J Breast Health 2014; 10: 189
DOI: 10.5152/tjbh.2014.0079

Partner and Localizer of BRCA-2 (PALB-2) Mutation Analysis Is Rapidly Being Adopted into Clinical Practice

PALB2 Mutasyon Analizi Klinik Uygulamaya Hızla Kabul Ediliyor

To the Editor,

Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2: A.C. Antoniou, S. Casadei, T. Heikkinen, et al. N Engl J Med. 2014;371:497-506.

In a study published in N Engl J Med. August 2014, researchers from 14 centers in eight countries investigated information from 362 family members from 154 families who had an abnormal partner and localizer of *BRCA2 (PALB2)* gene, but did not have an abnormal *BRCA1* or *BRCA2* gene. Their aim was to demonstrate the importance of loss-of-function mutations in *PALB2* as a cause of hereditary breast cancer. The study included 311 women with an abnormal *PALB2* gene; 229 of these women had been diagnosed with breast cancer and 51 men with an abnormal *PALB2* gene; seven of whom had been diagnosed with breast cancer. The researchers compared the breast cancer risk of the study population to the general population. They found out that overall, women with an abnormal *PALB2* gene had a risk of breast cancer that was 9.47 times higher than average. Women with an abnormal *PALB2* gene had a 14% risk of developing breast cancer by age 50 and a 35% risk of developing breast cancer by age 70. The average lifetime risk of breast cancer is about 12%. This increase in risk linked to an abnormal *PALB2* gene was dependent on the women's age and family history. They have demonstrated that the relative risk of breast cancer among *PALB2* mutation carriers increased significantly as birth cohort became more recent (P<0.001). In women with an abnormal *PALB2* gene, breast cancer risk was eight to nine times higher than average in women aged 20 to 39, six to eight times higher than average in women aged 40 to 60, and five times higher than average in women older than 60 years of age. By the age of 70, women with an abnormal *PALB2* gene with no family history of breast cancer had a 33% risk of developing breast cancer whereas women with two or more first-degree relatives with breast cancer at 50 years of age had a 58% risk of developing the disease. The authors concluded that based on their estimates, breast cancer risk for a *PALB2* mutation carrier, even in the absence of a family history of breast cancer, would be classified as high according to various guidelines. The researchers also reported that this level of risk may justify adding *PALB2* to genetic testing for *BRCA1* and *BRCA2*.

A Genetic counselor's perspective

Partner and localizer of *BRCA2 (PALB)* is a gene whose protein facilitates the function of *BRCA2* and interacts with *BRCA1* to aid in repairing double strand and interstrand cross-link DNA damage. Biallelic *PALB2* mutations cause Fanconi Anemia complement group N (FANCN) and monoallellic mutations in the *PALB2* gene are associated with increased breast and pancreas cancer risks (1). *PALB2* mutations may account for as much as 3% of familial breast cancer risk (2). A recent study of 362 members from *PALB2* mutation positive families found that the risk for breast cancer in female mutation carriers ranged between 33% to 58% by age 70, with the higher risks relating to those women with a family history of early onset (<50) breast cancer in 2 first degree family members (3). The study also identified an 8 fold increase in male breast cancer risk and a 2 fold increase in ovarian cancer risk, both of which need to be confirmed in additional studies due a lack of statistical significance. These data suggest that female *PALB2* mutation carriers may have breast cancer risks that are similar to those conferred by mutations in the *BRCA2* gene. These findings suggest that women who carry *PALB2* gene mutations may warrant similar breast cancer screening and prevention strategies as those offered to *BRCA2* mutation carriers. *PALB2* mutation analysis is available and is rapidly being adopted into clinical practice. As the data continues to accumulate it is likely that *PALB2* mutation analysis will become a standard part of genetic testing in the realm of hereditary breast cancer predisposition. Whether testing will be done in addition to *BRCA1/2* or as part of a larger breast cancer gene panel remains to be determined. In addition, more data will provide evidence to support the development of specific management guidelines to aid in the care of these at risk patients.

Serap Erel[1], Darcy L. Thull[2], Atilla Soran[3]
[1]Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Magee-Womens Hospital, UPMC Cancer Genetics Program, Pittsburgh, PA, USA
[3]University of Pittsburgh, Magee-Womens Hospital, Pittsburgh, PA, USA

References

1. Tischkowitz M, Xia B. PALB2/FANCN: recombining cancer and Fanconi anemia. Cancer Res 2010; 70: 7353-7359. (PMID: 20858716). [CrossRef]
2. Casadei S, Norquist BM, Walsh T, Stray S, Mandell JB, Lee MK, Stamatoyannopoulos JA, King MC. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. Cancer Res 2011; 71: 2222-2229. (PMID: 21285249) [CrossRef]
3. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, Lee A, Subramanian D, De Leeneer K, Fostira F, Tomiak E, Neuhausen SL, Teo ZL, Khan S, Aittomäki K, Moilanen JS, Turnbull C, Seal S, Mannermaa A, Kallioniemi A, Lindeman GJ, Buys SS, Andrulis IL, Radice P, Tondini C, Manoukian S, Toland AE, Miron P, Weitzel JN, Domchek SM, Poppe B, Claes KB, Yannoukakos D, Concannon P, Bernstein JL, James PA, Easton DF, Goldgar DE, Hopper JL, Rahman N, Peterlongo P, Nevanlinna H, King MC, Couch FJ, Southey MC, Winqvist R, Foulkes WD, Tischkowitz M. Breast cancer risk in families with mutations in PALB2. N Engl J Med 2014; 371: 497-506. (PMID: 25099575) [CrossRef]

Address for Correspondence / Yazışma Adresi:
Atilla Soran, University of Pittsburgh, Magee-Womens Hospital, Pittsburgh, 300 Halket St, Pittsburgh, PA, 15213, USA
Phone / Tel.: 001 412 641 1316 e-mail / e-posta: asoran@upmc.edu

Received / Geliş Tarihi: 12.09.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 15.09.2014

Derleme / *Review*

J Breast Health 2014; 10: 190-6
DOI: 10.5152/tjbh.2014.2117

Intraoperatif Periyod ve Meme Kanseri: Literatür Işığında Bakış

Intraoperative Radiotherapy and Breast Cancer: Review

Arzu Akan[1], Şerife Şimsek[2]
[1]Genel Cerrahi Kliniği, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[2]EMSEY Hastanesi, Meme Cerrahisi kliniği, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Intraoperative radiation therapy in breast cancer (IORT) delivers a concentrated dose of radiation therapy to a tumor bed during surgery. IORT offers some of the following advantages with typically fewer complications like; maximum effect, sparing healthy tissues and organs, to help the patients finish treatment and get back to their normal activities. The goal of IORT is to improve local tumor control and survival rates for patients with breast cancer. IORT can both be performed with electron beams (ELIOT) and X-rays. Two main randomised trials testing intraoperative partial breast radiotherapy are TARGIT trial and the ELIOT (intraoperative radiotherapy with electrons) trial, but the techniques are fundamentally different. Whereas TARGIT delivers radiation from within the undisturbed tumour bed, for ELIOT, the mammary gland is mobilised, a prepectoral lead shield is inserted, the edges of the tumour bed are apposed, and radiation is delivered from without.

Key words: Intraoperative period, breast cancer, treatment

ÖZET

Meme kanserinde intraoperatif radyoterapi (IORT) cerrahi sırasında tümör yatağına konsantre doz radyoterapinin verilmesidir. IORT daha az yan etki ile birlikte; maksimum etki, sağlıklı doku ve organların korunması, hastaların normal günlük aktivitelerine hızla dönmesi gibi avantajlar sunmaktadır. IORT'un ana amacı lokal tümör kontrolünü ve survival oranlarını artirmaktır. IORT elektronlar veya X-ray aracılığı ile yapılabilir. Bu konuda TARGIT ve ELIOT (elektronlar aracılığı ile IORT) isimli iki randomize çalışma vardır ancak teknik olarak birbirinden farklıdırlar. TARGIT değiştirilmemiş tümör yatağına yapılan bir uygulama iken, ELIOT tekniğinde meme glandı mobilize edilir ve prepectoral alana koruyucu yerleştirilerek yapılır.

Anahtar sözcükler: İntraoperatif periyod, meme kanseri, tedavi

Giriş

Günümüzde kadınlarda görülen kanserlerin başında meme kanseri gelmektedir. Bununla birlikte sevindirici olan nokta; hastalığın teşhis, tedavi ve izlem yöntemlerinde hızlı gelişmeler ve değişikliklerin olmasıdır. Meme kanseri artık daha erken evrelerde yakalanıp daha sınırlı cerrahi ile tam tedavi olabilme şansı olmakta ve hastaların yaşam kaliteleri yükselmektedir. Günümüzde memenin tamamının kaybı ile sonuçlanan meme kanseri cerrahisinin yerini yapılan bilimsel çalışma sonuçları ile artık mümkün olan her hastada meme koruyucu cerrahi (MKC) almış durumdadır (1-4). Çok merkezli büyük çalışmaların sonuçlarına göre erken meme kanserinde mastektomi ile MKC ve tüm meme radyoterapisi (RT) uygulanması arasında hastalıksız yaşam ve toplam yaşam süresi açısından fark olmadığı bulunmuştur. Bu nedenle erken meme kanserinde koruyucu cerrahi ve sonrasında tüm meme ışınlaması standart tedavi olarak kabul edilmiş, lokal kontrolün de yaşam süresi üzerinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Meme kanseri tedavisinde özellikle MKC sonrasında klinik olarak en çok korkulan durumlardan birisi ameliyat edilen bölgede gelişmesi muhtemel olan lokal nükslerdir (LN). Bu korkulan komplikasyondan kaçınmanın en önemli yollarından birisi hiç kuşkusuz tümör yatağı ve çevresine yapılacak olan RT'dir. MKC sonrasında tümörden geriye kalan mikroskopik tümör artıklarının en çok bulunduğu yer olması itibarı ile LN'ler sıklıkla cerrahinin yapıldığı tümör alanı ile aynı kadranda meydana gelmektedir. LN'ün oluşmasında bir takım risk faktörleri belirlenmiştir bunlar arasında; tümör çapının büyük olması, yüksek tümör grade'i, hasta yaşının genç olması, lenf nodu tutulumunun olması, cerrahi rezeksiyon sınırına yakın tümör varlığı sayılabilir (5,6). Son yıllarda meme kanseri hastalarının artık daha erken tanı almaları, patolojik incelemelerin yüksek kalite standartları ile yapılıyor olması, bireysel tedavi planlamalarının daha iyi yapılabilir olmasına bağlı olarak meme kanseri ile ilgili farkındalığın da artması nedeniyle LN'lerin görülmesinde azalma olması da bir başka gerçektir. LN'lerdeki azalmanın nedenleri konusundaki tartışma ve gelişmelerin odağında ise çoğu kez RT alanındaki yenilikler ve uygulamalar bulunmaktadır. Pratik olarak tümör yatağında planlaması yapılacak olan RT dozunun LN'i önlemede en etkili yol olduğu önemli bir veridir. İntraoperatif radyoterapi (IORT); özellikle meme kanseri cerrahisinde MKC'yi takiben ve yine ameliyat esnasında olmak üzere tümör

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Arzu Akan, Genel Cerrahi Kliniği, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
Tel. / Phone: +90 212 221 77 77 e posta / e-mail: akanarzu@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 28.04.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 13.06.2014

yatağının elektronların kullanılarak ışınlanması demek olan ELIOT ve fotonların kullanılarak parsiyel RT işleminin gerçekleştirildiği RT tekniklerini çatısı altından toplayan genel bir terimdir (7).

Tarihçe

İntraoperatif radyoterapi (IORT) ile ilgili ilk modern çalışmalara Japonya'da Kyoto Üniversitesinde 1965'de başlanmıştır. Hastalara betatron tarafından üretilen elektronlar verilerek tedavileri sağlanmış olup diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında elektronlar yardımı ile yapılan IORT yönteminde dozun dağılımı, arkadaki dokulara penetrasyonun sınırlanması ve gerekli dozun daha hızlı verilmesi gibi konularda daha başarılı olduğu savunulmaktadır. Japon deneyimini Amerika'da ilk olarak Howard Üniversite'sindeki elektronlarla yapılan IORT (IOERT) izlemiştir. Amerika'daki IORT programına ise 1978'de Massachusetts General Hastanesi'nde başlanmıştır (8,9).

IORT Teknikleri

İntraoperatif radyoterapi; MKC esnasında ameliyat odasında tek fraksiyon (bir seferlik tedavi) ışın vermek için kullanılır. Üç ana IORT tekniği vardır; elektron yolu ile RT yapılan lineer akseleratör tekniği, brakiterapi ve foton radyocerrahi. X ışını veya elektronları kullanan mobil lineer akseleratörler; Liac (Info&Tech, Rome, Italy), Novac7 (Hitesys Srl, Aprilia, Italy), Mobetron (IntraOp Medical Corp, Santa Clara, California) olarak sayılabilir. Ayrıca Intrabeam (Zeiss, Inc, Oberkochen, Germany) sistemi ise minyatür,elektronik, X-ışını kaynağı olan mobil bir platform olup, seçilmiş hastalarda spesifik aplikatörler aracılığı ile tümör kavitesine intraoperatif olarak tek ve yüksek doz ışın verilmesi veya tüm meme ışınlaması öncesinde ışınlama yapılarak RT süresinin kısaltılması gibi yararlar sağlamak amacı ile kullanılmaktadır. Bu araçlar işlemin yapılacağı ameliyathaneye kolayca taşınabilmektedir (10-12). Tüm lineer akseleratörler benzer şekilde çalışmaktadır. Elektron tekniği için 3-10 MeV elektron ışını oluşturan bir mobil lineer hızlandırıcı elektron aplikatör ile birlikte kullanılır. Aplikatör, 1.5-3 cm sınır ile birlikte tümör yatağına 21 Gy tek doz verecek şekilde cerrahi kavite üzerine yerleştirilir. Pektoral kasın üzerine aluminyum disk konularak torasik ışınlanmadan dokular korunur, cilt mümkün olduğunca retrakte edilerek aplikatörden uzaklaştırılır. Total uygulanan 21 Gy'lik doz biyolojik olarak 5 hafta uygulanan 60 Gy'lik radyasyona eşit kabul edilmektedir (13-15). Axxent Elektronik Brakiterapi (İntrakaviter sistemler) Sistemi (Xoft Inc, Fremont, CA) balon bazlı brakiterapi sistemidir ve 50 kilovoltajlık elektronik radyasyon kaynağı kullanır. Bu sistem interstisiel brakiterapi işlemini kolaylaştırmaktadır. Mammosite kateterine benzer tek lümenli balon bir kateteri ile biri hava veya sıvı vermeye yarayan diğeri boşaltmaya yarayan iki adet ek portun bulunduğu bir sistem kullanılmaktadır. Cerrahi sırasında veya sonrasında ultrasonografi eşliğinde balon cerrahi kaviteye yerleştirilir. Takiben balon yüksek doz oranlı bir radyoaktif kaynağa bağlanır. İyi kozmetik sonuçlara ulaşmak için cilt kalınlığının 5-7 mm olması önemlidir. Bu sebeple meme boyutu küçük hastalar veya üst iç kadran yerleşimli tümörlü hastalar bu teknik için uygun değildir. Memede yağ nekrozu yan etki riski vardır. Yaygın olarak balon yüzeyinden itibaren 1 cm'ye verilen 5 günde 10 fraksiyon (günde iki kez) 34 Gy programı uygulanmaktadır. Axxent elektronik brakiterapi kateteri FDA(Amerikan ilaç örgütü) tarafından 2006 yılında onaylanmıştır. Mammosite sistemine oranla benzer hedef volümün artmış normal doku korunması sağlanması nedeniyle üstün görünmektedir. Uzun dönem klinik deneyimlerin sonuçlarına ihtiyaç vardır. Tek ve çok merkezli çalışmaların erken dönem sonuçları nüksün olmadığı, iyi kozmezis sonuçları vermektedir (16, 17).

IORT Tekniğinin Uygulanabileceği Hastalıklar Nelerdir?

İntraoperatif radyoterapi konusundaki ilk uygulama endometrial kanserde Coma ve Prio tarafından yapılmıştır. Bir diğer kullanım alanı rektal kanserler olup özellikle tedavide başarısızlığın nedeni olduğu düşünülen pelvik nüksten sorumlu tümörlerde ve lokal ileri yüksek risk hastalıkta lokal kontrolü artırmayı amaçlamaktadır. Seçilmiş hastalarda gövde ve ekstremitelerde sınırlı sarkomaların tedavisinde IORT kullanılmasının lokal kontrolü sağladığına ait sonuçlar bildirilmektedir. Prostat kanserinde IORT kullanımına dair erken bilgiler Kyoto üniversitesinden gelmiştir. Lokal ileri prostat kanserinde prostatektomi yapılmaksızın IORT yapılmıştır (18-21). Daha sonrasında İtalyan grubun yaptığı çalışmada IORT, radikal prostatektomi ve regional lenf nodu diseksiyonu ile birlikte cerrahi öncesi veya sonrası dönemde uygulanmıştır. Pankreatik kanserlerde lokal ileri vakalarda lokal kontrolü sağlamada IORT'un kullanılmasının iyi olabileceği öngörülmüş ve yararlı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak pankreas kanserinde pek çok tedavi rejimi birlikte kullanıldığı için sonuçların IORT tekniğinin spesifiketkilerinden ayırılması zor olmaktadır. IORT genellikle lokal ileri hastalıkta yeterli rezeksiyonu takiben uygulanmıştır (22-24).

Meme Kanseri ve IORT

Meme kanseri tedavisinde tüm gelişmeler daha az radikal, daha az invaziv ve daha çok hasta dostu tekniklerle ilgili bir ilerleme göstermektedir. Toplumsal farkındalığın artması ve tarama programları sayesinde hastalar erken evrelerde teşhis edilebilmekte ve bu da MKC yapılabilmesine imkan sağlamaktadır. Dahası artık elimizde MKC ve tüm meme ışınlamasının erken meme kanserinde en az mastektomi kadar etkili olduğuna dair 20 yıllık bir takip sonuçlarını içeren bilimsel veriler vardır. Ancak hastalar radyoterapiye başlamakta ve pek çok nedenle tedaviyi yarım bırakmakta, böylece aynı taraf memede kanser nüksü riskine maruz kalmakta, bu nedenle hastalar MKC yerine mastektomiyi tercih edebilmekte, RT'den kaçınmaktadırlar. Bu nedenle IORT tedavi şeklinin geliştirilmesinde standart 6 haftalık adjuvant RT tedavi sürecinin kısaltılması planlanmıştır (25).

Meme koruyucu cerrahi sonrasında yapılan IORT ile LN oranı düşmektedir. Yapılan çalışmalarda IORT sonrasında 5 yıllık izlemde LN, radyasyon toksisitesi veya diğer yan etkilerde bir artışa rastlanmamıştır. IORT tekniği tüm memenin ışınlandığı konvansiyonel RT tekniğine göre pek çok avantajı da beraberinde getirmektedir. Altı haftalık uzun eksternal RT'nin yerine tek doz RT uygulanması hastalar için hem ekonomik hem de zaman açısından daha tercih edilebilir olmaktadır (26). IORT işleminde vücuda herhangi bir invaziv giriş olmamakta bu da hastaların tekniği kabul etmelerini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca erken post-operatif dönemde tümör yatağında oluşan proanjiogenik çevre nedeniyle RT'nin tümör yatağında dağılımı ve yararlılığının arttığı düşünülmektedir. IORT; tümör kavitesini hemen sterilize etmekte ve potansiyel olarak rezidüel tümör hücre proliferasyonunu azaltmaktadır. In vitro olarak yaraya ait sıvının tümör hücre proliferasyon ve invazyonu muhtemel stimüle edici olabilecek etkisinin yüksek doz IORT ile bloke edilebileceği savunulmaktadır (27). Cerrahi ile adjuvant RT arasında geçecek olan zamanda oluşabilecek muhtemel rezidüel tümör hücre re-populasyonunu IORT tekniğinin önleyebileceği düşünülmektedir. IORT'u destekleyen bir diğer hipotez; tümör yatağında cerrahi sırasında halen var olan iyi oksijenizasyonun da RT'nin biyolojik yararlılığını artırabileceği hipotezidir ve henüz bu konuda çalışma yapılmamıştır. Tüm bu hipotezlere rağmen ışınlanmış dokularda olan hücresel ve hücreler arası reaksiyonlar ve bunların lokal tümör nüksü üzerine olan etkileri halen tam olarak anlaşılmış ve açıklığa kavuşturulabilmiş olaylar değildir ve bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Kesin bir rakama ulaşılamamış olunmasına

karşılık halen gözlemlenen nükslerin ortak bir özelliği çoğunluğunun kötü diferansiasyon gösteriyor olmasıdır. Bir diğer önemli husus da genç hastalarda nükslerin daha fazla görüldüğüdür. Yıllık LN oranları değişik RT teknikleri ve yaşlara göre; 41-50, 51-60 ve >60 yaşlarında en düşük oranları göstermektedirler (%1,8, %1,5, %1). Son 10 yılda olan tanı, cerrahi ve patoloji alanlarındaki ilerlemeler ile modern sistemik tedavinin kullanımındaki artışla birlikte aynı zamanda RT alanındaki gelişmeler sayesinde yıllık nüks oranları azalmıştır. Artık kapatılmış olan ELIOT çalışmasında 5 yıllık lokal nüks oranını %0.7 olarak verilmektedir (28, 29).

İntraoperatif radyoterapi sayesinde hastaların konvansiyonel RT için gerekli merkezlere ulaşımındaki problemler de ortadan kalkmakta hasta tedavisini ameliyat olduğu merkezde aynı anda alma şansına sahip olmaktadır. Konvansiyonel RT rejimlerinde korunamayan bazı anatomik planlar IORT teknikleri sayesinde korunabilmekte ve örneğin brakial pleksus, kalp, akciğerler gibi alanların gereksiz yere radyasyona maruz kalmaları önlenmektedir. Yine lumpektomi sonrası oluşan seromanın radyasyon alanını etkilemesi olasılığı da IORT'ta yoktur (30-32).

İntraoperatif radyoterapi sayesinde çevre derisinin korunuyor olması ve potansiyel olarak kozmezisin daha iyi gerçekleşmesi, radyasyon bağımlı anjiosarkoma gelişim riskinin muhtemelen engellenmektedir. En önemli kazançlardan biri de sistemik kemoterapinin yan etkilerinden dolayı RT'nin başlama zamanının gecikmesi durumunun da ortadan kalkmasıdır ki bu durum LN artıran bir faktördür. Hodgkin hastalığı veya kanser gibi nedenlerle daha önceden konvansiyonel RT almış ve bu nedenle alması uygun olmayan hastalarda IORT bu tekniğin yerine kullanılabilmektedir. Ancak bu konuda daha çok bilimsel çalışma ve sonuçlara ihtiyaç vardır (33, 34).

Meme Kanserinde Kimlere IORT Uygulanabilir?

Genç yaştaki hastalarda LN riski daha fazladır. Bu sebeple parsiyel meme ışınlaması için yapılan çalışmalarda 45 yaş ve üzeri hastalardan seçilmişlerdir. LN için önemli risk faktörlerinden birisi olan tümör boyutu için düşünüldüğünde parsiyel meme ışınlaması için uygun tümör boyutu seçimi T3'ten daha düşük tümörü olanlara önerilmektedir. Ekstensif intraduktal komponenti olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidirler. Klinik olarak 2 cm'den büyük olmayan, unifokal veya multifokal tümörlere parsiyel meme ışınlaması önerilebilir. Lenf nodu tutulumu için cerrahi değerlendirme yapılmayacak olanlar veya patolojik olarak lenf nodu tutulumu kanıtı olan hastalar ipsilateral meme kanseri için önemli bir risk taşımaktadırlar ve bu hastalar parsiyel meme ışınlaması tekniği için uygun görülmemektedirler. Modern meme kanseri tedavisi algoritmalarında IORT uygulaması için ideal populasyona ait kesin görüş birliği bulunmamaktadır. IORT; henüz deneysel aşamada bir tedavi protokolü olarak kabul edildiğinden teknik; ciddi komorbiditeleri veya daha önce RT öyküsü olanlara yapılmamakta ve erken evre meme kanserli daha yaşlı hastalarla sınırlı tutulmaktadır (35, 36).

İntraoperatif radyoterapi alanındaki en önemli iki çalışmadan TARGIT-A (The Targeted Intraoperative Radiotherapy) çalışmasına 45 yaşın üzerinde, unifokal invaziv meme kanseri olan ve MKC'ye uygun hastaları dahil etmiştir. European Institute of Oncology (EIO) çalışması ile 48 yaşın üzerinde unifokal, küçük invaziv (maksimum tümör çapı 2,5 cm) kanserli hastaları çalışmaya alınmıştır. Montpellier çalışması 65 yaş üzeri, unisentrik, evre I kanserleri çalışmaya dahil etmiştir (37, 38).

Meme Kanserinde Kimlere Iort Uygulanamaz?

Multisentrik tümörlü, farklı kadranlarda tümör odakları içeren hastalara tümörün yaygınlığı nedeniyle parsiyel meme ışınlaması yapılmamalıdır. The American Society of Radiation Oncology (ASTRO) akselere parsiyel meme RT'si (Accelerated Partial Breast Irradiation-APBI) için uygun olan ve olmayan hastalara ait birtakım kriterler ve kılavuzlar belirlemiştir. Bu kriterler IORT tekniğinin uygulanabileceği hastalar için de kılavuz özelliği taşımaktadır. Bilateral, multifokal veya multisentrik, klinik olarak pozitif lenf nodu olan meme kanseri hastaları veya ekstensif duktal karsinoma in situ hastaları IORT için aday olamamaktadırlar. Yine standart RT için kontrendikasyon kabul edilen; kollajen doku hastalıkları, hamilelik EIO ön çalışmasında potansiyel fetüs radyasyon maruziyeti ihmal edilebilir bulunmuş ise de) aynı zamanda IORT için de geçerlidir (39,40).

İntraoperatif radyoterapi tekniğinde ana sınırlayıcı noktalardan birisi tedavi sırasında lumpektominin definitif patolojik analizinin ve cerrahi sınırların kontrolünün tam olarak yapılıp yapılmamasıdır. Bunun için kadrantektomi yapılarak daha fazla sağlam cerrahi sınırlar ve büyük volümün çıkarılması veya alternatif olarak cerrah; ameliyat sırasında definitif sınırları öğrenmek için IORT öncesinde frozen yapabilir. IORT sonrasında definitif patolojide pozitif cerrahi sınırların varlığında yapılacak olan re-rezeksiyonların yara iyileşmesinde gecikme ve kötü kozmetik sonuç risklerinin olduğu akılda tutulmalıdır (41, 42).

Meme cildine çok yakın olan meme kanserlerinde veya aksiller kuyrukta yerleşim gösteren tümörlerde deri veya göğüs duvarını korumaya yetecek kadar meme parankiminin olmaması bu hastaların IORT için uygun aday olamamaları sorununu beraberinde getirmektedir. Lobüler kanserler lumpektomi yapıldığı sırada okkült tümör yayılım alanları bulundurma ihtimali nedeniyle IORT için uygun aday değildirler. IORT'un en önemli dezavantajlarından birisi de IORT tekniğinin uygulanması sırasında sentinel lenf nodu veya aksiller lenf nodlarının tutulmuş olup olmadıklarının kesin olarak bilinmemesidir. IORT lokal bir tedavi şeklidir ve normal olarak tedavi sırasında lenf nodları herhangi bir şekilde tedaviye katılmamaktadır. Oysa tüm meme ışınlamasının planlanması sırasında lenf nodu tutulumu kesin olarak bilinmekte ve tedavi planı bu duruma göre şekillenmektedir. IORT tekniğinin yaygınlaşmasında önündeki en önemli engellerden birisi bu tekniğin her açıdan daha pahalı oluşudur. Ancak hastaların özellikle coğrafik olarak RT merkezlerine uzakta yaşadığı alanlar, ulaşımın zor olması veya hiç mümkün olmaması, eksternal RT'nin yapılma süresinin uzun olması sonucu yapılacak harcamalar göz önüne alındığında IORT tekniği daha avantajlı olabilmektedir (43-45).

IORT Tekniğinin Avantajları

Meme koruyucu cerrahi sırasında elektronlarla Linac bazlı IORT yapılmasında esas düşünce tümör yatağına direkt olarak tek yüksek doz RT verilmesi esasına dayanmaktadır. Bu işlem ameliyat sırasında direkt gözlem altında yapılmaktadır. İntraoperatif elektron radyoterapi prosedürü yapılan çalışmalarda; standart tedavi ile karşılaştırıldığında ek morbidite olmaksızın, iyi kozmetik sonuçlar getiren bir işlem olarak tanımlanmaktadır. ISIORT çalışmasında Avrupa'daki ayrı enstitüler kendi prospektif programlarını kullanarak hastaları ile ilgili analizleri bir araya getirmişlerdir. Hastalara ortalama 10 Gy tek doz IOERT ve 50-54 Gy fraksiyone dozlarda tüm meme RT uygulanmıştır. Cerrahi ile RT arasındaki zaman aralığı ortalama 6-8 hafta olarak gerçekleşmiştir. Sağlam cerrahi sınırlar için intraoperatif frozen ve postoperatif definitif histopatolojik incelemeler kullanılmıştır. İnvaziv komponent için frozen doğruluk oranı definitif histopatoloji ile uyumluluk gösterirken; frozenda in-situ lezyonları değerlendirmenin sağlıksız olması definitif tedavi sonrası re-eksizyonları gerektirebilmektedir (46, 47).

Giderek artan sayıda cerrahın onkoplastik prosedürlere uyarak MKC sırasında primer rekonstrüksiyon teknikleri kullanması, tümör yatağına doğru çevre dokuların mobilizasyonunun yapılması; ameliyattan sonra tümörün gerçek yatağının kliple işaretlemeye rağmen tam anlamı ile belirlenememesine veya seroma oluşması sonrası yatakla seroma arası kalınlığın RT alan tümör yatağını etkilemesine yol açabilmektedir. IORT; hastada aynı seansta rekonstrüksiyon yapılacaksa bile RT rekonstrüksiyon öncesi yapılacağından tümör yatağının daha doğru bir şekilde ışınlanmasını sağlamakta, kozmezis optimize edilmektedir. Bu nedenlerle hematom veya seroma ile distansiyona uğramamış dokularda radyasyon IORT sayesinde direkt olarak dokuya verilebilmekte, IORT küçük tedavi hacimleri sağlamakta ve cilt korunması tam olarak sağlanabilmektedir. IORT mikroskopik rezidü tümör hücrelerinin yok edilmesine yönelik etkinliği yüksek bir teknik olarak görülmektedir (48).

IORT Tekniğinin İstenmeyen Yan Etkileri

Tekniğin uzun dönem takipte doku fibrozisi ve nekroza neden olduğu düşünülmektedir. Tek doz IOERT tekniği dahil olmak üzere her aksele parsiyel meme ışınlaması metodu hedef volümde periferik tümör yatağı veya indeks kadranın dışı olsun herhangi bir alanda gözden kaçan alanların olması riskini taşımaktadır. Tümör tekrarı riski nedeniyle genellikle bu bölgeler 50 Gy tüm meme ışınlaması ile kontrol edilmeye çalışılmaktadır. Tartışmasız olarak kısa dönem izlemde tümör nüksleri orijinal tümör yatağında meydana gelmekte iken uzun dönem izlemlerde tümör nükslerinin daha çok primer alandan uzak alanlarda olma eğilimindedir. IORT tekniğinde erken dönemde ışınlama alanında kızarıklık,ısı artışı, hiperpigmentasyon gibi bulgular görülebilmektedir (49,50).

IORT Çalışmaları

İntraoperatif radyoterapi üzerine yapılmış çalışmalarda izlem süresi kısıtlı olmasına, tümünün tek enstitüde yapılmış çalışmalar olmasına karşın dikkatlice seçilmiş hastalarda uygulanan IORT tekniğine ait ilk sonuçlar; tüm meme ışınlamasına ait sonuçlar ile karşılaştırılabilir durumdadır. Güncel iki major full-doz IORT çalışması bulunmaktadır. Bunlardan birisi TARGIT ve diğeri ELIOT'dur. TARGIT çalışmasındaki teknikte ortovoltaj X-ray kullanılmakta, ELIOT çalışmasında da tek doz elektron tedavisi test edilmektedir (51).

Bu konudaki en geniş hasta serisine sahip EIO çalışması iyi sonuçlar bildirmektedir. Prospektif çalışmada 1822 hastada intraoperatif tek doz uygulanmıştır. Ortalama izlem süresi 36 ay olan bu seride nekroz oranı %4,2 ve fibrozis oranı %1,8 olarak verilmektedir. LN oranı %3,63 ve ipsilateral memede yeni primer meme kanseri oluşma oranı %1,3 olarak bildirilmektedir ki bu oranlar onkolojik açıdan tekniğin etkin ve güvenilir olduğunu doğrular niteliktedir. Kasım 2013'te Lancet'de yayınlanan yazılarında Veronesi ve arkadaşları ELIOT'a ait son verileri sunmuşlardır. Buna göre çalışmaya dahil edilen 1305 hastada ortalama 5,8 yıllık takip sonrasında IORT grubunda ipsilateral nüks tümör oranı %4,4 olarak verilirken bu eksternal RT grubunda %0,4 olarak gerçekleşmiştir ve istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmuştur. Beş yıllık sağ kalım için ise iki grup arasında farklılık bulunmamıştır. IORT kolunda yer alan hastalarda daha az deri yan etkisi not edilmiştir. Araştırmacılar hasta seçiminin daha dikkatli yapılması, belki yeni kriterler eklenmesi ile LN oranının düşebileceğini, buna ait randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu ancak ELIOT tekniğinin tüm meme ışınlamasına eşit ışınlama sağladığını düşünmektedirler(52).

European Institute of Oncology'da yapılan ilginç çalışmalardan birisi de nipple-sparing mastektomi sırasında IORT kullanılmasıdır. Çalışmada 1001 hastada 20 ay sürelik bir izlem sonrasında LN %1,4 ve nükslerin hiçbiri nipple-areola kompleksinde izlenmemiştir (53).

TARGIT-A çalışmasına 2000 yılında başlanmıştır. Erken meme kanserli hastalarda intrabeam radyoterapi yöntemi ile yapılan tek doz IORT ve konvansiyonel ekternal RT'yi karşılaştıran multisentrik, uluslararası, randomize, kontrollü klinik bir çalışmadır. Komplikasyon ve morbidite oranları benzer olarak bildirilen bu çalışma seçilmiş erken meme kanserinde IORT'un kullanılabileceğine dair Level I düzeyinde matür data sunmaktadır ve bu yönden değerlidir. Düşük enerjili ışın (50 kV) kullanılmaktadır. Bu teknik 1998 yılında University College London'dan Jayant S Vaidya ve arkadaşları tarafından dizayn edilmiştir. Bu yöntem kemoterapinin gecikmemesine yardımcı olmakta aynı zamanda MKC'ye izin vermektedir. Lumpektomi yapılan kadınlarda yapılan bu çalışmada; TARGIT çalışmasına dahil olan ve randomize olarak standart tüm meme ışınlaması veya Intrabeam Sistem kullanılarak IORT yapılan 2232 hastanın ilk sonuçları Vaidya ve arkadaşlarınca (6) yayınlamıştır. Dört yıllık takip sonuçlarına göre LN her iki kolda istatistiki olarak eşit çıkmıştır (%0,95'e karşılık %1). Komplikasyonlar ve lokal toksisite de benzer oranlarda ve hatta IORT kolunda daha az bulunmuştur. Tabii ki bu erken sonuçların uzun dönem sonuçlarla değerlendirilmesine ihtiyaç vardır ve erken dönemde konvansiyonel RT'den bir miktar yüksekmiş gibi görülen IORT çalışmasına ait LN oranlarına bakılarak çalışma hakkında negatif kararlara varmamak gerekmektedir (54,55).

Kasım 2013'te Lancet dergisinde yayınlanan TARGIT-A randomize çalışmasına ait up date çalışma verilerine göre Vaidya ve arkadaşları; 11 ülkeden 33 merkeze ait bilgilere göre 1721 hastaya TARGIT ve 1730 hastaya eksternal meme RT verildiğini rapor etmişlerdir. Beş yıllık LN oranı TARGIT grubunda %3,3 olarak gerçekleşirken, eksternal RT grubunda bu oran %1,3 verilmektedir. Meme kanserinden ölüm riski TARGIT grubunda %2,6 ve eksternal RT grubunda %1,9 olarak benzer şekilde bulunmuştur. Grade III ve IV deri komplikasyonları TARGIT grubunda önemli oranda düşük bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmaya göre iyi seçilmiş hastalarda MKC'de TARGIT uygulamasının eksternal RT yöntemine bir alternatif olarak düşünülebileceği konusunda fikir bildirmişlerdir. IORT konusundaki 15 büyük çalışmanın sistematik incelenmesinde 1 ve 4 yıllık takiplerde IORT yapılan hastalarda lokal kontrol %95 ve 5 yıllık yaşam %99 olarak verilmektedir. En son 2013 yılında Lancet dergisinde 5 yıllık çalışma sonuçlara göre lumpektomi ve TARGIT birlikte kullanıldığında ayrıca 5 yıllık TARGIT yönteminde RT'ye bağlı olabilecek kardiyovasküler ve diğer kanserler gibi daha nadir sebeplerden ölüm oranının daha az olduğu ve sonuçların daha uzun izlemde stabil kaldığı rapor edilmiştir (56).

Montpellier çalışmasında ortalama yaşları 72 olan 42 hastada IORT uygulanmış ve ortalama 72 aylık izlemde 5 yıllık ortalama hastalıksız yaşam oranı %92,7 olarak verilmiş ve bu hastalarda iyi kozmezis ve hayat kalitesi bildirilmiştir (57).

Mannheim grubunun yapmış olduğu bir çalışmada IORT'un hayat kalitesi üzerine etkileri sorgulanmış ve tüm meme ışınlamasının yapıldığı hastalar ile karşılaştırıldığında IORT'nin diğer grup hastalara göre yaşam kalitesi yönünden daha üstün olduğu rapor edilmiştir. IORT hastaları; ağrı, meme ve aksiller semptomlar ile günlük aktivitelerinde daha az kısıtlama tarif etmişlerdir. Çalışma için gelecekte daha fazla hasta sayısı, daha uzun izlem süresi, spesifik toksisite ve kozmezis skorlarının kullanıldığı yeni çalışmalar yapılması planlanmaktadır (58).

Normalde mastektominin gerekebileceği nüks vakalarında IORT uygulaması sayesinde hasta üstelik hiçbir yan etki korkusu olmaksızın yeniden MKC'ye aday olabilmektedir. Bu sonuçlar çok dikkatli seçilmiş hasta topluluğunda re-RT sonrasında ortalama 10 yıl gibi bir zamanda hastalıksız yaşamın sağlanabildiğini göstermektedir. ELIOT çalışmasının bu senenin başında açıklanan ilk sonuçlarına göre IORT kolunda aynı meme tümör nüksünde daha yüksek oranlar izlenmektedir. Hızlandırılmış kısmi meme ışınlaması tekniklerinin direk mukayesesi şu ana kadar hiçbir çalışmanın konusu olmamıştır. Beş yıllık takip sonuçları 2017 senesine kadar elde edilemeyecektir (59, 60).

Genel Değerlendirme

Günümüzde halen uzun dönem etkisi ve güvenilirliği kanıtlanana kadar klinik çalışmalar dışında IORT halen araştırma düzeyindedir. IORT esas olarak EIO'da 1999'dan beri uygulanmaktadır. Artırılmış IORT dozlarına karşı toleransın araştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. En son kabul edilen durum ise 21 Gy IORT uygulanmasının biyolojik olarak tüm meme ışınlama RT dozuna eşit olduğu kararıdır. Ameliyat sırasında uygulandığından tümör hücreleri prolifere olma şansı bulamadan uygulanan RT'ye daha duyarlı bir ortam oluşmaktadır. IORT ameliyat sırasında direkt gözlem altında yapıldığından gerekli dozun cerrahi yatağa doğru bir şekilde verilmesi sağlanabilmektedir. IORT ile kalp ve akciğerlerin aldığı radyasyon dozu düşürülmüş olmaktadır. IORT sayesinde RT'nin erken yapılıyor olması kemoterapinin verilmesinde herhangi bir gecikme olmamasına neden olmaktadır. Tek doz IORT uygulamasının; konvansiyonel RT'ye göre bazı ülkelerde sağlık harcamalarını azalttığı savunulmakla birlikte Shah ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada IORT, tüm meme ışınlaması, akselere parsiyel meme ışınlaması yöntemleri fiyatları ve harcamalar yönünden karşılaştırılmış, IORT yöntemi sadece erken evre meme kanserli hastalarda harcamalar yönünden daha avantajlı görünürken, bunun dışında ilk iki yöntem IORT'a göre daha hesaplı olduğu rapor edilmiştir (61).

İntraoperatif radyoterapi uygulaması beraberinde iyi kozmezisi getirmektedir. Deri ve subkutan doku ışınlanmamaktadır bu nedenle memenin görünümünde değişiklik beklenmemektedir. Ancak bu konuda halen eldeki bilgiler sınırlıdır. IORT sonrası geç döneme ait değişikliklerin değerlendirilmesi önemlidir ve bu konuda da sonuçlar beklenmektedir (62-64).

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.A.; Design - Ş.Ş.; Supervision - A.A.; Funding - A.A.; Literature Review -Ş.Ş.; Writer - Ş.Ş.; Critical Review - A.A.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Hasta Onamı: N/A.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.A.; Tasarım - Ş.Ş.; Denetleme - A.A.; Kaynaklar - A.A.; Literatür taraması - Ş.Ş.; Yazıyı yazan - Ş.Ş.; Eleştirel İnceleme - A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M,Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007; 25:3259-3265. (PMID: 17577015) [CrossRef]
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Eng J Med 2002; 347:1233-1241. (PMID: 12393820) [CrossRef]
3. Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Orecchia R, Borgen P, Zelefsky M, McCormick B, Sacchini V. Intraoperative radiation therapy for breast cancer: technical notes. Breast J 2003; 9:106-112. (PMID: 12603383) [CrossRef]
4. Kara FG, Haydaroğlu A, Eren H, Kitapçıoğlu G. Comparison of different techniques in breast cancer radiotherapy planning. J Breast Health 2014; 10:83-87. [CrossRef]
5. Solin LJ. Tailored local-regional treatment for early-stage breast cancer. Clin Breast Cancer 2010; 10:343-344. (PMID: 20920977) [CrossRef]
6. Vaidya JSJoseph DJTobias JS Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Alvarado M, Flyger HL, Massarut S, Eiermann W, Keshtgar M, Dewar J, Kraus-Tiefenbacher U, Sütterlin M, Esserman L, Holtveg HM, Roncadin M, Pigorsch S, Metaxas M, Falzon M, Matthews A, Corica T, Williams NR, Baum M. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised,non inferiority phase 3 trial. Lancet 2010; 376:91-102. (PMID: 20570343) [CrossRef]
7. Polgár C, Strnad V, Kovács G. Partial-breast irradiation or whole-breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. Strahlenther Onkol 2010; 186:113-114. (PMID:20127229) [CrossRef]
8. Comas C,Prio A. Irradiation roentgen preventive intraabdominale, après l'intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'uterus. Pesented at the Congres International d'Electrologie, Imprenta Francesca Badia, Barcelona 1906.
9. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, Fenoglietto P, Ailleres N, Dubois JB. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:1410-1415. (PMID: 16442241) [CrossRef]
10. Herskind C, Wenz F. Radiobiological comparison of hypofractionated accelerated partial-breast irradiation (APBI) and single-dose intraoperative radiotherapy (IORT) with 50-kV X-rays. Strahlenther Onkol 2010; 186:444-451. (PMID: 20803285) [CrossRef]
11. Bartelink H, Bourgier 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]
12. Wenz F, Welzel G, Blank E, Hermann B, Steil V, Sutterlin M, Kraus-Tiefenbacher U. Intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low kilovoltage X-rays: the first 5 years of experience with a novel approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77:1309-1314. (PMID: 20100643) [CrossRef]
13. Elliott RL, Deland M, Head JF, Elliott MC. Accelerated partial breast irradiation: initial experience with the intrabeam system. Surg Oncol 2011; 20: 73-79. (PMID: 19945859) [CrossRef]
14. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Engenhart-Cabillic R, Fietkau R, Feyer P, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: Beware of one-stop shops? Strahlenther Onkol 2010; 186:651-665. (PMID: 21127826) [CrossRef]
15. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrida S, Intra M, Veronesi P, Arnone P, Leonardi MC, Ciocca M, Lazzari R, Caldarella P, Rotmensz N, Sangalli C, Sances D, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. Breast Cancer Res Treat 2010; 124:141-151. (PMID: 20711810) [CrossRef]
16. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, Wenz F. Single-center long-term follow-up after intraoperative radi-

otherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage x-rays. Ann Surg Oncol 2010; 17:352-358.(PMID:20853058) [CrossRef]
17. Blank E, Kraus-Tiefenbacher U, Welzel G, Keller A, Bohrer M, Sütterlin M, Wenz F. Single-center long-term follow-up after intraoperative radiotherapy as a boost during breast-conserving surgery using low-kilovoltage X-rays. Ann Surg Oncol 2010; 17:352-358. (PMID: 20853058) [CrossRef]
18. Alongi F, Fogliata A, Navarria P, Tozzi A, Mancosu P, Lobefalo F, Reggiori G, Clivio A, Cozzi L, Scorsetti M. Moderate hypofractionation and simultaneous integrated boost with volumetric modulated arc therapy (RapidArc) for prostate cancer. Report of feasibility and acute toxicity. Strahlenther Onkol 2012; 188:990-996. (PMID: 23053143) [CrossRef]
19. Geier M, Astner ST, Duma MN, Jacob V, Nieder C, Putzhammer J, Winkler C, Molls M, Geinitz H. Dose-escalated simultaneous integrated-boost treatment of prostate cancer patients via helical tomotherapy. Strahlenther Onkol 2012; 188:410-416. (PMID: 22367410) [CrossRef]
20. Dubois JB, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, Saint-Aubert B, Ychou M. Intraoperative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. Radiother Oncol 2011; 98:298-230. (PMID: 21339010) [CrossRef]
21. Skandarajah AR, Lynch AC, Mackay JR, Ngan S, Heriot AG. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. Ann Surg Oncol.2009; 16:735-744. (PMID: 19142683) [CrossRef]
22. Rocco B, Fossa BAJ, Deliu-Victor M, Verweij F, Santoro L, Vavassori A, Ospina JC, Cedeira F, Ciocca M, Orecchia R, De Cobelli O. Intraoperative radiotherapy during radical prostatectomy for intermediate-risk to locally advanced prostate cancer: treatment technique and evaluation of perioperative and functional outcome vs standard radical prostatectomy, in a matched-pair analysis. BJU Int 2009; 104:1624-1630. (PMID: 19624597) [CrossRef]
23. Saracino B, Gallucci M, De Carli P, Soriani A, Papalia R, Marzi S, Landoni V, Petrongari MG, Arcangeli S, Forastiere E, Sentinelli S, Arcangeli G. Phase I-II study of intraoperative radiation therapy (IORT) after radical prostatectomy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71:1049-1056. (PMID: 18325679) [CrossRef]
24. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea F Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: a systematic review. Radiother Oncol 2008; 87:318-325. (PMID: 18199514) [CrossRef]
25. Orecchia R, Leonardo MC. Intraoperative radiation therapy: is it a standard now? Breast 2011; 20:111-115. (PMID: 22015276) [CrossRef]
26. Maluta S, Dall'Oglio S, Marciai N, Gabbani M, Franchini Z, Pietrarota P, Meliadò G, Guariglia S, Cavedon C. Accelerated partial breast irradiation using only intra operative electron radiation therapy in early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84:145-152. (PMID: 22543201) [CrossRef]
27. Vaidya JS, Baldassarre G, Massarut S. Beneficial effects of intraoperative radiotherapy on tumor microenvironment could improve outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74:976. (PMID: 19480880). [CrossRef]
28. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, Ailleres N, Fenoglietto P, Dubois JB. Intra operative radiotherapy in early-stage breast cancer: results of the montpellier phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76:698-703. (PMID: 19467579) [CrossRef]
29. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi U, Orecchia R. How do the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83:806-813. (PMID: 22245196) [CrossRef]
30. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, Morra A, Lazzari R, Dell'Acqua V, Ferrari A, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi U, Orecchia R. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. Radiother Oncol 2013; 106:21-27. (PMID: 23218711) [CrossRef]
31. Rivera R, Smith-Bronstein V, Villegas-Mendez S, Rayhanabad J, Sheth P, Rashtian A, Holmes DR. Mammographic findings after intraoperative radiotherapy of the breast. Radiol Res Pract 2012; 2012:758371. (PMID: 22550585)
32. Wasser K, Schnitzer A, Engel D, Krammer J, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, Suetterlin M, Schoenberg SO, Weisser G. First description of MR mammographic findings in the tumour bed after intra-operative radiotherapy (IORT) of breast cancer. Clin Imaging 2012; 36:176e84. (PMID: 22542375)
33. Sacchini V, Beal K, Goldberg J, Montgomery L, Port E, McCormick B. Study of quadrant high-dose intraoperative radiation therapy for early-stage breast cancer. Br J Surg 2008; 95: 1105-1110. (PMID: 186906349) [CrossRef]
34. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R,Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S,Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010; 362:513-520. (PMID: 20147717) [CrossRef]
35. Yang Z, Chen J, Hu W, Pan Z, Cai G, Yu X, Mei X, Zhang Q, Liu T, Guo X. Planning the breast boost: how accurately do surgical clips represent the CT seroma? Radiother Oncol 2010; 97:530-534. (PMID: 20934763) [CrossRef]
36. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, Ciabattoni A, Petrucci A, Hager E, Willich N, Orecchia R, Valentini V; International Society of Intraoperative Radiotherapy. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISIORT pooled analysis. Strahlenther Onkol 2007; 183:32-34. (PMID: 18167006) [CrossRef]
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet 2011; 378:1707-1716. (PMID: 22019144) [CrossRef]
38. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, Yee D, Yuan J, Virnig BA. Omission of radiation therapy after breast-conserving surgery in the United States: a population-based analysis of clinicopathologic factors. Cancer 2012; 118:2004-2013. (PMID: 21952948) [CrossRef]
39. Galimberti V, Ciocca M, Leonardi MC, Zanagnolo V, Paola B,Manuela S, Sahium RC, Lazzari R, Gentilini O, Peccatori F, Veronesi U, Orecchia R. Is electron beam intraoperative radiotherapy (ELIOT) safe in pregnant women with early breast cancer? In vivo dosimetry to assess fetal dose. Ann Surg Oncol 2009; 16:100-105. (PMID: 18941842) [CrossRef]
40. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Engenhart-Cabillic R, Fietkau R, Feyer P, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. Intraoperative radiotherapy as accelerated partial breast irradiation for early breast cancer: beware of one stop shops? Strahlenther Onkol 2010; 186:651-657. (PMID: 21127826) [CrossRef]
41. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Scheda A, Fleckenstein K, Keller A, Herskind C, Steil V, Melchert F, Wenz F. Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X rays during breast-conserving surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66:377-381. (PMID: 16887284) [CrossRef]
42. Belletti B, Vaidya JS, D'Andrea S, Entschladen F, Roncadin M, Lovat F, Berton S, Perin T, Candiani E, Reccanello S, Veronesi A, Canzonieri V, Trovò MG, Zaenker KS, Colombatti A, Baldassarre G, Massarut S. Targeted intraoperative radiotherapy impairs the stimulation of breast cancer cell proliferation and invasion caused by surgical wounding. Clin Cancer Res 2008; 14:1325-1332. (PMID: 18316551) [CrossRef]
43. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot JL, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad V; GEC-ESTRO breast cancer working group. GEC-ESTRO breast cancer working group 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 2012; 94:264-273. (PMID: 20181402) [CrossRef]
44. Alvarado MD1, Mohan AJ, Esserman LJ, Park CC, Harrison BL, Howe RJ, Thorsen C, Ozanne EM. Cost-effectiveness analysis of intraoperative

radiation therapy for early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol. 2013; 20:2873-2880. (PMID: 23812769) [CrossRef]
45. Sher DJ, Wittenberg E, Suh WW, Taghian AG, Punglia RS. Partial-breast irradiation versus whole-breast irradiation for earlystage breast cancer: a cost-effectiveness analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74:440-446. (PMID: 18963542) [CrossRef]
46. Fastner G, Sedlmayer F, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, Stierle C, Farmini A, Fischer T, Ciabattoni A, Mirri A, Hager E, Reinartz G, Lemanski C, Orecchia R, Valentini V. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISIORT pooled analysis. Radiother Oncol. 2013; 108:279-286 (PMID: 23830467) [CrossRef]
47. Lee J, Lee S, Bae Y. Multiple margin positivity of frozen section is an independent risk factor for local recurrence in breast-conserving surgery. J Breast Cancer 2012; 15:420-426. (PMID: 23346171) [CrossRef]
48. Schaverien MV, Stallard S, Dodwell D, Doughty JC. Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery - a systematic review. Eur J Surg Oncol 2013; 39:1179-1185. (PMID: 23988230) [CrossRef]
49. Gujral DM, Sumo G, Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Haviland J, Yarnold JR. Ipsilateral breast tumor relapse:local recurrence versus new primary tumor and the effect of whole-breast radiotherapy on the rate of new primaries. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79:19-25. (PMID: 20471183) [CrossRef]
50. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, Wallace M, Ghilezan M, Chen P, Lewis K, Mitchell C, Vicini F. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: results of a matched-pair analysis. Radiother Oncol 2011; 100:210-214. (PMID: 21497927) [CrossRef]
51. Corica T, Joseph D, Saunders C, Bulsara M, Nowak AK. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer: do health professionals choose convenience or risk? Radiat Oncol 2014; 9:33. (PMID: 24461031) [CrossRef]
52. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, Luini A, Veronesi P, Galimberti V, Zurrida S, Leonardi MC, Lazzari R, Cattani F, Gentilini O, Intra M, Caldarella P, Ballardini B. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. Lancet Oncol 2013; 14:1269-1277. (PMID: 24225155) [CrossRef]
53. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, Viale G, Veronesi P, Luini A, Galimberti V, Bedolis R, Rietjens M, Garusi C, De Lorenzi F, Bosco R, Manconi A, Ivaldi GB, Youssef O. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). Breast Cancer Res Treat 2009; 117:333-338. (PMID: 19152026) [CrossRef]
54. Wasser K, Ruch M, Brade J, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Schnitzer A, Engel D, Wenz F, Sütterlin M, Schoenberg SO, Buesing KA. Do structural changes in the tumour bed after intraoperative radiotherapy (IORT) of breast cancer complicate the evaluation of mammograms in a long-term follow-up? Eur J Radiol 2012; 81:255-259. (PMID: 21376493) [CrossRef]
55. Valachis A, Mauri D, Polyzos N, Mavroudis D, Georgoulias V, Casazza G. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast 2010; 16:245-225. (PMID: 20210799) [CrossRef]
56. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sütterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HMR, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Graves JB, Potyka I, Corica C, Williams NR, Baum M, on behalf of the TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versuswhole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-Arandomised trial. Lancet 2014; 383:603-613. [CrossRef]
57. Lemanski C, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Ailleres N, Pastant A, Rouanet P, Fenoglietto P, Dubois JB, Gutowski M. Electrons for intraoperative radiotherapy in selected breast-cancer patients: late results of the Montpellier phase II trial. Radiat Oncol 2013; 8:191. (PMID: 23902825) [CrossRef]
58. Welzel G, Boch A, Sperk E, Hofmann F, Kraus-Tiefenbacher U, Gerhardt A, Suetterlin M, Wenz F. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. Radiat Oncol 2013; 7:8-9. (PMID: 23294485)
59. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. One life saved by four prevented recurrences? Update of the Early Breast Cancer Trialists confirms: postoperative radiotherapy improves survival after breast conserving surgery. Strahlenther Onkol 2012; 188:461-463. (PMID: 22441440) [CrossRef]
60. Boersma LJ, Janssen T, Elkhuizen PH, Poortmans P, van der Sangen M, Scholten AN, Hanbeukers B, Duppen JC, Hurkmans C, van Vliet C. Reducing interobserver variation of boost-CTV delineation in breast conserving radiation therapy using a preoperative CT and delineation guidelines. Radiother Oncol 2012; 103:178-182. (PMID: 22265730) [CrossRef]
61. Shah C, Badiyan S, Khwaja S, Shah H, Chitalia A, Nanavati A, Kundu N, Vaka V, Lanni TB, Vicini FA. Evaluating radiotherapy options in breastcancer: does intraoperative radiotherapy represent the most cost-efficacious option? Clin Breast Cancer 2014; 14:141-146. (PMID: 24291378) [CrossRef]
62. Kimple RJ, Klauber-Demore N, Kuzmiak CM, Pavic D, Lian J, Livasy CA, Chiu WM, Moore DT, Sartor CI, Ollila DW. Local control following single-dose intra operative radiotherapy prior to surgical excision of early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol 2011; 18:939-945. (PMID: 21061074) [CrossRef]
63. Beal K, McCormick B, Zelefsky M, Borgen P, Fey J, Goldberg J, Cohen GN, Sacchini V.Single-fraction intraoperative radiotherapy for breast cancer: early cosmetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69:19-24. (PMID: 17446003) [CrossRef]
64. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchert F,Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - acute toxicity. Onkologie 2006; 29:77-82. (PMID: 16514267) [CrossRef]

Derleme / *Review*

J Breast Health 2014; 10: 197-200
DOI: 10.5152/tjbh.2014.2142

Meme MR Görüntülemede Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve MR Spektroskopinin Etkinliği

The Efficiency of Diffusion Weighted MRI and MR Spectroscopy On Breast MR Imaging

Canan Altay, Pınar Balcı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

The main purpose of breast magnetic resonance imaging (MRI) in radiologically routine is to establish an imaging protocol that will create high quality images with a short period of time. Fort this purpose, an imaging protocol should include a conventional breast MRI and contrast enhanced sequences. Proton MR spectroscopy (MRS) and diffusion weighted imaging (DWI) are important MR techniques for evaluation to complicated breast lesions. In this article, we will evaluate that technical properties of the MRS and DWI as additional MR imaging.

Key words: Breast, diffusion weighted MRI, MR spectroscopy

ÖZET

Radyoloji rutininde meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulamasında temel hedef hastanın kısa zamanda doğru inceleme protokolü ile görüntülenmesidir. Bu amaçla görüntüleme protokolü konvansiyonel meme manyetik rezonans (MR) sekansları ve kontrastlı çalışmayı kapsamalıdır. Proton MR spektroskopi (MRS) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) komplike olgularda ek veriler sağlayan önemli MR teknikleridir. Bu yazıda meme MRG incelemeye ek olarak gerçekleştirilecek MRS ve DAG'nin teknik özellikleri ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Meme, difüzyon ağırlıklı MRG, MR spektroskopi

Giriş

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğindeki hızlı gelişmeler sayesinde, elde edilen görüntülerin kontrast ve uzaysal rezolüsyonu artmış ve meme kitlelerinin görüntülenmesinde MRG' nin rolü yadsınamayacak ölçüde önem kazanmıştır. EUSOMA çalışma grubunun sunduğu son veriler doğrultusunda, özellikle yeni tanı almış invaziv lobuler karsinom olguları ve tedavi kararını etkileyebilecek olan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile 1 cm'nin üzerindeki lezyon boyut uyumsuzluklarında lokal evreleme amaçlı meme MRG' nin kullanımı önerilmektedir (1). Ayrıca yüksek riskli olgularda tarama yöntemi ve konvansiyonel yöntemlere ilave ileri görüntüleme yöntemi olarak rutinde kullanımı artmaktadır. Hızlı teknolojik gelişmeler ile meme MRG'nin tamamlayıcı ileri tanı yöntemi olma üstünlüğünü uzun vadede koruyacağı düşünülmektedir.

Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) rutin meme görüntüleme yöntemlerinde henüz yeri olmayan, ancak sundukları ek veriler sayesinde özellikle konvansiyonel yöntemlerde operasyon öncesi dönemde, tanı güçlüğü yaşanan durumlarda tanıya yardımcı olan görüntüleme yöntemleridir. Bu yazıda MRS ve DAG yöntemlerinin tekniği ve klinik uygulamaları hakkında bilgi sunulmuştur.

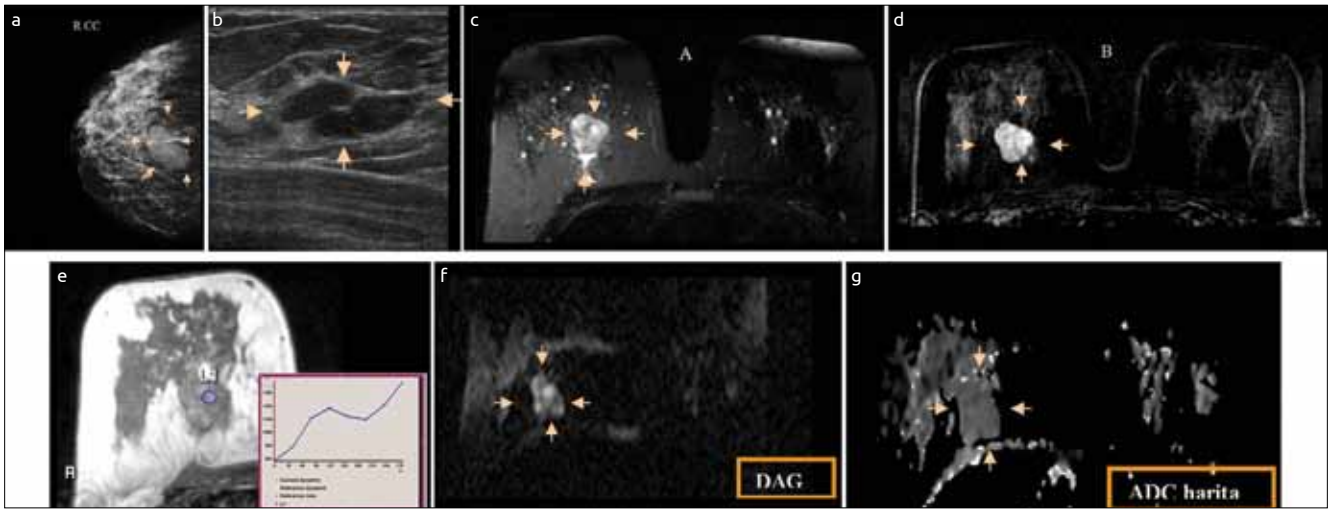
Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), meme lezyonlarının tanınmasında etkin bir tanısal yöntemdir (2). DAG, su moleküllerinin intrasellüler ve ekstrasellüler boşluktaki mikrodifüzyon hareketindeki küçük değişikliklere duyarlı bir MR sekansıdır (3). Temel olarak doku içinde su moleküllerinin mikroskobik hareketine dayanan fonksiyonel bilgiyi ortaya koyar. Meme lezyonlarının hücre yoğunluğunu değerlendirmede olan etkinliği literatürde daha önceki çalışmalarla kanıtlanmıştır (4). Tümör içinde saptanan kısıtlanmış difüzyon DAG' de yüksek sinyal ve görünür difüzyon katsayısı (GDK) haritalarında düşük sinyal olarak izlenmektedir ve yüksek hücresel yoğunluğu temsil etmektedir (3, 4). DAG üzerinde matematiksel bir formül ile bilgisayar ortamında hesaplanan GDK dokular içinde ki difüzyonun ölçülebilir hale gelmesini sağlar. GDK esas alınarak yapılan çalışmalar ise, DAG'nın meme lezyonlarında benign-malign ayırımı yanı sıra tümör agresifitesini göstermede etkin olduğunu göstermiştir (5, 6). Son dönemde yapılan çalışmalar, saptanan meme kitlelerinin neoadjuvan kemoterapiye verdiği yanıtı değerlendirmede erken dönemde yüksek duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (7, 8).

Manyetik rezonans (MR) cihazlarında ana manyetik alan ve kullanılan gradiyentlerin teknolojik gelişmeler ile daha güçlü hale gelmesi sayesinde, özellikle 1,5 ve 3 T magnetlerde, DAG yüksek uzaysal rezolüsyon ve sinyal/gürültü oranı ve daha kısa inceleme süresi ile ger-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Canan Altay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel. / Phone: +90 232 412 59 01 e posta / e-mail: cananaltay@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 23.03.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 22.06.2014



Resim 1. a-g. Kırk dokuz yaşında kadın hastada dev fibroadenom; Sağ CC pozisyonunda elde olunan mamografide üst dış-iç kadran bileşkesinde kontur lobülasyonu gösteren yüksek dansiteli BI-RADS IV lezyon izlenmektedir (a). Yapılan meme US incelemede, lezyonun makrolobule konturlu ve hipoekoik olduğu saptanmıştır (b). Konvansiyonel meme MR incelemede, yağ baskılı TSE T2A görüntüde (c), post-kontrast dijital çıkartmalı T1A görüntülerde (d) sağ meme dış kadranda lobüle konturlu lezyon mevcut olup normal meme dokusuna oranla belirgin parlaklaşma göstermektedir (oklar). Dinamik MR incelemede (e), bu lezyondan yapılan örneklemede; tip 1 (benign paternde) kinetik eğri gözlenmektdir (L1). DAG'de sağ memede yer alan lezyonun normal meme dokusuna oranla yüksek intensite göstermesine karşın (sarı oklar) (f), ADC haritada normal meme dokusu ile karşılaştırıldığında difüzyon farklılığı olmadığı saptanmıştır (g).

çekleştirilebilmektedir (4). DAG "b" değeri (s/mm^2) ile karakterizedir ki bu değer uygulanan difüzyon gradiyentinin gücünü gösterir. Kullanılan "b" değeri arttıkça elde edilen görüntünün difüzyon ağırlığı artar, düşük "b" değerlerinde bunun aksine görüntünün T2 ağırlığı daha belirgin hale gelir. Günlük uygulamada 400 s/mm^2 ve bunun altındaki "b" değerlerinde dokunun mikrosirkülasyonu DAG etkileyerek mikroperfüzyona bağlı yalancı difüzyon adı verilen artefakta neden olacaktır (9, 10). Daha önce yapılmış çalışmalarda 750-1000 s/mm^2 "b" değeri kullanılması önerilmektedir (11). Ancak yüksek "b" değeri ile gerçekleştirilen çalışmalarda, manyetik duyarlılık artefaktı nedeniyle görüntü distorsiyonu oluşabilmektedir (12, 13).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemede, çok hızlı görüntüleme olanağı vermesi nedeniyle birçok araştırmacı tarafından ve klinik uygulamalarda EPI ("echo-planar-imaging") T2 sekansı tercih edilmektedir. Difüzyon kodlama gradiyentleri bipolar çiftler halinde uygulanmaktadır. İlk yapılan çalışmalarda memede DAG ile saptanabilir en küçük lezyon boyutu 1 cm iken son yapılan çalışmalarla birlikte 0,4 cm lezyonlar saptanabilir hale gelmiştir (10, 11).

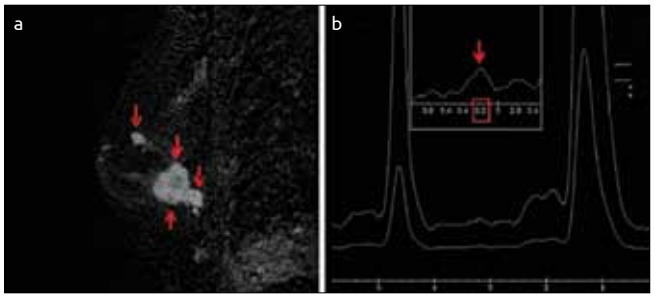
Hızlı görüntüleme süresi ve kontrast madde gerektirmemesi DAG'nin en önemli avantajıdır. Bununla birlikte, temel dezavantajları hasta hareketi, manyetik duyarlılık ve kimyasal-kayma artefaktlarıdır. Birçok yayında, DAG' nin rutin meme MR incelemeye dâhil edilmesi önerilmekte, bu sayede gereksiz cerrahi uygulamalar ve biyopsilerin sayısal olarak azaltılacağı savunulmaktadır (12). Özellikle lokal ileri meme kanserli olgularda, neoadjuvan kemoterapiye gelişen yanıtı erken dönemde ortaya koymada oldukça etkin bir görüntüleme yöntemi olarak kullanımı önerilmektedir (14, 15).

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), dokuların mikroskobik özelliklerini ortaya koymaya yardımcı olan umut verici yeni bir difüzyon MR tekniğidir (16). Doku içinde fraksiyonel anizotropi ve rölatif anizotropi değerlerinin hesaplandığı bu yöntem, doku içinde birbirine dik düzlemlerde moleküler difüzyonu göstermektedir. Elde edilen sayısal değerlerin dokuya ait difüzyon bilgisini DAG ve GDK'ya oranla daha etkin bir şekilde gösterebildiği bildirilmiştir (16). İlk kullanım alanı santral sinir sisteminde beyaz cevhere yönelik uygulamalarda yer bulmuştur, son dönemde tüm vücut uygulamalarına ait çalışmalar yayınlanmaktadır (17). Meme kitlelerine yönelik gerçekleştirilen çalışmalar meme kitlelerinin ayırıcı tanısına katkıda bulanabileceğini savunmaktadır (18).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin memede ilk kullanımı 1997 yılında Englander ve arkadaşları (19) tarafından olmuştur. Meme kitlelerine yönelik kullanımı ise Sinha ve arkadaşları tarafından 2002 yılında gerçekleştirilmiştir (12). Geçen süre içerisinde, DAG'nin meme görüntülemede kullanım sıklığı artmış ve uygulama alanları yaygınlaşmıştır. Özellikle medikal tedaviye olan yanıtın ortaya konması ve pre-operatif dönemde malign ve benign ayırımında konvansiyonel meme MR incelemeye olan üstünlüğü yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (20, 21). Bizim bu konuda edindiğimiz deneyimde literatürde yer alan diğer çalışmalar ile örtüşecek şekilde, DAG'nin özellikle BIRADS-4 ya da BI-RADS-5 kitlesi bulunan hastalarda, primer kitleye olan katkının yanı sıra karşı memede yer alan lezyonların radyolojik değerlendirmesine de katkı sağladığı yönündedir. Benzer şekilde primer kitlenin pre-operatif dönemde benign-malign ayırımında konvansiyonel meme görüntüleme yöntemlerine katkı sağlamaktadır (Resim 1).

MR Spektroskopi

Manyetik Rezonans spektroskopi doku içindeki biyokimyasal bileşenlerin rölatif konsantrasyonu hakkında non-invaziv olarak bilgi veren bir MR tekniğidir. Meme lezyonlarının in-vivo biyokimyasal değerlendirilmesinde "single-voksel" proton (hidrojen) MRS' in güvenilir bir yöntem olduğu pilot çalışmalar ile gösterilmiştir (22). Meme kanseri için güvenilir bio-işaretleyiciler olan kolin, fosfokolin, gliserofosfokolin ve taurin MRS ile kantitatif olarak saptanabilir (23). Proton MRS ile kolin içeren metabolitler 3.2 ppm (3,14-3,34 ppm) çevresinde pik oluşturur ve total kolin içeren pik ("tCho") olarak adlandırılır. Meme lezyonlarında kolin içeren metabolitlerin saptanması artmış hücresel metabolizmayı dolayısıyla malignite varlığını işaret etmektedir (23). MRS ile yapılan çeşitli çalışmalarda kolin içeren metabolitlerin varlığı ile HER2/neu ekspresyonu ve saldırgan tümör fenotipi arası ilişki gösterilmiştir (24, 25). Ayrıca aksiller lenf nodu metastazı ve neoadjuvan kemoterapiye gelişen yanıtı değerlendirmede MRS'in yeri araştırılmıştır (26).



Resim 2. a, b. Kırk üç yaşında kadın hastada sol memede invaziv lobuler karsinom; Konvansiyonel meme MR incelemede, post-kontrast dijital çıkartmalı sagital T1A görüntülerde (a) sol meme dış kadranda çok odaklı, lobüle konturlu kitleler mevcut olup normal meme dokusuna oranla belirgin parlaklaşma göstermektedir (oklar). Aynı hastadan elde edilen tek voksel MR spektroskopi incelemede (b) 3,2 ppm'de oluşan kolin piki izlenmektedir (ok).

Manyetik Rezonans spektroskopi yüksek ana manyetik alan gücüne sahip MR cihazları ile gerçekleştirilebilmektedir. Bu amaçla kullanılacak en düşük ana manyetik alan gücü 1,5 T olmalıdır. Literatürde daha önce yapılan meme kitlelerine yönelik MRS çalışmalarında, genellikle tek voksel spektroskopik görüntüleme yöntemi tercih edilmiştir (26). MRS genellikle konvansiyonel ve dinamik meme MR incelemeye ilave bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel yöntemlerle görüntülenen, dinamik meme MR incelemede sınırları belirlenen kitlenin santraline yerleştirilen tek voksel aracılığı ile MRS görüntüleme gerçekleştirilmektedir. Voksel boyutu değişik çalışmalarda 4,8-8 mL arasında değişmektedir. Voksel içi manyetik alan homojenitesi sağlandıktan sonrası PRESS ("point-resolved spin-echo sequance") sekansı ile görüntüleme gerçekleştirilir. Su ve yağ baskılama amacıyla frekans selektif baskılama yapan CHESS ("chemical shift selective excitation") sekansı kullanılır. Tek voksel MRS tekniği ile ortalama ölçüm için gerekli inceleme süresi yaklaşık 15 dakikadır.

Kullanılan yöntemden bağımsız olarak MRS yüksek spesifisite (88%), düşük ve değişken sensitivite (73%) değerleri ile meme kitlelerinin ayırımına katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda meme lezyonlarında 3 T ve 1,5 T cihazlar arasında, kullanılan yöntemler arası tanısal avantaj saptanmamıştır (27). Kliniğimizde, tek voksel MRS ile gerçekleştirilen incelemeler ile edindiğimiz tecrübede, kolin piki varlığının diğer meme MR görüntülemelere ek tanısal katkı sağladığı, ancak literatür ile benzer şekilde bu bulgunun sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğunu göstermektedir (Resim 2).

Manyetik Rezonans spektroskopi ve DAG literatürde yayınlanan son kılavuzlarda deneysel görüntüleme yöntemleri olarak kabul edilmektedir (28). Yakın gelecekte planlanan standardize, prospektif, çok merkezli çalışmalar ile meme lezyonlarının ayırıcı tanısına yönelik ileri görüntüleme yöntemlerinin rutin görüntüleme planlarına kılavuzlar kapsamında dâhil olacağı öngörülmektedir (27).

Ethics Committee Approval: N/A.

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: All authors contributed equally during the preparation of this manuscript.

Acknowledgements: The authors are grateful to Dr. Işıl Başara for her support to figures of MR spectroscopy.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Kurul Onayı: N/A.

Hasta Onamı: N/A.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar eşit katkıda bulunmuştur.

Teşekkür: Yazarlar, MR spektroskopi görüntü katkısından ötürü Dr. Işıl Başara'ya teşekkür ederler.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010; 46:1296-1316. (PMID: 20304629) [CrossRef]
2. Ei Khouli RH, Jacobs MA, Mezban SD, Huang P, Kamel IR, Macura KJ, Bluemke DA. Diffusion-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of conventional 3.0-T breast MR imaging. Radiology 2010; 256:64-73. (PMID: 20574085) [CrossRef]
3. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986; 161:401-407. (PMID: 3763909) [CrossRef]
4. Tan SLL, Rahmat K, Rozalli FI, Mohd-Shah MN, Aziz YF, Yip CH, Vijayananthan A, Ng KH. Differentiation between benign and malignant breast lesions using quantitative diffusion-weighted sequence on 3 T MRI. Clin Radiol 2014; 69:63-71. (PMID: 24156797) [CrossRef]
5. Kuhl CK. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am 2006; 14:305-328. (PMID: 17098173) [CrossRef]
6. Chen X, Li WL, Zhang YL, Wu Q, Guo YM, Bai ZL. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. BMC Cancer 2010; 10:693. (PMID: 21189150) [CrossRef]
7. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, Kataoka M, Takashima S, Mochizuki T, Ikura H, Imai Y. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. Radiat Med 2008; 26:222-226. (PMID: 18509722) [CrossRef]
8. Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA, Han W, Noh DY. Diffusion-weighted MR Imaging: Pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Radiology 2010; 257:56-63. (PMID: 20851939) [CrossRef]
9. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol 2003; 45:169-184. (PMID: 12595101) [CrossRef]
10. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma 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; 26:1042-1046. (PMID: 12488758) [CrossRef]
11. Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. Korean J Radiol 2007; 8:390-396. (PMID: 17923781) [CrossRef]
12. 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]

13. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K. 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; 29:644-649. (PMID: 16163035) [CrossRef]
14. Richard R, Thomassin I, Chapellier M, Scemama A, de Cremoux P, Varna M, Giacchetti S, Espié M, de Kerviler E, de Bazelaire C. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Eur Radiol 2013; 23:2420-2431. (PMID: 23652844) [CrossRef]
15. Li X, Cheng L, Liu M, Zhang YJ, Wang JD, Zhang AL, Song X, Li J, Zheng YQ, Liu L. DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. Med Oncol 2012; 29:425-431. (PMID: 21286861) [CrossRef]
16. Wang Y, Zhang XP, Li YL, Li XT, Hu Y, Cui Y, Sun YS, Zhang XY. Optimization of the Parameters for Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Data Acquisition for Breast Fiber Tractography at 1.5 T. Clin Breast Cancer 2014; 14:61-67. (PMID: 24183417) [CrossRef]
17. Tournier JD, Calamante F, King MD, Gadian DG, Connelly A. Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: an assessment using simulations. Magn Reson Med 2002; 47:701-708. (PMID: 11948731) [CrossRef]
18. Baltzer PA, Schafer A, Dietzel M, Grassel D, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the breast: a pilot study. Eur Radiol 2011; 21:1-10. (PMID: 20668860) [CrossRef]
19. Englander SA, Ulug AM, Brem R, Glickson JD, van Ziil PC. Diffusion imaging of human breast. NMR Biomed 1997; 10:348-352. (PMID: 9471126) [CrossRef]
20. Wu LM, Hu JN, Gu HY, Hua J, Chen J, Xu JR. Can diffusion-weighted MR imaging and contrast-enhanced MR imaging precisely evaluate and predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? Breast Cancer Res Treat 2012; 135:17-28. (PMID: 22476850) [CrossRef]
21. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, da Fonseca LMB, Gasparetto EL. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: Comparing the use of different b values. AJR Am J Roentgenol 2009; 193:1030-1035. (PMID: 19770326) [CrossRef]
22. Gribbestad IS, Singstad TE, Nilsen G, Fijosne HE, Engan T, Haugen OA, Rinck PA. In vivo 1H MRS of normal breast and breast tumors using a dedicated double breast coil. J Magn Reson Imaging 1998; 8:1191-1197. (PMID: 9848727) [CrossRef]
23. Jacobs MA, Barker PB, Argani P, Quwerkerk R, Bhujwalla ZM, Bluemke DA. Combined dynamic contrast enhanced breast MR and proton spectroscopic imaging: a feasibility study. J Magn Reson Imaging 2005; 21:23-28. (PMID: 15611934) [CrossRef]
24. Katz-Brull R, Lavin PT, Lenkinski RE. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterising breast lesions. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1197-1203. (PMID: 12189222) [CrossRef]
25. Suppiah S, Rahmat K, Mohd-Shah MN, Azlan CA, Tan LK, Aziz YF, Vijayananthan A, Wui AL, Yip CH. Improved diagnostic accuracy in differentiating malignant and benign lesions using single-voxel proton MRS of the breast at 3 T MRI. Clinical Radiol 2013; 68:502-510. (PMID: 23706826) [CrossRef]
26. Bolan PJ, Nelson MT, Yee D, Garwood M. Imaging in breast cancer: Magnetic resonance spectroscopy. Breast Cancer Res Treat 2005; 7:149-152. (PMID: 15987466) [CrossRef]
27. Baltzer PA, Dietzel M. Breast Lesions: Diagnosis by using proton MR spectroscopy at 1.5 and 3.0 T- systematic review and meta-analysis. Radiology 2013; 267:735-746. (PMID: 23468577) [CrossRef]
28. Matro JM, Goldstein LJ. How do I follow patients with early breast cancer after completing adjuvant therapy. Curr Treat Options Oncol 2014; 15:63-78. (PMID: 24346688) [CrossRef]

Original Article */ Özgün Araştırma*

J Breast Health 2014; 10: 201-8
DOI: 10.5152/tjbh.2014.1777

Cinical Significance of Androgen Receptor, CK-5/6, KI-67 and Molecular Subtypes in Breast Cancer

Meme Kanserinde Androjen Reseptörü, CK5/6, KI67 ve Moleküler Subtiplerin Klinik Önemi

Münire Kayahan[1], Ufuk Oguz İdiz[1], Zuhal Gucin[2], Fazilet Erozgen[3], Naim Memmi[1], Mahmut Müslümanoğlu[1]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: To detect the relationship between molecular subtypes of breast cancer with expressions of androgen receptor, cytokeratin 5/6 (CK5/6)and Ki-67.

Materials and Methods: Expressions of androgen receptor, CK5/6 and Ki67 were determined by immunohistochemistry in paraffin-embedded sections obtained from 86 invasive breast cancer cases of stages I/IIa/IIb in 4 molecular subtypes. Patients treated for recurrent disease and locally advanced disease were excluded.

Results: Forty one luminal A cases, ie. positive estrogen receptor(ER) and/or progesteron receptor (PR) with negative epidermal growth factor receptor (HER2), 14 luminal B, ie. positive ER and/or PR and positive HER2, 14 HER2-enriched (HER2+), ie. negative ER and PR with positive HER2, and 17 triple negative (negative ER and PR and HER2) invasive breast cancers were included. Mean follow-up was 17.46±11.70 mo. Androgen receptor-negativity and CK5/6-positivity were significantly more common in HER2+ and triple negative groups. Ki-67 and histological grade were higher in HER2+ group, significantly. Two deaths were triple negative (P=0.04). Androgen receptor-negativity, CK5/6 and Ki-67 status did not affect survival or systemic metastases, significantly. All groups had local recurrences. Local recurrence was significantly associated with androgen receptor-negativity in luminal A and high Ki-67 value in HER2+ groups. Systemic metastases were significantly more common in triple negative and HER2+ groups.

Conclusion: Molecular subtypes of breast cancer are prognostic and predictive. Androgen receptor is expressed more commonly in luminal subtypes with better prognosis and androgen receptor negativity is associated with development of local recurrence in luminal A cancers.

Key words: Androgen receptor, cytokeratin, ki-67 antigen, molecular typing, breast cancer

ÖZET

Amaç: Meme kanserinde moleküler subtipler ile androjen reseptörü, sitokeratin 5/6 (CK5/6), ve Ki67 ekspresyonunun klinik önemini değerlendirmek.

Yöntem ve Gereçler: Dört moleküler subtipteki 86 Evre I/IIa/IIb invaziv meme kanseri vakasının parafin bloklarında immunhistokimya yöntemi ile androjen reseptörü, CK5/6 ve Ki-67 ekspresyonları belirlendi. Hastalık nüksü ve lokal ileri meme kanseri nedeniyle opere edilen vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Vakaların 41'i luminal A yani östrojen reseptörü (ER) ve/veya progesteron reseptörü (PR) pozitif ve epidermal büyüme faktör reseptörü (HER2) negatif, 14'ü luminal B (ER ve/veya PR pozitif ve HER2 pozitif), 14'ü HER2+ (ER ve/veya PR negatif ve HER2 pozitif) ve 17'si tripl negatif (ER/PR/HER2 negatif) idi. Ortalama takip süresi 17.46±11.70 aydı. Androjen reseptör negatifliği ve CK5/6 pozitifliği HER2 ve tripl negatif gruplarda daha sık görüldü. Ki-67 değeri ve histolojik grad HER2+ grupta daha yüksekti. İki eksitus vakası tripl negatifti. Androjen reseptör negatifliği, CK5/6 ve Ki67 statüsü ile sağ kalım ya da lokal nüks gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Tüm gruplarda lokal nüks vardı. Lokal nüks gelişimi luminal A grubunda androjen reseptör negatifliği ile ve HER2+ grupta ise Ki-67 yüksekliği ile ilişkili bulundu. Sistemik metastaz tripl negatif ve HER2+ gruplarda daha sık görüldü.

Sonuç: Meme kanserinin moleküler subtipleri prognostik ve prediktiftir. Androjen reseptörü prognozu daha iyi olan luminal subtiplerde daha sık eksprese edilmekte ve luminal A kanserlerde androjen reseptör negatifliğinin lokal nüks gelişimi ile ilintili olduğu görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Androjen reseptotu, sitokeratin, ki-67 antijeni, molekuler tipleme, meme kanseri

Introduction

Current parameters determining prognosis and adjuvant therapy protocol in breast cancer are patient's age, tumor size, histological grade, lymph node metastasis, status of estrogen receptor (ER) and/or progestereone receptor (PR) and of human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) (1). Molecularly distinct subtypes of breast cancer have been described by gene expression studies: hormone receptor-positive "luminal A"(LA) and "luminal B" (LB) cancers, hormone receptor-negative but HER2 overexpressing and/or amplified "HER2-enriched" cancers (HER2+), and triple negative cancers (TN) negative for both hormone receptors and HER2.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi:
Münire Kayahan, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Phone / Tel.: +90 532 562 19 38 e-mail / e-posta: munirek13@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 27.01.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 02.06.2014

Table 1. Characteristics of the molecular subtypes (St Galen Consensus 2013)

Molecular Subtypes	Characteristics
Luminal A	**Luminal A-like:**
	Estrogen and Progesterone receptor positive
	HER2 negative
	Ki-67 "low"
	"Low" recurrence risk on multi-gene expression analysis (if available)
Luminal B	**Luminal B-like (HER2 positive):**
	Estrogen receptor positive
	HER2 over-expressed or amplified
	Any Ki-67 value, any progesterone receptor status
	Luminal B-like (HER2 negative):
	Estrogen receptor positive
	HER2 negative
	At least one of:
	"High" Ki-67 value
	Progesterone receptor negative or low
	"High" recurrence risk on multigene analysis (if available)
HER2 overexpression	**HER2 positive (non-luminal):**
	Estrogen and Progesterone receptor negative
	HER2 over-expressed or amplified
Basal- like	**"Triple negative (ductal)":**
	Estrogen receptor negative
	Progesterone receptor negative
	HER2 negative

Common immunohistochemical surrogates used by many investigators to discriminate those subtypes are ER, PR, HER2, Ki-67, cytokeratins (CK5/6) and epidermal growth factor receptor (EGFR) (2). HER2 is negative in LA cancers and positive in LB, while both luminal subtypes express ER and/or PR. However, in St Galen Consensus 2013 some modifications were made in description of luminal cancers which is shown in Table 1 (3). HER2+ and TN cancers are hormone receptor-negative. TN tumors are known as basal-like when cytokeratins (CK5/6, CK17, CK14) or EGFR is expressed and as normal-like, when not (4-5).

Overall and recurrence-free survivals are better in LA subgroup (6) while hormone-negative HER tumors and basal-like tumors of TN group have poor prognosis (7).

Androgens influence growth of normal and malignant breast cells. They inhibit basal and estradiole-stimulated proliferation by an androgen receptor (AR)-dependent mechanism (8) and also stimulate growth of breast cancer cells by aromatization to estrogens (9). AR is expressed in 70-90% of invasive breast cancers, while frequency of expression of ER is 60-80% and of PR, 50-70% (10). AR expression is usually associated with low tumor grade, small size, improved response to hormone therapy in hormone responsive cases and longer patient survival (9-11). It has been reported that approximately 1/3 of ER-negative, high grade invasive ductal cancers and 75% of breast cancer metastases expressed AR (10, 11). In TN cancers, AR expression has been reported with different incidences ranging from 13% to 45% (10-13).

In this study we aimed to detect the clinical significance of AR, CK5/6 and Ki-67 by correlating them with clinicopathological parameters in molecular subtypes of breast cancer.

Materials and Methods

Eighty-six invasive breast cancer cases operated between January 2007 and December 2010 were retrospectively evaluated. Patients treated for recurrent disease and those who received neoadjuvant therapy for locally advanced disease were excluded. Initial patient data were available from patient files as well as histopathological features of the disease. As the number of cases was low, molecular subtypes were determined as luminal A (ER and/or PR- positive and HER2- negative), luminal B (ER and/or PR- positive and HER2- positive), HER2 overexpressive (ER- negative, PR- negative and HER2- negative), and triple negative (ER- negative, PR- negative and HER2- negative). Patients without followup data were excluded. Mean follow-up period was 16.49±12.61 mo in LA, 15.14±8.25 mo in LB, 18.21±16.14 mo in HER2+ and 20±9.82 mo in TN group (P=0.676).

Expressions of AR, Ki-67, CK5/6, ER, PR and HER2 were detected in formalin-fixed, paraffin-embedded sections of surgically resected breast cancer specimens using immunohistochemistry. Primary antibodies were used for Ki-67 (Thermo SP6: Thermo-Fischer Scientific, Fremont, United States of America), for CK5/6 (Thermo D516B4: Thermo-Fischer Scientific, Fremont, USA), for ER (Thermo SP1: Thermo-Fischer Scientific, Fremont, USA), for PR (Thermo SP2: Thermo-Fischer Scientific, Fremont, USA), for HER2 (Thermo neu AB-17: Thermo-Fischer Scientific, Fremont, USA) and for AR (Novocastra NCC-AR-318: Leica Biosystems Ltd, Newcastle, UK). Immunohistochemistry was performed on 4µm-thick paraffin sections as the standard protocol according to individual data-sheets of each antibody by using Ventana Benchmark XT autostainer (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, USA). However, immunostaining for AR was applied manually because autostaining failed. For this purpose after treatment with 3% hydrogen peroxide solution, sections were pretreated for antigen retrieval in citrate buffer at pH 6.0 in the microwave oven. Primary antibodies were incubated overnight at 40°C and then sections were treated with diaminobenzidine as chromogen. Sections were counterstained with hematoxylin.

Cases were labeled as positive for AR, ER and PR when 1% or more tumor cells expressed the marker (Figure 1 and Figure 2). HER2 immunohistochemical staining was scored from 0 to +3 according to the guideline indicated for HercepTest™ (DAKO) (14). It was considered positive when strong membranous staining (3+) was observed and negative, when the score was 0 or 1+. Fluorescence in situ hibridization test was used for those with 2+ staining. Ki-67 expression was quantified by visual grading. An estimated percentage of Ki-67-positive cells was determined and scored according to increasing percentage intervals as low (0 to 14%) or high (15 and more) Ki-67 expression (15) (Figure 3 and Figure 4). Any staining for CK5/6 was accepted as positive (Figure 5 and Figure 6).

Disease free and overall survivals were determined. Clinicopathological factors were compared between 4 subgroups. Then effects of AR,

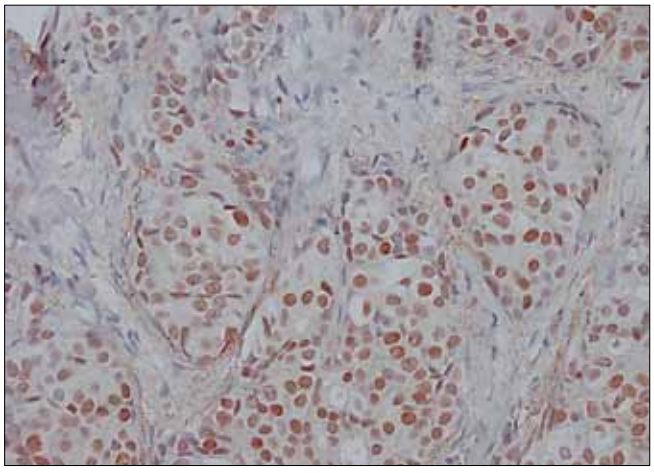


Figure 1. Expression of androgen receptor by 90% in luminal tumor (IHC, 200x)

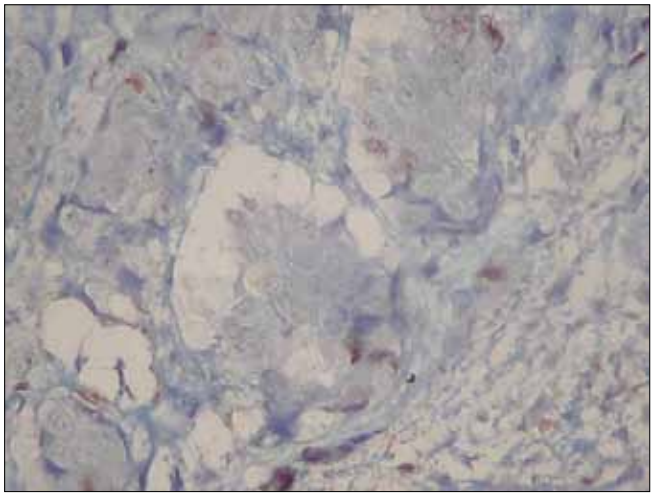


Figure 2. Expression of CK 5/6 in triple negative tumor (IHC, 400x)

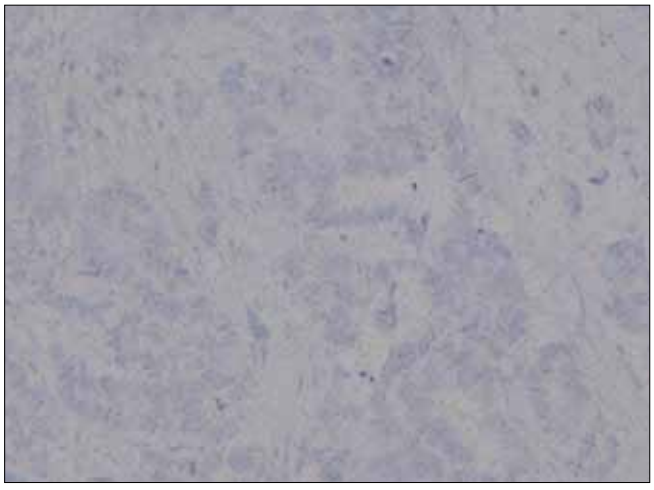


Figure 3. High Ki- 67 level (75%) in luminal tumor (IHC, 400x)

CK5/6 and Ki-67 expression on survival and on development of local and systemic relapse were determined.

The study was financially supported by Bezmialem Vakif University, Unit of Scientific Research Project (BAP) with the project number of 6.2011/23.

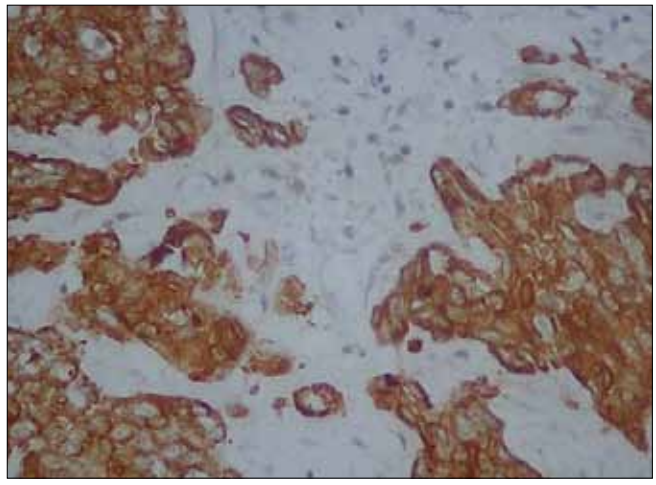


Figure 4. Low Ki- 67 value (10%) in triple negative tumor (IHC, 400x)

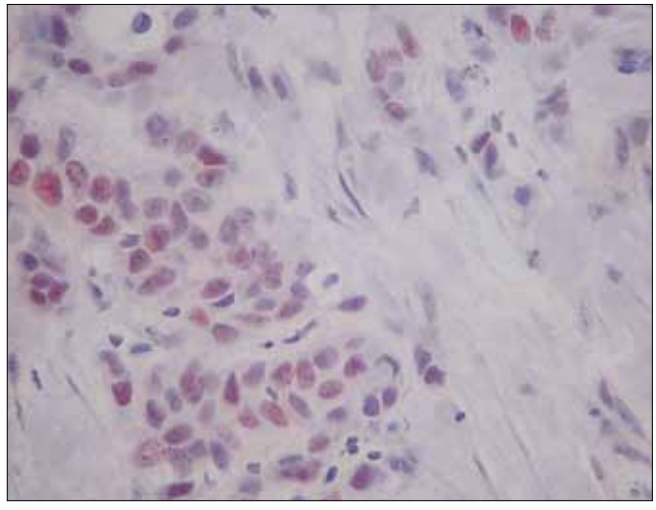


Figure 5. Expression of CK 5/6 in HER2 overexpressing tumor (IHC, 400x)

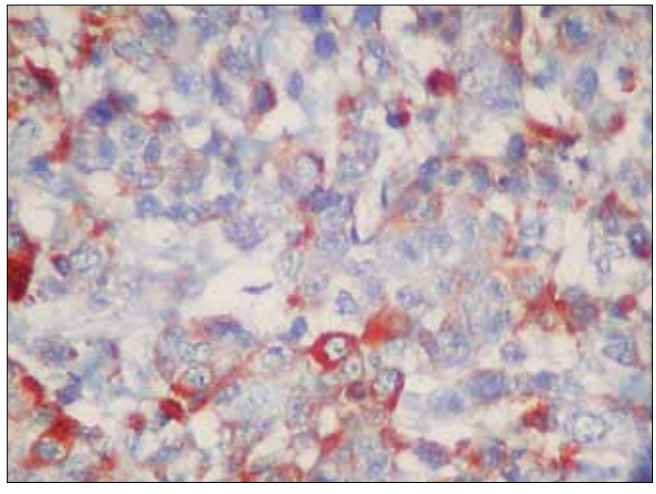


Figure 6. Loss of expression of androgen receptor in triple negative tumor (IHC, 200x)

Statistical Analysis

Statistical calculations were performed with (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) program for Windows. Standard descriptive statistical calculations (mean, standard deviation) were used, the variables indicated a normal distribution.

Table 2. One way analysis of variance of several parameters of 4 molecular subgroups

	LA	LB	HER2+	TN	P
Age (yr)	54.22±13.59	49.07±13.55	49.29±9.29	56.88±12.79	P=0.229
Tumor size (mm)	24.49±11.92	26.71±12.98	23.14±12.06	29.13±16.65	P=0.567
Time to local relapse (mo)	16.15±12.62	14.86±7.67	16.29±12.33	19.71±9.63	P=0.644
Time to systemic relapse (mo)	15.83±12.36	14.86±7.67	15±12.4	17.18±9.9	P=0.935
Disease free survival (mo)	15.83±12.36	14.86±7.67	15±12.4	17.06±9.77	P=0.944

LA: Luminal A; LB: Luminal B; HER2+: HER2-enriched; TN: Triple negative

One way ANOVA test was used in the comparison of the groups, the variables did not indicate a normal distribution. Kruskal Wallis test was used in comparison of the groups and Chi-square and Fischer's exact test was used for evaluation of the qualitative data. Statistical significance level was established at $P<0.05$.

Results

Eighty-six invasive breast cancer cases of stages I, IIA and IIB were included. In all cases lumpectomy with clear margins was the operation performed. Axillary dissection was applied in 46 cases either as the primary procedure or after detection of metastasis in sentinel lymph node. All had radiotherapy but chemotherapy and hormone therapy were performed according to disease characteristics.

Molecular subtypes were LA in 41 cases (47.7%), LB in 14 (16.27%), HER2+ in 14 (16.27%) and TN in 17 (19.76%).

No significant difference was observed in the mean age of the patients and mean tumor size ($F=1.47$, $P=0.229$ and $F=0.68$, $P=0.567$, respectively). No systemic metastasis was observed in LB. Mean disease free survival was 15.83±12.36 mo in LA, 14.86±7.67 mo in LB, 15±12.4 mo in HER2+ and 17.06± 9.77 mo in TN cases ($F=0.13$, $P=0.944$). Results of the one way analysis of variance is demonstrated in Table 2.

AR positivity was significantly more common in LA and LB groups than in HER2+ and TN ($P=0.0001$). CK5/6 was positive more commonly in HER2+ and TN groups ($P=0.001$). Higher Ki-67 value (in 74% of the cases) and high histological grade were detected more commonly in HER2+ group ($P=0.04$, $P=0.034$, respectively). Tumor type and rates of lymphovascular invasion and multifocal tumor were similar between groups. TN group had 2 deaths ($P=0.04$). Rate of local recurrence was not different between groups ($P=0.383$). Metastases were signifantly more common in HER2+ and TN groups ($P=0.002$). Comparision of the clinicopathological parameters together with AR, CK5/6 and Ki-67 status between 4 groups were demonstrated in Table 3.

Two deaths were from TN group. Both were AR negative but survival in TN group was not significantly related to AR-negativity (χ^2:0.49, $P=0.486$). CK5/6 was positive in one death and Ki-67 value was low in both. CK5/6-positivity and Ki-67 value had no association with survival in TN group (χ^2:0.21, $P=0.643$ and χ^2:1.24, $P=0.266$, respectively) (Table 4).

AR was negative in all 6 patients with local recurrence. Only in LA group, association of AR negativity with development of local recurrence was statistically significant. Seven of the 9 cases with systemic metastasis were AR negative, which was not significant (Table 5). CK 5/6 positivity was not significantly associated with development of local recurrence or systemic metastasis (Table 6). Both cases with local recurrence in HER2+ group had high Ki-67 value, which was significant. There was no significant relation between Ki-67 value and development of systemic metastasis in groups (Table 7).

Discussion and Conclusion

Clinical behavior of breast cancer changes with its molecular subtype. Analysis of 12 studies evaluating data from a total of 10,105 breast cancer cases revealed that 78% of the total was luminal tumors and 92% of the luminal cases were LA (16). In different studies approximately 15% of the cases were HER2+ and another 15%, TN (17). Special importance has been given to HER2+ and TN subgroups as both have poor prognosis and TN cancers have no specific targeted therapy (1).

In our study, molecular subtypes were LA in 47.7%, LB in 16.27%, HER2+ in 16.27% and TN in 19.76%. HER2+ group had high histological grade and high Ki-67 value more commonly than other subgroups. Also other characteristics demonstrating poor prognosis were observed significantly more in HER2+ and TN subgroups, such as, CK5/6 expression, AR negativity and development of systemic metastases, in correlation with other previous studies. Also both deaths were TN.

Mortality in subgroups of breast cancer was reported to be time-dependent (16). Within the first years after diagnosis of cancer, it was reported that both HER2+ and TN subgroups had more mortality than LA tumors. It was also demonstrated that LB tumors had poorer prognosis than both HER2+ and LA tumors, and that within TN group basal-like tumors had worse prognosis than non-basal tumors. However, the differences in mortality rates between subgroups reversed after 5-10 years of diagnosis (15, 18). Effects of ER, PR, HER2 and CK5/6 on prognosis were also reported to change with time (7, 16, 19). Thus research on prognostic differences among molecular subtypes requires large groups with prolonged follow-ups.

Short follow-up period in our study limited the ability to compare survival between the subgroups. The only 2 deaths observed were from TN subgroup. Deaths were recorded at the 24th and 28th months of initial diagnosis supporting the previous studies emphasizing the risk within the first years in HER2+ and TN subgroups.

The biomarker used in discrimination of basal tumors, CK5/6, is associated with aggressive behavior and increased risk for systemic metastases (20, 21). Basal-like tumors formed approximately 58% of the TN subgroup and had poorer prognosis. However, basal markers did not affect the prognosis significantly within HER2+ subgroup (16). In our study as the number of cases was low, we did not have the chance to divide TN subgroup as basal and non-basal tumors. CK5/6 expression was more common in HER2+ and TN subgroups, but development of

Table 3. Comparison of the molecular subgroups for several parameters

		LA (N:41)		LB (N:14)		HER2+ (N:14)		TN (N:17)		
Characteristics		**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**P**
Androgen Receptor	(-)	4	9.80	8	57.10	10	71.40	14	82.40	P=0.0001
	(+)	37	90.20	6	42.90	4	28.60	3	17.60	
CK 5/6	(-)	40	97.60	13	92.90	9	64.30	11	64.70	P=0.001
	(+)	1	2.40	1	7.10	5	35.70	6	35.30	
Ki-67	Low	28	68.30	6	42.90	4	28.60	11	64.70	P=0.04
	High	13	31.70	8	57.10	10	71.40	6	35.30	
Multifocal Tumor	(-)	28	68.30	9	64.30	8	57.10	16	94.10	P=0.104
	(+)	13	31.70	5	35.70	6	42.90	1	5.90	
Tumor Type	Ductal	33	80.50	13	92.90	14	100	14	82.40	P=0.170
	Lobular	3	7.30	0	0	0	0	3	17.60	
	Other	5	12.20	1	7.10	0	0	0	0	
Histologic Grade	Low	32	78.00	9	64.30	5	35.70	10	58.80	P=0.034
	High	9	22.00	5	35.70	9	64.30	7	41.20	
Lymphovascular Invasion	(-)	28	68.30	4	28.60	8	57.10	8	47.10	P=0.062
	(+)	13	31.70	10	71.40	6	42.90	9	52.90	
In Situ Component	(-)	9	22.00	1	7.10	2	14.30	12	70.60	P=0.0001
	(+)	32	78.00	13	92.90	12	85.70	5	29.40	
Number of (+) Nodes	(-)	18	43.90	3	21.40	10	71.40	9	52.90	P=0.139
	1-4	13	31.70	5	35.70	2	14.30	2	11.80	
	>4	10	24.4	6	42.90	2	14.30	6	35.30	
Local Relapse	(-)	40	97.60	13	92.90	12	85.70	15	88.20	P=0.383
	(+)	1	2.40	1	7.10	2	14.30	2	11.80	
Systemic Metastasis	(-)	39	95.10	14	100	13	92.90	11	64.70	P=0.002
	(+)	2	4.90	0	0	1	7.10	6	35.30	
Survival Status	Dead	0	0	0	0	0	0	2	11.80	P=0.04
	Alive	41	100	14	100	14	100	15	88.20	

LA: Luminal A; LB: Luminal B; HER2+: HER2-enriched; TN: Triple negative

Table 4. Relation of survival with androgen receptor status, CK 5/6 positivity and Ki67 value

		LA		LB		HER2+		TN		
		dead	**alive**	**dead**	**alive**	**dead**	**alive**	**dead**	**alive**	**P**
AR	-	0	4	0	8	0	10	2	12	P=0.486
	+	0	37	0	6	0	4	0	3	
CK 5/6	-	0	40	0	13	0	9	1	10	P=0,643
	+	0	1	0	1	0	5	1	5	
Ki- 67	low	0	28	0	6	0	4	2	9	P=0.266
	high	0	13	0	8	0	10	0	6	

AR: Androgen receptor; LA: Luminal A; LB: Luminal B; HER2+: HER2-enriched; TN: Triple negative

local recurrence or systemic metastasis was not significantly affected by its expression which might be due to short follow-up period.

Ki-67 is a cell proliferation marker in breast cancer and also a biomarker used in identification of LB tumors (1). It has been reported that high Ki-67 expression is significantly associated with breast cancer recurrence and death (22, 23). After neoadjuvant endocrine therapy, changes in Ki-67 expression may help predict long-term outcome (24). In our study expression of high Ki-67 value was observed significantly more commonly in HER2+ subgroup (71%). Both cases with local recurrence in HER subgroup had significantly high Ki-67 expression,

Table 5. Effect of androgen receptor expression on development of local recurrence and systemic metastasis

			Relapse (+)		No relapse		
	Subtype	AR Status	N	%	N	%	P
Local Relapse	LA	(-)	1	100	3	7.50	P=0.002
		(+)	0	0	37	92.50	
	LB	(-)	1	100	7	53.80	P=0.369
		(+)	0	0	6	46.20	
	HER2+	(-)	2	100	8	66.70	P=0.334
		(+)	0	0	4	33.30	
	TN	(-)	2	100	12	80.00	P=0.486
		(+)	0	0	3	20.00	
Systemic Relapse	LA	(-)	0	0	4	10.30	P=0.634
		(+)	2	100	35	89.70	
	LB	(-)	-	0	8	57.10	
		(+)	-	0	6	42.90	
	HER2+	(-)	1	100	9	69.20	P=0.512
		(+)	0	0	4	30.80	
	TN	(-)	6	100	8	72.70	P=0.159
		(+)	0	0	3	27.30	

AR: Androgen receptor; LA: Luminal A; LB: Luminal B; HER2+: HER2-enriched; TN: Triple negative

Table 6. Effect of CK5/6 expression on development of local recurrence and systemic metastasis

			Relapse (+)		No relapse		
	Subtype	CK5/6 Status	N	%	N	%	P
Local Relapse	LA	(-)	1	100	39	97.50	P=0.873
		(+)	0	0	1	2.50	
	LB	(-)	1	100	12	92.30	P=0.773
		(+)	0	0	1	7.70	
	HER2+	(-)	1	50	8	66.70	P=0.649
		(+)	1	50	4	33.30	
	TN	(-)	1	50	10	66.70	P=0.643
		(+)	1	50	5	33.30	
Systemic Relapse	LA	(-)	2	100	38	97.40	P=0.819
		(+)	0	0	1	2.60	
	LB	(-)	-	0	13	92.90	
		(+)	-	0	1	7.10	
	HER2+	(-)	1	100	8	61.50	P=0.439
		(+)	0	0	5	38.50	
	TN	(-)	3	50	8	72.70	P=0.349
		(+)	3	50	3	27.30	

LA: Luminal A; LB: Luminal B; HER2+: HER2-enriched; TN: Triple negative

but development of systemic metastases was not found to be related to high Ki-67 expression in either subgroup.

AR expression is common in well differentiated breast cancers which are positive for ER and PR (10, 13, 24). Loss of AR expression is usually associated with early onset, high grade tumors negative for ER, PR and HER2 (12). Although the lowest AR expression was observed in TN cancers (24), up to 30% of them were positive for AR (10, 13, 25). That's why it was suggested that AR could be a potential target in management of AR-positive TN breast cancers in future. In our study AR was more commonly expressed in LA cancers (90%) and rate of expression in TN subgroup was 18%.

Table 7. Effect of Ki-67 value on development of local recurrence and systemic metastasis

			Relapse (+)		No relapse		
	Subtype	Ki-67 Status	N	%	N	%	P
Local Relapse	LA	Low	0	0	28	70.00	P=0.137
		High	1	100	12	30.00	
	LB	Low	0	0	6	46.20	P=0.369
		High	1	100	7	53.80	
	HER2+	Low	0	0	10	83.30	P=0.016
		High	2	100	2	16.70	
	TN	Low	1	50	10	66.70	P=0.643
		High	1	50	5	33.30	
Systemic Relapse	LA	Low	2	100	26	66.70	P=0.323
		High	0	0	13	33.30	
	LB	Low	-	0	6	42.90	
		High	-	0	8	57.10	
	HER2+	Low	0	0	4	30.80	P=0.512
		High	1	100	9	69.20	
	TN	Low	5	83.30	6	54.50	P=0.235
		High	1	16.70	5	45.50	

LA: Luminal A; LB: Luminal B; HER2+: HER2-enriched; TN: Triple negative

Several studies suggested that AR expression can have prognostic role, especially in ER-positive cancers (12, 26). It was reported that higher expression of AR was associated with lower rate of local recurrence and death (27). Thus, AR expression in hormone responsive cases has recently been suggested as an independent prognostic factor for better disease free survival like ER status (28). In our study, AR was also positive in 78% of all hormone responsive cases. Observation of AR negativity was noteworthy in all 6 patients with local recurrence, 7 of the 9 cases with systemic metastasis and both dead cases. In LA subgroup, AR negativity in presence of ER/PR-positivity was significantly related to development of local recurrence. Low number of patients with short follow-up period in the study might be the reason for the insignificant results obtained.

The fact that AR is also detected in 9% to 56% of ER/PR-negative breast cancers made AR expression important (5, 10, 25, 29). AR-positivity was reported to be a significant prognostic factor for disease free survival also in cases negative for ER (11). Many investigators suggested AR as a potential therapeutic target in AR-positive, ER-negative cancers (30). ER-negative cases, when AR is also negative, have an aggressive course with less clinical response to hormonal therapy (31). In our study AR expression was detected in 20% of the cases negative for both ER and PR. Four of the 6 local recurrences, 7 of the 9 systemic metastases and both of the deaths were also negative for ER and PR.

Our study supported previous studies that molecular subtypes of breast cancer are prognostic and predictive. AR was expressed more commonly in luminal cancers and AR negativity was associated with development of local recurrence in luminal A cancers. However to determine potential role of androgen receptor in followup and treatment of triple negative breast cancers, larger studies with longer follow-ups are required.

Ethics Committee Approval: The study was evaluated and financially supported by Bezmialem Vakif University, Unit of Scientific Research Project (BAP) with the project number of 6.2011/23. The institute had no objection for conduction of the study by the authors and mentioned that Ethics Comitee Approval was not necessary.

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.K.; Design - M.K, Z.G.; Supervision - M.M.; Funding - M.K; Materials - Z.G., U.O.I.; Data Collection and/or Processing - Z.G, U.O.I.; Analysis and/or Interpretation - M.K, F.E.; Literature Review - N.M., F.E.; Writer - M.K, Z.G.; Critical Review - M.M.

Financial Disclosure: The study was financially supported by Bezmialem Vakif University, Unit of Scientific Research Project (BAP) with the project number of 6.2011/23.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Bezmialem Universitesi Bilimsel Arastırma Projesi (BAP) Unitesi tarafından değerlendirilip finanse edildiği için Etik Kurul Onayına gerek görülmedi.

Hasta Onamı: N/A.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.K.; Tasarım - M.K., Z.G.; Denetleme - M.M.; Kaynaklar - M.K.; Malzemeler - Z.G., U.O.I.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Z.G, U.O.I.; Analiz ve/veya yorum - M.K., F.E.; Literatür taraması - N.M., F.E.; Yazıyı yazan - M.K., Z.G.; Eleştirel İnceleme - M.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bezmialem Universitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) Ünitesi tarafından finanse edilmiştir.

References

1. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101:736-750. (PMID: 19436038) [CrossRef]
2. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, Brufsky AM, Lembersky BC, Ahrendt GM. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy. Cancer 2010; 116:1431-1439. (PMID: 20131351) [CrossRef]
3. Goldhrisch A. Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J, Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. Ann Oncol 2013; 24:2206-2223. (PMID: 23917950) [CrossRef]
4. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10:5367-5374. (PMID: 15328174) [CrossRef]
5. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Lee AH, Ellis IO. Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. Histopathology 2007; 50:434-438. (PMID: 17448018) [CrossRef]
6. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:10869-10874. (PMID: 11553815) [CrossRef]
7. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res 2008; 14:1368-1376. (PMID: 18316557) [CrossRef]
8. Birrell SN, Butler LM, Harris JM, Buchanan G, Tilley WD. Disruption of androgen receptor signaling by synthetic progestins may increase risk of developing breast cancer. FASEB J 2007; 21:2285-2293. (PMID: 17413000) [CrossRef]
9. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86:225-230. (PMID: 14623515) [CrossRef]
10. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W, Ratschek M, Tavassoli FA, Denk H. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. Cancer 2003; 98:703-711. (PMID: 12910513) [CrossRef]
11. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical and prognostic associations. Am J Clin Pathol 2003; 120:725-731. (PMID: 14608899) [CrossRef]
12. Schippinger W, Regitnig P, Dandachi N, Wernecke KD, Bauernhofer T, Samonigg H, Moinfar F. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer. Virchows Arch 2006;449:24–30. (PMID: 16628414) [CrossRef]
13. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H, Sakurai K, Inoue T, Nishiguchi Y. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. Int J Clin Oncol 2008; 13:431-435. (PMID: 18946753) [CrossRef]
14. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:118-145. (PMID: 17159189) [CrossRef]
15. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011; 22:1736-1747. (PMID: 21709140) [CrossRef]
16. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, Cheang MC, Gelmon K, Nielsen TO, Blomqvist C, Heikkilä P, Heikkinen T, Nevanlinna H, Akslen LA, Bégin LR, Foulkes WD, Couch FJ, Wang X, Cafourek V, Olson JE, Baglietto L, Giles GG, Severi G, McLean CA, Southey MC, Rakha E, Green AR, Ellis IO, Sherman ME, Lissowska J, Anderson WF, Cox A, Cross SS, Reed MW, Provenzano E, Dawson SJ, Dunning AM, Humphreys M, Easton DF, García-Closas M, Caldas C, Pharoah PD, Huntsman D. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. PLoS Med 2010; 7:e1000279. (PMID: 20520800) [CrossRef]
17. Lachapelle J, Foulkes WD. Triple-negative and basal-like breast cancer: implications for oncologists. Curr Oncol 2011; 18:161-164. (PMID: 21874112) [CrossRef]
18. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, Martino S, Perez EA, Muss HB, Norton L, Hudis C, Winer EP. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006; 295:1658-1667. (PMID: 16609087) [CrossRef]
19. Mulligan AM, Pinnaduwage D, Bull SB, O'Malley FP, Andrulis IL. Prognostic effect of basal-like breast cancers is time dependent: evidence from tissue microarray studies on a lymph node-negative cohort. Clin Cancer Res 2008; 14:4168-4174. (PMID: 18593996) [CrossRef]
20. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Haas P, Kallioniemi O, Kononen J, Torhorst J, Sauter G, Zuber M, Köchli OR, Mross F, Dieterich H, Seitz R, Ross D, Botstein D, Brown P. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. Am J Pathol 2002; 161:1991-1996. (PMID: 12466114) [CrossRef]
21. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, Fukutomi T, Hirohashi S. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiaton in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. Am J Surg Pathol 2000; 24:197-202. (PMID: 10680887) [CrossRef]
22. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer 2007; 96:1504-1513. (PMID: 17453008) [CrossRef]
23. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Breast 2008; 17:323-334. (PMID: 18455396) [CrossRef]
24. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, Salter J, Detre S, Hills M, Walsh G; IMPACT Trialists Group. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99:167-170. (PMID: 17228000) [CrossRef]
25. Micello D, Marando A, Sahnane N, Riva C, Capella C, Sessa F. Androgen receptor is frequently expressed in HER2-positive, ER/PR-negative breast cancers. Virchows Arch 2010; 457:467-476. (PMID: 20809337) [CrossRef]
26. Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, Bianco-Miotto T, Centenera MM, Harris JM, Jindal S, Segara D, Jia L, Moore NL, Henshall SM, Birrell SN, Coetzee GA, Sutherland RL, Butler LM, Tilley WD. Androgen receptor inhibits estrogen receptor alfa activity and is prognostic role in breast cancer. Cancer Res 2009; 69:6131-6140. (PMID: 19638585) [CrossRef]
27. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Berstam F, Traina TA, Hudis C, Hortobagyi GN, Gerald WL, Mills GB, Hennessy BT. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. Clin Cancer Res 2009; 15:2472-2478. (PMID: 19276248) [CrossRef]
28. Castellano I, Allia E, Accortanzo V, Vandone AM, Chiusa L, Arisio R, Durando A, Donadio M, Bussolati G, Coates AS, Viale G, Sapino A. Androgen receptor expression is a significant prognostic factor in estrogen receptor positive breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2010; 124:607-617. (PMID: 20127405) [CrossRef]
29. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, Park BW, Lee KS. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. Ann Oncol 2010; 21:488-492. (PMID: 19887463) [CrossRef]
30. Ni M, Chen Y, Lim E, Wimberly H, Bailey ST, Imai Y, Rimm DL, Liu XS, Brown M. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. Cancer Cell 2011; 20:119-131. (PMID: 21741601) [CrossRef]
31. Seshadri R, Shah PN. Steroid receptors in breast cancer in Indian women. Anticancer Res 1984; 4:403-407. (PMID: 6097160)

Original Article */ Özgün Araştırma*

J Breast Health 2014; 10: 209-15
DOI: 10.5152/tjbh.2014.1904

The Outcome of Patients with Triple Negative Breast Cancer: The Turkish Oncology Group Experience

Triple-Negatif Meme Kanserinin Seyri: Türk Onkoloji Grubu Çalışması

Yeşim Eralp[2], Leyla Kılıç[1], Gül Alço[4], Gül Başaran[3], Mutlu Doğan[5], Dilek Dinçol[5], Senem Demirci[6], Fikri İçli[5], Handan Onur[5], Pınar Saip[2], Ayfer Haydaroğlu[6]

[1]Fırat Üniversitesi Hastanesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İstabul, Türkiye
[3]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Florance Nightingale Hastanesi, Medikal Onkoloji bölümü, İstanbul, Türkiye
[5]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[6]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Triple negative breast cancer (TNBC) is generally considered as a poorer prognostic subgroup, with propensity for earlier relapse and visceral involvement. The aim of this study is to evaluate the outcome of non-metastatic TNBC patients from different centers in Turkey and identify clinical and pathologic variables that may effect survival.

Materials and Methods: Between 1993-2007, from five different centers in Turkey, 316 nonmetastatic triple negative breast cancer patients were identified with follow-up of at least 12 months. The data was collected retrospectively from patient charts. The prognostic impact of several clinical variables were evaluated by the Kaplan-Meier and Cox multivariate anayses.

Results: Mean age at diagnosis was 49 years (range: 24-82). The majority of the patient group had invasive ductal carcinoma (n: 260, 82.3%) and stage II disease (n: 164; 51.9%). Majority of the patients (87.7%) received adjuvant chemotherapy. 5 year overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) rates were 84.6% and 71.6%, respectively. Univariate analysis revealed locally advanced disease (p: 0.001), advanced pathological stage (p: 0.021), larger tumor size (T1&T2 vs T3&T4) (p<0.001), nodal positivity (p: 0.006), and extensive nodal involvement (p<0.001) as significant factors for DFS; whereas, advanced pathological stage (p: 0.017), extensive nodal involvement (p<0.001) and larger tumor size (p: 0,001) and presence of breast cancer-affected member in the family (p=0.05) were identified as prognostic factors with an impact on OS. Multivariate analysis revealed larger tumor size (T3&T4 vs T1&T2) and presence of lymph node metastases (node-positive vs node-negative) as significant independent prognostic factors for DFS (Hazard ratio (HR): 3.03, 95% CI: 1.71-5.35, p<0.001 and HR: 1.77, 95% CI: 1.05-3.0, p=0.03, respectively). Higher tumor stage was the only independent factor affecting overall survival (HR: 2.81; 95% CI, 1.27-6.22, p=0.01).

Conclusion: The outcome of patients with TNBC in this cohort is comparable to other studies including TNBC patients. Tumor size and presence of lymph node metastasis are the major independent factors that have effect on DFS, however higher tumor stage was the only negative prognostic factor for OS.

Key words: Triple-negative, breast cancer, prognosis, survival

ÖZET

Amaç: Triple-negatif meme kanseri (TNBC) erken nüks riski ve viseral tutulum sıklığı nedeniyle diğer meme kanseri alt tiplerine göre daha kötü prognostik grupta yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı Türk toplumunda metastatik olmayan TNBC hastalarının seyirlerini ve çeşitli klinikopatolojik faktörlerin prognoz üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: 1993-2007 yılları arasında takip edilen 364 TNBC hastası arasında metastatik olmayan 316 hastanın verileri retrospektif olarak taranmıştır. Çeşitli değişkenlerin prognostik önemi Kaplan-Meier ve Cox çok değişkenli analizle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 50 idi (24-82 yaş). Beş yıllık genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) oranları %84.6 ve %71.6 idi. Tek değişkenli analizde ise lokal ileri hastalık (p=0.001), ileri patolojik evre (p=0.021), tümör çapı (p<0.001), lenf nodu metastazı varlığı (p=0.006), yaygın nodal tutulum (p<0.001) DFS için prognostik açıdan anlamlı bulunurken, ileri patolojik evre (p=0.017), yaygın lenf nodu tutulumu (p<0.001), tümör çapı (p=0.001) ve ailede meme kanseri öyküsü (p=0.05) OS için anlamlı olarak saptandı. Çok değişkenli analizde ise tümör çapı, lenf nodu metastazı varlığı DFS için anlamlı iken [sırasıyla, risk oranı (HR): 3.03, 95% CI: 1.71-5.35, p<0.001 ve HR: 1.77, 95% CI: 1.05- 3.0, p=0.03], OS'yi etkileyen tek faktör ileri patolojik evre idi (HR: 2.81; 95% CI, 1.27-6.22, p=0.01).

Sonuç: Bizim hasta grubumuzda TNBC hastalarının seyri diğer çalışmalardaki TNBC hastalarının seyrine benzerlik göstermektedir. Tümör çapı ve lenf nodu metastazı varlığı DFS üzerinde olumsuz etkisi olan bağımsız faktörler iken ileri tümör (T) evresi OS için negatif prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: Triple-negatif, meme kanseri, prognoz, evre

Address for Correspondence / Yazışma Adresi:
Leyla Kılıç, Fırat Üniversitesi Hastanesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Phone / Tel.: +90 505 455 97 60 e-mail / e-posta: leylahmet@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 28.10.2013
Accepted / Kabul Tarihi: 24.06.2014

Introduction

Breast cancer is a heterogeneous disease characterized by different morphological features and genetic abnormalities leading to different clinical behaviour. Triple negative breast cancer (TNBC) which corresponds to approximately 10-24% of all invasive breast cancers; is a special breast cancer subtype lacking expression for estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PgR) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) (1). Regardless of tumor size or nodal status, triple negativity is an independent negative prognostic factor; reflecting the aggressive nature of this tumor. Risk of recurrence rapidly rises in the first 3 years after diagnosis and the median survival after metastatic relapse was reported as 1 year compared with 2.3 years for the other subtypes (2). TNBC patients are not eligible for hormonal therapies or trastuzumab due to the lack of appropriate targets for these drugs, therefore; primary treatment of this breast cancer subtype relies on standart systemic chemotherapy.

The microscopic features of TNBC are comprised of high histological grade, elevated mitotic count, frequent apoptotic cells and a pushing margin of invasion with stromal lymphocytic infiltration (3, 4). Although TNBCs share similar characteristics with basal-like breast cancer (BLBC) they are not synonymous as about 5% of ER-positive tumors and between 6 to 35% of HER2- positive tumors may show basal-like gene-expression profile by micro-array analysis (5). In addition TNBCs have similar pathological and biological features with Breast Cancer-1 gene (BRCA-1) related tumors leading to BRCA dysfunction. Since BRCA-1 is involved in deoxyribonucleic acid (DNA) repair, agents targeting either pathway has generated much interest over the past decade. Nevertheless, there is a significant fraction of TNBC that does not overlap with BRCA-1 related cancer; reflecting the heterogeneous structure of this entity.

There are limited reports specifically pointing out the effect of different subsets of races and ethnicities on the prognosis of TNBC. African-American women with TNBC are reported to have a larger tumor with higher grade and mitotic activity at presentation when compared with other racial groups (6). However data concerning the prognosis of Asian or Eastern populations and ethnic subsets is lacking. The aim of the current study was to evaluate the outcome of TNBC in Turkish population from different centers in the country and evaluate the impact of various clinical and pathological prognostic factors that may have influence on survival.

Materials and Methods

Study Population - Patients

From a retrospective registry cohort of TNBC patients followed between 1993-2007, medical records of 316 patients with stage I-III disease were reviewed. Five different centers affiliated to Turkish Medical Oncology Society were involved in the study. Institutional review board approval was obtained from each center prior to the commencement of this retrospective study.

Data on patient's baseline characteristics such as family history of breast cancer, lactation status, history of hormone therapy were extracted from patient charts. All patients underwent surgery including mastectomy and breast conserving surgery which included primary tumor excision, lumpectomy and quadrantectomy. Sentinel lymph node biopsies and/or axillary lymph node dissections were performed for assessment of axillary lymph node status as deemed necessary by the surgeon.

Table 1. Baseline demographic characteristics and histopathological features

Variables	n (%)
Age	
<35	28 (8.9)
35-50	146 (46.2)
>50	142 (44.9)
Family history	
Present	34 (10.8)
Absent	282 (89.2)
Menstruation status	
Premenopausal	154 (48.7)
Postmenopausal	162 (51.3)
Type of operation	
Mastectomy	178 (56.3)
Breast conserving surgery	138 (43.6)
Pathological stage	
Stage 1	84 (26.6)
Stage 2	164 (51.9)
Stage 3	68 (21.3)
Histological grade*	
Grade 1	6 (1.9)

*Missing information regarding grade is not depicted in the table.
ILC+IDC: Invasive lobular cancer+invasive ductal cancer

All 316 patients had histological confirmation of invasive breast cancer. Initial breast cancer staging was identified according to the sixth edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC). Histological type and grade of primary tumor was assessed depending on Nottingham modification of Bloom-Richardson criteria (7). Baseline estrogen receptor (ER) and progesteron receptor (PR) status were determined by immunohistochemical (IHC) staining and were considered as negative if the percentage of cells staining positive were less than 1%. In case of 2(+) staining by IHC, HER2 gene amplification was analyzed by fluorescent in situ hybridization (FISH). Patients with a history of previous malignancy of breast or other sites and who received neoadjuvant chemotherapy were excluded. Sites of recurrence as locoregional and/or distant metastases and type of treatment at progression (chemotherapy/radiotherapy/surgery) were also recorded. Locoregional recurrence was defined as involvement of the ipsilateral axillary, internal mammarian or supraclavicular lymph nodes and/or skin or subcutaneous tissue with/without ipsilateral breast parenchyma involvement.

Treatment

All patients were treated with multidisciplinary approach. Overall 68% of patients (n=215) received an anthracycline-based (non-taxane) regimen where 6.9% of patients (n=22) received non-antracycline, non-taxane regimens which were mainly CMF and its modifications (Table 1). Fourty patients (12.6%) were administered taxane regimens (due to the approval of taxanes for only node positive disease since 2000 in Turkey). Thirty-nine patients (12.3%) with node negative dis-

ease and tumors less than 0.5 cm diameter did not receive adjuvant chemotherapy. Anthracycline-containing regimens included four to eight cycles of one of the following regimens: fluorouracil 500 mg/m^2, epirubicin 100 mg/m^2 and cyclophosphamide 500 mg/m^2 (FEC_{100}) intravenously (IV) on day 1, every three weeks; doxorubicin 60 mg/m^2, cyclophosphamide 500 mg/m^2 IV on day 1 (AC) every three weeks; fluorouracil 500 mg/m^2, doxorubicin 50 mg/m^2 and cyclophosphamide 500 mg/m^2 (FAC) intravenously (IV) on day 1, every three weeks and cyclophosphamide 100 mg/m^2 (days 1-14), methotrexate 40 mg/m^2 days 1 and 8, 5-fluorouracil 600 mg/m^2 IV days 1and 8 (CMF), every 4 weeks. Chemotherapy schedules including taxanes were administered as 4 cycles of docetaxel 100 mg/m^2 or paclitaxel 175 mg/m^2 on day 1 every three weeks, following 4 cycles of AC; and six cycles of docetaxel 75 mg/m^2, doxorubicin 60 mg/m^2, cyclophosphamide 500 mg/m^2 (TAC) IV on day 1 every three weeks.

Postoperative radiotherapy was administered for patients who had undergone breast conserving surgery, locally advanced disease at presentation and/or four or more axillary lymph node metastases after completion of systemic chemotherapy.

Statistical Analyses

Categorical data were compared using Fisher's exact test and chi squared tests. P values <0.05 were considered statistically significant. Kaplan Meier analysis was used to estimate the effect of clinical and pathological characteristics on overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). OS was defined as the time from diagnosis of the primary breast cancer to death or last contact and DFS was defined as the time elapsing from date of diagnosis to progression at local/regional site or occurence of distant metastases. We fitted Cox proportional hazards model for each survival outcome to determine the simultaneous relationship of patient- and tumor-related variables with each outcome. Age, presence of breast-cancer affected member in the family, histological grade, presence of lymph node metastases, tumor stage and type of operation were included in the Cox model. Pathological stage and presence of locally advanced disease were not considered for inclusion because these terms were correlated with tumor stage and lymph node status. p< 0.05 was considered statistically significant and all analysis were performed with the SPSS 16.0 software.

Results

Between 1993 and 2007, 316 patients with stage I-III disease and pathologically confirmed diagnosis of triple negative breast carcinoma were enrolled into this study.

Mean age at diagnosis was 49.7 years (24-82 years). The distribution of menopausal status was roughly equal; 48.7% of patients were premenopausal. Thirty-four patients (10.8%) had a first-degree relative affected by breast cancer ant the rest did not report any family history. Approximately 56% of patients had undergone mastectomy and 44% had undergone breast conserving surgery depending on the surgeon's decision and resectability of the primary tumor. Mean tumor size was 2.6 cm (0.1-11 cm). Pathological staging revealed that the majority of the patients had stage II disease (51.9%, n=164). Stage I disease constituted 26.6% (n=84) of the whole patient group. Invasive ductal carcinoma was the predominant histologic subtype (82.3%, n=260), however rare breast cancer histologies, such as medullary, metaplastic and apocrine carcinoma were also involved. Majority of the tumors were poorly differentiated (grade 3) according to Nottingham modification of Bloom-Richardson criteria. Baseline demographic characteristics and histopathological features of the tumors are summarized in Table 1.

Table 2. Sites of progression

Site of progression	n	%
Locoregional	16	5.1
Contralateral breast	6	1.9
Locoregional+distant	2	0.6
Distant metastases	51	16.1
Total	75	24.1

Survival Analysis

Patients with at least follow-up period of 12 months were analyzed and the median follow-up time was 52.2 months. The overall 5-year survival (OS) rate was 84.6% and disease-free survival rate (DFS) was 71.6%. During follow-up, 75 patients (24.1%) had relapse documented as locoregional recurrence or as distant metastases or both. Thirty-eight patients (12%) died because of breast cancer-related reasons during follow-up. The sites of initial progression are listed in Table 2. Median survival after initial recurrence was 20.6 months (SD: ±2.7 months, range: 15.3-25.9 moths) and median time elapsed from diagnosis to first occurence of distant metastases was 24.4 months (SD: ±1.8 months, range: 5.3-103.3 moths). Median time from distant metastases to death was estimated as 9.8 months (±1.6 months, range: 1.0-74 months).

The effect of clinical and histopathological parameters on disease-free survival and overall survival were also evaluated (Table 3). Univariate analysis revealed advanced pathological stage (stage 1 vs stage 2 and 3), higher tumor stage (T1&T2 vs T3&T4), tumor size >2 cm, presence of lymph node metastases, extensive nodal involvement (number of metastatic lymph node >10) and presence of locally advanced disease as indicators of worse overall and disease free survival. The presence of breast cancer-affected member in the family was associated with an improved OS (p=0.05) but not with DFS. First recurrence as distant metastases rather than locoregional relapse was also associated with poorer overall survival (p=0.003). When the analysis was restricted to patients who had only systemic recurrence during follow-up, presence of brain metastases was found to be a significant factor for worse overall survival when compared with other metastatic sites such as liver, lung or bone (Table 4).

To evaluate the prognostic impact of the type of adjuvant treatment received, we stratified the patients into matching subgroups according to presence of node (+) disease. Patients who received non-taxane based regimes (n=113) showed a tendency for improved DFS compared to the remaining (n=40) treated with taxane-based combinations (5 year DFS rate 65.5% vs 59.3%, p=0.06). Nevertheless; there was no OS difference noted between the two treatment groups.

In the multivariate analysis, after controlling for patient and tumor characteristics, higher tumor stage (T3&T4 vs T1&T2) and presence of lymph node metastases (node- negative vs node-positive) were independently associated with worse DFS (Hazard ratio (HR):3.03, 95% CI: 1.71-5.35, p<0.001 and HR: 1.77, 95% CI: 1.05-3.0, p=0.03, respectively). However higher tumor stage was the only independent factor affecting overall survival (HR: 2.81; 95% CI, 1.27-6.22, p=0.01) (Table 5).

Table 3. Kaplan Meier survival estimates for overall survival and disease-free survival

Factor	n event/ n total	5 yr OS† rate (%) (±SD)	p	n event/ n total	5 yr DFS¥ rate (%) (±SD)	p
Age						
<50	2/28	88 (7.5)	0.324	8/28	66.4 (9.8)	0.756
>50	36/288	84 (2.7)		67/288	72.0 (3.2)	
Family history						
(+)	1/34	97.4 (2.6)	0.050	6/34	79.4 (7.7)	0.195
(-)	37/282	82.9 (2.8)		69/282	70.6 (3.3)	
Menopause status						
premenopausal	14/154	89 (3.0)	0.336	42/154	69.1 (4.4)	0.309
postmenopausal	19/162	85.5 (3.4)		29/162	74.3 (4.4)	
Pathological stage						
Stage 1	4/84	95.5 (2.6)	0.017	12/84	80.4 (5.5)	0.021
Stage 2&3	34/232	80.7 (3.4)		63/232	68.4 (3.6)	
Histological grade						
Grade 1&2	8/76	81.7 (6.3)	0.256	18/76	68.4 (6.6)	0.515
Grade 3	27/200	82.9 (3.3)		48/200	70.9 (3.9)	
Tumor stage						
T1&T2	27/280	88.5 (2.4)	0.001	52/280	76.3 (3.1)	<0.001
T3&T4	9/36	61.1 (10.4)		20/36	39.4 (9.5)	
Nodal positivity						
node (-)	14/163	88.8 (3.0)	0.07	27/163	79.4 (3.8)	0.006
node (+)	23/153	81 (4.0)		45/153	64.4 (4.7)	
Extensive nodal involvement						
positive node≤ 10	29/293	87.2 (2.5)	<0.001	60/293	74.9 (3.0)	<0.001
positive node>10	8/23	58.7 (11.6)		12/23	41 (12.7)	
Tumor size						
≤2 cm	9/128	93.7 (2.5)	0.038	20/128	77.3 (4.8)	0.01
>2 cm	27/188	81.4 (3.4)		52/188	68.4 (4.0)	
Locally advanced disease						
(-)	16/177	88.4 (3.0)	0.063	29/177	78.7	0.001
(+)	22/139	79.7 (4.2)		46/139	63.1	
Site of progression						
Locoregional	3/22	88.4 (3.0)	0.003	22/22	9.1 (1.1)	0.572
Distant metastases	32/55	79.7 (4.2)		55/55	5.7 (3.2)	
Taxane regimens*						
(+)	6/40	72.1 (10.2)	0.157	13/40	59.3 (9.9)	0.068
(-)	16/113	83.4 (4.4)		31/113	65.5 (5.4)	
Type of operation						
Mastectomy	26/178	82.0 (3.5)	0.181	52/178	67.8 (4.1)	0.031
Breast conserving	12/138	88.6 (3.3)		23/138	77.1 (4.4)	

Among node (+) patients.
†OS: Overall survival
¥DFS: Disease-free survival

Discussion and Conclusions

Triple negative breast cancer (TNBC) is a recently identified subtype of breast cancer characterized by aggressive clinical behaviour and predilection for visceral metastasis. Lack of effective systemic therapy options following recurrence is another major factor contributing to the poor survival rate in this patient subset. Nevertheless; reports regarding survival differences in outcome among TNBC with respect to patient and tumor characteristics have revealed conflicting results (8, 9). The goal of this study was to examine outcome of non-metastatic TNBC

Table 4. Kaplan Meier overall survival estimates for patients with disease progression

Site of progression	n event/n total	median OS¥ (mo)	SD(±)	95% CI*	p
Brain					
(-)	32/69	61.0	9.7	(41.8-80.0)	0.041
(+)	5/7	32.0	10.4	(11.6-52.3)	
Liver					
(-)	29/63	61.0	9.5	(42.3-74.6)	0.400
(+)	8/13	47.0	15.2	(17.0-76.9)	
Lung					
(-)	24/52	59.0	8.4	(42.5-75.4)	0.332
(+)	13/24	48.0	10.9	(26.4-69.5)	
Bone					
(-)	29/58	52.0	10.1	(32.0-71.9)	0.647
(+)	8/18	59.0	11.4	(36.5-81.4)	

OS¥: Overall survival
CI*: Confidence Interval

Table 5. Independent prognostic variables on DFS and OS: Cox regression analysis results

	Overall survival			Disease-free survival		
Variable	HR*	95% CI†	p	HR	95% CI	p
Family history of breast cancer (+) vs (-)	0.23	0.03-1.69	0.15	0.75	0.29-1.90	0.54
Histological grade (Grade 1&2 vs 3)	1.68	0.73-3.88	0.21	1.15	0.65-2.01	0.61
Age >50 vs <50 yrs	1.98	1.47-8.34	0.35	0.88	0.39-1.96	0.76
Lymph node (+) vs (-)	1.73	0.85-3.51	0.13	1.77	1.05-3.0	0.03
T stage T3+T4 vs T1+T2	2.81	1.27-6.22	0.01	3.03	1.71-5.35	<0.001
Type of operation (BCS¥ vs mastectomy)	0.87	0.35-1.94	0.74	0.81	0.44-1.49	0.51

*HR: Hazard ratio
†CI: Confidence interval
¥BCS: Breast conserving surgery

patients from different centers in Turkey and investigate the influence of clinical and histopathological variables on survival.

According to our analysis the 5-year overall and disease free survival rates were 84.6% and 71.6%, respectively. When compared with African-American counterparts the survival rates for our TNBC patients seems to be higher than expected (10). There are conflicting reports about the effect of race on survival of TNBC patients. Data supporting the role of ethnic influence on survival comes from studies that have documented a higher prevalance and higher mortality of TNBC among African American women compared with white women. (11). It has been found that breast cancer among black women usually present with higher grade and hormone-receptor negative phenotype (12). In addition, African-American women with late stage TNBC had significantly worse 5-year survival rates compared with non-Hispanic Caucasian patients (14% for African-American and 36% for non-Hispanic Caucasian women) (8). However a single center study which included African-American and Caucasian TNBC patients, reported that race did not effect the clinical presentation and outcome of disease where patients received similar therapy and follow-up (13). Besides, the evaluation of approximately 15,000 breast cancer patients presented to National Cancer Network centers revealed that triple negative subtype was associated with worse breast cancer-specific survival however inclusion of race into the cox regression model did not alter survival estimates. This finding suggests that the worse overall survival for TNBC patients may not be mediated by the effect of race, at least for African-American patients (14).

There has been limited data on this disease entity among Asian populations. A retrospective analysis by Kurebayashi et al. (15) has revealed 86.2% five-year survival rate in a Japanese cohort of breast cancer patients (n=793) which TNBC constituted 7% of the whole patient population. In addition data from a single institution series including some of the patients that constitutes a fraction of the patient group in this study; have reported a 5-year survival rate of 82.4% which was comparable to other hormone receptor negative disease when adjusted for known clinical factors such as age, stage, grade and nodal status (16). A recently published article from a single center in Turkey which included early triple-negative breast cancer patients also revealed a 81% five-year overall survival rate which was in concordance with our results (17). The major weakness of our study is the inability to compare the survival rates and clinicopathologic characteristics with other breast cancer subtypes. Nevertheless, in another study by Turkey which compared TNBC and non-TNBC patients have pointed

at similar DFS rates for both patient groups (18). Median overall survival rates could not be obtained but the 5-year DFS rates for TNBC and HER-2 positive patients were reported to be 67% and 66%, respectively which were slightly lower than our results. Moreover another retrospective series from Turkey has also stated that these tumors displayed similar clinicopathological characteristics and overall survival rates were comparable with non-TNBC variants (19).

These reported discrepancies in outcome within different triple-negative patient populations may be related to many factors including genetic polymorphisms, epigenetic differences or distinct tumor-host interactions leading to distinctive clinical behaviour. In addition pharmacogenomic differences may also be a confounding factor for the outcome accounting for variances in efficacy of systemic treatment (20,21). In concordance with these clinical observations, data from molecular array-based analysis support the heterogeneous nature of TNBC. An analysis from Rody et al.(22) has revealed a favorable subgroup within their TNBC cohort who display a high B-cell and low IL-8 metagene expression.

In our analysis, tumor stage was an independent prognostic factor for both OS and DFS. Additionally presence of lymph node metastasis was associated with worse disease-free survival. Similarly other studies from different populations underscore the influence of tumor size on survival for TNBC patients (23,24). A recent Asian study have demonstrated that tumor size and axillary lymph node status were the main prognostic indicators for 7-year DFS and OS in multivariate Cox's regression analysis (25). The effect of pathological stage and lymph node status on survival for Turkish TNBC patients have also been established in the previous study (18).

In conclusion, our study gives an idea about the outcome of early TNBC patients and underlines the major prognostic factors that may have influence on survival. Relatively higher survival estimates when compared with African-American counterparts, suggest that there may be a subset of TNBC patients with a more favorable outcome. Whether this difference is due to racial and ethnic factors is still a subject of debate. Our findings support the fact that TNBC is a heterogeneous disease and highlights the requirement for identification of molecular sub-classifications that may lead to the identification of new pathways of tumor progression and new targets.

Ethics Committee Approval: The study is approved individually by each local ethical committees of the centers involved.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.E.; Design - Y.E., L.K., G.A.; Supervision - Y.E., G.B., D.D., S.D., F.I., H.O.; Data Collection and/or Processing - Y.E., L.K., G.A., G.B., M.D., D.D., S.D., F.I., H.O., P.S., A.H.; Interpretation - Y.E., L.K.; Literature Review - Y.E., L.K., P.S.; Writing - Y.E., L.K.; Critical Review - G.A., G.B., D.D., F.I, H.O., P.S.; Other - S.D., A.H., M.D.

Acknowledgements: The authors thank to Dr Rian Disci for reviewing the statistical analysis of the report.

Financial Disclosure: None.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, katılan her merkezin lokal etik kurulu tarafınca onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.E.; Tasarım - Y.E., L.K., G.A.; Denetleme - Y.E., G.B., D.D., S.D., F.I., H.O.; Veri toplanması ve/veya işlenmesi - Y.E., L.K.,G.A., G.B., M.D., D.D., S.D., F.I., H.O., P.S., A.H.; Analiz ve/veya Yorum - Y.E., L.K.; Literatür taraması - Y.E., L.K., P.S.; Yazıyı yazan - Y.E., L.K.; Eleştirel İnceleme - G.A, G.B., D.D., F.I., H.O., P.S.; Diğer - S.D., A.H., M.D.

Teşekkür: Yazarlar Dr. Rian Dişçi'ye istatistiksel analiz raporunda sağlamış olduğu katkılarından dolayı teşekkür ederler.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

References

1. Viale G, Rotmensz N, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Montagna E, Luini A, Veronesi P, Intra M, Torrisi R, Cardillo A, Campagnoli E, Goldhirsch A, Colleoni M. Invasive ductal carcioma of the breast with the 'triple-negative' phenotype: prognostic implications of EGFR immunoreactivity. Breast Cancer Res Treat 2009; 116:317-328. (PMID: 18839307) [CrossRef]
2. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai L. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:1275-1281. (PMID: 18250347) [CrossRef]
3. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, Perou CM. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod. Pathol 2006; 19:264-271. (PMID: 16341146) [CrossRef]
4. Dabbs DJ, Chivukula M, Carter G, Bhargava R. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile. Mod Pathol 2006; 19:1506-1511. (PMID: 16941011)
5. Liu H, Fan Q, Zhang Z, Yu H, Meng F. Basal-HER2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers. Hum Pathol 2008; 39:167-174. (PMID: 18045647) [CrossRef]
6. Lund M, Eley JW, O'Regan RM, Gabram SS, Saavedra HI, Liff JM, Brawley OW et al. Molecular differences between triple-negative tumors of African-American women with white women (abstract) San Antonio Breast Cancer Symp 2008; a2087.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancers. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19:403-410. (PMID: 1757079) [CrossRef]
8. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative and HER-2 negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. Cancer 2007; 109:1721-1728. (PMID: 17387718) [CrossRef]
9. Dawood S, Broglio K, Kau SW, Green MC, Giordano SH, Meric-Bernstam F et al. Triple receptor-negative breast cancer- the effect of race on response to primary systemic treatment and survival outcomes. J Clin Oncol 2009; 27:220-226. (PMID: 19047281) [CrossRef]
10. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA 2006; 295:2492-2502. (PMID: 16757721) [CrossRef]
11. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, Dolan NC, Paskett ED, McTiernan A, Hubbell FA, Adams-Campbell LL, Prentice R. Ethnicity and breast cancer: Factors influencing differences in incidence and outcome. J Natl Cancer Inst 2005; 97:439-448. (PMID: 15770008) [CrossRef]

12. Ihemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Adams-Campbell L, Frederick WA. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and ppostmenopausal African-American women: Age-specific prevelance and survival. J Surg Res 2007; 143:109-118. (PMID: 17950079) [CrossRef]
13. Pacheco JM, Gao F, Bumb C, Ellis MJ, Ma CX. Racial differences in outcomes of triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 138:281-289. (PMID: 23400579) [CrossRef]
14. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Blayney DW, Niland JC, Winer EP, Weeks JC. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. Cancer 2012; 118:5463-5472. (PMID: 22544643) [CrossRef]
15. Kurebayashi J, Moriya T, Ishida T, Hirakawa H, Kurosumi M, Akiyama F, Kinoshita T, Takei H, Takahashi K, Ikeda M, Nakashima K. The prevalance of intrinsic subtypes and prognosis in breast cancer patients of different races. Breast 2007; 16:72-77. (PMID: 17714947) [CrossRef]
16. Derin D, Eralp Y, Ozluk Y, Yavuz E, Guney N, Saip P, Igci A, Ozmen V, Kücücük S, Aslay I, Aydiner A, Topuz E. Lower level of MAPK expression is associated with anthracycline resistance and decreased survival in patients with hormone receptor negative breast cancer. Cancer Invest 2008; 26:671-679. (PMID: 18608215) [CrossRef]
17. Varol U, Cakar B, Yildiz I, Dalgic C, Ozisik H, Ozisik M, et al. Survival analysis of Triple negative and Her-2 positive breast cancer patients: single center report. J Breast Health 2014; 10: 42-46. [CrossRef]
18. Bulut N, Aksoy S, Dizdar O, Dede D, Arslan C, Dogan E, Gullu I, Ozisik Y, Altundag K. Demographic and clinico-pathological characteristics in patients with triple-negative and non-triple-negative breast cancer. Med Oncol 2011; 28:75-79. (PMID: 20963641) [CrossRef]
19. Mersin H, Yildirim E, Berberoglu U, Gülben K. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. Breast 2008; 7:341-346. (PMID: 18450442) [CrossRef]
20. Martin DN, Boersma BJ, Yi M, Reimers M, Howe TM, Yfantis HG et al. Differences in the tumor microenvironment between African-American and European-American breast cancer patients. PLoS One 2009; 4:e4531. (PMID: 19225562) [CrossRef]
21. Phan VH, Moore MM, McLachlan AJ, Piquette-Miller M, Xu H, Clarke SJ. Ethnic differences in drug metabolism and toxicity from chemotherapy. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5:243-257. (PMID: 19331590) [CrossRef]
22. Rody A, Karn T, Liedtke C, Pusztai L, Ruckhaeberle E, Hanker L, Gaetje R, Solbach C, Ahr A, Metzler D, Schmidt M, Müller V, Holtrich U, Kaufmann M. A clinically relevant gene signature in triple negative and basal-like breast cancer. Breast Cancer Res 2011; 13:R97. (PMID: 21978456) [CrossRef]
23. Lin C, Chien SY, Kuo SJ, Chen LS, Chen ST, Lai HW, Chang TW, Chen DR. A 10year followup of triple negative breast cancer patients in Taiwan. Jpn J Clin Oncol 2012; 42:161167. (PMID: 22287721) [CrossRef]
24. Nishimura R and Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? Breast Cancer 2008; 15:303308. (PMID: 18369692) [CrossRef]
25. Yuan N, Meng M, Liu C, Feng L, Hou L, Ning Q, Xin G, Pei L, Gu S, Li X, Zhao X. Clinical characteristics and prognostic analysis of triplenegative breast cancer patients. Mol Clin Oncol 2014; 2:245-251. (PMID: 24649341)

Original Article */ Özgün Araştırma*

J Breast Health 2014; 10: 216-21
DOI: 10.5152/tjbh.2014.2012

Assessment of the Quality of Life in Turkish Breast Cancer Patients

Türk Meme Kanseri Hastalarının Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

İbrahim Yıldız, Umut Varol, Ahmet Alacacıoğlu
Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Breast cancer significantly influences the quality of life (QoL) in women. The aim of this study was to assess the QoL in breast cancer patients and to determine the factors that have an effect on the QoL.

Materials and Methods: We used sociodemographic data questionnaire, European Cancer Research and Treatment Organization QLQ-C30 questionnaire and linear regression analysis to determine the factors that affect the QLQ-C30 global health score, functional score, and symptom score.

Results: This study included 113 patients with a median age of 50.61 years (range: 17-80 years). Half of the patients used complementary and alternative treatments, 45.5% used painkillers, and 19.4% used antidepressants. The most important factors related to the global health score were the place of birth, use of painkillers, and employment status. The most important factors related to the functional status were the disease stage at the time of diagnosis and the information status about the disease. The most important factors related to symptom status were age, the disease stage at the time of diagnosis, the information status about the disease, and psychiatric referral.

Conclusion: The findings indicated the consistency and strength of the relationship between clinical and sociodemographic factors and the QoL in breast cancer patients. Psychological support, when necessary, and the use of painkillers and antidepressants may improve the QoL in breast cancer patients.

Key words: Breast cancer, quality of life, questionnaire

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda yaşam kalitesini belirgin şekilde etkilemektedir. Çalışmamızın amacı meme kanserli hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek ve yaşam kalitesini etkileyen faktörleri incelemektir.

Yöntem ve Gereçler: Hastalara sosyodemografik veri anketini ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonunun yaşam kalitesi anketini (QLQ-C30) uyguladık. Takiben linear regresyon analizi ile QLQ-C30 genel sağlık skorunu, fonksiyonel skoru ve semptom skorunu etkileyen faktörleri analiz ettik.

Bulgular: Ankete katılan toplam 113 hastanın yaş ortalaması 50,61 yıldı. Sonuçta, hastaların %50'sinin tamamlayıcı ve alternatif tedaviler kullandığı, %45,5'nin ağrıkesici ve %19,4'nün de antidepresan kullandığı saptandı. Genel sağlık skorunu etkileyen en önemli faktörlerin doğum yeri, ağrıkesici kullanımı ve iş durumu olduğu görüldü. Fonksiyonel durumla ilişkili en önemli faktörlerin tanı anındaki hastalığın evresi ve hastalığı hakkında bilgi sahibi olunması olduğu saptandı. Semptom durumunu etkileyen en önemli faktörlerin ise yaş, tanı anındaki hastalığın evresi, hastalığı hakkında bilgi sahibi olunması ve psikiyatri danışmanlığı olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda klinik ve sosyodemografik özelliklerin meme kanserli hastaların yaşam kalitesiyle nasıl sıkı bir etkileşim içinde olduğu izlendi. İhtiyaç halinde psikolojik desteğin kullanılması ve ağrıkesici veya antidepresan kullanımının bu hasta grubunda yaşam kalitesini arttırabileceği saptandı.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, yaşam kalitesi, anket

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women. It is reported that there are over 1.1 million newly diagnosed women with breast cancer worldwide each year, and 410,000 women die from the disease annually (1). However, improvements in the early detection and treatment of breast cancer have led to longer survival among these patients. Additionally, breast cancer affects women's self-image, and therefore, studies focusing on the quality of life is vital in women who have their breasts surgically removed. Currently, the assessment and improvement of quality of life (QoL) is an important research topic (2).

The QoL is a subjective concept, and its definition and subconcepts may show variations. The QoL has been defined as the subjective evaluation of life, or appraisal and satisfaction of the patient with their current level of functioning as compared to what they perceive to be possible or ideal (3). The QoL is a multidimensional structure encompassing perceptions of the positive and negative aspects of physical, emotional, social, and cognitive functioning as well as the negative aspects of somatic discomfort and other symptoms produced by a disease or its treatment (3).

In the present study, we used both sociodemographic data questionnaire and European Cancer Research and Treatment Organization (EORTC) questionnaire in order to assess the QoL in Turkish breast cancer patients. Then, we aimed to determine the factors that affect the quality of life in breast cancer patients.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi:
Umut Varol, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye
Phone / Tel.: +90 505 397 39 77 e-mail / e-posta: varolumut@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 31.12.2013
Accepted / Kabul Tarihi: 06.06.2014

Materials and Methods

Breast cancer patients aged ≥18 years who received a diagnosis ≥3 months earlier were included in the study. The majority of patients was followed-up and treated at our clinic and inpatient wards, and a lower proportion were followed-up and treated at the Radiation Oncology outpatient clinic. After obtaining informed consent, the patients were asked to complete a sociodemographic data questionnaire, which could be completed in approximately 10 min, and the EORTC Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30). Some of the interviews were performed one-on-one, and some were performed via the questionnaire, however, for the part that included questions about the QoL, all patients were asked to respond to the questions themselves. The patients were informed that they could drop out of the study whenever they wished to and could refuse to answer questions when they did not want to answer. Preterminal patients and those with a disease severity that would interfere with the interview were excluded from the study.

The sociodemographic data questionnaire collected the following data: age, gender, level of education, occupation, birthplace, place of residence, marital status, health insurance status, employment status, way of access to the hospital, medical characteristics (date of diagnosis, disease stage at the time of diagnosis, disease stage at the time of the study, concomitant diseases, current and previous treatments, and presence of malignancy within first-degree relatives), information on their disease, use of complementary and alternative treatments after the diagnosis of cancer and during the previous 3 months, beliefs and expectations about complementary and alternative treatments, reasons for using complementary and alternative treatments, whether her physician had knowledge on paramedical treatments, whether complementary and alternative treatments were used in combination with conventional cancer treatment (chemotherapy, radiotherapy) and other medical treatments, and the use of opiates and painkillers. In addition, the EORTC QLQ-C30, which consists of 30 questions regarding social, emotional, and physical functioning symptoms, and the QoL that was designed to provide a global evaluation, was administered. This questionnaire was prepared in accordance with EORTC guidelines.

The QLQ-C30 was used to assess the QoL. This questionnaire is a valid and reliable questionnaire for the evaluation of QoL in Turkey (4). The QLQ-C30 is a 30-item self-reported, multidimensional, cancer-specific questionnaire designed to assess the QoL in cancer patients. The QLQ-C30 was proven useful in many clinical trials, as it assesses the primary factors that influence the health-related QoL (HRQoL) in patients with cancer (5, 6). The QLQ-C30 includes 5 functional domains (physical, role, emotional, cognitive, and social), 1 global QoL domain, 3 symptom domains (fatigue, nausea/vomiting, and pain), and 6 single items. The scores are transformed into 0-100-point scales. In terms of the 5 functional domains and the global QoL domain, high scores indicate a high level of functioning and global QoL. On the other hand, in terms of the symptom domains and single items, high scores indicate a greater severity of symptoms or problems (7-9).

Statistical Analyses

Statistical analysis was performed using SPSS 20.0 for Windows, (IBM SPSS Statistics, New York, USA). Definitive statistical values were given as mean values, standard deviations, and median, minimum, and maximum values for numeric variables and as number and percentage for categorical variables. Differences between categorical variables were determined using Pearson's chi-square and Fisher's exact tests. Differences between groups of numeric variables were determined using the Mann-Whitney U test in the presence of 2 groups and the Kruskal-Wallis test in the presence of ≥2 groups when the distribution was not normal. When a difference was observed between >2 groups, the differences between the groups were interpreted using the Bonferroni correction. Relationships between numeric variables were determined using Spearman's correlation. Parameters thought to affect the QLQ-C30 global health score, functional score, and symptom score were examined using linear regression analysis. P values <0.05 were considered significant.

Table 1. Sociodemographic characteristics of patients with breast cancer

	Number of patients	Percentage (%)
Age (years)		
18-59	96	85.0
60-89	17	15.0
Birth Place		
Black Sea Region	22	20.2
Marmara Region	42	38.5
Aegean Region	5	4.6
Eastern Anatolia Region	13	11.9
Central Anatolia Region	15	13.8
Southeastern Anatolia Region	4	3.7
Abroad	8	7.3
Level of Education		
Illiterate	2	1.8
1-9 years	50	44.2
10-12 years	34	30.1
>13 years	27	23.9
Marital status		
Married	79	69.9
Single	16	14.2
Widowed	18	15.9
Active employment		
Yes	20	19.2
No	84	80.8
Do you receive CAM?		
Yes	56	49.6
No	57	50.4
Do you talk with physician about CAM?		
Never	9	13.8
Sometimes	18	27.7
Generally	38	58.5

CAM: complementary/alternative medicine

Results

The study population included 113 patients with a median age of 50.61 years (range: 17-80 years). Most patients (85%) were aged 18-59 years, and 44.2% had 1-9 years of education. 69.9% of the patients were married, and 80.8% of the patients were not actively working (i.e., housewives, unemployed or retired) (Table 1). Half of the pa-

Table 2. Clinical characteristics of patients with breast cancer

	Number of patients	Percentage (%)
Stage at the time of diagnosis		
1-2	43	43.4
3	32	32.3
4	24	24.2
Do you have knowledge about your disease?		
Yes	109	96.5
No	4	3.5
Did you ever receive chemotherapy?		
In the past	29	26.9
In the previous 3 months	65	60.2
No	14	13.0
Did you ever receive radiotherapy?		
In the past	48	47.5
In the last 3 months	12	11.9
No	41	40.6
Psychiatric referral		
Yes	26	25.2
No	77	74.8
Use of antidepressants		
Yes	20	19.4
No	83	80.6
Use of painkillers		
Yes	46	45.5
No	55	54.5

tients had 1-9 years of education and their birthplace was mostly from Black Sea (22%) and Marmara regions (42%). 49.5% of the patients used complementary/alternative medicine (CAM), including plants, religious practices, and vitamin/antioxidants. Among the patients using CAM, 58.5% reported that they mentioned CAM to their physicians, and 27.7% reported that they sometimes talked to their physicians about CAM, whereas 13.8% reported that they did not (Table 1).

When the patients were asked the question, "Do you have information about your disease?" 96.5% of them responded positively. Overall, 43.3% of the patients had stage 1-2 disease at the time of the diagnosis, 32.3% had stage 3, and 24.3% had stage 4 disease. Most of the patients (87.1%) received chemotherapy and 59.4% received radiotherapy. Only few patients were referred to psychiatric consultation (25.2%). As a supportive therapy, 45.5% of patients used painkillers and 19.4% used antidepressants (Table 2).

Based on the univariate analysis, the QLQ-C30 general wellness score was low in patients who did not have information about their diseases, those who received radiotherapy in the previous 3 months, those who were referred to a psychiatrist, those who used painkillers, and those who did not work. The symptom state was worse in patients who did not have information on their disease, received radiotherapy in the previous 3 months, were referred to a psychiatrist, used painkillers and in patients with advanced-stage cancer. There was no relationship between general wellness, functional and symptom states and age or the period after diagnosis (Table 3 and Table 4).

Comparison of the groups in terms of diagnostic and therapeutic features based on a linear regression model obtained from variables with a P value <0.1, showed that the most important factors that determined the general health score were birthplace (P=0.016), use of painkillers (P=0.003), and employment status P=0.031 (Table 5). The most important factors that determined the functional state were the disease stage at the time of diagnosis (P<0.001) and information on their disease (P<0.001) (Table 5). The most important factors that determined the symptom status were age (P=0.009), the stage at the time of diagnosis (P<0.001), information on their disease (P=0.016), and psychiatric referral (P=0.093) (Table 5).

Discussion and Conclusions

Generally, the HRQoL encompasses patients' subjective perceptions of the positive and negative aspects of symptoms, including physical, emotional, social, and cognitive functioning, the symptoms of disease and the side effects of treatment. The HRQoL is now considered an important outcome in cancer clinical trials. It has been shown that assessing the QoL in cancer patients could contribute to improving treatment and could even be as prognostic as medical factors (10, 11). Above all, studies regarding QoL can aid in the development of more-efficient cancer treatment.

In the present study, the univariate analysis showed that the QLQ-C30 general wellness score in patients who did not have information on their disease, those who received radiotherapy in the previous 3 months, those who were referred to psychiatric treatment, those who used painkillers, and those who were not working was low. The functional score was low in patients with stage 4 disease, those who received radiotherapy in the previous 3 months, those being referred to psychiatric treatment, and those who used antidepressants and painkillers. The symptom state was worse in patients who did not have information on their disease, received radiotherapy in the previous 3 months, were referred for psychiatric treatment, and used painkillers. The linear regression model was used for the factors included in the QLQ-C30 global health score in order to determine the factors that affected QLQ-C30 global health score. It was noted that birthplace, use of painkillers, and employment status were the most important factors that determined QLQ-C30 global health score, while the disease stage at the time of diagnosis and information on their disease status were the most important factors that determined functional status. The disease stage at the time of diagnosis, status of information on their disease, and psychiatric referral were the most important factors that determined symptom status.

Breast cancer has received the greatest attention among studies related to QoL in cancer patients for several reasons. First, the number of women with breast cancer is increasing (1, 12). Second, early detection and treatment of breast cancer have improved, and survivors now live longer; therefore, studying the QoL in this context is important (13, 14). Besides, breast cancer affects women's self-image, and maintenance of QoL is vital in those who have their breasts removed (15). In addition, women play an important role as partners, wives, and mothers (16, 17). Therefore, when a woman develops breast cancer, her family members can also experience the consequences of that illness (18). In fact, breast cancer is a family disease. Other reasons could

Table 3. Comparison of the QLQ-C30 global health, functional, and symptom scores of patients with breast cancer, according to sociodemographic data

	Global health score (mean±SD)	P	Functional score (mean±SD)	P	Symptom score (mean±SD)	P
Age (years)		0.141		0.268		0.092
18-34	66.7±0.0		68.9±28.3		47.4±56.2	
35-59	63.5±23.5		73.8±15.0		25.3±15.1	
60-89	52.4±19.2		59.7±27.2		38.5±21.6	
Place of birth		0.092		0.207		0.330
Black Sea Region	46.3±26.8		61.8±21.7		35.5±23.5	
Marmara Region	63.6±24.7		71.5±20.4		28.8±20.0	
Aegean Region	62.5±4.8		72.2±6.4		30.8±5.9	
Eastern Anatolia Region	67.4±23.4		71.9±20.6		20.9±13.7	
Central Anatolia Region	70.2±16.9		79.4±9.1		22.3±11.8	
Southeastern Anatolia Region	69.4±4.8		82.2±3.8		33.3±8.9	
Abroad	66.7±11.8		73.8±10.4		21.6±11.6	
Level of education		0.432		0.297		0.205
Illiterate	66.7±0.0		86.7±0.0		10.3±0.0	
1-9 years	60.3±26.2		69.8±23.9		32.7±22.1	
10-12 years	58.3±21.0		72.1±14.3		24.9±12.1	
≥13 years	69.2±19.2		71.8±12.5		23.5±13.4	
Marital status		0.868		0.872		0.552
Married	62.0±24.1		70.5±19.9		29.3±19.9	
Single	59.0±20.0		72.0±14.2		24.1±6.3	
Widow	64.7±19.9		75.9±9.5		21.9±11.0	
History of tumors in family members		0.491		0.511		0.071
Yes	61.1±20.0		70.9±17.7		31.7±17.1	
No	63.2±23.0		70.6±20.0		24.6±18.3	
Disease knowledge		0.027		0.012		0.026
Yes	62.8±22.8		72.5±17.4		26.9±17.7	
No	36.1±4.8		41.5±14.1		47.9±5.9	
Use of CAM		0.318		0.292		0.438
Yes	64.6±23.7		69.8±19.2		29.2±18.4	
No	59.2±22.0		73.4±17.0		25.8±17.1	
Employment status		0.035		0.339		0.510
Yes	71.7±19.9		72.3±9.8		27.9±12.5	
No	58.8±23.8		71.1±20.5		27.6±17.9	

CAM: complementary/alternative medicine

also be considered, but overall, it is crucial to acknowledge that along with improvements in treatment, the study of QoL in patients with all types of cancer, regardless of gender, is highly relevant.

In a large-scale review that assessed the studies on breast cancer in terms of QoL, almost all studies indicated that breast cancer patients receiving chemotherapy might experience several side effects and symptoms that negatively affect QoL. Anxiety and depression were common among breast cancer patients, even years after diagnosis and treatment. Psychological factors also predicted subsequent QoL and overall survival in breast cancer patients (19). Another study evaluated whether breast cancer patients express similar levels of needs for equivalent severity of symptoms, functioning difficulties, or degrees of satisfaction with care aspects, by EORTC QLQ-C30 and other questionnaires that measure the level of satisfaction with care. HRQoL or other scores revealed significant variability in psychological (41%), physical/daily living needs (45%), information/health system (40%), and care/support needs (22%) (20). Similar to our results, psychological and physical status may differ substantially among breast cancer patients and appropriate intervention strategies may improve their QoL.

In conclusion, the present study revealed the close relationship between clinical and sociodemographic factors and the QoL in patients with

Table 4. Comparison of the QLQ-C30 global health, functional, and symptom scores of patients with breast cancer, according to medical variables

	Global health score (mean±SD)	P	Functional score (mean±SD)	P	Symptom score (mean±SD)	P
Stage at initial diagnosis		0.406		0.001		<0.001
1-2	63.7±18.7		73.0±15.4		22.8±13.9	
3	61.4±28.5		78.8±11.8		25.2±14.3	
4	55.6±24.9		57.7±23.0		42.1±17.8	
Chemotherapy		0.431		0.949		0.204
Past	58.0±26.7		73.5±14.3		25.8±14.8	
Recent/current use	61.3±20.4		69.8±20.9		30.2±19.7	
Never used	71.2±24.9		75.3±10.6		19.1±12.2	
Radiotherapy		0.036		<0.001		0.001
Past	62.1±20.2		73.7±13.1		27.9±14.0	
Recent/current use	44.7±24.2		45.9±24.3		48.1±19.8	
Never used	64.3±24.3		76.5±15.7		22.3±16.2	
Referral to psychiatry		0.038		0.019		0.005
Yes	54.0±20.4		64.5±21.3		35.5±15.5	
No	63.4±23.4		74.3±16.6		24.7±16.6	
Use of antidepressants		0.164		0.049		0.454
Yes	55.3±24.7		62.2±24.0		31.4±17.5	
No	62.3±21.9		73.8±15.8		27.8±18.2	
Use of painkillers		0.007		0.005		0.003
Yes	53.4±22.2		65.8±21.1		33.4±17.6	
No	67.8±22.1		76.3±15.2		22.4±13.4	

Table 5. Linear regression model of the QLQ-C30 findings

		Global health of patients with breast cancer 95% CI			
	B	Lower limit	Upper limit	Beta	P
Constant number	57.093	42.080	72.106		<0.001
Birth place	2.927	0.572	5.281	0.258	0.016
Use of painkillers	14.410	4.944	23.875	0.307	0.003
Employment status	–14.383	-27.381	-1.386	-0.230	0.031
r^2=0.256					
		Functional scores of patients with breast cancer 95% CI			
	B	Lower limit	Upper limit	Beta	P
Constant number	83.142	76.122	90.162		<0.001
Stage at the time of diagnosis	-11.579	-17.054	-6.104	-0.473	<0.001
Awareness of the disease/thinking of being aware	-41.661	-62.371	-20.950	-0.450	<0.001
r^2=0.314					
		Symptom scores of patients with breast cancer 95% CI			
	B	Lower limit	Upper limit	Beta	P
Constant number	11.725	-0.804	24.254		0.066
Age group	12.504	3.291	21.718	0.296	0.009
Stage at the time of diagnosis	8.800	4.417	13.183	0.431	0.000
Awareness of the disease/thinking of being aware	21.599	4.172	39.027	0.277	0.016
Referral to psychiatry	-6.302	-13.689	1.085	-0.176	0.093
r^2=0.427					

breast cancer. Use of painkillers and antidepressants and psychological assistance when necessary, may improve the QoL in breast cancer patients. Understanding the impact of these factors that influence QoL, and the differences in QoL among breast cancer survivors can guide new interventions that target improvement in their overall well-being.

Ethics Committee Approval: N/A.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - İ.Y., U.V.; Design - İ.Y., U.V.; Supervision - A.A.; Funding - İ.Y.; Materials - U.V.; Data Collection and/or Processing - İ.Y., A.A.; Analysis and/or Interpretation - A.A., U.V.; Literature Review - U.V.; Writer - İ.Y., U.V.; Critical Review - A.A.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Etik Kurul Onayı: N/A.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.Y., U.V.; Tasarım - İ.Y., U.V.; Denetleme - A.A.; Kaynaklar - İ.Y.; Malzemeler - U.V.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - İ.Y., A.A.; Analiz ve/veya yorum - A.A., U.V.; Literatür taraması - U.V.; Yazıyı yazan - İ.Y., U.V.; Eleştirel İnceleme - A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Stewart BW, Paul Kleihues P. World Cancer Report Lyon, France, International Agency Research on Cancer 2003.
2. Billingham LJ, Abrams KR, Jones DR. Methods for the analysis of quality of life and survival data in health technology assessment. Health TechnolAsess 1999; 3:1-152. (PMID: 10627631)
3. Lehto US, Ojanen M, Kellokumpu-Lehtinen P. Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. Ann Oncol 2005; 16:805-816. (PMID: 15817599) [CrossRef]
4. Can G, Durna Z, Aydıner A. The validity and reliability of the Turkish version of the Quality of Life Index [QLI] (Cancer version). Eur JOncolNurs 2010; 14:316-321. (PMID: 20493766) [CrossRef]
5. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, vanPottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Brédart A, Söderholm AL, Arraras JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H and N35) in head and neck patients: EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer 2000; 36:1796-1807. (PMID: 10974628) [CrossRef]
6. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85:365-376. (PMID: 8433390) [CrossRef]
7. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd ed. Brussels: EORTC, 2001.
8. Toth G, Sakaguchi T, Mikami Y, Hirose H, Tsukuda M. A pilot study of the translation, cultural adaptation and validation of the EORTC head and neck cancer quality of life questionnaire module (QLQHandN35) for use in Japan. AurisNasus Larynx 2005; 32:175-183. (PMID: 15917176) [CrossRef]
9. Hopwood P, Haviland J, Mill J, Sumo G, M Bliss J. The impact of age and clinical factors on quality of life in early breast cancer: An analysis of 2208 women recruited to the UK START Trial (Standardization of Breast Radiotherapy Trial). Breast 2007; 16: 241-251. (PMID: 17236771) [CrossRef]
10. Goodwin PJ, Ennis M, Bordeleau LJ, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Hood N. Health-related quality of life and psychosocial status in breast cancerprognosis: analysis of multiple variables. J ClinOncol 2004; 22:4184-4192. (PMID: 15483029) [CrossRef]
11. Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. Measuring quality of life in oncology: is it worthwhile? Part I. Meaning, purposes, and controversies. Eur J Cancer Care1996; 5:159-167. (PMID: 9117050) [CrossRef]
12. Moro-Valdezate D, Peiró S, Buch-Villa E, Caballero-Gárate A, Morales-Monsalve MD, Martínez-Agulló A, Checa-Ayet F, Ortega-Serrano J. Evolution of Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients during the First Year of Follow-Up. J Breast Cancer 2013; 16:104-111. (PMID: 23593090) [CrossRef]
13. Wyatt G, Sikorskii A, Tamkus D, You M. Quality of life among advanced breast cancer patients with and without distant metastasis. Eur J Cancer Care (Engl) 2013; 22:272-280. (PMID: 23252474) [CrossRef]
14. Shen FR, Liu M, Zhang X, Feng YH, Zhou LS, Chen YG. Health-related quality of life among breast cancer patients and its influencing factor in a Chinese population. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13:3747-3750. (PMID: 23098465) [CrossRef]
15. Exner R, Krois W, Mittlböck M, Dubsky P, Jakesz R, Gnant M, Fitzal F. Objectively measured breast symmetry has no influence on quality of life in breast cancer patients. Eur J SurgOncol 2012; 38:130-136. (PMID: 22152943) [CrossRef]
16. Moro-Valdezate D, Peiró S, Buch-Villa E, Caballero-Gárate A, Morales-Monsalve MD, Martínez-Agulló A, Checa-Ayet F, Ortega-Serrano J. Factors associated with health-related quality of life in a cohort of Spanish breast cancer patients. Breast Cancer 2012; 21:442-452. (PMID: 22926507) [CrossRef]
17. Schleife H, Sachtleben C, FinckBarboza C, Singer S, Hinz A. Anxiety, depression, and quality of life in German ambulatory breast cancer patients. Breast Cancer 2014; 21:208-213. (PMID: 22661104) [CrossRef]
18. Yanez B, Thompson EH, Stanton AL. Quality of life among Latina breast cancer patients: a systematic review of the literature. J Cancer Surviv 2011; 5:191-207. (PMID: 21274649) [CrossRef]
19. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. J ExpClin Cancer Res2008, 27:32. (PMID: 18759983) [CrossRef]
20. Brédart A, Kop JL, Griesser AC, Fiszer C, Zaman K, Panes-Ruedin B, Jeanneret W, Delaloye JF, Zimmers S, Berthet V, Dolbeault S. Assessment of needs, health-related quality of life, and satisfaction with care in breast cancer patients to better target supportive care. Ann Oncol 2013; 24:2151-2158. (PMID: 23567145) [CrossRef]

Original Article / *Özgün Araştırma*

J Breast Health 2014; 10: 222-8
DOI: 10.5152/tjbh.2014.1919

Impact of Surgery Type on Quality of Life in Breast Cancer Patients

Meme Kanseri Nedeni ile Mastektomi Yapılmış Hastalarda Cerrahi Tedavinin Yaşam Kalitesi Üzerine Olan Etkileri

Mustafa Akça[2], Alper Ata[1], Erdinç Nayır[3], Süleyman Erdoğdu[3], Ali Arıcan[3]

[1]Mersin Devlet Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Mersin, Türkiye
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Breast cancer can lead to alterations in quality of life of the patients. The aim of this study is to evaluate the changes in quality of life of the female patients who had undergone surgical treatment for breast cancer.

Materials and Methods: A total of 250 female patients (breast-preserving surgery (BPS), n=27, 11%; modified radical mastectomy (MRM), n=194, 77%, and simple mastectomy (SM), n=29; 11%) aged between 28-55 years (47.4±6.4 yrs) were included in the study. Patient information, demographic characteristics, income, and treatment modalities applied were recorded. Validated Turkish versions of EORTC QLQ-C30, and EORTC–BR23 questionnaires were used for all patients.

Results: Breast-preserving surgery has a more favorable impact on general well-being, physical role, cognitive, psychological, and social functions, and symptom scale scores. When the identical parameters were taken into consideration, relatively favorable outcomes of BPS on the patients were observed relative to mastectomized patients. Besides, though not statistically significant, BPS has more patient-friendly effects on sexual function and sexual satisfaction in comparison with mastectomy. Patients with advanced stage disease and elder patients had more unfavorable health related quality of life (HRQoL) scores than younger patients, and those in their early stages of breast cancer.

Conclusion: Quality of life of BPS patients is less adversely affected relative to mastectomized patients. In the decision-making process, quality of life should be taken into consideration.

Key words: Breast cancer, mastectomy, quality of life, sexual activity, psychosocial factors

ÖZET

Amaç: Meme kanseri yaşam kalitesi değişikliklerine yol açabilir. Bu çalışmanın amacı meme kanseri nedeni ile cerrahi tedavi yapılmış kadın hastalarda cerrahi tedavi sonrası yaşam kalitesi değişikliklerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya 28-55 (47.4±6.4) yaş arası 250 kadın hasta (meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılan 27 hasta (%11), modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılan 194 hasta (%77) ve basit mastektomi (BM) yapılan 29 hasta (%12)) dahil edildi. Hastalara ait demografik, gelir düzeyleri ve tedavi bilgileri kaydedildi. Hastalara Türkçe EORTC QLQ-C30 ve -BR23 anketleri uygulandı.

Bulgular: Genel iyilik hali, fiziksel-rol-bilişsel-ruhsal-sosyal fonksiyonlar ve semptom ölçeklerinde MKC yapılanların mastektomi yapılanlara göre daha olumlu etkilendiği gözlendi. MKC yapılan hastaların aynı parametreler dikkate alındığında mastektomi yapılan hastalara göre daha olumlu etkilendikleri gözlendi. MKC istatistiksel olarak anlamlı olmasa da cinsel fonksiyon ve cinsel doyum parametreleri göz önüne alındığında mastektomiye göre göre daha olumlu etkilere sahipti. İleri evre hastalığı olanlar erken evre hastalara göre, genç yaş grubundaki hastalar ileri yaştakilere göre daha olumsuz yaşam kalitesi göstergelerine sahiplerdi.

Sonuç: Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda mastektomi yapılanlara göre yaşam kalitesi daha az olumsuz etkilenmektedir. Tedavi yöntemlerine karar verilirken hastanın yaşam kalitesi değişiklikleri dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, mastektomi, yaşam kalitesi, cinsel aktivite, psikososyal faktörler

Introduction

Breast cancer is the most frequently seen cancer among women, and breast cancer-related deaths rank third among all cancer deaths (1). Operations for breast cancer disfiguring body image or impairing functions of body parts, and especially surgical interventions aiming at facial, and mammary regions have profound psychological effects on women's body image, quality of life, and sexual life (2). Anxiety, depression, anger, guiltiness, fear, and social isolation are the mostly encountered post-mastectomy problems (2).

World Health Organization (WHO) defines quality of life as 'individuals' perception of their position in life within the whole context of the culture and value systems of the social environment in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns 3).

Many indicators should be considered in the measurement of quality of life. Among them, 'functional capacity' indicates the ability to perform daily living activities, and the level of physical activity. "Social function" reflects the ability of an individual to interact with other

This study was presented at the 4th Conference on Medical Oncology. 21-25 March 2012, Antalya, Turkey.
Bu çalışma 4. Tıbbi Onkoloji Kongresi'nde sunulmuştur. 21- 25 Mart 2012, Antalya, Türkiye.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi:
Alper Ata, Mersin Devlet Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Mersin, Türkiye
Phone / Tel.: +90 532 581 30 35 e-mail / e-posta: dralperata@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 20.10.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 13.07.2014

members of his/her family, friends, and other people, while "emotional function" reflects the level of anxiety induced by side effects developed as a result of treatments applied, and disease-related symptoms such as pain (4).

Cancer can be defined as a chronic disease that involves physical inadequacies, and psychological problems with periods of remissions, and exacerbations, and creates difficulties in maintaining short and long-term compliance (5). Quality of life is one of the important concepts not to be forgotten for cancer patients during their lives, and throughout their curative and/or palliative treatments.

In parallel with the advances in the treatment of breast cancer with their favorable effects on its incidence, and survival rates, detailed comprehension of the problems encountered by patients during their treatment, disease, and remissions portends critical importance.

Various questionnaire forms have been used in oncology to assess quality of life of cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 questionnaire forms contain 30 items which can be applied on every type of cancer. EORTC QLQ-BR23 questionnaire form has been designed especially for breast cancer patients, and contains 23 items. The participants mark one answer among four alternatives (1-not at all; 2-a little, 3- quite a bit 4- very much) (6-8).

The aim of this study is to investigate the changes in the quality of life, and social, psychological, and sexual life of the patients who had undergone breast surgery for breast cancer using EORTC QLQ-C30, and EORTC QLQ-BR23 questionnaire forms.

Materials and Methods

Breast cancer patients treated, and followed-up by the Mersin University department of medical oncology, the years 2000, and 2010 were investigated. The female patients who survived after modified radical or simple mastectomy or breast-preserving surgery, and volunteered to fill the consent forms were included in the study. The study participants were also literate, married or had a sexual partner without any concomitant medical, and/or psychological disorder that impair(s) mental and/or bodily functions of the patients. Patients who had not undergone primary breast cancer surgery, those with metastatic breast cancer or illiterate cases were not included in the study. Ethnic and geographic differences were not taken into consideration for all study participants. The patients' files were retrospectively analyzed, and patient-related data (information concerning age, address of correspondence, social, and demographic characteristics, income, and educational levels, menopausal state, grade, and stage of the tumor, adjuvant and/or neoadjuvant surgical, and medical treatments) were recorded.

The patients were categorized into 3 groups based on their ages as follows: Group 1; 28-35 years; Group 2: 36-45 years, and Group 3: 46-55 years (Table 1). The patients were interrogated during outpatient control visits. After obtaining their volunteer consent forms, the questionnaire forms were filled up.

In our investigation, Turkish version (v.3.0) of the mostly preferred EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23 questionnaire forms were used.

Mersin University Ethic Committee approved our study in 03.11.2010 by number: 71. Each patient signed detailed informed consent forms.

Table 1. Demographic characteristics of the patients

Age (yrs), (n, %)	
All groups (mean±SD; range)	47.4±6.4 (28-55 years)
Group 1 (28-35 years) (n, %)	19 (7.6%)
Group 2 (36-45 years) (n, %)	69 (27.6%)
Group 3 (46-55 years) (n, %)	162 (64.8%)
Marital status, (n, %)	
Married	237 (94.8%)
Single	4 (1.6%)
Divorced	9 (3.6%)
Educational level, (n, %)	
Primary school	171 (68.4%)
Lycée	66 (26.4%)
High school, university	13 (5.2%)
Occupation, (n, %)	
Unemployed	213 (85.2)
Employed	37 (14.8)
Income level (monthly wages), (n, %)	
A (<750 TL)	49 (19.6)
B (750-1500 TL)	151 (60.4)
C (>1500 TL)	50 (20.0)
Living Environment, (n, %)	
Urban	178 (%71.2)
Rural	72 (%28.8)

Statistical Analysis

One-way analysis of variance was used in comparisons between subgroups as for the variables as age groups, stage of the cancer, and type of the operation performed based on total subscale scores. For pair wise comparisons between groups demonstrating differences, Tukey HSD test was used. Cronbach's alpha coefficient was calculated to assess internal consistency of scale items. The test was deemed valid and reliable when a Cronbach coefficient of ≥0.70 was obtained. In all comparisons performed, type I error rate was determined as 0.05. In all comparisons, p values calculated below this level were considered significant. All analyses were realized using SPSS for Windows 11.5.1 statistical (SPSS Inc., USA) program.

Results

A total of 250 eligible female patients who were followed up by the Mersin University department of medical oncology, and volunteered to participate in the survey were included in the study. Mean age of the study participants was 47.4±6.4 (28-55 yrs) years. Demographic data were summarized in Table 1.

Our patients had difficulty in answering the questions inquiring their libido, and income level. Questions related to sexual life, sexual pleasure, and income level were not answered by 5.2 (n=7), and 2.8 (n=7) percent of the patients, respectively.

Patients who had undergone breast conserving surgery (BCS), and simple mastectomy (SM) had more favorable outcomes relative to modified radical mastectomy (MRM) patients as assessed by EORTC

Table 2. Comparison of types of surgery based on EORTC QLQ-C30 scale scores

EORTC QLQ-C30	MRM n: 194 Mean± SD	SM n: 29 Mean± SD	BPS n: 27 Mean± SD	P value
GLOBAL HEALTH STATE				
General Well-being	8.7±2.7	9.8±2.5	11.5±1.7	<0.001
FUNCTIONAL SCALES				
Physical functioning	8.9±3.0	9.4±2.9	8.0±1.5	0.2
Role functioning	3.7±1.5	3.6±1.6	3.2±1.0	0.3
Cognitive functioning	3.6±1.5	3.5±1.4	3.3±1.0	0.6
Emotional functioning	8.7±3.2	8.0±2.9	7.1±1.8	0.3
Social functioning	4.6±1.8	3.9±1.8	3.3±1.1	<0.01
SYMPTOM SCALES				
Dyspnea	1.5±0.7	1.6±0.6	1.3±0.5	0.3
Nausea-vomiting	2.9±1.3	2.8±1.5	2.7±0.9	0.7
Loss of appetite	1.6±0.8	1.7±0.7	1.4±0.5	0.2
Sleep disorders	2.2±1.0	2.3±0.9	1.8±0.6	0.2
Pain	3.8±1.5	3.6±1.2	3.5±0.9	0.4
Fatigue	6.5±2.3	6.2±2.2	5.2±1.0	0.02
Constipation	1.6±0.8	2.0±1.0	1.5±0.6	0.01
Diarrhea	1.3±0.6	1.2±0.4	1.25±0.4	0.6
Financial difficulties	2.5±1.0	2.3±1.0	2.2±0.9	0.3

BPS: Breast preserving surgery; EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer, quality of life questionnaire; MRM: Modified radical mastectomy; SM: Simple mastectomy, SD: Standard deviation

QLQ-C30 questionnaire scales of social functioning (p<0.01), fatigue (p=0.02), constipation (p<0.01), and global quality of life (p<0.001). As for other functional scales as physical (p=0.2), cognitive (p=0.6), emotional (p=0.3), and role (p=0.3) functioning, MRM resulted in worse outcomes without any statistically significant difference from other breast cancer treatment modalities. Regarding these parameters, any statistically significant difference was not detected between SM, and BCS groups (Table 2, and Table 3).

Evaluations based on EORTC QLQ-BR23 scale scores have revealed that when compared with MRM patients, body image (p<0.001), future perspectives (p<0.001), arm symptoms (p=0.05), and hair loss (p<0.006) scores were more favorable in BCS, and SM patients. Three surgical procedures did not differ as for subgroups of sexual life, sexual pleasure, adverse effects of the treatments used, and breast symptoms (p>0.05) (Table 4 and Table 5).

When responses to EORTC QLQ-C30 questions were evaluated, and categorized according to age groups, alterations in cognitive functioning were relatively significant (p=0.02) in Group 3 without any significant intergroup difference as for other domains of the scale (Table 6). When responses given to EORTC QLQ-BR23 questionnaire items were evaluated based on age groups in Group 1, parameters of sexual life, and sexual pleasure, and in Group 2, those of body image, future perspectives, adverse effects of drugs, breast and arm symptoms, and hair loss were relatively more unfavorable. Group 3 had more favorable outcomes without any statistically significant intergroup differences (Table 7).

Table 3. Comparison of mastectomy, and BPS based on EORTC QLQ-C30 scale scores

EORTC QLQ-C30	MASTECTOMY n: 223 Mean±SD	BPS n: 27 Mean±SD	P value
GLOBAL HEALTH STATE			
General well-being	8.4±2.5	11.8±19	0.002
FUNCTIONAL SCALES			
Physical functioning	9.0±3.0	8.0±1.5	0.3
Role functioning	3.6±1.5	3.2±1.0	0.2
Cognitive functioning	3.6±1.5	3.3±1.0	0.7
Emotional functioning	8.6±3.2	7.1±1.8	0.07
Social functioning	4.5±1.8	3.3±1.1	0.002
SYMPTOM SCALES			
Dyspnea	1.5±0.7	1.3±0.5	0.25
Nausea-vomiting	2.9±1.3	2.7±0.9	0.82
Loss of appetite	8.9±2.7	11.0±1.8	0.001
Sleep disorders	2.2±0.9	1.8±0.6	0.14
Pain	3.8±1.5	3.5±0.9	0.46
Fatigue	6.5±2.3	5.2±1.0	0.007
Constipation	1.6±0.9	1.4.0.6	0.62
Diarrhea	1.7±0.8	1.6±0.8	0.4
Financial difficulties	2.4±1.0	2.2±0.9	0.2

BPS: Breast preserving surgery; EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, SD: Standard deviation

Table 4. Comparison of surgical treatment alternatives based on EORTC QLQ-BR23 scale scores

EORTC QLQ-BR23	MRM n: 194 Mean± SD	SM n: 29 Mean± SD	BPS n: 27 Mean± SD	P value
FUNCTIONAL SCALES				
Body image	10.6±3.7	8.5±3.5	7.4±2.2	<0.001
Sexual life	3.1±1.2	3.0±1.1	2.8±1.0	0.45
Sexual pleasure	1.6±0.7	1.5±0.7	1.4±0.6	0.5
Future perspectives	2.7±1.1	2.1±0.9	2.0±0.7	<0.001
SYMPTOM SCALES				
Adverse effects	13.9±4.4	13.8±3.8	12.1±2.7	0.1
Breast symptoms	6.8±2.4	6.7±2.3	5.8±1.7	0.1
Arm symptoms	5.9±2.0	5.5±2.0	5.0±1.2	0.05
Hair loss	2.5±1.1	2.4±1.1	1.8±0.5	0.006

BPS: Breast preserving surgery; EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; MRM: Modified radical mastectomy; SM: Simple mastectomy, SD: Standard deviation

Table 5. Comparison of mastectomy, and BPS based on EORTC QLQ-BR23 scale scores

EORTC QLQ-BR23	MASTECTOMY n: 223 Mean±SD	BPS n: 27 Mean±SD	P value
FUNCTIONAL SCALES			
Body image	10.3±3.7	7.4±2.2	0.001
Sexual life	3.1±1.2	2.8±1.0	0.25
Sexual pleasure	1.6±0.7	1.4±0.6	0.25
Future perspectives	2.6±1.1	2.0±0.6	0.002
SYMPTOM SCALES			
Adverse effects	13.9±4.3	12.1±2.8	0.047
Breast symptoms	6.8±2.4	5.8±1.7	0.03
Arm symptoms	5.9±2.0	5.0±1.2	0.04
Hair loss	2.5±1.1	1.8±0.5	0.002

BPS: Breast preserving surgery; EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire
SD: Standard deviation

Table 6. Comparison of age groups based on EORTC QLQ-C30 scale scores

EORTC QLQ-C30	Group 1 n: 19 Mean± SD	Group 2 n: 69 Mean± SD	Group 3 n: 162 Mean± SD	P value
GLOBAL HEALTH STATE				
General well-being	9.2±2.1	8.6±2.8	8.9±2.7	0.1
FUNCTIONAL SCALES				
Physical functioning	8.8±3.3	9.2±2.9	8.8±2.8	0.6
Role functioning	3.0±1.1	3.8±1.5	3.6±1.5	0.09
Cognitive functioning	3.6±1.5	3.9±1.6	3.4±1.4	0.02
Emotional functioning	8.1±3.4	8.9±3.2	8.3±3.1	0.4
Social functioning	4.4±1.8	4.6±1.9	4.3±1.8	0.4
SYMPTOM SCALES				
Dyspnea	1.5±0.7	1.6±0.7	1.4±0.6	0.3
Nausea-vomiting	2.4±0.7	2.9±1.3	3.0±1.4	0.3
Loss of appetite	1.5±0.8	1.6±0.7	1.6±0.8	0.6
Sleep disorders	2.0±0.9	2.2±0.9	2.1±0.9	0.6
Pain	4.1±1.5	4.0±1.4	3.7±1.4	0.2
Fatigue	5.8±1.8	6.7±2.2	6.2±2.3	0.2
Constipation	1.4±0.7	1.8±0.9	1.6±0.8	0.2
Diarrhea	1.2±0.4	1.3±0.6	1.2±0.5	0.7
Financial difficulties	2.8±0.9	2.5±1.1	2.3±1.0	0.009

EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, SD: Standard deviation

Table 7. Evaluation of age groups based on EORTC QLQ-BR23 scale scores

EORTC QLQ-BR23	Group 1 n: 19 Mean± SD	Group 2 n: 69 Mean± SD	Group 3 n: 162 Mean± SD	P value
FUNCTIONAL SCALES				
Body image	10.3 ±3.4	10.7±3.7	9.7±3.8	0.2
Sexual life	3.3±1.2	3.0±1.1	3.1±1.2	0.3
Sexual pleasure	1.7±0.9	1.5±0.6	1.6±0.7	0.4
Future perspectives	2.6±1.0	2.8±1.1	2.5±1.1	0.25
SYMPTOM SCALES				
Adverse effects	12.8±4.4	14.8±4.1	13.4±4.1	0.06
Breast symptoms	6.6±2.4	7.3±2.3	6.5±2.4	0.06
Arm symptoms	5.6±2.4	6.1±2.0	5.6±1.9	0.2
Hair loss	2.4±1.2	2.7±1.1	2.4±1.1	0.1

EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, SD: Standard deviation

Table 8. Comparison of breast cancer stages based on EORTC QLQ-C30 scale scores

EORTC QLQ-30	STAGE 1 n: 53 Mean± SD	STAGE 2 n: 128 Mean± SD	STAGE 3 n: 69 Mean± SD	P value
GLOBAL HEALTH STATE				
General Well-being	9.3±2.2	9.3±2.9	8.9±2..9	0.6
FUNCTIONAL SCALES				
Physical functioning	8.8±2.7	8.6±2.9	9.5±3.0	0.08
Role functioning	3.5±1.2	3.6±1.4	3.8±1.7	0.5
Cognitive functioning	3.4±1.2	3.5±1.4	3.8±1.7	0.2
Emotional functioning	8.1±2.4	8.2±3.2	9.2±3.4	0.06
Social functioning	4.1±2.0	4.4±1.7	4.6±1.9	0.3
SYMPTOM SCALES				
Dyspnea	1.4±0.5	1.5±0.6	1.7±0.8	0.08
Nausea-vomiting	2.8±1.3	2.9±1.3	3.0±1.4	0.6
Loss of appetite	1.5±0.6	1.6±0.8	1.8±0.8	0.1
Sleep disorders	2.2±0.9	2.1±0.9	2.3±1.0	0.5
Pain	3.7±1.2	3.6±1.4	4.1±1.6	0.07
Fatigue	6.1±1.7	6.2±2.4	6.8±2.5	0.2
Constipation	1.6±0.8	1.5±0.8	1.8±0.9	0.3
Diarrhea	1.1±0.3	1.3±0.6	1.4±0.6	0.05
Financial difficulties	2.0±1.0	2.5±1.0	2.7±1.0	0.007

EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, SD: Standard deviation

Responses given to EORTC QLQ-C30 survey questions were evaluated based on the stages of the disease; generally, stage 1 patients had more favorable quality of life parameters relative to other patients in stage 2, and 3. As for subgroups of diarrhea ($p<0.05$), and financial difficulties ($p<0.001$) a statistically significant difference was observed, while differences between other subgroups were not statistically significant ($p>0.05$) (Table 8). Assessments based on responses given to EORTC QLQ-BR23 questionnaire items demonstrated improve-

Table 9. Comparison of breast cancer stages based on EORTC QLQ-BR23 scale scores

EORTC QLQ-BR23	STAGE 1 n: 53 Mean± SD	STAGE 2 n: 128 Mean± SD	STAGE 3 n: 69 Mean± SD	P value
FUNCTIONAL SCALES				
Body image	9.5±3.6	9.8±3.6	10.8±3.9	0.1
Sexual life	2.7±1.0	3.3±1.3	3.0±1.1	0.04
Sexual pleasure	1.5±0.7	1.6±0.7	1.5±0.7	0.5
Future perspectives	2.3±1.1	2.5±1.0	3.0±1.1	0.008
SYMPTOM SCALES				
Adverse effects	13.8±3.8	13.2±4.0	14.6±4.8	0.07
Breast symptoms	6.9±1.9	6.6±2.5	6.8±2.5	0.7
Arm symptoms	5.9±1.8	5.6±2.0	6.0±2.1	0.4
Hair loss	2.51±.1	2.4±1.1	1.8±0.5	0.3

EORTC-QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire, SD: Standard deviation

ments in sexual life (p<0.04), future perspectives (p<0.008), and other parameters in stage 1, without any statistically significant difference between groups (p>0.05) (Table 9).

Discussion and Conclusions

Numerous studies performed during the last century revived different treatment alternatives in the management of breast cancer. However when selecting appropriate treatment modality, generally basic targets as survival rates are taken into consideration. However, when evaluating treatment responses the effects of the treatment on quality of life should be also considered. Taking the quality of life into account will aid in selecting more suitable treatment alternatives (9).

Scarce number of studies has investigated the impact of surgical treatments performed on quality of life, social, psychological, and sexual lives of patients with breast cancer (10). In these studies, usually effects of various surgical interventions have been stressed. Distinct from other studies, in our study stage of the disease, age groups, and type of the operation performed were also considered.

In our study, EORTC QLQ-C30, and EORTC QLQ-BR23 questionnaire forms were preferred because of availability of easily intelligible, internationally reliable, and validated Turkish version suitable for our study.

Our study included more participants than other studies in the medical literature (11-15). However their distribution among surgical alternatives are not homogenous (MRM:194, SM:29 and BCS:23) which presumably might influence statistical significance of our results.

Similar to literature findings, we noticed that also in our study mostly MRM, and at a lesser extent BCS had been performed (11, 12). Parallel with the literature, educational level of BCS patients was higher than the remaining patients (16).

Our patient population consisted of married (n=237; 94.8%), and divorced (n=9; 3.6 %) women. Seven of nine (78 %) women were divorced after they were diagnosed with breast cancer. In the literature, the percentage of divorced women after diagnosis of breast cancer was higher than found in our study (9-17). We can explain this phenomenon by the more conservative and religious construction of Turkish family structure.

In our study, quality of life of the patients who had undergone breast surgery were evaluated by EORTC QLQ-C30 questionnaires, and in all scales (though in some scales the intergroup difference did not reach statistical significance) MRM group was found to be more adversely affected than the BCS group. In a study performed in our country by Zanapalıoğlu et al. (18) scores of subgroups of well-being, functional state, and symptom control were significantly better in BCS patients in comparison with the MRM group. In a similar study performed by Dubashi et al (11) detected better general health state in the mastectomy group relative to the BPS group.

According to the assessments based on EORTC QLQ-C30 scores, emotional, and cognitive states were found to be improved in patients with BCS when compared with the MRM group in compliance with the literature findings. Omne-Poten et al (19) detected anxiety, and depression in 45, and 49 % of their MRM patients, while corresponding rates in BCS patients were 40, and 43%, respectively. However, Ganz et al (20) reported that there was no difference between MRM and BCS groups in terms of psychological parameters one year after the operation.

During evaluations based on responses given to EORTC QLQ-C30 questionnaire items, social status was found to be significantly improved among BCS patients compared with the MRM group. In the literature, numerous studies have many times demonstrated that prolonged and tedious breast cancer treatment effects professional and social life of the patients, and families leading to labor loss, social isolation, despair, feelings of burnout, and depression (21-23).

Symptom scales of EORTC QLQ-BR23 questionnaire such as arm edema, hair loss, and breast symptoms are all related to body image. In our study, perceived body image was affected at a lesser extent in the BCS group when compared with the MRM group. Besides, perceived body images of younger and advanced stage cancer patients were adversely effected. Pyszel et al (24) reported that physical, psychological, and social status disorders are more frequent in patients with arm edema, as well as pain, and fatigue.

When patients were evaluated by EORTC QLQ-C30 items according to age groups, it was identified that the middle age group (Group 2) was more adversely affected from breast cancer. Statistically significant differences were found as for subgroups of cognitive state, and financial difficulties. In the financial subgroup, younger (Group 1), and in the cognitive functioning subgroup middle-aged group (Group 2) were more adversely affected. However all parameters in the advanced middle-aged group (Group 3) were minimally effected. Any comparable evaluation was not encountered in the literature. Evaluations based on EORTC QLQ-BR23 responses could not reveal any difference among age groups.

When evaluations were based on patients' responses given to EORTC QLQ-C30 items, and stages of their disease, all parameters of stage 3 patients were more deeply deteriorated. This phenomenon can be explained by more invasive nature of the disease, choice of mastectomy, and radiotherapy, and relatively higher doses of chemotherapy received by the patients. Similar assessments were not encountered in the literature. When evaluations were based on responses given to EORTC

QLQ-BR23 items, any difference was not detected between disease stages.

In our study, we also questioned post-mastectomy alterations in sexual life. We observed postoperative changes in sexual life less frequently in the BCS group as compared to the MRM group, without any statistically significant intergroup differences. Waldmann et al. (16) also noted that sexual life of the mastectomy group was more unfavorably affected than the BCS group. Zanapalıoğluet al.(18) demonstrated that invasive surgical treatment modalities had a profound impact on psychosexual life of Turkish women. Burwell et al. (25) attributed post-mastectomy sexual problems to the deterioration of body image, and decrease sexual desire. Whelan et al. (23) stated that sexual life parameters of patients who had or had not received radiotherapy were similar after 2 years of follow-up period. However, Arora et al. (26) detected relatively lower levels of sexual satisfaction among patients on chemotherapy. Ganz et al. (20) reported higher rates of psychosexual disorders in amenorrheic patients because of chemotherapy.

Changes in sexual life did not differ between age groups. However, sexual lives of the patients with advanced stage (stage 3) disease were deteriorated more significantly. Comparable assessments were not encountered in the literature.

In conclusion; breast cancer is a multi-dimensional disease that induces important derangements in the physical, psychological, and social aspects of the individual's life, and it is one of the most traumatic events that might be experienced by a woman during her lifetime. The physicians should inform their patients in detail about treatment alternatives, and they should reach a mutual consensus. The physicians should also include partners of the patients in every kind of training, and counseling sessions. Every supportive and assistive approach aiming at higher quality of life of the patients will resolve future concerns, and result in favorable physical, psychological, and social outcomes.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Mersin University Faculty of Medicine.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: All authors contributed equally during the preparation of this manuscript.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Bu çalışmada tüm yazarlar eşit katkıda bulunmuşlardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Harold JB, Jay RH, Monica M. Malignant Tumors Of The Breast. DeVita, Hellman, And Rosenberg's: Cancer; Principles & Practice of Oncology. 8th Ed. Vol: Two, Philadelphia 2008; pp1606-1654.
2. De Marquiegui A, Huish M. A womans's sexual life after an operation. BMJ 1999; 318:178-181. (PMID: 9888917) [CrossRef]
3. Gregory D, Johnston R, Pratt G, Watts M, Whatmore S. "Quality of Life". *Dictionary of Human Geography* (5th ed. June 2009) Oxford: Wiley-Blackwell.
4. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. BMJ 2002; 324:1417. [CrossRef]
5. Babacan A. Meme kanserinde psikososyal sorunlar ve destekleyici girişimler. Meme Sağlığı Dergisi 2006; 2:129-135.
6. Neil W Scott, Peter M Fayers, Neil K Aaronson, Andrew, Bottomley, Alexander de Graeff, Mogens Groenvold, Chad Gundy, Michael Koller, Morten A Petersen, Mirjam AG Sprangers on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Reference Values. http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30.
7. http://www.proqolid.org/instruments/eortc_quality_of_life_questionnaire_breast_cancer_module_eortc_qlq_br23
8. Demirci S, Eser E, Ozsaran Z, Tankisi D, Aras AB, Ozaydemir G, Anacak Y. Validation of the Turkish versions of EORTC QLQ-C30 and BR23 modules in breast cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev 2011; 12:1283-1287. (PMID: 21875283)
9. Bozkurt B, Sülü B, Ünal B, Koçer B, Yıldırım O, Karabeyoğlu M, ve ark. Erken evre meme kanserli hastaların SF-36 ile yasam kalitesinin değerlendirilmesi: Ameliyat Tipi Yasam Kalitesini Etkiliyor mu? Klinikler&Doktor Dergisi 2004; 10:286-291.
10. Güzelant A, Göksel T, Ozkok S, Tasbakan S, Aysan T, Bottomley A. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer C-30: An examination into the cultural validity and reliability of Turkish version of the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer Care 2004, 13:135-144. (PMID: 15115469) [CrossRef]
11. Dubashi B, Vidhubala E, Cyriac S, Sagar TG. Quality of life among younger women with breast cancer: study from a tertiary cancer institute in south India. Indian J Cancer 2010; 47:142-147. (PMID: 20448376) [CrossRef]
12. Salonen P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Tarkka MT, Koivisto AM, Kaunonen M. Changes in quality of life in patients with breast cancer. J Clin Nurs 2011; 20:255-266. (PMID: 21108675) [CrossRef]
13. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Pendlebury SC, Beith JM, Lee MJ. Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. Support Care Cancer 2008; 16:399-405. (PMID: 17876610) [CrossRef]
14. Nagel GC, Schmidt S, Strauss BM, Katenkamp D. Quality of life in breast cancer patients: a cluster analytic approach. Empirically derived subgroups of the EORTC-QLQ BR 23--a clinically oriented assessment. Breast Cancer Res Treat 2001;68:75-87. (PMID: 11678311) [CrossRef]
15. Han J, Grothuesmann D, Neises M, Hille U, Hillemanns P. Quality of life and satisfaction after breast cancer operation. Arch Gynecol Obstet 2010; 282:75-82. (PMID: 19960349) [CrossRef]
16. Waldmann A, Pritzkuleit R, Raspe H, Katalinic A. The OVIS study: health related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30 and -BR23 in German female patients with breast cancer from Schleswig-Holstein. Qual Life Res 2007; 16:767-776. (PMID: 17286196) [CrossRef]
17. Ivanauskiene R, Kregzdyte R, Padaiga Z. Evaluation of health-related quality of life in patients with breast cancer. Medicina (Kaunas) 2010; 46:351-359. (PMID: 20679752)
18. Zanapalıoğlu Y, Atahan K, Gür S, Çökmez S, Tarcan E. Effect of breast conserving surgery in quality of life in breast cancer patients. J Breast Health 2009; 5: 152-156.
19. Omne-Ponten M, Holmberg L, Burns T, Adami HO, Bergstrom R. Determinants of the psychosocial outcome after operation for breast cancer: Results of a prospective comparative interview study following mastectomy and breast conservation. Eur J Cancer 1992; 28:1062-1067. [CrossRef]

20. Ganz PA, Schag AC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy. Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? Cancer 1992; 69:1729-1738. (PMID: 1551058) [CrossRef]
21. Lasry JC, Margolese RG, Poisson R, Shibata H, Fleischer D, Lafleur D, Legault S, Taillefer S. Depression and body image following mastectomy and lumpectomy. J Chronic Dis 1987; 40:529-534. (PMID: 3597656) [CrossRef]
22. Onen Sertöz O, Elbi Mete H, Noyan A, Alper M, Kapkaç M. Effects of surgery type on body image, sexuality, self-esteem, and marital adjustment in breast cancer: a controlled study. Turk Psikiyatri Derg 2004; 15:264-275. (PMID: 15622506)
23. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. Ontario Clinical Oncology Group. Cancer 2000; 88:2260-2266. (PMID: 10820347) [CrossRef]
24. Pyszel A, Malyszczak K, Pyszel K, Andrzejak R, Szuba A. Disability, psychological distress and quality of life in breast cancer survivors with arm lymphedema. Lymphology 2006; 39:185-192. (PMID: 17319631)
25. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis NE. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. J Clin Oncol 2006; 24:2815-2821. (PMID: 16782919) [CrossRef]
26. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, McTavish F, Cella DF, Pingree S, Mendenhall JH, Mahvi DM Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: a prospective study. Cancer 2001; 92:1288-1298. (PMID: 11571745) [CrossRef]

Özgün Araştırma / *Original Article*

J Breast Health 2014; 10: 229-33
DOI: 10.5152/tjbh.2014.2193

Samsun İlinde Yaşayan Yirmi Yaş Üstü Kadınların Meme Kanseri Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of Women over 20 Years Living in the Province of Samsun in Terms of Risk of Breast Cancer

Servet Aker[1], Hatice Öz[2], Ebru Kaynar Tunçel[3]
[1]Halk Sağlığı Müdürlüğü, Canik Toplum Sağlığı Merkezi, Samsun, Türkiye
[2]İl Sağlık Müdürlüğü, Samsun, Türkiye
[3]Halk Sağlığı Müdürlüğü, Bafra Toplum Sağlığı Merkezi, Samsun, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to assess women aged over 20 living in the province of Samsun in terms of risk of breast cancer.

Materials and Methods: The study population of this descriptive research consisted of 410,377 women aged over 20 living within the administrative borders of the province of Samsun. Stratified systematic sampling was employed in the selection of an 800-member sample. A questionnaire was used drawn up by the authors and inquiring into women's demographic characteristics and risk factors for breast cancer. Surveys were performed between 01.04.2013 and 30.06.2013 at face-to-face interviews at individuals' home addresses. The Gail model was used in calculating women's risk levels for breast cancer.

Results: 3.1% of women had a first-degree relative (mother, sister or daughter) with a history of breast cancer; 1.4% of women had a history of breast cancer and 8.0% a history of benign breast changes, while 50.4% of women who had entered the menopause were overweight or obese. We determined that 11.3% of women had a high risk of contracting breast cancer within the following 5 years.

Conclusion: Determining the distribution of risk factors for breast cancer is important in terms of identifying the at-risk group and will represent the basis for developing future programs.

Key words: Breast cancer, risk factors, Gail model

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Samsun ilinde yaşayan yirmi yaş üzeri kadınların meme kanseri risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Tanımlayıcı tipteki bu çalışmanın evrenini, Samsun il idari sınırları içinde yaşayan yirmi yaş üstü 410.377 kadın oluşturmaktadır. 800 kişilik örneklem grubunun seçiminde, Tabakalı Sistematik Örnekleme Yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada, araştırmacılar tarafından oluşturulan, kadınların demografik bilgilerini ve meme kanseri risk faktörlerini sorgulayan bir anket formu kullanılmıştır. Anketler, 01.04.2013-30.06.2013 tarihleri arasında, kişilerin adreslerine gidilerek yüz yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır. Kadınlarda, meme kanseri risk düzeyinin hesaplanmasında Gail modeli kullanılmıştır.

Bulgular: Kadınların %3,1'inin birinci derece akrabasında (annesi, kız kardeşi veya kızı) meme kanseri öyküsü bulunmaktadır. Kadınların %1,4'ünde meme kanseri, %8,0'inde iyi huylu meme değişiklikleri öyküsü bulunmaktadır. Menopoza giren kadınların %50,4'ü fazla kilolu ya da obezdir. Kadınların %11,3'ünün gelecek 5 yıllık sürede meme kanserine yakalanma riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Meme kanseri risk faktörlerinin dağılımının saptanması, risk altındaki grubu tanımlamak açısından önemli olduğu gibi hazırlanacak programları geliştirmekte de temel oluşturacaktır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, risk faktörleri, Gail modeli

Giriş

Meme kanseri kadın sağlığını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yayımlanan Dünya Kanser Raporu'na göre, meme kanseri küresel çapta kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin %23'ünü, her yıl 1,1 milyon yeni vaka ile meme kanseri oluşturmaktadır (1). Meme kanseri, dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan kanserdir (2, 3). Türkiye'de 1993 yılında yapılan bir çalışmada 24,1/100.000 olarak hesaplanan meme kanseri sıklığının, 2010 yılında 50/100.000'e ulaştığı tahmin edilmektedir. Bu sonuçlar, son 20 yıl içerisinde Türkiye'de meme kanseri sıklığının 2 katından daha fazla arttığını göstermektedir (4).

Meme kanseri gelişiminde etkili olduğu düşünülen bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bu faktörler, cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi demografik özellikler; menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menopoz yaşı, laktasyon, infertilite gibi reprodüktif öykü; aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları gibi ailesel/genetik faktörler; 30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı gibi çevresel faktörler; kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma insitu, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi gibi diğer faktörler olarak belirtilmektedir (5, 6).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Servet Aker, Halk Sağlığı Müdürlüğü, Canik Toplum Sağlığı Merkezi, Samsun, Türkiye
Tel. / Phone: +90 362 228 17 17 e-posta / e-mail: servetaker@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 12.05.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 01.07.2014

Türkiye, geleneksel aile yapısının sürdürüldüğü, kadınların çocuk yapmaya ve emzirmeye özendirildiği, toplumsal ve dinsel nedenlerle kadınlar arasında alkol tüketiminin az olduğu ancak obezitenin hızla arttığı, fiziksel aktivite ve egzersizin sınırlı yapıldığı bir ülkedir. Belirtilen özelliklerin tümü meme kanseri gelişiminde etkili olan faktörlerdir. Diğer ülkelerde meme kanseri risk belirleme çalışmaları yapılmasına karşın, Türk kadınının yukarıda sözü edilen farklılıklarından dolayı meme kanseri için ne kadar risk altında olduğu bilinmemektedir. Ayrıca, kadınların tüm yaş gruplarını kapsayan, belirli bir bölgenin tümünden seçilmiş bir örneklem üzerinde yapılmış çalışmalar yeterli değildir.

Meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınların belirlenmesi, erken evrede tanı konulabildiği takdirde küratif tedavinin mümkün olabilmesi ve bu kadınlara koruyucu bazı tedavi yöntemlerinin önerilebilmesi nedeniyle, önemlidir.

Risk belirlemede değişik araçlar geliştirilmiştir. Gail modeli, bu yöntemler içinde sık kullanılan bir risk belirleme aracıdır. Tarama amaçlı mamografi yapılan 284.780 Amerikalı beyaz kadının verilerinden yola çıkılarak Gail ve arkadaşları (7) tarafından 1989 yılında oluşturulmuştur. Hem non-invaziv hem de invaziv meme kanseri riskini belirleyen Gail 1 modeli, daha sonra sadece invaziv meme kanseri kesin riskini belirleyecek şekilde modifiye edilerek Gail 2 modeli geliştirilmiştir (8).

Bu çalışmada, Samsun ilinde yaşayan yirmi yaş üzeri kadınların meme kanseri risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarıyla, yirmi yaş üstü kadınların meme kanseri için ne kadar risk altında olduğu sorusuna kısmen de olsa yanıt getirebileceği ve tarama programları için zemin oluşturulabileceği düşünülmektedir.

Yöntem ve Gereçler

Tanımlayıcı tipteki bu çalışmanın evrenini, Samsun il idari sınırları içinde yaşayan yirmi yaş üstü kadınlar oluşturmaktadır. 01.01.2013 tarihi itibariyle Samsun ilinde Aile Hekimliği Bilgi Sistemi'ne kayıtlı yirmi yaş üstü 410.377 kadın çalışmanın evrenini oluşturmuştur.

Samsun ili yaklaşık 1.250.000 kişilik nüfusu ile Türkiye'nin Karadeniz kıyısındaki en büyük ilidir.

Minimum örneklem büyüklüğü, olayın görülme sıklığının incelenecek olması ve evrendeki birey sayısının biliniyor olması nedeniyle aşağıdaki formül gereğince saptanmıştır. Birbirinden farklı nitelikteki risk faktörlerinin yaygınlığının araştırılacak olması ve Türkiye'de meme kanseri risk faktörlerinin yaygınlığı konusunda net bir veri olmamasından dolayı p değeri 0,5 olarak alınmıştır.

$$n = \frac{n \cdot t^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (n-1) + t^2 \cdot p \cdot q} = \frac{(410377) \cdot (1.96)^2 \cdot (0.5 \cdot 0.5)}{(0.05)^2 \cdot (410377-1) + 1.96)^2 \cdot (0.5 \cdot 0.5)} = 383.80$$

Minimum örneklem büyüklüğü 384 çıkmasına rağmen olası aksaklıklar göz önüne alınarak örneklem büyüklüğünün 800 olmasına karar verilmiştir.

Örneklem seçiminde, Tabakalı Sistematik Örnekleme Yöntemi kullanılmıştır. Çalışmanın evrenini oluşturan 410.377 kadın, onarlı yaş gruplarında tabakalara (21-30, 31-40 vb) ayrılmış ve tabakanın evren içindeki ağırlığına göre her yaş tabakasından örnekleme girecek kadın sayısı belirlenmiştir. Kadınlar her yaş tabakasında vatandaşlık numarasına göre küçükten büyüğe sıralanmış ve numaralandırılmıştır. Daha sonra, Rastgele Sayılar Tablosu'ndan başlangıç sayısı seçilmiş ve sistematik örnekleme yöntemi ile her bir yaş tabakasında örnekleme girecek kadınlar belirlenmiştir.

Çalışmada veri toplama aracı olarak, araştırmacılar tarafından oluşturulan, kadınların demografik bilgilerini ve meme kanseri risk faktörlerini sorgulayan bir anket formu kullanılmıştır. Anket formunda kadınların demografik bilgileri beş soru ile meme kanseri risk faktörleri ise yirmi soru ile sorgulanmıştır. Sorular, açık ve kapalı uçlu sorulardan oluşmaktadır. Meme kanseri risk faktörlerini sorgulayan sorular literatür incelemesi sonrasında benzer çalışmalardan yararlanılarak oluşturulmuştur (3-6, 8-11).

Bu çalışmada, meme kanseri risk düzeyini hesaplamada Gail modeli kullanılmıştır. Bu kapsamda, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün meme kanseri risk hesabı için hazırladığı Breast Cancer Risk Assestment Tool V.2.0.1 yazılımından (National Cancer Institute; Bethesda, MD, ABD) yararlanılmıştır (12). Gail modeli yaş, menarş yaşı, ilk canlı doğum yaşı, birinci dereceden akrabalarda meme kanseri öyküsü, daha önceden meme biyopsisi yapılıp yapılmadığı ve yapıldı ise sayısı, biyopsi sonuçlarında atipik hiperplazi tanısı olup olmadığını ve ırkı sorgulamaktadır. Bu çalışma ile kadınlardan elde edilen bilgiler adı geçen bilgisayar programına aktarılmış ve Gail modeli ile o kadın için beş yıllık ve yaşam boyu meme kanseri risk olasılığı hesaplanmıştır. Bu modele göre, meme kanseri risk düzeyi hesaplanırken aynı yaş grubundaki kadınların risk düzeyine göre karşılaştırma yapılmaktadır. Bir kadının, 5 yıllık sürede meme kanserine yakalanma riskinin %1,67'nin üzerinde hesaplanması, o kadının gelecek 5 yıllık sürede meme kanserine yakalanma riskinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Yaşam boyu meme kanserine yakalanma riskinin %30,0'un üzerinde hesaplanması ise kadının meme kanseri açısından yaşam boyu yüksek risk taşıdığı anlamına gelmektedir (8, 12, 13).

Karakayalı ve arkadaşları (8) en az beş yıl izledikleri 35 yaşın üzerinde, tüm risk faktör verileri bilinen hastalarla yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada, Gail yöntemi ile bireysel risk hesaplamaları yapmış, meme kanseri için risk grupları oluşturmuş ve risk grupları ile meme kanseri gelişimi arasındaki korelâsyonu değerlendirmiştir. Bu çalışma sonunda, Karakayalı ve arkadaşları (8) Gail modelinin meme kanseri gelişimi açısından, bireysel risk hesaplamasında, Türk toplumu için güvenilir bir model olduğunu belirtmektedir.

Araştırmanın saha uygulamaları için Valilik Makam Olur'u ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

Anketleri uygulayacak sağlık personeline (ebe/hemşire), uygulama öncesi, araştırmacılar tarafından anket uygulaması konusunda eğitim verilmiştir. Anketler, kişilerin adreslerine gidilerek yüz yüze görüşme tekniği ile 01.04.2013 ile 30.06.2013 tarihleri arasında uygulanmıştır. Kadınlara çalışmanın amacı anlatılmış ve sözel onamları alınmıştır.

Örnekleme seçilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kadınlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Sorulara yanıt vermesini engelleyecek düzeyde mental veya fiziksel bir hastalığı (mental retardasyon, ağır psikiyatrik hastalık, serebrovasküler hastalıklar vb.) olanlar, ikamet ve işyeri adresi değişik tarihlerde iki kez ziyaret edilmesine rağmen evinde ve işyerinde bulunamayanlar, iletişim araçları ile kendisine ulaşılamayanlar, il dışında olanlar (göç etmiş, üniversitede okuyor vb nedenlerle) ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışma dışında bırakılmıştır.

Örnekleme seçilen 800 kadından 711'ine (%88,9) ulaşılmış ve anket uygulanmıştır.

Gail modeli, 35 yaşının altındaki kadınlarda, lobüler karsinoma insitu, duktal karsinoma insitu ve invaziv meme kanseri saptananlarda ya da Hodgin lenfoma için göğüs bölgesine radyoterapi alanlara uygulanamamaktadır. Bu nedenle, Gail modeli ile meme kanseri risk hesapla-

Tablo 1. Çalışma Grubunun Sosyodemografik Özelliklerine Göre Dağılımı - Samsun 2013

	Sayı	Yüzde
Yaş Grupları		
21-30 yaş	149	21,0
31-40 yaş	163	22,9
41-50 yaş	146	20,5
51-60 yaş	124	17,4
61-70 yaş	78	11,0
71+ yaş	51	7,2
Eğitim Durumu		
Okur yazar değil	144	20,3
Okur yazar	44	6,2
İlkokul mezunu	309	43,5
Ortaokul mezunu	61	8,6
Lise mezunu	91	12,8
Yükseköğrenim mezunu	62	8,7
Yerleşim Yeri		
Kır	240	33,8
Kent	471	66,2
Meslek		
Ev hanımı	552	77,6
Çalışan (İşçi, Memur, Esnaf, Ücretli Çalışan vb.)	129	18,2
Emekli	19	2,7
Öğrenci	11	1,5
Medeni Durum		
Evli	578	81,3
Bekar (Hiç Evlenmemiş)	62	8,7
Bekar (Boşanmış, Dul)	71	10,0
TOPLAM	711	100,0

Tablo 2. Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Dağılımı - Samsun 2013

Risk Faktörleri	Sayı	Yüzde
Yaşam tarzı ile ilgili olmayanlar (Değiştirilemeyenler)		
Ailede meme kanseri öyküsü (Genetik yatkınlık)		
Birinci derece akraba	22	3,1
İkinci derece akraba	26	3,6
Üçüncü derece akraba	34	4,8
Meme kanseri öyküsü	10	1,4
İyi huylu meme değişiklikleri öyküsü	57	8,0
Mestrüel öykü		
Erken adet görme (<12 yaş)	41	5,7
Geç menapoz (>55 yaş)	20	10,0[a]
Yaşam tarzı ile ilgili olanlar (Değiştirilebilenler)		
Reprodüktif yaşam		
Çocuk sahibi olmama	101	14,2
Geç yaşta çocuk sahibi olma (>30 yaş)	34	6,0[b]
Emzirme (16 aydan az)	276	38,8
Oral kontraseptif kullanma öyküsü	157	21,1
Menapoz sonrası hormon tedavisi öyküsü	39	14,8[c]
Göğüs bölgesine radyasyon alma öyküsü	11	1,5
Fazla kilolu veya obez olmak (Menapoz sonrası)	133	50,4[c]
Alkol kullanımı öyküsü	25	3,5
Sigara kullanımı öyküsü	128	18,0

[a]Yüzde hesabı 55 yaş üzeri kadınlar üzerinden yapılmıştır (>55 yaş kadın sayısı = 200)
[b]Yüzde hesabı 30 yaş üzeri kadınlar üzerinden yapılmıştır (>30 yaş kadın sayısı = 562)
[c]Yüzde hesabı menapoza giren kadınlar üzerinden yapılmıştır (menapoza giren kadın sayısı = 264)

ması, bu özellikleri karşılayan 483 kadında yapılmıştır (8, 12).

Katılımcılardan elde edilen verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) istatistik paket programı (Sürüm 13.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma, sayı (yüzdelik) olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya katılmayı kabul eden 711 kadının bazı sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Kadınların %43,5'i ilkokul mezunu, %77,6'sı ev hanımı, %81,3'ü evli olup %66,2'si kentte yaşamaktadır.

Çalışma grubunda yer alan kadınlarda meme kanseri risk faktörlerinin görülme sıklığı Tablo 2'de sunulmuştur. Kadınların %3,1'inin birinci derece akrabasında (annesi, kız kardeşi veya kızı) meme kanseri öyküsü bulunmaktadır.

Kadınların reprodüktif yaşamları ile ilgili bilgiler Tablo 3'de sunulmuştur.

Kadınların %3,5'inde alkol kullanma öyküsü bulunmakta olup tümü sosyal içici olduklarını belirtmiştir. Kadınların %18,0'inde sigara içme öyküsü bulunmakta olup sigara içme süresi ortalaması 12,9±8,6 (en az 1 yıl, en fazla 40 yıl) yıldır (Tablo 2). Bu kadınların %74,2'i günde yarım paketten az sigara içmekte iken %24,2'si günde bir paket, %1,6'sı günde iki paket sigara içmektedir.

Kadınların %9,4'ünün (67 kadın) geçmişinde memede kitle saptanması öyküsü bulunmaktadır. Bu kadınların %74,6'sında (50 kadın) bir kez kitle saptanmış, %23,4'ünde (16 kadın) ise birden çok kez kitle saptanmıştır. Bu kitlelerin % 85,1'i (57 kadın) iyi huylu meme değişikliklerinden oluşmaktadır. Kitle tespit edilenlerin %62,7'sinde (42 kadın) kitle öyküsü son 3 yıl içindedir. Bu hastaların 6'sı mastektomi olmuş, 2'si kemoterapi görmüş, 8'i ilaç tedavisi görmüştür.

Çalışmaya katılan ve Gail yöntemi ile meme kanseri risk düzeyi hesaplanma kriterlerini yerine getiren kadınların %11,3'ünün gelecek 5 yıllık sürede, %0,6'sının yaşam boyu meme kanserine yakalanma riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuçlar

Meme kanserine yakalanma olasılığını artırabilen birçok risk faktörü vardır. Ancak, bu risk faktörlerinin nasıl olup da bazı hücrelerin kanserli hale gelmesini sağladığı henüz tam olarak bilinmemektedir.

Özmen ve arkadaşlarının (3) çalışmasında; Türk kadınlarında, 35 yaşından büyük olmanın, isteyerek düşük yapmanın, mültiparitenin, ilk

Tablo 3. Çalışma Grubunun Reprodüktif Yaşam Özellikleri - Samsun 2013

Reprodüktif Yaşam	sayı (yüzde) / ortalama±ss
Evlenen[a]	649 (91,3)
Gebe kalan[a]	622 (87,5)
Doğum yapan[a]	610 (85,8)
Emziren	580 (95,1)[b]
İlk adet yaşı	13,49±1,39
Gebe kalma sayısı	4,14±2,46
Doğum sayısı	3,39±2,99
İlk doğum yaşı (yıl)	21,37±4,25
Emzirme süresi (ay)	41,25±34,31
Menapoz yaşı[c] (yıl)	46,35±5,90

[a]En az bir kez
[b]En az bir doğum yapan kadınlarda
[c]Menapoza giren kadın sayısı = 264

doğumunu 35 yaşından sonra yapmanın, geç menopoza (≥55 yaş) girmenin, vücut kitle indeksinin 25'den büyük olmasının, birinci derece akrabalarda meme kanseri öyküsünün bulunmasının meme kanseri gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Diğer bir çalışmada ise bir ve ikinci derece yakınlarında meme kanseri öyküsünün bulunması, doğum yapmamış olma, emzirmeme ve ileri yaş; meme kanseri gelişimi için anlamlı bulunan risk faktörleridir (8).

Bu çalışmaya katılan kadınların, %3,1'inin birinci derece akrabasında, %1,4'ünün kendisinde meme kanseri öyküsü vardır. Kadınların, %5,7'sinde 12 yaşından önce adet görme, menopoza girenlerin %10,0'unda 55 yaş sonrası menopoza girme, otuz yaşının üstündeki kadınların %12,1'inde çocuk sahibi olmama veya 30 yaşından sonra çocuk sahibi olma öyküsü bulunmaktadır. Menopoza giren kadınların %50,4'ü aşırı kilolu ya da obezdir.

Türkiye'de farklı gruplarda yapılan çalışmalarda, birinci derece akrabada meme kanseri bulunma oranı %2,5 ile %6,3, meme biyopsisi yaptırma oranı %6,9 ile %8,8, ilk doğumunu 30 yaşının üzerinde yapma oranı %1,6 ile %13,0, 12 yaşından önce mestrüsyon başlama öyküsü oranı ise %2,6 ile %7,8 arasında bulunmuştur (9, 10, 14-17).

İki farklı çalışmada, çalışmaya katılan kadınların %0,3'ü kendilerinde meme kanseri öyküsünün bulunduğu belirtmiştir (9, 10). Tümer ve arkadaşlarının (17) çalışmasında ise kadınların %0,6'sında meme kanseri öyküsü bulunmaktadır. İstanbul örnekleminde yapılan bir çalışmada, menopoza giren kadınların %60,4'ünün menopoz sonrası kilo aldığı belirlenmiştir (10). Bir başka çalışmada, kadınların %1,6'sı göğüs kafesine radyoterapi aldığını belirtmiştir. Aynı çalışmada, menopoz'a giren kadınların %3,6'sının 55 yaş sonrası menopoza girdiği belirtilmektedir (14).

Meme kanseri risk faktörlerinin görülme sıklıkları, farklı yaş grupları ve farklı örneklemlerle yapılan çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Bu çalışma, Samsun ilinin tamamı üzerinden seçilen bir örneklem üzerinde yapıldığından Türkiye'deki diğer çalışmalardan farklılık arz etmektedir.

Birinci derece akrabasında (anne, kız kardeş veya kızı) meme kanseri olan kadınlarda meme kanserine yakalanma riski, olmayan kadınlara göre iki kat daha fazladır (5). Bu çalışmada, kadınların %3,1'inin birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü bulunduğu saptanmıştır. Bu kadınların, diğer kadınlara göre meme kanseri yönünden daha sıkı takip edilmeleri gerektiği düşünülmektedir.

Meme kanserine yakalanmış bir kadında, kanserin nüks etme ihtimalinden bağımsız olarak, yeni bir meme kanseri görülme riski 3-4 kat daha fazladır (5). Bu çalışma sonunda, kadınların %1,4'ünün geçmişinde meme kanseri öyküsünün bulunduğu saptanmıştır. Bu oran diğer çalışmalarda bulunan orandan (%0,3 ve %0,6) daha yüksektir. Bu durum, bu çalışmanın yirmi yaş üstü tüm kadınları kapsıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Menopozdan sonra aşırı kilolu veya obez olmak meme kanseri riskini arttırmaktadır (5). Bu çalışmada menopoza giren kadınların %50,4'ünün aşırı kilolu ya da obez olduğu saptanmıştır. Ülkemizin en önemli halk sağlığı sorunlarından birisi de şişmanlıktır. Kadınların çoğunluğunun ev hanımı olması, geleneksel olarak spor yapma alışkanlığımızın bulunmaması, beslenmemizin karbonhidrat ağırlıklı olmasının menopoz sonrası kilo almaya katkı sağladığı düşünülmektedir. Kadınların kilolu olması, meme kanseri için risk oluşturduğu gibi birçok sağlık sorununa da tetikleyici olabilir. Kadınların obezite açısından dikkatle izlenmesine ve obezite konusunda eğitilmesine ihtiyaç bulunduğu düşünülmektedir.

Hormonların özellikle de östrojenlerin meme dokusunu uzun süre etkilemesinin meme kanseri riskini arttırdığı belirtilmektedir. Bu nedenle 30 yaş öncesi doğum yapmanın meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (5).

Bu çalışmaya dâhil edilen 30 yaş üstü kadınların %6,0'sında ilk çocuğunu 30 yaş üstünde doğurma öyküsü bulunmaktadır. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması 2008 (TNSA 2008)'e göre, 25-49 yaş arası kadınlarda ilk doğum yaşı ortancası 22,3 yıldır (18). 1968 ile 2008 yılları arasında her beş yılda bir yapılan Nüfus ve Sağlık Araştırmaları verileri incelendiğinde, ilk doğum yaşının daha ileri yaşlara ertelendiği görülmektedir (18). Bu açıdan bakıldığında, Türk kadınlarının meme kanseri için gelecekte daha çok risk taşıyacakları görülmektedir.

Bu çalışmaya katılan kadınlarda doğum sayısı ortalaması 3,39 olup doğum yapan kadınların %95,1'i çocuklarını emzirdiğini belirtmiştir. Bu kadınların toplam emzirme süresi ise 41,25 aydır. TNSA 2008 verilerine göre Türkiye'de 40-49 yaş arası kadınlarda canlı doğum sayısı 3,31, bebeklerin emzirilme süre ortalaması ise bebek başına 16,0 aydır. Emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı ifade edilmekle birlikte, yapılan çalışmalarda bu durumun kişinin çocuk sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür (11). Çok doğum yapan kadınların daha fazla emziriyor olması doğal bir sonuç olduğundan çocuk sayısının mı yoksa emzirmenin mi riski azalttığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Sonuç olarak hangi teori doğru olursa olsun, Türkiye'de geleneksel aile modelinin devam ediyor olması ve emzirmenin annenin önemli rollerinden biri olarak düşünülmesi kadınların meme kanserinden korunmasında etkili faktörler olarak düşünülebilir.

Kadınlarda meme kanseri mutlak riskini hesaplamak oldukça zordur. Riskin doğru belirlenmesi için kadınlardan risk etmenlerinin doğru derlenmesi gerekir (6). Risk hesaplama yöntemleriyle bireysel meme kanseri riskini hesaplamak, sağlıklı kadınlardan meme kanserine yakalanma riski yüksek olanların seçilebilmesini sağladığı gibi, erken tanı hizmetlerinin planlanması ve sunumu açısından da önemlidir.

Bir kadında, yaşamı boyunca invazif meme kanseri gelişme mutlak riskinin %13,3 olduğu belirtilmektedir. Bu oran aslında, bir kadının 85 yaşından fazla yaşaması durumunda, meme kanseri için yaşam boyu olan kümülâtif riskini gösterir. Oysaki 30 yaşındaki bir kadın için, önündeki 10 yıl içinde meme kanseri tanısı alma mutlak riski %0,4, 20 yıl için %1,85, 30 yıl için ise %4,54'dür (8).

Bu çalışmada; aynı yaştaki toplumla karşılaştırıldığında, gelecek 5 yıllık sürede meme kanserine yakalanma riski yüksek olan kadınların oranı %11,6, yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski yüksek olan kadınların oranı ise %0,6 olarak saptanmıştır.

Türkiye'de, Gail metodu ile kadınlarda meme kanseri riski hesaplayan az sayıda çalışma bulunmaktadır. İki farklı çalışmada, 5 yıllık dönemde kansere yakalanma riski yüksek olanların oranı %5,8 ve %6,2 olarak saptanmıştır (13, 19). Yılmaz ve arkadaşlarının (13) çalışmasında yaşam boyu meme kanseri yakalanma riski kadınların %10,6'sında orta, %0,4'ünde yüksek bulunmuştur.

Açıkgöz ve arkadaşlarının (20) çalışmasında, çalışmaya katılan kadınların %16,0'sının Gail modeline göre meme kanseri risk düzeyinin aynı yaştaki toplumla karşılaştırıldığında, yüksek riskli olduğu bulunmuştur.

Kunt ve Sel'in (21) çalışmasında, 5 yıllık dönemde kansere yakalanma riskinin %0,5 ile %2,9, yaşam boyu kansere yakalanma riskinin ise %5,0 ile %16,9 arasında değiştiği belirlenmiştir.

Murthy ve arkadaşlarının (22) çalışmasında, Afrika kökenli Amerikalıların %6,8'inde yaşam boyu meme kanseri riski yüksek hesaplanmıştır.

Meme kanseri riskinin başka yöntemlerle hesaplandığı dört farklı çalışmada, kadınların %0,7-%7,6'sı orta risk grubunda, %0,3-%2,6'sı yüksek risk grubunda, %0,3'ü çok yüksek risk grubunda bulunmuştur (9, 10, 17, 23).

Çalışma gruplarındaki yaş dağılımların farklı olması, risk hesaplama yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle kadınlarda risk düzeyleri birbirinden farklı olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonunda elde edilen risk oranlarının Türkiye'deki diğer çalışmalardan farklı olmasının nedeni, yirmi yaş üstü tüm kadınların çalışmaya dâhil edilmesi olabilir.

Ülkemizde meme kanseri risk faktörlerinin yaygınlığının saptanması konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar doğrultusunda; kadınlara, risk etmenlerine yönelik bireysel danışmanlık hizmeti sağlanmalı ve meme kanserinin erken tanısı için özel programlar oluşturulmalıdır. Kadınlara sağlıklı yaşam biçimi alışkanlıklarının benimsetilmesi için çalışmalar sürdürülmelidir.

Araştırmanın Sınırlılığı

Bu çalışmada meme kanseri riskini hesaplamada Gail modeli kullanılmıştır. Model dünyada en sık kullanılan meme kanseri risk hesaplama yöntemlerinden biridir ancak modele ait bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Gail modeli gen mutasyonu olan veya güçlü meme kanseri aile öyküsü olan hastalarda, riski olduğundan daha az olarak hesaplamaktadır ve toraks bölgesine radyoterapi almış olanlarda da riski değerlendirmede yetkin değildir. Ayrıca model, ikincil derece ailesel meme kanseri öyküsü olanları risk hesaplamaya dâhil etmemektedir (6).

Bu çalışma, Samsun Valiliği tarafından yürütülmekte olan "Kadın Sağlığı Eğitim Projesi" kapsamında yapılmıştır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ondokuz Mayıs University.

Informed Consent: Oral informed consent was taken from participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.A., H.Ö., E.T.; Design - S.A., H.Ö., E.T.; Supervision - S.A., H.Ö., E.T.; Funding - S.A., H.Ö.; Data Collection and/or Processing - S.A., H.Ö., E.T.; Analysis and/or Interpretation - S.A., H.Ö., E.T.; Literature Review - S.A., E.T.; Writer - S.A.; Critical Review - S.A., H.Ö., E.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.A., H.Ö., E.T.; Tasarım - S.A., H.Ö., E.T.; Denetleme - S.A., H.Ö., E.T.; Kaynaklar S.A., H.Ö.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - S.A., H.Ö., E.T.; Analiz ve/veya yorum - S.A., H.Ö., E.T.; Literatür taraması S.A., E.T.; Yazıyı yazan - S.A.; Eleştirel İnceleme - S.A., H.Ö., E.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer. (ed. Boyl P, Levin B.) Lyon: WHO Press, 2008.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıha Mektebi Müdürlüğü. Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet-Etkililik Projesi Hastalık Yükü Final Raporu-2004. http:// ekutuphane.sagem.gov.tr/kitaplar/turkey burden_of_ disease_study.pdf.; erişim tarihi 01 Kasım 2013.
3. Ozmen V, Ozcinar B, Karanlik H, Cabioglu N, Tukenmez M, Disci R, Ozmen T, Igci A, Muslumanoglu M, Kecer M, Soran A. Breast cancer risk factors in Turkish women-a University Hospital based nested case control study. World J Surg Oncl 2009; 8:7-37. (PMID: 19356229)
4. Ozmen V. Türkiye'de meme kanseri: klinik ve histopatolojik özellikler (13.240 olgunun analizi). J Breast Health 2014; 10:98-105. [CrossRef]
5. American Cancer Society, Breast Cancer 2013. http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf.; erişim tarihi 01 Kasım 2013.
6. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. J Breast Health 2011; 7:47-67.
7. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Gren SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J. Natl Cancer Inst 1989; 81:1879-1886. (PMID: 2593165) [CrossRef]
8. Karakayalı FY, Ekici Y, Sevmiş Ş, Pehlivan S, Arat Z, Moray G. Meme kanseri için risk belirlenmesinde Gail modeli. Turkish Journal of Surgery 2007; 23:129-135.
9. Eroğlu C, Eryılmaz MA, Cıvcık S, Gürbüz Z. Meme kanseri risk değerlendirmesi: 5000 olgu. International Journal of Hematology and Oncolog 2010; 20:27-33.
10. Eti Aslan F, Gürkan A. Kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. J Breast Health 2007; 3:63-68.
11. Güllüoğlu BM. Meme hastalıklarına yaklaşım: Meme kanseri için risk değerlendirmesi ve tarama stratejileri. Türk Aile Hek Derg 2008; 12:9-17. [CrossRef]
12. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assestment Tool. Erişim yeri: http://www.cancer.gov/bcrisktool/ erişim tarihi: 01 Mart 2014.
13. Yılmaz M, Güler G, Bekar M, Güler N. Risk of breast cancer, health beliefs and screening behaviour among Turkish academic women and housewives. Asian Pacific J Cancer Prev 2011; 12:817-822. (PMID: 21627390)
14. Özaydın AN, Güllüoğlu BM, Ünalan PC, Gorpe S, Cabioğlu N, Öner BR, Özmen V. Bahçeşehir'de oturan kadınların meme kanseri bilgi düzeyleri, bilgi kaynakları ve meme sağlığı ile ilgili uygulamaları. J Breast Health 2009; 5:214-224.
15. Uncu F, Bilgin N. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan ebe ve hemşirelerin meme kanseri erken tanı uygulamaları konusunda bilgi, tutum ve davranışları. J Breast Health 2011; 7:167-175.
16. Yavan T, Akyüz A, Tosun N, İyigün E. Women's breast cancer risk perception and attitudes toward screening tests. Journal of Psychosocial Oncology 2010; 28:189-201. (PMID: 20391075) [CrossRef]
17. Tümer A, Baybek H. Çalışan kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. J Breast Health 2010; 6:17-21.
18. Hacettepe Üniversitesi Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2009.
19. Ürkmez E. Eskisehir'de 40-69 yas arası kadınlarda Gail Model'i ile meme kanseri risk taraması (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Eskişehir 2009.
20. Açıkgöz A, Ergör G. Kadınlarda meme kanseri risk algısını etkileyen etmenler ve Gail modeli ile risk düzeyinin karşılaştırılması. J Breast Health 2013; 9:156-62.
21. Kunt H, Sel RB. Kütahyalı kadınlarda meme kanseri sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi: 2010-2011 yılı tarama sonuçları. J Breast Health 2013; 9:130-134. [CrossRef]
22. Murthy VS, Garza MA, Almario DA, Vogel KJ, Grubs RE, Gettig EA, Wilson HW, Thomas SB. Using a family history intervention to improve cancer risk perception in a black community. J Genet Couns 2011; 20:639-649. (PMID: 21773879) [CrossRef]
23. Baysal Yalçınöz H, Polat H. Determination of the breast cancer risk levels and health beliefs of women with and without previous mammography in the Eastern Part of Turkey 2012. Asian Pacific J Cancer Prev 2012; 13:5213-5217. (PMID: 23244137) [CrossRef]

Original Article / *Özgün Araştırma*

J Breast Health 2014; 10: 234-8
DOI: 10.5152/tjbh.2014.2331

Value of Strain Elastography Ultrasound in Differentiation of Breast Masses and Histopathologic Correlation

Ultrason Elastografinin Meme Lezyonlarının Ayırıcı Tanısındaki Yeri ve Histopatolojik Korelasyon

Aysun Okar Atabey[1], Erkin Arıbal[2], Rabia Ergelen[2], Handan Kaya[3]
[1]Radyoloji Kliniği, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[2]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: US elastography is an emerging technique that can be used during breast US examination. The increasing awareness of breast cancer led to an increase in mammography and breast US examinations. The specificity of these techniques is not high enough to prevent unnecessary biopsies. There is still a need for a more specific technique that can overcome this problem. This study aimed to evaluate the value of strain elastography in breast lesions.

Materials and Methods: In this study, 110 lesions of 96 patients were evaluated with strain elastography. Five score system was used for lesion scoring. The histopathologic results of lesions were obtained and were accepted as gold standard. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of the technique were calculated. Histopathologic and strain elastography results were correlated.

Results: The sensitivity of US strain elastography was calculated as 83%, the specificity as 89%, the positive predictive value as 79% and the negative predictive value as 91%.There were no score 1 lesions. All score 2 lesions were benign. Score 5 had the highest true positivity rate.

Conclusion: We believe that ultrasound elastography is an effective imaging technique that can be used as an adjunct for differential diagnosis, prior to the decision to biopsy a lesion in certain cases.

Key words: Elastography, breast elastography, breast lesions, sonoelastography

ÖZET

Amaç: US elastografi gelişen bir teknik olup meme US incelemesi sırasında kullanılabilmektedir. Meme kanseri farkındalığının artması ile mamografi ve meme US incelemeleri daha sık kullanılmaya başalanmıştır. Ancak bu tekniklerin özgüllüğü nispeten düşüktür ve gereksiz biyopsilere neden olabilmektedir. Bu sorunları aşabilmek için özgüllüğü daha yüksek tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada elastografinin meme lezyonlarındaki değeri araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada 96 hastanın 110 lezyonu US elastografi iIe değerlendirilmiştir. Değerlendirme için 5 skorlu system kullanılmıştır. Lezyonların histopatolojik sonuçları altın standart olarak kabul edilmiştir. Tekniğin duyralılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri hesaplandı. Histopatolojik sonuçlar ve elastografi bulguları korele edilmiştir.

Bulgular: US elastografi özgüllüğü %83, duyarlılığı %89, pozitif öngörü değeri %79 ve negatif öngörü değeri %91 olarak bulundu. Skor 1 olan hiçbir lezyon izlenmedi. Skor 2 olan lezyonların hepsi benin olarak saptandı. Skor 5 ise en yüksek pozitif öngörü değerine sahipti.

Sonuç: Elastografinin, seçilmiş olgularda, biyopsi kararı vermeden önce konvansiyonel ultrasona ek olarak kullanılmasının ayırıcı tanıda yararlı olacağına inanıyoruz.

Anahtar sözcükler: Elastografi, Meme Elastografisi, Meme Lezyonları, Sonoelastografi

Introduction

Breast screening and diagnostic breast imaging provides early diagnosis of breast cancer. Although breast imaging modalities have high sensitivity rates, there is still need for a higher specificity in imaging to rule out malignancy in incidentally found breast lesions. Especially ultrasonography (US) examination can detect more malign masses with lower specificity, which leads to a high number of unnecessary biopsies (1, 2). US elastography, which shows the stiffness of the lesion, is being widely used in recent years. It determines the change of the size of the lesion in neutral position and under pressure. Generally, breast cancers are hard due to fibrous desmo-plastic reaction and are expected to remain stable during pressure application. There are 2 different types of techniques widely used for determination of the rigidity of the lesion with US; strain elastography and shear wave elastography techniques. In strain elastography, the observer or the patient produces the pressure either with the probe or by breathing whereas in the shear wave technique that pressure is formed by the US probe by a special sound wave, which is called shear wave (3). In this study, we aimed to evaluate the value of strain elastography technique in breast lesions by correlation of elastographic features with histopathological results.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi:
Erkin Arıbal, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Phone / Tel.: +90 533 202 11 53 e-mail / e-posta: earibal@marmara.edu.tr

Received / Geliş Tarihi: 18.08.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 29.08.2014

Materials and Methods

Patients

In this study, 110 lesions of 96 patients, who were admitted for biopsy of a breast lesion, were evaluated prospectively between December 2009 and September 2010. The mean age of patients was 50 (range 19-87) years. An ethical committee approval was obtained from Medical Research Ethnic Committee of our university, and an informed consent was taken from all patients.

Conventional Breast US and US Elastography

Conventional and elastographic US studies were done with a linear matrix 5-13 MHz transducer and Siemens Antares US machine (Erlangen, Germany). All the patients underwent B mode US evaluation before elastography examination. All B mode findings were evaluated according to BI-RADS. US elastography was performed while the patient was in supine position and the transducer was placed vertical to the lesion. Compression was applied with the probe over the lesion and elastographic images were examined. The elasticity region of interest (ROI) was placed to cover the lesion and the target lesion was placed in the center.

Elastography US studies were evaluated with the color scale, which changes from blue to red according to the straining component of the examined tissue. The blue colour is seen in tissues with higher tension (soft) and red in tissues without any tension (hard). The mean tension is reflected with green color. The images of elastography were added to B-mode images. Elastography was performed by the same radiologist and the images were evaluated in real time by two radiologists. The elastography application lasted approximately 5-10 minutes and the measurement of tissue distortion was visually classified.

Elastographic images were classified according to the 5-score system of Ueno and Itoh et al (4, 5). The lesion was classified as score 1 for even strain in the entire lesion, as score 2 for strain in most of the lesion with some areas of no strain (mosaic pattern), as score 3 for strain at the periphery of the lesion with sparing of the center, as score 4 for no strain in the entire lesion and as score 5 for no strain in the entire lesion and the surrounding area (Figure 1-4). Scores 1 to 3 were considered benign while 4 and 5 were accepted as malignant.

Histopathological Diagnosis

Samples were taken with 14 G core needle biopsy or excisional biopsy and evaluated by the same pathologist. The histopathological results of lesions were correlated with the elastographic findings.

Statistical Analysis

Diagnostic sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of elastography technique were evaluated by comparing with histopathologic results. The correlation between elastographic results and histopathologic findings was tested with Fisher test. SPSS 12.0 software was used for analysis and $p<0,05$ was accepted as significant.

Results

In this study, 110 lesions of 96 patients were examined with US and classified according to BI-RADS for B mode findings. In 96 patients the mean age was 50 (range 19-87). The mean diameter of the lesions was 1.9 cm (range 0.5-9 cm). Core needle biopsy was performed in 102 lesions and 8 patients with single lesion underwent excisional biopsy. In US elastography, 110 lesions were scored. There were no score 1 lesions. Fifty lesions were classified as score 2, 21 lesions as score 3, 17 lesions as score 4 and 22 lesions as score 5.

Table 1. True positive (TP), true negative (TN), false positive (FP) and false negative (FN) values for elastography scores

	Score 2	Score 3	Score 4	Score 5	Sum
TP	0	0	11	20	31
TN	50	15	0	0	65
FP	0	0	6	2	8
FN	0	6	0	0	6
SUM	50	21	17	22	110

Sensitivity: 83%, Specificity: 89%, PPV: 79%, NPV: 91%, $p<0.001$
TP: True positive; TN: true negative; FP: false positive; FN: false negative

The histopathological evaluation of 110 lesions showed 37 malignant lesions (33.7%) while the rest was benign. In the comparison of histopathologic findings with US elastography; all 50 lesions of score 2 were benign; 15 of 21 score 3 lesions were benign while 6 were malignant; 6 of 17 score 4 lesions were benign and 11 were malignant; 20 of 22 score 5 lesions were malignant while 2 were benign.

The sensitivity of US strain elastography was calculated as 83%, the specificity as 89%, the positive predictive value as 79% and the negative predictive value as 91% (Table 1). In the individual analysis for different scores; NPV was found as 100% for score 2 and 72% for score 3, and PPV was identified as 65% for score 4 and 91% for score 5.

The distribution of 37 malignant lesions were as follows; 25 (68%) invasive ductal carcinoma, 5 (13%) invasive lobular carcinoma, 4 (10%) mixed invasive ductal and lobular carcinoma, 1 (3%) solid type mucinous carcinoma, 1 (3%) invasive -atypical medullary carcinoma, and 1 (3%) intracystic papillary carcinoma.

There were 8 false positive and 6 false negative results. Among the 8 false positive lesions; 2 patients with phylloides tumor (40 mm and 50 mm in size,respectively) were interpreted as score 5, three complex fibro adenomas (10 mm, 10 mm and 20 mm in size, respectively), two intraductal papilloma (30 mm and 26 mm in size, respectively) and one lacteal adenoma (43 mm in size) were classified as score 4.

Among the 6 (16%) false negative results, one solid type mucinous carcinoma (17 mm in size), one invasive lobular carcinoma (37 mm in size), one invasive ductal carcinoma (90 mm in size), one micro invasive ductal carcinoma in situ (20 mm in size), one invasive atypical medullary carcinoma (35 mm in size) and one mixed invasive ductal and lobular carcinoma (7 mm in size) were classified as score 3. None of the malignant lesions were classified as score 2 or 1.

Discussion and Conclusions

Breast biopsy generally increases the cost per individual if used as a gold standard for differentiation of malignant and benign lesions of the breast. Especially in breast cancer screening programs, approximately 75% of breast biopsies are performed for benign lesions (1). B mode US features of breast lesions were well defined by Stavros et al. (2) which guided in the differentiation of benign and malignant breast masses, and decreased the need for biopsies. Although the sensitivity of B mode in conventional US is high (98%) for these lesions, the specificity is still low (68%) (2). US

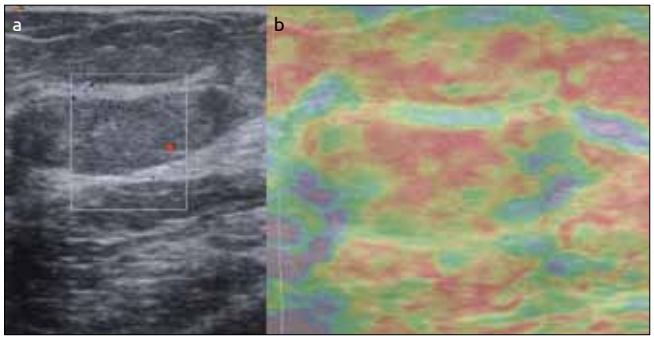


Figure 1. a, b. An example of score 2 in a thirty eight years old woman. (a) Mass on B-mod, (b) after compression. The histopathologic result is fibrocystic changes after tru-cut biopsy

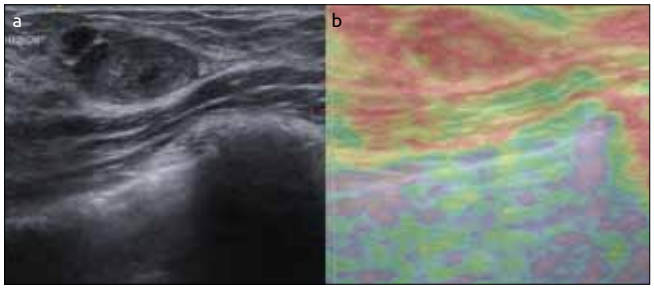


Figure 2. a, b. An example of score 3 in a twenty six years old woman. (a) on B- mod US, (b) after compression. The is colour changes in mass to red with some areas not showing the red color. (mosaic pattern). The histopathologic result is fibroadenoma

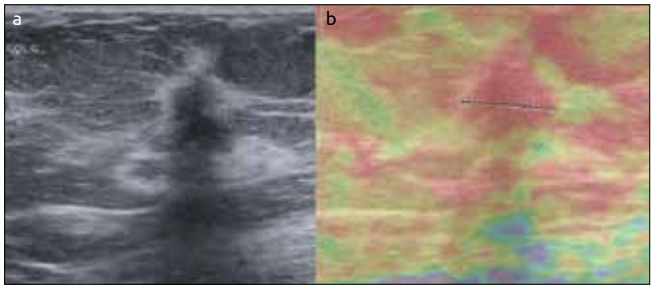


Figure 3. a, b. An example of score 4 in a eighty five years old woman. (a) The lesion on B-mod, (b) after compression the lesion is red but not the surrounding tissue. The histopathologic result is reported as invasive ductal carcinoma

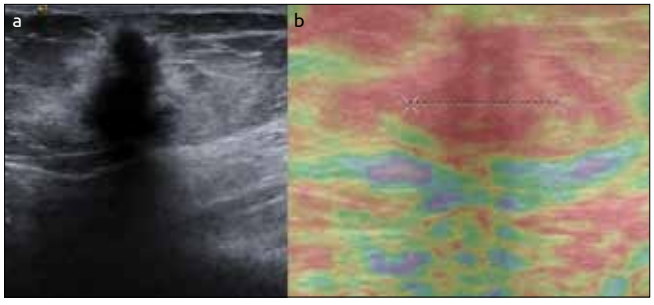


Figure 4. a, b. An example of score 5 in a thirty six years old woman. (a) Mass is seen on B-mod, (b) after compression the lesion and the surrounding tissue turns to red. The histopathologic result is reported as invasive ductal carcinoma

elastography is a recent technique that may improve classification of these lesions and may increase the specificity of US. Recently US elastography became an important tool in the evaluation of soft tissues.

Ueno and Itoh (4, 5) offered the first elasticity grading system. In this 5 score classification system color spectrum changes are taken in a dynamic form, and it is suggested to have a higher specificity in differential diagnosis. This scoring system has been used in several studies and the effectiveness of elastography as an adjunct to B mode ultrasonography was investigated (6-15). Modified versions of Ueno's classification by Scaperrotta et al (16) and Regini et al (17) also confirmed higher specificity for US elastography. Scaperrotta et al. (16) modified the classification system that was used by Itoh et al., and suggested a grading system with 3 scores. They reported the sensitivity and specificity of this system as 80% and 80.9%, respectively. In this study, the authors have concluded that elastography can increase the specificity of conventional ultrasonography up to 88.7%, especially in non-palpable lesions. Although some studies did not detect an improvement in specificity with the addition of US elastography (14, 17), a number of other studies showed an increase in specificity (6-13). Cho et al. (10) studied 100 non-palpable breast lesions and found the sensitivity as 82% and the specificity as 84%, and concluded that there were no significant differences between conventional US and elastography in the evaluation of solid breast masses. They reported that biopsy was not required in BI-RADS category 4a lesions with an elastography score of 1 (11). Burnside et al. (18) identified an increase in the mean specificity (0.257 vice versa 0.132, P<0.001) and sensitivity (0.993 vice versa 0.997, P>0.99) when US tension imaging is compared along with B-mode US. They concluded that the inter and intra-observer variability in the evaluation of US tension imaging affected the diagnostic performance and imaging quality, and that elastography mode helped less experienced performers more than the more experienced ones in terms of detection of malignant lesions. Two recent meta-analysis on strain elastography reported sensitivity rates of 88% and 83% and specificity rates of 83% and 84% (19, 20). Our findings are comparable with the recent literature with a sensitivity of 83% and specificity of 89%. The positive predictive value was 79% and negative predictive value was 91%.

In our study, four of six malignant lesions in the false negative group and six of eight benign lesions in the false positive group were larger than 2 cm in size. The false negative and positive results may have been due to the large size of these lesions, as reported in some previous studies (6).

There were five benign lesions with elastography scores of 2, with at least three malignant features and were classified as BI-RADS category 4b according to B mode US. The rest 45 lesions were either BI-RADS 3 or 4a. All 50 lesions with an elasticity score of 2 were proved to be benign histopathologically, and the NPV for score 2 was calculated as 100%. We believe that lesions evaluated as score 2 can be accepted as benign, unless they present suspicious malignant features on B Mode US. If this property had been taken into consideration, the biopsy of 45 of these 50 lesions (90%) could have been prevented. Our findings are comparable with the recent literature that biopsies of BI-RADS 3 and 4 a lesions can be prevented with the aid of strain elastography (10, 21, 22).

When histopathological results of lesions with an elasticity score of 3 are compared, 15 of 21 lesions were benign, with 6 false negative malignancies. Among these, three lesions had high risk features according to B Mode US findings on the gray scale ultrasonography and was classified as BI-RADS 4c category. One of them was identified as mixed invasive ductal and lobular carcinoma 7 mm in size, the other one as an invasive lobular carcinoma with 37 mm in size, and the last

one as invasive ductal carcinoma 90 mm in size. The other 3 lesions were either BI-RADS 4a or b lesions. The histopathological findings were medullary carcinoma, mucinous carcinoma and micro invasive ductal carcinoma in situ. Although in general breast cancer is stiff, (4,8 internet) some cancer types may have benign features depending on their histopathologic subtypes and lead to misdiagnosis (5, 6, 16). Ductal carcinoma in situ, invasive lobular, papillary, mucinous, and medullary carcinomas, and some tumors with central necrosis may be softer than invasive ductal carcinoma with a fibrous desmo-plastic reaction (5, 7, 9). We identified similar findings in our results with a high false negative ratio (28%) in lesions with an elasticity score of 3. The evaluation of these score 3 lesions should be done with care, and they should be compared with other imaging findings.

In this study, we accepted elasticity score 4 as malignant. When compared with the histopathological results; 6 of the 17 lesions were benign with a 91% false positivity rate. Three of these 6 lesions had BI-RADS 4b category and the remaining three were 4a. Especially different subtypes of fibroadenomas can show variable features sometimes depending on their development or involution phase (5, 6, 16).

Twenty of the 22 lesions classified as score 5 by elastography were malignant. Score 5 had a high rate of PPV (91%). Both of the false positive lesions were phylloides tumors. These patients should be managed and followed-up diligently if they are found to be benign on histopathologic evaluation.

Our study limitations were as follows:

First; Most of our lesions were large in size with a diameter higher than 20 mm. There were only a few lesions smaller than 5 mm. This may be considered as a limitation as there are studies implying higher sensitivity in smaller lesions. Giuseppetti et al. (6) reported a better diagnostic performance in lesions smaller than 2 cm. On the other hand, Scaperrotta et al (16) did not find statistically significant differences in the diagnostic performance between small and large lesions. A recent meta-analysis of Sadigj G et al. (23) showed that regardless of the lesion size, US elastography had a higher specificity and lower sensitivity as compared to B mode US in characterizing breast masses.

Second; the effects of breast density and composure on elastography results were not evaluated in our study. The studies imply that extreme differences in the density of the breast parenchyma may cause false negative or positive findings as elasticity depends on the surrounding tissue (17).

Third; there are limitations related to the technique itself. When compared to shear wave elastography, strain elastography is clearly operator dependent and depends on subjective analysis without quantitative measurements. It is crucial to keep steady compression with the probe, avoiding lateral or angulated movements, to obtain optimal images. The operator should place enough normal surrounding tissue inside the ROI for a precise assessment. Besides, intraobserver or interobserver variability was not taken into account.

US strain elastography has a high accuracy rate in the differential diagnosis of breast lesions. In this study, elastography scores 4 and 5 lesions were accepted as malignant and the sensitivity was calculated as 83%, specificity as 89%, positive predictive value as 79% and the negative predictive value as 91%. These findings demonstrate the efficacy of US elastography in routine clinical practice. Lesions with elastography score of 2 can be assessed as benign, unless they have BI-RADS scores higher than 4a, and thus unnecessary biopsies can be prevented. Lesions with elastographic score of 5 have a high risk for malignancy, so the histopathologic and radiologic correlation of these lesions must be done carefully. Follow-up for malignancy should be recommended in these patients, if biopsy findings do not reveal malignancy.

We believe that ultrasound elastography is an effective imaging technique that can be used as an adjunct for differential diagnosis of breast lesions, prior to the decision to biopsy a lesion in certain cases.

Ethics Committee Approval: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.A.; Design - E.A., A.O.A.; Supervision - E.A., A.O.A., H.K.; Funding - E.A., A.O.A., H.K.; Materials - E.A., A.O.A., H.K.; Data Collection and/or Processing - A.O.A; Analysis and/or Interpretation - E.A., A.O.A.; Literature Review - A.O.A., R.E.; Writer - A.O.A., R.E.; Critical Review - E.A.

Financial Disclosure: This study was conducted by a Grant received form BAP Department of the University.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.A.; Tasarım - E.A., A.O.A.; Denetleme - E.A., A.O.A., H.K.; Kaynaklar E.A., A.O.A., H.K.; Malzemeler - E.A., A.O.A., H.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.O.A; Analiz ve/veya yorum - E.A., A.O.A.; Literatür taraması - A.O.A., R.E.; Yazıyı yazan - E.A.; Eleştirel İnceleme - E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu calışma Üniversite BAP desteği almıştır.

References

1. Poplack SP, Carney PA, Weiss JE, Titus-Ernstoff L, Goodrich ME, Tosteson AN. Screening mammography: costs and use of screening-related services. Radiology 2005; 234:79-85. (PMID: 15618376) [CrossRef]
2. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. Radiology 1995; 196: 123-134. (PMID: 7784555) [CrossRef]
3. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and technique. Diagnostic and Interventional Imaging: 94; 2013: 487-495. (PMID: 23619292) [CrossRef]
4. Ueno E, Iboraki P. Clinical application of US elastography in the diagnosis of breast disease. *Paper presented at: European Congress of Radiology*; March 5-9, 2004; Vienna, Austria.
5. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006; 239:341-350. (PMID: 16484352) [CrossRef]
6. Giuseppetti GM, Martegani A, Di Cioccio B, Baldassarre S. Elastosonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report. Radiol Med 2005; 110:69-76. (PMID: 16163141)

7. Thomas A, Fischer T, Frey H, Ohlinger R, Grunwald S, Blohmer JU, Winzer KJ, Weber S, Kristiansen G, Ebert B, Kümmel S. Real-time Elastography: an advanced method of ultrasound-first results in 108 patients with breast lesions. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28:335-340. (PMID: 16909438) [CrossRef]
8. Tardivon A, El Khoury C, Thibault F, Wyler A, Barreau B, Neuenschwander S. Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions [in French]. J Radiol 2007; 88:657-662. (PMID: 17541358) [CrossRef]
9. Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. J Ultrasound Med 2007; 26:807-815. (PMID: 17526612)
10. Cho N, Moon WK, Park JS, Cha JH, Jang M, Seong MH. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. Korean J Radiol 2008; 9:111-118. (PMID: 18385557) [CrossRef]
11. Tan SM, Teh HS, Mancer JF, Poh WT. Improving B-mode ultrasound evaluation of breast lesions with real-time ultrasound Elastography: a clinical approach. Breast 2008; 17:252-257. (PMID: 18054231) [CrossRef]
12. Zhu QL, Jiang YX, Liu JB, Liu H, Sun Q, Dai Q, Chen X. Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment of breast lesions. Ultrasound Med Biol 2008; 34:1232-1238. (PMID: 18359145) [CrossRef]
13. Vanhoutte A, Fellah L, Galant C, d'Hoore W, Berlière M, Leconte I. Contribution of sonoelastography to the characterization of breast lesions. JBR-BTR 2008; 91:187-194. (PMID: 19051937)
14. Sohn YM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ, Kim SJ. Sonographic elastography combined with conventional sonography: how much is it helpful for diagnostic performance? J Ultrasound Med 2009; 28:413-420. (PMID: 19321669)
15. Raza S, Odulate A, Ong EM, Chikarmane S, Harston CW. Using real-time tissue elastography for breast lesion evaluation: our initial experience. J Ultrasound Med 2010; 29:551-563. (PMID: 20375374)
16. Scaperrotta G, Ferranti C, Costa C, Mariani L, Marchesini M, Suman L, Folini C, Bergonzi S. Role of sonoelastography in non-palpable breast lesions. Eur Radiol 2008; 18:2381-2389. (PMID: 18523780) [CrossRef]
17. Regini E, Bagnera S, Tota D, Campanino P, Luparia A, Barisone F, Durando M, Mariscotti G, Gandini G. Role of sonoelastography in characterising breast nodules: preliminary experience with 120 lesions. Radiol Med 2010; 115:551-562. (PMID: 20177990) [CrossRef]
18. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, Fine JP, Jiang J, Hangiandreou NJ. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. Radiology 2007; 245:401-410. (PMID: 17940302) [CrossRef]
19. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Dwamena BA. Accuracy of quantitative ultrasound elastography for differentiation of malignant and benign breast abnormalities: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2012; 134:923-931. (PMID: 22418703) [CrossRef]
20. Gong X, Xu Q, Xu Z, Xiong P, Yan W, Chen Y. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant breast lesions: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2011;130:11-18.(PMID: 21870128) [CrossRef]
21. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, Schäfer FK, Svensson WE, Hooley RJ, Ohlinger R, Mendelson EB, Balu-Maestro C, Locatelli M, Tourasse C, Cavanaugh BC, Juhan V, Stavros AT, Tardivon A, Gay J, Henry JP, Cohen-Bacrie C; BE1 Investigators. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. Radiology 2012; 262:435-449. (PMID: 22282182) [CrossRef]
22. Schäfer FK, Hooley RJ, Ohlinger R, Hahne U, Madjar H, Svensson WE, Balu-Maestro C, Juhan V, Athanasiou A, Mundinger A, Order B, Locatelli M, Cosgrove D, Wolf OJ, Henry JP, Moutfi M, Gay JM, Cohen-Bacrie C. ShearWave™ Elastography BE1 multinational breast study: additional SWE™ features support potential to downgrade BI-RADS®-3 lesions. Ultraschall Med 2013; 34:254-259. (PMID: 23709241) [CrossRef]
23. Sadigh G, Carlos RC, Neal CH, Wojcinski S, Dwamena BA. Impact of breast mass size on accuracy of ultrasound elastography vs. conventional B-mode ultrasound: a meta-analysis of individual participants. Eur Radiol 2013; 23:1006-1014. (PMID: 23085865) [CrossRef]

J Breast Health 2014; 10: 239-41
DOI: 10.5152/tjbh.2013.1758

In Situ Ductal Carcinoma Arising in Benign Phyllodes Tumor in 19-Year Old Patient: A Case Report

19 Yaşındaki Olguda Benign Filloid Tümör İçinde Gelişmiş İn Situ Duktal Karsinom: Olgu Sunumu

Muhammet Kadri Çolakoğlu[1], Erdinç Yenidoğan[2], Gökhan Giray Akgül[1], Sultan Çiğdem Irkkan[3], Yılmaz Özdemir[1], Mehmet Ali Gülçelik[1], Mithat Çamlıbel[1]

[1]Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
[2]Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
[3]Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Phyllodes tumors are fibroepithelial lesions and malign forms are rare neoplasms with lower than 1% of all primary breast tumors. Malign forms are usually behaves like sarcomas because they occur in the stroma of the breast. Also proliferation of epithelium occurs and even it is less often, the epithelial component of phyllodes tumors can transform into malignancy too. This epithelial malignancies are usually in the form of infiltrative carcinomas and non-invasive tumors arising in benign phyllodes tumors are much rarer but can be seen. Literature include very few cases about this situation and cases are usually old woman. We report a 19-year old patient who was diagnosed with ductal carcinoma in situ arising in benign phyllodes tumor of the breast.

Key words: Phyllodes tumor, breast, intraductal, carcinoma

ÖZET

Filloid tümörler fibroepitelyal lezyonlardır ve malign formları nadir görülen neoplazmlar olup tüm primer meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Malign formları genellikle sarkomlar gibi davranırlar çünkü memenin stromasından köken alırlar. Aynı zamanda epitelyal proliferasyon azda olsa ortaya çıkabilir ve filloid tümörlerin bu epitelyal komponenti maligniteye dönüşebilir. Bu epitelyal malignensiler çoğunlukla infiltratif karsinom formundadır, aynı zamanda benign filloid tümörlerden köken alan non-invaziv tümörler nadirde olsa görülebilir. Literatürde bu durumla ilgili çok az vaka mevcut olup vakalar genellikle yaşlı kadınlardır. Burada memenin benign filloid tümöründen köken almış duktal karsinoma in situ tanısı konmuş 19 yaşındaki hastamızı sunduk.

Anahtar sözcükler: Filloid tümör, meme, intraduktal, karsinom

Introduction

Phyllodes tumors are a group of uncommon breast tumors involving biphasic proliferation of stroma and breast epithelium (1). The majority present a benign process but with increasing cellularity, invasive margins and actual sarcomatous behaviour, they can represent different characteristics from borderline to a malignant process (2, 3). Histologically they seem similar to fibroadenomas but are typically organized in leaf-like structures because of more cellular stroma. They usually appear as a fast growing, firm and well demarcated mass. While local excision is adequate for benign phyllodes tumors, surgical margins must be over 1 cm for borderline tumors. Malignant phyllodes tumors are treated like sarcomas and en bloc surgical resection is recommended. Recurrence rates for benign, borderline and malignant phyllodes tumors are %17, %25, %27, respectively (4, 5). Malignant transformation of the tumor usually occurs in the stromal part of the tumor but the epithelial component of phyllodes tumors can transform into a malignancy too (6). Even this transformation is rare, most of them are infiltrative ductal carcinomas (2). Documented literature about ductal carcinoma in situ arising in phyllodes tumor is a rare situation (7-16). We report a 19-year old patient who was diagnosed with ductal carcinoma in situ arising in a benign phyllodes tumor of the breast.

Case Presentation

A 19-year old woman who discovered a painless mass in her right breast was admitted to Ankara Oncology Training and Research Hospital. She had no family history of cancer. The mass had grown rapidly over a 1 month period and was palpated in the upper outer quadrant of the right breast. It was well-defined, freely movable and 2.0x2.0 cm in size. The tumor was nonadherent to the skin and there were no palpable lymph nodes in the axilla or supraclavicular fossa on physical examination. Breast ultrasonography showed a 23x12 mm in size, regular, heterogenous, hypoechogenic mass in her right breast and the radiology department suggested excision of the lesion. Mammography was not performed because of patient's age. The serum levels of tumor markers (CA 15-3, CEA) were within normal range. The tumor was locally excised under local anaesthesia. The patient had a rapid recovery and was discharged on the same day.

This case was presented at 16th Annual Meeting of the European Society of Surgery, 22-24 November 2012, İstanbul, Turkey.
Bu olgu, 16. Avrupa Cerrahi Derneği Yıllık Toplantısı'nda sunulmuştur, 22-24 Kasım 2012, İstanbul, Türkiye.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Erdinç Yenidoğan, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
Phone / Tel.: +90 356 212 32 12 e-mail / e-posta: claritromisin@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 08.06.2013
Accepted / Kabul Tarihi: 16.09.2013

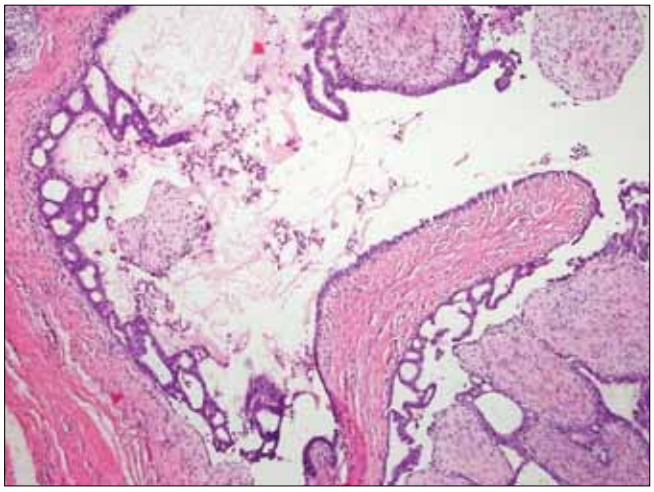


Figure 1. A mildly cellular, phyllodes tumor stroma is seen to be accompanied by a proliferation in the epithelial component

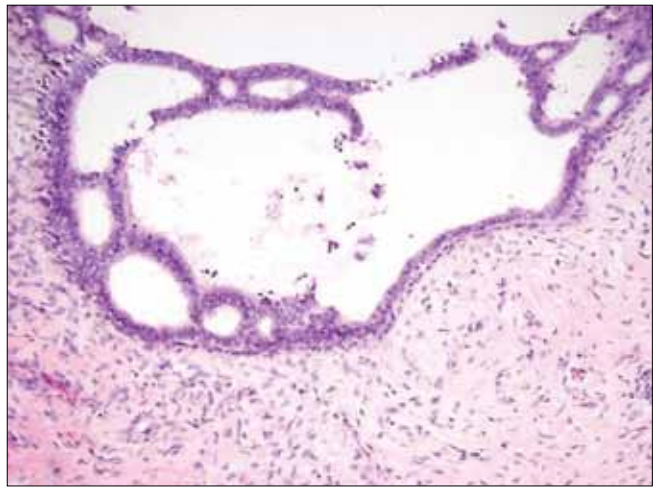


Figure 2. On high power view, epithelial cells form rigid bars and cribriform lumina consistent with ductal carcinoma in situ

The final pathology result was benign phyllodes tumor. The tumor was 18 mm in greatest diameter and was well-demarcated. Histologically, the tumor consisted of both epithelial and stromal elements. Stromal elements showed mild cellularity and 1-2 mitoses per 10 high power fields. Expression of Ki-67 nuclear antigen was also examined and Ki-67 proliferative activity index was %5-10 in the stromal component. A focus of an 8 mm ductal carcinoma in situ nuclear grade 2, with a cribriform pattern was observed in the ductal part of the tumor (Figure 1, 2). Immunohistochemically, estrogen and progesterone receptors were positive in the ductal carcinoma in situ component. Based on these findings, the tumor was diagnosed as ductal carcinoma in situ arising in a benign phyllodes tumor.

Consequently, we administered radiation therapy and endocrine therapy with tamoxifen citrate to our patient for in situ carcinoma and she remains well during a 3 year follow-up period.

Discussion and Conclusions

Phyllodes tumors of the breast are fibroepithelial lesions that account for fewer than1% of all breast neoplasms. They are usually classified into three categories like benign, borderline and malignant. This classification is based on some histological factors such as stromal cellularity, cellular atypia, mitotic activity, stromal overgrowth, tumor necrosis and the nature of the tumor margins (6). Because malignant transformation of a phyllodes tumor mostly occurs in the stromal component, many studies are centred upon this component.

The defining features of ductal carcinoma in situ include; malignant cytologic features (monomorphic or pleomorphic), involvement of two duct cross-sections and/or the sum of the duct diameters involved in the lesion greater than 2 mm, and malignant cells confined to the basement membrane inside the duct. Ductal carcinoma in situ arising from the ducts in phyllodes tumors should be differentiated from the usual epithelial hyerplasia. Usually, hyperplasia of epithelial cells show overlapping proliferation. It was the rigid epithelial bars and cribriform lumina that signified the lesion as atypical epithelial hyperplasia and with the size of the lesion being 8 mm, it reached the definition of ductal carcinoma in situ.

Nio et al. (17) reported 53-year old female patient and Yamaguchi et al. (5) reported 53-year old female patient both with a benign phyllodes tumor with ductal carcinoma in situ. Quinlan-Davidson et al. (18) reported a 53-year old female patient with a borderline phyllodes tumor with tubular carcinoma and lobular carcinoma in situ. Neto et al. (19) reported a 66-year old female with the coexistence of benign phyllodes tumor and synchronous, independent and invasive ductal carcinoma in separate breasts. Although the median age of occurrence of disease is 40–50 years, and the documented literature about ductal carcinoma in situ arising in phyllodes tumor is a rare situation especially in older patients, our case illustrates that this situation can be seen in younger ages. Moreover, our case presented here is the youngest patient with ductal carcinoma in situ arising in phyllodes tumor according to documented in the literature (7-19).

There are different opinions about the carcinomas arising from phyllodes tumor. Malignant transformation of epithelial hyperplasia in the phyllodes tumor is one of them. In 2005, Tan et al. (20) studied the pathology specimens of 335 Asian women with phyllodes tumor and reported the epithelial hyperplasia rate as 74% (247 cases). Even though it is a reliable hypothesis, the relationship between phyllodes tumors and carcinomas is still unknown. Nomura et al. (7) reported a 75-year old case with ductal carcinoma in situ arising in a malignant phyllodes tumor and estrogen and progesterone receptors were both negative in that case.

A variety of therapies were applied to the various cases. These are local excision and local radiation therapy, mastectomy, and axillary lymph node dissection. It appears that mastectomy or local excision was selected according to the size of the phyllodes tumor. Axillary dissection was applied for large phyllodes tumors, but no lymph nodes involved in the cases. Also post-surgical radiation therapy and endocrine therapy were applied. The prognosis for cases of ductal carcinoma in situ within phyllodes tumors is generally favorable, with no deaths yet reported. Axillary lymph node dissection is not part of the standard treatment for phyllodes tumors as lymph node spread is rare, and may thus be restricted to patients suspected of having lymph node involvement by image diagnosis (5, 9, 16).

In situ carcinomas, even infiltrating ones, arising in phyllodes tumors cannot be detected preoperatively in many of the cases. In all patients with suspected phyllodes tumors, even young ones like this case, the radiologists must be aware of the possibility of concurrent carcinoma or in situ carcinoma. It is very difficult to identify this kind of tumor

preoperatively because, in many cases, phyllodes tumors encircle the actual malignant or premalignant lesion. Also histopathological examination must be done meticulouslybecause it is very easy to overlook small in situ lesions under the actual pathologic diagnosis of benign phyllodes tumor. As in the stromal component, the epithelial component must be carefully investigated for malignancy.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this case.

Author Contributions: Concept - M.K.Ç., E.Y.; Design - M.K.Ç., E.Y.; Supervision - M.A.G., M.Ç.; Funding - M.K.Ç., E.Y.; Materials - M.K.Ç., E.Y.; Data Collection and/or Processing - M.K.Ç., Y.Ö., S.Ç.I.; Analysis and/or Interpretation - S.Ç.I., M.A.G., M.Ç.; Literature Review - M.K.Ç., E.Y., G.G.A.; Writer - M.K.Ç., E.Y.; Critical Review - M.A.G., M.Ç.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - M.K.Ç., E.Y.; Tasarım - M.K.Ç., E.Y.; Denetleme - M.A.G., M.Ç.; Kaynaklar - M.K.Ç., E.Y.; Malzemeler - M.K.Ç., E.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.K.Ç., Y.Ö., S.Ç.I.; Analiz ve/veya yorum - S.Ç.I., M.A.G., M.Ç.; Literatür taraması - M.K.Ç., E.Y., G.G.A.; Yazıyı yazan - M.K.Ç., E.Y.; Eleştirel İnceleme - M.A.G., M.Ç.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Ozzello L, Gump FE. The management of patients with carcinomas in fibroadenomatous tumors of the breast. Surg Gynecol Obstet 1985; 160:99-104. (PMID: 2982218)
2. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001:325-364.
3. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, Elston CW, Blamey RW, Ellis IO. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. Histopathology 1995; 27:205-218. (PMID: 8522284) [CrossRef]
4. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. World Health Organisation classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2003:99-103.
5. Yamaguchi R, Tanaka M, Kishimoto Y, Ohkuma K, Ishida M, Kojiro M. Ductal carcinoma in situ arising in a benign phyllodes tumor: report of a case. Surg Today 2008; 38:42-45. (PMID: 18085361) [CrossRef]
6. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. Postgrad Med J 2001; 77:428-435. (PMID: 11423590) [CrossRef]
7. Nomura M, Inoue Y, Fujita S, Sakao J, Hirota M, Souda S, Ohshima M. A case of noninvasive ductal carcinoma arising in malignant phyllodes tumor. Breast Cancer 2006; 13:89-94. (PMID: 16518067) [CrossRef]
8. Seemayer TA, Tremblay G, Shibata H. The unique association of mammary stromal sarcoma with intraductal carcinoma. Cancer 1975; 36:599-605. (PMID: 168959) [CrossRef]
9. Grove A, Deibjerg Kristensen L. Intraductal carcinoma within a phyllodes tumor of the breast: a case report. Tumori 1986; 72:187-190. (PMID: 3010519)
10. Knudsen PJ, Ostergaard J. Cystosarcoma phylloides with lobular and ductal carcinoma in situ. Arch Pathol Lab Med 1987; 111:873-875. (PMID: 2820345)
11. de Rosa G, Ferrara G, Goglia P, Ghicas C, Zeppa P. In situ and microinvasive carcinoma with squamoid differentiation arising in a phyllodes tumor: report of a case. Tumori 1989; 75:514-517. (PMID: 2557696)
12. Schwickerath J, Blessing MH, Wolff F. A rare clinical manifestation of a combination tumor of cystosarcoma phylloides malignum and an intraductal cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd 1992; 52:557-559. (PMID: 1327943) [CrossRef]
13. Deodhar KK, Baraniya JB, Naresh KN, Shinde SR, Chinoy RF. Cancerization of phyllodes tumour. Histopathology 1997; 30:98-99. (PMID: 9023568) [CrossRef]
14. Nishimura R, Hasebe T, Imoto S, Mukai K. Malignant phyllodes tumour with a noninvasive ductal carcinoma component. Virchows Arch 1998; 432:89-93. (PMID: 9463593) [CrossRef]
15. Lim SM, Tan PH. Ductal carcinoma in situ within phyllodes tumour: a rare occurrence. Pathology 2005; 37:393-396. (PMID: 16194856) [CrossRef]
16. Parfitt JR, Armstrong C, O'malley F, Ross J, Tuck AB. In-situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. World Surg Oncol 2004; 2:46. (PMID: 15601470) [CrossRef]
17. Nio Y, Iguchi C, Tsuboi K, Maruyama R. Ductal carcinoma in situ arising within a benign phyllodes tumor: A case report with a review of the literature. Oncol Lett 2011; 2:223-228. (PMID: 22866068) [CrossRef]
18. Quinlan-Davidson S, Hodgson N, Elavathil L, Shangguo T. Borderline phyllodes tumor with an incidental invasive tubular carcinoma and lobular carcinoma in situ component: a case report. J Breast Cancer 2011;14:237-240. (PMID: 22031807) [CrossRef]
19. Neto GB, Rossetti C, Souza NA, LA Fonseca F, Azzalis LA, Junqueira VB, Valenti VE, de Abreu LC. Coexistence of benign phyllodes tumor and invasive ductal carcinoma in distinct breasts: case report. Eur J Med Res. 2012;17:8. (PMID: 22534285) [CrossRef]
20. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HY, Tan Y, Hilmy M, Hung H, Selvarajan S, Bay BH. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. Am J Clin Pathol 2005; 123:529-540. (PMID: 15743740) [CrossRef]

J Breast Health 2014; 10: 242-4
DOI: 10.5152/tjbh.2014.1768

A Rare Entity of Breast Cancer: Primary Neuroendocrin Carcinoma

Meme Tümörlerinde Nadir Bir Antite: Primer Nöroendokrin Karsinom

Mehmet Abdussamet Bozkurt[1], Ali Kocataş[1], Yasemin Özkan[2], Mustafa Uygar Kalaycı[1], Halil Alış[1]
[1]Genel Cerrahi Kliniği, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
[2]Patoloji Kliniği, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Breast cancer is the second leading cause of cancer throughout the world, however neuroendocrine tumors of the breast are rarely encountered. Herein we present a 75-year-old patient who was admitted to our clinic due to a mass in her breast and was operated on with a preliminary diagnosis of invasive breast carcinoma, However she was diagnosed with a neuroendocrine tumor after pathologic evaluation. The patient is the oldest one among others with a neuroendocrine tumor in the breast reported in the literature.

Key words: Neuroendocrine tumor, breast cancer, mastectomy

ÖZET

Meme kanseri dünyada en sık rastlanan 2. kanserdir ancak memenin nöroendokrin tümörleri oldukça nadirdir. Kliniğimize memede kitle şikayeti ile başvuran invaziv meme kanseri düşünülerek opere edilen ve patolojik inceleme sonucunda memenin nöroenkorin karsinomu saptanan 75 yaşındaki bir hastayı sunuyoruz. Hastamız literatürde memede nöroendokrin tümörü olan en yaşlı hastadır.

Anahtar sözcükler: Nöroendokrin tümör, meme kanseri, mastektomi

Introduction

Breast cancer originates from cells within the breast. It has the second highest incidence in the world after lung cancer. Invasive ductal carcinoma, which originates from the ducts within the breast, constitutes 80% of breast cancers, whereas neuroendocrine tumors account for 0.1%. The incidence of both synchronous and metachronous cancers are higher in patients with neuroendocrine tumors when compared to the general population (1). Herein we presented a patient who was operated at our department for breast cancer, and diagnosed with neuroendocrine tumor. Further evaluations did not detect any synchronous or metachronous tumors.

Case Presentation

Seventy five-year-old female patient was referred to our clinic for evaluation of a palpable mass in her right breast that she noticed two months ago. She had four children and a history of breast-feeding each of them for at least one year. She had neither a history of using oral contraceptives or hormone replacement therapy, nor a family history for breast cancer. Her last mammography taken 3 years ago was normal. She did not comply with her routine annual follow-up appointments. On physical examination, a mass in 3x2x2 cm size was palpated at 11 o'clock position in her right breast. Both the right axilla and the left breast were normal. On mammography, a mass lesion with spicular extensions was observed on her right breast. The breast ultrasound revealed a retroareolar, hypoechoic solid mass measuring 31x21 mm and having regular borders, at 11 o'clock position on the right breast. A tru- cut biopsy was performed under ultrasound guidance, and the biopsy result was reported as invasive carcinoma.

Immunohistochemical test results showed positive nuclear staining for ER 50%, and PR 75%. C- erb b2 was negative (Score 0). Based on the findings, the patient was informed on skin sparing and modified radical mastectomy. She consented for modified radical mastectomy and was planned for surgery. Her laboratory results and chest X- ray was normal. The patient was discharged on the second postoperative day, her surgical drain and sutures were removed on the 7th postoperative day.

The pathological examination showed carcinoma with neuroendocrine differentiation (Figure 1, 2, 3). The pathological stage of the tumor according to WHO (World Health Organization) 2010 classification was grade 2. Mucinous differentiation was 10% and there was no intraductal component. The mitosis count was 2/10 under 10 x magnification. Ki-67 index was 5% (Figure 4). On immunohistochemical evaluation, positive nuclear staining for ER 50%, and PR 75% was detected, with negative C- erb b2 (Score 0). There was diffuse strong positive staining for chromogranin, and diffuse moderate positive staining for synaptophysin.

Address for Correspondence / Yazışma Adresi:
Mehmet Abdussamet Bozkurt, Genel Cerrahi Kliniği, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
Phone / Tel.: +90 212 542 24 44 e-mail / e-posta: msametbozkurt@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 27.06.2013
Accepted / Kabul Tarihi: 14.11.2013

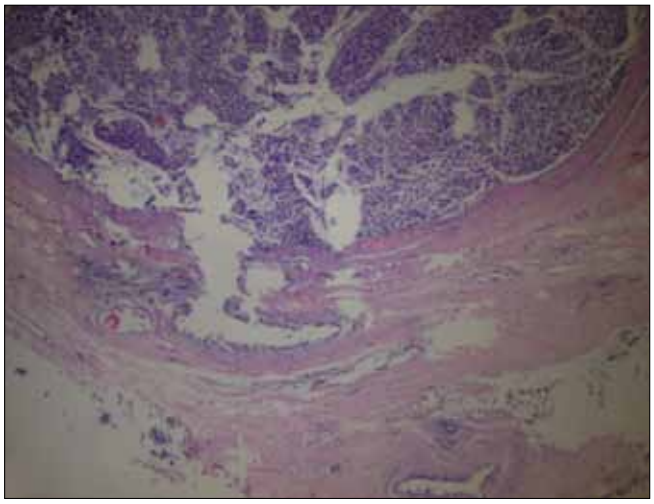


Figure 1. Normal breast tissue and tumor (H&Ex40)

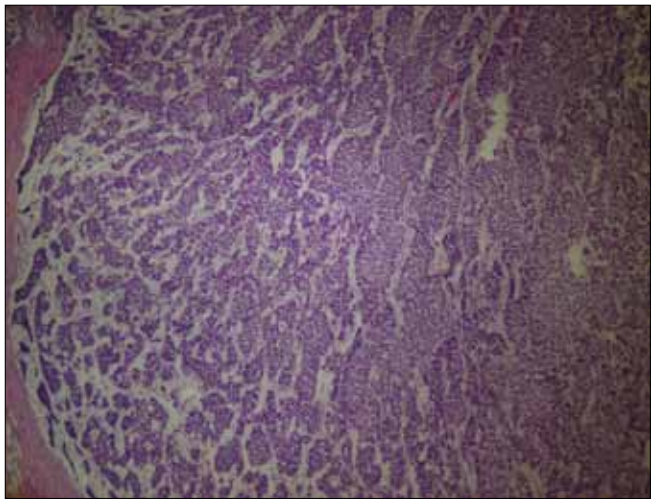


Figure 3. Breast Neuroendocrin Carcinoma (Kromogranin x200)

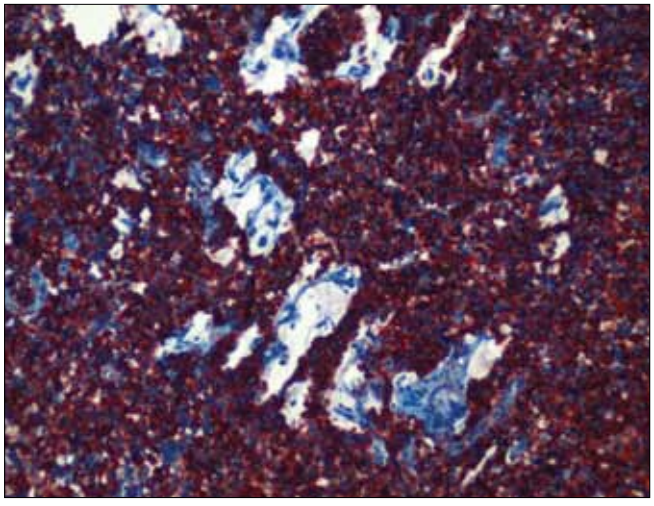


Figure 2. Breast solid tumor and ekstracelluler müsin (HEx100)

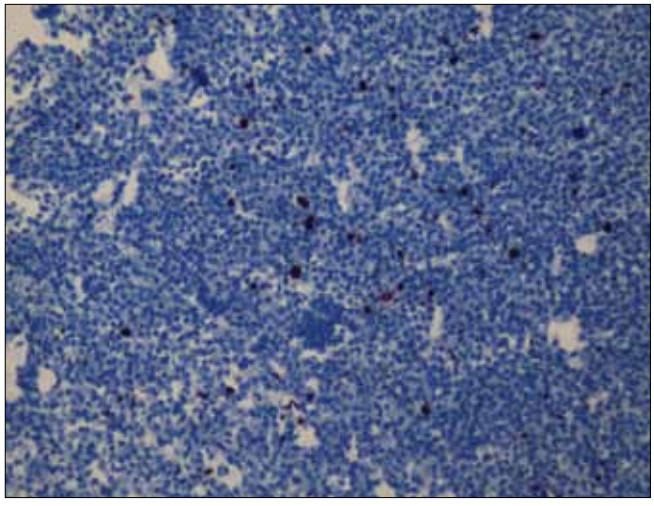


Figure 4. Breast Neuroendocrin Carcinoma (Ki 67x200)

The patient received adjuvant chemoradiotherapy. Abdominal and pelvic computed tomography did not reveal any synchronous tumors. Her colonoscopy and gastroscopy examinations were also normal. She is being followed-up with no additional pathologies.

Discussion and Conclusions

The incidence of breast cancer is increasing in our country, as well as the rest of the world. The Ministry of Health reported breast cancer incidence in Turkey as 37.3/100,000 in 2006, whereas this rate is currently estimated to be 50/100.000 (2). Although Pagotti and colleagues (3) mentioned that as high as 8% of breast tumors are neuroendocrine tumors, neuroendocrine variants constitute 0.1% of all breast tumors (4). Neuroendocrine tumors are derived from submucosal neuroendocrine cells, and the diagnosis can only be made by pathologic examination. Although there is no agreement on the origin of cells causing breast neuroendocrine tumors, it is believed that they arise from pluripotent stem cells (5). The presence of neuroendocrine tumors even in organs that do not contain neuroendocrine cells, such as the ovary and prostate, supports this hypothesis. Since 1983, 40 cases of neuroendocrine tumor of the breast have been reported in the literature. Their ages ranged from 40 to 70 years, the majority being over 60 years of age (6). According to Samli et al. (7) main complaints related to this disease are breast cellulitis, mastitis, breast abscess, and inflammatory events, nevertheless, our patient's complaint was the presence of a mass in her breast. In 2003, WHO has classified neuroendocrine tumors of the breast by using immunohistochemical reagents such as chromagranin and synaptophysin, in a similar fashion to neuroendocrine tumors of the gastrointestinal system and lung (8). Synchronous tumors are almost an integral part of neuroendocrine tumors of the breast. Lopez-Bonet et al. (9) studied 1,368 neuroendocrine breast tumors, and they reported that only seven patients did not have a second tumor. In the case presented here, there was no secondary tumor and it was accepted as a primary neuroendocrine carcinoma of the breast. On physical examination, neuroendocrine tumors of the breast are found as round and irregular masses. Ultrasound and mammography are inadequate for differential diagnosis from other tumors and on MRI, homogeneous signal intensity is observed. Histological examinations of neuroendocrine tumors of the breast reveal similar results to neuroendocrine tumors located elsewhere in the body (10). Surgical treatment of breast cancer has shifted from the classic en-bloc radical mastectomy defined by Halsted to modified radical mastectomy and skin sparing breast surgery, without compromising oncologic results (11). Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the breast is similar to other types of breast cancer. In the postoperative period, chemotherapy regimens, which include 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide for 6 cycles and radiotherapy are administered, and

this is followed by tamoxifen therapy for 5 years (12). We used a protocol of adjuvant therapy that contained 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide and radiotherapy, to our patient.

In conclusion, primary neuroendocrine tumor of the breast is a rare entity that may be detected at any age. Its treatment includes surgery and chemoradiotherapy protocols similar to other types of breast cancer, and the patient should be evaluated for the presence of synchronous tumors.

Ethics Committee Approval: N/A.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.A.B., A.K.; Design - M.A.B.; Supervision - M.U.K., H.A.; Funding - A.K., M.A.B., Y.Ö.; Materials - A.K., Y.Ö.; Data Collection and/or Processing - M.A.B.; Analysis and/or Interpretation - M.A.B., M.U.K.; Literature Review - M.A.B., H.A.; Writer - MAB.; Critical Review - A.K., H.A.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Etik Kurul Onayı: N/A.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.A.B., A.K.; Tasarım - M.A.B.; Denetleme - M.U.K., H.A.; Kaynaklar - A.K., M.A.B., Y.Ö.; Malzemeler - A.K., Y.Ö.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.A.B.; Analiz ve/veya yorum - M.A.B., M.U.K.; Literatür taraması - M.A.B., H.A.; Yazıyı yazan - M.A.B.; Eleştirel İnceleme - A.K., H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Prommegger R, Ensinger C, Steiner P, Sauper T, Profanter C, Margreiter R. Neuroendocrine tumors and second primary malignancy, a relationship with clinical impact? Anticancer Res 2004; 24:1049-1051. (PMID: 15154621)
2. Polat AK, Soran A. Metastatik meme kanseri tanısı alanlarda primer tümör cerrahisinin yeri. Ulusal Cerrahi Dergisi 2010; 26:185-191.
3. Pagotti M, Marci L, Finzi G, Capella C, Eusebi V, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the breast: A study of 51 cases. Semin Diagn Pathol 1989; 6:174-188. (PMID: 2503862)
4. Günhan BI, Zekioglu O, Ustün EE, Memis A, Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histophatological findings. Eur Radiol 2003; 13:788-793. (PMID: 12664118)
5. Adegbola T, Connolly CE, Mortimer G. Small cell neuroendocrine carcinoma of the breast: a report of three cases and review of the literature. J Clin Pathol 2005; 58:775-778. (PMID: 15976350) [CrossRef]
6. Nawawi O, Goh KY, Rahmat K. A Rare Case of Primary Infiltrating Neuroendocrine Carcinoma of the Breast Iran J Radiol 2012 November; 9: 212-216. (PMID: 23408015)
7. Samli B, Celik S, Evrensel T, Orhan B, Tasdelen I. Primary neuroendocrine small cell carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:296-298. (PMID: 10656743)
8. Böcker W. WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics. Verh Dtsch Ges Pathol 2002; 86:116-119. (PMID: 12647359)
9. López-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G, Vazquez-Martin A, Bernadó L, Menendez JA. Solid neuroendocrine breast carcinomas: Incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. Oncol Rep 2008; 20:1369-1374. (PMID: 19020716)
10. Alonso-Ruano M, López-Bonet E, Huerta-Anaya MV, Vila-Camps E, Bernadó L, Tuca-Rodríguez F, Suarez-Pumariega P, Menendez JA. Synchronous solid neuroendocrine breast carcinoma and abdominal lymphoma: a case report and review of the literature oncol lett. 2013; 5:459-462. (PMID:23419985)
11. Çakabay B, Aksel B, Ünal AE, Bayar S, Kocaoğlu H, Demirci S ve ark. Primer meme kanserinin lokal kontrolünde radyofrekans ablasyon bir seçenek olabilir mi? Ulusal Cerrahi Dergisi 2011; 27:55-59.
12. Watrowski R, Jäger C, Mattern D, Horst C. Neuroendocrine carcinoma of the breast--diagnostic and clinical implications. Anticancer Res 2012; 32:5079-5082. (PMID:23155283)

J Breast Health 2014; 10: 245-7
DOI: 10.5152/tjbh.2014.1931

Tükürük Bezi Benzeri Meme Karsinomu/Adenoid Kistik Karsinom: Olgu Sunumu

Salivary Gland Like Breast Carcinoma/Adenoid Cystic Carcinoma: Case Report

Turan Acar[1], Murat Kemal Atahan[1], Salih Can Çelik[1], Kürşat Yemez[1], Gülden Ballı Ülker[1], Seyran Yiğit[2], Ercüment Tarcan[1]

[1]Genel Cerrahi Kliniği, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, İzmir, Türkiye
[2]Patoloji Kliniği, İİzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Adenoid cystic carcinoma of the breast constitutes approximately 0.1% of all breast tumors. They can be located in the trachea, bronchus, cervix, lacrimal gland, and skin as well as the breast. Tumors in the breast have better prognoses compared to those in other locations. The diagnosis and treatment planning of this tumor is challenging due to its rare incidence. In this article, we presented a case that was diagnosed with adenoid cystic carcinoma of the breast upon pathology evaluation.

A 59-year-old female patient was admitted to our clinic due to a mass in her right breast. Her mammography revealed a 1 cm in diameter mass in the upper outer quadrant of the right breast, which was classified as BIRADS 4C (Breast Imaging Reporting and Data System). On magnetic resonance imaging (MRI) the lesion was also reported as BIRADS 4C. The patient underwent breast conserving surgery (BCS), and the pathology result was reported as adenoid cystic carcinoma of the breast. The patient received chemo-radiotherapy in the postoperative period.

Adenoid cystic carcinoma of the breast has been first described in the salivary glands. They can be confused with benign lesions both on physical and radiological examinations. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) can be used since axillary metastases are rare. Local recurrence and distant metastases are also very rare. Usually, BCS followed by radiotherapy is adequate to obtain local control. In selected patients with a poor prognosis, chemotherapy and hormonal therapy should be added to the treatment.

Key words: Adenoid cystic carcinoma, breast carcinoma, sentinel lymph node biopsy

ÖZET

Tükrük bezi benzeri meme karsinomları (adenoid kistik karsinom), meme tümörleri içerisinde yaklaşık %0,1 oranında görülürler. Meme haricinde trakea, bronşlar, serviks, lakrimal gland ve deride de bulunabilirler. Meme yerleşimli olanların prognozu diğerlerinden daha iyidir. Çok nadir görüldüklerinden tanı ve tedavi planlanmasında bazı zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bizde bu yazıda, patoloji sonucu memenin tükrük bezi benzeri meme karsinomu çıkan bir olgumuzu sunduk.

59 yaşında bayan hasta sağ memede kitle nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Çekilen mamagrofisinde sağ meme üst dış kadranda 1 cm çapında kitle saptandı ve BIARDS BIRADS 4C (Breast Imaging Reporting and Data System) olarak raporlandı. Çekilen manyetik rezonansda (MR) kitleyi BIARDS BIRADS 4C olarak tanımladı. Bunun üzerine hastaya sağ Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) yapıldı ve patoloji sonucu; tükrük bezi benzeri meme karsinomu olarak raporlandı. Operasyon sonrasında hastanın tedavisine, hem kemoterapi hem de radyoterapiyle devam edildi.

Tükrük bezi benzeri meme karsinomları ilk olarak salgı bezlerinde tanımlanmıştır. Hem fizik muayenede hem de radyolojik olarak benign lezyonlarla karışabilirler. Aksilla metastazına çok sık rastlanmaz. Bu nedenle sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılabilir. Lokal nüks ve uzak organ metastazı da çok nadirdir. Genelde hastalarda MKC ve sonrasında adjuvan Radyoterapi eklenmesi lokal kontrolün sağlanması için yeterlidir. Prognozun kötü olduğu bazı seçilmiş hastalarda da kemoterapi ve hormonoterapi tedaviye eklenmelidir.

Anahtar sözcükler: Tükrük bezi benzeri meme karsinomu, adenoid kistik karsinom, sentinal lenf nodu biyopsisi

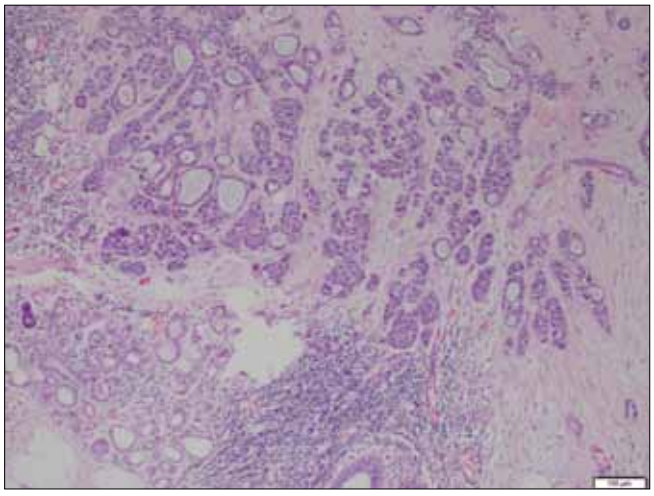
Giriş

Tükürük bezi benzeri meme karsinomları yani diğer adıyla Adenoid kistik karsinomu (ACC), tüm meme kanserlerinin sadece %0,1'ini oluşturan, çok düşük insidansa sahip, malign meme tümörüdür (1). ACC, morfolojik olarak proliferatif bezler (adenoid kısım) ve stromal elemanların (psödoglandüler kısım) birleşiminden oluşmaktadır (2). Meme haricinde trakea, bronşlar, serviks, lakrimal bezler ve deride de bulunabilir. Meme yerleşimli olanların prognozu diğerlerinden daha iyidir ve lenf nodu tutulumu, uzak metastaz nadiren görülür (3, 4). Östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörleri genellikle negatiftir. Çok nadir görüldüğünden tanı ve tedavi planlanmasında bazı zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bizde bu yazıda, patoloji sonucu memenin tükürük bezi benzeri meme karsinomu gelen bir olgumuzu, hastamızın onamını alarak, sunmayı amaçladık.

Bu çalışma 12. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresinde poster olarak sunulmuştur. 24-27 Ekim 2013 Antalya, Türkiye.
This study was presented as a poster at the 12th National Breast Diseases Congress, 24-27 October 2013, Antalya, Turkey.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Turan Acar, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi, İzmir, Türkiye
Tel. / Phone: +90 507 215 31 04 e-posta / e-mail: drturanacar1982@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 25.01.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 10.02.2014



Resim 1. Fibrotik stroma içinde trabeküler ve yer yer tübüler düzenlenim gösteren tümör

Olgu Sunumu

59 yaşında bayan hasta, sağ memede kitle nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde tip iki diabetes mellitus ve hashimato tiroiditi mevcut. 2008'de hemoroidektomi ve sol memeden kitle eksizyon öyküsü mevcut. Eksize edilen kitlenin patoloji sonucu fibrokist olarak belirtilmiş. Glifor ve levotiroksin kullanıyor. Meme kanserine ait aile öyküsü yok. Sigara, alkol kullanmıyor. Yapılan meme muayenesinde; sağ meme üst dış kadranda ele gelen düzgün sınırlı mobil kitle palpe edildi. Memede eritem, ekimoz, meme derisinde ülserasyon ve çukurlaşma görülmedi. Bunun üzerine çekilen mamografisinde, sağ meme üst dış kadranda kabaca 1 cm çapında kitle saptandı ve BIRADS 4C olarak raporlandı. Çekilen Manyetik rezonansta (MR), kitleyi BIRADS 4C olarak tanımlandı. Bunun üzerine hastaya öncelikle telle eksizyon yapıldı. Patoloji laboratuvarına 5x4x3,5 cm boyutlarında çevresinde yağ dokusu bulunan telle işaretlenmiş ekzisyon materyali gönderildi. Materyale yapılan kesitlerde 1 cm çapında iyi sınırlı fibrotik alan izlendi. Bu alandan hazırlanan kesitlerde fibrotik stroma içinde trabeküler ve yer yer tubuler düzenlenim gösteren fokal infiltratif özellikte tümör izlendi (Resim 1). Tümörü oluşturan hücreler küçük hiperkromatik nüveli ve dar sitopazmalı olup bazoloid tipte idi. Ayrıca gerçek glandüler yapılar da dikkati çekti. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda myoepitelyal hücre belirteçleri olan CD10 ve düz kas aktini ile ve ayrıca CD 117 ile fokal pozitiflik saptandı. Bu bulgular ile olgu tükürük bezi benzeri meme karsinomu, adenoid kisitik karsinomla uyumlu olarak değerlendirildi. Tümör 1 cm çapında cerrahi sınıra bitişik olarak raporlandı. Sonrasında hastaya sağ meme koruyucu cerrahi (MKC) yapıldı ve rezidü tümör saptanmadı. Aksiller bölgeden disseke edilen 8 lenf nodunun hiçbiri metastatik değildi. Tümör T1N0M0 ve ER (-), PR (-), Cerb B-2 (-) idi. Operasyon sonrasında hastanın tedavisine, adjuvan kemoterapi ve radyoterapiyle devam edildi. Hastamız; lokal nüks ve uzak metastaz saptanmadan ortalama 40 aydır takip edilmektedir.

Tartışma ve Sonuçlar

Memenin tükrük bezi benzeri karsinomları arasında adenoid kistik karsinom ve asinik hücreli karsinom yer almaktadir Mukoepidermoid karsinom nadir görülmekle birlikte bazı yazarlar bu tümör metaplastik karsinom altında değerlendirmeyi uygun bulmaktadır (5). Adenoid kistik karsinom (ACC), tüm meme kanserlerinin sadece % 0,1'ini oluşturan, çok düşük insidansa sahip, malign meme tümörüdür (1). Prognozu iyidir ve lenf nodu, uzak organ metastazı çok nadir görülür (3, 4). ACC, beyaz ırk ve kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, bazı literatürlerde erkek hastalarda da tanımlanmıştır (6, 7).

5. ve 6. dekantlarda sık rastlanır, fakat literatürlerde en düşük 31, en yüksek 86 yaşında olan örnekler mevcuttur (8, 9). Bizim hastamız da 59 yaş ile literatürlere uygunluk göstermektedir.

Adenoid kistik karsinomunun hastalarda görülen en sık klinik bulgusu, genellikle areola çevresinde bulunan ele gelen kitle ve ağrı şeklindedir (8, 10). Bizim hastamızın da şikayeti ele gelen kitleydi. Nadiren de meme başı akıntısı şeklinde klinik bulgu verebilir (11). Mc Clenathan ve arkadaşlarının. (12) yapmış olduğu 22 hastalık retrospektif bir çalışmada, 10 hastanın memede ağrı şikayetiyle başvurduğunu belirtmiştir. (12). Memede ağrı ve hassasiyet bulunması, büyük olasılıkla tümörün perinöral invazyon yaptığının göstergesidir. Hematoksilen eozin (HE) ile boyanarak tanı konulabilir. Tümör hücrelerinde kalponin ve e-cadherin pozitifliğine rastlanabilir.

İyi sınırlı, mobil bir kitle olan ACC, radyolojik olarak benign yapılar ile karışabilmektedir. Kasagawa, mamografik (MMG) olarak spiküle görünüm veya mikrokalsifikasyon kümesi oluşturmayan yüksek dansiteli ve iyi sınırlı lobüle kitleler tarif etmiştir. Ultrasonografi de (USG) ise, lezyonlar hipoekoik görünümlü olarak saptanmıştır (13). Bizim hastamızda da MMG ve USG'de bu bulgulara benzer bulgular tarif edilmiştir.

ACC hastalarında aksiller lenf nodu metastazı nadir olarak görülür. Sumpio ve arkadaşlarının. (14) 'larının 120 hastalık serisinde, sadece bir hastada aksiller lenf bezi tutulumu bildirilmiştir (14). Arpino ve arkadaşlarının (15) yapmış olduğu 182 vakalık bir çalışmada da sadece 4 hastada aksiller lenf nodu metastazına rastlamıştır (15). Yine aynı çalışmada, 14 vakada uzak organ metastazına rastlanmıştır ve bunlar da aksiller metastaz yapmadan uzak organ metastazı yapma eğilimdedirler. Bu nedenle ACC tanılı hastalarda radikal bir girişim olan aksiller diseksiyondan ziyade öncelikle sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılması akılda tutulmalıdır. Eğer sentinel lenf nodu örneklemesi karsinom metastazı olarak yorumlanırsa, aksiller diseksiyon yapılması daha uygun olacaktır. Böylelikle aksiller diseksiyonun oluşturduğu morbiditeden de kaçınılmış olunur. Bizim hastamızda da yapılan aksiller diseksiyonda, herhangi bir metastatik lenf noduna rastlanılmamıştır.

ACC'de uzak organ metastazı da nadir görülür. Literatürler incelendiğinde en sık metastazın akciğere olduğu gözlenmektedir (13, 14). Diğer en sık metastaz alanları, karaciğer, beyin ve böbreklerdir (12, 16).

ACC düşük insidansa sahip olduğundan standart bir tedavi yaklaşımı belirtilmemiştir. Basit bir lumpektomiden, radikal mastektomiye kadar birçok tedavi yaklaşımı vardır. Fakat günümüzde radikal mastektomi, hem aksiller metastaz nadir olduğundan, hem de hastalardaki fiziksel ve psikolojik hasar nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Bunun yerine, basit mastektomi birçok cerrah tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Basit lumpektomide ise, düşük operatif hasar, hastalarda postoperatif daha az rahatsızlık hissi ve daha hızlı iyileşme avantajları vardır. Ancak lokal nüks yüksek olduğundan, basit lumpektomi çok önerilmemektedir. Santamaria ve ark. yapmış olduğu çalışmada, basit lumpektomi yapılan hasta grubunda yüksek lokal nüks oranları bildirilmiştir (17). Leeming ve arkadaşlarının. (18) yaptığı çalışmada ise, basit lumpektomi sonrası lokal nüks %37 ile yüksek bulmuştur (18). Youk ve ark. (19) yaptığı çalışmada göstermiştir ki, eğer basit lumpektomi yapılmış ise sonrasında sistemik adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verilmelidir (19). Böylece lokal nüks oranları azaltılabilmektedir.

Özellikle de hastayı takip etmek zor ise veya hastanın sosyokültürel, ekonomik düzeyi düşükse, basit mastektomi yapmak daha uygun olacaktır. Biz de hastamıza, yaşı ve sosyokültürel düzeyini göz önünde bulundurarak, meme koruyucu cerrahi uyguladık. Sonrasında da adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verdik. Hastamızın 40 aylık takip süresinde, lokal ve uzak organ metastazı bulunmamaktadır.

Operasyonda çıkarılan piyesler hormon reseptörleri açısından incelendiğinde AAC'de ER ve PR genellikle negatiftir. Leeming ve arkadaşlarının. (18) yapmış olduğu 140 kişilik seride sadece bir hastada ER pozitif olarak bulunmuştur (18). Bizim hastamızda da ER, PR ve c-erb-B2 reseptörleri negatif olan triple negatif meme kanseri saptandı. Triple negatif invaziv meme kanserlerinin kötü prognoza sahip oldukları bilinirken, ACC olan hastalar farklılık göstermektedir. Önceki çalışmalarda, hormonoterapi olarak tamoksifen kullanılan hastalar bildirilmiştir, ancak hastamızın hormon reseptörleri negatif olduğundan hormonoterapi uygulanmamıştır.

Sonuç olarak; ACC tespit edilen hastalarda aksiller metastaza çok sık rastlanmadığından, SLNB yapılabilir. Ayrıca basit lumpektomi yapılanlar hariç, lokal nüks ve uzak organ metastazı nadir olduğundan, aksilla metastazı olan hastalarda MKC ve sonrasında adjuvan Radyoterapi eklenmesi yeterli bir tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. Prognozun kötü olduğu, bazı seçilmiş hastalarda ise kemoterapi ve hormonoterapi tedaviye eklenmelidir.

Ethics Committee Approval: N/A.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.A., M.K.A.; Design - T.A., S.C.Ç.; Supervision - T.A., E.T.; Funding - T.A., G.B.Ü.; Materials - T.A., K.Y.; Data Collection and/or Processing - T.A., S.Y.; Analysis and/or Interpretation - T.A., M.K.A.; Literature Review - T.A., E.T.; Writer - T.A., S.C.Ç. ; Critical Review - T.A., G.B.Ü.; Other - T.A., K.Y.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Etik Kurul Onayı: N/A.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.A., M.K.A.; Tasarım - T.A., S.C.Ç.; Denetleme - T.A., E.T.; Kaynaklar - T.A., G.B.Ü.; Malzemeler - T.A., K.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - T.A., S.Y.; Analiz ve/veya yorum T.A., M.K.A.; Literatür taraması - T.A., E.T.; Yazıyı yazan - T.A., S.C.Ç.; Eleştirel İnceleme- S.Y., G.B.Ü.; Diğer - T.A., K.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Law YM, Quek ST, Tan PH, Wong SL. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Singapore Med J. 2009; 50: e8-e11. (PMID: 19224074)
2. Millar BA, Kerba M, Youngson B, Lockwood GA, Liu FF. The potential role of breast conservation surgery and adjuvant breast radiation for adenoid cystic carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2004; 87: 225-232. (PMID: 15528965) [CrossRef]
3. Peters GN, Wolff M. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Report of 11 new cases: Review of the literature and discussion of biological behavior. Cancer. 1983; 52: 680-686. (PMID: 6305483) [CrossRef]
4. Cavanzo FJ, Taylor HB. Adenoid cystic carcinoma of the breast: an analysis of 21 cases. Cancer. 1969; 24: 740-745. (PMIDubMed: 4309694)
5. Breast Pathology ed F P O'Malley, SE Pinder, AM Mullgan 2011; Elsevier p: 272.
6. Hoshino M, Yamamoto I.: Ultrastructure of adenoid cystic carcinoma. Cancer 1970; 25:186-198. (PMID: 4312026) [CrossRef]
7. AH Kızılbaş, Patterson MC, Oliveria KF. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Light and electron microscopy and a brief review of literature. Arch patoloji Lab Med 1977; 101: 302-306.
8. Anthony PP, James PD. Adenoid cystic carsinoma of the breast: prevalence, diagnostic criteria and histoenesis. J Clin Pathol 1975; 28: 647-655,1975. (PMID: 171285) [CrossRef]
9. Clotteau JE, Le MenecM, Premont M, Lemaigre G M et all. Cylindroma of the breast. Chirurgie 1983; 109:749-753, 1983. (PMID: 6097414)
10. Friedman BA, Oberman HA. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Am J Clin Pathol. 1970; 54: 1-14. (PMID: 4323423)
11. Rosen PP. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a morphologically heterogeneous neoplasm. In: Rosen PP, Fechner RE, editor. Pathology Annu 1989; 2:237-254. (PMID: 2549491)
12. McClenathan JH, de la Roza G. Adenoid cystic breast cancer. Am J Surg. 2002; 183: 646-649. (PMID: 12095593) [CrossRef]
13. Kasagawa T, Suzuki M, Doki T, Fujimori T, Itami M, Takenouchi T, et al.Yamamoto M. Two cases of adenoid cystic carcinoma: preoperativecytological fndings were useful in determining treatment strategy. Breast Cancer 2006; 13: 112-116. (PMID: 16518072). [CrossRef]
14. Sumpio BE, Jennings TA, Merino MJ, Sullivan PD. Adenoid cysticcarcinoma of the breast. Data from the Connecticut Tumor Registry anda review of the literature. Ann Surg 1987; 205: 295-301. (PMID: 3030200) [CrossRef]
15. Arpino G, Clark GM, Mohsin S, Bardou VJ, Elledge RM. Adenoid cystic carcinoma of the breast: molecular markers, treatment, and clinical outcome. Cancer 2002;. 94: 2119-21-27. doi: 10. 1002/cncr. 10455. Review. 2002 Apr 15. (PMID: 12001107)
16. Coates JM, Martinez SR, Bold RJ, Chen SL. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for adenoid cystic carcinoma of the breast. J Surg Oncol 2010;102:342-347. (PMID: 20589709) [CrossRef]
17. Santamaría G, Velasco M, Zanón G, Farrús B, Molina R, Solé M, Fernández PL. Adenoid cystic carcinoma of the breast: mammographic appearance and pathologic correlation. Am J Roentgenol. 1998; 171:1679-1683. (PMID: 9843312) [CrossRef]
18. Leeming R, Jenkins M, Mendelson G. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Arch Surg. 1992; 127:233-235. (PMID: 1311551) [CrossRef]
19. Youk JH, Kim MJ, Kim EK, Lee JY, Oh KK, Park BW. Recurrence of adenoid cystic carcinoma in the breast after lumpectomy and adjuvant therapy. J Ultrasound Med. 2006; 25: 921-924. (PMID: 16798905)

J Breast Health 2014; 10: 248-9
DOI: 10.5152/tjbh.2014.1940

Memenin Karsinosarkomu: Olgu Sunumu

Carcinosarcoma of the Breast: Case Report

Burhan Mayir, Mehmet Tahir Oruç, Cemal Özben Ensari, Tuna Bilecik, Alkan Sakar, Zühre Aytaç, Erdem Can Yardımcı
Genel Cerrahi Kliniği, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye

ABSTRACT

Carcinosarcoma of the breast represents less than 1% of primary breast mailgnancies. Both malign epithelial and malign mesenchymal elements exist together in the breast. A 59 year old postmenopausal women presents with a bloody nipple discharge and mass in breast. In left breast 2x1 cm mss detected and excisied. At pathological examination breast carcinosarcoma was detec-ted. Then modified radical mastectomy was performed. Tumor measured 4x4x3.5 cm. Tumor cells were negative for estrogen, progesteron. C-erb-B2 was negative. There was no metastasis in axillary lymph node metastasis. Carcinosarcoma of breast is rare tumor. It mass be consider in diagnosis of patients with large breast mass.

Key words: Breast cancer, carcinosarcoma, metaplastic cancer

ÖZET

Memenin karsinosarkomu, tüm meme kanserlerinin %1'den daha da azını oluşturan, agresif seyirli bir tümördür. Hem malign epitelyal hem de malign mezenkimal hücreleri bir arada bulundurur. 59 yaşında bayan kanlı memebaşı akıntısı ve memede kitle şikayeti ile başvurdu. Sol meme de 2x1 cm kitle izlendi. Radyolojik görüntüleme sonrası kitleye yapılan eksizyonel biyopside karsinosarkom saptandı. Hastaya daha sonra modifiye radikal mastektomi uygulandı. Tümör 4x4x3,5 cm boyutunda idi. Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatif izlendi. C-erbB2 negatif saptandı. Çıkarılan 20 aksiller lenf nodunun hiçbirinde metastaz izlenmedi. Meme karsinosarkomu memenin çok nadir görülen bir metaplastik tümörüdür. Hızlı gelişen ve büyük kitle ile başvuran hastalarda görülebileceği, görüntüleme yöntemleri ile tipik malignite bulguları saptanamayacağı ayrıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, karsinosarkom, metaplastik kanser

Giriş

Memenin karsinosarkomu, tüm meme kanserlerinin %1'den daha da azını oluşturan, agresif seyirli bir tümördür (1). Hem malign epitelyal hem de malign mezenkimal hücreleri bir arada bulundurur (2). Bu olgu sunumunda meme karsinosarkomu tanısı ile opere edilen bir hastaya ait bulgular ve meme karsinosarkomu ile ilgili literatür bilgileri verilmiştir.

Olgu Sunumu

Elli dokuz yaşında bayan hasta sol memede 2 aydır devam eden kanlı memebaşı akıntısı ve memede kitle şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde sol meme saat 1-2 hizasında 4x4 cm kitle izlendi. Hastaya yapılan ultrasonografik incelemede sol meme saat 12 hizasında 40 mm çaplı içinde kalsifikasyon izlenen düzgün konturlu hipoekoik solid lezyon izlendi. Lezyon çevresindeki meme parenkiminde distorsiyon izlendi. Mammografik incelemede ise sol meme dış kadranda 3,5 cm boyutlu, içerisinde mikrokalsifikasyon bulunan ve çevre dokuda distorsiyon izlenen nodüler opasite izlendi.

Kitleye dış merkezde yapılan eksizyonel biyopside sonrası yapılan histopatolojik incelemede kitlenin karsinosarkom ile uyumlu olduğu saptanarak hasta kliğimize yönlendirildi. Hasta bilgilendirilerek cerrahi girişim önerildi ve onam alındı. Hastaya modifiye radikal mastektomi uygulandı.

Mastektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde tümör boyutunun 4x4x3,5 cm olduğu, tümörün %5-10 oranında duktal karsinoma insitu odakları içerdiği, yer yer mikrokalsifikasyonların olduğu, tümörün %50-60'ında tümör nekrozu olduğu, lenfovasküler invazyon olmadığı, perinöral invazyonun ise görüldüğü saptandı. Yapılan immünhistokimyasal incelemede epitelyal membran antijen (+), Vimentin (+), yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (-), CK7 ve düz kas aktini (+), S100 ile nonspesifik boyanma saptandı (Resim 1, 2). Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) negatif izlendi. C-erbB2 negatif saptandı. Çıkarılan 20 aksiller lenf nodunun hiçbirinde metastaz izlenmedi.

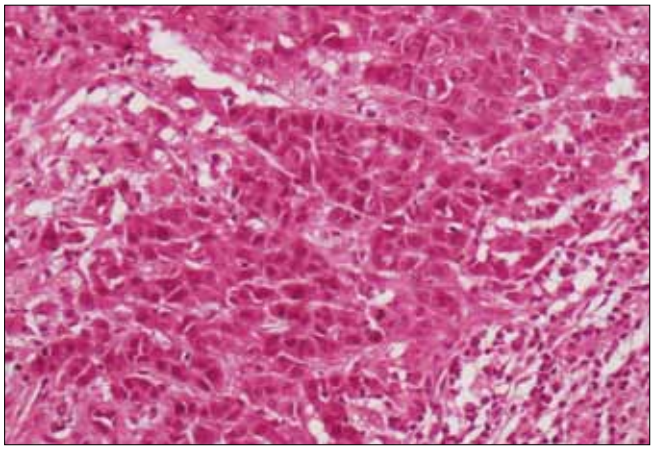
Tartışma ve Sonuçlar

Memenin karsinosarkomu, epitelyal karsinomun malign sarkomoid metaplazisidir. Memenin metaplastik tümörleri içinde yer alır. Malign epitelyal ve malign mezenkimal hücreleri bir arada bulundurur. Nereden kaynaklandığı belirsiz olmakla birlikte bazı hastalarda sistosarkoma filloides, fibroadenom veya kistik hastalık zemininden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (2). Tüm meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturur.

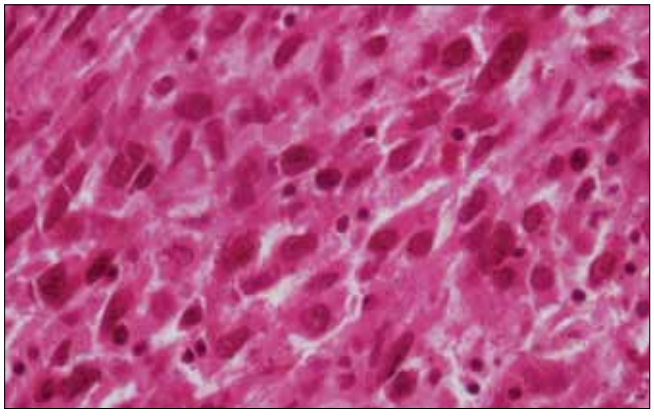
Literatürde 10 ila 95 yaşları arasında görülebildiği bildirilse de genel olarak 50 yaşın üzerinde ve postmenopozal bayanlarda görülmektedir (3, 4). Klinik olarak tipik bulgu hızlı büyüyen ve ele gelen kitledir. Ek olarak bizim hastamızda da olduğu gibi kanlı meme başı akıntısı görülebilir. Oluşan kitleler diğer meme kanserlerine göre daha büyüktür. Bizim hastamızda kitle boyutu 4 cm olmakla birlikte literatürde 20 cm büyüklüğünde kitle ile başvuran hastalar bildirilmiştir (5). Büyük kitlelere bağlı olarak meme başında çekilme, deride ülserasyon görülebilir.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Burhan Mayir, Genel Cerrahi Kliniği, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya, Türkiye
Tel. / Phone: +90 532 720 03 73 e-posta / e-mail: burmay@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 08.11.2013
Kabul Tarihi / Accepted: 01.01.2014



Resim 1. Tümörde sarkomatoid alanlar (H&E x400)



Resim 2. İnvaziv karsinom alanları (H&E x200)

Tanıda görüntüleme yöntemleri ile karsinosarkoma özgü bulgular yoktur. Mammografide tipik maligniteyi gösteren bulgular görülemeyebilir (6). Oluşan kitleler diğer meme kanserlerine göre daha düzgün kenarlı ve daha benign görünümde kitlelerdir. Ultrasonografide de tipik malign özellikle bulgular görülmemekle birlikte bazı hastalarda kitle içinde solid ve kistik yapıların bir arada bulunabileceği bildirilmiştir (7). Bizim hastamızda lezyon ultrasonografi ve mammografide düzgün sınırlı görülse de, mikrokalsifikasyonların bulunması, çevre dokuda distorsiyona yol açması ve lezyonun büyüklüğü sebebiyle malignite yönünden şüpheli bulunmuştur. Histopatolojik tanı için iğne biyopsisi her zaman yeterli olmamakta ve esas tanı genellikle kitlenin tamamının incelenmesi ile konulmaktadır (8).

Meme karsinosarkomunun tedavisinde genel yaklaşım modifiye radikal mastektomidir. Aksiller metastaz %0-53 oranında bildirilmiş olup, sık değildir (3). Calley 32 meme karsinosarkomlu hastanın hiçbirinde aksiller metastaz görülmediğini bildirmiştir (9). Düşük aksiller metastaz oranı sebebiyle aksiller disseksiyonun gereksiz olduğunu savunan yazarlar olsa da bu standart yaklaşım değildir. Bu sebeple hastamıza kliniğimizde standart yöntem olarak uyguladığımız modifiye radikal mastektomi operasyonunu yapmayı uygun gördük. Literatürde yeterli veri olmasa da bu hastalarda sentinel lenf bezi biyopsisinin aksiller durumun değerlendirilmesi için daha uygun bir yaklaşım olacağını düşünüyoruz. Kemoterapide meme kanserinde kullanılan protokoller kullanılmakla birlikte, yanıt oranı düşüktür (1). Lokal hastalık tekrarını önlemek için radyoterapi kullanılabilir (10). Radikal tedavilere rağmen bölgesel hastalık tekrarı ve uzak metastaz oranları yüksektir (4).

Patolojik incelemelerde hormon reseptörleri ve c-erb B2 genellikle negatif olarak izlenmektedir (11). Bizim hastamızda da hormon reseptörleri ve c-erb B2 negatif saptandı. Tümör boyutu, diferansiyasyon oranı, yüksek histolojik grade prognozla ilişkilidir (12). Uzak metastaz varlığı sağkalımı belirleyen önemli bir unsurdur (1). En sık uzak metastaz akciğere olmakla birlikte beyin ve kemik metastazı da sıktır. Bu tümör diğer meme kanserlerine göre daha çok kötü prognoz belirteçlerine sahiptir ve daha agresif seyirlidir. Fakat benzer kötü prognoz belirteçlerine sahip meme kanserlerine göre hastalık seyri benzerdir (13).

Sonuç olarak meme karsinosarkomu memenin nadir görülen bir metaplastik tümörüdür. Hızlı gelişen ve büyük kitle ile başvuran hastalarda görülebileceği, görüntüleme yöntemleri ile tipik malignite bulguları saptanamayacağı ve iğne biyopsisinin tanıda yetersiz kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Ethics Committee Approval: N/A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Author Contributions: Concept - B.M., M.T.O.; Design - B.M., T.B.; Supervision -B.M., M.T.O.; Funding - A.S., E.C.Y.; Materials - A.S., Z.A., E.C.Y.; Data Collection and/or Processing - A.S., Z.A., E.C.Y.; Analysis and/or Interpretation - B.M., C.Ö.E.; Literature Review - A.S., Z.A., E.C.Y.; Writer - B.M., M.T.O.; Critical Review - T.B., C.Ö.E., M.T.O.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: N/A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - B.M., M.T.O.; Tasarım - B.M., T.B.; Denetleme - B.M., M.T.O.; Kaynaklar - A.S., E.C.Y.; Malzemeler - A.S., Z.A., E.C.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.S., Z.A., E.C.Y.; Analiz ve/veya yorum - B.M., C.Ö.E.; Literatür taraması - A.S., Z.A., E.C.Y.; Yazıyı yazan - B.M., M.T.O; Eleştirel İnceleme - T.B., C.Ö.E., M.T.O.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Yalın CT, Yazıcı B, Yıldız L, Özen N, Bayrak İK. Memede Karsinosarkom Olgusu. OMÜ Tıp Dergisi 2002; 19:133-137.
2. Ilhan E, Vardar E, Ozkok G, Sezgin A, Sahin S, Teker K, Postacı H, Yıldırım M. A rare tumour of the breast: carcinosarcoma. J Clin Med Res 2010; 2:96-98. (PMID: 21811528)
3. Esbah O, Turkoz FP, Turker I, Durnali A, Ekinci AS, Bal O, Sonmez OU, Budakoglu B, Arslan UY, Oksuzoglu B. Metaplastic breast carcinoma: case series and review of the literature. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13:4645-4469. (PMID: 23167395) [CrossRef]
4. Wernert R, Yazbek G, Voisin-Rigaud C, Ducarme G. Six-year follow-up without recurrence after a carcinosarcoma of the breast: case report. Eur J Gynaecol Oncol 2011; 32:226-227. (PMID: 21614925)
5. Yalçın Ö, Altaner Ş, Hüseyinova G, Candan L, Yalçınkaya U. Memenin Karsinosarkomu-İmmünhistokimyasal ve ultrastrüktürel inceleme (Olgu Sunumu). Patoloji Bülteni 2001; 18:48-51.
6. Pollard SG, Marks PV, Temple LN, Thompson HH. Breast sarcoma. A clinicopathologic review of 25 cases. Cancer 1990; 66:941-944. (PMID: 2386920) [CrossRef]
7. Taskın F, Özbaş S, Erkuş M. Memede Karsinosarkom Olgusu. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 12:33-35.
8. Yang YF, Liu J, Fang ZY, Gu L. Clinical features and prognosis of 25 cases of breast carcinosarcoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2012; 34:620-623. (PMID: 23158999)
9. Callery CD, Rosen PP, Kinne DW. Sarcoma of the breast. A study of 32 patients with reappraisal of classification and therapy. Ann Surg 1985; 201:527-532. (PMID: 3977455) [CrossRef]
10. Stefaniuk CM, Jones T. Double feature: carcinoma and sarcoma present in a single breast tumor. Case Rep Oncol Med 2012; 2012:232851. (PMID: 23193489)
11. Barnes PJ, Boutilier R, Chiasson D, Rayson D. Metaplastic breast carcinoma: clinical-pathologic characteristics and HER2/neu expression. Breast Cancer Res Treat 2005; 91:173-178. (PMID: 15868445) [CrossRef]
12. Pai BS, Agarwal S, Srinivasan G, Rao L, Rao AC. Metaplastic carcinoma breast (carcinosarcoma variant). Indian J Surg 2010; 72:357-358. (PMID: 23133299) [CrossRef]
13. Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: clinical significance. Am J Surg 2006; 191:657-664. (PMID: 16647355) [CrossRef]

SUBJECT INDEX - 2014
KONU DİZİNİ - 2014

AUTHOR INDEX - 2014
YAZAR DİZİNİ - 2014

REFEREE LIST - 2014
HAKEM LİSTESİ - 2014

Abut Kebudi
Ali Özer
Ataç Baykal
Atilla Soran
Ayfer Haydaroğlu
Ayfer Kamalı Polat
Ayşe Nur Oktay Memiş
Bekir Kuru
Birol Topçu
Burcu Çelet Özden
Bülent Ünal
Ekrem Yavuz
Enis Özyar
Erol Aksaz
Fatih Aydoğan
Ferah Yıldız
Gretchen Ahrendt
Gül Esen
Gülnur Güler
Gürsel Soybir
Hasan Besim
İsmet Taşdelen
Jose L.B. Bevilacqua
Kandace McGuire
Kevin S. Hughes
Leman Tokmak
M.Serdar Saydam
Maktav Dinçer
Marguerite Bonaventura
Mehtap Tunacı
Miguel Oller Sanz
Mustafa Erkin Arıbal
N. Zafer Utkan
Neslihan Cabioğlu
Nilüfer Güler
Nilüfer Özaydın
Nuh Zafer Cantürk
Osman Zekioğlu
Özgül Karayurt
Ragıp Kayar
Sabri Barutca
Savaş Koçak
Serap Erel
Şennur İlvan
Şükrü Boylu
Tayanç Öncel
Tülay Canda
Veysel Polat
Vincent Vinh-Hung
Zeynep Erdoğan
Zeynep Özsaran