95) ay olarak hesaplanmış olup bu süre zarfında memede nüks saptanmadı. Bir hasta uzak metastaz nedeniyle kaybedildi.

Memenin fillodes tümörleri en sık 35-55 yaş arası orta yaşlarda olmak üzere genç yaştan ileri yaşlara kadar görülebilen nadir tümörlerdir. Bu nadir olguların preoperatif tanısı cerrahi yaklaşımı belirlemek açısından önemlidir. Ayırıcı tanıda yapılan ultrasonografi ve mammografi gibi radyolojik tetkiklerde bu tümörleri fibroadenomdan ayırt etmek zordur. Ayırıcı tanıda, İİAB ve tru-cut biyopsisi ilk planda düşünülmelidir. Sonuç olarak, fillodes tümörler genellikle klinik ve patolojik olarak selim karakterli olduğundan tüm hastalarda sınır negatifliğini sağlayacak şekilde cerrahi yaklaşım en iyi tedavi seçeneğidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Buchanan EB. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. Am Surg 1995; 61: 350-5. (PMID: 7893104)
2. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. Second edition. Connecticut: Appleton and Lange 1999; 598-613.
3. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. Cancer 2000; 89: 1502-11. (PMID: 11013364) [CrossRef]
4. 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.
5. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 176-97.
6. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phylloides tumors of the breast: Retrospective review of 172 cases. J Surg Oncol 2005; 91: 185-94. (PMID: 16118768) [CrossRef]

7. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. Breast 2007; 16: 27-37. (PMID: 16876413) [\[CrossRef\]](#)
8. Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, et al. Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. AJR Am J Roentgenol 2005; 185: 1317-21. (PMID: 16247156) [\[CrossRef\]](#)
9. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminas D, Darzi A. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. J Clin Pathol 2006; 59: 454-9. (PMID: 16461806) [\[CrossRef\]](#)
10. Kapisir I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. 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: 723-30. (PMID: 11735168) [\[CrossRef\]](#)
11. Cabioğlu N, Çelik T, Özmen V, İğci A, Müslümanoğlu M, Özçınar B, ve ark. Memenin filloides tümörlerine tedavi yaklaşımları. Meme Sağlığı Dergisi 2008; 4: 99-104.
12. 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: 910-6. (PMID: 8608483) [\[CrossRef\]](#)
13. Liang MI, Ramaswamy B, Patterson CC, McKelvey MT, Gordillo G, Nuovo GJ, et al. Giant breast tumors: Surgical management of phyllodes tumors, potential for reconstructive surgery and a review of literature. World J Surg Oncol 2008; 6: 117. (PMID: 19014438) [\[CrossRef\]](#)
14. Lim SM, Tan PH. Ductal carcinoma in situ within phyllodes tumour: a rare occurrence. Pathology 2005; 37: 393-6. (PMID: 16194856) [\[CrossRef\]](#)
15. Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: Experience of 33 cases at a specialist centre. Ann R Coll Surg Engl 1995; 77: 181-4. (PMID: 7598414)
16. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Cancer 2006; 107: 2127-33. (PMID: 16998937) [\[CrossRef\]](#)
17. Cheng SP, Chang YC, Liu TP, Lee JJ, Tzen CY, Liu CL. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. Word J Surg 2006; 30: 1414-21. (PMID: 16865317) [\[CrossRef\]](#)
18. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, et al. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. Am J Surg 2006; 192: 141-7. (PMID: 16860620) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Ebubekir Gündes
Phone : +90 (332) 223 65 00
E-Mail : ebubekir82@hotmail.com

QUALITY-OF-LIFE ASSESSMENT OF APPLIED THERAPY TO BREAST CANCER PATIENTS

MEME KANSERİ TANILI OLGULARDA UYGULANAN TEDAVİNİN YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatma Sert¹, Zeynep Özşaran², Erhan Eser³, Senem Alanyalı², Ayfer Haydaroğlu², Arif Aras²

¹Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Van, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 19-23 Nisan 2012 tarihlerinde Antalya'da gerçekleştirilecek 10. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresinde sunulmuştur.

ABSTRACT

Objective: Quality-of-Life (QoL) has an important role for breast cancer patients when considering long life expectancy. The main purpose of this study is evaluating the impact of hormonal therapy upon QoL, which is applied after radiotherapy, in the light of realistic data.

Materials and Methods: The breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy at Ege University Hospital between January 2007 and December 2009 were evaluated for this trial after obtaining their informed consent. FACT-Gv4 and FACT-ESv4 FACT-ES questionnaires were used for QoL evaluations. Obtained surveys were evaluated with the original guide of FACT.

Results: A body mass index of over 30 was used as the obesity limit. There was a statistical significance between social well-being score and obesity ($p=0.028$). Functional well-being scores were statistically better for the patients without co-morbid disease ($p=0.018$). Endocrine subscale scores were deteriorated during hormonal therapy but they presented some increase in second evaluation but they did not reach basal levels ($p=0.000$ for all parameters).

Conclusion: The diagnosis of breast cancer is affecting QoL independently of the applied treatment. When considering this, post-diagnosis and/or pretreatment physiological support is very important. Methods of treatment and the patient's demographic data are important factors that may affect the QoL. Assessment of QoL has an important role in terms of patient compliance to disease and treatment. For breast cancer patients who have a long life expectancy, multi-institutional QoL researches are needed for presenting the patient's beliefs and adherences to their therapy. We can provide more detailed and clear information with the help of future researches.

Key words: Breast cancer, endocrine, therapy, quality of life

ÖZET

Amaç: Uzun sağkalım süresi ile yaşam kalitesi kavramının çok önemli bir yere yerleştiği meme kanserli hastalarda; adjuvan radyoterapi sonrasında uygulanan hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkisini gerçekçi veriler ışığında ele almaktır.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2007 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda meme kanseri tanısı ile adjuvan radyoterapi uygulanan hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde FACT-G v4 ve FACT-ES v4 kullanılmıştır.

Bulgular: Hastaların vücut kitle indeksleri, obezite sınırı olan 30 değeri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sosyal iyilik skorunda iyileşme ile vücut kitle indeksinin >30 olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,028$). Eşlik eden (ko-morbid) hastalığı olmayan ve en az bir tane ko-morbid hastalığa sahip olanlar şeklinde gruplandırılarak yapılan değerlendirmede; herhangi bir ko-morbid hastalığı olmayan grubun fonksiyonel iyilik skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,018$). Hormonal tedavi alan hastaların 1. kontrollerinde endokrin alt skala skorlarında belirgin bir düşüklük olduğu görülmüştür. Bu düşüklük 2. kontrolde yükselmiş ancak bazal değerlendirmedeki skorlara ulaşmamıştır ($p=0,000$ hepsi için).

Sonuç: Meme kanseri tanısı, uygulanan tedaviden bağımsız olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu göz önüne alındığında; hastalara tanı sonrası ve/veya tedavi öncesinde psikolojik destek sağlanması önemlidir. Uygulanan tedavinin şekli ve hastanın sosyodemografik verileri yaşam kalitesine etki eden önemli faktörlerdir. Yaşam kalitesini araştırmak; hastaların, hastalığa ve tedavilerine uyumları açısından önemlidir. Meme kanseri gibi uzun yaşam beklentisi olan olgularda yaşam kalitesinin hastalığın prognozuna, hastanın tedaviye uyumu ve inancına etkisinin değerlendirilmesi amacı ile daha geniş örneklem grubuna sahip, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sonucunda daha ayrıntılı ve net bilgiler elde edilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar sözcükler: Hormonal, tedavi, meme kanseri, yaşam kalitesi

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanılan kanser olup; kadınlarda kansere bağılı ölümlerin ikinci nedenidir (1, 2). Son yıllarda meme kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler, kanserin erken dönemde yakalanmasını ve sağı kalım süresinde uzamayı beraberinde getirmiştir. Bu uzun yaşam beklentisi hastalarda yaşam kalitesi kavramını gündeme getirmektedir (3). Adjuvan hormonal tedavi yaklaşımlarının kanıtlanmış etkinliklerine ve genel olarak kabul edilen tolerabilite profillerine karşın, yaşamı tehdit etmeyen ancak yaşam kalitesini tehdit eden yan etkileri genellikle hafife alınmaktadır. Karşılaşılan bu yan etkiler, hastaların fiziksel, duygusal ve sosyal refahını etkileyebilmekte, yaşam kalitesini değiştirebilmekte ve sonuçta hastanın tedaviye uyumu bozulabilmektedir (4, 5). Bu çalışmanın temel amacı; uzun sağı kalım süresi ile yaşam kalitesi kavramının çok önemli bir yere yerleştiğı meme kanserli hastalarda; adjuvan radyoterapi sonrasında uygulanan hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkisini The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) değerlendirme skalasını kullanarak gerçekçi veriler ışığında ele almaktır.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmada Ocak 2007 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda meme kanseri tanısı ile adjuvan radyoterapi uygulanan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden 290 olgu değerlendirilmiştir. Hastaların tümü, memedeki kitlesine yönelik uygun cerrahi girişimi yapılmış, gerekli görülen adjuvan kemoterapi var ise tamamlamış ve radyoterapi endikasyonu konulmuş hasta grubu içerisinde seçilmiştir.

Tüm olgulardan onam formları alınmış ve ilk yaşam kalitesi anketi uygulanmıştır. Takibe alınan hastalardan başka merkezde kontrol edilmeyi tercih edenler, çalışmaya devam etmekten vazgeçenler, eksik anket verilerine sahip olanlar değerlendirmeye alınmayarak toplam 122 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tümü anketlerin uygulandığı süreç içerisinde uzak organ metastazına ve bölgesel yinelemeye sahip değillerdi.

Yaşam Kalitesi Ölçeğı

Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde 'Kanser Tedavisinin İşlevsel Değerlendirilmesi-General (The Functional Assessment of Cancer Therapy General FACT-G v4) ve Endokrin Alt Ölçeğı (The Functional Assessment of Cancer Therapy Endocrine Subscale FACT-ES v4) kullanılmıştır.

FACT-G, kanserli hastalarda çok yönlü yaşam kalitesini (QoL) değerlendirmek için tasarlanmış; hastaların kendi durumlarını değerlendirdikleri 27 maddelik bir ölçektir. Anket, 7 maddenin fiziksel, 7 maddenin sosyal, 6 maddenin duygusal ve 7 maddenin işlevsel durumu değerlendirdiğı 4 alt skaladan oluşmaktadır. Endokrin bulguları sorgulayan FACT-ES alt skalası, endokrin sistemle ilişkili şikayetleri ve yan etkileri değerlendiren 19 maddeden oluşmaktadır. Hastalar son 7 gün içerisinde belirli bir ifadenin kendileri için ne kadar geçerli olduğunu 0; hiç, 1; az, 2; biraz, 3; oldukça, 4; çok fazla ölçütlerini içeren 5 puanlık bir skala ile belirlemektedir.

Anketlerin Uygulanma Şekli

Çalışmaya dahil edilmesine karar verilen hastaların tümü çalışma ve amaçları hakkında bilgilendirildi. Hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesinde FACT-G anketinin Türkçe dilinde valide edil-

miş versiyonu ve endokrin semptomları sorgulayan alt skala ile toplamda 46 soruluk anket kullanıldı.

İlk anket uygulaması, hormonal tedavi hariç tüm adjuvan tedavi tamamlandıktan sonra yapıldı. Bu sırada hastaların sosyal ve demografik verileri, finansal durumları, tıbbi öyküsü, eşlik eden hastalıkları, kullanılan tedavi şekli, vital bulguları, kemik mineral dansitometrisi (KMD), vaginal ultrasonografi ile endometriyum kalınlığı ölçümü, kan yağlarının ve karaciğer fonksiyon testlerinin biyokimyasal analiz sonuçları kaydedildi.

Takibin başlamasından 6-12 ay sonrasında rutin poliklinik kontrolünde çalışma hastalarına ikinci anket uygulaması yapıldı. Bu kontrol fizik muayene sonrasında hastaların araya giren hastalıklarının olup olmadığı, yapıldı ise KMD ve yine yapıldı ise endometriyum kalınlığı ölçümü ile biyokimyasal analiz sonuçları sorgulanarak elde edilen veriler kaydedildi.

Çalışmada son anket uygulaması tedavi sonrasında 18-24 aylık dönem içerisindeki son poliklinik kontrollerinden elde edildi. Bu anket uygulaması sırasında da hastanın rutin fizik muayenesi yapıldıktan sonra araya giren hastalıklarının olup olmadığı, yapıldı ise KMD ve yine yapıldı ise endometriyum kalınlığı ölçümü ile biyokimyasal analiz sonuçları değerlendirildi.

Anketlerin Değerlendirilmesi

Çalışmadaki hastalardan elde edilen her bir anket için FACT-G ve endokrin alt skalası soruları standart değerlendirmelerine uygun olarak tek tek değerlendirildi.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences version 15) kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımların sıklığı ve tüm skorların ortalamalarının hesaplanmasında; 'Independent sample t test', 'Student's t test' veya 'Kruskal Wallis one-way analysis of variance (ANOVA)' testleri hastaların sosyodemografik değişkenlerini, klinik değişkenlerini ve yaşam kalitesi verilerini karşılaştırmak amacı ile kullanıldı. 'Friedman Testi' ve 'Wilcoxon Signed Ranks' non-parametrik testleri, 19 olguluk hormonal tedavi uygulanmayan kontrol grubunun değerlendirmelerinde kullanıldı. Analizlerde p değerinin $\leq 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların genel özelliklerine ilişkin bulgular

Çalışmaya 2007 yılından itibaren tüm kontrol anketlerini tamamlamış, çalışmaya uygunluk kriterlerini taşımakta olan 122 meme kanseri tanılı hasta dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların klinik özelliklerini içeren bulgular da Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olgu özellikleri ile bazal yaşam kalitesi anketleri arasındaki ilişki

Olguların genel özellikleri ile bazal (hormonal tedavi öncesi) anket verilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi; bize bağımsız değişkenlerimiz ile hastalarımızın ilk anket uygulandığı dönemdeki yaşam kalitesinin ilişkisini göstermektedir. Yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Ancak istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşmamış olmakla beraber; endokrin alt skala ve FACT-ES boyut skorlarında 60 yaş üzeri grupta

Tablo 1. Olguların sosyo-demografik verileri.

	Sayı	%
Tanı yaşı		
<45	26	21,3
45-59	63	51,6
≥60	33	27,0
Ortalama: 51,5±10,37		
Vücut kitle indeksi		
≤30	42	48,3
>29	45	51,7
Ortalama: 31,5±7,16		
Medeni durum		
Evli	97	79,5
Evil değil	25	20,5
Gebelik sayısı		
≥3	45	36,9
<3	72	59,0
Meslek		
Çalışan	36	29,5
Çalışmayan	86	70,5
Eğitim düzeyi		
≤ilkokul	78	63,9
≥ortaokul	44	36,1
Ekonomik düzey		
≤1000TL	56	45,9
>1000TL	66	54,1
Yaşadığı yer		
Köylü	34	27,9
Kentli	88	72,1

daha yüksek yaşam kalitesi skorları varken; diğer boyut skorlarında daha düşük skorlar olduğu izlenmektedir. Hastaların vücut kitle indeksleri, obezite sınırı olan 30 değeri kullanılarak değerlendirilmiştir. Sosyal iyilik skorunda iyileşme ile vücut kitle indeksinin >30 olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p=0.028). Eşlik eden (ko-morbid) hastalığı olmayan ve en az bir tane ko-morbid hastalığa sahip olanlar şeklinde gruplandırılarak yapılan değerlendirmede; herhangi bir ko-morbid hastalığı olmayan grubun fonksiyonel iyilik skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede yüksek olduğu görülmüştür (p=0.018). Psikolojik hastalık nedeni ile ilaç kullanan hastalar ile kullanmayanların bazal yaşam kalitesi skorlarına bakıldığında; genel yaşam kalitesi ile ilgili verilerde benzerlik olduğu görülmekte iken; endokrin şikayetlere ilişkin sorularda, psikolojik hastalığa sahip olanların daha kötü bazal yaşam kalitesi verilerine sahip oldukları görüldü (p=0.05). Herhangi bir işte çalışmayan grubun sosyal iyilik skorları, çalışan gruptaki

Tablo 2. Olguların klinik özellikleri.

	Sayı	%
Hormonal tedavi öyküsü		
Var	13	10,7
Yok	109	89,3
Menopoz durumu		
Premenopozal	56	45,9
Postmenopozal	66	54,1
TAH + BSO öyküsü		
Var	15	12,3
Yok	107	87,7
Ko-morbid hastalık		
Var	58	47,5
Yok	64	52,5
Hemoglobin düzeyi		
<12	49	59,8
≥12	73	40,2
Ortalama: 12,1±1,26		
Psikolojik hastalık		
Var	28	23,0
Yok	94	77,0
Operasyon tipi		
Parsiyelmastektomi	78	63,9
Total mastektomi	44	36,1
Hormon reseptör düzeyi		
Pozitif	102	83,6
Negatif	20	16,4
Aksiller girişim		
Var	80	65,6
Yok	42	34,4
Evre grubu		
Erken evre	95	77,9
Lokal ileri evre	27	22,1
Kemoterapi		
Almış	84	68,9
Almamış	38	31,1
Hormonal tedavi durumu		
Yok	19	15,6
Tamoksifen	34	27,9
Tamoksifen + LHRHanalogu	16	13,1
Letrozol	35	28,7
Anastrozol	18	14,8

kadınlardan daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur. İlkokul ve üzeri eğitim almış kadınların FACT-G yaşam kalitesi skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Fonksiyonel iyilik boyut skorları, aylık geliri 1000 TL üzerinde olan grupta daha yüksektir. Uygulanan cerrahi tipi de yaşam kalitesini etkilemiş, meme koruyucu cerrahi uygulanan grubun yaşam kalitesi daha iyi bulunmuştur ($p=0.05$). Hastalar erken evre ve lokal ileri evre şeklinde gruplandırılmıştır. FACT boyutlarının incelemesinde; fonksiyonel iyilik boyutunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde lokal ileri evreli hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0.024$). Medeni durum, gebelik sayısı, köy veya kentte yaşama, hemoglobin seviyesi, uygulanan aksiller girişim şekli, kemoterapi almış olmak, herhangi bir tıbbi nedenle hormon tedavisi öyküsüne sahip olmanın bazal yaşam kalitesine etkisi gösterilememiştir.

Yaşam kalitesi anket sonuçlarının takip süreçlerinde değişimine ilişkin bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip sürecinde yaşam kalitesi boyutlarındaki değişiklikleri değerlendirmeden önce; hormonal tedavi uygulanmayan ve uygulanan hastalar sonuçları etkileyebilecek olan genel özellikleri (bağımsız değişkenler) açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda iki grubun farklılık göstermediği görüldü. Hormonal tedavi alan hastaların, takip yaşam kalitesi skorlarının karşılaştırmasında tüm skorlarda istatistiksel anlamlı değişikliklerin olduğu Tablo 3'de gösterilmiştir. Hormonal tedavi alan hastaların 1. kontrollerinde endokrin alt skala skorlarında belirgin bir düşüklük olduğu görülmüştür. Bu düşüklük 2. kontrolde yükselmiş ancak bazal değerlendirmedeki skorlara ulaşmamıştır. Fonksiyonel ve fiziksel iyilik boyutuna ait skorların ise; takip sürecinde giderek yükselmekte olduğu dikkati çekmiştir. Değişikliklerin tümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.000$ hepsi için). Herhangi bir hormon tedavisi almayan grubun takip sürecindeki yaşam kalitelerinin değerlendirmelerinde sosyal iyilik skorlarında ve endokrin alt skala ile ilişkili skorlarda değişiklik olduğu görülmüştür. Bu boyutlara ait skorlarda takiple düşme izlenmiştir.

Hormonal tedavi şekillerine göre yaşam kalitesi ölçeklerinin takip sürecinde değişimine ilişkin bulgular

Hormonal tedavi uygulanmış hasta grubu kendi içerisinde, hormonal tedavinin şekline göre; tamoksifen grubu hormonal tedavi alan ve aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alan şeklinde ikiye ayrıldı. Bu iki grubun yaşam kalitesi anket sonuçlarının takip sürecinde farklılık gösterip göstermediğine ilişkin analizleri değerlendirildi. Adjuvan tamoksifen tedavisi uygulanmış hastaların yaşam kalitesi skorlarının takip sürecinde değişimi Tablo 4'de gösterilmiştir. Tüm yaşam kalitesi boyut ve skorlarında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p=0.000$). Hastaların tamoksifen başlanması sonrasındaki 1. kontrol anketlerinde, fonksiyonel boyut hariç olmak üzere genel olarak düşük yaşam kalitesi skorları olduğu izlenmiştir. Ancak bu düşük skorlar, 2. kontrol anketlerinde yükselme göstermekte olup; sadece duygusal iyilik boyutunun skorlarında düşme trendi devam etmiştir. Adjuvan aromataz inhibitörü uygulanan hasta grubunun yaşam kalitesi skorlarının takip sürecinde değişimine ilişkin sonuçlar Tablo 5'de verilmiştir. Fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik boyutlarının skorlarında, 1. kontrol anket sonuçlarına göre düşme izlenmiş olup; bu düşük skorların 2. kontrol anketlerinde yükselmeye başladığı görülmüştür. Fonksiyonel iyilik boyutunda ise genel olarak takip sürecinde artma izlenmiştir. Buna benzer olarak; FACT-G genel yaşam kalitesi skorları takip ile

Tablo 3. Hormonal tedavi uygulanan grubun ölçek boyutlarının takip sürecinde değişimi.

FACT Boyutları	Ortalama $\pm$ Standart Sapma			p [†]
	Bazal n: 122*	1. Kontrol n: 103	2. Kontrol n: 103	
Fiziksel İyilik (PWB)	21,34 $\pm$ 5,6	21,39 $\pm$ 6,09	22,15 $\pm$ 4,88	0,000
Sosyal İyilik (SWB)	14,21 $\pm$ 5,7	12,36 $\pm$ 5,56	12,86 $\pm$ 5,33	0,000
Duygusal İyilik (EWB)	19,75 $\pm$ 5,1	19,18 $\pm$ 5,09	18,97 $\pm$ 4,10	0,000
Fonksiyonel İyilik (FWB)	16,68 $\pm$ 5,4	17,53 $\pm$ 5,36	18,10 $\pm$ 4,84	0,000
FACT-G Skoru	71,9 $\pm$ 13,5	70,11 $\pm$ 12,4	72,34 $\pm$ 11,3	0,000
Endokrin Alt Skala (ES)	56,45 $\pm$ 11,3	23,64 $\pm$ 12,3	54,21 $\pm$ 11,1	0,000
FACT-ES	128,1 $\pm$ 21,4	93,67 $\pm$ 12,4	126,30 $\pm$ 18,7	0,000

[†]Tekrarlayan gruplarda Varyans analizi

*Hormonal tedavi almamış olan hastalar dahil

**FACT-G Skoru = PWB + SWB + EWB + FWB

***FACT-ES Skoru = PWB + SWB + EWB + FWB + ES

Tablo 4. Adjuvan tamoksifen uygulanan hasta grubunun yaşam kalitesi skorlarının takip sürecinde değişimi.

FACT Boyutları	Ortalama $\pm$ Standart Sapma			p [†]
	Bazal n: 50*	1. Kontrol n: 50	2. Kontrol n: 50	
Fiziksel İyilik (PWB)	21,83 $\pm$ 4,9	21,40 $\pm$ 6,0	22,77 $\pm$ 4,0	0,000
Sosyal İyilik (SWB)	14,43 $\pm$ 5,5	12,03 $\pm$ 5,5	12,46 $\pm$ 5,2	0,000
Duygusal İyilik (EWB)	20,22 $\pm$ 5,4	19,55 $\pm$ 4,8	18,82 $\pm$ 4,3	0,000
Fonksiyonel İyilik (FWB)	17,80 $\pm$ 4,7	17,80 $\pm$ 4,7	18,67 $\pm$ 4,0	0,000
FACT-G** Skoru	74,30 $\pm$ 13,0	70,35 $\pm$ 9,7	72,74 $\pm$ 9,8	0,000
Endokrin Alt Skala (ES)	54,72 $\pm$ 10,3	27,88 $\pm$ 12,1	50,92 $\pm$ 10,6	0,000
FACT-ES***	128,6 $\pm$ 20,1	98,03 $\pm$ 12,0	123,66 $\pm$ 16,6	0,000

[†]Tekrarlayan gruplarda Varyans analizi,

*Sadece tamoksifen tedavisi alan grup dahil edilmiştir.

**FACT-G Skoru = PWB + SWB + EWB + FWB

***FACT-ES Skoru = PWB + SWB + EWB + FWB + ES

Tablo 5. Adjuvan aromataz inhibitörü uygulanan hasta grubunun yaşam kalitesi skorlarının takip sürecinde değişimi.

FACT Boyutları	Ortalama $\pm$ Standart Sapma			p [†]
	Bazal n: 53*	1. Kontrol n: 53	2. Kontrol n: 53	
Fiziksel İyilik (PWB)	20,52 $\pm$ 6,1	21,37 $\pm$ 6,2	21,57 $\pm$ 5,5	0,000
Sosyal İyilik (SWB)	13,81 $\pm$ 5,5	12,67 $\pm$ 5,6	13,24 $\pm$ 5,4	0,000
Duygusal İyilik (EWB)	19,45 $\pm$ 5,0	18,82 $\pm$ 5,3	19,11 $\pm$ 3,8	0,000
Fonksiyonel İyilik (FWB)	15,94 $\pm$ 6,2	17,28 $\pm$ 5,8	17,56 $\pm$ 5,4	0,000
FACT-G** Skoru	69,35 $\pm$ 14,1	69,88 $\pm$ 14,6	71,97 $\pm$ 12,7	0,000
Endokrin Alt Skala (ES)	57,08 $\pm$ 11,7	19,95 $\pm$ 11,3	57,37 $\pm$ 10,7	0,000
FACT-ES***	126,2 $\pm$ 23,2	89,58 $\pm$ 11,8	128,88 $\pm$ 20,4	0,000

[†]Tekrarlayan gruplarda Varyans analizi,

*Sadece aromataz inhibitörü tedavisi alan grup dahil edilmiştir.

**FACT-G Skoru = PWB + SWB + EWB + FWB

***FACT-ES Skoru = PWB + SWB + EWB + FWB + ES

yükselmiştir. Ancak endokrin alt skala ve buna bağılı olarak da FACT-ES skorlarının 1. kontrol sonuçlarına bakıldığında %50'ye yakın bir düşme varlığı görülmüş, bu skorlarda düşmenin 2. kontrol anketlerinde düzeldiğı izlenmiştir. Tüm bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. En belirgin yaşam kalitesi skorlarında azalma endokrin alt skala boyutlarında izlenmiştir ($p=0.000$).

Tartışma ve Sonuçlar

Yaşam kalitesi; 'yaşamın subjektif bir bütün olarak değerlendirilmesi' ya da 'hastaların olası veya ideal olarak algıladıklarına oranla o anki fonksiyon düzeylerini değerlendirmeleri ve bundan memnun olup olmadıklarını ifade eden bir yaklaşım' olarak tanımlanabilir. Meme kanserli olgularda erken tanı ve tedavilere bağılı olarak yaşam süresi uzamakta buna bağılı olarak yaşam kalitesi kavramı önem kazanmaktadır.

Yaşam kalitesi skorlarını etkilemesi beklenen faktörlerden biri hastanın yaşıdır. Direkt olarak yaşı yaşam kalitesine etkisini araştıran çalışma literatürde bulunmamaktadır. Fentiman ve arkadaşları (6), EORTC 10850 randomize çalışmasına katılan 70 yaş ve üzeri meme kanserli hastanın yaşam kalitesi verilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya katılan hastalara 9 farklı boyutu değerlendiren 36 soruluk bir anket uygulanmıştır. Yaşam kalitesi alt grup analizine katılan hastalar arasında sağ kalım farkı olmadığı, ayrıca yaşam kalitesi açısından çalışmanın temelini oluşturan meme koruyucu yaklaşım ($n=71$) ve total mastektomi ($n=65$) kolları arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Crivellari ve arkadaşlarının (7) kemoterapinin yaşam kalitesine olan etkisinin araştırıldığı International Breast Cancer Study Group Trial VII'den elde edilen veriler, yaşı yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için yeniden analiz edilip yayınlanmıştır. Bu çalışmanın alt grup analizinin değerlendirmesinde; daha yaşlı grupta kemoterapinin yan etkilerinin daha belirgin gözlemlendiğı, ancak yaşam kalitesi ile ilgili fiziksel iyilik ve duygudurumunun genel boyut skorları arasında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Araştırmacılar, çalışmanın alt grup analizinin yorumunu; yaşlı hasta grubunun şikayetlerini daha az ifade etmeye eğilimli olmaları şeklinde yapmışlardır. Araştırmamıza katılan 122 hastanın yaşa bağılı bazal yaşam kalitesi boyut skorları arasındaki değerlendirmede; literatür ile uyumlu olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmakla beraber endokrin alt skala ve FACT-ES boyut skorlarında 60 yaş üzeri grupta daha yüksek yaşam kalitesi skorları varken; diğer boyutlarda daha düşük skorlar olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki ileri yaş grubu hastaların endokrin alt skala ve bununla ilişkili olarak FACT-ES boyut skorlarındaki yükseklik, bu skala sorularının hormonal tedavinin yan etkilerinden olan menopozal şikayetleri sorgular nitelikte olması ve beklenen bir şekilde menopoza henüz girmekte olanlarda yaşam kalitesinin belirgin oranda etkilendiğı yönünde yorumlanmıştır.

Finlandiya'daki meme kanserli kadınlarda adjuvan tedavinin tamamlanmasından sonraki yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için Penttinen ve arkadaşları (8) 537 meme kanseri tanısı almış ve adjuvan tedavisini tamamlamış hastalara EORTC QLQ-C30, FACIT-F, Beck'in 13 maddelik depresyon skalasının ve WHQ (vazomotor semptomlar için) anket sorularını yöneltmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,6'sına mastektomi operasyonu, %25'ine sentinel lenf nodu biopsisi uygulanmış olup; hastaların % 91,7'sini erken evre meme kanserli hastalar oluşturmaktadır. Hastaların %91,9'una kemoterapi, %78,4'üne radyoterapi ve %82,9'una hormonal tedavi ve-

rilmıştır. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde EORTC QLQ-C30'un yaşam kalitesi boyut skorları ile hastaların sosyodemografik verilerinden; vücut kitle indeksi, ko-morbid hastalığının olup olmaması, bir akrabası ile yaşaması ve tanısı hasta tarafından bildirilen psikolojik hastalığının olması etkilemektedir. Bu faktörlerin korelasyonları incelendiğinde; vücut kitle indeksinin artması ($p<0.001$), ko-morbid hastalığa sahip olmak ($p<0.001$), hasta tarafından bildirilen tanı almış depresyonun olması ($p<0.001$) yaşam kalitesinde bozulmaya neden olurken; bir akraba ile birlikte yaşamanın ($p=0.045$) yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da en az bir tane eşlik eden hastalığa sahip olmak ve tanı almış psikolojik hastalığa sahip olmanın yaşam kalitesinde bozulmaya neden olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamıza katılan hastalarda vücut kitle indeksi >30 olanlarda literatürden farklı olarak sosyal iyilik boyut skorlarında iyileşme olduğu saptanmıştır.

Dorval ve arkadaşları (9), 1998 yılında ortalama 8,8 yıllık postoperatif takip sonrasında sağ kalan 124 meme kanserli hastada cerrahi tipinin yaşam kalitesine etkisini araştırmışlardır. Araştırmaya dahil edilen 47 parsiyel mastektomili, 77 total mastektomili olguya, psikiyatrik strese odaklanılmış bir anket olan Psychiatric Symptom Index soruları uygulanmıştır. Uygulan cerrahi tipi ile yaşam kalitesi skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Janni ve arkadaşları (10) EORTC QLQ-C30 anketini; 76 hastaya, meme koruyucu yaklaşım ve total mastektominin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için cerrahi sonrası ortalama 46 ayda uygulamışlardır. Uygulanan cerrahiye sorgulamak amacı ile hastalara EORTC QLQ-C30 sorularına ek olarak 7 soru daha yöneltilmiştir. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde; EORTC QLQ-C30 anketinin boyut skorları açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak ek olarak yönlendirilen sorularda; mastektominin daha kötü kozmetik sonuçlandığı ($p<0.0001$), duygusal olarak daha büyük strese neden olduğu ($p<0.0001$) ve görünümünde temel bir değişikliğe neden olduğu ($p<0.0001$) saptanmıştır. Çalışmaya katılan kadınlardan mastektomi olanlar, eğer operasyonun sonucunu biliyor olsalardı; farklı bir tercih yapabileceklerini belirtmişlerdir ($p=0.025$). Aksillaya yaklaşım konusunda ilk randomize kontrollü çalışma Veronesi ve arkadaşları (11) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada her iki tedavi kolunda 100'er hasta bulunmaktadır. Hastalara cerrahi sonrası 6. ve 24. aylarda, ağrı yoğunluğu, parestezinin var olup olmadığı, omuz hareketlerinin genişliği ve aksiller skarın görünümü sorgulanmıştır. İstatistiksel test sonuçları ile gösterilemeye de hasta bazında değerlendirildiğinde; yalnız sentinel nod biyopsisi uygulanan grupta daha yüksek skorlar mevcuttur. Literatürdeki meme kanserli hastalara uygulanan cerrahi tipinin yaşam kalitesine etkisini gözden geçiren çalışmanın yazarları, randomize kontrollü çalışmaların sayısının yetersiz olması, değerlendirmek için kullanılan ölçek tiplerinin çeşitlilik göstermesi nedeni ile cerrahinin etkisine yönelik daha standart, güncel çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadırlar (12). Bizim çalışmamızda uygulanan cerrahi tipi ile sadece FACT-G fiziksel boyut skorlarında parsiyel cerrahi uygulanmış olanlarda istatistiksel anlamlı seviyede yükseklik olduğu saptanmıştır ($p=0.051$). Buna ek olarak; ölçeğin tüm boyut skorları, parsiyel cerrahi uygulanan grupta, total mastektomi uygulanan gruba göre daha yüksektir.

Hormonoterapinin yaşam kalitesi ile ilişkisinin araştırıldığı ATAC çalışmasının alt grup analizinde anastrozol ile tamoksifenin yaşam kalitesine olan etkisi karşılaştırılmıştır (13, 14). Bu değerlendirmede

FACT-B+ES yaşam kalitesi ölçeğı kullanılmıştır. Çalışmadaki hastaların 357'sine anastrozol hormonal tedavisi, 371'ine tamoksifen hormonal tedavisi uygulanmış olup; yapılan değerlendirmede, hem anastrozol hem de tamoksifenin bazal yaşam kalitesi verilerinde iyileşme sağladığı görülmüştür. Farklı yan etki profillerine karşın iki grup arasında yaşam kalitesi boyutları açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Endokrin semptom skorları, her iki grup için 3 aylık kullanım sonrasında bozulmakla beraber daha sonrasında bazal anketteki seviyelere ulaşmamış ancak yükselme gözlenmiştir. Seksüel verilerin değerlendirilmesinde; aromataz inhibitörü grubunda istatistiksel olarak anlamlı seviyede kötü vaginal kuruluk/disparenü ($p=0,02$) ve libido kaybı ($p=0,001$) görülmüştür. Eksemestan'ın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği IES (Intergroup Exemestane Study) çalışmasında FACT-B kullanılarak yaşam kalitesi değerlendirilmesi yapılmıştır (15). Çalışmaya dahil edilen 582 hastanın 289'u 2-3 yıl tamoksifen tedavisi sonrasında eksemestan, 293'ü yalnızca tamoksifen hormonal tedavisi kollarına randomize edilmiştir. Tamoksifen ve eksemestan uygulamasından önce ve 24 ay sonrasında aynı anket uygulaması tekrarlanmıştır. İki anket ile iki ilaç arasında yaşam kalitesine etki farklılığı değerlendirilmeye çalışılmıştır. Yirmidört aylık hormonal tedavi sürecinde ne tamoksifen kolunda ne de eksemestan kolunda bazal yaşam kalitesi skorları ile 24 ay sonraki yaşam kalitesi skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın; ortalama endokrin alt skala skorlarının her iki hormonal tedavi kolunda da zamanla iyileşme gösterdiği görülmüştür. Seksüel şikayetler açısından yapılan değerlendirmede ise iki hormonal tedavi kolu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Postmenopozal kadınlarda 5 yıl tamoksifen sonrasında letrozol tedavisinin randomize plasebo kontrollü değerlendirilmesi olan MA.17 çalışması, letrozol hormonal tedavisi alan hastalardaki ($n=1813$) yaşam kalitesi verilerini, plasebo grubu ($n=1799$) ile karşılaştırmaktadır (16). Yaşam kalitesini değerlendirme ölçeğı olarak SF-36 (the Short Form 36-Item Health Survey) ve MENQOL (the Menopause Specific Quality of Life) kullanılmıştır. Bir veya 2 yıllık tedavi sürecinde plasebo ile kıyaslandığında letrozol grubunda, fiziksel fonksiyon, bedensel ağrı, dayanma gücü ve seksüel fonksiyon boyutlarında ufak fakat istatistiksel olarak anlamlı kötüleşme görülmüştür. Ancak genel yaşam kalitesi skorları açısından, iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hormonal tedavi uygulanan 103 hastanın yaşam kalitesi skorlarının hormonal tedaviye başlanmadan (bazal) yapılan değerlendirmeleri ile 1. kontrol ve 2. kontrol değerlendirmeleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmektedir ($p=0,000$). Ölçek boyutlarının ayrı ayrı değişimlerine bakıldığında; fiziksel iyilik ve fonksiyonel iyilik boyut skorlarının takip anketlerinde zamanla artış görülmüş; sosyal iyilik, duygusal iyilik, FACT-G, endokrin alt skala ve FACT-ES boyut skorların 1. kontrol anketlerinde belirgin düşüklük gözlenmekle birlikte; bu düşüklüğün 2. kontrol anketlerinde düzelmekte olduğu saptanmıştır. Hormonal tedavi uygulanan hastalardaki 1. kontrol değerlendirmelerinde düşüklüğün 2. kontrolde düzelmesi, hastaların hormonal tedavi ajanının yan etkilerine alışmaları, kontrole geldiklerinde doktor ile görüşmelerinde beklenen belirtiler olduğunu öğrenmeleri ve şikayetlerine yönelik semptomatik tedavi almalarına bağlanabilir. Sonuçlar literatürdeki bulgular ile uyumlu olup; son kontroldaki değerlerin bazal değerlendirme seviyesine yükselmemiş olması ATAC çalışmasının alt grup analizinde de belirtilmektedir. Çalışmamızdaki kontrol grubunu oluşturan 19 hormonal tedavi almayan hastanın

yaşam kalitesi değerlendirmelerine bakıldığında; bu grupta da sosyal iyilik boyutu yanı sıra endokrin alt skalasında (buna bağlı olarak FACT-ES) takip süresinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Sosyal iyilik boyutundaki skorların 1. kontrol anketinde belirgin düşüklüğü bu istatistiksel anlamlılığa neden olmaktadır ($p=0,029$). Bu da meme kanseri tanısının, hastaların sosyal yaşamını hormonal tedaviden bağımsız olarak belirgin etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Endokrin şikayetlere bağlı olarak yaşam kalitesi alt skala ölçek boyutlarındaki düşüklük ise bu gruptaki hastaların tümünün meme kanseri kemoterapisi almaları ve buna bağlı olarak menopozal şikayetlerinin olmasına bağlanmıştır. Daha ileri takipte bu şikayetlerin giderek azalması sonrası 2. kontrol anketlerinde gördüğümüz gibi düzelmeye devam etmesi ve bazal seviyelere yükselmesi beklenmektedir. Tüm bu veriler Cella ve arkadaşlarının (17) hormonal tedavi almayan koldaki hastaların yapılan değerlendirmesi ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızdaki hormonal tedavi kollarının; tamoksifen grubu ile aromataz inhibitörü grubunun birbirleri ile yapılan karşılaştırmasında; hastaların hormonal tedavinin başlaması sonrasında 1. kontrollerinde istatistiksel anlamlı değişikliklerin endokrin alt skala ile FACT-ES boyutunda olduğu görülmüştür ($p=0,0001$). Tamoksifen grubu hormonal tedavi alan kadınlarda yaşam kalitesi endokrin alt skala ile FACT-ES skorları, aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alanlardan daha yüksektir. Ancak bu yüksek skorlar 2. kontrol anketlerinde değişiklik göstermektedir. Endokrin alt skala boyutunun skorlarında tamoksifen grubunda azalma izlenirken aromataz inhibitörü kullanan kadınların endokrin alt skala skorları yükselmektedir ($p=0,003$). Tamoksifen grubu hormonal tedavi kullanımı ile endokrin sisteme bağlı şikayetlerin giderek belirginleşmekte olduğu düşünülmüştür. Aromataz inhibitörü grubu hormonal tedavi alan kadınların zaten postmenopozal durumda olmaları nedeni ile endokrin şikayetlerin yaşam kalitesine etkisi daha az olmaktadır.

Çalışmamız, hem meme kanseri tanı ve tedavisinin hem de uzun yıllar kullanılmak durumunda olan hormonal tedavinin yaşam kalitesine etkisini gerçekçi verilerle göstermesi bakımından önemlidir. Meme kanseri tanısı, uygulanan tedaviden bağımsız olarak, tek başına, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu göz önüne alındığında; hastalara tanı sonrası ve/veya tedavi öncesinde psikolojik destek sağlanması önemlidir. Uygulanan tedavinin şekli ve hastanın sosyodemografik verileri yaşam kalitesine etki eden önemli faktörler arasında sayılmaktadır. Uygulanan hormonal tedavilerin yaşam kalitesine etkileri açısından birbirleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Her bir hormonal tedavi, farklı yaşam kalitesi alt boyutuna, farklı şekilde etkili olarak bulunmuştur. Bunların bilinmesi; hastanın hormonal tedavi kullandığı dönemde ortaya çıkabilecek uyum problemlerini aşmak ve hastalara bu konuda iç görü kazandırmak açısından değerlidir. Hastaların, hastalığa ve tedavilerine uyumları açısından iletişim ve psikososyal destek gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Meme kanseri gibi uzun yaşam beklentisi olan olgularda yaşam kalitesinin hastalığın prognozuna, hastanın tedaviye uyumu ve inancına etkisinin değerlendirilmesi amacı ile daha geniş örneklem grubuna sahip, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sonucunda daha ayrıntılı ve net bilgiler elde edilmesi mümkün olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2007-2008. Atlanta: American Cancer Society 2008; 2-8.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2011; 61:133-134. (PMID: 20610543) [\[CrossRef\]](#)
3. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ, Lauzier S, Th  berge V. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009). J Natl Cancer Inst 2011; 103: 178-231. (PMID: 21217081) [\[CrossRef\]](#)
4. Sloan JA, Cella D, Frost M, Guyatt GH, Sprangers M, Symonds T, et al. Assessing clinical significance in measuring oncology patient quality of life: introduction to the symposium, content overview, and definition of terms. Mayo Clin Proc 2002; 77: 367-70. (PMID: 11936934) [\[CrossRef\]](#)
5. van der Steeg AF, De Vries J, Roukema JA. Quality of life and health status in breast carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2004; 30: 1051-7. (PMID: 15522550) [\[CrossRef\]](#)
6. de Haes JC, Curran D, Aaronson NK, Fentiman IS. Quality of life in breast cancer patients aged over 70 years, participating in the EORTC 10850 randomised clinical trial. Eur J Cancer 2003; 39: 945-51. (PMID: 12706363) [\[CrossRef\]](#)
7. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudens-tam CM, Th  rlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. J Clin Oncol 2000; 18: 1412-22. (PMID: 10735888)
8. Penttinen HM, Saarto T, Kellokumpu-Lehtinen P, Blomqvist C, Huovinen R, Kautiainen H, et al. Quality of life and physical performance and activity of breast cancer patients after adjuvant treatments. Psychooncology 2011; 20: 1211-20. (PMID: 20878646) [\[CrossRef\]](#)
9. Dorval M, Maunsell E, Desch  nes L, Brisson J. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. Cancer. 1998; 83: 2130-8. (PMID: 9827717) [\[CrossRef\]](#)
10. Janni W, Rjosk D, Dimpfl TH, Haertl K, Strobl B, Hepp F, et al. Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III breast cancer-long-term follow-up of a matched-pair analysis. Ann Surg Oncol. 2001; 8: 542-8. (PMID: 11456055) [\[CrossRef\]](#)
11. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 546-53. (PMID: 12904519) [\[CrossRef\]](#)
12. Ohsumi S, Shimozuma K, Kuroi K, Ono M, Imai H. Quality of life of breast cancer patients and types of surgery for breast cancer--current status and unresolved issues. Breast Cancer 2007; 14: 66-73. (PMID: 17244998) [\[CrossRef\]](#)
13. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. J Clin Oncol 2004; 22: 4261-71. (PMID: 15514369) [\[CrossRef\]](#)
14. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A, et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 100: 273-84. (PMID: 16944295) [\[CrossRef\]](#)
15. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 910-7. (PMID: 16484701) [\[CrossRef\]](#)
16. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, Liu Set al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. J Clin Oncol. 2005; 23: 6931-40. (PMID: 16157934) [\[CrossRef\]](#)
17. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. Breast Cancer Res Treat. 1999; 55: 189-99. (PMID: 10481946) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Fatma Sert
Phone : +90 (505) 794 75 36
E-Mail : gracilis81@yahoo.com

A PRELIMINARY STUDY: COMPARATIVE PROTEOMIC PROFILING OF BREAST CANCER TISSUE AND METASTATIC AXILLARY LYMPH NODE

BİR ÖN ÇALIŞMA: MEME KANSERİ DOKUSUNUN VE AKSİLLER METASTATİK LENF NODUNUN PROTEOMİK PROFİLLENMESİ

Gürler Akpınar¹, Turgay Şimşek³, Murat Kasap^{1,2}, Nuh Zafer Cantürk^{1,3}

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Birimi (KABİ), Proteomiks Laboratuvarı, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Breast cancer remains one of the most common malignancies affecting women. In breast cancer, axillary lymph node (ALN) involvement is a useful clinical parameter for decision-making. Although ALN dissection is associated with upper extremity lymphoedema and other morbidities, the presence of ALN metastasis is the most important prognostic factor predicting breast cancer patient survival. The prediction of ALN metastasis by evaluating expression of tumor-related proteins of primary breast cancer is potentially a promising approach because the primary tumor is readily assessed.

Materials and Methods: Proteomic analysis has become an effective tool in breast cancer research. In this preliminary study, we aimed to examine the changes in protein expression patterns between the primary tumor and its axillary lymph node (ALN) metastasis of breast cancer. A robust and highly reliable proteomics approach that is based on two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis (2D-PAGE) and spot image analysis was used.

Results: In the light of our image analysis, we hypothesized that proteomics could predict ALN metastasis by pinpointing the alterations in protein profiles of primary breast cancer and axillary lymph node tissues. Results obtained from analysis of 2DE images revealed the presence of 24 conserved protein spots between primary breast cancer and its axillary lymph node tissue.

Conclusion: These candidate proteins may provide clues to the molecular mechanism of cancer spread into the lymphatic tissue and may allow early detection of this devastating disease.

Key words: Breast cancer, axillary, lymph node, 2D-PAGE, proteomics

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitelerden biri olmaya devam etmektedir. Aksiller lenf nodu (ALN) tutulumu meme kanserinde tedavi yöntemlerine karar verme aşamasında kullanışlı bir klinik parametredir. ALN diseksiyonu üst ekstremitelerde lenf ödem ve diğer morbiditelere neden olabileceği ALN'da metastaz olması meme kanseri hastalarında sağ kalımı öngörmede en önemli prognostik faktördür. Primer meme kanserinin tümör ile ilişkili proteinlerin ekspresyonunun değerlendirilmesi ile ALN'da metastaz öngörülmesi açısından primer tümör ile ilgili bilgimiz olduğu için potansiyel olarak yararlı bir yaklaşımdır.

Yöntem ve Gereçler: Proteomik analiz meme kanseri araştırmalarında kullanılan bir araçtır. Bu ön çalışmada biz primer tümör ve meme kanserinin ALN'na metastazı arasında protein ekspresyon içeriğindeki değişiklikleri araştırmak istedik. Bu amaçla iyi ve oldukça güvenilir bir proteomik yöntemi olan iki boyutlu poliakrilamid jel elektroforez (2D-PAGE) ve spot görüntüleme analizi kullanıldı.

Bulgular: Bizim görüntüleme analizlerimizin ışığı altında proteomik primer meme kanseri ve ALN dokusunda protein profilini tanımlamak suretiyle ALN metastazının öngörülebileceğini hipotezledik. 2DE analizinden elde edilen sonuçlar, primer meme kanseri ve ALN dokusu arasında 24 protein spotunun varlığını gösterdi.

Sonuç: Bu aday proteinler lenfatik dokuya kanser yayılımının arkasındaki gerekçeleri ortaya koyabilir ve bu hayatı tehdit eden hastalığın erken tanısına yardımcı olabilir.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, aksiller, lenf nodları, 2D-PAGE, proteomiks

Meme kanseri halen ülkemizde ve dünyada, kadınlar da en fazla ölüme sebebiyet veren kanser tipleri arasında birinciliğini korumaktadır (1). Hastalığın ilerleyişi göz önüne alındığında, meme kanserinin diğer organ ve dokulara metastazı öncelikli olarak lenfatik sistem aracılığı ile olmaktadır (2). Yakın lenf nodlarına metastazın ardından karaciğer, akciğer ve kemikler gibi uzak organ tutulumları sıklıkla görülmektedir (3, 4). Hastalığın ilerleyişini belirleyen pek çok değişken olmasına rağmen, lenf nodu metastazı tek başına evreleme ve prognozu belirlemede en önemli faktör olduğu kadar uygulanacak tedavinin seçiminde de ilk bakılan kriterdir (5, 6).

Metastatik meme kanserlerinde aksiller lenf nodu (ALN) metastazı görülen hastaların görülmeyenlere oranla çok daha kötü prognoza sahip oldukları ve ALN tutulumunun klinik kararları etkileyen en önemli prognostik parametre olarak hala geçerliliğini koruduğu görülmektedir (7). ALN negatif hastaların ALN'si pozitif olanlara göre daha iyi prognozu olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (8, 9). Çalışmalar metastatik lenf nodu sayısının adjuvan tedavi kararını etkileyen önemli bir parametre olduğunu göstermektedir (7, 10). Bütün bu verilere rağmen ALN negatif olup yaygın metastaz ile seyreden ya da aksi durumda 10 yıllık sağ kalım analizlerinde hastalıksız seyreden hastaların olması bu işlemin öneminin sorgulanmasına neden olmuştur (11, 12). Ayrıca Aksiler lenf nodu metastazını değerlendirmek için yapılan aksiler lenf nodu diseksiyonu en önemli morbidite nedenlerinden biri olduğu için sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) gündeme gelmiştir. Bu gelişmeye rağmen SLNB sonrası dahi lenf ödem olabildiğinin gösterilmesi ameliyat öncesi daha az invazif yöntemler ile aksillerin değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (13).

Bizler bu çalışmamızda hepsi invaziv duktal karsinom (IDK) tip olan meme kanserli hastalardaki primer tümör ve metastaz olan ALN'daki benzerlikleri iki boyutlu jel elektroforezi (2DE) tabanlı proteomiks yöntemlerle ortaya koyarak metastatik meme tümörlerine ait model geliştirmeyi amaçladık. Elde ettiğimiz protein profilleri bu yöntemin protein array profili geliştirmeye uygun olduğunun verilerini elde ettik.

Yöntem ve Gereçler

Doku örneklerinin toplanması

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan etik onayı alındıktan sonra örnek toplama aşamasına geçildi.

Örnekler pre-operatif olarak herhangi bir neo-adjuvant kemoterapi veya radyoterapi almamış hastalardan Aydınlatılmış Onam formu imzalandıktan sonra cerrahi müdahale esnasında alındı (Tablo 1). Örneklerden patolojik tanıyı etkilemeyecek şekilde cerrahi sınırlar içerisinde ayrılan parça sıvı azot içerisinde Proteomiks laboratuvarına ulaştırıldı. Patolojik tanısı araştırmaya uygun olan örnekler araştırmaya dâhil edildi. Hepsi IDK ve ALN tutulumu olan altı hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

Örneklerden protein ekstraksiyonu

Doku örnekleri çalışma başlangıcına kadar -80°C'de saklandı. Protein ekstraksiyonu öncesi örnekler buz üzerinde çözülerek soğuk fosfat tamponu (PBS) ile en az üç defa yıkanarak kandan uzaklaşması sağlandı. İyice yıkanan dokulardan görünür yağ dokusu steril bisturi aracılığı ile uzaklaştırılarak dokular ekstraksiyon için uygun olan küçük parçalara bölünerek mikrosantrifüj tüpü içerisine transfer edildi.

Protein ekstraksiyonları için ~30-50 mg primer tümör dokusu ve ALN kullanıldı. Protein ekstraksiyonun da her iki örnek tipi için de aynı metodoloji uygulandı. Mikrosantrifüj tüpü içerisinde bulunan doku parçaları üzerine 100 µl TPER (Pierce Inc. ABD) doku protein ekstraksiyon tamponu ve proteaz inhibitörü (Sigma, ABD) eklendi. Daha sonra üretici firmanın protokolüne uygun olarak (Next Advance Inc. ABD) mikrosantrifüj tüpleri içerisine dokuları parçalamak için önerilen miktarda 1.6 mm paslanmaz çelik boncuklar eklendi. Bullet Blender (Next Advance Inc. ABD) doku homojenizatörü kullanarak +4°C'de tüm primer tümör/lenf nodları aynı anda ve şartlarda homojenize edildi. Tüm çalışmalar buz üzerinde gerçekleştirildi.

Homojenize olan dokular +4°C'de ile 15 dk ilk önce 10000 rpm de santrifüj edilerek çelik boncuklardan ve doku kalıntılarından temizlendi ardından aynı şartlarda 20 000 rpm de tekrar santrifüj edildi. Santrifüj sonrası supernatant Lo-binding tüplere alındı. Protein konsantrasyonları Lowry (Bio-Rad, ABD) assay ile belirlendi ve örnekler deneylerde kullanılabilecek kadar sıvı azot içerisinde hızla dondurulup -80°C'de saklandı.

İki boyutlu jel elektroforezi (2D-PAGE)

Protein örnekleri (100 µg) 2D rehidrasyon tamponu (8M Üre, %0.2(w/v) Bio-Lyte 3/10 ampholytes, %2 CHAPS, 50 Mm dithiothreitol (DTT) ve Bromophenol Blue) ile resuspend edildikten sonra 17 cm, linear, pH 3-10 immobilize pH gradient striplere (IPG strips,

Tablo 1. Hastalara ait klinik bulgular.

Hasta Kodu	Yaş	Evre	TÇ	ALN durumu	ER	PR	C-erb B 2	Grad	AÖ	Lokalizasyon
SB #1	55	IIIa	8.5 cm	2/19	+	-	-	2	-	Sağ
HG #2	35	IIIa	5.5 cm	12/17	+	+	-	2	-	Sağ
NE #3	70	IIIa	2.5 cm	6/17	+	+	-	2	-	Sol
PE #4	65	IIIa	2.1 cm	8/16	+	-	-	2	-	Sağ
ŞB #5	59	IIIa	3.0 cm	4/13	+	-	+	2	-	Sağ
HM #6	50	IIb	2.7 cm	2/15	+	+	+	2	-	Sol

TÇ: tümör çapı, ER: östrojen reseptörü, PR: progesteron reseptörü, AÖ: aile öyküsü, ALN durumu: Metastatik ALN sayısı/Toplam ALN sayısı

Bio-Rad, US) aktif rehidrasyon (50 µA/IPG strip, 20°C, gece boyu) ile PROTEAN IEF Cell (Bio-Rad,US) kullanılarak striplerin protein örnekleri ile rehidre olması sağlandı. Örneklerin izoelektrik fokuslanmaları (IEF) şu şekilde gerçekleştirildi: 20°C'de her bir IPG strip için lineer artış modunda 20 dk 200V, 2 saat 10000V ve 40000 V-saat'e ulaşana kadar. Fokuslamanın ardından IPG stripler dengeleme tampon I (6M üre, 0.375M tris-HCL pH8.8, 2% SDS, 20% gliserol, 2% (w/v) DTT) ve tampon II (6M üre, 0.375M tris-HCL pH8.8, 2% SDS, 20% gliserol, 2% (w/v) iodoasetamid) içerisinde 15 dk'lık sürelerle yıkandılar. İkinci boyutta ayırım için hazırlanan 1,0 mm kalınlığındaki 12%'lik SDS poliakrilamid jellere yerleştirilerek elektroforez (35mA 30 dk, 48mA 5 saat, 16°C'de) ile moleküler büyüklüklerine (MW) göre ayırma tabii tutuldular. Bütün örnekler aynı anda 12 jel yürütme kapasiteli Protean Plus Dodeca Cell (Bio-Rad, US) kullanılarak yürütüldüler. Her örnekten üç adet tekrar yapıldı. Jeller 6 saat fiksasyon (%40 metanol, %10 asetik asit) sonrasında SYPRO Ruby (Bio-Rad, US) ile boyanarak protein spotları görünür hale getirildi.

2DE jellerin analizi

Analizler için jellerin görüntüleri VersaDoc4000MP sistemi (Bio-Rad, US) kullanılarak alındı. Jel görüntülerinin ilk analizleri Quantity One (Bio-Rad, US) yazılımı ile gerçekleştirildikten sonra PDQuest Advance (Bio-Rad, US) versiyonu ile spot analizleri yapıldı. Ortak ve farklı ekspresyon gösteren protein spotları her hastaya ait primer tümör ve ALN görüntüleri kullanılarak her bir grup için hem kendi içlerinde hem de gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Spot analizi öncesi alınan her jel için analizde kullanılan tüm spotlarının toplam densitelerinin her bir spotun intensitelerine oranlanması ile normalizasyon yapıldı. Artan veya azalan protein ekspresyonları gösteren spotlar istatistiksel olarak iki kat kriterine uygun olanlar arasından seçilmiş ve analize dâhil edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya Tablo 1'de görüldüğü gibi 5 evre 3a ve 1 evre 2b meme kanseri olan kadın hasta alındı. Olguların hepsi histolojik olarak grad II ve hormon reseptör pozitif olguları. İki nolu olgu dışında tüm olgular postmenopozal hastalardı. Çalışmaya katılan olgulardan alınan örneklerden hazırlanan 2D jeller üzerinde görülen, meme ve lenf dokuları arasındaki protein spotlarındaki farklılıklar deneye katılmayarak, ALN metastazında rol oynayabilecek ortak protein spotlarını bulma yönüne gidildi. Karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilen spot analizleri ile 2D jeller üzerinde her bir jel için 750±50 adet protein spotunun bulunduğunu gözlemlendi. Ancak analiz sonucunda tespit edilen bu spotların birçoğu miktar olarak analiz limitlerinden düşük ve gruplar içi (meme dokusu örneklerinin oluşturdukları; Grup 1, lenf dokusu örneklerinin oluşturdukları; Grup2, jelden jele varyasyon gösteriyordu (Şekil 1A, B). Her bir grup içerisindeki bütün örneklerden yapılan jellerde tutarlı olarak ekspresye edilen (Gruplar içerisinde her jelde ekspresyonu gözlenen) spotlar geçerli spot olarak analize dahil edilirken, gruplar içi spot analizi sonucunda gruplar içi jeller arasında ekspresyon farklılığı gösteren (grup içi jellerin her birisinde gözlenemeyen) protein spotları analizlerde dışarıda bırakılarak, bu spotlar gruplar arası karşılaştırmada göz önüne alınmadı. Bu yaklaşımla, jelden jele değişiklik göstermeyen korunmuş protein spotlarını belirleyebilmek için meme dokusunu (Grup 1) ve lenf dokusunu (Grup 2) kendi içlerinde spot analizine tabii tuttuk (Şekil 1C). Her bir grup için değişmeyen ekspresyon gösteren protein spotlarını tespit ettikten

sonra meme ve lenf dokusu spot analiz sonuçlarını birbirleri ile karşılaştırarak iki grup arasında benzer protein spotlarının hangileri olduğunu belirledik. Yaptığımız bu analiz sonucunda ise toplam 24 adet protein spotunun her iki grupta da değişmediğini ve ortak olduğunu gözlemledik.

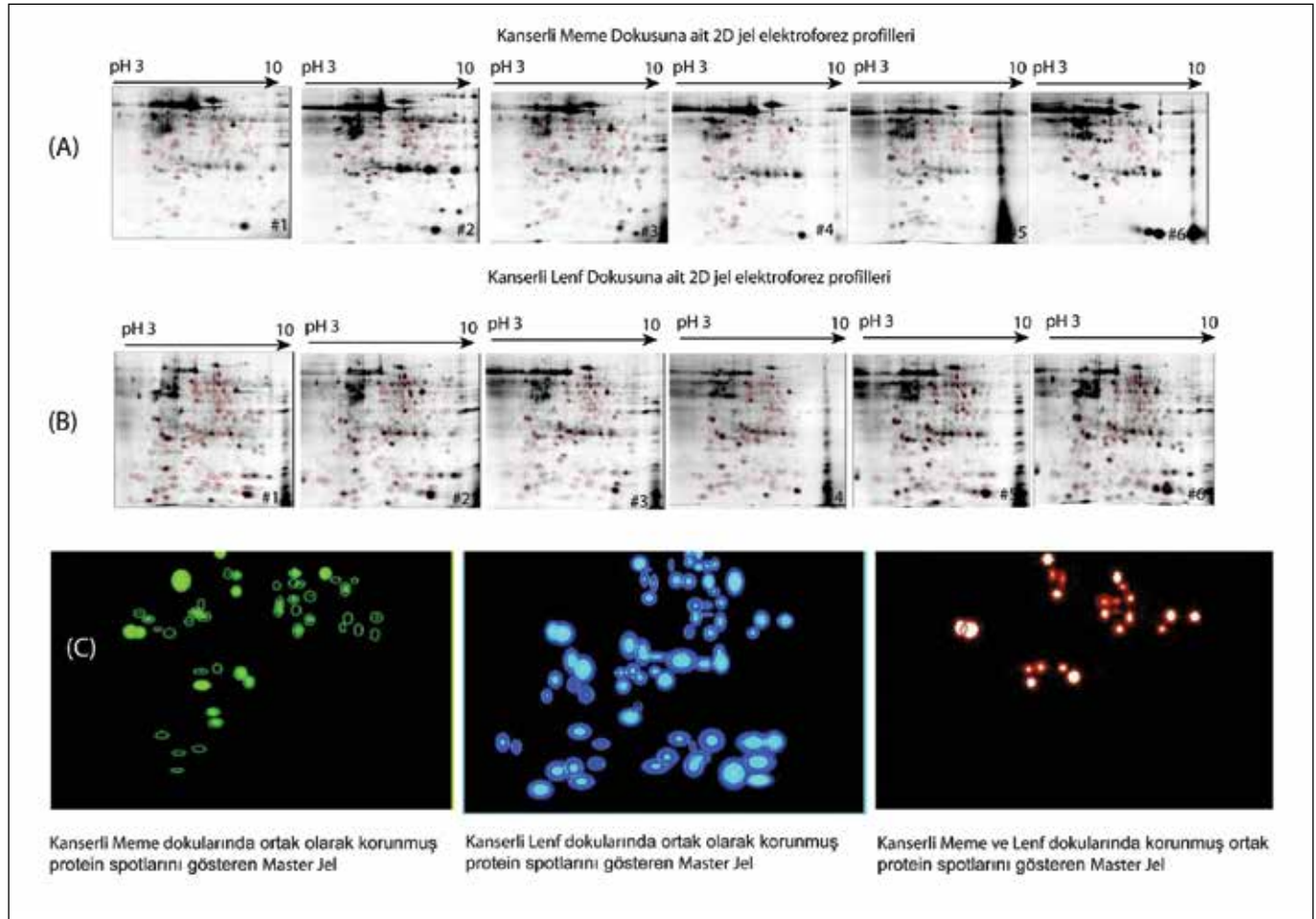
Tartışma ve Sonuçlar

Tümörde evreleme fizik muayene, biyopsi ve görüntüleme testlerine göre yapılır. Bu hastaların tedavilerinin planlanması ve prognoz tahmininde çok önemlidir. Meme kanserinde primer tümörden ayrılan hücreler ilk olarak aksiler lenf nodlarına giderler (14). Biz bu çalışmada meme kanseri hastalarında aksiller lenfatik metastazın preoperatif belirlenmesinde primer tümör ile lenf bezlerindeki protein ekspresyon profilinde olan değişiklikleri incelemek istedik. Lenfatik metastazın uzak organ metastazından bağımsız olarak oluştuğunu ve iki süreci birbirinden ayıran moleküler mekanizmaların da farklı olduğunu düşündüren veriler vardır (13). cDNA mikroarray yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda primer meme tümörü dokusu ile onun metastaz yaptığı lenf bezinde gen ekspresyon profili incelenmiş ve bunların birbirine çok benzediği ve bilinen gen alt grupları açısından transkripsiyonel düzeyde fark olmadığı iddia edilmiştir (13). Ancak diğer bazı çalışmalarda ALN metastazının primer tümörden moleküler olarak farklı olduğu ileri sürülmüştür (15-18).

Primer meme tümörü ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok farklı çalışma yapılmıştır. Bu anlamda primer tümör ile lenfatik metastazın histolojik ve proliferasyon çalışmalarında benzer fenotipik özelliklerinin olduğu gösterilmiş, bu durum mikroarray ekspresyon yöntemlerinin kullanıldığı transkriptomik düzeyde de teyit edilmiştir (15, 19-21). Bu arada kromozom analizleri primer tümör ve onun metastazı olan lenf nodunun kromozomlarının karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemi ile incelendiğinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir, fakat yapılmış olan bütün bu çalışmalara rağmen elde edilen sonuçlar ortaya tutarlı bir profil koyamamıştır (13, 22).

İlgi çekici bir diğer yaklaşım ise Lee ve arkadaşlarının 2012 yılında gerçekleştirmiş oldukları çalışmadır. İki boyutlu jel elektroforezi tabanlı proteomik yaklaşım kullanarak yaptıkları bu çalışmada lenf nodu (N0, N1 ve N2) evrelerine göre sınıflandırdıkları meme kanseri hastalarında protein profilindeki değişimi incelemişlerdir. Jel analizleri sonucunda 12 tanesi up regule ve bir tanesi down regule olan 13 protein spotu tespit etmişlerdir. LC-MS/MS analizi calreticulin ve tropomyosin alpha 3 zinciri proteinlerinin N0,N1 ve N2 evrelerinin üçünde de ortak olarak upregule olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca evre N0 için HSP70, evre N1 için 80k protein H prekürsörü ve protein disülfid izomeraz (PDI), evre N2 içinse 78 kDa glukoz regule proteini potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilir bulmuşlardır (23).

Meme kanseri hastalarında primer tümör ile ALN'nu protein profillerini çıkarıp, karşılaştırmak ve benzerliklerden yararlanarak lenf noduna metastazı preoperatif tanılamamıza yardımcı olacak bir yöntem bulmak için yaptığımız bu çalışmada hem primer tümörde hemde aksillada değişmeyen ekspresyon gösteren protein spotlarını birbirleri ile karşılaştırarak iki grup arasında 24 adet protein spotunun her iki grupta da değişmediğini ve ortak olduğunu



Şekil 1. Primer meme kanseri, Grup 1 (A) ve ALN, Grup 2 (B) dokularının 2D-jel analizi. Primer meme kanseri ve ALN dokularında elde edilen jellerin analizi sonucu tutarlı ekspresyon gösteren spotların karşılaştırılması ile elde edilen korunmuş 24 spot (C) belki meme kanserinin lenf noduna yayılımının arkasındaki mekanizmayı açıklamada yardımcı olabilir.

gözlemledik. Ortaklık gösteren ve göstermeyen proteinler lenfatik dokuya olan primer kaynaklı metastazın gelişiminin arkasındaki ipuçlarını verebilir ve preoperatif lenfatik metastazın varlığının saptanmasında antijen-antikor ilişkisi kullanılarak işe yarayabilir. Burada ön çalışma verilerini sunduğumuz çalışmamızın bundan sonraki basamaklarında her iki grup içinde örnek sayısının artırılmasının yanında metastatik ve metastatik olmayan lenf bezlerindeki farklılıklarında ortaya konulmasına çalışılacaktır. Ayrıca meme kanseri alt gruplarında yani triple negatif, hormon pozitif yada Her 2 pozitif olanlarda karşılaştırma yapılacaktır. Elde edilen protein spotları laboratuvarımızda bulunan MALDI TOF/TOF cihazı ile ana-

liz edilerek (pozitif iyon modunda, 400-3000 m/z arasında) protein spotlarının isimlendirmesi yapılacaktır. Protein isimlendirmesinin ardından elde ettiğimiz proteinlerin eğer piyasada varsa antikorları alınarak elde ettiğimiz proteinlerin verifikasyonları yapılacaktır. Verifikasyonun ardından bu proteinlerin hangi hücresel yollarda rol aldıklarını anlayabilmek için Ingenuity Pathway Analysis (IPA) gerçekleştirilecektir.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi BAP Birimine ait 2012/018 nolu proje tarafından desteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Ozmen V. Breast cancer in the world and Turkey. Meme Sağlığı Dergisi 2008; 4: 7-12.
2. Cunnick GH, Jiang WG, Douglas-Jones T, Watkins G, Gomez KF, Morgan MJ, et al. Lymphangiogenesis and lymph node metastasis in breast cancer. Mol Cancer 2008; 6: 23. (PMID: 18325094) [CrossRef]

3. Kohn EC, Liotta LA. Molecular Insights into Cancer Invasion: Strategies for Prevention and Intervention. Cancer Res 1995; 55: 1856-62. (PMID: 7728753)
4. Alitalo A, Detmar M. Interaction of tumor cells and lymphatic vessels in cancer progression. Oncogene 2012; 31: 4499-508. (PMID: 22179834) [CrossRef]

5. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half. Results of 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983; 51: 1333-8. (PMID: 6825053) [\[CrossRef\]](#)
6. Rakha EA, Morgan D, Macmillan D. The prognostic significance of early stage lymph node positivity in operable invasive breast carcinoma: number or stage. *J Clin Pathol* 2012; 65: 624-30. (PMID: 22523340) [\[CrossRef\]](#)
7. Dent DM. Axillary lymphadenectomy for breast cancer. Paradigm shifts and pragmatic surgeons. *Arch Surg* 1996; 131: 1125-7. (PMID: 8911250) [\[CrossRef\]](#)
8. Mirza A N, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Annals Surg* 2002; 235: 10-26. (PMID: 11753038) [\[CrossRef\]](#)
9. Rack B, Janni W, Gerber B, Strobl B, Schindlbeck C, Klanner E, et al. Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 83-92. (PMID: 14692652) [\[CrossRef\]](#)
10. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2910-6. (PMID: 16782931) [\[CrossRef\]](#)
11. Rosen PR, Groshen S, Saigo P E, Kinne DW, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66. (PMID: 2918331)
12. Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2229-34. (PMID: 7931493)
13. Weigelt B, Wessels LF, Bosma AJ, Glas AM, Nuyten DS, He YD, et al. No common denominator for breast cancer lymph node metastasis. *Br J cancer* 2005; 93: 924-32. (PMID: 16189523) [\[CrossRef\]](#)
14. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 573-83. (PMID: 12154350) [\[CrossRef\]](#)
15. Feng Y, Sun B, Li X, Zhang L, Niu Y, Xiao C, et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 319-29. (PMID: 17123152) [\[CrossRef\]](#)
16. Suzuki M, Tarin D. Gene expression profiling of human lymph node metastases and matched primary breast carcinomas : clinical implications. *Mol Oncol* 2007; 1:172-80. (PMID: 19383293) [\[CrossRef\]](#)
17. Vecchi M, Confalonieri S, Nuciforo P, Viganò MA, Capra M, Bianchi M, et al. Breast cancer metastases are molecularly distinct from their primary tumors. *Oncogene* 2008; 27: 2148-58. (PMID: 17952122) [\[CrossRef\]](#)
18. Li J, Gromov P, Gromova I, Moreira JM, Timmermans-Wielenga V, Rank F, et al. Omics-based profiling of carcinoma of the breast and matched regional lymph node metastasis. *Proteomics* 2008; 8: 5038-52. (PMID: 19003862) [\[CrossRef\]](#)
19. Daidone MG, Silvestrini R, Valentini S, Persici P, Mezzanotte G, Squicciarini P, et al. Proliferative activity of primary breast cancer and of synchronous lymph node metastases evaluated by [3H]-thymidine labelling index. *Cell Tissue Kinetics* 1990; 23: 401-8. (PMID: 2245439)
20. Goodson WH, Ljung BM, Moore DH, Mayall B, Waldman FM, Chew K, et al. Tumor labeling indices of primary breast cancers and their regional lymph node metastases. *Cancer* 1993; 71: 3914-9. (PMID: 8508357) [\[CrossRef\]](#)
21. Lähdesmäki H, Hao X, Sun B, Hu L, Yli-Harja O, Shmulevich I, et al. Distinguishing key biological pathways between primary breast cancers and their lymph node metastases by gene function-based clustering analysis. *Int J Oncol* 2004; 24: 1589-96. (PMID: 15138604)
22. Nishizaki T, DeVries S, Chew K, Goodson WH 3rd, Ljung BM, Thor A, et al. Genetic alterations in primary breast cancers and their metastases: direct comparison using modified comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 19: 267-72. (PMID: 9258662) [\[CrossRef\]](#)
23. Lee HH, Lim CA, Cheong YT, Singh M, Gam LH. Comparison of Protein Expression Profiles of Different Stages of Lymph Nodes Metastasis in Breast Cancer. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 353-62. (PMID: 22393307) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Nuh Zafer Cantürk
Phone : +90 (262) 303 74 15
E-Mail : canturkz@yahoo.com

A CHALLENGING ENTITY IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BREAST CANCER: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 17 CASES WITH GRANULOMATOUS LOBULAR MASTITIS

MEME KANSERİNİN AYIRICI TANISINDA ZOR BİR DURUM: GRANULOMATOZ LOBULER MASTİTLİ 17 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Mehmet Eser¹, Levent Kaptanoğlu¹, Metin Kement¹, Kemal Eyvaz¹, Mehmet Gökçeimam¹, Necmi Kurt¹, Mukaddes Demiray¹, Melin Özgün Geçer²

¹Department of General Surgery, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

²Department of Pathology, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Granulomatous lobular mastitis (GLM) is a rare and benign disorder of the breast, of unknown etiology. Differential diagnosis by radiological and clinical evaluation remains uncertain. There is no optimal treatment for this disorder. In this study, we aimed to analyze 17 cases with GLM retrospectively with the help of clinical and radiologic studies and to give detailed information about outcomes.

Materials and Methods: A retrospective chart review of 17 consecutive patients with granulomatous lobular mastitis (GLM), who were treated in Kartal Education and Research Hospital between March, 2004 and January, 2011, was carried out in our study.

Results: All the cases were women of childbearing age, who had given birth and breastfed at least once. The most common causes for admission were; breast mass in 12 patients (70.6%) and pain in 12 (70.6%) cases. Five (29.4%) cases developed a fistula and four (23.5%) had abscess requiring drainage. Mammography was used for 10 (58.8%) cases, 12 (70.6%) were examined by MRI and all the patients were evaluated with ultrasound. Five (29.4%) cases were suspicious for malignancy prior to biopsies. Diagnoses of sixteen (94.1%) cases were established with tru-cut biopsy. Fourteen (82.3%) cases underwent wide local excision (WLE) following antibiotic therapy and/or drainage and 3 (17.6%) cases with diffuse disease also underwent wide local excision following therapy with antibiotics and/or drainage and steroids (prednisolone 32 mg bid). Complete remission was observed in one patient with diffuse disease who was referred to our clinic with excisional biopsy after steroid therapy (prednisolone 32 mg bid). Relapse developed in two (11.7%) cases in the end of thirty-six months of median follow-up. Both patients were treated with steroids (prednisolone 32 mg bid).

Conclusion: GLM is a benign disorder and has no widely accepted treatment. Wide local excision may be performed successfully in the management of GLM alone or following a steroid therapy in those patients with diffuse involvement.

Key words: Breast, granulomatous, lobular, mastitis, breast cancer

ÖZET

Amaç: Granulomatöz lobüler mastit (GLM) memenin etiyolojisi bilinmeyen selim bir hastalıktır. Klinik ve radyolojik olarak ayırıcı tanısı zordur. Optimal bir tedavisi yoktur. Bu çalışmada klinik ve radyolojik çalışmaların ışığında granulomatöz lobüler mastit tanısı ile tedavi edilen 17 olgu retrospektif olarak incelendi.

Yöntem ve Gereçler: Mart 2004-Ocak 2011 tarihleri arasında genel cerrahi kliniğinde GLM tanısı ile tedavi edilen ardışık 17 hastanın dosyalarının retrospektif incelenmesi ile elde edilen bilgiler değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalar daha önce doğum yapmış, emzirmiş ve doğurganlık çağında olan kadınlardı. En sık başvuru şikayeti 12 hastada (%70,6) memede kitle ve 12 hastada (%70,6) meme ağrısı idi. Beş (%29,4) hastada fistül ve 4 (%23,5) hastada drenaj gerektiren apse gelişti. On (%58,8) hastaya mamografi, 12 (%70,6) hastaya manyetik rezonans görüntüleme ve tüm hastalara ultrasonografik inceleme yapıldı. Beş (%29,4) hastanın biyopsi öncesi tanısı meme kanseri şüphesi idi. 16 hastanın (%94,1) tanısı tru-cut biyopsi ile kondu. Üç (%17,6) hasta yaygın tutulum nedeni ile antibiyotik ve/veya drenaj ve steroid (prednisolon 32 mg bid) tedavisi sonrası, 14 (%82,3) hasta antibiyoterapi ve/veya drenaj sonrası Geniş Local Eksizyon (GLE) ile tedavi edildiler. Kliniğimize eksizyonel biyopsi yapılarak gönderilen bir hastada steroid (prednisolon 32 mg bid) tedavisi sonrası tam remisyon gözlemlendi. Otuz altı aylık median takip sonunda nüks gelişen iki (%11,7) olgu steroid ile tedavi edildiler.

Sonuç: GLM zor tanı konulabilen ve yaygın kabul görmüş bir tedavisi olmayan selim bir meme hastalığıdır. Geniş local eksizyon uygun olgularda tek başına, yaygın tutulumu olan olgularda ise steroid tedavisi sonrası başarı ile uygulanabilir.

Anahtar sözcükler: Meme, granulomatöz, lobüler, mastit, meme kanseri

Two types of granulomatous mastitis (GM) have been defined; specific and idiopathic. Specific granulomatous mastitis arises as a result of tuberculosis, sarcoidosis, and mycotic and parasitic infections of the breast. Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) or granulomatous lobular mastitis (GLM) is a rare chronic inflammatory disorder of the breast of unknown etiology. GLM can mimic the clinical and radiologic characteristics of breast cancer, although it generally presents with findings including sinus formation and abscesses (1-5). Most of the patients are premenopausal women of childbearing age (1, 5). Pregnancy, lactation and use of oral contraceptives are predisposing factors (6-8). Alpha-1-antitrypsin deficiency and high levels of prolactin are reported in some patients diagnosed with GLM (9). It is discomforting for the patient and the physician with recurrent attacks up to a rate of 16-50% even under long term medical treatment (9-11). GLM generally affects only one breast, with involvement of all four quadrants (7, 12). It is generally characterized by chronic necrotizing granulomatous lobulitis around the ducts and lobules of the breast and formation of abscesses (8, 13, 14).

For management, drainage of abscesses, antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, methotrexate, steroids, wide local excision, and even mastectomy are recommended (1, 11, 15, 16). In this article, we wished to present our experiences regarding the treatment of GLM accompanied by the literature.

Materials and Methods

A retrospective chart review of consecutive patients with granulomatous lobular mastitis (GLM), who had been treated in our surgical department between March, 2004 and January, 2011, were conducted in this study. Medical histories of the cases were obtained by an inquiry including age, systemic concomitant disease, family history of breast disease, marital status, parity, time elapsed from the last delivery, duration of lactation, use of oral contraceptives, smoking history and presence of familial autoimmune diseases.

Clinicopathological data of the patients (symptoms and physical examination, diameter and location of the mass, complete blood count, sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), ultrasound (US), mammography and magnetic resonance imaging (MRI) results, culture antibiogram, PPD skin test, chest radiograph, microscopic examination of the leakage and results of tru-cut or excisional biopsy) were retrospectively evaluated. Treatment modalities and their outcomes (antibiotics, anti-inflammatory agents, steroids, drainage of abscesses and surgical excision) were also retrospectively evaluated. All the cases with specific granulomatous mastitis (tuberculosis, sarcoidosis or parasitic and mycotic infections) were excluded from the study.

Written informed consent was obtained from the patients for publication of scientific material including patient pictures.

Results

Median age was 35 years (range, 17-46) in our study. All the cases were married, having given birth and breastfed at least once. Median number of live parity was 2 (range, 1-4), and the median

time elapsed since the last delivery was 5 (range, 2-11) years. Median total lactation period was 14 months (range, 0-67). One case had been taking oral contraceptives regularly for 7 months. Four cases (23.5%) were smokers. One (5.9%) case had diabetes mellitus (DM) type II. One (5.9%) case had undergone drainage and antibiotic therapy 3 years previously in another center for non-puerperal breast abscess. Family history revealed breast cancer of the aunt (5.9%).

Most common reasons for admission were mass in the breast, pain, redness, leakage, and retraction of the areola in 12 (70.6%), 12 (70.6%), 8 (47.1%), 4 (23.5%), and 2 (12.3%) of the cases, respectively. Involvement of the breast was on the left in 9 (52.9%), and on the right in 8 (47.1%) of the cases. The opposite breast was not affected at all for any of the cases. The mean diameter of the mass in the breast was 4.2 ± 2.6 cm (range 2-10 cm). Hyperemia and edema of the skin were present in nine (52.9%) cases (Figure 1A, B). Enlarged axillary lymph nodes were found in five (30%) cases. Areolar retraction was present in four (23.5%) cases. Four (23.5%) cases had fistula formation . Fluctuating masses consistent with an abscess were palpated and drained in four (23.5%) cases. Initial diagnosis before histopathologic examination was breast cancer in five (29.4%) of the patients in whom findings of physical examination and imaging were consistent with malignancy.

Ten (59%) of the cases over 35 years of age underwent mammography, while twelve (70.6%) were examined with MRI and US was performed for all cases in our study (Table 2).

The findings of mammography primarily indicated asymmetric density (Figure 2), mass with irregular margins, thickening of the skin, and enlarged axillary lymph nodes. Mammographic findings were considered as BIRADS 4 and BIRADS 5 in six and 2 cases, respectively (Table 2). A hypoechoic irregular mass, multiple adjacent abscess focuses with irregular hypoechoic masses, fistulized abscesses in the skin, enlarged axillary lymph nodes, and thickening of the skin were found in breast US (Table 2). Contrast enhancements in MRI studies were consistent with Type I (malignancy), borderline, and Type III (benign) in 5, 1, and 7 of the cases, respectively (Figure 3). Chest x-ray was normal in all the cases (Table 2).

Microbiological research was performed including studies for tuberculosis bacillus, fungi, aerobic and anaerobic organisms in the leakage material in the fistula orifice or in the drained abscess material. Coagulase-negative staphylococci were reproduced in five cases. No bacilli or fungi were detected in the specific staining (Gram, Ziehl-Neelsen, periodic acid-Schiff) for microorganisms. Tuberculin skin tests were inconsistent with tuberculosis for all cases.

Histopathologic diagnosis was established with tru-cut biopsy in 16 (94.1%) cases. One of the cases with masses comprising multiple cystic components had received GLM diagnosis 4 months previously in another center after an excisional biopsy. The diagnosis was confirmed by consulting the pathology material with the pathology clinic in our hospital and no further intervention was made for the histopathologic diagnosis.

Histopathologic diagnosis was established by detecting no specific reasons except obliteration of the whole structure with a lobular core which shows the characteristics of non-caseous granulomatous inflammation. Epithelioid histiocytes, lymphocytes, plasma cells, leucocytes with polymorphic nuclei, and Langhans-type giant cells not accompanied by caseous necrosis were detected in all cases.

With regard totreatment results, most of the cases had received various doses of antibiotics for different durations before admittance to our outpatient clinic. Medical treatment including

antibiotic therapy with amoxicillin, clavulonic acid or ampicillin sulbactam plus non-steroidal anti-inflammatory drugs (i.e., naproxen, diclofenac, ibuprofen) was administered for 14 days to 10 (58.8%) cases who had fistulas and findings of inflammation in the skin after drainage of existing abscesses. Eleven (64.7%) of the cases who had localized disease suitable for excision underwent excision, and oral prednisolone 32 mg/day was administered to two cases who were not suitable for basic cosmetic excision where at least two quadrants of the breast were affected and to 3 (17.6%) cases with masses larger than 8 cm. Complete remission was achieved with 6 months of steroid therapy in a case with diffuse

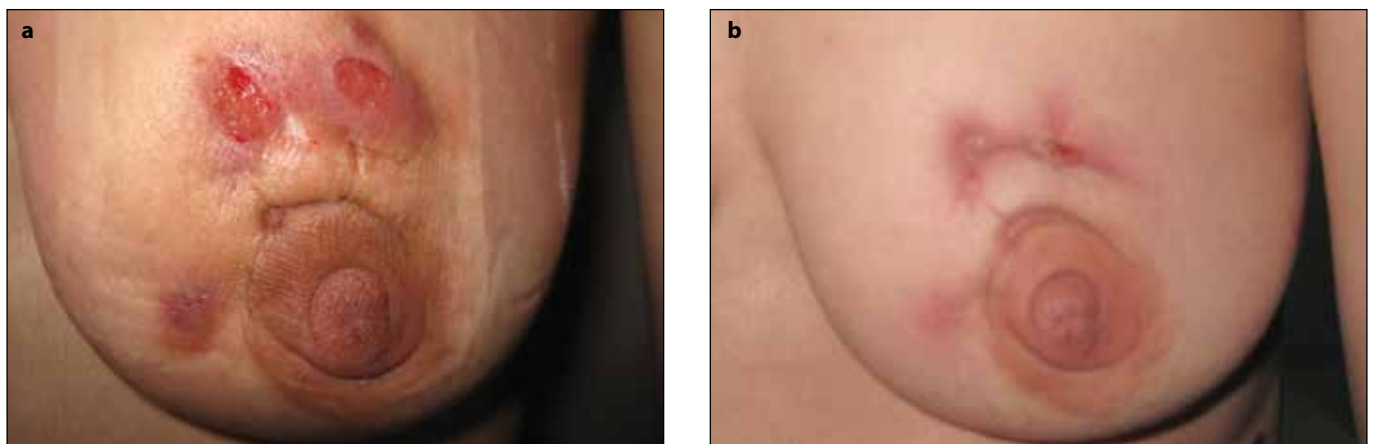


Figure 1. a) Appearance of the breast before treatment. b) Appearance of the breast after treatment

Table 1. Patient characteristics.

Age	Number of pregnancy	Total breast feeding duration (months)	Oral contraceptives use	Complain	Pre-diagnosis	Management	Recurrns
30	2	12	No	Discharge	Abscess/ GM	Drainage+ wide excision	Yes
37	4	30	No	Mass	Malignancy?	Steroid+ Wide excision	No
33	1	14	Yes	Painful mass	Mastitis/GM	Wide excision	Yes
41	3	28	in the past	Discharge	Malignancy	Steroid+ Wide excision	No
35	0	0	in the past	Discharge	Abscess	Drainage+ wide excision	No
29	1	7	No	Painful mass	Mastitis	Wide excision	No
42	3	28	No	Mass	Malignancy?	Wide excision	No
28	1	5	Yes	Discharge	Abscess	Drainage+ wide excision	No
17	0	0	No	Painful mass	Mastitis	Wide excision	No
39	5	67	in the past	Painful mass	Mastitis	Wide excision	No
30	1	10	No	Mass	Malignancy?	Steroid+ Wide excision	No
35	2	14	No	Painful mass	Mastitis	Wide excision	No
46	4	42	in the past	Painful mass	Mastitis	Wide excision	No
42	3	18	No	Painful mass	Abscess	Wide excision	No
38	3	44	No	Mass	Malignancy?	Wide excision	No
24	1	0	No	Painful mass	Mastitis	Wide excision	No
28	1	7	No	Pain, discharge	Abscess	Drainage+ Wide excision	No

Table 2. Radiological findings of the patients.

Radiological Findings	n
Mammographic Findings:	10
Very dense breast tissue	3
Asymmetric density	4
Mass with irregular borders	2
Lobulated mass	1
Skin thickening	2
Axillary lymphadenomegaly	4
Ultrasound Findings:	16
Irregular hypoechoic mass	7
Multiple abscess foci and adjacent, irregular, hypoechoic masses	6
Abscesses adjacent to each other	2
Skin abscesses and fistulous	1
Axillary lymphadenomegaly	5
Skin thickening	7
Magnetic Resonance Findings:	12
Boundaries clearly cannot be selected mass-like enhancement	7
Enhancing heterogeneous contrast-enhancing lesions in the style of the round in areas	3
Enhancing heterogeneous areas	2
Nodular enhancement	2
Skin thickening	5
Axillary lymphadenomegaly	9
Retraction of nipple	2
Contrast Involvement:	
Type I (malignant)	5
Type II (borderline)	1
Type III (benign)	6

disease whose diagnosis was established in another center with excisional biopsy. Steroid could only be used for 3 weeks in a case who developed epigastric and joint pain. This case underwent wide local excision when a cosmetic excision was considered possible after detection of 40% regression through physical examination and US evaluations. Wide local excision is employed for another 3 (17.6%) cases in whom the extent of the disease and diameter of the mass became suitable for cosmetic excision after 6 to 8 weeks of steroid therapy. All the cases considered the appearance of their breasts cosmetically satisfactory after surgery. No further intervention was made in any patient for cosmetic reasons.

Median follow up time was 36 months (range, 5-56). No relapses were observed in those cases who were treated with steroids. Relapse developed in one case who underwent excision approximately at 5 months. Re-excision was made for this patient who rejected steroids treatment. This case is in the 11th month of follow up and has no problems. Persistent serous leakage



Figure 2. Mammographic imaging of the breast before treatment (cc)

developed in one case in the incision area after 2 months of excision. Edema and fluid was identified in the excision area in US. This case was considered as a relapse and the leakage was stopped after aspiration of the fluid and 3 weeks of prednisolone therapy. The case is in the 9th month of follow up and has no problems so far. The total ratio of relapse was estimated as 12%.

Discussion and Conclusion

Granulomatous mastitis has two types called idiopathic (granulomatous lobular mastitis-GLM) and specific granulomatous mastitis (SGM). The SGM rate in Asian and African countries is 0.025%. Tuberculosis inflammation is established by histopathologic examination as well as bacterial and culture studies (17, 18). Sarcoidosis should be distinguished from GLM when seen in the breast. In addition, fungi infections including actinomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, and parasitic infections such as filariasis and schistosomiasis are also associated

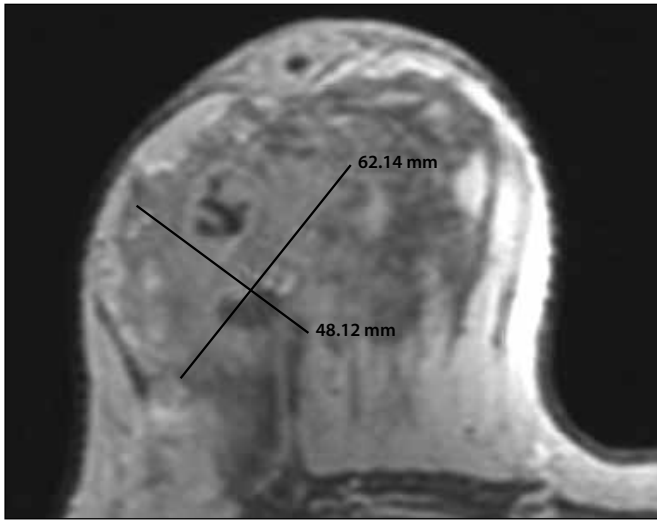


Figure 3. Magnetic resonance imaging of the breast before treatment

with granulomatous mastitis (19). Differential diagnosis should necessarily be made between GLM and SGM and the underlying agent should be treated in SGM. In this study, we assessed the diagnostic and treatment characteristics of our cases who were diagnosed with GLM, where the cases with SGM were excluded.

GLM is a rare, chronic, and benign disorder of the breast which can mimic the clinical and radiologic characteristics of breast cancer (2-4, 7). More than half of the patients are diagnosed with breast cancer until the histopathologic examination (1, 20). Indeed, some patients had been exposed to mastectomy following an incorrect diagnose of malignancy as a result of false positive FNAB (7, 21). Generally single breast involvement is seen, although bilateral breast involvement has been reported, and all four quadrants can be affected (4, 7, 8, 21, 22). In our study, single breast involvement was identified in all cases.

Though GLM is generally found in young women of childbearing age, the youngest patient in the literature is 11 years old, the oldest one is 83 years old, and it can also be seen in men (7, 23, 24). Our youngest case was 17 and the oldest was 46 years old, where the mean age was 33.8 years.

The etiology of granulomatous mastitis is unknown, though possible factors are identified after the comments and opinions of some authors. One third of the patients with granulomatous mastitis have a history of oral contraceptive use in some publications (7). Two (17%) of our cases were on oral contraceptives at the time of diagnosis (4, 8, 22, 25-27). The infectious agents were implicated in the etiology of GLM, but they have not been isolated and proven so far (9). Autoimmunity was generally held responsible for the etiology. Leakage of intraluminal fluids into the lobular connective tissue as a result of damage in the ductal epithelium following local trauma, local chemical irritation or infection were thought to trigger granulomatous response by lymphocyte and macrophage migration (7, 22). However, serologic tests such as Anti Nuclear Antibody (ANA) and Rheumatoid Factor (RF), which demonstrate the presence of autoimmunity, are generally negative. GLM is reported to be found together with some autoimmune disorders

including erythema nodosum, polyarteritis nodosa, Wegener granulomatosis, and lymphatic alveolitis (9, 28).

While its frequency is equal in both breasts, GLM can sometimes penetrate the skin and pectoral fascias and muscles located behind as a painful or painless mass. It can cause peau d'orange, ulcerations and retraction of the areola. Hyperemia, local heat increase and local sensitivity can develop due to inflammation. Nonspecific flux of the areola can be seen (28). Retraction of the areola, sinus formations and enlarged axillary lymph nodes can be present (2, 4, 7, 28, 29). Cases accompanied by pituitary hyperprolactinemia, blunt trauma, and use of medications (metaclopramide, ranitidine) are reported (30, 31).

Ultrasound and mammography are used in general to diagnose GLM, though use of MRI has become more common recently. There are very few papers on this topic. Both ultrasound and mammography have no specific radiologic findings for GLM. Ultrasound carries the advantage of cost effectiveness. A substantial proportion of patients are of younger ages, which curtails the sensitivity of mammography. Mammography had no contribution to establish the diagnosis due to the dense structure of the breasts in 3 patients who had mammographic examination.

The most common findings in mammography were asymmetric density reported in 44-66% of the cases, while the second most common finding was a mass with ambiguous margins seen in 15.5-33% (4, 32-34). Nodular opacity, thickening of the skin, retraction of the areola, and enlarged axillary lymph nodes were less common findings. None of these findings alone are specific for GLM. The most common findings were asymmetric density (40%) and axillary lymphadenopathy (LAP) (40%) in 10 of our cases who had mammography. Masses with indefinite borders were detected in two (20%) cases, where two cases (20%) showed thickening of the skin and lobulated cyst was found in one (10%) case. Mammography findings were considered as BIRADS 4 and BIRADS 5 in 5 and 2 cases, respectively.

Findings from ultrasound are better defined in GLM. The most frequently identified findings are single or multiple heterogeneous, hypoechoic structures with irregular borders and tubular enlargements; focal or segmental parenchymal heterogeneity; mass(es) accompanied by cystic components/abscess cavities; and sinus tracts (12, 35, 36). Hypoechoic irregular mass/masses were identified in 13 (81%) of our cases. Six (32%) of these were accompanied by cystic components/abscess.

There are very few studies investigating the MRI findings in GLM. MRI findings may appear both as areas with heterogeneous contrast enhancement without any masses or nodular structures or as nodular structures or mass-like enhancements showing various contrast enhancement patterns. Contrast enhancement patterns may show diversity even between the nodular structures or abscess formations in the same area in a particular case (37). MRI indications for GLM are not clear. We should consider MRI usage for each patient. We believe MRI should be applied in case of malignancy suspicion. In the literature review, it can be noted that MRI is rather chosen for the difficulty of differential diagnosis between the disease and breast cancer. However, MRI is not

sufficiently satisfactory to distinguish between breast cancer and GLM (14, 16, 32, 38).

We performed MRI for 13 cases and observed that findings were consistent with malignancy in 5 of these cases and that MRI is not specific enough in GLM. Final diagnosis can be established by fine needle aspiration biopsy, tru-cut or surgical biopsy. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) is easy to implement, but less accurate compared with tru-cut or surgical biopsy. There are cases in the literature who underwent mastectomy as a result of incorrect assessment for malignancy upon fine needle biopsy (7, 9). Therefore, tru-cut or surgical biopsies are more reliable in the diagnosis of granulomatous mastitis. Diagnostic accuracy rate is reported to be 21-50% with (FNAB) (28, 34). 16 of our cases were diagnosed with tru-cut biopsy. A case who had masses with multiple cystic components had been diagnosed by excisional biopsy in another center.

Clinical findings of the patient and size of the mass in the breast are crucial in the management of idiopathic mastitis. While being unilateral in general, rare cases of bilateral involvement have been reported (8, 21, 22). The location and dimensions, and the volume of the breast are important in unilateral cases. Antibiotic therapy should be started in cases where there is inflammation alone with clinically relevant findings including redness, pain, and high temperature, while drainage should be performed when findings of abscess are present and culture should be taken in the same session. Empiric antibiotic therapy should be started and changing to another agent should be considered if the culture shows a positive result. Steroid (prednisolone) therapy is recommended for GLM cases in whom remission cannot be achieved by antibiotic therapy or adequate shrinkage for surgical treatment is not achieved (11, 28).

Drainage is to be performed before steroid therapy if there is abscess formation, and then prednisolone 30 mg twice a day should be continued for 6 weeks, even until complete remission (11). Some authors promote drainage of the pus with puncture only instead of surgical drainage of the abscess; we, however, prefer to drain the abscess through a mini incision (39).

A period of 6 weeks to 11 months is considered to be sufficient for complete remission (11). Concomitant low-dose (10-15 mg/week) methotrexate for 12 to 24 months is recommended in persistent cases (40). The rate of recurrence is reported as 50% after steroid therapy (11, 28). The target of steroid therapy is not only complete remission and prevention of recurrence, but also achieving an adequate decrease in the skin findings and mass diameter

allowing a large cosmetic excision in whom complete response is failed (28, 34). There are studies reporting a complete regression with high doses of steroids for 3 weeks after establishing the diagnosis by fine needle aspiration biopsy (23). We believe the steroid regimen has the advantage of a low rate of side effects. Despite GLM has no optimal management, there are publications of recent studies reporting that large surgical excision following or without a steroid therapy is a favorable treatment of choice (2, 9, 23, 26, 27, 41). Asoglu et al. (23) reported that, among 18 cases who had undergone large local excision, recurrence was observed only in one case during 36 months of follow-up, who was treated with re-excision. In a study by Bani-Hani KE et al. (9), 23 cases out of 24 underwent local excision, and among these, 15 underwent large excision, and mastectomy was performed for one case due to an incorrect diagnosis of carcinoma upon FNAB. Four cases among these showed relapse. None of the cases received pre-operative steroids before excision. Steroid was chosen for relapse cases in principle (6). Oral amoxicillin/clavulonic acid or ampicillin/sulbactam was used for 14 days in 10 of our cases. Surgical drainage was made in four cases. For 4 cases in whom adequate response failed, prednisolone 32 mg/day was used for 3-8 weeks. At least 40% regression was achieved in these cases, who then underwent wide local excision after being considered suitable for cosmetic surgical excision.

Relapse rates after wide local excision are reported to be 6-83% (23, 42). The diversity of these rates can be explained by the absence of a standard surgical procedure and the scantiness of follow-up periods and number of cases. Steroid can be preferred as well as re-excision in relapses after surgical excisions (23). We detected relapse in two cases during 32 months of follow-up and estimated our relapse rate as 12%. We treated one of these cases with steroids, and the other who rejected steroid therapy with re-excision.

GLM is a benign breast disorder causing difficulty for physician and requiring patient treatment. Clinical and radiologic findings are not specific and can be deceptive. The diagnosis may be established only by excluding agents of specific granulomatous mastitis and malignancy by histopathologic examination. Malignancy should be strictly excluded; diagnostic value of tru-cut biopsy is high. Large surgical excision is the first treatment of choice in which a good cosmetic result can be achieved. Steroid therapy can help a surgical intervention with better cosmetic results by decreasing the size of larger masses.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Ayeva-Derman M, Perrotin F, Lefrancq T, Roy F, Lansac J, Body G. Idiopathic granulomatous mastitis: review of the literature illustrated by four cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999; 28: 800-7. (PMID: 10635482)
2. Sakurai T, Oura S, Tanino H, Yoshimasu T, Kokawa Y, Kinoshita T, et al. A case of granulomatous mastitis mimicking breast carcinoma. *Breast Cancer* 2002; 9: 265-8. (PMID: 12185341) [CrossRef]
3. Cakir B, Tuncbilek N, Karakas HM, Unlu E, Ozyilmaz F. Granulomatous mastitis mimicking breast carcinoma. *Breast J* 2002; 8: 251-2. (PMID: 12100120) [CrossRef]
4. Erhan Y, Veral A, Kara E, Ozdemir N, Kapkac M, Ozdedeli E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous matitis. *Breast* 2000; 9: 52-6. (PMID: 14731585) [CrossRef]

5. Belaabidia B, Essadki O, el Mansouri A, Squalli S. Idiopathic granulomatous mastitis; Apropos of eight cases and review of the literature. *Gynecol Obstet Fertil* 2002; 30: 383-9. (PMID: 12087933) [\[CrossRef\]](#)
6. Donn W, Rebbeck P, Wilson C, Gilks CB. Idiopathic granulomatous mastitis. A report of three cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 822-5. (PMID: 8060233)
7. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, Hasebe T, Mukai K. Idiopathic granulomatous mastitis: Case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 274-7. (PMID: 9379518) [\[CrossRef\]](#)
8. Tavassoli FA, Pathology of the Breast, 2nd ed Newyork; McGraw-Hill, 1999.p.793.
9. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalaka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis. Time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J* 2004; 10: 318-22. (PMID: 15239790) [\[CrossRef\]](#)
10. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* 2005; 11: 454-6. (PMID: 16297091) [\[CrossRef\]](#)
11. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis, diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg* 2003; 27: 515-8. (PMID: 12715214) [\[CrossRef\]](#)
12. Yilmaz E, Lebe B, Usal C, Balci P. Mamographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol* 2001; 11: 2236-40. (PMID: 11702165) [\[CrossRef\]](#)
13. Kesler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis, a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1972; 58: 642-6. (PMID: 4674439)
14. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten OO. Imaging of granulomatous mastitis: assessment of three cases. *Breast* 2004; 13: 510-4. (PMID: 15563860) [\[CrossRef\]](#)
15. Miliuskas JR, Pieterse AS, Williams RS. Granulomatous Lobular mastitis. *Aust N Z J Surg* 1995; 65: 139-41. (PMID: 7857229) [\[CrossRef\]](#)
16. Eroztgen F, Ersoy EY, Akaydin M, Memmi N, Celik AS, Celebi F, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 447-52. (PMID: 20625813) [\[CrossRef\]](#)
17. Elmrabet F, Ferhati D, Amenssag L, Kharbach A, Chaoui A. Breast tuberculosis. *Med Trop (Mars)* 2002; 62: 77-80. (PMID: 12038185)
18. Morsad F, Ghazli M, Boumzgou K, Abbassi H, El Kerroumi M, Matar N, et al. Mammary tuberculosis: a series of 14 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001; 30: 331-7. (PMID: 11431611)
19. Bässler R. Mastitis. Classification, histopathology and clinical aspects. *Pathologe* 1997; 18: 27-36. (PMID: 9157401)
20. Van Ongeval C, Schraepen T, Van Steen A, Baert AL, Moerman P. Idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol* 1997; 7: 1010-12. (PMID: 9265664) [\[CrossRef\]](#)
21. Kfoury H, Al Bhlal L. Granulomatous lobular mastitis: A clinicopathological study of 112 cases. *Ann Saudi Med* 1997; 17: 43-6. (PMID: 17377464)
22. Salami IM, Alhomsy MF, Daniel MF, Sim AJ. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Br J Surg* 1995; 82: 214. (PMID: 7749695) [\[CrossRef\]](#)
23. Asoğlu O, Ozmen V, Karanlık H, Tunacı M, Cabiroglu N, Igci A, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J* 2005; 11: 108-14. (PMID: 15730456) [\[CrossRef\]](#)
24. Reddy KM, Meyer CE, Nakdjevani A, Shrotria S. Idiopathic granulomatous mastitis in the male breast. *Breast J* 2005; 11: 73. (PMID: 15647084) [\[CrossRef\]](#)
25. Katz U, Molad Y, Ablin J, Ben-David D, Paran D, Gutman M, et al. Chronic idiopathic granulomatous mastitis. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 603-8. (PMID: 17894025) [\[CrossRef\]](#)
26. Jorsengen MB, Nielsen DM. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Am J Med* 1992; 93: 97-101. (PMID: 1626579) [\[CrossRef\]](#)
27. Sato N, Yamashita H, Kozaki N, Watanabe Y, Ohtsuka T, Kuroki S, et al. Granulomatous mastitis diagnosed and followed up by fine needle aspiration cytology and successfully treated by corticosteroid therapy: report of a case. *Surg Today* 1996; 26: 730-3. (PMID: 8883249) [\[CrossRef\]](#)
28. Diesing D, Axt-Flidner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2004; 269: 233-6. (PMID: 15205978) [\[CrossRef\]](#)
29. Fletcher A, Magrath IM, Riddell RH, Talbet IC. Granulomatous mastitis: a report of seven cases. *J Clin Pathol* 1982; 35: 941-5. (PMID: 6889612) [\[CrossRef\]](#)
30. Cserni G, Szajki K. Granulomatous lobular mastitis following drug-induced galactorrhea and blunt trauma. *Breast J* 1999; 5: 398-403. (PMID: 11348321) [\[CrossRef\]](#)
31. Rowe PH. Granulomatous mastitis associated with a pituitary prolactinoma. *Br J Clin Pract* 1984; 38: 32-4. (PMID: 6538433)
32. Akcan A, Akyildiz H, Denema MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg* 2006; 30: 1403-9. (PMID: 16847715) [\[CrossRef\]](#)
33. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation. *Clin Radiol* 2002; 57: 1001-6. (PMID: 12409111) [\[CrossRef\]](#)
34. Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klippel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis and treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 574-81 (PMID: 19620458) [\[CrossRef\]](#)
35. Engin G, Acunas G, Acunas B. Granulomatous mastitis; gray-scale and color doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 1997; 27: 101-6. (PMID: 10064406) [\[CrossRef\]](#)
36. Han BK, Choe YH, Park JM, Moon WK, Ko YH, Yang JH, et al. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 317-20. (PMID: 10430126) [\[CrossRef\]](#)
37. Ozturk M, Mavili E, Kahrman G, Akcan AC, Ozturk F. Granulomatous mastitis: radiological findings. *Acta Radiol* 2007; 48: 150-5. (PMID: 17354134) [\[CrossRef\]](#)
38. Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 128-32. (PMID: 9022784) [\[CrossRef\]](#)
39. Tse GM, Poon CS, Law BK, Pank LM, Chu WC, Ma TK. Fine needle aspiration cytology of granulomatous mastitis. *J Clin Pathol* 2003; 56: 519-21. (PMID: 12835297) [\[CrossRef\]](#)
40. Dixon JM, Chetty U. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Br J Surg* 1995; 82: 1143-4. (PMID: 7648189) [\[CrossRef\]](#)
41. Kim J, Thymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg*. 2003; 73: 247-9. (PMID: 12662235) [\[CrossRef\]](#)
42. Galea MH, Robertson JF, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Granulomatous lobular mastitis. *ANZ J Surg* 1989; 59: 547-50. (PMID: 2665711) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Mehmet Eser
Phone : +90 (533) 464 70 53
E-mail : mehmeser@hotmail.com

THE ROLE OF DIFFUSION WEIGHTED IMAGING IN THE ASSESSMENT OF AXILLARY LYMPH NODES

AKSİLLER LENF NODLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE DİFÜZYON AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEMENİN ROLÜ

İşıl Başara¹, Şebnem Örgüç², Teoman Coşkun³

¹Department of Radiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

²Department of Radiology, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

³Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

Presented In: 32nd National Congress of Radiology National Congress of Radiology

ABSTRACT

Objective: Several studies have shown that diffusion weighted imaging (DWI) can serve as a powerful tool for differentiating benign from malignant breast lesions. In addition to this use, DWI may also be used in the assessment of axillary lymph nodes, since they show similar tissue characteristics to the primary tumor.

Materials and Methods: We applied dynamic contrast enhanced breast magnetic resonance imaging and DWI to 110 female patients and 214 breasts. Apparent diffusion coefficient (ADC) values of 187 lymph nodes (142 benign and 45 malignant) in 177 axillae were measured. Malignant lymph nodes were diagnosed histopathologically, benign lymph nodes were diagnosed clinically and with imaging findings.

Results: The mean ADC values were $1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for the malignant, and $1.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for the benign lymph nodes. The ADC values of malignant lymph nodes were significantly lower than the benign ones ($p=0.001$). When $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ was accepted as the cut-off ADC value, a sensitivity of 75.6% and a specificity of 71.1% were detected.

Conclusion: Our preliminary data suggest that ADC measurements might be useful in differentiating malignant from benign axillary lymph nodes in the preoperative period. Further studies on a larger scale will increase confidence in the results of DWI.

Key words: Diffusion weighted, magnetic resonance imaging, breast cancer, lymph nodes

ÖZET

Amaç: Pek çok çalışma difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) malign meme lezyonlarının benign lezyonlardan ayırmada güçlü yöntem olduğunu göstermiştir. Bu kullanıma ek olarak, primer tümörle benzer doku karakteristiğine sahip olduğundan DAG, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

Yöntem ve Gereçler: Yüz on kadın hasta ve 214 meme dokusunda, kontrastlı dinamik manyetik rezonans görüntüleme ve DAG uyguladık. Yüz yetmiş yedi aksillada, 187 lenf nodunda (142 benign ve 45 malign) Apparent diffusion coefficient (ADC) değerleri ölçüldü. Malign lenf nodu tanısı histopatolojik olarak, benign lenf nodu tanısı klinik ve görüntüleme bulguları ile konuldu.

Bulgular: Ortalama ADC değerleri, malign lenf nodları için $1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign lenf nodları için $1.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'dir. Malign lenf nodlarında ADC değerleri benign olanlardan belirgin düşüktür ($p=0.001$). Cut-off ADC değeri $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ Kabul edildiğinde, sensitivite %75.6 ve spesifisite %71.1 olarak hesaplandı.

Sonuç: Ön bulgularımıza göre, preoperatif dönemde malign ve benign aksiller lenf nodlarının ayırımında ADC ölçümlerinin kullanışlı olabileceğini önermektedir. Geniş serilerle yapılan ileri çalışmalar DAG'deki sonuçlara güveni arttıracaktır.

Anahtar sözcükler: Difüzyon ağırlıklı, manyetik rezonans görüntüleme, meme kanseri, lenf nodu

Lymph node metastasis is one of the most important prognostic factor in breast cancer. Preoperative prediction of the axillary nodal status remains an important challenge in the management of patients. Diffusion weighted imaging (DWI) is an advanced magnetic resonance imaging (MRI) application which derives its image contrast from the differences in water mobility

in the extracellular spaces, reflecting cellular density, organization, microstructure and microcirculation.

Several studies have shown that DWI can serve as a powerful tool for differentiating benign from malignant breast lesions. In addition to this use, DWI may also be used in the assessment of axillary

lymph nodes, since they show similar tissue characteristics to the primary tumor (1, 2).

Evaluation of lymph nodes is a promising novel application of DWI, which can easily be applied as an adjunct to conventional breast MRI. There are a few preliminary studies that have shown that DWI can be used to detect lymph nodes affected by malignant cells. Koh et al. report that after the involvement of nodes with malignancy, they undergo changes and the increase in cellularity leads to diffusion restriction and low apparent diffusion coefficient (ADC) values (1). Eiber et al. reported that DWI has a potential for the characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer in their retrospective study (2).

In this study we aimed to evaluate ADC values of axillary lymph nodes and the contribution of DWI to the diagnosis of malignant axillary lymph node involvement.

Materials and Methods

We applied dynamic contrast enhanced breast MRI and DWI using a 1.5 Tesla MR device (Signa HDx; General Electric, WI, USA) and bilateral 8-channel high density breast coil to 110 female patients who were prospectively enrolled in the study with various indications of conventional breast MRI between November 2009-July 2011. The number of breast and axillae included in the study was 214. Six patients had unilateral mastectomy and axillary dissection. As a result, 6 operated axillae were not included in the study. The study was approved by the local ethics committee, and all patients provided written informed consent.

The standard sequences for conventional breast MRI were axial Short Tau Inversion Recovery (STIR), sagittal Fast Spin Echo Fat Saturated T2W and sagittal 3D VIBRANT (Postcontrast Dynamic Fat Saturated T1W sequence optimized for breast imaging). DWI with $b=0$ s/mm² and $b=600$ s/mm² values were applied in the axial plane prior to application of contrast material. The other parametric values for DWI were as follows: Sequence EPI, TR/TE 7900 ms/88.9 ms (minimum TE), FOV 36-40mm, matrix 192x192, slice thickness/interval: 5 mm/1 mm, NEX 16, rBW 250 kHz, scan time 261 s.

After acquisition, all data were transferred to a Workstation (Advantage Windows 4.4). During postprocessing, black and white Apparent Diffusion Coefficient (ADC) maps were generated. First, the axillary lymph nodes were located on the axial STIR and post-contrast T1W images. Second, their locations were correlated with the diffusion weighted images and ADC maps. Next, ADC values of all visible axillary lymph nodes were measured. The nodes were determined by consensus of the two radiologists.

A total of 177 axillae and 187 lymph nodes (2 nodes in 6, and 3 nodes in 2 axillae) were included in the study. No measurable lymph node was detected in 37 axillae. The sizes of the lymph nodes were determined by measuring the longest diameter (equal and/or larger than 8mm). The ROI was placed over the lymph node, trying to avoid the fatty hila of the axillary lymph nodes. Sizes of the region of interest (ROI) varied between 10-100mm². The ROC analysis of the data was evaluated and the area under the curve was calculated. Additionally, the cut-off ADC values to differentiate benign and malignant axillary lymph nodes were calculated. The findings were compared with the histopathological results and final diagnosis of the patients. To ensure that the lymph nodes

ADC measurements obtained were the same as the ones dissected in surgery, they were discussed with the pathologist and the surgeon. The maximum diameters of the lymph nodes were correlated with the pathology specimen.

Results were evaluated statistically by using the SPSS 16.0 for Windows version. The overall statistical differences between mean values were evaluated with the student's *t* test for matched pairs. *P* values less than 0.05 were considered to indicate a statistically significant difference. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed in order to determine the diagnostic capability of DWI and cut-off ADC value with optimal sensitivity and specificity

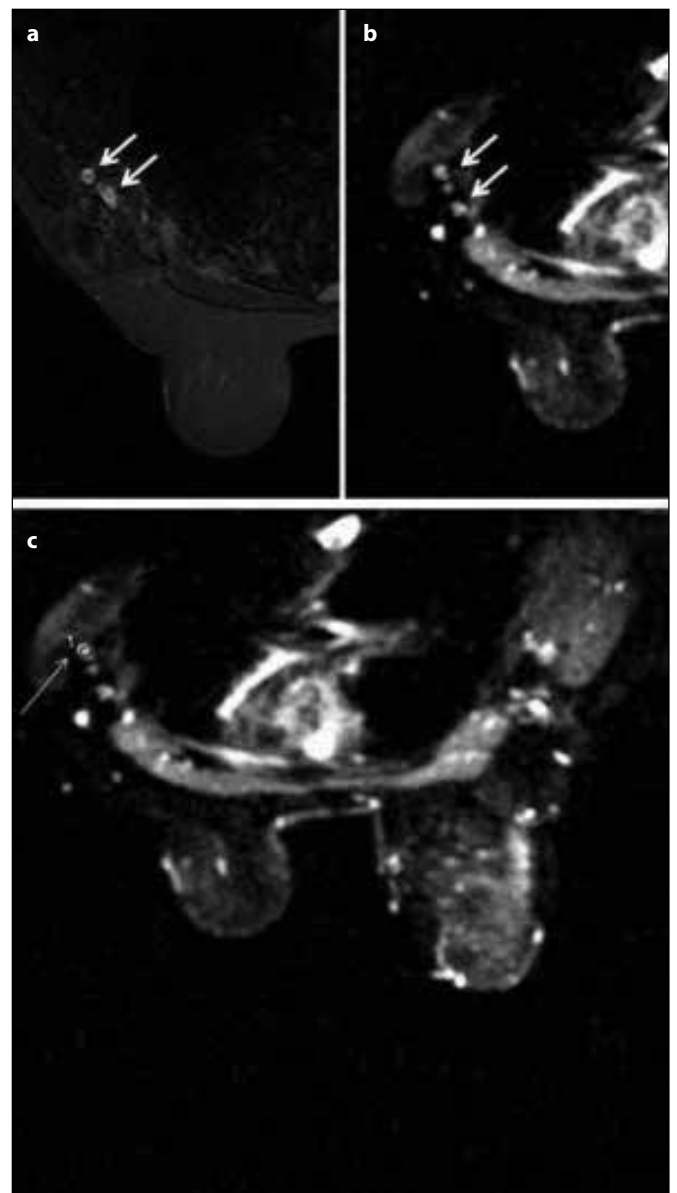


Figure 1. Nineteen-year-old woman with congenital hypoplasia of left breast, and otherwise normal MRI examination. Benign reactive axillary lymph nodes are also demonstrated. **a.** Axial STIR image, multiple reactive left axillary lymph nodes with fatty hila (arrows). **b, c.** In ADC map, the lymph node is hyperintense and the ADC value of left axillary lymph node is measured $1.42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (arrows).

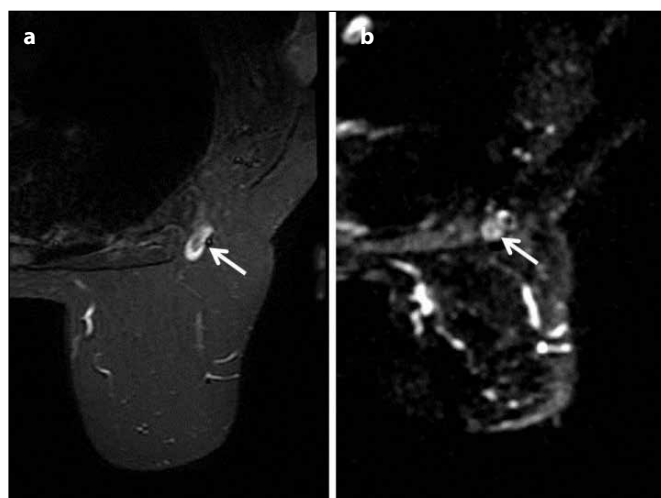


Figure 2. Fifty-one-year-old female with invasive ductal carcinoma on the contra-lateral (left) breast. **a.** Axial STIR image, reactive right axillary lymph nodes with fatty hilum (arrows). **b.** In ADC map, ADC value of hyperintense right axillary lymph node is measured $1.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (arrows). ROI is placed taking care not to include the fat in the hilum of the lymph node.

levels and highest accuracy in differentiating benign and malignant axillary lymph nodes.

Results

There were 142 benign, and 45 malignant lymph nodes. Malignant lymph nodes were diagnosed histopathologically, benign lymph nodes were diagnosed clinically and with imaging findings. The median age (range 19-73) was 47 years for the benign, and 43 (range 29-70) years for the malignant group. The ages were not significantly different in the two groups ($p=0.3$). On histopathological examination, 45 of the axillary lymph nodes proved to be malignant in 40 patients (invasive ductal carcinoma (IDC; $n:31$), invasive lobular carcinoma (ILC; $n:1$), mixed invasive lobular and ductal carcinoma ($n:3$), mixed IDC + mucinous carcinoma ($n:1$), IDC+pleomorphic carcinoma ($n:1$), medullary carcinoma ($n:1$), and malignant phyllodes tumor ($n:1$), diffuse leukemic infiltration of the breast ($n:1$)).

The ADC measurements of a total of 142 lymph nodes in 137 patients were included in the benign group of the study. The lymph nodes detected in patients with a final diagnosis of no breast cancer and in patients with known malignancy and with benign contralateral axillary lymph nodes were included in the benign lymph node group.

The mean diameter of the malignant lymph nodes was 17.1 mm (Standard deviation: 8.2 mm), the mean diameter of the benign lymph nodes was 11.3 mm (Standard deviation: 3.3 mm). The malignant axillary lymph nodes were significantly larger than the benign ones ($p=0.001$).

The mean ADC value for the malignant lymph nodes was $1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. (Standard deviation $0.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). The mean ADC value for the benign lymph nodes was $1.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. (Standard deviation $0.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). The ADC values of malignant lymph nodes were significantly lower than the benign ones ($p=0.001$). Represent-

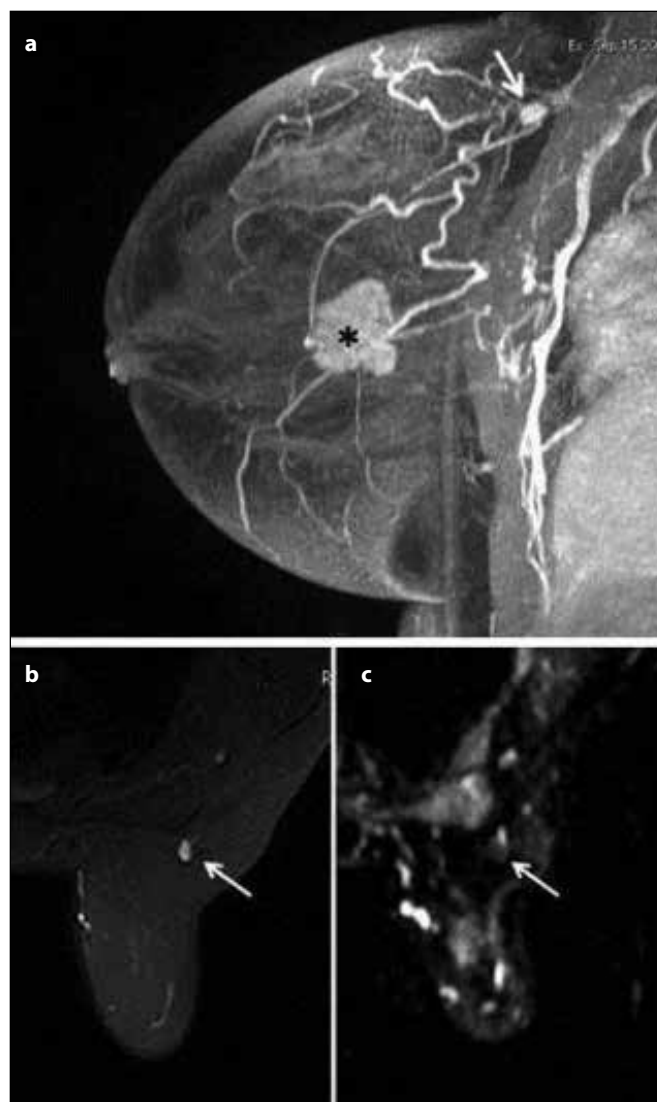


Figure 3. A 55-year-old woman, with invasive ductal carcinoma of the right breast and axillary lymph node metastasis. **a.** Sagittal 3D MIP vibrant image, shows a spiculated malignant breast tumor (asterisk) and a small lymph node in the ipsilateral axilla (arrow). **b.** Axial STIR image, demonstrating the lymph node with no fat in the hilum (arrow). **c.** ADC map, lymph node is hypointense and ADC value is measured $0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (arrow).

tative cases of the study are presented in figures 1-6 (Figure 1-6). In the figures, the benign lymph node had a fatty hilum with an ovoid shape. Mostly they have lower dimensions. The ADC values were lower than those of the malignant ones. The dimensions in malignant nodes were higher and they have spherical shapes without a fatty hilum.

The ROC analysis of the ADC values of axillary lymph nodes was evaluated (Figure 7) and the ADC values of benign and malignant lymph nodes were determined to be significantly different from each other. The area under the curve was 0.814, with a standard deviation of 0.38 (95% confidence interval of 0.739-0.888) ($p<0.001$). This means that the DWI measurement is quite predictive for malignant LAP.

Table 1. Histopathological evaluation of lymph nodes and comparison with DWI results.

Cut off value	Histopathology/ DWI				Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
	+/+	+/-	-/+	-/-				
$<1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	34	11	41	101	75,6%	71,1%	45,3%	90,2%
$<1.49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	43	2	99	43	95,6%	30,3%	30,3%	95,6%

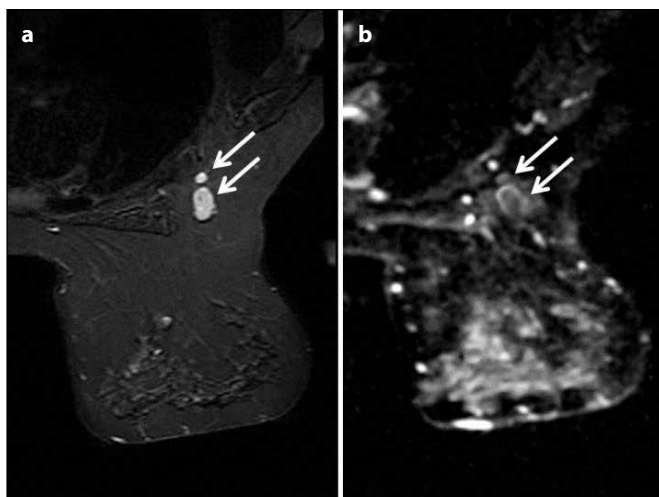


Figure 4. A 50-year-old woman, with right sided invasive ductal carcinoma, and two axillary lymph node metastases. **a.** Axial STIR image, showing two hyperintense lymph nodes, one of which is very small (arrows). **b.** ADC map, lymph node is hypointense and ADC value is measured $0.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$.

When $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ was accepted as the cut-off ADC value, a sensitivity of 75.6% and a specificity of 71.1% were detected. However, if a sensitivity of 95.6%, with a cut-off ADC value of $1.49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ were used, the specificity was considerably low (31.3%). Thirty seven axillae with no lymph in this study were not determined in the sensitivity-specificity calculation. In the Table, DWI results and histopathologic evaluation of lymph nodes are shown (Table 1). In the content of this study, the correlation between ultrasonography and positron emission tomography was not made. This correlation may be determined in further studies.

Discussion and Conclusion

Breast MRI is an established method in the diagnosis and staging of breast carcinoma (3-6). In conventional breast MRI, tissues can be differentiated from each other according to their T1 and T2 signal features and enhancement characteristics. However, in some cases, especially if no contrast material is used, T1 and T2 features of the tissues are insufficient to differentiate their nature. Diffusion MRI is an imaging method which uses a totally different source of signal. The contrast of this imaging method depends on the molecular motion of the water in the tissues at a microscopic level (7, 8). Diffusion occurs as a result of random thermal waving and this is termed "Brownian motion" (9-11). DWI is a primary imaging method which is used in the diagnosis of cerebral infarction. Recently, however it has been used to evaluate other organs such as ovaries, pancreas, prostate and breast (5,10-17).

There are several studies about discrimination of breast masses with DWI techniques in the literature (10-13). With regard to its clinical usability, DWI can easily and quickly be performed as an adjunct to conventional breast MRI. During breast MRI, T1W and T2W images

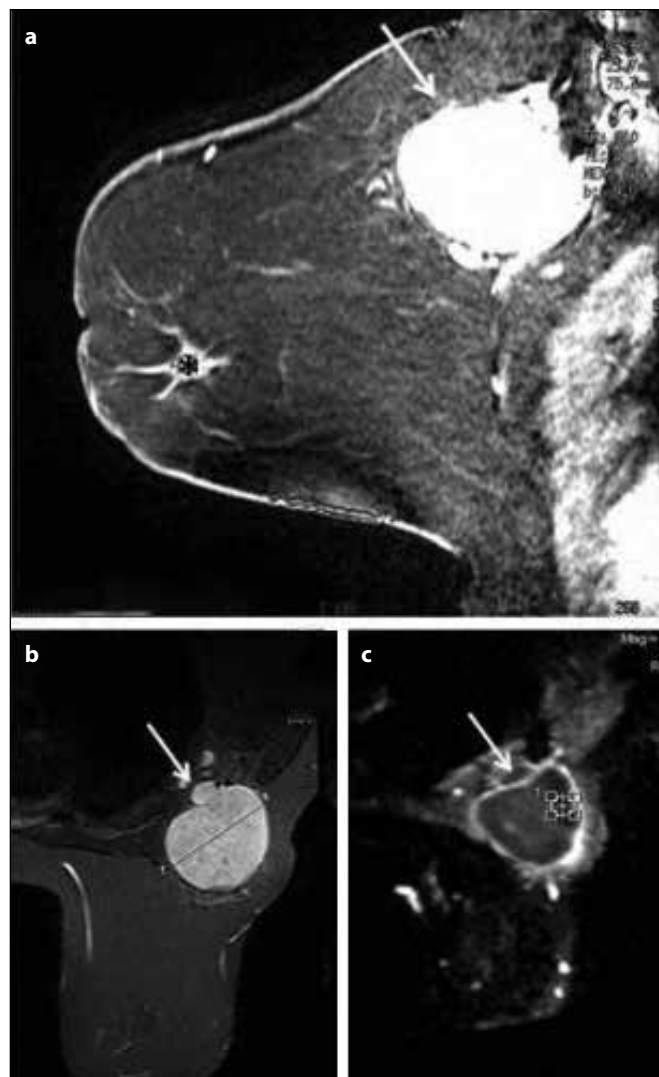


Figure 5. Thirty-eight-year-old woman with small invasive ductal carcinoma in the right breast. There are multiple, giant axillary lymph nodes. **a.** Sagittal post-contrast VIBRANT image, there is a giant enhancing lymph node in the right axilla (arrow). Small invasive ductal carcinoma is at the lower quadrant of the right breast (asterisk). **b.** In axial STIR image, there are multiple large hyperintense axillary lymph nodes. (arrow). **c.** In ADC map, the lymph node is hypointense (arrow). ADC value is measured as $0.62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

are routinely obtained before dynamic enhanced examination. Biological characteristics of tissues as well as breast masses can be determined using DWI (9). DWI has a potential to replace T2W imaging because $b_0 \text{ s/mm}^2$ value is essential in a T2W image and it also has a topographic role. DWI can also be used in patients with a history of contrast material allergy. High contrast material costs and risk of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) are potential factors which will

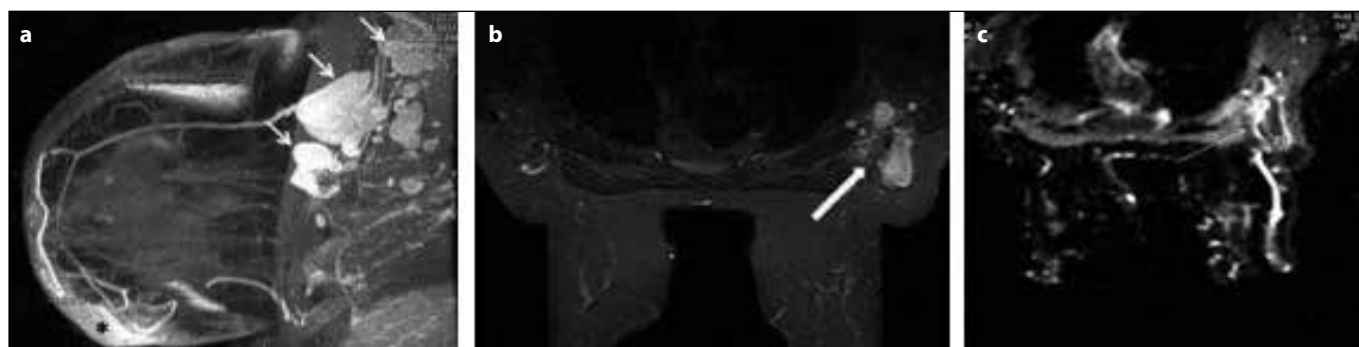


Figure 6. Fifty-five-year-old woman with nonspecific abscess of the right breast. There are multiple, giant axillary lymph nodes. **a.** Sagittal MIP image, there are multiple enhancing lymph nodes (arrows). Abscess of the right breast located in the subcutaneous tissues of the lower quadrant (asterisk). **b.** In axial STIR image, there are multiple large hyperintense lymph nodes. (arrows). **c.** In ADC map, the lymph node is hypointense (arrows). ADC value is measured as $0.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

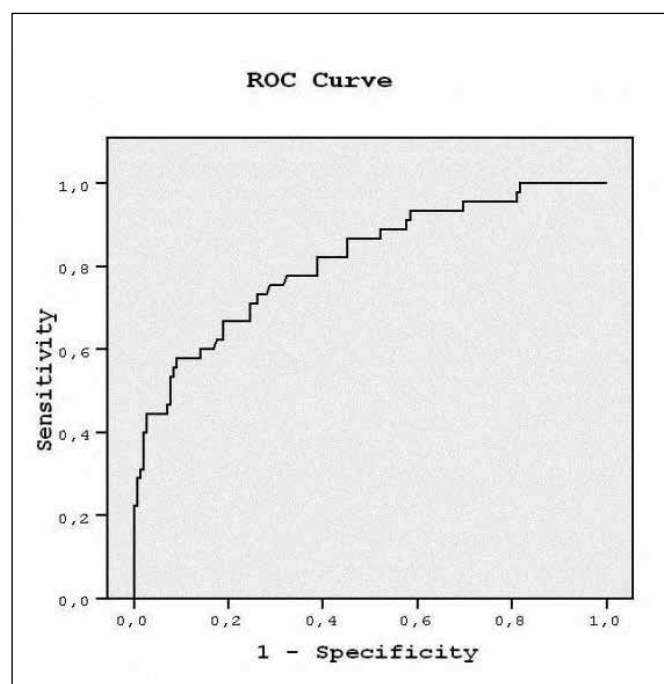


Figure 7. Receiver operating characteristic (ROC) curve of ADC values of malignant and benign axillary lymph nodes plotted in the graph of 1- sensitivity versus specificity. The area under the curve is 0.814 with a standard deviation of 0.38 (95% confidence interval of 0.739-0.888).

influence the usage of DWI instead of dynamic breast MRI in the future when consistent results with high accuracy is reached.

In malignant tumors, as a result of high cellular density, there are low ADC values with restricted diffusion in DWI. In benign tumors, because of low cellular density, diffusion restriction is not seen in DWI and high ADC values are measured. The reason for restricted diffusion in DWI is limitations of water molecules motion as a result of high cellularity around, intracellular and extracellular edema, high viscosity and high levels of fibrosis (1,5,18).

In biological tissues ADC expression is used instead of the diffusion coefficient. Since in vivo measured signal loss is different from in vitro measured signal loss in general, microscopic motions in biological tissues contain both molecular diffusion and microcirculation of blood in capillary vessels. Both diffusion and perfusion affect

ADC values. Low b value images result in less diffusion weighted images, since a lower gradient is applied. Also, the extension of microvascular structures in the malignant masses increase the perfusion effect on the ADC values with low b values (9,14,19). However the signal to noise ratio is higher than the high b value diffusion images. The variations of the ADC values between the previous reports can be explained mainly by different b-values ($0-1074 \text{ s/mm}^2$), other technical factors and variations of the pathologies included in the series. Typically, at least, two b values must be used during DWI in order to enable a meaningful ADC interpretation. However, the accuracy increases when more b values are used. Woodhams et al report that b values less than $750 \text{ mm}^2/\text{sec}$ are highly efficient in detecting breast masses (14). Pereira et al reported no significant difference between the ADC values of benign and malignant lesions when different b-value combinations are used, and concluded that using multiple b-values in the DWI sequence is unnecessary (20). Therefore, we used b values of 0 and 600 s/mm^2 in our study in order to save examination time.

A highly significant difference between the mean ADC values of malignant versus benign lymph nodes was detected in our study (p value: 0.001). When $1.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ was accepted as the cut-off ADC value, a sensitivity of 75.6% and specificity of 71.1% were detected. However, with a sensitivity of 95.6%, and a cut-off ADC value of $1.49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, the specificity was considerably low (31.3%).

Although there are several studies reporting various ADC values for breast lesions, there is no specific study on the ADC values of malignant axillary lymph nodes (6-9). In their study of the pelvic lymph nodes of patients with prostate cancer, Eiber et al report a highly significant difference between the mean ADC values ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) of malignant (1.07 ± 0.23) versus benign (1.54 ± 0.25) lymph nodes, ADC-value for differentiation of malignant and benign lymph nodes at a cut off $1.30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ with a sensitivity of 86.0% and specificity of 85.3% (2). Their findings indicate that DWI is an accurate and feasible technique for the analysis of pelvic lymph nodes. Therefore, we predict that malignant axillary lymph nodes should have similar restricted diffusion and correspondingly low ADC values.

To ensure accurate nodal evaluation, the potential pitfalls of DWI must be kept in mind. Inclusion of the necrotic areas and fatty hilum of the nodes are possible sources of error in ADC measurements. Inflammatory nodal hyperplasia accompanied by increased cellu-

larity and nodal heterogeneity remain limitations of DWI evaluation of nodal disease. Technical improvements in diffusion weighted imaging and increased spatial resolution overcomes most of the drawbacks and limitations and enables nodal characterization. Quick application time and lack of need for administration of exogenous contrast material are the major advantages of DWI. Reviewing the DWI findings in conjunction with the morphological findings, accurate anatomical localization and correlation of radiologic findings with the histopathology will increase the success of DWI. High cellular density of the malignant lymph nodes results in restricted diffusion, which may even be detected in normal sized lymph nodes. Measuring the ADC values provides a valuable tool in the preoperative assessment of lymph node status based on cut-off values. However they must be interpreted cautiously, because of the various cut-off values reported for malignancy in the literature. It must also be kept in mind that the optimum cut-off for ADC values has to be determined for each MRI unit, because of the variations in the hardware and pulse sequences.

It is unclear whether DWI can accurately diagnose small metastases, let alone micrometastases. Determination of the necessary lymph nodal invasion ratio required to restrict diffusion, and thus reduce the ADC value, is needed for successful clinical applications. Nevertheless, DWI can reduce the number of sentinel lymph node studies by detecting the malignant nature of the lymph nodes pre-operatively. In the future, if the investigations increase, the lymph nodes which could not have been determined without the need of contrast material administration can be determined. This possibility can lead us to decrease the number of sentinel lymph node biopsy. With this method, which has lower dependence on user compared to ultrasonography, will be able to increase the accuracy. Further studies with a large number of subjects will increase confidence in the results of DWI and guide physicians involved in diagnosis, treatment and follow up of breast cancer patients.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1622-35. (PMID: 17515386) [CrossRef]
2. Eiber M, Beer AJ, Holzapfel K, Tauber R, Ganter C, Weirich G, et al. Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Invest Radiol* 2010; 45: 15-23. (PMID: 19996762) [CrossRef]
3. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001; 220: 13-30. (PMID: 11425968)
4. DeBruhl ND, Michael D, Basset LW. Magnetic resonance imaging of breast tumors. In: Basset LW, Jackson VP, Fu KL, Fu YS, eds. *Diagnosis of Diseases of the Breast 2nd ed.* Elsevier Saunders: Philadelphia, 2005; 225-250.
5. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 2004; 292: 2735-42. (PMID: 15585733) [CrossRef]
6. Ikeda DM, Baker DR, Daniel BL. Magnetic resonance imaging of breast cancer : clinical indications and breast MRI reporting system. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 975-83. (PMID: 11105039) [CrossRef]
7. Schaefer PW, Grant PE, Gonzales RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331-45. (PMID: 11058626)
8. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998; 6:125-38. (PMID: 9449744)
9. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45: 169-84. (PMID: 12595101) [CrossRef]
10. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 172-8. (PMID: 12203765) [CrossRef]
11. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 693-704. (PMID: 12112520) [CrossRef]
12. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fakuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumor: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 1042-6. (PMID: 12488758) [CrossRef]
13. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 644-9. (PMID:16163035) [CrossRef]
14. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR Imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 393-8. (PMID: 10430143) [CrossRef]
15. Yamashita Y, Namimoto T, Mitsuzaki K, Urata J, Tsuchigame T, Takahashi M, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: diagnostic value of diffusion-weighted echo-planar MRI imaging. *Radiology* 1998; 208: 605-9. (PMID: 9722835)
16. Moteki T, Ishizaka H. Diffusion-weighted EPI of cystic ovarian lesions: evaluation of cystic contents using apparent diffusion coefficients. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 1014-9. (PMID: 11105044) [CrossRef]
17. Hosseinzadeh K, Schwarz SD. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 654-61. (PMID: 15390142) [CrossRef]
18. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med* 2005; 4: 35-42. (PMID: 16127252) [CrossRef]
19. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 397-402. (PMID: 9456953) [CrossRef]
20. Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, Domingues MN, Domingues RC, da Fonseca LM, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1030-5. (PMID: 19770326) [CrossRef]

Correspondence / Yazışma Adresi

İşıl Başara
Phone : +90 (232) 412 22 22
E-mail : slbasara@yahoo.com

DETERMINING PRACTISING OF BREAST SELF-EXAMINATION AND BREAST CANCER RISK FACTORS IN WOMEN AGED TWENTY YEARS AND OVER LIVING IN A RURAL AREA OF CORUM

ÇORUM İLİ KIRSALINDA YAŞAYAN 20 YAŞ VE ÜZERİNDEKİ KADINLARIN KENDİ KENDİNE MEME MUAYENESİ YAPMA DURUMLARI VE MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Gülay Yılmazel

Hitit Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Halk Sağlığı Bölümü, Çorum, Türkiye

ABSTRACT

Objective: This study was performed to determine breast self examination practices and breast cancer risk factors in women aged twenty years and over living in a Corum rural area.

Materials and Methods: This descriptive study was conducted in two villages (Figani and Eskice) which were located in the province of Corum Mecitozu. The population of the study consisted from 230 women who were aged twenty years and over registered to Figani and Eskice Village Health House. The study, which included 172 women aged twenty years and over were visited in their homes by the researcher and students attending a public health nursing lesson course. The data of the study were collected by face to face interviews with a 28 item questionnaire which investigated the socio-demographic characteristics of women, reproductive characteristics, investigating risk factors for breast cancer. In the assesment of data, number,, percentage, arithmetic mean and Pearson Chi-square tests were used. $p<0.01$ and $p<0.05$ were considered statistically significant.

Results: Variables such as older ages, lower education levels, family history of breast cancer, menopause, used OKS in the past defined as risk factors for breast cancer which were affecting BSE in women living in rural areas ($p<0.01$, $p<0.05$).

Conclusion: Health care professionals responsible for the delivery of health services in rural areas for prevention of breast cancer should provide community based education on-site with mobile services about healthy lifestyle behaviors and early diagnosis and in this training should take into account health communication strategies.

Key words: Rural, women, breast self examination, breast cancer

ÖZET

Amaç: Bu çalışma kırsal kesimde yaşayan 20 yaş ve üzerindeki kadınlarda kendi kendine meme muayenesi yapma durumlarının ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile yapılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Tanımlayıcı tipteki bu araştırma Çorum ili Mecitözü ilçesine bağlı iki köyde (Figani ve Eskice) yapılmıştır. Araştırmanın evrenini Figani ve Eskice Köyü Sağlık Evi'ne kayıtlı 20 yaş ve üzerindeki toplam 230 kadın oluşturmıştır. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeyerek halk sağlığı dersi uygulaması kapsamında evlerinde ziyaret edilen ve ulaşılabilen 20 yaş ve üzerindeki 172 kadın çalışma kapsamına alınmıştır. Araştırmanın verileri kadınların sosyo-demografik özelliklerini, doğurganlık özelliklerini, kendi kendine meme muayenesi yapma durumlarını ve meme kanserine ilişkin risk faktörlerini sorgulayan 28 soruluk bir anket formu ile yüz yüze görüşme yöntemi uygulanarak toplanmıştır. Değerlendirmelerde sayı, yüzdelik, aritmetik ortalama ve Pearson Ki-kare testleri kullanılmıştır. $P<0.01$ ve $p<0.05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: İleri yaş, düşük eğitim düzeyi sorunu, ailede meme kanseri öyküsünün olması, menapoz girmeye, geçmişte OKS kullanma gibi değişkenler kırsalda yaşayan 20 yaş ve üzerindeki kadınlarda KKMM yapma durumları üzerinde etkili meme kanseri risk faktörleri olarak belirlenmiştir ($p<0.01$, $p<0.05$).

Sonuç: Kırsalda görev alan, yerinde ve gezici sağlık hizmetlerinin verilmesinden sorumlu olan sağlık profesyonelleri meme kanserinden korunmada sağlıklı yaşam biçiminin ve erken tanının önemi konusunda toplum eğitimlerine ağırlık vermeli, bu eğitimlerinde sağlık iletişimi stratejilerini göz önünde bulundurmalarıdır.

Anahtar sözcükler: Kırsal, kadın, kendi kendine meme muayenesi, meme kanseri

Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın kanserlerinden biridir. Küresel istatistikler meme kanserinin yıllık insidansının arttığını ve bu artışın düşük insidanslı ülkelerde daha hızlı olduğunu göstermektedir (1). 2008 yılında tanılanmış 1.38 milyon yeni kanser vakaları ile kadınlar arasında en yaygın kanser türüdür, tüm kanser türlerinin %10.9'unu oluşturarak ikinci sırada yer almaktadır (2).

Meme kanserinin primer önlenmesinde, kadınların yeterince meme kanserinin risk faktörleri ve risk azaltma stratejileri hakkında bilgi sahibi olması gerekir. Kişiyi etkileyen faktörlerin anlaşılması olası gecikmelerin kısıtlanmasında stratejilerin geliştirilmesi için ön koşuldur (3). Aile öyküsü, genetik faktörler, menarş yaşı, geç menopoz, hiç emzirmeme, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, radyasyona maruz kalma, alkol, sigara, obezite ve fiziksel inaktivite meme kanseri için bilinen risk faktörleridir. Tüm bu risk faktörlerine karşın kilo kontrolü, fiziksel aktivite ve sigaradan kaçınma koruyucu olduğuna inanılan belli yaşam tarzı faktörleridir (4-8).

Meme kanserlerinin %80'i ilk kez hastaların kendileri tarafından fark edilmektedir. Bu nedenle meme kanserinin erken tanısında özel bir önem taşıyan kendi kendine meme muayenesi (KKMM) için kadınlar cesaretlendirilmelidir (9, 10). 20 yaşından büyük kadınların her ay KKMM uygulaması, erken tanı için önerilen uygulamalar içerisinde yer almaktadır. Ayrıca KKMM 20 yaşından sonra her kadın tarafından evinde tek başına kolaylıkla uygulanabilecek, kısa süre içerisinde erken tanıya yönlendirebilecek, maliyet gerektirmeyen, kadının mahremiyetinin korunduğu bir muayene yöntemidir (11).

Türkiye'de kadınlar arasında en sık görülen 10 kanser türü arasında meme kanseri insidansının yüz binde 41.6 olduğu saptanmıştır (12). Kırsal kesimde yaşayan kadınların klinik muayeneye ve mamografiye ulaşım olanaklarının az olabileceği, genellikle memedeki bir kitlenin de ilk olarak bireylerin kendileri tarafından tespit edilerek doktora gidildiği göz önüne alındığında, KKMM'sini düzenli ve doğru olarak uygulamanın yararlı olacağı düşünülmektedir. KKMM'nin düzenli olarak uygulandığında meme kanseri mortalite oranının azalacağı ve yaşam oranını da %75 oranında artıracığı bildirilmiştir (13).

Bu çalışma kırsal kesimde yaşayan 20 yaş ve üzerindeki kadınlarda KKMM yapma durumlarının ve risk faktörlerinin belirlenmesi amacı ile yapılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Tanımlayıcı tipteki bu araştırma Çorum ili Mecitözü ilçesine bağlı iki köyde (Figani ve Eskice) yapılmıştır. Araştırmanın evrenini Figani ve Eskice Köyü Sağlık Evi'ne kayıtlı 20 yaş ve üzerindeki toplam 230 kadın oluşturmuştur. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeyerek halk sağlığı dersi uygulaması kapsamında evlerinde ziyaret edilen ve ulaşılabilen 20 yaş ve üzerindeki 172 kadın çalışma kapsamına alınmıştır. Ulaşma oranı %74.8'dir. Araştırmanın uygulanabilmesi için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Etik kurul onayı, İl Sağlık Müdürlüğü ve ilgili sağlık evlerinin bağlı olduğu aile sağlığı merkezi yöneticilerinden yazılı, çalışma kapsamına alınan kadınlardan sözlü ve yazılı onam alınmıştır. Araştırmanın verileri kadınların sosyo-demografik özelliklerini, doğurganlık özelliklerini, meme kanserine ilişkin risk faktörlerini sorgulayan 28 soruluk bir anket formu ile yüz yüze görüşme yöntemi uygulanarak toplanmıştır. Elde edilen veriler SPSS 17.0 programı ile

değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerde sayı, yüzdelik, aritmetik ortalama, standart sapma ve Pearson Ki-kare testleri kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Araştırma kapsamına alınan kadınların %52.9'u evli olup kadınların ilk evlilik yaşı ortalaması 17.58 ± 2.95 'dir. Kadınların % 33.1'i ilkokul mezunudur ve % 68.0'i ev hanımıdır.

Kadınların sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de, yaşam biçimi davranışları ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi kadınların %59.3'ünün sebze ve meyve ağırlıklı beslenmektedir. Düzenli fiziksel aktivite yapan kadınların oranı %61.0'dir. Kadınların beden kitle indekslerine göre vücut ağırlıkları incelendiğinde %47.7'sinin şişman olduğu saptanmıştır. Kadınların KKMM yapma durumları ve meme kanseri için bilinen risk faktörlerine göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3'de görüldüğü üzere kadınların % 39.0'u düzenli olarak KKMM yapmaktadır. Meme kanseri ile ilgili risk faktörleri incelendiğinde kadınların %52.3'ü 40 yaş ve üzerinde olup kadınların yaş ortalaması 42.33 ± 15.19 'dur. İlk menarş yaşı 12 yaş ve altında olanların oranı %12.2'dir. Kadınların %96.2'si ilk doğumunu 30 yaş altında yaptığını ve %90.8'i çocuklarını emzirdiklerini belirtmiştir. Menopoz giren kadınların yaş ortalaması 47.36 ± 6.11 'dir. Kadınların %19.8'i

Tablo 1. Kadınların sosyo-demografik özellikleri (n=172).

Sosyo-demografik özellikler	Sayı	%
Medeni durumu		
Evli (İlk evlenme yaşı ort: 17.58 ± 2.95)	91	52.9
Bekar	40	23.3
Dul/boşanmış	41	23.8
Eğitim düzeyi		
Okuryazar değil	39	22.7
Okuryazar	20	11.6
İlkokul	57	33.1
Ortaokul ve üzeri	56	32.6
Meslek		
İşçi	28	16.3
Ev hanımı	144	83.7
Gelir durumu		
Gelir giderden az	68	39.5
Gelir giderden fazla	14	8.2
Gelir gidere eşit	90	52.3
Çocuk durumu		
Var	131	76.2
Yok	41	23.8
Toplam	172	100.0

Tablo 2. Kadınların yaşam biçimi davranışları ve beden kitle indeksleri (BKİ) (n=172).

Yaşam biçimi davranışları	Sayı	%
Beslenme alışkanlıkları		
Katı yağ, kırmızı et, hamur işi ağırlıklı beslenenler	70	40.7
Sebze ve meyve ağırlıklı beslenenler	102	59.3
Fiziksel aktivite		
Düzenli yapanlar (Yürüyüş, Tarla/bahçe işi)	67	39.0
Hiç yapmayanlar	105	61.0
BKİ		
Zayıf (<18.5)	12	7.0
Normal (18.5-24.9)	78	45.3
Şişman (25 ve üzeri)	82	47.7
Toplam	172	100.0

geçmişte OKS kullandığını ifade etmiştir. Kadınların %5.8'i birinci derece akrabalarında meme kanseri ve %9.9'u geçmişte memesinde kistik hastalık öyküsü olduğunu belirtmiştir. Menapoz giren kadınların %73.0'u menopoz sonrasında kilo aldığını ifade etmiştir.

Tablo 4'de kadınların sosyo-demografik özelliklerine ilişkin risk faktörleri ile KKMM yapmaları arasındaki fark gösterilmiştir.

Yaş grubu 20-29 arası olan kadınların %54.2'si, 40 yaş ve üzerindeki kadınların %30.3'ü kendi kendine meme muayenesi yaptığını belirtmiştir. Kadınların yaş grupları ile KKMM yapmaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Eğitim durumu yükseldikçe kadınların KKMM yapma oranlarının arttığı belirlenmiştir. Kadınların eğitim düzeyi ile KKMM yapmaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Çalışan ve (%42.9) ve gelirinin giderinden fazla olduğunu beyan eden (%42.9) kadınlarda KKMM yapma oranları daha yüksektir. Evli kadınların %45.1'i, bekar kadınların %50.0'si KKMM yaptığını beyan etmiştir. Kadınların medeni durumları ile KKMM yapmaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.01$).

Kadınların doğurganlık özelliklerine ilişkin risk faktörleri ile KKMM yapmaları arasındaki fark Tablo 5'de gösterilmiştir.

İlk menarş yaşı 12 yaş ve altında olup KKMM uygulayan kadınların oranı %42.9'dur. Kadınların yaşları arttıkça KKMM yapma oranları azalmaktadır. Çocuğu olmayan kadınların %45.0'i KKMM yapmaktadır. İlk doğumunu 30 yaş üzerinde yapan kadınların %40.0'ı, çocuklarını emziren kadınların %34.7'si ve memede kistik hastalık öyküsü olan kadınların %58.8'i KKMM yapmaktadır. Ailesinde (birinci derece akrabasında) meme kanseri olan kadınların % 80.0'i ve menopoz giren kadınların %27.0'si KKMM yaptığını belirtmiştir. Ailesinde meme kanseri öyküsü olması ve menopoz girme ile kadınların KKMM yapmaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$, $p<0.01$). Beş yıldan fazla süredir OKS kullandığını belirten kadınların %42.9'u KKMM yapmadığını belirtmiştir. Kadınların geçmişte OKS kullanma durumları ile KKMM yapmaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 3. Kadınların KKMM yapma durumları ve meme kanseri için bilinen risk faktörlerine göre dağılımı.

KKMM yapma durumu	Sayı	%
Düzenli yapan	67	39.0
Hiç yapmayan	105	61.0
Risk faktörleri		
Yaş grupları (Yaş ortalaması: 42.33 ± 15.19)		
20-29 yaş	48	27.9
30-39 yaş	34	19.8
40 yaş ve üzeri	90	52.3
İlk menarş yaşı		
12 yaş ve altı	21	12.2
13 yaş ve üzeri	151	87.8
İlk doğum yaşı (n=130)		
30 yaş öncesi	125	96.2
30 yaş sonrası	5	3.8
Emzirme		
Evet	118	90.8
Hayır	12	9.2
Menapoz yaşı (Menapoz yaşı ort: 47.36 ± 6.11) (n=74 %43.0)		
30-40	12	16.2
41-51	50	67.6
52 ve üzeri	12	16.2
Geçmişte OKS kullanma		
Evet		
5 yıl ve daha az	27	15.7
5 yıldan fazla	7	4.1
Hayır	138	80.2
Ailede meme kanseri öyküsü		
Var (Birinci derece akrabasında)	10	5.8
Yok	162	94.2
Geçmişte memede kistik hastalık öyküsü		
Var	17	9.9
Yok	155	90.1
Menapoz sonrası kilo alma (n=74)		
Evet	54	73.0
Hayır	20	27.0

OKS: Oral kontraseptif

Tartışma

Günümüzde en çok öne çıkan kronik hastalıklar tütün ve alkol kullanımı, sağlıksız diet, fiziksel inaktivite gibi yaygın risk faktörleri ile ilişkilidir (14).

Tablo 4. Kadınların sosyo-demografik özelliklerine ilişkin risk faktörleri ile KKMM yapmaları arasındaki fark.

Sosyo-demografik risk faktörleri	KKMM yapma		χ^2	p
	Evet (%)	Hayır (%)		
Yaş grupları				
20-29	26 (54.2)	22 (45.8)	14.180	<0.01
30-39	11 (32.4)	23 (67.6)		
40 yaş ve üzeri	30 (30.3)	60 (69.7)		
Eğitim düzeyi				
Okuryazar değil	6 (15.4)	33 (84.6)	18.934	<0.01
Okuryazar	5 (25.0)	15 (75.0)		
İlkokul	28 (49.1)	29 (50.9)		
Ortaokul ve üzeri	28 (50.0)	28 (50.0)		
Çalışma durumu				
İşçi	12 (42.9)	16 (57.1)	0.214	0.643
Ev hanımı	55 (38.2)	89 (61.8)		
Medeni durum				
Evli	41 (45.1)	50 (54.9)	13.674	<0.01
Bekar	20 (50.0)	20 (50.0)		
Dul/boşanmış	6 (14.6)	35 (85.4)		
Gelir durumu				
Gelir giderden az	25 (36.8)	43 (63.2)	0.268	0.875
Gelir gidere eşit	36 (40.0)	54 (60.0)		
Gelir giderden fazla	6 (42.9)	8 (57.1)		

KKMM: Kendi kendine meme muayenesi

Kırmızı et ve doymuş yağdan zengin beslenmenin meme kanserini arttırdığı, buna karşın meyve ve sebzelerden zengin beslenmenin bu riski azalttığı bildirilmiştir (15). Bu çalışmada kırmızı et, doymuş yağ ve hamur işi ağırlıklı beslenen (%40.7), fiziksel aktivite yapmayan (%39.0) ve şişman (%47.7) olan kadınların oranı göz önünde bulundurulduğunda sağlıklı yaşam biçimi davranışları konusunda bilgi açığının olduğu görülmektedir (Tablo 2). Meme kanserlerinden primer korunmada sağlıklı yaşam biçimine ait risk faktörlerinden uzak durmak esastır. Sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının geliştirilmesine yönelik ülke genelinde yürütülen programların kırsal alanda uygulanabilmesine yönelik kırsalda görev alan sağlık personeli tarafından halk eğitimleri, sağlık propagandaları yapılmalı, fiziksel aktivite olanaklarının artırılmasına yönelik gerekli çevre düzenlemelerinin yapılabilmesi yönünde sektörler arası işbirliği sağlanmalıdır.

Meme kanserinde farkındalığı artırmak için KKMM, mamografi ve klinik meme muayenesi önerilmektedir (16). KKMM; basit, maliyet etkili, kolay uygulanabilen, meme kanseri hakkında farkındalık oluşturan ve sağlık sorumluluğu kazandıran bir yöntemdir. Kadınların %39.0'u düzenli olarak KKMM yaptığını belirtmiştir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda kadınların KKMM yapma oranlarının %32.0-% 84.1 arasında değiştiği görülmektedir (17-19). KKMM yapma oranlarının İranlı kadınlarda %12.9, İngiliz kadınlarda %22.6, Koreli kadınlarda %29.3, Nijeryalı kadınlarda %34.9 olarak bulunmuştur (20-23). Konuyla ilgili meme kanseri ile ilgili

Tablo 5. Kadınların doğurganlık özelliklerine ilişkin risk faktörleri ile KKMM yapmaları arasındaki fark.

Kadınların üreme özellikleri	KKMM		χ^2	p
	Evet (%)	Hayır (%)		
İlk menarş yaşı				
<12 yaş ve altı	9 (42.9)	12 (57.1)	4.063	0.131
13 yaş ve üzeri	63 (41.7)	88 (58.3)		
Çocuk durumu				
Var	47 (35.6)	85 (64.4)	1.236	0.266
Yok	18 (45.0)	22 (55.0)		
İlk doğum yaşı (n=130)				
<30 yaş	47 (37.6)	78 (62.4)	2.945	0.159
>30 yaş	2 (40.0)	3 (60.0)		
Emzirme durumu (n=130)				
Evet	41 (34.7)	77 (65.3)	1.098	0.295
Hayır	6 (50.0)	6 (50.0)		
Meme kistik hastalık öyküsü				
Var	10 (58.8)	7 (41.2)	3.132	0.077
Yok	57 (36.8)	98 (63.2)		
Ailede meme kanseri öyküsü				
Var	8 (80.0)	2 (20.0)	7.522	<0.05
Yok	59 (36.4)	103 (63.6)		
Menapoz girme				
Evet	20 (27.0)	54 (73.0)	9.114	<0.01
Hayır	47 (48.0)	51 (52.0)		
Geçmişte OKS kullanma				
Evet				
5 yıl ve daha az	13 (43.3)	14 (56.7)	6.941	<0.05
5 yıldan fazla	4 (57.1)	3 (42.9)		
Hayır	50 (36.2)	88 (63.8)		

OKS: Oral kontraseptif, KKMM: Kendi kendine meme muayenesi

risk faktörleri değerlendirildiğinde kadınların %52.3'ünün 40 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır. İlk menarş yaşı 12 yaş ve altında olan kadınların oranı %12.2'dir. Kadınların %96.2'si ilk doğumunu 30 yaş altında yaptığını ve %90.8'i çocuklarını emzirdiklerini belirtmiştir. Araştırmaya katılan kadınların %43.0'u menopoz girmiştir. Kadınların %19.8'i geçmişte OKS kullandığını ifade etmiştir. Menapoz giren kadınların %73.0'u menopoz sonrasında kilo aldığını ifade etmiştir. Kadınların %5.8'i birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü olduğunu, %9.9'u geçmişte memesinde kistik hastalık olduğunu belirtmiştir (Tablo 3). Sinop'da yapılan bir çalışmada kadınların %80.0'inin ilk menarş yaşının 12-14 yaş arasında menopoz yaş ortalamasının 51.3±0.5 olduğu saptanmıştır (12). İstanbul Bahçeşehir'de yapılan başka bir çalışmada kadınların %90.5'inin ilk doğumunu 30 yaşın altında yaptığı tespit edilmiştir (19). Konya'da kadınların %5.5'inin ailesinde meme kanseri öyküsü olduğu tespit edilmiştir (24). Bu çalışmadan elde edilen bulgular konuyla ilgili

olarak yapılan diğerk çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Enerjisi yoğun diyetlerle beslenme ve inaktif bir yaşamın oluşturduğu obezitenin çevre tüm yaş gruplarını özellikle üreme çağındaki kadınları etkilemektedir. Obezite, serumda serbest östradiol düzeylerini artırarak menapoz dönemindeki kadınlarda meme kanseri riskini %50 oranında artırır. Premenapozal kadınlarda ise yaşam boyu obezite meme kanserini artırıcı bir olaydır (15).

Yaş grubu 20-29 arası olan kadınların %54.2'si, 40 yaş ve üzerindeki kadınların %30.3'ü KKMM yaptığını belirtmiştir. Kadınların yaşları arttıkça KKMM yapma oranlarının azaldığı saptanmıştır. Kadınların yaş grupları ile KKMM yapmaları arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.01$). Kendi kendine meme muayenesi yapmama oranları okuryazar olmayan ve sadece okuryazar olan kadınlarda oldukça yüksektir. Eğitim seviyesinin yükselmesiyle kadınların KKMM yapma oranlarının arttığı belirlenmiştir. Kadınların eğitim düzeyi ile KKMM yapmaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$). Ev hanımı olan (%42.9) ve gelirinin giderinden fazla olduğunu beyan eden (%42.9) kadınların KKMM yapma oranları daha yüksektir. Çalışma ve gelir durumu ile kadınların KKMM yapmaları arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$). Evli kadınların %45.1'i, bekar kadınların %50.0'si KKMM yaptığını beyan etmiştir. Kadınların medeni durumları ile KKMM yapmaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (Tablo 4). Bolu'da 20-39 yaş grubundaki kadınlarda KKMM yapma oranları daha yüksek bulunmuştur (25). Ege Bölgesinde ve Gaziantep'te yapılan çalışmalarda kadınların yaşlarının ve eğitim sürelerinin artmasıyla KKMM oranlarının arttığı, herhangi bir işte çalışanlarda KKMM yapma oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (26, 27). Konuyla ilgili yurt dışında yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Asyalı Hintli kadınlarda 20-29 yaş grubunda %21.8 olarak bulunan KKMM oranı 40 yaş üzerindeki kadınlarda %46.3 olarak bulunmuştur (28). Nijerya'da 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda KKMM yapma oranlarının daha yüksek olduğu, kadınların eğitim düzeylerinin artması ile KKMM yapma oranlarının arttığı saptanmıştır (23). İngiltere'de 67-73 yaş arasındaki beş kadından birinin KKMM yapmadığı tespit edilmiştir (29). Bu çalışmada 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda KKMM yapma oranları diğerk yaş gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. İleri yaştaki kadınlar riskin daha genç yaş gruplarını gördüğünü düşünerek KKMM yapmayı gerekli görmeyebilir. Son yıllarda ülkemizde meme kanserinin önlenmesine ve farkındalığın artırılmasına yönelik yapılan toplum eğitimi ve taramalar sayesinde genç erişkin nüfusta KKMM yapma oranlarının arttığı görülmektedir. Kadının sosyal statüsünü belirleyen en önemli faktörlerden biri olan eğitim düzeyi sorunu modern sağığı hizmetlerinden yararlanma durumu üzerinde oldukça etkilidir. Ülkemizde zorunlu eğitim kanunun uygulanması ile kadın okuryazarlığında yüksek oranlara ulaşılmıştır. Kadınların kendi sağığı sorumluluklarını üstlenebilmesi açısından edilen sonuç olumlu ancak istenen düzeyde değildir. Toplum tabanlı eğitimlerin kırsal alanda özellikle ileri yaş gruplarına yönelik yaygınlaştırılması çabalarına ağırlık verilmelidir.

Hormonların özellikle östrojenlerin meme dokusunu uzun süre etkilemesinin meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Erken menarş, geç menapoz, doğum yapmama ya da ilk doğumunu 30 yaşından sonra yapma östrojenin meme dokusunu etkileme sürecini uzatmaktadır. Bu nedenle geç menarş, 30 yaş öncesi doğum, emzirme ve erken menapozun meme kanseri riskini azalttığı vurgulanmaktadır. Emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı bilinmekte ve emzirmeyen kadınlarda meme kanseri riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Yirmi yaş ve üzeri Koreli kadınların %51.9'unun çocuklarını emzirdiğini, emziren kadınlarda meme kanseri riskinin düştüğü

saptanmıştır (30, 31). Meme kanserinde ailevi kalıtımın rolü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (32-36). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ilk menarş yaşı 12'nin altında ve çocuk sahibi olmayan kadınlarda KKMM yapma oranlarının yüksek, geçmişte doğum kontrol yöntemi kullanan, ailesinde meme kanseri öyküsü olan ve menapoza giren kadınlarda KKMM yapma oranlarının düşük olduğu saptanmıştır. Ailesinde meme kanseri öyküsü ile KKMM yapma arasındaki farkın anlamlı olduğu gösterilmiştir (24, 37-40).

İlk menarş yaşı 12 yaş ve altında olup KKMM yapan kadınların oranı %42.9'dur. Kadınların ilk menarş yaşlarının artmasıyla KKMM yapma oranlarının azaldığı görülmüştür. Çocuk sahibi olmayan kadınların %45.0'i KKMM yaptığını belirtmiştir. İlk doğumunu 30 yaş üzerinde yapan kadınların %40.0'i, çocuklarını emziren kadınların %34.7'si ve memede kistik hastalık öyküsü olan kadınların %58.8'i KKMM yapmaktadır. Kadınların ilk menarş yaşı, çocuk sahibi olma durumu, ilk doğum yaşı, emzirme durumu ve memede kistik hastalık olması öyküsü ile KKMM yapmaları arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$). Ailesinde (birinci derece akrabasında) meme kanseri olan kadınların %80.0'i ve menapoza giren kadınların %27.0'si KKMM yaptığını belirtmiştir. Ailesinde meme kanseri öyküsü ve menapoza girme ile kadınların KKMM yapmaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$, $p<0.01$). Geçmişte 5 yıldan fazla süredir OKS kullandığını belirten kadınların %42.9'u KKMM yapmadığını belirtmiştir. Geçmişte OKS kullanma ile KKMM yapma arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 5). Meme kanseri ile ilgili bilinen risk faktörleri hakkında kadınların bilgilendirilmesi onların kendilerinde mevcut olan risk faktörünün farkında olmasına katkıda bulunarak KKMM yapma durumlarını artırabilir.

Sonuç

Çorum ili kırsalında yaşayan 20 yaş ve üzerindeki kadınların %39.0'unun düzenli KKMM yaptığını tespit edilmiştir. Kadınların yaşları arttıkça KKMM yapma oranlarının azaldığı görülmüştür. Kadının toplumsal statüsünü belirleyen eğitim düzeyinin KKMM yapma oranlarında etkili olduğu saptanmıştır. Ailede meme kanseri öyküsü olması ve menapoz döneminde bulunulması KKMM yapma oranlarında etkili genetik ve doğurganlık özelliklerindendir. Menapoz döneminde bulunan kadınların %73.0'u menapoz sonrasında kilo aldığını ifade etmiştir. Doymuş yağ, kırmızı et ve hamur işi ağırlıklı beslenenlerin, düzenli fiziksel aktivite yapmayanların oranı (sırasıyla %40.7 ve %61.0) azımsanmayacak düzeydedir. Kadınların %47.7'si şişmandır. Bu çalışmada ileri yaş, düşük eğitim düzeyi sorunu, ailede meme kanseri öyküsünün olması, menapoza girme, geçmişte OKS kullanma gibi değişkenler kırsalda yaşayan 20 yaş ve üzerindeki kadınlarda KKMM yapma durumları üzerinde etkili meme kanseri risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinin kontrol altına alınabilmesinde öncelikli hedef kırsal kesimli kadınlarda sağığı ve okuryazarlık düzeyinin artırılarak sağııklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılması olmalıdır. Bu amaçla kırsalda görev alan, yerinde ve gezici sağığı hizmetlerinin verilmesinden sorumlu olan sağığı profesyonelleri meme kanserinden korunmada yaşam biçiminin ve erken tanının önemi konusunda özellikle ileri yaş gruplarında toplum eğitimlerine ağırlık vermeli, bu eğitimlerinde sağığı iletişimi stratejilerini göz önünde bulundurmalıdır. Fiziksel aktivite olanaklarını artıracak yönde yapılacak çevre düzenlemeleri verilen eğitimin hayata geçirilmesinde yararlı olabilir. Meme kanserinden primer korunmada ülke genelinde ilgili bakanlıkların multi-sektöriyel yaklaşımı önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Harirchi AM, Sajadian A, Khaleghi F, et al. Breast cancer in Iran: need for greater women awareness of warning signs and effective screening methods. Asia Pac Fam Med 2008; 7: 6. (PMID: 19099595) [CrossRef]
2. http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp. Eriřim Tarihi: 12.11.2012.
3. Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS, Richards MA. Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. Br J Cancer 2002; 86: 1373-8. (PMID: 11986766) [CrossRef]
4. Madanat H, Merrill RM. Breast cancer risk factors and screening awareness among women nurses and teachers in Amman, Jordan. Cancer Nurs 25; 276-82. (PMID: 12181496) [CrossRef]
5. Baltzell K, Wensch MR. Strengths and limitations of breast cancer risk assessment. Oncol Nurs Forum 2005; 32: 605-16. (PMID: 15897935) [CrossRef]
6. Katapodi MC, Aouizerat BE. Do women in the community recognize hereditary and sporadic breast cancer risk factors? Oncol Nurs Forum 2005; 32: 617-23. (PMID: 15897936) [CrossRef]
7. Ozanne EM, Klemp JR, Esserman LJ. Breast cancer risk assessment and prevention: A framework for shared decision-making consultations. Breast J 2006; 12: 103-13. (PMID: 16509834) [CrossRef]
8. Haas JS, Kaplan CP, Des Jarlais G, Gildengoin V, Stable EJP, Kerlikowske K. Perceived risk of breast cancer among women at average and increased risk. J Womens Health (Larchmt) 2005; 14: 845-50. (PMID: 16313212) [CrossRef]
9. Beacham AO, Carpenter JS, Andrykowski MA. Impact of benign breast biopsy upon breast self examination. Prev Med 2004; 38: 723-31. (PMID: 15193892) [CrossRef]
10. Nahcivan ÖN ve Seçginli S. Meme kanserinde erken tanıya yönelik tutum ve davranışlar: Bir rehber olarak sağılık inanç modelinin kullanımı. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, 2003; 7: 33-8.
11. Koca B. Kendi Kendine Meme Muayenesini Bilmenin Kadın Sağılığı Açısından Önemi. Yeni Tıp Dergisi 2010; 27: 10-4.
12. T.C. Sağılık Bakanlığı Sağılık İstatistiğı Yıllığı 2010. Ankara 2011.
13. Koç Z, Sağılam Z. Kadınların meme kanseri, koruyucu önlemler ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi ve eğitimin etkinliğı. Meme Sağılığı Dergisi 2009; 5: 25-33.
14. Globalization, Diets and Noncommunicable Diseases. WHO, 2002.
15. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 2003.
16. Al-Dubai SA, Qureshi AM, Saif-Ali R, Ganasegeran K, Alwan MR, Hadi JIS. Awareness and Knowledge of Breast Cancer and Mammography among a Group of Malaysian Women in Shah Alam. Asian Pac J Cancer Prev 2011; 12: 2531-8. (PMID: 22320951)
17. Karayurt Ö, Coşkun A, Cerit K. Hemşirelerin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesine ilişkin inançları ve uygulama durumu. Meme Sağılığı Dergisi 2008; 4: 15-20.
18. Dündar P, Özmen D, Öztürk B, Haspolat G, Akyıldız F, Çoban S, et al. The knowledge and attitudes of breast self-examination and mammography in a group of women in a rural area in western Turkey. BMC Cancer 2006; 6: 43. (PMID: 16504119) [CrossRef]
19. Özyayın AN, Güllüoğlu BM, Ünal PC, Gorpe S, Cabioğlu N, Öner BR, et al. Bahçeşehir'de oturan kadınların meme kanseri bilgi düzeyleri, bilgi kaynakları ve meme sağılığı ile ilgili uygulamaları. Meme Sağılığı Dergisi 2009; 5: 214-24.
20. Nafissi N, Saghafinia M, Motamedi MH, Akbari ME. A survey of breast cancer and attitude in Iranian women. J Cancer Res Ther 2012; 8: 46-9. (PMID: 22531513) [CrossRef]
21. Forbes LJ, Atkins L, Thurnham A, Layburn J, Haste F, Ramirez AJ. Breast cancer awareness and barriers to symptomatic presentation among women from different ethnic groups in East London. Br J Cancer 2011; 105: 1474-9. (PMID: 21989188) [CrossRef]
22. Yoo BN, Choi KS, Jung KW, Jun JK. Awareness and practice of breast self-examination among Korean women: results from a nationwide survey. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13: 123-5. (PMID: 22502653) [CrossRef]
23. Okobia MN, Bunker CH, Okonofua FE, Osime U. Knowledge, attitude and practice of Nigerian women towards breast cancer: a cross-sectional study. World J Surg Oncol 2006; 4: 11. (PMID: 16504034) [CrossRef]
24. Altunkan H, Akin B, Ege E. 20-60 yaş arası kadınların kendi kendine meme muayenesi (KKMM) uygulama davranışları ve farkındalık düzeyleri. Meme Sağılığı Dergisi 2008; 4: 84-91.
25. Alpteker H, Avcı A. Kırsal alandaki kadınların meme kanseri bilgisi ve kendi kendine meme muayenesi uygulama durumlarının belirlenmesi. Meme Sağılığı Dergisi 2010; 6: 74-9.
26. Dişçigil G, Şensoy N, Tekin N, Söylemez A. Meme sağılığı: Ege bölgesinde yaşayan bir grup kadının bilgi, davranış ve uygulamaları. Marmara Medical Journal 2007; 20: 29-36.
27. Güner İÇ, Tetik A, Gönener HD. Kadınların kendi kendine meme muayenesi (KKMM) ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi. Gaziantep Tıp Dergisi 2007; 55-60.
28. Sadler GR, Dhanjal SK, Shah NB, Shah RB, Ko C, Anghel M, et al. Asian Indian women: Knowledge, attitudes and behaviors toward breast cancer early detection. Public Health Nurs 2001; 18: 357-63. (PMID: 11559419) [CrossRef]
29. Linsell L, Burgess CC, Ramirez AJ. Breast cancer awareness among older women. Br J Cancer 2008; 99: 1221-5. (PMID: 18813307) [CrossRef]
30. Aslan FE, Gürkan A. Kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. Meme Sağılığı Dergisi 2007; 3: 63-8.
31. Lee SY, Kim MT, Kim SW, Song MS, Yoon SJ. Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's cohort study. Int J Cancer 2003; 105: 390-3. (PMID: 12704674) [CrossRef]
32. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, 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: 427-37. (PMID: 15282350) [CrossRef]
33. Boeri L, Canzonieri C, Cagioni C, Ornati F, Danesino C. Breast cancer and genetics. J Ultrasound 2011; 14: 171-6. (PMID: 23397024) [CrossRef]
34. Şen S, Başar F. Kütahya bölgesinde yaşayan kadınların kendi kendine meme muayenesi ve meme kanseri ile ilgili bilgi düzeyleri. Meme Sağılığı Dergisi 2012; 8: 185-190.
35. Aksaz E, Atasoy G, Oncel T, Yazıcı T, Aydemir A, İpek N, et al. Profiles and predictive factors in young age breast cancer patients (Retrospective Study). Meme Sağılığı Dergisi 2012; 8: 175-9.
36. Biçen Yılmaz H, Aksüyek H. Bursa ilinde meme kanserinin erken tanısında farkındalığın önemi-alan çalışması. Meme Sağılığı Dergisi 2012; 8: 76-80.
37. Uncu F, Bilgin N. Birinci basamak sağılık hizmetlerinde çalışan ebe ve hemşirelerin meme kanseri erken tanı uygulamaları konusunda bilgi tutum ve davranışları. Meme Sağılığı Dergisi 2011; 7: 167-75.
38. Alpteker H, Gümüş D, Doğan S, Bilir S, Önal M. Kız öğrencilerin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi bilgi ve uygulamalarının incelenmesi. Meme Sağılığı Dergisi 2011; 7: 176-81.
39. Erkoç A, Oran F, Yorulmaz H. Hemşirelik öğrencilerinin kendi kendine meme muayenesi (KKMM) ile ilgili bilgi durumlarına eğitimin etkisi. Meme Sağılığı Dergisi 2011; 7: 101-105.
40. Solak Kabataş M, Kızıl H, Duman D. Bayan öğretmenlerin meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının incelenmesi. Meme Sağılığı Dergisi 2010; 6: 150-55.

Correspondence / Yazışma Adresi

Gülay Yılmazel
Phone : +90 (364) 223 07 30 (3509)
E-Mail : gulay-y19@hotmail.com

MALIGNANT PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST WITH OSTEOSARCOMATOUS DIFFERENTIATION

MEMENİN OSTEOSARKOMATÖZ DİFERANSİYASYONLU MALİGN FİLLODES TÜMÖRÜ

Ülkü Küçük¹, Ümit Bayol¹, Demet Etit¹, Figen Gündüz², Sümer Yücel³, Süheyla Cumurcu¹, Savaş Selçuk⁴, Emel Ebru Pala¹

¹Clinic of Pathology, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

²Clinic of General Surgery, Karşıyaka State Hospital, İzmir, Turkey

³Clinic of Pathology, Karşıyaka State Hospital, İzmir, Turkey

⁴Clinic of 3rd General Surgery, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

This case was presented as a poster at the 23th European Pathology Congress, 2011.

ABSTRACT

Phyllodes tumors are rare biphasic tumors of the breast. The stromal component may show homologous and heterologous sarcomatous elements, including osteosarcomatous differentiation. Here we report a 63 year-old lady who presented with a right breast lump diagnosed as a malignant phyllodes tumor showing predominantly osteosarcomatous differentiation with clinicopathological features.

Key words: Phyllodes, tumor, breast, osteosarcoma

ÖZET

Fillodes tümör memenin nadir bifazik tümörüdür. Stromal komponentte, osteosarkomatöz diferansiyasyonu da içeren, homolog ve heterolog sarkomatöz elemanlar görülebilir. Biz burada, 63 yaşında, sağ memede kitle ile başvuran, osteosarkomatöz diferansiyasyon gösteren bir olguyu klinikopatolojik özellikleri ile birlikte sunduk.

Anahtar sözcükler: Fillodes, tümör, meme, osteosarkom

Phyllodes tumors are rare fibroepithelial lesions that account for under 1% of all breast neoplasms (1, 2). Based on the histological characteristics of the tumor, including its surgical margin, stromal cellularity, stromal overgrowth, tumor necrosis, cellular atypia and the number of mitoses per high power field (HPF), it is classified into benign, borderline and malignant categories (3). Histologically malignant phyllodes tumors may show considerable morphological heterogeneity such as liposarcomatous, fibrosarcomatous, rhabdomyosarcomatous, chondrosarcomatous or osteosarcomatous differentiation (4). Osteosarcomatous differentiation of a malignant phyllodes tumor of the breast is extremely rare. There are no predisposing factors and the etiology of a phyllodes tumor is unknown (5). Although there is no proven benefit of either radiotherapy or chemotherapy, radiotherapy can be used (6).

Case Report

A 63 year-old postmenopausal woman was admitted with a painless mass which had enlarged within two months in her right breast. She had no past history of malignancy and no history of prior irradiation to the breast or chest region. Physical examination indicated a mobile mass located in the upper outer and mid-

dle quadrants of the right breast. The axillary lymph nodes were not palpable. Mammographically, the tumor was an unilateral, well-defined mass with a smooth lobulated border (Figure 1). A quadrangectomy was performed without axillary dissection.

The specimen handled at the pathology laboratory was 14x9x6 cm in size and 245 gr in weight. Series sections of the specimen showed a well-circumscribed firm to hard solid focally cystic tumor mass measuring 7 cm, with a variegated grayish white appearance (Figure 2). The surgical margins of the resection were free of the tumor.

Microscopically, multiple hematoxylin and eosin-stained slides of the tumor revealed a biphasic tumor with benign epithelial and malignant mesenchymal, sarcomatous components.

A benign epithelial component appeared only sparsely as compressed peripheral cleft-like benign epithelial structures or entrapped abortive round ducts in the tumoral stroma (Figure 3, 4). A hypercellular stromal component was predominant with a stromal overgrowth, mostly comprising osteosarcomatous differentiation with numerous osteoclast-like multinucleated giant cells and osteoblasts surrounding osteoid matrix (Figure 5). Furthermore, a fi-

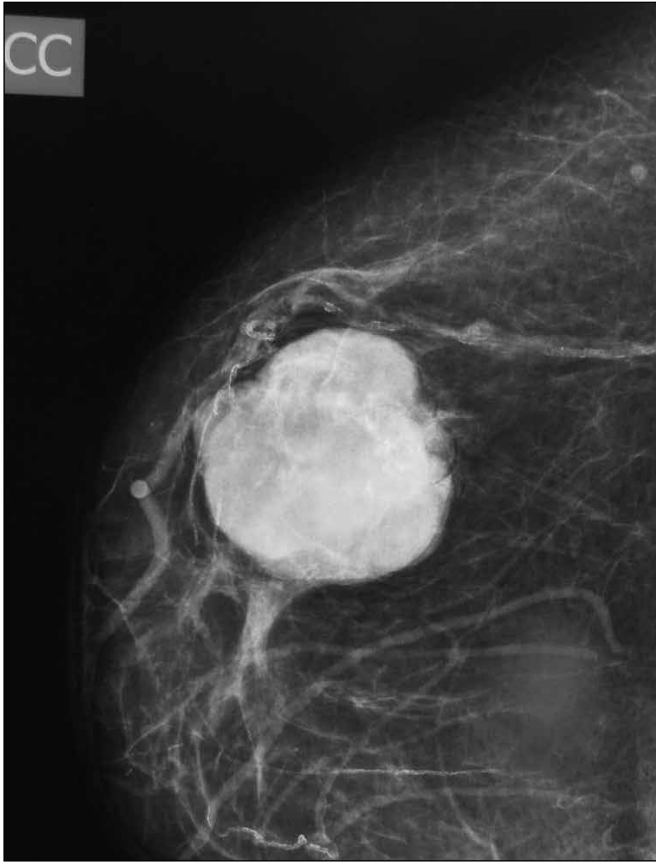


Figure 1. The mammography shows a mass well-defined mass with a smooth, lobulated border (Figure 1).



Figure 2. On gross examination a solid, greyish white mass with cystic areas is seen.

broblastic spindle cell component and telangiectatic areas accompanied the osteosarcomatous section.

With our research patient, no necrosis was observed, mitotic activity ranged from 6 to 8 per 10 HPF, benign ductal epithelial cells were positive for AE1/AE3, and an overwhelming majority of the sarcomatous cells were positive for vimentin, thus confirming the

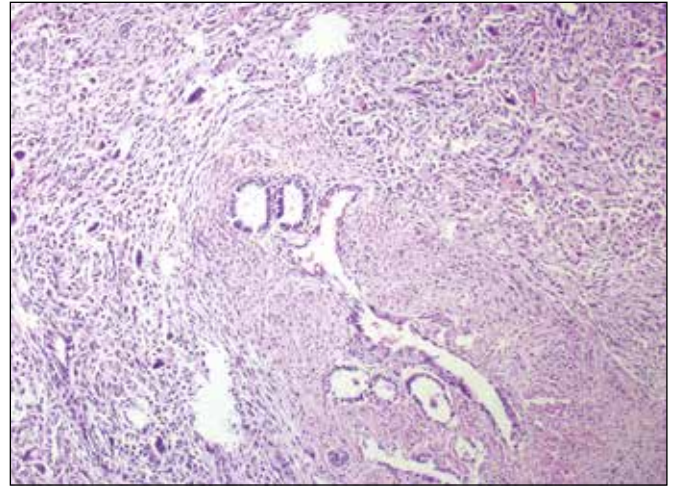


Figure 3. Benign appearing ductal epithelial component and osteoclast-type giant cells are noted within sarcomatoid stroma (HEX20).

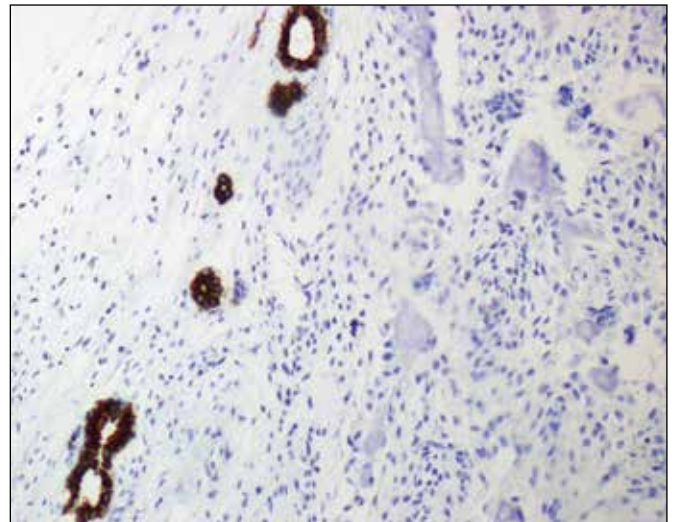


Figure 4. Pancytokeratin positivity in abortive ductal epithelial component (X40).

biphasic nature of the neoplasm (Figure 6). Neither cell type expressed desmin, smooth muscle actin, S100, estrogen or progesterone receptors. Based on morphologic and immunohistochemical insignia, the case was diagnosed as a 'malignant phyllodes tumor of the breast with osteosarcomatous differentiation'.

Treatment: As there were no evidence of the lymph node metastasis or a systemic spread (MRI and scintigraphic screening with 99m-Tc methylene diphosphonate), following total surgical excision of the tumor, close follow-up was recommended at the tumor board.

Outcome: After ten months following the initial surgery, the patient attended the hospital with a suspicious mass at the surgical incisional site. Fine needle aspiration and frozen section revealed a recurrent malignancy, therefore, simple mastectomy was performed. The tumoral mass was 2.5x2x1.5 cm in diameter, firm and well defined. Microscopically, the tumoral mass reflected a complicated fibrosing lipid necrosis with atypical endothelial and fibro-

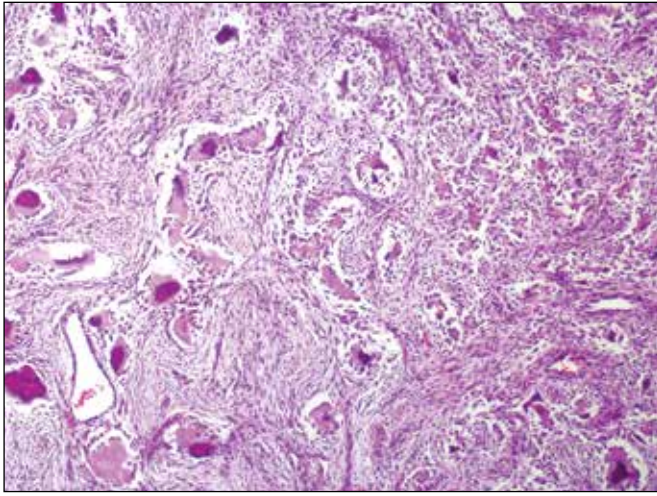


Figure 5. Osteoid producing osteoblastic cells around the osteoid matrix within a spindle cell tumoral stroma (HEX20).

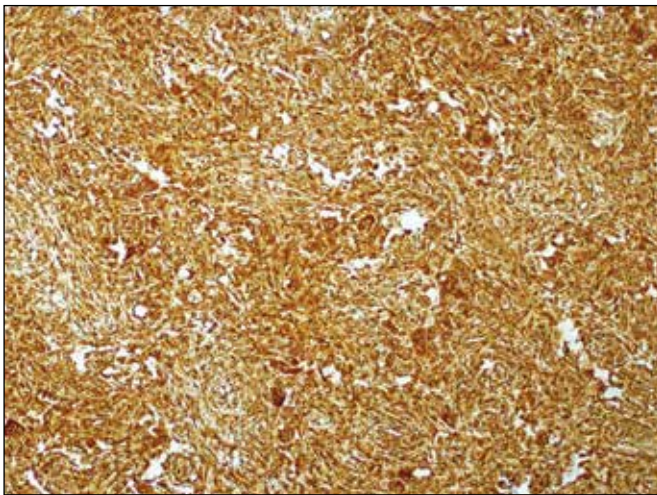


Figure 6. Diffuse vimentin expression in the spindle sarcomatoid stroma (X20).

blastic cells, demonstrating a final diagnosis of a benign pseudo-tumoral process. The patient is healthy, has received no adjuvant therapy, and no evidence of local or systemic disease was found after 16 months from initial surgery.

Discussion

Phyllodes tumors are uncommon neoplasms that account for fewer than 1% of all breast tumors (7, 8). Osteosarcomatous differentiation of a malignant phyllodes tumor is also rare, accounting for 1.3% of the phyllodes tumors of the breast and it has been limited to case reports (4, 9). Osteosarcomatous differentiation in a malignant phyllodes tumor is mostly seen in middle and older age groups. The cases present as asymptomatic lumps, frequently in the upper outer quadrants, and have an almost equal distribution in both breasts. The size of the tumor varies from 2 to 40 cm in diameter (4, 6, 8). The present case was a 63 year-old lady with a painless 7 cm mass, located in the middle outer quadrants of her right breast.

According to Tavassoli (10), the osteosarcomatous component occupies a variable percentage of the stroma of the phyllodes tumor,

ranging from 25% to 100% of the neoplasm. In the majority of cases (86%), osteosarcoma involves at least 75% of the phyllodes tumor. The osteosarcomatous component can be divided into three subtypes: fibroblastic, osteoblastic and osteoclastic, with reports suggesting the fibroblastic subtype accounting for approximately 50% of all tumors. Telangiectatic differentiation can also be seen in some cases. Although small scattered areas of fibroblastic and telangiectatic components were seen, the osteosarcomatous stromal component was represented in more than 90% in our case.

The diagnosis of an osteosarcoma in association with a phyllodes tumor can be challenging and differentials such as a primary osteosarcoma of the breast or metaplastic changes in a carcinoma need to be excluded. It may be difficult to differentiate a pure osteosarcoma of the breast from one arising within a phyllodes tumor. Adequate sampling is important in reliably assessing the nature of mammary spindle cell tumors with osteoid or osseous differentiation. Pure primary osteosarcomas are almost entirely negative for epithelial markers, a feature that helps to distinguish them from matrix-producing mammary carcinomas (1, 4, 10). The latter often have areas of recognizable carcinoma. The existence of a metaplastic carcinoma with a prominent osseous component can be excluded by immunohistochemical staining using primary antibodies such as cytokeratin AE1/AE3, cell adhesion molecule 5.2, epithelial membrane antigen and vimentin (4).

Our case showed very focal positivity with keratin in the spindle fibroblastic sarcomatoid component, however, the biphasic nature of the lesion forming benign ductal elements and the absence of definitive area of invasive ductal carcinoma supported a phyllodes tumor with osteoblastic sarcomatoid differentiation. Generally, biphasic tumors are negative for estrogen and progesterone receptors, a characteristic also seen with our current study.

The prognosis of this uncommon tumor is unclear. In predicting the development of metastasis in malignant phyllodes tumors of the breast, Hawkins et al. emphasized the importance of the following features, including high mitotic count, stromal overgrowth, severe nuclear pleomorphism, and infiltrating margins (11). The mitotic count was higher than 5 per 10 HPF (6-8 per 10 HPF) with nuclear pleomorphism in this particular case. The presence of the stromal overgrowth was conspicuous along with the existence of focal infiltrative margins. The tumor was completely resected with free margins and there were neither local (axillary lymph nodes) nor distant metastasis.

The clinical course and therapy of the patients with primary osteosarcomas and malignant phyllodes tumors with osteosarcomatous differentiation are similar. They can be treated either with modified radical mastectomy, simple mastectomy or complete excision of the tumor. However, the effect of surgical modality on either local recurrence or overall survival has not been well-documented.

Conclusion

Osteosarcomatous differentiation of the phyllodes tumor in the breast is rare, with only a few cases reported in the literature. Therefore, there is inadequate information regarding follow-up of patients on which to base appropriate management guidelines.

Despite this limitation, it is recognized as a potentially aggressive neoplasm. Management should be similar to that of other sarcomas of the breast, with mastectomy being the treatment of choice. It is important to distinguish such tumors from a metaplastic osteosarcomatous carcinoma as it would require similar treatment to a primary carcinoma of the breast, with a substantial role for lymph node dissection, chemotherapy, and radiotherapy.

Morphologic findings of this particular tumor are suggestive of more unfavorable prognosis than conventional malignant phyllodes tumors, therefore, appropriate patient follow-up is necessary.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Silver SA, Tavassoli FA. Primary osteogenic sarcoma of the breast. A clinicopathologic analysis of 50 cases. Am J Surg Pathol 1998; 22: 925-33. (PMID: 9706972) [\[CrossRef\]](#)
2. Ribeiro-Silva A, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Phyllodes tumor with osteosarcomatous differentiation: a comparative immunohistochemical study between epithelial and mesenchymal cells. Tumori 2006; 92: 340-6. (PMID: 17036527)
3. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins; 2009.p.202-26.
4. Silver SA, Tavassoli FA. Osteosarcomatous differentiation in phyllodes tumors. Am J Surg Pathol 1999; 23: 815-21. (PMID: 10403305) [\[CrossRef\]](#)
5. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: Review of the literature and case report of stromal overgrowth. Surg Oncol 2003; 12: 27-37. (PMID: 12689668) [\[CrossRef\]](#)
6. Mukherjee P, Kalish LH, Delprado W, Crea P. Telangiectatic osteosarcomatous differentiation in a phyllodes tumour. ANZ J Surg 2004; 74: 707-9. (PMID: 15315583) [\[CrossRef\]](#)
7. Taira N, Takabatake D, Aogi K, Ohsumi S, Takashima S, Nishimura R, et al. Phyllodes tumor of the breast: stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. Jpn J Clin Oncol 2007; 37: 730-6. (PMID: 17932112) [\[CrossRef\]](#)
8. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. Postgrad Med J 2001; 77: 428-35. (PMID: 11423590) [\[CrossRef\]](#)
9. Tsubochi H, Sato N, Kaimori M, Imai T. Osteosarcomatous differentiation in lung metastases from a malignant phyllodes tumour of the breast. J Clin Pathol 2004; 57: 432-4. (PMID: 15047752) [\[CrossRef\]](#)
10. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd ed. Stamford, Connecticut: Appleton&Lange; 1999.p.598-613.
11. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. Cancer 1992; 69: 141-7. (PMID: 1309302) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Ülkü Küçük
Phone : +90 (232) 469 69 69
E-mail : kucukulku@hotmail.com

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA CASE WITH MULTIPLE ORGAN INVOLVEMENT WITH MASS IN THE BREAST

MEMEDE KİTLE İLE TANINAN MULTİPL ORGAN TUTULUMLU DİFFÜZ BÜYÜK B-HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Mehmet Ali Eryılmaz¹, Ömer Karahan¹, Ahmet Okuş¹, İsmet Tolu², Zeynep Arzu Yeğın³, Mustafa Çaycı⁴, Hüseyin Kılıç⁵, Serden Ay¹

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniğı, Konya, Türkiye

²Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniğı, Konya, Türkiye

³Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniğı, Konya, Türkiye

⁴Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniğı, Konya, Türkiye

⁵Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniğı, Konya, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 11. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi, 5-9 Ekim 2011, Maritim Pine Beach Kongre Merkezi, Antalya

ABSTRACT

Diffuse Large B-Cell lymphoma (DLBCL) is the most frequently seen subtype among metastatic breast lymphomas. Metastatic breast lymphomas are more frequently seen and their response to treatment is better than primary breast lymphomas. This report presents a 21 year-old patient who was admitted to our clinic with a complaint of painful mass in her left breast. Further evaluations showed masses with similar radiologic characteristics in her liver, pancreas, bilateral rectus muscles and left ovary. In the histopathological examination of ultrasound guided biopsies taken from the breast, rectus muscle and ovary, the patient was diagnosed as stage IVEB and high risk DLBCL. All of the lesions disappeared after systemic chemotherapy. In the case of mass presence in the breast, lymphoma should be kept in mind and systemic treatment i should be performed.

Key words: Diffuse, Large B-Cell, lymphoma, breast, metastasis

ÖZET

Diffüz Büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), metastatik meme lenfomalarının en sık görülen alt tipidir. Bu yazıda 21 yaşında sol memesinde ağrılı kitle şikayetiyle başvuran ve tetkikler sonucunda sol memesindeki kitle haricinde; karaciğer, pankreas, her iki rektus kası ve sol overde de benzer özellikte kiteller olduğu tespit edilen hasta sunulmuştur. USG eşliğinde Meme, rektus kası ve overden alınan biyopsilerin incelenmesinde hasta evre IVEB ve yüksek riskli DBBHL olarak değerlendirilmiştir. Metastatik meme lenfomaları daha sık görülmekle birlikte tedaviye cevabı primer meme lenfomalarından daha iyidir. Bu olguda kemoterapi sonucu tüm lezyonlar kaybolmuştur. Memede kitle varlığı durumunda lenfoma akla getirilmeli ve lezyonun primer veya sekonder ayrımı yapılarak tedavi planlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Diffüz, Büyük B-hücreli, lenfoma, meme, metastaz

Memenin primer lenfoması az görülür ve klinik seyri kötüdür (1). Halbuki metastatik meme lenfoması 2-3 kat daha fazla görülmesine rağmen tedaviye cevabı iyidir. Sık görülen alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)'dır. Memede ağrılı kitle ile klinik veren multipl organ tutulumlu DBBHL olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Yirmi bir yaşındaki kadın hasta, sol memesinde ağrılı kitle şikayeti ile Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi meme polikliniğine başvurdu. Öyküsünde bir yıldır aralıklı karın ağrısı, bir ayda 7 kg zayıflama, bulantı ve son 15 gündür vaginal kanama vardı. İnceksiyonda solukluk, terleme, tüm vücudunda ve skleralarda sarılık ve

genel durum bozukluğu vardı. Meme muayenesinde sol memede üst dış kadranda, derin yerleşimli, 7-8 cm büyüklüğünde, göğüs duvarına fiske, ağrılı kitle tespit edildi. Karın muayenesinde dalak ve karaciğer büyük ve ağrılı, göbek sol yanında 2x3 cm'lik fıkse kitle ve suprapubik bölgede sınırları tam seçilemeyen ağrılı kitle tespit edildi. Boyunda, koltuk altında ve kasıklarda lenfadenopatiye rastlanmadı.

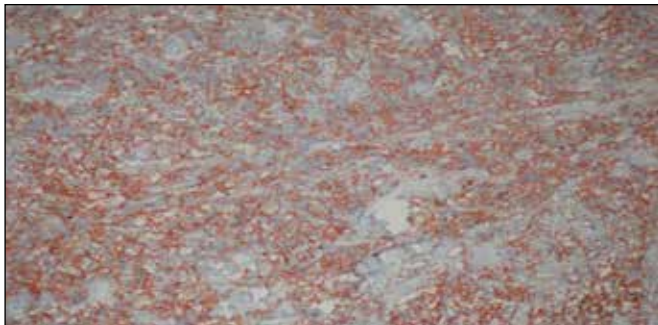
Meme ultrasonografi (US) incelemesinde de sol meme saat 10-12 kadrantını dolduran pektoral kas içerisinde lokalize hipoekoik kitle tespit edildi. Meme manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol meme posterior kesimde pektoral kas içerisinde lokalize en geniş yerinde 6x2 cm ölçülen düzgün sınırlı lobüle konturlu kitle tespit edildi.

Thoraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol meme posterior komşuluğunda pektoral kas içerisinde en geniş yerinde 6x2cm ölçülen kitle tespit edildi. Sternum distal kesimde kemik yapıda de-strüksiyon ve deforme görünüm izlendi.

Batın US, BT ve MRG'de; karaciğer sağ lob anterior segmenti ve sol lobu tamamen kaplayan büyüğü 7 cm çapında birbirinden net sınırlar ile ayırt edilemeyen çok sayıda kitle tespit edildi. Pankreas baş ve gövde kesiminde splenik ven komşuluğunda benzer özellikte kitleler mevcuttu. Superior mezenterik ven çevresinde öncelikle konglomere lenfadenopati ile uyumlu kitleler vardı. İntrahepatik safra yolları ve koledok (16 mm) normalden geniş izlendi. Her iki rektus abdominisi kası içerisinde büyüğü solda 4x2 cm boyutunda kitle tespit edildi. Sol over lojunda 7x5cm büyüklüğünde düzgün sınırlı kitle tespit edildi.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET, PET/CT'de); Sağ akciğer orta lobda 10 mm çapında artmış fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) tutulumu gösteren (Standardized uptake value [SUV] max: 2.70), sol akciğer alt lob posterior segmentte 8 mm çapında patolojik FDG tutulumu gösteren (SUV max: 2.76), sağ paravertebral bölgede artmış metabolik aktivite gösteren (SUV max: 6.03), sol memede 88x24x40 mm ebatlarında heterojen yapıda yoğun FDG tutulumu gösteren (SUV max: 10.54) lezyonlar izlendi. Ayrıca memedeki bu kitlenin inferiorunda artmış FDG tutulumu gözlenen ve kostaya invaze yumuşak doku kitlesi saptandı (SUV max: 8.20). Karaciğer sağ lob anterior segment ile sol lobun tamamını kaplayan ve dalağı posteriora deplase eden 16x9x9.5 cm ebatlarında heterojen yapıda yoğun FDG tutulumu (SUV max: 22.57), dalağın posteriorunda SUV max: 8.47 ve 5.43 ölçülen iki adet kitle lezyonu, pankreas baş ve gövdesinde 65x15 mm ebatlarında artmış FDG tutulumu gösteren kitle lezyonu (SUV max:9.93),batın ön duvarı sol üst kesimde rektus abdominis kası içerisinde 33x24x49 mm ebatlarında cilt altına kadar uzanım gösteren ve santrali nekrotik görünümde olan artmış FDG tutulumu gösteren kitle lezyonu(SUV max: 14.87), paraaortik alanda konglomere tarzda artmış FDG tutulumu gösteren multipl lenf nodları (SUV max: 9.10), pelvik bölgede sol overde 72x87x65 mm ebatlarında düzgün sınırlı ve lobule konturlu, heterojen yapıda yoğun FDG tutulumu gösteren kitle lezyon (SUV max: 16.75) ek bulgular olarak görüldü.

Biyokimyasal tetkiklerinde, hemoglobin 9.32gr/dL, lökosit (WBC) x9.910K/ul, trombosit274K/ul, CA19-998u/mL, SGOT=78u/l, SGPT=54u/l, ALP=165u/l, GGT=103u/l, LDH=670u/l, amilaz=137u/l, lipaz=625u/l, total bilirubin=16.2gr/dL, direk bilirubin=14.8gr/dL olarak tespit edildi.



Resim 1. Immunohistokimyasal boyama ile CD20.

USG eşliğinde sol memeden, rektus kasındaki kitleden ve over lojundaki kitleden tru-cut biyopsiler alındı. Safra yollarına perkütan drenaj kateteri yerleştirildi. İşlem sonrası SGOT=30u/l, SGPT=18u/l, ALP=103u/l, GGT=34u/l, LDH=166u/l, amilaz=25u/l, lipaz=30u/l, total bilirubin 0.9gr/dL, direk bilirubin=0.4gr/dL olarak tespit edildi.

Meme, rektus kası ve overden US eşliğinde alınan tru-cut biyopsilerin incelenmesinde CD20 ve CD45 diffüz membranöz ve Ki67 ile %100 nükleer kuvvetli immünopozitif, Desmin, Vimentin, PLAP ve AE1/AE3 ile immünonegatif olarak boyandı. Hasta evre IVEB ve yüksek riskli DBBHL olarak değerlendirildi. Altı kür R-CHOP [Ritüksimab 375 mg/m²/gün, Siklofosamid 750 mg/m²/gün, Adriamisin 50 mg/m²/gün, Vinkristin 1,4 mg/m²/gün, Prednizolon 100 mg/gün] tedavisi sonrası tam yanıt elde edildi. Santral sinir sistemi profilaksisi için toplam 4 kez intratekal tedavi ve meme bölgesine radyoterapi uygulandı. Hasta tedaviden 7 ay sonra halen tam yanıtta izlenmektedir.

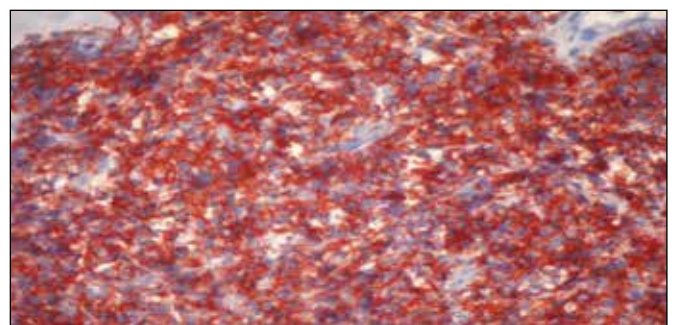
Tartışma

Memenin metastatik meme lenfoması 2-3 kat daha fazla görülmesine rağmen tedaviye cevabı iyidir. Sık görülen alt tipi DBBHL'dır (2-4). Memeye DBBHL metastazı genellikle ileri yaşlarda görülürken nadiren erken yaşlarda da olabilir (5). Sunduğumuz hasta 21 yaşında genç kızdı.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarının %30'u anamnezinde ateş, gece terlemesi, zayıflama ve kitle lezyonların lokalizasyonlarına bağlı ağrı ve baskı bulguları tanımlarlar (6). Bizim vakamızda memede kitle ve ağrı, öne çıkmış ve hasta meme polikliniğine müracaat etmişti. Fakat hikayesinde ve tetkiklerinde karın ağrısı ve zayıflamanın yanısıra karında bulunan kitle lezyonların baskısına bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu da saptandı.

Lenforetiküler sistem malignitelerinin radyolojik görüntüleri spesifik değildir. Birbirlerinden, iyi sınırlı benign tümörlerden, kar-sinomlardan veya diffüz enflamasyondan ayırmalarında karakteristik bulgular yoktur. Tanı ve evreleme biyopsiye dayanır (7). B hücre işaretleriyle alt grup tayini tedavi protokolünü belirlemede etkindir (2). Bizim olgumuzda CD20 ve CD45 diffüz kuvvetli pozitif boyandı (Resim 1, 2). Evre IV B olarak belirlendi ve R-CHOP tedavisi başlandı.

Tanı ve evrelemenin yanısıra tedavinin seyri ve remisyonu belirlemede görüntüleme yöntemlerinden BT, MRG ve PET'in önemi büyüktür (6). Bizim olgumuzda tedavi öncesi PET çekirip multiple organ tutulum varlığını gördük. Üç kür R-CHOP tedavisinden sonra çekilen PET'de tüm lezyonların kaybolduğunu gördük (Resim 3, 4).



Resim 2. Immunohistokimyasal boyama ile CD45.



Resim 3. Tedavi öncesi PET/CT.

Sunduğumuz olgumuzda meme kitlesi öyküsü tanımlayan genç kız hastada anamnez ve klinik muayeneyi takiben lenfoma akla getirildi, tetkikleri yapıp tanımlanan lezyonlardan kor biyopsi alınarak histokimyasal inceleme ile DBBHL tanısı kondu. Kemoterapi ile klinik ve görüntüleme olarak remisyon sağlandığı gözlemlendi.

Sonuç

Memenin primer lenfoması nadir rastlanan bir durum olduğu halde (%1), memeye metastatik lenfoma vakası ender değildir (%2-5).



Resim 4. Tedavi sonrası PET/CT.

Sistemik organ yetmezliği komplikasyonları gelişmeden tanı alan DBBHL kemoterapiye tam yanıt vermektedir. Memede kitle varlığı durumunda lenfoma akla getirilmeli ve lezyonun primer veya sekonder ayrımı yapılarak tedavi planlanmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Cao YB, Wang SS, Huang HQ, Xu GC, He YJ, Guan ZZ, et al. Primary breast lymphoma- a report of 27 cases with literature review. Ai Zheng 2007; 26: 84-9. (PMID:17222374)
2. Yetim İ, Yetim DY, Özkan OV, Diner G, Savaş N, Davran R, Helvacı R, Kaya H. Bilateral primary breast lymphoma: a rare case. J Breast Health 2011; 7: 185-7.
3. Uzunoğlu S, Tanrıverdi Ö, Karagöl H, Çiçin İ, Çaloğlu V, Tokatlı F. Göğüs duvarında büyük bir kitle şeklinde ortaya çıkan non-Hodgkin lenfoma olgusu. Türk Onkoloji Dergisi 2008; 23: 196-9.
4. Yhim HY, Kang HJ, Choi YH, Kim SJ, Kim SW, Chae YS, et al. Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse large B cell lymphoma; Consortium for improving survival of lymphoma (CISL) study. BMC Cancer 2010; 10: 321. [\[CrossRef\]](#)
5. Tekin Ş, Avunduk MC, Borazan A, Yavuz A, Ecirli Ş, Güngör S. Meme nin primer malign lenfoması. Olgu sunumu. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1999; 52: 243-5.
6. Çelik B, Bilgin S. A case of non-Hodgkin lymphoma with chest wall involvement. Gülhane Tıp Dergisi 2009; 51: 244-6.
7. Borça AN, Aydın U, Ercan Ö, Araz L. Case report: Breast masses of hematologic origin. Turk J Diagn Intervent Radiol 2002; 8: 228-30.

Correspondence / Yazışma Adresi

Serden Ay
Phone : +90 (332) 444 06 42
E-Mail : serdenay@yahoo.com

MYOFIBROBLASTOMA ACCOMPANIED WITH BILATERAL GYNECOMASTIA

BİLATERAL JİNEKOMASTİYE EŞLİK EDEN MİYOFİBROBLASTOM

Aynur Solak¹, İlhami Solak², Berhan Genç¹

¹Department of Radiology, Şifa University Hospital, İzmir, Turkey

²Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Myofibroblastoma (MFB) of the breast is an uncommon benign tumor. It is more common in men. In this report we present a case of an 65 year old male patient presenting with a firm breast lump diagnosed as myofibroblastoma and confirmed by diffuse positivity of CD34 immunohistochemical stain. Our patient had radical orchiectomy surgery about four years previously and he received estrogen therapy. Therefore, he had bilateral gynecomastia. The breast lump had grown in the previous four years, also. To the best of our knowledge, only one case of myofibroblastoma arising in a context of bilateral gynecomastia has been reported in the literature.

Key words: Myofibroblastoma, male, breast, ultrasonography

ÖZET

Miyofibroblastom memenin nadir rastlanılan benign tümörüdür. Erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmektedir. Bu yazıda memede sert kitle olarak kendini gösterip miyofibroblastom tanısı alan ve CD34 immunhistokimyasal boyamada güçlü pozitifliği ile tanısı doğrulanan 65 yaşındaki erkek hastayı sunuyoruz. Hastamız 4 yıl önce prostat kansinomu ön tanısıyla orşiektomi operasyonu geçirmiş ve östrojen tedavisi almıştır. Bu nedenle olguda bilateral jinekoma- sti mevcuttur. Hastamızın memedeki kitlesi de son 4 yıldır büyümüştür. Bildiğimiz kadarıyla literatürde jinekoma- stiye eşlik eden miyofibroblastom yalnızca bir olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Miyofibroblastom, erkek, meme, ultrasonografi

Myofibroblastoma of the breast is a rare, benign tumor with mesenchymal in origin (1). It was first described by Wagortz et al. (2) in 1987. It is most commonly seen in middle-aged or elderly men, rare in women. Although the presence of rich literature knowledge including histopathological findings about this pathology, there are only a few reports in the radiological literature (3-5). Here, we report the radiological appearance of a case of breast myofibroblastoma diagnosed by ultrasound guided tru-cut biopsy, associated with histological findings. Our case have been followed up about 1 year after the histological diagnosis.

Case Report

A 65 year-old-male patient presented with a complaint of a painless breast lump located in the lower inner-quadrant of the left breast. The lesion was firm and mobile on physical examination, there were hyperemia and multiple telangiectasies on the skin covering the lesion. No axillary lymph nodes were palpable and his body temperature was normal. He had bilateral gynecomastia. Four years earlier, he underwent radical prostatectomy followed by bilateral orchiectomy, for prostate cancer. The patient received hor-

monal therapy (double combination of an LH-RH analog: gosere- lin, antiandrogen:finasterid) for fourteen months. He reported the lump had grown rapidly after the hormonal therapy. His past medical history included type 2 diabetes mellitus, COPD, hypertension, and ischemic heart disease. The family history was unremarkable. A chest Computed Tomography (CT) scan (taken for a chronic cough) revealed a 7x4.5 cm, ovoid, non-enhancing, well-demarcated solid mass (Figure 1A). Bilateral gynecomastia with dendritic pattern was seen on coronally reformatted images (Figure 1B). Ultrasound (US) examination revealed a 73x41x46 mm, homogeneous hypoechoic, well-demarcated solid mass. The mass had no identifiable capsule or cystic component (Figure 2A). Color doppler imaging showed no vascularity in the mass except for low-velocity venous flow in one focus (Figure 2B). US-guided tru-cut biopsy was carried out for a definite histological diagnosis. Histopathological examination revealed that the lesion was composed of hypercellular spindle-shaped cells with interspersed broad bands of collagen (Figure 3A). Immunohistochemistry was strongly positive for CD34 (Figure 3B), estrogen, positive for desmin and smooth muscle actin, and negative for S100 and keratin. Conclusive diagnosis of

myofibroblastoma was made based on the above findings. After one year follow-up period, the patient remains well. The sizes and configuration of the mass remained unchanged.

Discussion

Breast myofibroblastoma is an extremely rare, benign, slow-growing mass, usually solitary and unilaterally located. It commonly occurs in the fifth-sixth decades in men. Its incidence among women has increased with the use of mammographic-screening (6, 7). Mammography usually shows an ovoid shaped, well-circumscribed benign lesion, without evidence of pathologic microcalcification. On ultrasonographic examination the lesion appears as a homogeneously hypoechoic solid, sometimes contains cystic spaces, without a capsule formation. It has poor vascularity (5, 8-10). The sonographic features of our patient's lesion were similar to the findings reported in the literature. It was similar to a fibroadenoma. Color doppler ultrasound examination showed no vas-

cularity except for a peripherally located low-velocity venous flow. Normal male breast tissue may contain ductuli and lobuli. Development of a fibroadenoma in it is not possible due to lack of lobular unit. Sometimes lobular transformation may be seen as a result of long-term estrogen therapy. Rarely, fibroepithelial lesions such as a fibroadenoma and phylloid tumor can be seen in these patients (11, 12). Based on radiological findings, we thought that our patient's mass was more likely a fibroma, it was less likely a fibroadenoma due to estrogen therapy. We never considered the possibility of malignancy in the first place. Histological evaluation of the lesion showed no glandular breast tissue.

Pathological examination of the biopsy sample is the only definitive diagnostic method for myofibroblastoma due to the non-specific radiological findings described above (4, 6, 13). Myofibroblasts are benign stromal cells that can be found in different places in the body, even in the skin, meninges, pleura, lymph nodes and they

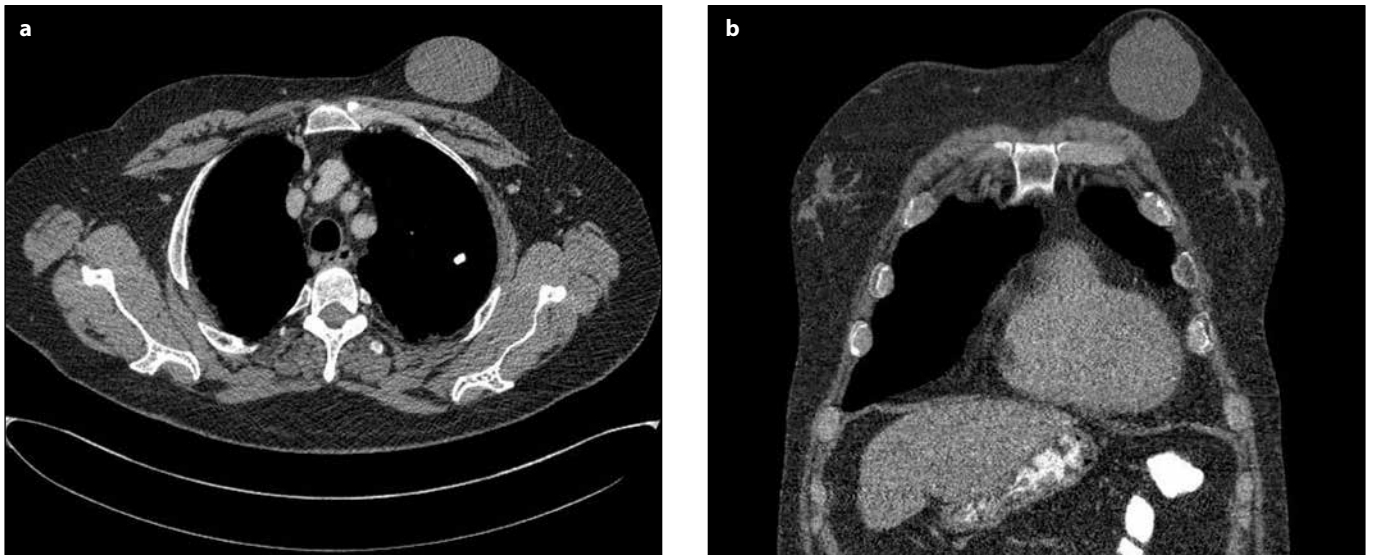


Figure 1. a) Axial CT scan (mediastinal window level) reveals a well-demarcated, homogeneous solid mass lesion in the left breast. **b)** Coronally reformatted image shows bilateral gynecomastia and the lump in the same section.

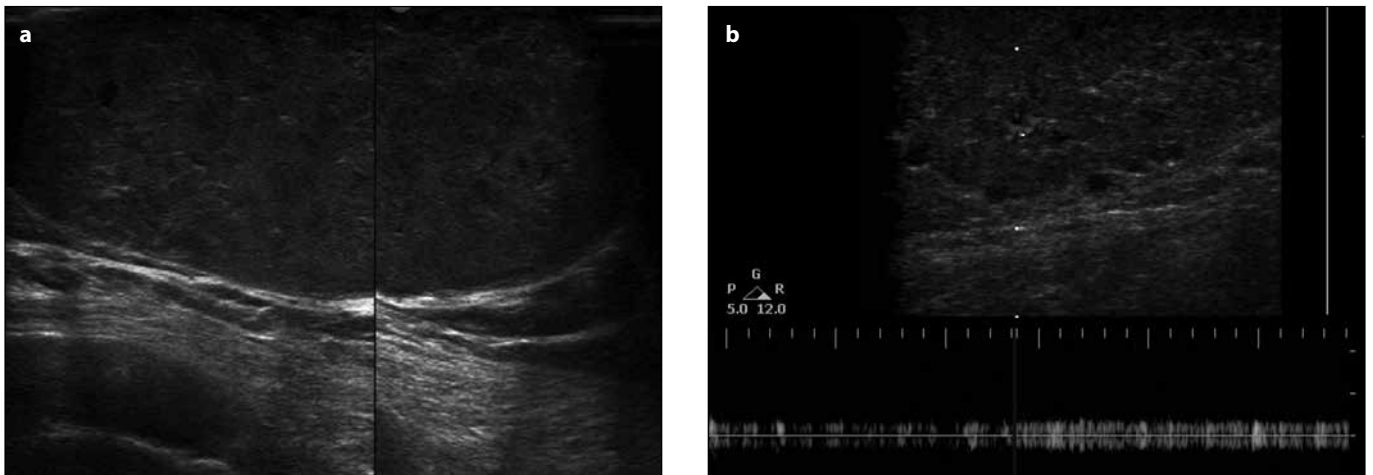


Figure 2. a) Ultrasound examination shows a 73x46x41 mm in diameter, homogeneous hypoechoic, solid mass without capsule formation. **b)** Color Doppler Imaging shows low-velocity venous flow in the mass.

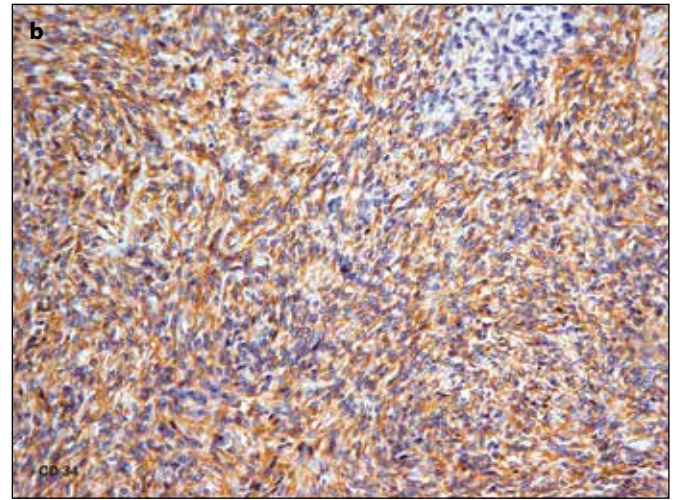
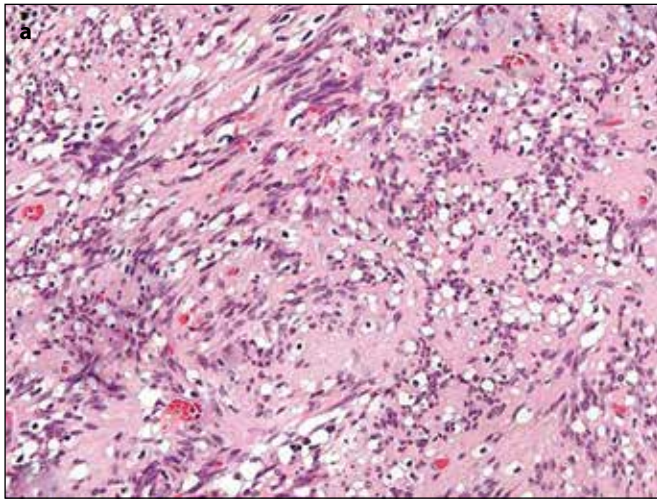


Figure 3. a) Histopathological examination reveals the lesion composed of hypercellular spindle-shaped cells with interspersed broad bands of collagen. **b)** Immunohistochemical staining is strongly positive for CD34.

have been found to be responsible for wound contraction. These cells, that contain characteristic features of smooth muscle and fibroblasts, were typically interspersed thick bands of collagen. Lack of mitotic activity (or rare), anaplasia and cellular atypia are the essential features in the differential diagnosis between malignant stromal tumor. In immunohistochemical staining, positivity for CD34 and desmin, negativity for S100 and cytokeratin confirm the diagnosis (2-4, 14-16). In our patients' histopathological specimen, hypercellular spindle shaped cells (myofibroblasts) separated by broad collagen bands were seen. The mass was strongly positively stained with CD34 (Figure 3 A, B).

Leiomyoma, due to its close location to the areola and schwannoma with radiological findings of benign soft tissue tumors, should be considered in the differential diagnosis. Leiomyomas are usually localized in the retroareolar region, well-defined nodular lesions. Schwannoma cells sometimes may resemble a myofibroblastoma morphologically. They can be distinguished only by immunohistochemical staining (schwannoma has strongly positivity for S100) (13, 16, 17).

Myofibroblastomas are slowly growing lesions that rarely exceed 10 cm in size. It is thought that estrogen receptors play particularly important roles in their growth (2, 5, 9). In our patient, growth

of the estrogen receptor-positive mass has been accelerated due to hormonal therapy. Gynecomastia also occurred after hormonal therapy. There have been only a few cases of myofibroblastoma associated with gynecomastia reported in the literature. However, the exact cause of this association was disclosed (18).

Total excision of the lesion is the correct treatment. If the growth of the lesion stops, it can be monitored clinically since there is no risk of malignant transformation (18-20). Our patient was called twice with 6-month intervals for control examination. We detected no change in the size and configuration of the mass.

In conclusion, in the diagnosis of slowly growing, firm, mobile and well-defined male breast lesions which have all findings closely similar to fibroadenoma except for the lack of capsule, myofibroblastoma must be considered primarily. The differential diagnosis includes schwannoma, leiomyoma, fibroma, less likely fibroepithelial tumors. Definitive diagnosis can be made only by immunohistochemical methods.

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

References

- Mele M, Jensen V, Wronnecki A, Lelkaitis G. Myofibroblastoma of the breast: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep* 2011; 2: 93-6. (PMID: 22096693) [\[CrossRef\]](#)
- Wargotz ES, Weiss SW, Norris HJ. Myofibroblastoma of the breast: Sixteen cases of a distinctive benign mesenchymal tumor. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 493-502. (PMID: 3037930) [\[CrossRef\]](#)
- Landeyro J, Díaz ML, Raventós A, Vadiello J, Martínez MS. Cytological diagnostic clues in fine needle aspiration of breast myofibroblastoma: a case report. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: 1107-11. (PMID: 21548123) [\[CrossRef\]](#)
- López-Ríos F, Burgos F, Madero S, Ballestín C, Martínez-González MA, de Agustín P. Fine needle aspiration of breast myofibroblastoma. A case report. *Acta Cytol* 2001; 45: 381-4. (PMID: 11393070) [\[CrossRef\]](#)
- Dockery WD, Singh HR, Wilentz RE. Myofibroblastoma of the male breast: imaging appearance and ultrasound-guided core biopsy diagnosis. *Breast J* 2001; 7: 192-4. (PMID: 11469935) [\[CrossRef\]](#)
- Magro G. Mammary myofibroblastoma: a tumor with a wide morphologic spectrum. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1813-20. (PMID: 18976021)
- Sharma A, Sen AK, Chaturvedi NK, Yadav R. Myofibroblastoma of male breast: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50: 326-8. (PMID: 17883059)

8. Greenberg JS, Kaplan SS, Grady C. Myofibroblastoma of the breast in women: Imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 71-2. (PMID: 9648767) [\[CrossRef\]](#)
9. Vourtsi A, Kehagias D, Antoniou A, Mouloupoulos LA, Deligeorgi-Politi H, Vlahos L. Male breast myofibroblastoma and MR findings. *J Computer Assist Tomogr* 1999; 23: 414-6. (PMID: 10348448) [\[CrossRef\]](#)
10. Günhan-Bilgen I, Bozkaya H, Ustün EE, Memiş A. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. *Eur J Radiol* 2002; 43: 246-55. (PMID: 12204407) [\[CrossRef\]](#)
11. Kanhai RC, Hage JJ, van Diest PJ, Bloemena E, Mulder JW. Short-term and long-term histologic effects of castration and estrogen treatment on breast tissue of 14 male-to-female transsexuals in comparison with two chemically castrated men. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 74-80. (PMID: 10632490) [\[CrossRef\]](#)
12. Appelbaum AH, Evans GF, Levy KR, Amirkhan RH, Schumpert TD. Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics* 1999; 19: 559-68. (PMID: 10336188)
13. Yitta S, Singer CI, Toth HB, Mercado CL. Image presentation. Sonographic appearances of benign and malignant male breast disease with mammographic and pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 931-47. (PMID: 20498468)
14. Arsenovic N, Abdullah KE, Shamim KS. Mammary-type myofibroblastoma of soft tissue. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; 54: 391-3. (PMID: 21623101) [\[CrossRef\]](#)
15. Qureshi A, Kayani N. Myofibroblastoma of breast. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 395-6. (PMID: 18723968) [\[CrossRef\]](#)
16. Meguerditchian AN, Malik DA, Hicks DG, Kulkarni S. Solitary fibrous tumor of the breast and mammary myofibroblastoma: the same lesion? *Breast J* 2008; 14: 287-92. (PMID: 18384484) [\[CrossRef\]](#)
17. Shibata S, Imafuku S, Tashiro A, Gondo CH, Toyoshima S, Furue M. Leiomyoma of the male nipple. *J Dermatol* 2011; 38: 727-9. (PMID: 21352311) [\[CrossRef\]](#)
18. Yoo CC, Pui JC, Torosian MH. Myofibroblastoma associated with bilateral gynecomastia: a case report and literature review. *Oncol Rep* 1998; 5: 731-3. (PMID: 9538186)
19. Llaverias Borrell S, Martinez Jimenez AM, Gallart Ortuno A. Solution to case 8. Myofibroblastoma of the breast. *Radiologia* 2009; 51: 527-8. (PMID: 19800486) [\[CrossRef\]](#)
20. Pina L, Apesteguía L, Cojo R, Cojo F, Arias-Camisión I, Rezola R, et al. Myofibroblastoma of the male breast: report of three cases and review of the literature. *Eur Radiol* 1997; 7: 931-4. (PMID: 9228111) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Aynur Solak
Phone : +90 (232) 446 08 80
E-mail : aynursolak@yahoo.com

A NOVEL METHOD TO MEDICATE LOCAL CV FLAPS IN NIPPLE RECONSTRUCTION

MEME BAŞI REKONSTRÜKSİYONUNDAKİ LOKAL CV FLEPLERİN MEDİKASYONU İÇİN YENİ BİR METOT

Francesca Maggiulli, Mario Cherubino, Stefano Scamoni, Igor Pellegatta, Luigi Valdatta

University of Insubria Varese, Plastic and Reconstructive Surgery, Varese, Italy

ABSTRACT

Besides surgical technique related variables, post-operative care after nipple reconstruction with CV flaps is important for an satisfactory final result. We present a novel method to prepare a protective and sealing medication in order to minimize traumas to the new nipple. We found the silicone cap plunger of a 50cc syringe suitable for our purpose. It was applied over a non-adherent dressing and TNT gauze to avoid decubitus and fixed it with a steri-strip before covering with a sticking plaster. Analyzing 118 nipples casistic, reconstructed with a CV flaps technique, between January 2011 and June 2012 and medicated with the presented technique in the last six months considered, we noticed a reduction in partial loss of flap vitality and nipple reabsorption. The main advantages of the dressing technique we propose are the ease and rapidity in the preparation and availability of all materials used in every operation room or outpatient clinic. We believe that our technique of medication may reduce traumas to delicate vascularization of the new nipple, avoiding the partial or total loss of vitality and reabsorption of the flaps.

Key words: CV flaps, local, flaps, dressings

ÖZET

Cerrahi tekniğe bağılı değişkenin yanı sıra CV flep ile meme rekonstrüksiyonu sonrası postoperatif bakım, kayda değer bir nihai sonuç için önemlidir. Yeni meme başına karşı travmaları en aza indirmek amacıyla koruyucu ve kapatıcı bir medikasyon hazırlamak için yeni bir yöntem sunmaktayız. Biz bu amacımız için 50 cc'lik şırınganın silikon piston kabını uygun bulduk. Bu, yapışmaz bir sargı ve bir TNT gazlı bez üzerine dekübitüsü önlemek için uygulandı ve hepsi yara bandı ile kaplanmadan önce steril bant ile sabitlendi. Ocak 2011 ve Haziran 2012 arasında CV flep tekniği ile rekonstrüksiyon yapılmış ve sunulan teknik ile son altı ayda medikasyon uygulanmış 118 meme başı analiz edildiğinde, flep canlılığının kısmi kaybında ve meme başı reabsorpsiyonunda bir azalma fark ettik. Sargı tekniğinde bizim sunduğumuz başlıca avantajlar hazırlama kolaylığı ve çabukluğu ve her operasyon odasında veya ayakta tedavi kliniğinde kullanılan tüm materyallerin bulunabilir olmasıdır. Bizim medikasyon tekniğimizin canlılığın kısmi veya total kaybını ve fleplerin reabsorpsiyonunu önleyerek, yeni meme başının hassas vaskülarizasyonuna karşı travmaları azaltabildiğine inanıyoruz.

Anahtar sözcükler: CV flepleri, lokal, flepler, sargılar

Nipple-areolar complex reconstruction is the last step for women who face breast reconstruction after radical mastectomy. The nipple is one of the most important factors of an attractive breast. Manifold techniques are proposed to restore the nipple resemblance after surgical procedure (1). Most of them are represented by local flaps and grafts. According to the literature, the local flap technique is the most used in nipple reconstruction (2). The main advantages of this technique are, the minimal site morbidity, use of local anesthesia, simplicity and rapidity of the procedure (3). The greatest worries about CV flap use in nipple reconstruction are the need to preserve the vitality of the flaps and to maintain the native nipple projection. We believe that, in addition to the surgical technique, post-operative care is paramount

for a good result. In this article, we present a protective method to medicate the local CV flap used for nipple reconstruction.

Nowadays, CV flap is the most widespread technique for nipple reconstruction. Starting from the surgical skills of the operator and ending with tissue vascularization of the flaps used, many factors can modify the final results. One of the most important variables in order to avoid complications after surgical procedure is post-operative care. Micro-traumas to the nipple-areolar region could damage the delicate vascularization of the new nipple.

Hence, medication needs to be protective but not bulky and uncomfortable for the patient.

Currently, the nipple, after reconstruction with a CV flap, is medicated with a non-adherent dressing and a pile of gauzes in order to protect the areolar region.

In our opinion, the direct contact between gauzes and the new nipple may represent a micro-trauma that could impair flap vitality.

Thus, a protective, easily manageable, cheap and comfortable dressing could be useful to minimize CV flaps complication in nipple reconstruction.

Materials and Methods

Our dressing technique was triggered by the need for finding a small case, possibly already present in the operating room, not too difficult to set up, sterile and ready to be used immediately after surgery to close the wounds in a sterile way.

We found the ideal features in the silicone cap plunger of a 50cc syringe, easily removable with a small Klemmer. The peripheral rim, with a central cavity of the case, make it ideal to accommodate and cover flaps of the reconstructed nipple.

In order to avoid the local decubitus, we applied the cap by interposing a non-adherent dressing and a TNT sterile gauze with a central hole.

After the cap had been fixed to the sterile gauze with a wide steri-strip, a secondary dressing was made simply with a sticking plaster (Figure 1).

Results

From January 2011 to June 2012, we reconstructed 118 nipples with the CV flap technique. In September 2011, we started using the method introduced in this paper to medicate nipples (63 performed surgeries); we noticed that the survival of the flaps of the nipple depended not only on the accuracy of the preoperative plan, width of the vascular pedicle- vitality of the flaps of mastectomy, possible post-mastectomy radiotherapy, but also on post-operative care, which is primarily dependent on the medication.

Comparing the novel technique, performed from September 2011 to June 2012, to the classical medication with non-adherent dressing and TNT gauze and without the protection of the syringe cap

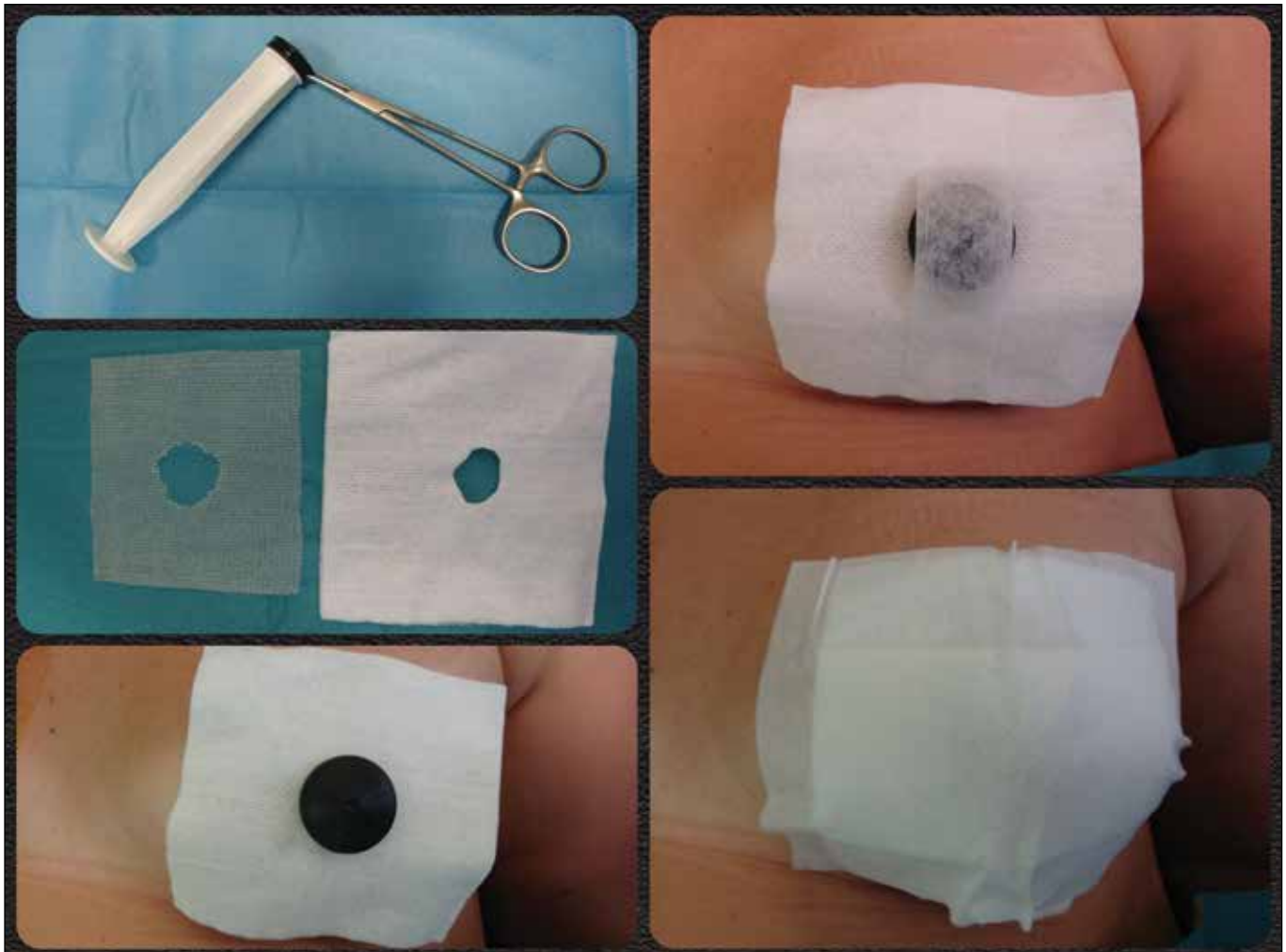


Figure 1. Different steps of the medication process.

plunger (55 patients treated from January 2011 to August 2011), we reported 9.5% fewer complications (partial loss of flaps vitality) and a 16.3% less nipple reabsorption rate in the group where the technique presented was applied.

Partial loss of flap-vitality was clinically assessed during post-operative controls and medication changed considering a partial loss due to the necrosis of half nipple skin.

As far as nipple reabsorption is concerned, we estimated the volume decrease 4 and 20 weeks after surgery acquiring photographically lateral and frontal views of nipples, maintaining the same distance. Dimensional variation of nipple volume was analyzed by means of professional photo editing software (Bersoft Image Measurement v. 8.16).

Notwithstanding the better results obtained on comparing our technique with the control group, the statistically nonsignificant number of our casistic and the manifold independent variables (different performing surgeons, clinical story of the patients) cannot establish the undoubted importance of the dressing technique in avoiding the main CV flaps complications in nipple reconstruction.

Discussion

Local flaps transposition is the most common method used in breast reconstruction after mastectomy to restore the nipple. In our experience, c-v flaps technique is by far the most used technique (3).

The surgical procedure, under local anesthesia, takes about 20 minutes and it is easily performed also by a reconstructive surgeon with limited experience.

After surgery, the new reconstructed nipple is very bulky and over-corrected because it will face reabsorption over time and is quite exposed to blunt trauma because in almost all cases the area is devoid of sensitivity; hence, it is advisable at least in the first week after surgery to protect the new nipple with a dressing characterized by rigidity in the structure and at the same by flexibility to be atraumatic for the delicate tissue itself.

The dressing technique we proposed is easily manageable, and materials used for its preparation are available in every operation room or outpatient's clinic.

Furthermore, the central hole created over the nipple during the dressing arrangement make it possible to verify the flap's vitality at every moment without removing the medication completely.

Treated women appreciated that the dressing was compact and less visible under clothing, allowing an immediate return to normal activities without fear of being observed and without risk of injuries that could put the vitality of the new-nipple at risk.

Conclusion

In this article we presented a new way to protect CV flaps used for nipple reconstruction.

The most appreciable strong points of this dressing are the ease and rapidity in its preparation, the cheap and broadly available necessary materials.

Despite admitting the major importance of surgeon related variables in flaps transposition, we think that the post-operative care plays a significant role in avoiding complications in nipple reconstruction.

We believe that our technique of medication may reduce traumas to delicate vascularization of the new nipple, avoiding the partial or total loss of vitality and the reabsorption of the flaps.

Acknowledgments and funding sources: The authors have no acknowledgments and no funding sources were used during the study.

Author disclosure and ghost writing: No competing financial interests exist. The content of this article was expressly written by the author(s) listed. No ghostwriters were used to write this article

Conflict of interest

No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Nahabedian MY. Nipple reconstruction. Clin Plast Surg 2007; 34: 131-7. (PMID: 17307077) [CrossRef]
2. Losken A, Mackay GJ, Bostwick J 3rd. Nipple reconstruction using the C-V flap technique: a long-term evaluation. Plast Reconstr Surg 2001; 108: 361-9. (PMID: 11496176) [CrossRef]
3. Valdatta L, Montemurro P, Tamborini F, Fidanza C, Gottardi A, Scamoni S. Our experience of nipple reconstruction using the C-V flap technique: 1 year evaluation J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009; 62: 1293-8. (PMID: 18691957)

Correspondence / Yazışma Adresi

Francesca Maggiulli
E-mail : francesca.maggiulli@live.it

TREATMENT APPROACHES FOR BREAST CANCER IN NETHERLAND CANCER INSTITUTE

HOLLANDA KANSER ENSTİTÜSÜ MEME KANSERİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hasan Karanlık

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Cerrahi Onkoloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

The care of patients with breast cancer has become increasingly complex with advancements in diagnostic modalities, surgical approaches, and adjuvant treatments. A multidisciplinary approach to breast cancer care is essential to the successful integration of available therapies. This article addresses the key components of multidisciplinary breast cancer care in Netherland Cancer Institute, with a special emphasis on new and emerging approaches in the fields of diagnosis and treatment.

Key words: Multidisciplinary, treatment, breast cancer, Netherlands, Cancer Institute

ÖZET

Meme kanserinin tedavisi, tanı, cerrahi yaklaşım ve adjuvan tedavilerdeki gelişmeler nedeniyle giderek daha karmaşık hale gelmektedir. Başarılı bir tedavi multidisipliner yaklaşım ile gerçekleştirilebilir. Çalışmamızda meme kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler ışığında Hollanda Kanser Enstitüsü'nün multidisipliner tedavi yaklaşımlarına dikkat çekilmektedir.

Anahtar sözcükler: Multidisipliner, tedavi, meme kanseri, Hollanda, Kanser Enstitüsü

Meme kanseri tedavi yaklaşımlarını ve klinik işleyişlerini gözlemek amacıyla Netherland Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI/AVL)'de kısa bir süre bulunma fırsatı elde ettim. Çok sayıda meslektaşımızın yakından bildiği üzere Avrupa'da devam eden çok sayıda çalışmaya aktif katılım gösteren bu merkezin klinik uygulamalarını yakından izledim. Meme kanserinde multidisipliner tedavi yaklaşımının önemine dikkat çeken bu merkezin tanı ve tedavi yaklaşımları ile güncel çalışmalarının özetini bulacağınız makalenin yararlı olmasını dilerim.

Neoadjuvan tedavi yaklaşımları

Neoadjuvan tedavi indikasyonları lokal ileri evre meme kanseri (LİMK) ile sınırlı değil. Tarama programları nedeniyle LİMK hasta oranlarının oldukça düşük olması dikkat çekici (1-5). Neoadjuvan tedavi çalışmalarının meme kanseri tedavi geleceğinde ve özgün çalışma üretiminde önemine inanmalarından dolayı hemen her aksilla pozitif veya T2 hastada tedaviye neoadjuvan kemoterapi (KT) ile başlanıyor (6-9).

Enstitüde çeşitli ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı birçok neoadjuvan çalışması devam ediyor. Neoadjuvan KT başlanma kararı verilen her hastada hem tümör yatağına hem de aksiler ultrasonografi

(US) ile saptanan ve korteks kalınlığı en fazla olan nod içerisine yarılanma ömrü 60-90 gün olan I-125 ile işaretli seed yerleştiriliyor (10-12). Klinikte tanı amaçlı ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tercih edilse de neoadjuvan KT adayı hastalarda US altında trucut biyopsi ve I-125 seed yerleştirilmesi genellikle eş zamanlı olarak yapılıyor. Aksillada şüpheli lenfadenopati varlığında İİAB yapılıyor, yine aksilla pozitif hastalarda saptanan korteksi en kalın ve patolojik olduğu düşünülen lenf noduna seed yerleştiriliyor. Aksillası İİAB ile negatif olup neoadjuvan tedavi adayı olan hastalarda neoadjuvan tedavi öncesinde sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) yapılıyor. SLNB sonucu pozitif olan hastalarda, neoadjuvan tedavi sonrasında her durumda aksiller diseksiyon uygulanıyor. Neoadjuvan tedavi öncesi SLNB ile aksillası negatif hastalarda KT sonrasında aksiller girişim yapılmıyor (13). Neoadjuvan KT öncesinde İİAB ile aksiller metastaz saptanan ve seed yerleştirilen hastalara ise KT sonunda cerrahi sırasında, önce aksiler küçük bir kesi ile seed in bulunduğu nod çıkarılıyor, arkasından diseksiyon yapılıyor (10). Özetle, aksillası neoadjuvan KT öncesinde İİAB veya SLNB ile pozitif olduğu saptanan her hastaya neoadjuvan KT sonunda aksiler diseksiyon (AD) yapılıyor. Neoadjuvan KT sonrasında SLNB, kemoterapi başında pozitron emisyon tomografi (PET) ile aksillası negatif hastalarda yapılabilir.

Klinikte tel ile işaretleme kullanılmıyor. Neoadjuvan KT başında yerleştirilen seed'in yarı ömrü uzun olduğundan, ameliyat günü yeniden işaretleme yapılmasına gerek kalmıyor. Benzer şekilde palpe edilemeyen lezyonların eksizyonunda da ROLL eksizyon yapılıyor (10-12). Neoadjuvan tedavi uygulanan tüm hastalarda manyetik rezonans inceleme (MRI) isteniyor. En başta tüm hastaların mamografisi var, ancak radyolojik yanıt değerlendirmesi ve takibi MR ile yapılıyor (7-9).

Sentinel nod yaklaşımları

Üst dış kadrana lokalize tümörler ve cilt koruyucu mastektomi yapılan hastalar dahil, SLNB aksillaya yapılan ayrı bir kesi ile yapılıyor, tek kesi veya mastektomi/lumpektomi kesisinden SLNB tercih edilmiyor. Meme koruyucu cerrahi hastalarında SLNB de frozen değerlendirilmesi yapılmıyor. Ameliyat öncesi fizik muayene ve radyolojik değerlendirmelerle aksillası negatif olan hastalarda sentinel nod metastazı saptansa bile bu hastalara disseksiyon yapılmıyor, RT alanları genişletiliyor. Mastektomi yapılacak hastalarda SLN frozen değerlendirilmesi yapılıyor (touch imprint değil, frozen yapılıyor). Mastektomi yapılacak hastanın RT alacağı kesinse yine frozen yapılıyor (13,14).

SLNB için lenfosintigrafi ve gama prob kullanılıyor. Lenfosintigrafide SLN'nin net görüntülenemediği hastalarda patent mavisi de kullanılarak kombine yöntemle SLN bulunuyor. Kullanılan mavi boya miktarı 1ml. lenfosintigrafide mamaria interna (MI) drenajı varsa ve biyopsi sonucunun RT tedavi planını değiştirebileceği düşünülen olgularda MI biyopsisi yapılıyor. Drenaj olmayan hastalarda tümör lokalizasyonuna göre Mİ biyopsisi yapılıyor (15).

Duktal karsinoma in situ (DCIS)'de izole lenf nodu metastazının yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların da gösterdiği gibi %1-3 oranında olduğu (16,17), bu düşük orana karşın birçok merkezin DCIS de SLN biyopsisini rutin olarak yaptığına dikkat çekiyorlar (18). Trucut biyopsi ile tanı konulan DCIS hastalarında sentinel lenf nodülü biyopsisi kararı, olası invaziv kanser ihtimaline uygun olarak %20-38 oranında bildiriliyor (19). İnvaziv tümör saptanma oranı, palpe edilebilir kitle, mamografi dansitesinin fazla olması, kötü diferansiye DCIS, genç yaş ve yaygın mikrokalsifikasyon saptanan hastalarda artıyor (19-21). Trucut biyopsi ile DCIS tanılı hastalarda MR incelemesinde geç fazda tip I kontrast tutulumu saptanması ile invazyon arasında korelasyon olduğunu ve bu hastalarda SLN biyopsisi yapılması gerektiği bildiriliyor (21,22). Ayrıca genç DCIS hastalarında (<40yaş) lokal nüks oranlarının ileri yaştaki hastalara göre daha yüksek olduğunu, lokal nüks riski yüksek genç hastalarda tercih edilebilecek cerrahi yaklaşımın sadece bu nedenle mastektomi olabileceğini bildiriyorlar (23).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında profilaktik mastektomi ile meme kanseri gelişme riski her kadın için %0.2 oranına düşüyor, bu nedenle asemptomatik taşıyıcı kadınların takibi önerilmiyor. Bu hastaların ameliyat öncesinde MR ile değerlendirilmesi, şayet lezyon varsa o lezyona yönelik ileri tetkik yapılması, MR da patolojik bulgu saptanmayan hastalarda SLN biyopsisi yapılmaması öneriliyor (24).

Nüks meme kanseri tanısıyla cerrahi girişim planlanan hastalarda lenfosintigrafi ve SLN biyopsisi öneriliyor. Daha önce AD yapılmış

hastalarda lenfosintigrafi ile mamaria interna veya aksillaya alternatif drenaj saptanabiliyor. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte sıra dışı drenaj, hastaların %59'unda görülebiliyor. Nüks meme kanserinde SLN biyopsisi ile her 6 hastanın 1'inde adjuvan tedavinin değiştiğini bildiriyorlar (25).

Rekonstrüksiyon yaklaşımları

Eş zamanlı rekonstrüksiyonda protez veya geleneksel ekspander kullanılıyor, Becker ekspander tercih edilmiyor. Ekspander kullanılan hastalarda şişirme işlemine 10. Gün başlanıyor ve bir hafta arayla şişiriliyor. Latissimus dorsi, transversus rektus abdominus flep (TRAM), derin inferior epigastrik perforator flep (DIEP) benzeri girişimler eş zamanlı rekonstrüksiyonda kesinlikle yapılmıyor, yapılmasına sıcak bakılmıyor. Ancak, her hastaya eş zamanlı rekonstrüksiyon seçeneği sunulmuyor. Ameliyat öncesinde her hasta konseyde tartışılıyor. Hastanın mastektomi sonrasında RT alma şansı %50 ve üzerinde ise, geç rekonstrüksiyon yapılmasını öneriyorlar. Adjuvan RT şansı %50'nin altında olan hastalarda eş zamanlı protezle rekonstrüksiyon yapılıyor. Protez olarak anatomik protez tercih ediliyor (26). Ayrıca neoadjuvan KT sonrasında RT görmeyecek hastalarda da protezle eş zamanlı rekonstrüksiyon yapılıyor. Neoadjuvan KT sonrasında rekonstrüksiyon yapılan hastalarda komplikasyon oranlarının artmadığı ifade ediliyor (27). Nipple areola koruyucu mastektomide retroareolar biyopsi sonucunun negatif olması durumunda areola kompleksinin ışınlanmasının gerekli olmadığı düşünülüyor.

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda meme glandını serbestleştirerek kaviteyi kapama eğilimleri mevcut. Meme koruyucu cerrahi ile birlikte en sık glandüler yer değiştirme ile rekonstrüksiyon yapılıyor. Ayrıca rotasyon flepleri, dermoglandüler flepler, lezyon lokalizasyonuna göre inferior pediküllü veya superior pediküllü mastopeksi sık kullanılan yöntemler. Eş zamanlı rekonstrüksiyonda çok nadiren Latissimus dorsi (LD) kas/deri flebi kullanılıyor (28). Bu girişimde ameliyata yan pozisyonda başlanıyor, cerrahi onkolog mastektomi yaparken, plastik cerrah LD flebini hazırlıyor. Latissimus dorsi ile rekonstrüksiyon yapılan hastalarda sinir mutlaka izole ediliyor ve rutin sakrifiye ediliyor. Latissimus dorsi de donör alanı kapatılırken, en sık görülen komplikasyon olan seromayı azaltmak için, flep tabana tespit ediliyor. Mastektomi sonrası geç rekonstrüksiyon amacıyla LD planlanan hastalarda preop Doppler US yapılmıyor. Muayene sırasında şüphelenildiği durumlarda hasta BT anjio ile değerlendiriliyor.

Güncel yaklaşımdan dikkat çekici örneklemeler

Preoperatif parsiyel RT ön çalışmaları tamamlanmış, bu konuda faz 2 çalışma sonuçları bekleniyor. Preoperatif RT ile peritümöral alanın daha net belirlenebileceği RT planlamasının daha doğru yapılabilmesi belirtiliyor (29). Çalışmanın ön sonuçlarının cesaretlendirici olduğu söylenebilir. Ayrıca PET ve MR altında RT planlaması yapılabiliyor. Evreleme amaçlı yapılan PET incelemede görülen lenf nodu sayısına göre lenfatik bölge RT planlamasının irdelendiği devam eden çalışmaları mevcut. Özellikle neoadjuvan kemoterapi planlanan hastalarda, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve tahmin edilmesinde histopatolojik subtipler ile MR ve PET-BT'nin karşılaştırıldığı çok sayıda devam eden çalışma dikkat çekiyor (30-33).

Kuzey Avrupa ülkelerinde beklenen yaşam süresinin uzun olması nedeniyle hasta yaşının meme koruyucu cerrahi sonrasında RT

kararında dikkate alınmayabileceği yönünde bir görüş hakim (34). Lokal nüks oranlarının yaş ile azalmadığının gösterildiği Erken Evre Meme Kanseri Çalışma Grubunun (EBCTCG) çalışması referans olarak gösteriliyor (35). Bu nedenle adjuvan RT kararının hasta yaşına göre değil, genel sağılık durumuna ve komorbid faktörlere göre verilmesinin uygun olacağı vurgulanıyor.

Aksiller diseksiyon standart level 1-2 olarak yapılıyor. Neoadjuvan kemoterapi sonrası tam yanıtta aksiller RT yapılmıyor. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda, apeks yerleşimli lenf nodları ayrıca işaretleniyor, bu bölgedeki lenf nodlarının patolojik değerlendirme sonuçları aksiller RT kararını etkileyebiliyor (36).

Cilt koruyucu mastektomi veya mastektomi hastalarında trucut biyopsi yerinin mutlaka eksize edilmesi gerektiği belirtiliyor. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar ile adjuvan RT uygulanacak mastektomi hastalarında trucut yerinin eksizyonu uygulanmıyor. Biyopsi yerinin eksizyonu ile olası lokal nükslerin önlenilebileceği bildiriliyor (37). Pektoral fasya rutin olarak eksize ediliyor, böylece konseyde posterior sınır tartışmasının da önüne geçiliyor. Pektoral fasya eksizyonunun rekonstrüksiyon yapılacak hastalarda olumsuz bir etkisi olmadığı belirtiliyor.

Meme koruyucu cerrahi yapılacak her hastaya ameliyatın başında göğüs duvarına spinal iğne ile derin subkutan %0.5lik ropivacain uygulanıyor. Mastektomi hastalarında US altında pektoralis minör ve major kasları arasından pektoral blok uygulanıyor. Rekonstrüksiyon yapılacak hastalarda ise subkutan veya pektoral blok uygulamasının yeterli olmayacağı, paravertebral blok uygulamasının

tercih edilmesi gerektiği belirtiliyor. Lokal anestezi uygulamaları ile ameliyat sonrasında opioid ihtiyacının azaldığı bildiriliyor (38).

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda intraoperatif sınır değerlendirmesi yapılmıyor, sınır pozitiflere reeksizyon yapılıyor, fokal pozitif az bir hasta grubu konsey kararı ile daha yüksek boost dozu almak kaydı ile RT'ye bırakılabilir. Enstitünün meme koruyucu cerrahi sonrasında sınır pozitifliğine bağlı reeksizyon oranları %3. Bu oranın düşük olması, ameliyat öncesinde hasta değerlendirilmesinin dikkatli yapılmasına bağlanıyor (39). Sınır pozitifliğinin önemli nedenlerinden biri olan DCIS (high grade) hakkında MR ile ek bilgi sağlanabildiğini bu nedenle MR indikasyonları konusunda rahat davrandıklarını belirtiyorlar (20-22). Ayrıca 5 kişiden oluşan ve kendini meme rekonstrüksiyonuna adanmış plastik cerrahi ekiplerinin olması, meme koruyucu cerrahi sonrası onkoplastik cerrahi tekniklerin uygulanabilme imkanı, düşük reeksizyon oranlarının nedenlerini açıklayan en önemli faktörler gibi görülüyor.

Teşekkür

Ziyaretim sırasında NKI/AVL'in tüm imkanlarından yararlanma fırsatı sunan ve kıymetli vaktini esirgemeyerek benimle yakından ilgilenen Prof. Emiel JT Rutgers'e, uluslararası bağlantıların oluşturulmasındaki yardımları ve her aşamadaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Bahadır Güllüoğlu ve Prof. Dr. Savaş Koçak'a, elde ettiğim deneyimleri meslektaşlarımızla paylaşma imkanı sağlayan kıymetli hocam Meme Sağılığı Dergisi Editörü Prof. Dr. Vahit Özmen'e teşekkür ediyorum.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Kriege M, Brekelmans CT, Peterse H, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, et al. Tumor characteristics and detection method in the MRISC screening program for the early detection of hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102: 357-63. (PMID:17051427) [CrossRef]
2. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Muller SH, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer* 2006; 106: 2318-26. (PMID: 16615112) [CrossRef]
3. Saadatmand S, Rutgers EJ, Tollenaar RA, Zonderland HM, Ausems MG, Keymeulen KB, et al. Breast density as indicator for the use of mammography or MRI to screen women with familial risk for breast cancer (FaMRisc): a multicentre randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2012; 12: 440. (PMID: 23031619) [CrossRef]
4. Kaas R, Kroger R, Peterse JL, Hart AA, Muller SH. The correlation of mammographic and histologic patterns of breast cancers in BRCA1 gene mutation carriers, compared to age-matched sporadic controls. *Eur Radiol* 2006; 16: 2842-8. (PMID:16924440) [CrossRef]
5. Kaas R, Kroger R, Hendriks JH, Besnard AP, Koops W, Pameijer FA, et al. The significance of circumscribed malignant mammographic masses in the surveillance of BRCA 1/2 gene mutation carriers. *Eur Radiol* 2004; 14: 1647-53. (PMID: 15083333) [CrossRef]
6. Straver ME, van Adrichem JC, Rutgers EJ, Rodenhuis S, Linn SC, Loo CE, et al. Neoadjuvant systemic therapy in patients with operable primary breast cancer: more benefits than breast-conserving therapy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 2519-25. (PMID: 19055260)
7. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2010; 251: 701-7. (PMID: 20224378) [CrossRef]
8. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2011; 29: 660-6. (PMID: 21220595) [CrossRef]
9. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2010; 251: 701-7. (PMID: 20224378) [CrossRef]
10. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MT. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1226-31. (PMID: 20602508) [CrossRef]
11. Donker M, Drukker CA, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Loo CE, Sonke GS, et al. Guiding Breast-Conserving Surgery in Patients After Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer: A Comparison of Radioactive Seed Localization with the ROLL Technique. *Ann Surg Oncol* 2013 Mar 6. [Epub ahead of print] (PMID: 23463088)
12. Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Vrancken Peeters MJ. Radioactive seed localization of breast lesions: an adequate localization method without seed migration. *Breast J* 2011; 17: 594-601. (PMID: 21906208) [CrossRef]

13. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, Hoffman K, Gainer SM, Lucci A, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3144-51. (PMID: 22847123) [\[CrossRef\]](#)
14. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-75. (PMID: 21304082) [\[CrossRef\]](#)
15. Edge SB. Advances in breast surgery, 2002-2012. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 53-9. (PMID: 23307981)
16. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson LG, Nordgren H, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45: 536-43. (PMID: 16864166) [\[CrossRef\]](#)
17. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381-7. (PMID: 16801628) [\[CrossRef\]](#)
18. Zujewski JA, Harlan LC, Morrell DM, Stevens JL. Ductal carcinoma in situ: trends in treatment over time in the US. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 251-7. (PMID: 20931276) [\[CrossRef\]](#)
19. Bijker N, Donker M, Wesseling J, den Heeten GJ, Rutgers EJ. Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14: 75-87. (PMID: 23239193) [\[CrossRef\]](#)
20. Meijnen P, Gilhuijs KG, Rutgers EJ. The effect of margins on the clinical management of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Surg Oncol* 2008; 98: 579-84. (PMID: 19072848) [\[CrossRef\]](#)
21. Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, Besnard AP, Muller SH, Gilhuijs KG. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41:1393-401. (PMID: 15913987) [\[CrossRef\]](#)
22. Deurloo EE, Sriram JD, Teertstra HJ, Loo CE, Wesseling J, Rutgers EJ, et al. MRI of the breast in patients with DCIS to exclude the presence of invasive disease. *Eur Radiol* 2012; 22: 1504-11. (PMID: 22367470) [\[CrossRef\]](#)
23. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJ. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 235-43. (PMID: 17987342) [\[CrossRef\]](#)
24. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 488-92. (PMID: 20134318) [\[CrossRef\]](#)
25. Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, Pijpers R, Luiten EJ, Rutgers EJ, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): Results of a Nationwide Registration Study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 620-6. (PMID: 22941173) [\[CrossRef\]](#)
26. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 455-63. (PMID: 17230076) [\[CrossRef\]](#)
27. Donker M, Hage JJ, Woerdeman LA, Rutgers EJ, Sonke GS, Vrancken Peeters MJ. Surgical complications of skin sparing mastectomy and immediate prosthetic reconstruction after neoadjuvant chemotherapy for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 25-30. (PMID: 21963981) [\[CrossRef\]](#)
28. Woerdeman LA, Hage JJ, Thio EA, Zoetmulder FA, Rutgers EJ. Breast-conserving therapy in patients with a relatively large (T2 or T3) breast cancer: long-term local control and cosmetic outcome of a feasibility study. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1607-16. (PMID: 15114120) [\[CrossRef\]](#)
29. Bartelink H, Bourcier C, Elkhuizen P. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiother Oncol* 2012; 104: 139-42. (PMID: 22857804) [\[CrossRef\]](#)
30. Koolen BB, Valdés Olmos RA, Wesseling J, Vogel WV, Vincent AD, Gilhuijs KG, et al. Early Assessment of Axillary Response with 18F-FDG PET/CT during Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II-III Breast Cancer: Implications for Surgical Management of the Axilla. *Ann Surg Oncol* 2013 Mar 1. [Epub ahead of print] (PMID: 23456316)
31. Koolen BB, Pongel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Vincent AD, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast* 2013 Feb 12. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.020. [Epub ahead of print]. (PMID: 23414930) [\[CrossRef\]](#)
32. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, Lips EH, Vogel WV, Aukema TS, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1830-8. (PMID: 22895862) [\[CrossRef\]](#)
33. Koolen BB, Valdés Olmos RA, Elkhuizen PH, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Rodenhuis S, et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 231-40. (PMID: 22872522) [\[CrossRef\]](#)
34. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1101-15. [\[CrossRef\]](#)
35. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106. (PMID: 16360786)
36. Daveau C, Stevens D, Brain E, Berges O, Villette S, Moisson P, et al. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 337-42. [\[CrossRef\]](#)
37. Brouwer OR, Donker M, Woerdeman LA, Vrancken Peeters MJ. Local recurrence after skin-sparing mastectomy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156: A4692. (PMID: 22853767)
38. Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme E, Hamouda S, Motamed C, Dubois PY, Jouanneau L, et al. A double-blind randomized trial of wound and intercostal space infiltration with ropivacaine during breast cancer surgery: effects on chronic postoperative pain. *Anesthesiology* 2013; 118: 318-26. (PMID: 23340351) [\[CrossRef\]](#)
39. van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Visser O, Westenend PJ, van Dalen T, Menke MB, et al. Variation between hospitals in surgical margins after first breast-conserving surgery in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 691-8. (PMID: 21987038) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Hasan Karanlık
Phone : +90 (532) 402 53 54
E-Mail : hasankaranlik@yahoo.com

CASE DISCUSSION OLGU TARTIŞMASI

Hazırlayanlar: Bülent Ünal, Atilla Soran

Tartışmacılar: Erkin Arıbal, Gürsel Soybir, Ferah Yıldız, Nilüfer Güler

Kırk beş yaşında meme kanseri için aile hikayesi yok. Rutin tarama için meme polikliniğine başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde memede palpabl kitle yok, aksilla muayenesi normal. Ultrasonografide (USG) sağ meme üst iç kadranda kanlanması artmış 2 mm'lik irregüler alan saptanıyor. Mammografide üst dış kadranda mikrokalsifikasyon var. USG eşliğinde yapılan kor biyopsisi sonucu lobuler karsinoma insitu (LCIS) ve atipik lobüler hiperplazi (ALH) olarak raporlanıyor. Takip eden eksizyonel biopside tübüler tip invaziv duktal karsinoma saptanıyor. Tümör çapı 2.5 mm, lenfovasküler invazyon yok, LCIS alanları mevcut, cerrahi sınırlar negatif, grade 1, ER/PR kuvvetli pozitif, Her 2 negatif, Ki67 %5.

Sorular

1. Radyoloji: Meme MRI gerekir mi?
2. Cerrahi: SLNB gerekir mi, nomogram kullanılabilir mi?
3. Radyasyon Onkolojisi: RT gerekir mi, gerekirse genişliği? (Brakiterapi?)
4. Medikal Onkoloji: Hormonoterapi gerekir mi, gerekirse süresi? Genetik danışmanlık, Oncotype gerekir mi?

Yorumlar

1- Radyoloji: Prof. Dr. Erkin Arıbal (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı)

Kırkbeş yaşında düşük gradlı tübüler tip invaziv duktal karsinoma ve eşlik eden LKIS tanısı alan hastanın evreleme amaçlı MR incelemesi yapılması ne kadar gereklidir? MR endikasyonlarını irdelediğimizde buhasta açısından 3 nedenden dolayı MR endikasyonu olabileceği ortaya çıkıyor. Bunlar: 1. Multifokalite ve multisentrisite açısından memenin değerlendirilmesi, 2. Karşı memede ikinci bir primer olasılığı açısından değerlendirme, 3. LKIS olması açısından farklı odak veya karşı meme hastalığı riskinin artması. Bu hasta açısından baktığımızda düşük gradlı tümörü nedeni ile hastada ek bir lezyonun olma olasılığının düşük olması ek MR tetkikine gerekliliği azaltmakta ancak hastanın genç yaşı nedeni ile meme dokusu yoğunluğuaçısından mamografinin yetersiz kalmış olması olasılığının ve LKIS tanısının ile riskinin arttığına da göz önünde tutulması gerektiği görülmektedir. Bu durumda kesin MR endikasyonu olmamakla beraber MR çekilmemesi için de karşıt net bir neden yoktur. Sonuç olarak eğer mamografileri tatmin edici nitelikte (yağdan zengin meme dokusu) ise MRsız tedaviye başlamayı ancak hetero-

jen dens yapıda ise ek MR incelemesi yapmayı önerirdim. Benzer şekilde takiplerde de meme dokusu yapısına göre yağdan zengin ise sadece mamografi ya da yoğun meme dokusu ise mamografive MR ile takip önerirdim.

Kaynaklar

1. Arıbal E, Tunçbilek N, Çelik L. Türk Radyoloji Derneği Meme Radyolojisi Çalışma Grubu, Meme Kanseri Radyolojik Tarama Standartları. Meme Hastalıkları Dergisi 2012; 8: 11-8.
2. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57: 75- 89. (PMID: 17392385) [CrossRef]
3. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. N Engl Med 2007; 356: 1295-303. (PMID: 17392300) [CrossRef]
4. American Cancer Society recommendations for early breast cancer detection in women without breast symptoms. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-ac-recs>
5. ACR Practice guideline for the performance of contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. <http://www.acr.org/~media/2A0EB28EB59041E2825179AFB72EF624.pdf>.

2- Genel Cerrahi: Prof. Dr. Gürsel Soybir (Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı)

Tüm meme kanserlerinin %3-5'ini, tarama programlı serilerin %10'unu, mamografik serilerin ise %25 kadarını oluşturan tübüler kanserler iyi prognoza sahiptirler (1,2).

Histolojik olarak 2 alt tipten biri olan saf tübüler tip, 95% tubul formasyonu içerir. Mikst tipte tümörün 75% kadarı tübüler olurken, 25% kadarı invaziv duktal tip olur. Bu olguda olduğu gibi saf olarak bulunduğu uzak metastaz riski oldukça düşüktür (1,3).

Tübüler karsinomlar genelde ufak boyutludur ve nadiren regional lenf nodlarını tutar (4-6). Lenf nodu tutulumu genellikle 15 mm den büyük olan tümörlerde görülür bu da çok küçük saf tümörlerin haricinde tübüler karsinomada lenfatik evrelemeyi gerekli kılar (3). Tübüler kanserleri de içeren tüm düşük riskli meme kanserlerinde;

sentinel lenf nodu aksiller evrelemede etkili ve en uygun metoddur (7). Her ne kadar aksiller lenf nodülü tutulumu tübüler kanserlerde %4-5 gibi düşük oranda olsa da, bu hastalarda aksiller lenf nodülü tutulumunu belirleyebilecek güvenli bir prediktör henüz yoktur. Dolayısıyla tübüler kanserlerde de rutin, SLN uygulaması ile aksiller evreleme gereklidir (6, 8).

Sentinel lenf nodu metastazı olan hastalarda, %40-70 lere kadar çıkabilen gereksiz aksiller lenf diseksiyonu yapılabilmektedir (9-11). Nomogramlar, pozitif sentinel lenf nodülü olan meme kanserli hastalarda, aksiller lenf diseksiyonu sonrası rezidiv non-sentinel metastaz riskini hesaplamaya yardımcı olan istatistiksel araçlardır. Gereksiz aksiller diseksiyonları önlemek amacıyla, non-sentinel lenf nodu metastazlarını tespit için kullanılır (12-16). Bu alanda literatürde yaygın olarak kullanılan 4 nomogram modeli tanımlanmıştır. MSKCC, Tenon, Cambridge, Stanford i ve Türk Nomogramlarıdır (12-15). Bunların arasında Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi Nomogramı (MSKCC) daha yaygın kabul görmekte ve kullanılmaktadır. Türkiye'de de yapılan çok merkezli bir çalışma ile bu dört nomogram kullanılarak yeni bir nomogram (Türk Nomogramı) geliştirilmiştir (17).

Nomogramlar, sentinel lenf nodülü biyopsisi yapmaya bir alternatif değildir. Olgumuzda henüz sentinel lenf nodülü yapılmamıştır ve bu haliyle sentinel lenf nodülü uygulaması yerine bir nomogram yapılmaz. Ancak sentinel lenf nodülü pozitif çıktığı takdirde, zaten aksiller diseksiyondan olabildiğince kaçınılması gereken tübüler karinsinlarda nomogramlar kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Shapiro C, Barsky SH. Infiltrating Carcinomas of the Breast: Not One Disease. In: The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Ed: Bland KI, Copeland EM. Fourth Edt. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009.p.231-47.
2. Styblo TM, Wood WC. Clinically established prognostic factors in breast cancer. In: The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Ed: Bland KI, Copeland EM. Fourth Edt. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009.p.455-62.
3. Cabral AH, Recine M, Paramo JC, McPhee MM, Poppiti R, Mesko TW. Tubular Carcinoma of the Breast: An Institutional Experience and Review of the Literature. Breast J 2003; 9: 298-301. (PMID: 12846864) [CrossRef]
4. Rakha E, Lee A, Evans A, Menon S, Assad NY, Hodi Z, et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. J Clin Oncol 2010; 28: 99-104. (PMID: 19917872) [CrossRef]
5. Liu G, Yang Q, Haffty B, Moran MS. Clinical-pathologic features and long-term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75: 1304-8. (PMID: 19386432) [CrossRef]
6. Hansen CJ, Kenny L, Lakhani SR, Ung O, Keller J, Tripcony L, et al. Tubular breast carcinoma: An argument against treatment de-escalation. J Med Imaging Radiat Oncol 2012; 56: 116-22. (PMID: 22339755) [CrossRef]
7. Gill G; SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. Ann Surg Oncol 2009; 16: 266-75. (PMID: 19050973) [CrossRef]
8. Winchester DJ, Sahin AA, Tucker SL, Singletary SE. Tubular carcinoma of the breast. Predicting axillary nodal metastases and recurrence. Ann Surg 1996; 223: 342-7. (PMID: 8604915). [CrossRef]
9. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenec-

tomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2553-9. (PMID: 10893286)

10. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Brower S. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. Am J Surg 2002; 183: 213-7. (PMID: 11943113) [CrossRef]
11. Unal B, Gur AS, Kayiran O, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, et al. Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system. Int J Clin Pract 2008; 62: 1785-91. (PMID: 19143863) [CrossRef]
12. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol 2003; 10: 1140-51. (PMID: 14654469) [CrossRef]
13. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. Breast Cancer Res Treat 2005; 91: 113-9. (PMID: 15868438) [CrossRef]
14. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. Br J Surg 2008; 95: 302-9. (PMID: 17876750) [CrossRef]
15. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. BMC Cancer 2008; 8: 66. (PMID: 18315887) [CrossRef]
16. Gur AS, Unal B, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Evrensel T, et al. The predictive probability of two different breast cancer nomograms for non sentinel axillary lymph node metastasis in positive sentinel lymph node biopsy. Meme Sağlığı Dergisi 2008; 4: 169-73.
17. Gur AS, Unal B, Ozbek U, Ozmen V, Aydoğan F, Gokgoz S, et al. Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. Eur J Surg Oncol 2010; 36: 30-5. (PMID: 19535217) [CrossRef]

3- Radyasyon Onkolojisi: Prof. Dr. Ferah Yıldız (Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı)

Meme dergisinin bu yeni sayısında 45 yaşında, aile öyküsü olmayan ve ekzyonel biyopsi ile Tübüler tip invaziv kanser tanısı almış, 2.5 mm çapında tümörü olan, ekzyonel biyopsi ile cerrahi sınırların ≥ 8 mm olduğu ve eşlik eden LKİS olan bir olgu sunuluyor. Bir radyasyon onkoloğu olarak görevim bu olguda 'Radyoterapi (RT) gereksinimi var mı? Varsa nasıl RT?' konularını tartışmak. Bu amaçla önce tübüler kanserin özellikleri sonra da eşlik eden LKİS varlığının prognostik değerinden bahsedip hasta için optimal RT seçeneğine odaklanacağım.

Tübüler kanser geçmişte tüm meme kanserlerinin <5'ini oluşturduğuna inanılan, günümüzde ise invaziv tümörler içinde gittikçe artan oranda tanı konulan ve değişik serilerde %10-20 oranında bildirilen bir tümördür. Genelde tümör <1 cm iken tanı konur ve prognoz çok iyidir. Tümör daha çok meme içinde kalmaya eğilimlidir ve lenf nodülü metastaz olasılığı düşüktür. Dokuz merkezin katıldığı bir Fransız çalışmasında, 234 hastada sentinel lenf nodülü diseksiyonunda mikrometastaz riski %6.4, makrometastaz riski %2.5, izole tümör hücreleri %0.08 oranında bildirilmiş ve lenf nodülü metastaz riskini belirleyen en önemli faktör olarak >1 cm tümör çapı gösterilmiştir.

LKİS, ilk kez 1941 yılında Foote ve Stewart tarafından tanımlanmıştır. Bu patolojik antitenin ana özelliği %90'lara varan oranda mul-

tisentrisite, %35-59 oranında bilateralite göstermesidir. Genelde başka nedenle yapılan cerrahiler sonrasında tesadüfen tanı konulmakta ve biyopsi spesmenlerinde %0.5-3.6 oranında LKİS varlığı bildirilmektedir. Erken evre invaziv kanserlerde %5-12 oranında eşlik eden LKİS varlığı rapor edilmektedir. LKİS varlığında meme içi rekürrens riskini araştıran çalışmalarda LKİS'nin rekürrens riskinde anlamlı artış yaratmadığı gösterilmiştir. Günümüzde LKİS tedavisi, eşlik ettiği duktal karsinoma insitu (DKİS) veya invaziv kansere yönelik tedavi şeklindedir. Pür LKİS lokal tedavisi ise biyopsi sonrası sıkı izlem veya bilateral mastektomi şeklindedir.

Dergimizin bu sayısında özellikleri verilen olgu 45 yaşındadır. Tübüler tip grad 1 invaziv kanser tanısı hastayı çok olumlu prognostik gruba soksa da meme koruyucu cerrahi sonrası adjuvan RT standart yaklaşımdır. Burada sorun yapılacak adjuvan RT'nin tüm meme RT veya parsiyel meme RT şeklinde seçilmesidir. Meme koruyucu cerrahiyi (MKC) tüm meme RT (TMRT) ile karşılaştıran faz III çalışmalarda sadece MKC yapılan olgularda lokal rekürrenslerin 2/3'ünün primer tümör yatağı çevresinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu durum özellikle 1990'lı yıllardan başlayarak MKC sonrası sadece tümör yatağını geniş emniyetle ışınlama yaklaşımlarını popüler hale getirmiştir. Akselere Parsiyel Meme ışınlaması (APMI) olarak adlandırılan bu yöntemin en önemli avantajı toplam tedavi süresini kısıtlaması ve uzun RT sırasındaki barınma sorununu ortadan kaldırmasıdır. Günümüzde APMI için Intertisyel veya balon kateter ile implant şeklinde brakiterapi (BRT), kalıcı intertisyel implant şeklinde BRT, intraoperatif RT, 3 boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı RT ve proton demet tedavisi kullanılmaktadır. APMI ve TMRT karşılaştıran Macar çalışmasında 258 hastada en az 2mm emniyet sınırı ile yapılan MKC sonrası APMI veya TMI şeklinde randomizasyon yapılmış ve 7 yıllık izlemde lokal rekürrens açısından iki kol arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmayı izleyen faz II ve faz III çalışmaların erken sonuçları iyi seçilmiş olgularda APMI'nin TMI yerini alabileceğini düşündürmektedir. GEC-ESTRO (Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) 2010 yılında APMI için hastaları düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak 3 gruba ayırmıştır. Düşük risk grupta >50y, İnfiltratif duktal, tübüler, medüller veya kolloid histoloji, <3 cm tumor, >2 mm cerrahi sınır, pN0, unisentristik-unifokal tümörlü olgular bulunmaktadır. DKİS varlığı, ekstensif intraduktal komponent, lenfovasküler yatak tutulumu, invaziv lobular kanser ve neoadjuvan kemoterapi varlığı bu grup için kabul edilmezken, LKİS varlığı düşük risk grubu için kontrendikasyon teşkil etmemektedir. GEC-ESTRO düşük risk grubunda yer alan tüm özelliklere sahip hastalara klinik çalışma dışında APMI'nin TMI'na alternatif olarak sunulmasını önermektedir.

GEC-ESTRO sınıflamasında orta risk grubunda düşük risk grubundan farklı olarak 40-50y, invaziv lobuler kanser, DKİS varlığı, <2 mm cerrahi sınır, pNmic-pN1a, multifokal olgular yer almakta ve bu olgulara rutin APMI önerilmemektedir. Bu olguların ancak klinik çalışmalar kapsamında APMI ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Yüksek risk grubunu ise <40y, pT2, pozitif cerrahi sınır, multisentrik, multifokal tümör, ekstensif intraduktal komponent, lenfovasküler yatak tutulumu ve neoadjuvan kemoterapi varlığı oluşturmaktadır. Bu grup hastalarda hiç bir koşulda APMI önerilmemektedir.

Benzer bir rehber kılavuz American Society of Therapeutic Radiot-herapy and Oncology (ASTRO) tarafından yapılmış, ancak GEC-ESTRO rehber kılavuzundan farklı olarak yaş sınırı APMI uygun hastalar için >60y olarak belirlenmiştir. ASTRO, 50 yaş altı hastaları APMI için uygun görmemektedir.

Sonuç olarak olgumuz gerek histolojik tanının tübüler olması, gerekse tümör büyüklüğü nedeni ile çok olumlu prognostik grupta yer almaktadır. Ancak yaşın 45 olması nedeni ile rutin pratik için APMI önerilemez. Ancak klinik çalışma kapsamında APMI koluna alınabilir. Bu nedenle hastaya önerilecek yaklaşım TMI olmalıdır.

Kaynaklar

1. Deiode M, Sagan C, Campion L, Houvenaeghel G, Giard S, Rodier JF, Ferron G, Jaffre I, Levêque J, Bendavid C, Dravet F, Marchal F, Bordes V, Faure C, Tunon de Lara C, Classe JM. Pure tubular carcinoma of the breast and sentinel lymph node biopsy: A retrospective multi-institutional study of 234 cases. Eur J Surg Oncol 2013; 39: 248-54. (PMID: 23273874). [CrossRef]
2. Foote FW, Stewart SW. Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. Am J Pathol. 1941; 17: 491-96. (PMID: 19970575)
3. Abner AL, Connolly JL, Recht A, Bornstein B, Nixon A, Hetelekidis S, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. Cancer 2000; 88: 1072-7. (PMID: 10699897) [CrossRef]
4. Moran M, Haffty B. Lobular carcinoma in situ as a component of breast cancer: the long-term outcome in patients treated with breast-conservation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 353-8. (PMID: 9457821) [CrossRef]
5. Ciocca RM, Li T, Freedman G, Morrow M. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol 2008; 15: 2263-71. (PMID: 18506537) [CrossRef]
6. Ben-David MA, Kleer CG, Paramogul C, Griffith KA, Pierce LJ. Is lobular carcinoma in situ as a component of breast carcinoma a risk factor for local failure after breast-conserving therapy? Results of a matched pair analysis. Cancer 2006; 106: 28-34. (PMID: 16329136) [CrossRef]
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty year follow-up of a randomized study comparing BCS with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1227-32. (PMID: 12393819) [CrossRef]
8. Fisher B, Anderson B, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1233-41. (PMID: 12393820). [CrossRef]
9. Polgar C, Major T, Fodar J, Németh G, Orosz Z, Sulyok Z, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1173-78. (PMID: 15519789) [CrossRef]
10. Smith BD, Arthur DW, Buchholtz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 74: 987-1001. (PMID: 19545784) [CrossRef]
11. Polgar C, van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol 2010; 94: 264-73. (PMID: 20181402) [CrossRef]

4- Medikal Onkoloji: Prof. Dr. Nilüfer Güler (Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji)

Tübüler karsinom (TK) tüm invazif meme kanserlerinin %1-4'ünü oluşturan spesifik bir alt gruptur (1). Tarama programlarının kullanıldığı ülkelerde ise taramayla saptanan kanserlerin %9'unu TK oluşturmaktadır (2). Mamografik tarama serilerinde bu oran %27'ye kadar çıkabilmektedir (2).

Hastamızın biyopsisinde TK yanında klasik tip lobüler karsinoma in situ (LKİS) mevcut. TK ile birlikte kolumnar hücre değişiklikleri (%93) ve , lobuler neoplazi (%35), düşük grade'li duktal karsinoma in situ (DKİS) (%92) görülebilmektedir. Yüksek grade'li DKİS ile birliktelik oranı düşüktür (%1) (3).

TK düşük grade'li luminal A tipi meme kanserlerinden (ER ve/veya PR pozitif; HER-2 negatif; Ki 67<%14) birisidir (müsinöz ve kripriform tiplerle birlikte). Aksiller lenf bezi metastazı, lenfovasküler invazyon(LVİ) oranı çok düşüktür. Saf TK ile grade 1 invazif duktal kanserli hastaların karşılaştırmasının yapıldığı retrospektif bir çalışmada (102 TK ve 212 grade 1 invazif duktal kanserli hasta; ortalama izlem süresi 127 ay) TK'nin mamografik olarak daha iyi tanındığı, ortalama tümör çapının daha küçük olduğu ve daha az LVİ gösterdiği saptanmıştır (3). Hastalısız sağkalım ve meme kanserine spesifik sağkalım TK grubunda diğer gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (sırasıyla p<.001 ve p=.003). TK'nin biyolojik davranışı grade 1 invazif duktal karsinomdan daha iyidir (3).

Hastamızda da LVİ negatif T1a bir TK mevcuttur. Saf TK'da uzak metastaz ve ölüm riski hemen hiç beklenmez. Genelde beklenen sağkalım genel popülasyonla aynıdır (2, 3-5). Beş yıllık hastalısız

sağkalım %98.7'dir (5). Bu nedenle adjuvan tedavi önerilmeyebilir. Bu tanıyı almış olan bir hastada adjuvan tedavi kararı için Oncotype Dx gerekmez.

TK tanılı hastalarda diğer memede %13-26 oranında ikinci primer meme kanseri görülebilir (6). Bu kanser daha yüksek grade'li ve daha kötü prognozlu olabilir. Hastamıza, patoloji raporundaki LKİS varlığı ve ikinci primer meme kanseri riski nedeniyle preventif amaçlı hormonal tedavi önerilebilir. Kullanma süresi 5 yıldır. Uzatılmış adjuvan tedaviye gerek yoktur.

Aile öyküsünün olmaması, yaşı ve histolojik tip nedeniyle genetik danışma gerekli değildir.

Kaynaklar

1. Tavassoli F, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon. France IARC Press. 2003
2. Shapiro C, Barsky SH. Infiltrating Carcinomas Of The Breast: Not One Disease. In: Bland KI, Copeland EM (eds). The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease. Volume One. 4th ed. Canada, Saunders Elsevier, 2009; 231-48.
3. Rakha EA, Lee AH, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, et al. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. J Clin Oncol 2010; 28: 99-104. (PMID: 19917872) [\[CrossRef\]](#)
4. Li CI. Risk of mortality by histologic type of breast cancer in the United States. Horm Cancer 2010; 1: 156-65. (PMID: 21761358) [\[CrossRef\]](#)
5. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Luini A, Veronesi P, et al. Outcome of special types of luminal breast cancer. Ann Oncol 2012; 23: 1428-36. (PMID: 22039080) [\[CrossRef\]](#)
6. Günhan Bilgen I, Oktay A. Tubular carcinoma of the breast. Mam-mographic, sonographic, clinical and pathologic findings. Eur J Radiol 20007; 61: 158-62. (PMID: 16987629)