

KANSER GÜNDEMİ



Meme Kanseri

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI ONKOLOJİ ÖDÜLLERİ 2014

Onkoloji alanında çalışmaları ile öne çıkan bilim insanlarımıza ve genç araştırmacıların yapacakları çalışmalara destek olmak için teşvik ödülleri verilecektir.

Bilim Ödülü	: 30.000 TL
Araştırma Teşvik Ödülü	: 30.000 TL

Bilgi ve başvuru için: www.kanservakfi.com



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 2/1, Ocak 2014

MEME KANSERİ

Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar Anısına

Kapak Tasarım

Sedef Ertem

•

Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Mayıs 2014

•

Basım Yeri

Ufuk Reklamcılık Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.

Tel.: 0212 544 92 30 • Faks: 0212 544 92 29



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Varol Çelik

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. İlknur Kepenekçi Bayram

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Aykut Soyder

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Tülin Kılıçarslan Öztürk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Bülent Çitgez

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Fahrettin Kılıç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyadiagnostik Anabilim Dalı

Dr. Halit Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyadiagnostik Anabilim Dalı

Dr. Can Atalay

Genel Cerrahi Kliniği, Ankara Onkoloji Hastanesi

Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Didem Can Trabulus

Samatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Mehmet Velidedeoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Semih Bağhaki

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Atakan Demir

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Hande Turna

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Gül Başaran

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Devrim Çabuk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Şermin Güven Meşe

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Fuat Demirelli

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Yeşim Eralp

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Dr. Kimia Çepni

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. şefika Arzu Ergen

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Nuran şenel Beęe

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. İlknur Bilkay Görken

Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Zeynep Özsaran

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Yazıřma Adresi

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

ÖNSÖZ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfının peryodik bilimsel yayınlarından olan 'Kanser Gündemi' dergisinin 2014 ilk sayısında sizlere meme kanserinin tüm güncellenmiş bilgileriyle ulaşıyoruz. Bildiğiniz gibi Kanser Gündemi dergisi, Türkiye'nin ilk medikal onkologu ve vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan rahmetli Doç. Dr. Metin Aran hocanın büyük özverileri ile hazırlayarak bizlere ulaştırdığı bir dergi oldu. Uzun bir aradan sonra yeni sunumu ile tekrar yayınlamaya başladığımız derginin ikinci yılına girdik. Dergiyi, geçen yıl her bir sayıda bir kanser konusu bütünüyle irdelendiği dört sayı ile sizlere ulaşılmaya çalıştık. Bireysel gönderimler yanında Türkiye'deki tüm tıp fakültelerinin kütüphalelerine ulaştırıldı.

Bu yılın sayılarını yakın dönemde kaybettiğimiz hocamız ve vakfımızın onursal başkanı

Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar anısına çıkartmayı uygun gördük.

Vakıf olarak Ulusal Onkoloji Kongrelerinde gençleri teşvik etmek için verdiğimiz, geleneksel üç daldaki ödüle ilave olarak, bu yıl 'Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Bilim Ödülleri 2014' başlığında iki dalda ödül vermeyi yönetim kurulu olarak planladık. Bu bilgiyi sizlerle bu sayıda paylaşıyoruz.

Yine bu yıl birincisi Nisan 2014 Kanser Haftası'nda olacak şekilde 'Menekşe ve Yaşam' isimli halkımızı kanser konusunda aydınlatacak bilgileri ve ünlülerle yapılmış söyleşileri içeren magazin tarzı dergi çıkarttık ve dağıtımını gerçekleştirdik. Sizlere bu sayfadan ulaştırmak istediğimiz diğer bir haber; Vakfımız karşılıksız olarak, onkoloji alanında, uzman hekimlerimize burs vermektedir. Şu anda beş uzman hekim arkadaşımız onkoloji alanında yurt dışında eğitim görmektedir.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın çıkartmış oldukları yayınların tümüne PDF formatında ve yine verilecek ödüllerin tarih ve kurallarına, burs koşullarına www.kansevakfi.com adresinden ulaşabilirsiniz.

Bu sayıda meme kanseri konusu iki ay geçikmeyle de olsa kitap denilebilecek sayfa sayısı ile sizlere ulaştırıyoruz. Sayı editörü Prof. Dr. Varol Çelik ve tüm yazarlara ayrıca teşekkür ediyoruz.

Sizlerden büyük beyni toplayan dergimizin daha çok kişiye ulaştırılması konusunda gayretlerinizi bekliyoruz. Gelecek sayılarında tekrar beraber olmak üzere, saygılar sunarız.

Prof. Dr. Metin ERTEM

*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı*

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Editör

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İÇİNDEKİLER

Meme Kanseriinde Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Rist Faktörleri	9
Doç. Dr. İlknur Kepenekçi Bayram <i>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Meme Kanseriinde Risk Faktörleri ve Korunma	16
Doç. Dr. Aykut Soyder <i>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Memenin İn Situ ve İnvaziv Karsinomları	20
Uz. Dr. Tülin Kılıçarslan Öztürk <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Meme Kanseriinde Evreleme	27
Op. Dr. Bülent Çitgez <i>Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği</i>	
Meme Kanseriinde Radyolojik Tanı ve Değerlendirme	35
Uzm. Dr. Fahrettin Kılıç, Prof. Dr. Halit Yılmaz <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı</i>	
Memenin İn-Situ Kanseriinde Cerrahi Tedavi Yaklaşımı	43
Doç. Dr. Can Atalay <i>Genel Cerrahi Kliniği, Ankara Onkoloji Hastanesi</i>	
İnvaziv Meme Kanseriinde Cerrahi Tedavi	46
Doç. Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak <i>Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Meme Kanseriinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	55
Op. Dr. Didem Can Trabulus <i>Samatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği</i>	
Nonpalpabl Meme Lezyonlarına Yaklaşım	62
Op. Dr. Mehmet Velidedeoğlu <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Meme Rekonstrüksiyonuna Genel Bakış: Kavramlar ve Tanımlar	74
Op. Dr. Semih Bağhaki <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Metastatik Meme Kanseriinde Sistemik Tedavi	78
Dr. Atakan Demir, Doç. Dr. Hande Turna <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Meme Kanseriinde Adjuvan Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler	83
(*) Prof. Dr. Gül Başaran, (**) Yrd. Doç. Dr. Devrim Çabuk (*) <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i> (**) <i>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
Meme Kanseriinde Hormonal Tedavi	98
Uzm. Dr. Şermin Güven Meşe, Prof. Dr. Fuat Demirelli <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı</i>	

Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi	104
Prof. Dr. Yeşim Eralp <i>İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü</i>	
Erken Evre Meme Kanseri ve Radyoterapi Uygulamaları	113
Uzm. Dr. Kimia Çepni, Uzm. Dr. Şefika Arzu Ergen, Prof. Dr. Nuran Şenel Beşe <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
Lokal İleri Evre Meme Kanserinde Radyoterapi	120
Prof. Dr. İlknur Bilkay Görken <i>Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
Metastatik Meme Kanserinde Radyoterapi	130
Prof. Dr. Zeynep Özşaran <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	

MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. İlknur Kepenekçi Bayram

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Epidemiyoloji:

Meme kanseri ırk ve etnik kökene bakılmaksızın dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir. Kadınlarda görülen kanserlerin %25'ini meme kanseri oluşturmaktadır ve kanserden ölüm nedenlerinin de başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından oluşturulan GLOBOCAN projesi 184 değişik ülkeden gelen verileri toplamakta ve tüm dünyada kanser istatistikleri konusunda tahminler yapmaktadır. GLOBOCAN tarafından 2012'de yayınlanan verilere göre dünyada meme kanserinin insidansı 1,67 milyondur ve son 5 yıl içinde meme kanseri tanısı almış 6,3 milyon kadın yaşamaktadır. Dünyada değişik ülkelerde meme kanseri insidansında farklar bulunmaktadır. Afrika'nın pek çok ülkesinde, Çin'de ve diğer Doğu Asya ülkelerinde meme kanseri insidansının daha düşük olduğu gözlenmektedir (20/100 000'den az), Kuzey Amerika'da, Brezilya ve Arjantin dahil olmak üzere Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde, kuzey ve batı Avrupa'da ve Avustralya'da ise yüksek oranlar (80 -90/100 000), kaydedilmiştir. Meme kanseri az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda kanserden ölümlerin en sık nedeni, gelişmiş ülkelerde ise akciğer kanserinden sonra en sık ikinci nedenidir. 2008 yılı tahminlerine göre meme kanseri insidansında %20, mortalitesinde ise %14 artış dikkati çekmektedir⁽¹⁾.

Türkiye'de meme kanserinin durumu dünyadaki diğer ülkelerle benzerlik göstermektedir. Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı kanser kayıt ve insidans projesi kapsamında veriler toplanmakta ve yayınlanmaktadır. Son olarak 2004-2009 yılları arasında yayınlanan verilere göre yaşam boyu her 8 kadından birinin meme kanserine yakalanma riski vardır ve kadınlarda görülen her dört kanserden birisi meme

kanseridir. Ülkemizde meme kanseri insidansı 15230 (%24,5), prevalansı ise 52360 (%34) olarak bildirilmiştir⁽²⁾.

Kadınlar için tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biri olmasına rağmen, erkeklerde meme kanseri nadir görülen bir hastalıktır. Tüm meme kanseri hastalarının yüzde 1'inden azı erkektir. Meme kanseri için bilinen en önemli risk faktörü kadın olmaktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, meme kanserinde subtiplerin tanımlanması (östrojen reseptörü/progesteron reseptörü +, HER2 + ve üçlü negatif), meme kanserinin aslında genetik, moleküler ve klinik olarak oldukça heterojen bir hastalık olduğunu göstermiştir⁽³⁾. Meme kanserinin etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir fakat son yıllarda yapılan çalışmalar onkogeninin meme kök hücrelerinde başladığını yani meme kanserinin memede bulunan kök hücrelerden geliştiği fikrini desteklemektedir⁽⁴⁾. Kök hücreler uzun yaşam süresine sahip, yavaş bölünen ve andiferansiye hücrelerdir. Kök hücreler daha diferansiye duktal hücrelere göre daha uzun ömürlüdür, dolayısıyla daha çok karsinogene maruz kalmakta, yeterli ve kritik DNA hasarı da malign transformasyona imkan vermektedir. Normal memede bulunan kök hücreler anne karnında, infantlık döneminde ve puberte sırasında memelerin büyümesinde rol oynamaktadır. Erişkinlerde meme duktusları boyunca kök hücreler 'niş' adı verilen mikroçevreleri içinde bulunmakta ve aslında bu mikroçevre tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Normal insan meme kök hücrelerinin hormon reseptörü negatif olduğu gösterilmiştir, diğer taraftan EGF ve TGF- β gibi peptid yapıdaki büyüme faktörlerine ait reseptörleri taşımaktadır. Kök hücrelerin etrafında bunlara göre daha diferansiye olan ve hormon reseptörü taşıyan progenitor hücreler bulunmaktadır. Kök hücreler üzerine hormonal etkilerin bu progenitor hücreler aracılığıyla

lığıyla ve onlar tarafından sekrete edilen peptid büyüme hormonları sayesinde olduğu düşünülmektedir⁽⁵⁾. İnterlobüler stroma da dinamik bir kompartmandır⁽⁶⁾. Meme- nin epitelyal hücreleri ile onları çevreleyen stromal hücreler ve ekstraselüler matriks komponentleri arasındaki etkileşim normal meme gelişimi ve karsinogenezde önemlidir. Doğum ağırlığı, hızlı büyüme, beslenme şekli ve yetişkinde uzun boy gibi erken yaşamda etkili bazı faktörlerin memede daha fazla sayıda kök hücre bulunması ile ilişkili olduğu ve memedeki kök hücre sayısının sonraki hayatta meme kanseri riski ile ilişkili olabileceğini düşündüren veriler bulunmaktadır⁽⁷⁾.

Östrodiol normal meme hücreleri ve meme kanseri hücreleri için bilinen en güçlü mitojendir ve memedeki proliferatif aktiviteyi kontrol eden esas hormondur. Normal ve malign meme hücreleri lokal östrojen üretimi için gereken enzimlere sahiptir⁽⁸⁾. Aromataz ve sülfataz lokal östrojen üretimi için anahtar enzimlerdir. Çalışmalarda meme dokusundaki östrojen seviyelerinin, özellikle postmenapozal kadınlarda, serum seviyelerinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tümörün mikroçevresindeki östrojen üretimi ve östrojen seviyelerinin dolaşımdaki östrojenden daha önemli olduğuna işaret eden bulgular vardır. Östrojen metabolitlerinin etkinliğinin de farklı olduğu ve hatta bazı metabolitlerin DNA üzerine direkt toksik etki gösterebileceği bilinmektedir⁽⁹⁾.

Sadece östrojen ve östrojen metabolitleri değil aynı zamanda progesteron ve androjenlerin de meme üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Progesteron meme hücrelerindeki progesteron reseptörleri üzerinden etkisini göstermekte ve östrodiol ile birlikte normal meme gelişiminde menstrual siklus, gebelik ve laktasyon gibi fizyolojik değişikliklerde önemli rol oynamaktadır. Progesteronun meme hücreleri üzerine doz ve süreye bağlı olarak farklı etkileri olabileceği gösterilmiştir. Normal meme epitel ve stroma hücrelerinde androjen reseptörleri de bulunmaktadır. Androjenlerin meme kanseri hücreleri üzerinde hem proliferatif hem de antiproliferatif etkileri olabileceğine dair veriler mevcuttur Testosteronun meme epitel proliferasyonunu ve ER α gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalara rağmen androjenin ve progesteronun meme kanseri gelişimi konusundaki rolü henüz kesin olarak ortaya konamamıştır, fakat yüksek androjen seviyelerinin meme kanseri gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda hormon seviyeleri ile meme kanseri riskini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve progesteron ve androjenlerin karsinogenez üzerine etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır⁽¹¹⁾. Steroid hormonlar östrojen, progesteron ve androjenlerin dışında insülin ben-

zeri büyüme faktörü-1 ve prolaktin gibi peptid yapıda hormonların da normal meme gelişiminde olduğu gibi ve meme kanserinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat bu konuda yapılan az sayıda çalışmanın sonuçları henüz bir yargıya varmak için yeterli değildir⁽⁸⁾.

RİSK FAKTÖRLERİ:

Meme kanseri için tanımlanmış risk faktörleri familial ve genetik faktörler, demografik özellikler, reproduktif öykü, çevresel faktörler ve atipik hiperplazi yada lobüler karsinoma in situ gibi bazı meme patolojilerinin varlığı, mammografik dansite, torasik radyasyon öyküsü gibi diğer bazı faktörler olarak gruplandırılabilir.

Demografik Özellikler:

Meme kanserinin önemli bir kısmı bilinen herhangi bir risk faktörü taşımayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır⁽¹²⁾. Aslında meme kanseri gelişimi için en güçlü risk faktörleri kadın olmak ve yaşlır. Meme kanseri sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Türk Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın kanser istatistiklerine göre meme kanseri ülkemizde en sık 45-49 yaşlar arasında görülmektedir⁽²⁾.

Farklı ırk ve etnik kökenlerde meme kanseri sıklığı arasındaki farklar genetik faktörlerin yanı sıra coğrafi ve çevresel faktörler, yaşam şekli, alışkanlıklar ve beslenme özellikleri ile açıklanmaktadır.

Familial ve genetik faktörler:

Ailede meme kanseri öyküsü önemlidir. Ailedeki meme kanserli birey sayısı arttıkça, akrabalık derecesi yakınlıkla ve tanı yaşı küçüldükçe risk artmaktadır⁽¹³⁾. Ailesel meme kanserlerinde bir ailede genel topluma göre meme kanseri görülme sıklığı daha fazladır, genellikle gösterilebilen bir kalıtım paterni yoktur, daha çok düşük penetranslı genlerin bir arada bulunması ve ortak yaşam şekli ve çevresel faktörlere maruziyet ile açıklanmaktadır. Aile öyküsünü değerlendirirken anne ve baba taraflarının her ikisi de dikkate alınmalıdır. Herediter meme kanserleri otozomal dominant yolla kalıtılırlar, diğer bazı tümörler ile birlikte bulunabilir ve genellikle erken yaşta ortaya çıkarlar. Meme kanserlerinin %5-10 kadarının herediter olduğu bilinmektedir⁽¹⁴⁾. BRCA 1/2 mutasyonları herediter meme kanserlerinin %40-50, meme/over kanserlerinin %95'inden sorumludur. Normal popülasyonda meme kanseri görülme sıklığı %12, over kanseri görülme sıklığı %1.5 civarı iken BRCA1 geni ve mutasyonu taşıyan kadınlarda meme kanseri %57 ve 49, over kanseri ise %40 ve 18 olarak bildirilmektedir (15). Herediter meme/over kanseri sendromu (BRCA 1 ve 2) dışında daha nadir görülen Li-

Fraumeni sendromu (TP53), ve Cowden Sendromu (PTEN) gen mutasyonlarının da meme kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir. Herediter diffüz gastrik kanser (CDH1) lobüler meme kanseri gelişimi ile ilişkisi bilinen nadir bir sendromdur.

Reproduktif öykü:

Erken menarj ve geç menapoz meme kanseri riskini arttırmaktadır⁽¹⁶⁾. Parite meme kanseri riskini azaltmaktadır. Erken yaşta full term gebelik ve multiparite postmenapozal meme kanseri riskini azaltmaktadır, geç yaşta gebelik ve nulliparitenin ise riski arttırdığı gösterilmiştir. Menarj ve ilk canlı doğum arasında geçen süren meme kanseri riski açısından önemlidir⁽¹⁷⁾. İlk canlı doğumunu 24 yaşından önce yapan kadınlarda meme kanseri riski düşük bulunmuştur. Sonraki gebelikler riski daha da azaltmaktadır⁽¹⁸⁾. İlk gebelik yaşı ilerledikçe meme kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir⁽¹⁹⁾. Meme terminal diferansiyasyonuna ancak gebelik ve laktasyon ile ulaşır. Gebelik memede kalıcı yapısal ve genomik değişikliklere neden olmaktadır⁽²⁰⁾. Paröz memede hem kök hücrelerin sayısının azaldığı hem de bu hücrelerin karinogeneze daha az yatkın hale geldiği düşünülmektedir. Gebelik meme kanseri riskinde geçici bir artış ve kalıcı bir azalmaya neden olur. İlk term gebeliği takiben erken dönemde meme kanseri riski artar⁽²¹⁾, gebelikten hemen sonra gelişen tümörler genellikle hormon reseptörü negatif ve daha agresif seyirli tümörlerdir^(22, 23). Emzirmenin, özellikle de 12 ay yada daha uzun süre devam edildiğinde meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Düşüklerin, yani terme ulaşmayan gebeliklerin proliferen meme hücrelerinde sonraki differansiyasyon olmayacağı için meme kanseri riskini arttırabileceği öne sürülmüş fakat yapılan çalışmalarda herhangi bir risk artışı olmadığı gösterilmiştir⁽²⁵⁾.

Eksojen hormonlar:

Eksojen hormonların en önemli ki kaynağı olarak kontraseptifler ve hormon replasman tedavisidir. Oral kontraseptiflerin meme kanseri riski üzerine etkisi inceleyen en önemli çalışmalardan 1996 yılında yayınlanan 'The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer' tarafından yapılan meta analizde 25 farklı ülkeden 54 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir⁽²⁶⁾. Sonuçlar oral kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanseri riskinde kullanmayanlara göre artış olduğunu göstermiştir (RR 1.24, %95 CI, 1.15-1.33). Bu risk artışı oral kontraseptifler halihazırda kullanılırken ve bırakıldıktan sonra gözlenmiş fakat sonra zamanla azalmış ve 10 yıl sonra tamamen ortadan kalkmış, oral kontraseptif kullanmış ve hiç kullanmamış kadınlar arasında meme

kanseri riski açısından fark izlenmemiştir. Daha yeni bir çalışma olan Nurses' Health Study'de ise sadece halihazırda oral kontraseptif kullanımı meme kanseri riskinde artış (RR 1.33; %95 CI, 1.03-1.73) ile ilişkili bulunmuştur⁽²⁷⁾. Literatürde daha yeni çalışmaların sonuçları da genç kadınlarda (<35 yas), erken dönemde küçük bir risk artışına (RR 1.1, %95 CI:0.9-1.4) işaret etmektedir⁽²⁸⁾. Bir başka çalışmada ise hormon içeriği (östrojen ve progestin içerek kombine veya sadece progestin içeren oral kontraseptifler) ve miktarından (düşük veya yüksek doz östrojen) bağımsız olarak oral kontraseptiflerin meme kanseri riskinde anlamlı artışa yol açmadığı gösterilmiştir⁽²⁹⁾.

Son yıllarda postmenapozal hormon replasman tedavilerinin meme kanseri riski üzerine etkisi araştırılan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan üçü, 'The Million Women Study (MWS)', 'The Women Health Initiative (WHI)' ve 'The Nurses' Health Study (NHS)' bu konuda çok önemli bilgiler vermektedir. MWS'de postmenapozal hormon replasmanında kombine tedavi (östrojen ve progestin) kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı (RR=2.00; %95 CI 1.91-2.09) fakat sadece östrojen ile yapılan replasmanda bu belirgin etkinin olmadığı (RR=1.30, %95CI 1.22-1.38) gözlenmiştir⁽³⁰⁾. WHI'de histerektomili kadınlarda yapılan sadece östrojen replasmanının meme kanseri riskini arttırmadığı ve hatta azaltılabileceği (HR=0.77; %95 CI 0.59-1.01) ortaya çıkmıştır⁽³¹⁾. NHS'de ise östrojen replasmanının kullanım süresi ile orantılı olarak meme kanseri riskini arttırdığı gözlenmiş fakat 20 yıldan kısa süreli kullanımlarda bu risk artışı anlamlı bulunmamıştır⁽³²⁾. WHI ve NSH'nin sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 7-10 yıllık sadece östrojen replasmanının meme kanseri riskini arttırmadığı ve hatta azaltılabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yayınlanmış daha yeni bir çalışma hormon replasman tedavisinin farklı koşullarda farklı etkileri olabileceğine işaret etmektedir⁽³³⁾. Bu çalışmada vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m² olan kadınlarda hormon replasman tedavisi ile meme kanseri arasında ilişki gözlenmemiş, daha önce bilateral ooferektomi yapılan kadınlarda ise hormon replasman tedavisinin meme kanseri riskini azalttığı (OR=0.70; %95 CI 0.38-1.31) gösterilmiştir. Hormon replasman tedavisinde kullanılan kombine yada sadece östrojen rejimlerin meme kanseri ile ilişkisini daha kesin olarak anlamak için büyük çalışmaların subgrup analizleri anlamlı olacak gibi görünmektedir.

Xenoöstrojenler vücutta östrojenik aktivite gösteren doğal veya sentetik kimyasallardır⁽³⁴⁾. Fitalatlar, parabenler ve fenoller besin, ambalaj ve kozmetik gibi tüketim maddelerinin içinde en sık bulunan

xenoöstrojenlerdir ve bu maddelere günlük yaşamda oldukça sık maruz kalınmaktadır. Deneyssel ve epidemiyolojik çalışmalarda xenoöstrojenlerin normal meme gelişimini etkileyebileceği ve meme kanseri oluşumunda rol oynayabileceğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir⁽³⁴⁻³⁶⁾. Xenoöstrojenlerin meme kanseri riski üzerine etkisi konusunda henüz çok kesin sonuçlar olmasa da özellikle anne karınında ve yaşamın erken dönemlerinde, prepubertal maruziyetin karsinogenez açısından anlamlı olabileceği düşünülmektedir⁽³⁴⁾.

Beslenme ve yaşam şekli:

Alınan besinler veya besin maddelerinin içinde bulunan öğeler gen ekspresyonu üzerine etki göstermektedir, aynı zamanda kişilerin genetik yapısı da aldıkları besin maddelerine yanıtlarını ve beslenme ile ilişkili hastalıklara olan yatkınlıklarını belirlemektedir. Beslenme alışkanlıkları kanser gelişimi üzerinde etkilidir. Meme kanser ile çok çeşitli besin maddelerinin ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur.

Epidemiyolojik çalışmaların Asya toplumlarında meme kanseri sıklığının daha düşük olduğunu göstermesi üzerine bu toplumlarda batı toplumlarından farklı olan beslenme alışkanlıklarının ve özellikle soya tüketiminin bu konuda etkisinin olabileceği düşünülmüştür^(37, 38). Fitoöstrojenler yapısal olarak östrojen hormonuna benzeyen bitkisel maddelerdir. Baklagillerde, özellikle de soyada bulunan izoflavonlar (metabolitleri diadzein ve genistein) ve tahıllarda, özellikle de keten tohumu ve susamda bulunan lignan (metabolitleri enterolignan ve enterolakton) iki temel fitoöstrojendir. Fitoöstrojenler zayıf östrojen agonistidir, östrojen reseptörüne bağlanabilir. Zayıf eksojen östrojenler endojen östrojen seviyesine bağlı olarak agonsitik veya antagonsitik etki gösterebilirler. İn vitro çalışmalarda lignanların ve izoflavonların meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve anti-tümöral etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları oldukça heterojendir ve fitoöstrojenlerin meme kanseri riski üzerine etkisi konusunda kesin bir hükme varmak için yeterli değildir⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Alınan miktar ve şekli (fiber ile birlikte alındığında teki daha fazla, besin maddelerinin hazırlanması veya purifiye), metabolizmadaki farklar (intestinal flora ve genetik polimorfizm), endojen hormon seviyeleri önemli olabilir fakat özellikle hayatın erken dönemlerinde ve hatta intrauterin maruziyetin meme gelişimi ve meme kanseri riski konusunda anlamlı olacağı düşünülmektedir⁽⁴¹⁾.

Üzüm çekirdeğinde bulunan resveratrol, zerdeçalda bulunan kurkumin, bazı baklagillerde bulunan izoflavonlar, yeşil çayda bulunan antioksidanlar, karbonhid-

rat, lif, yağ asitleri, E, C, B vitaminleri, folik asit, karotenoidler, selenyum gibi değişik besin maddelerinin meme kanseri üzerine etkisi konusunda yapılmış çok sayıda çalışma ve çok farklı sonuçlar vardır. Epidemiyolojik çalışmalar ve vaka-kontrol çalışmalarında elde edilen sonuçlar bazı besin maddelerinin meme kanseri riskini azaltabileceğini düşündürmektedir fakat bu etkilerin çoğu deneyssel çalışmalarda desteklenememiştir diğer taraftan deneyssel çalışmalardaki modellerin pek çoğunu da insana uyarlamak mümkün değildir. Diyet içinde bulunan besin öğelerinin alınış şekli, miktarı, diyetteki diğer besin maddeleri ile etkileşimi, kişinin metabolizması ve ihtiyacı gibi değişkenler nedeniyle kesin hükümlere varmak mümkün olmamaktadır. Yetişkinlerde beslenme alışkanlıklarında yapılan değişikliklerin prepubertal ve hatta intrauterin maruziyetten farklı etki oluşturmaları da olasıdır. Sonuç olarak meme kanseri konusunda tek bir besin öğesinin koruyucu etkisinden bahsetmek bugünkü bilgilerimizle çok mümkün değildir fakat sağlıklı beslenme şeklinin meme kanseri riskini azalttığı konusunda veriler vardır⁽⁴²⁾.

Obezite ve fiziksel aktivite:

Obezitenin inflamasyon, adipokin sinyal iletiminde değişiklik, hiperinsülinemi ve insulin direnci, seks hormonu bağlayıcı globülün seviyelerinde azalma ve buna bağlı östradiol biyoyararlanımının artması ve hormon seviyelerinde değişiklik gibi pek çok mekanizma meme kanseri riskini arttırabileceği düşünülmektedir⁽⁴³⁾. Pek çok çalışmada obezitenin postmenapozal meme kanseri için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Premenapozal kadınlarda ise obezitenin meme kanseri riskini üzerine etkisi daha tartışmalıdır, riski azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda da vücut yağ dağılımı kilodan daha anlamlı bulunmuştur⁽⁴⁴⁾. Fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı görüşü hakimdir^(42, 43, 45).

Alkol ve Sigara:

Alkol tüketiminin meme kanseri riskini arttırdığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur, bu etkisini endojen hormon seviyelerini değiştirerek yaptığı düşünülmektedir⁽⁴⁶⁾. Sigara kullanımının meme kanseri riski üzerine etkisi konusunda değişik çalışmaların çok tartışmalı sonuçları vardır fakat yeni veriler riski arttırdığını göstermektedir⁽⁴⁵⁾.

D vitamini:

Son yıllarda D vitaminin pek çok kanser türü ile ilişkisi gösterilmiştir. Normal meme hücreleri ve meme kanser hücreleri vitamin-D reseptörü (VDR) ve D vita-

minini metabolize eden enzimleri eksprese eder. D vitamini kalsiyum metabolizması üzerine çok iyi bilinen endokrin etkisinin yanı sıra hücresel düzeyde otokrin ve parakrin etkiye de sahip olduğu gösterilmiştir. VDR ve doğal agonisti olan 1,25 hidroksikolekalsiferolün normal meme proliferasyonu ve diferansiasyonunda rol oynadığının gösterilmesi, optimal D vitamini seviyelerinin bu hücrelerin malign transformasyonunu önleyebileceğini düşündürmektedir.⁽⁴⁷⁾ Çalışmalarda daha yüksek 25(OH)D seviyeleri daha düşük meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Doz ilişkisi değerlendirildiğinde serum 25(OH)D seviyesi <9,7 ng/ml ye göre >47 ng/ml olduğunda meme kanseri riskinin %50 az olacağı gözlenmiştir⁽⁴⁸⁾. Meme kanseri riskini azaltan

25(OH)D seviyelerinin normal kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığı için gerekli olan D vitamini seviyesinden farklı, daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Mammografik densite:

Artmış mammografik dansite meme kanseri için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Meme kanseri riskindeki artış, tüm memede %5'den az dansite ile karşılaştırıldığında %5-24 dansitede 1.79 (%95 CI 1.48-2.16), %25-49 dansitede 2.2 (%95 CI 1.70-2.63), %50-74 dansitede 2.29 (%95 CI 2.49-3.42) ve %75 den fazla dansite varlığında 4.64 (%95 CI 3.64-5.91) bulunmuştur⁽⁴⁹⁾. Diğer taraftan meme kanseri için bilinen risk faktörleri de mammografik dansiteyi arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752
4. Eden JA. Human breast cancer stem cells and sex hormones- anarrative review. *Menopause* 2010;17:801-810
5. Joshi PA, Di Grappa MA, Khokha R. Active allies: hormones, stem cells and niche in adult mammapoiesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:299-309
6. Arendt LM, Rudnick JA, Keller PJ, Kuperwasser C. Stroma in breast development and disease. *Semin Cell Dev Biol* 2010;21:11-18
7. Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A, et al. Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. *Int J Cancer* 2008;122:481-485
8. Pasqualini JR, Chetrite GS. The enzymatic systems in the formation and transformation of estrogens in normal and cancerous human breast: Control and potential applications. In; Pasqualini JR, ed. *Breast Cancer: Prognosis Treatment and Prevention*. New York: Informa Healthcare, 2008:11-48
9. Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:326-339
10. Raynaud JP, Pujos-Gautraud M, JR Pasqualini. Testosterone, other androgens and breast cancer. In; Pasqualini JR, ed. *Breast Cancer: Prognosis Treatment and Prevention*. New York: Informa Healthcare, 2008:11-48
11. Kaaks R, Tikk K, Sookthai D, et al. Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status-results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;134:1947-1957
12. Ulusoy C, Kepenekci I, Kose K, et al. Applicability of the Gail model for breast cancer risk assessment in Turkish female population and evaluation of breastfeeding as a risk factor. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:419-424
13. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:1097-104.
14. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-646
15. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-1333
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet* 1012;13:1141-1151
17. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:5-73
18. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, et al. Parity, age at first, last birth and risk of breast cancer: a popu-

- lation based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:305-311
19. Ritte R, Tikk K, Lukanova A, et al. Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer* 2013;13:584-596
 20. Russo J, Santucci-Pereira J, Russo IH. The genomic signature of breast cancer prevention. *Genes (Basel)*. 2014 Feb 26;5:65-83
 21. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005;92:167-175
 22. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:907-933
 23. 64-92, Hildreth NG, Kelsey JL, Eisenfeld AJ, et al. Differences in breast cancer risk factors according to the estrogen receptor level of the tumor. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:1027-1031
 24. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:635-648
 25. Melbye M, Wohlfart J, Olsen JH, et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:81-85
 26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-1727
 27. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2496-24502
 28. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* 2013;88:678-683
 29. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-2032
 30. Beral V, For the Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427
 31. The Women's health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712
 32. Chen YC, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-1032
 33. Cui Y, Deming-Halverson SL, Beeghly-Faidel A, et al. Interactions of hormone replacement therapy, body weight and bilateral oophorectomy in breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2014;20:1169-1178
 34. Fernandez SV, Russo J. Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol* 2010;38:110-22
 35. Moral R, Santucci-Pereira J, Wang R, et al. In utero exposure to butyl benzyl phthalate induces modifications in the morphology and the gene expression profile of the mammary gland: an experimental study in rats. *Environmental Health* 2011;10:5-17
 36. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Hedman CJ, et al. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. *Breast Cancer Res* 2013;15:R45
 37. Dong JY, Quin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies: *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:315-323
 38. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, et al. Soy intake and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:282-295
 39. Fritz H, Seely D, Flower G, et al. Soy, red clover and isoflavones and breast cancer: a systematic review: *PLOS* 2013;8:e81968
 40. Buck K, Zaineddin AK, Vrieling A, et al. Meta-analyses of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2010;92:141-153
 41. Messina M, Hilakivi-Clarke L. Early intake appears to be the key to the proposed protective effects of soy intake against breast cancer. *Nutr Cancer* 2009;61:792-798
 42. Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, et al. Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7:42-53
 43. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-591

44. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-527
45. Land SR, Liu Q, Wickerham DL, Costantino JP, Ganz PA. Cigarette Smoking, Physical Activity, and Alcohol Consumption as Predictors of Cancer Incidence among Women at High Risk of Breast Cancer in the NSABP P-1 Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Apr 2. [Epub ahead of print]
46. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer. Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-2151
47. Khan QJ, Kimler BF, Fabian CJ. The relationship between vitamin d and breast cancer incidence and natural history. *Curr Oncol Rep* 2010;12:136-142
48. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res* 2011;31:2939-2948
49. 99. McCormac VA, dos Santos Silva I. Breast density and paranchymal patterns as markers of breast cancer risk. A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-1169

MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUNMA

Dr. Aykut Soyder

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Genel bilgiler

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin %33'ünden ve kanserle ilişkili ölümleri %20'sinden sorumludur. Sağlık bakanlığı'nın verilerine göre Türkiye'de meme kanseri insidansının kadınlar arasında %35 oranında olduğu görülmektedir⁽¹⁾. Son yıllarda klinik çalışmalar yüksek riskli kadınların saptanması ve kemoprevensiyon, risk azaltıcı cerrahi gibi yaklaşımlar üzerinde yoğunlaşmıştır.

Meme kanserinde risk faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri şu şekilde sınıflandırmak mümkündür⁽²⁾.

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite)
2. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menopoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma)
3. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphelenilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey)
5. Diğer faktörler (Kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karzinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [BMI])

Demografik özellikler: Kadın cinsiyet, ileri yaş ve beyaz ırk özelliği en önemli risk faktörlerindendir. Etnik farklılıkların büyük oranda yaşam tarzı ve sosyoekonomik durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer şekilde Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun veri tabanındaki olgular incelendiğinde de ül-

www.kanservakfi.com

kemizin batısında meme kanseri insidansının doğusuna oranla yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmektedir⁽³⁾.

Reprodüktif öykü: Erken menarş ve geç menapoz gibi uzun süre östrojene maruz kalma, hiç doğum yapmama ve 35 yaş sonrası ilk gebelik meme kanseri riskini artıran faktörlerdir⁽⁴⁾. Erken yaştaki gebelik meme kanseri riskini azaltırken düşük yapma ile meme kanseri riski arasındaki ilişki tartışmalı olmakla beraber uzun süreli laktasyonun son zamanlarda meme kanseri riskini özellikle premenapozal kadınlarda azaltıcı etkisi üzerinde durulmaktadır⁽⁵⁾.

Ailesel/genetik faktörler: Meme kanseri riskini artıran önemli faktörlerden birisi de aile hikayesidir. Meme kanserlerinin %5-10'unu kalıtsal genetik mutasyonların oluşturduğu herediter meme kanserleri oluşturur⁽⁶⁾. Bu mutasyonların %60-70'ini BRCA-1 ve BRCA-2 genleri oluşturmaktadır. Bu mutasyonlara sahip olanlar %50-80 yaşam boyu meme kanseri riskine sahiptirler⁽⁷⁾.

Çevresel faktörler: Hayatın ilk 3 dekadında toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi meme kanseri riskini arttırmaktadır⁽⁸⁾. Eksojen hormon kullanımı ile ilgili çalışmalarda ise özellikle hormon replasman tedavisinin meme kanseri riskini minimal de olsa artırdığı üzerinde durulmaktadır⁽⁹⁾. Benzer şekilde alkol kullanımı, yağ içeriği yüksek gıdaların uzun süre tüketilmesi, aşırı kilo (BMI >30 kg/m²) ve yüksek sosyoekonomik düzeyin artmış meme kanseri ile birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Diğer faktörler: Bazı proliferatif meme hastalıklarının meme kanseri riskini artırdığı pek çok çalışmada ortaya konmuştur. Atipik hiperplazi meme kanseri riskini 4-5 kat artırırken atipik multifokal olduğunda risk 10 kat artmaktadır⁽¹⁴⁾. Lobüler karzinoma in situ (LKİS) riski 7-9 kat artırmaktadır, ayrıca LKİS tanılı bir hastada yaşam boyu meme kanseri riski %20'dir⁽¹⁵⁾. Benzer şekilde

invaziv meme kanserli veya duktal karsinoma in situ (DKİS) bir hastada karşı memede kanser gelişme riski premenopozal kadınlarda yıllık %1 ve postmenopozal kadınlarda yıllık %0,5 oranında artmaktadır⁽¹⁶⁾. Dens meme yapısı bağımsız bir faktör olarak 4-5 kat artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir⁽¹⁷⁾.

Yüksek riskli kişilerin belirlenmesi

Meme kanseri riskinin değerlendirilmesi gelecekte bu hastalığa yakalanma riski yüksek olan sağlıklı kadınların belirlenmesi açısından önemlidir. Meme kanseri riskini hesaplamada birçok risk değerlendirme modelleri geliştirilmiştir, bunlar arasında en sık kullanılanlar modifiye Gail modeli, Claus modeli ve BRCAPro'dur. Modifiye Gail modeli; yaş, ırk, menarş yaşı, ilk tam dönem hamilelik yaşı veya nulliparite, meme kanseri olan birinci derece akraba sayısı, daha önceki meme biyopsilerinin sayısı ve meme biyopsi sonuçlarını dikkate alarak gelecekteki meme kanseri riskini hesaplar, dezavantajları ise gen mutasyonu olan veya aile öyküsü olan hastalarda riskin olduğundan düşük hesaplanması ve toraks bölgesine radyoterapi almış olanlarda risk değerlendirmede yeterli olmamasıdır⁽¹⁸⁾.

Yüksek riskli hastada risk azaltıcı tedaviler

Meme kanserinde risk azaltıcı yöntemlerin genel amaçları; kanserden korunmak, kansere bağlı ölümleri engellemek ve hayat kalitesinde artış sağlamaktır. Meme kanseri riskini azaltabilmek amacı ile yapılması önerilen yöntemler: yakın takip (tarama), ilaçla önleme (kemoprevansiyon) ve cerrahi (risk azaltıcı mastektomi, oofektomi)'dir.

Yüksek riskli hastada meme kanseri taraması: Meme kanseri için risk taşımayan kadınlarda yıllık mamografi taramanın etkinliği yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadın popülasyonun hangi radyolojik yöntem ile ne kadar sıklıkta taranması gerektiği ise yapılan bilimsel çalışmalar ile tespit edilmiştir. Ultrasonografi çeşitli uluslararası rehberlerde tarama için mamografiye ek inceleme olarak önerilmekle birlikte, meme kanseri taramasında primer modalite olarak tek başına önerilmemektedir. Meme manyetik rezonans görüntüleme sadece yüksek risk grubundaki hastaların taramasında mamografiye ilave olarak yapılması tavsiye edilmektedir.

Kemoprevansiyon: Meme kanseri riskini azaltan ilaçlar sadece 35 yaş ve üzeri kadınlarda önerilir. Östrojen

reseptör pozitif meme kanseri prevansiyonunda etkili olduğu gösterilen ilaçlar selektif östrojen reseptör modulatorleri (SERM) ve aromataz inhibitörleri (AI)'dir. Tamoksifen ve raloksifen gibi SERM'ler etki gösterdiği farklı hedef organa göre östrojen antagonisti veya agonisti olarak etki gösterirler. Randomize kontrollü adjuvan çalışmaların meta-analizine göre (NSABP-1 ve IBIS-I), karşı taraf ikinci primer meme kanseri gelişme sıklığında azalma gözlenmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmalarda meme kanseri riskini azalttığı gösterilen diğer SERM 'ler ise lasofoksifen ve arzoksifendir. Aromataz İnhibitörleri postmenopozal kadınlarda androjenik yapıtaşlarının östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini inhibe ederek östrojeni baskırlar. Bunlardan meme kanseri prevansiyonunda tamamlanmış çalışması olan sadece eksemestandır (MAP.3)⁽²⁰⁾.

Meme kanserinin %20-30 'luk, BRCA1' e bağlı kanserlerin %50-70'lik kısmından sorumlu ve kötü prognostik özelliklere sahip ER (-) meme kanseri kemoprevansiyonunda kullanılan ajanlar ise retinoidler, epidermal growth faktör reseptör (EGFR), tirozin kinaz inhibitörleri (TKIs), siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, bifosfonatlar, vitamin D reseptör (VDR), statinler, peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)'lerdir^(21,22).

Risk azaltıcı cerrahi girişimler: Üç şekilde uygulanmaktadır; 1- Yüksek meme kanseri riski olan kadınlarda bilateral mastektomi (bilateral profilaktik mastektomi), 2- Tek taraflı meme kanseri tanılı hastalarda diğer memeye mastektomi (kontralateral profilaktik mastektomi), 3- Bilateral profilaktik oofektomi yapılmasıdır.

Risk azaltıcı cerrahi kimlere uygulanmalıdır?

1. BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu olanlar⁽²³⁾
2. Ailede kuvvetli meme kanseri öyküsü olanlar (Kininin annesi, kız kardeşi veya kızında özellikle 50 yaş altında tanısı konulmuş meme kanseri olması veya çok sayıda aile bireyinde meme veya over kanseri bulunması)⁽²⁴⁾
3. Meme biyopsisinde lobüler karsinoma insitu (LCIS) veya atipik duktal hiperplazi (ADH) gibi meme kanseri riskinin arttığı durumlar
4. Daha önceden bir memesinden kanser tedavisi görmüş olanlar⁽²⁵⁾
5. Yüksek penetrans genlerinden TP53 veya PTEN' de mutasyonu olanlar^(26, 27)

KAYNAKLAR

1. Tuncer M. Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies (Volume 74). In: Tuncer M. eds. *Cancer Control in Turkey*, Ankara, Onur Press, Health Ministry Publication, 2008: 5-9.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer*, 2009.
3. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E ve ark. *Meme Sağlığı Dergisi*, 2009; 5: 125-134.
4. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047.
5. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187.
6. Arun B, Kuerer HM. *Breast Cancer Risk Assessment and Management*. pp96-106. *Breast Cancer second edition*. eds. Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L. 2006 BC Decker Inc, Hamilton.
7. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999; 354(9193): 1846-50.
8. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 157-162.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321-33.
10. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol*. 2006; 16: 230-240.
11. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade, JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007; 96: 1139-1146.
12. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58: 347-371.
13. Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 327-333.
14. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, de Groen PC, Lingle WL, Ghosh K, Penheiter L, Tlsty T, Melton LJ 3rd, Reynolds CA, Hartmann LC. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2671-2677.
15. Groof PN, Parnies RJ, Hunyadi S. Lobular carcinoma in situ. What clinicians need to know. *Hosp Pract* 1993; 28(6):122-30.
16. Broet P, de la Rochefordiere A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand JC, et al. Pouillart P, Asselain B, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13(7): 1578-83.
17. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 227-336.
18. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Nat Cancer Inst* 1989; 81(24): 1879-1886.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365: 1687-1717.
20. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for Breast- Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2011; 364(25):2381-91.
21. Veronesi U, Mariani L, Decensi A, Formelli F, Camerini T, Miceli R, et al. Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Ann Oncol*. 2006 Jul;17(7):1065-71.

22. Vogel VG. Can statin therapy reduce the risk of breast cancer? *J Clin Oncol* 2005;23:8553-55.
23. Domchek SM, Friebe TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304(9):967-975.
24. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 1999; 340(2):77-84.
25. Peralta E, Ellenhorn J, Wagman L, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 439-445.
26. Masciari S, Dillon DA, Rath M, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: A Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Research and Treatment* 2012; 133(3): 1125-1130.
27. Bennett KL, Mester J, Eng C. Germline epigenetic regulation of KILLIN in Cowden and Cowden-like syndrome. *JAMA* 2010; 304(24):2724-2731.

MEMENİN İN SİTU VE İNVAZİV KARSİNOMLARI

Dr. Tülin Kılıçarslan Öztürk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Meme kanseri, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlardaki en sık malignitedir. Kansere bağlı ölümlerde, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada meme kanseri gelmektedir. Meme kanseri, hormonal, çevresel faktörler ve genetik risk faktörlerinin etkisi sonucu gelişen bir hastalıktır. Başlıca risk faktörleri arasında; çevresel kimyasallar, östrojen takviyesi, östrojen metabolize eden genlerdeki değişimler, geç menopoza, ilk doğumun geç yaşlarda gerçekleşmesi, aile hikayesi, artmış vücut-kitle indeksi, fiziksel aktivite, menopoza sonrası obezite, iyonize radyasyon, elektromanyetik alan, sirkadiyen ritim değişiklikleri, sigara ile alkol kullanımı, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genlerindeki çeşitli mutasyonlar bulunmaktadır. Meme kanserlerinin yaklaşık %10-20'si ailesel hastalık sınıfında yer almaktadır. Birinci dereceden akrabası meme kanseri olan birinin, normal bir insana göre meme kanseri olma olasılığı yaklaşık 1,5-2 kat artmaktadır. Bu yatkınlık, meme kanseri gelişiminde genetik risk faktörlerinin önemini göstermektedir. İkizlerle yapılan çalışmalarda, meme kanseri vakalarının %30'unun genetik faktörler nedeniyle oluştuğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. DNA'daki ufak değişimler, proteinlerin farklı düzeyde ekspresyonuna ve bu nedenle de kişiden kişiye değişen farklı genotipik ve fenotipik özelliklerin oluşmasına neden olmaktadır. Çeşitli etkin tedavi seçeneklerinin geliştirilmiş olmasına rağmen diğer kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinin tedavisinde de tedavinin başarısı kişilerin genetik yapılarındaki varyasyonların tespit edilmesi ve buna uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ile doğrudan ilişkilidir. Hastaya uygun tedavi seçeneğinde kişinin fiziksel özellikleri, yaşam tarzı gibi bilgilerin yanında tümörün histopatolojik özellikleri ve hangi genetik varyasyonlar sonucu geliştiğinin bilinmesi ve bu bilgilere göre seçilen moleküler hedefli ilaçların

www.kanservakfi.com

kullanılması günümüz bilim dünyasında gittikçe önem verilen hususlar arasında yer almaktadır.

Meme karsinomları histopatolojik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Malign epitelial hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinus içinde sınırlı ise in situ duktal karsinom, bazal membranı aşarak stromaya invazyon gösteriyorlarsa invaziv (infiltratif) karsinom olarak tanımlanır. İnvaziv meme karsinomları hem morfolojik olarak hemde klinik olarak birbirinden farklı özellikler gösterebilirler. Tümör hücrelerinin hem sitolojik özellikleri, hem de oluşturdıkları yapısal paternler dikkate alınarak histopatolojik sınıflama yapılmıştır. İnvaziv karsinoma değişik oranlarda in situ komponent te eşlik edebilmektedir. Meme karsinomlarının histopatolojik sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sınıflama en sık kullanılan sınıflamadır (Tablo1).

Tablo1. WHO–2012 sınıflamasında meme karsinomlarının histopatolojik tipleri.

1. İn situ karsinom

İn situ duktal karsinom

İn situ lobuler karsinom

2. İnvaziv meme karsinomları

İnvaziv Duktal karsinoma (NOS)

İnvaziv Lobuler karsinoma

Tübüler karsinom

İnvaziv kribriform karsinom

Medüller karsinom

Müsinöz (kolloidal) karsinom

Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom

Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom

Metaplastik karsinom

Pür epitelial metaplastik karsinom

Epitelial / mezenkimal metaplastik karsinom

Nöroendokrin görünümlü karsinomlar

İyi diferansiye Nöroendokrin tümör

İyi diferansiye Nöroendokrin tümör
Az diferansiye Nöroendokrin karsinom
Nöroendokrin diferansiasyon gösteren karsinom
Sekretuar karsinomlar
İnvaziv papiller karsinom
Asinik hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Polimorfik karsinom
Lipidden zengin karsinom
Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
Onkositik karsinom
Sebase karsinom
Tükürük bezi/Deri eki tipi tümörler

MEMENİN İN SİTU DUKTAL KARSİNOMU (İNTRADUKTAL KARSİNOM)

İn situ duktal karsinomlar (İDK), memenin terminal duktal lobuler ünitesinde gelişen, duktus içinde stromaya invazyon yapmamış neoplastik hücrelerin çoğalmasındır. Bu hücre proliferasyonu farklı yapısal paternler oluşturmaktadır. Hücreler sitolojik olarak minimal atipiden belirgin atipiyeye uzanan geniş bir spektrum oluşturmaktadır.

Mamografinin tarama yöntemi olarak yaygınlaşmasıyla birlikte bu tümörün görülme sıklığı da artmıştır. İDK görülme sıklığı literatürde tarama amaçlı mamagrofilerde %15-30 arası, meme kanserleri içinde %25 oranında bildirilmektedir. İDK, mamagrofide şüpheli kalsifikasyonların yanı sıra asimetrik yoğunluklar, yapısal bozukluk benzeri atipik tablolarla kendini gösterebilmektedir. Değişen oranlarda bilateralite ve multisentrisite bildirilmiştir. İDK'nın prognozu iyi olup, basit mastektomi sonrası uzun dönem sağkalım %95'in üzerindedir.

Makroskopik Özellikler

Genellikle komedo tipi haricinde spesifik bir görüntü oluşturmazlar. Radyolojik olarak kitlesel lezyonlar tespit edilebilir, ancak bunlar sıklıkla eşlik eden başka bir lezyona aittir.

Mikroskopik Özellikler

İDK'larda birçok mikroskopik alt tip tarif edilmiştir. Başlıca histopatolojik tipler; solid, komedo, kribriiform, papiller, mikropapiller, clinging tipleridir. Daha az sıklıkta ise apokrin, taşlı yüzük hücreli, müsinöz, berrak hücreli, nöroendokrin ve kistik sekretuar tipleridir.

Komodo Tip; nekroz, sitolojik atipisi ve kohezyon kaybı ile en kolay tanınan tiplerden biridir. İDK'ların %45-67'sini oluşturmaktadır. Duktuslar içinde iri, atipik, pleomorfik hücrelerin solid paternde oldukları görülür, santralde yada birkaç hücreden oluşan grupların

lümene dökülmesi şeklindedir. Kalsifiye nekrotik debris veya kalsifiye sekretuar materyalden kaynaklanan kalsifikasyonlar İDK'ya eşlik eder.

Kribriiform Tip; hücreler uniform, ovoid, dar stoplazmalıdır, sonradan gelişen küçük lümenler yuvarlak ve çevrelerinde kolumnar tipte hücrelerle döşelidir. İntraluminal nekroz olabilir.

Papiller Tip; dilate bir duktus içerisinde papiller yapıda epitel proliferasyonu ve bu proliferasyon içinde myoepitel hücrelerinin tamamen kaybı ile karakterizedir. Hücreler oval, yuvarlak, iğsi olabilir.

Mikropapiller Tip; hücreler uniformdur, lümen içine doğru büyüyen epitel adaları duktus duvarı boyunca sıralı dizilmişlerdir. Nadir de olsa intraluminal nekroz görülebilir. Mikropapiller tipin diğer tiplerden daha sık multisentrisite gösterdiği bildirilmektedir.

Apokrin Tip; hücreler geniş granüler stoplazmalı, belirgin nükleollü, ortadan ağıra değişen atipi gösterirler. Apikal stoplazmik uzanımlar eşlik edebilir.

Berrak hücreli Tip; hücreler berraktır ve belirgin stoplazmik sınırları vardır. Kribriiform varyanta benzeyebilir.

Clinging Tip; Komedokarsinomlara benzer, genellikle tek sıralı atipik hücrelerle çevrili duktuslarla karakterizedir.

Taşlı yüzük hücreli Tip; hücreler yuvarlak, sitoplazmaları berrak ya da hafif bazofilik olup, çekirdekler ekzantrik yerleşimlidir. Oldukça seyrek görülür.

Sınıflama Ve Grade'leme

İDK'lar her zaman tek bir patern içermezler, aynı olguda farklı histopatolojik tipler içerebilirler, özellikle lezyon boyutu arttıkça bu farklılıklar daha da belirginleşir. Bu yüzden yapısal paterni baz alarak sınıflama yapmak daha zor ve sakıncalıdır. Günümüzde artık önerilen sınıflama nekroz ve/veya hücre polarizasyonunun esas alındığı sınıflamalardır. Bu sınıflama sistemlerinde öngörülen grade'lemenin başlangıç noktası sitolojik olarak yüksek grade'li İDK'larda lokal nüks ve invaziv karsinoma dönüşme riskinin yüksek olarak tespit edilmiş olmasındandır. Birçok sınıflama sistemi önerilmiş olmasına rağmen İDK'ları grade'lemede ortak bir konsensusa karar verilememiştir. Bir lezyon içinde nasıllı yapısal heterojenite görülebiliyorsa, nükleer grade içinde daha az oranda heterojeniteden bahsedilebilir. Ayrıca İDK'lar biyolojik belirteçler açısından ele alındığında grade'ler arasında belirgin farklılıklar izlenmiştir. Yüksek grade'li İDK'larda *cerbB2* ve *p53* pozitifliği, yüksek proliferasyon indeksi görülmekte, ER, PR ve *bcl2* ise negatif bulunmaktadır. Düşük

grade'li İDK'larda ise cerbB2 ve p53 negatif, ER, PR ve bcl2 pozitif olup, proliferasyon indeksi düşüktür.

Grade'lemeye yönelik sınıflamalarda, Lagios; gruplamayı nükleer grade, yapısal özellikler ve nekroza göre üçe ayırmıştır. Lagios Gradeleme sisteminde patologlar arası uyum tam olamamıştır. Daha sonra İDK'lar komedo/komodo dışı, yüksek dereceli/düşük dereceli, büyük hücreli/ küçük hücreli olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Tüm gradeleme sistemlerinde, nükleer grade, nekroz, bazılarında ayrıca diferansiasyon (polarizasyon) göz önüne alınmıştır. Nekroz, sekresyon ve apoptotik cisimcikler ile karıştırılmamalıdır. Nekrozda hayal (gölge) hücresi ve karyoreksise bağlı hücre artıkları olmalıdır. Komedo nekroz ortada yer alır, punktat nekroz ise noktasal nekrozdur ve spesifik yerleşim göstermez.

Yapısal diferansiasyon (polarizasyon) Holland ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Hücreler arasında boşluklar olduğunda bunların çevresindeki dizilim özellikleri polarizasyonu belirler. Küçük boşluklar çevresinde çekirdekler dik olarak sıralanırlar. Köprüleşmeler, mikropapiller, clinging tipte kribriform yapılar polarizasyonu belirlemek bazen güç olabilir.

Düşük nükleer grade'li (iyi diferansiye) İDK:

Çekirdekler yuvarlak yada oval, uniform ve monoton görünümündedir. Normal duktus epitelinin yada eritrositin 1.5-2 kat büyüklüktedir. Çekirdek zarı düzgün, kromatin ince granüllüdür. Nükleolüs belli belirsizdir. Mitoz ve nekroz çok az ya da yoktur. Nekroz var ise noktasaldır. Kalsifikasyon genellikle izlenmez, eğer varsa, lameller veya psammamatözdür. Sıklıkla kribriform, mikropapiller, clinging, bazen de solid tipleri içerir.

İntermedier nükleer grade'li (orta derecede diferansiye) İDK:

Çekirdekler pleomorfiktir, ancak yüksek grade'lide olduğu kadar belirgin değildir. Kromatin ince veya kaba granüllü, nükleolüs görülse bile belirgin değildir. Mitoz düşüktür, polarizasyon düşük grade'li kadar iyi olmasa da vardır. Nekroz görülebilir, kalsifikasyon olabilir. Kalsifikasyon varsa genellikle lamellerdir. Solid, kribriform, mikropapiller, clinging tiplerde görülebilir.

Yüksek nükleer grade'li (az differansiye) İDK:

Çekirdekler belirgin, pleomorfik, normal duktus epiteli nükleusundan ya da eritrositten 2.5 kat daha büyük düzensiz sınırlı, kaba kromatinli hücrelerdir. Nükleolüs belirgin ve çok sayıdadır. Mitoz ve komedo nekroz sıklıktır. Kalsifikasyon genellikle mevcuttur. Duktus çevre-

sinde stromal reaksiyon ve çevrede terminal duktal lobüller ünitelerde yayılım daha sıktır. Çoğunlukla komedo olmak üzere solid, kribriform yada mikropapiller tiplerde bulunur.

1997'de Philediphia da Meme Hastalıkları Enstitüsünün düzenlemiş olduğu panelde İDK'larda düzenlenecek patoloji raporunda bulunması gereken parametreler konusunda konsensus sağlanmıştır.

İDK'da patoloji raporunda bulunması gereken parametreler:

1) Çap: Lokal nüks için en önemli parametrelerden biridir. Yaygın olduğunda dokunun en geniş yüzeyi haritalandırılarak örneklenip mikroskopik ölçüm yapılabilir. Yayılım ve dağılımı belirtilmelidir.

2) Cerrahi sınırlar: Cerrahi sınıra en yakın mesafe mm olarak belirtilmelidir. Sınır pozitifliğinin yaygın ya da fokal olup olmadığı bildirilmelidir.

3) Nükleer grade

4) Nekroz

5) Hücre polarizasyonu

6) Yapısal patern: Birden çok yapısal patern varsa, her biri, daha yaygın olandan aza doğru sıralanarak belirtilmelidir.

7) Mikrokalsifikasyonlar: Lezyon içinde ve dışında kiler belirtilmelidir.

8) Van-Nuys prognostik indeks (VNPI): İDK'larda heterojenitenin neden olduğu farklı yaklaşımları standardize etmek için önerilen bir prognostik indekstir. VNPI skoru tümör boyutu, eksizyon sınırları ve grade dikkate alınarak oluşturulmuştur.

Tablo2: Van-Nuys prognostik indeks (VNPI).

VNPI Skoru	1	2	3
Tümör çapı	<15 mm	16-40 mm	>40
Cerrahi sınır	>10 mm	1-9 mm	<1 mm
Nükleer grade	Grade I, nekroz yok	Grade I veya II+ komedo nekroz	Grade III

VNPI skoru 3-4 olan hastaların %2'sinde lokal nüks görülürken, 5-7 arasında skoru olanlarda %19, 8-9 skoru olanlarda ise %57 oranında lokal nüks bildirilmiştir.

9) Biyolojik belirteçler: ER,PR, Ki67, p53, Cerb B2 bakılabilir. Bugün için kesin prognostik belirleyicilikleri ispatlanmamıştır.

İDK'larda ayırıcı tanı:

Özellikle düşük grade'li İDK'larda ayırıcı tanı içine öncelikle atipik intraduktal hiperplazi alınmaktadır. İDK'larda stromal mikroinvazyonun varlığının belirle-

nebilmesi bazı vakalarda zor olabilir. Mikroinvaziv duktal karinomların insidansı bazı çalışmalarda intraduktal karsinomlar içinde %1-13.5 arasında bildirilmiştir. Mikroinvaziv duktal karsinom tanımı literatürde farklılıklar göstermekte olup “bazal membranı aşan neoplastik hücrelerin oluşturduğu mikroskobik odak” veya “stromal invazyon odağı” şeklinde tariflenmiştir. Tavassoli ise “en büyük çapı en fazla 2mm olan tek bir invaziv odak veya en fazla üç odakta 1 mm’yi aşmayan invaziv odaklar” olarak tanımlamıştır.

Bazen İDK’lar invaziv karsinoma çok benzerler. İn situ karsinomun lobülüsler içinde yayılım gösterdiği vakalarda lobüler neoplaziler ile ayrımının yapılması gereklidir. Lobüler neoplazilerde hücreler küçük, yuvarlak uniform, dar sitoplazmalı olup duktal büyüme paternlerini (sekonder duktuslar açma, köprüler oluşturma) göstermezler. Ayrıca lobüler neoplazilerde nekroz çok nadirdir.

MEMENİN İN SİTU LOBULER KARSİNOMU

İn situ lobuler karsinom (İLK), terminal duktal lobüler ünite içinde, monomorfik, uniform, yuvarlak çekirdekli, kohezyon kaybı gösteren neoplastik hücre proliferasyonudur. Hücreler intrasitoplazmik müsin vakuollerini içerebilir ve bu morfolojileriyle taşlı yüzük hücrelerine benzerler. İn situ duktal karsinomdan farklı olarak genellikle kitle oluşturmazlar ve nadiren kalsifikasyon içerirler. Radyolojik olarak mamografide spesifik bulgu göstermediklerinden, genellikle tesadüfen saptanırlar. İn situ duktal karsinomla birliktelik gösterebilirler. Berrak hücreli, taşlı yüzük hücreli gibi tipleri de tariflenmiştir. Duktuslar içinde yayılırlarken pagetoid yayılım paterni gösterirler. Hastaların 1/3’ünde invaziv karsinom gelişebilir.

MEMENİN İNVAZİV KARSİNOMLARI

İnvaziv duktal karsinom (spesifik olmayan tip):

İnvaziv meme karsinomlarının %70-80 oranıyla en sık görülen tipidir. Spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturmaktadır.

Makroskopik özellikler

Çoğu sert kıvamlı ve düzensiz sınırlı makroskopik görüntüye sahiptir. Sarımsı-gri renkte ve kumlu görünümde olup çevre meme dokusuna doğru yıldızlı uzantılar göstermektedir. Kitlenin santral bölümünde elastotik stromanın oluşturduğu beyaz renkli noktasal odaklar veya çizgiler bulunabilir. Özellikle büyük boyutlu tümörlerde nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon görülebilir. Bu tümörlerin yoğun fibröz stromaya sahip

formları önceleri “skirrö karsinom” olarak isimlendirilmiş de, günümüzde ayrı bir mikroskopik tip olarak tanımlanmamaktadır.

Mikroskopik özellikleri

Mikroskopik özellikleri açısından bu tümörler oldukça değişkenlik göstermektedir. İyi diferansiye tümörler minimal hücresel atipi gösteren tubuler yapılardan oluşmakta ve bu nedenle sklerozan adenozis, radial skar gibi benign lezyonlar ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturmaktadır. Bu tür invaziv duktal karsinomlar tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup cerbB-2 negatiftir. Az diferansiye invaziv duktal karsinomlar ise, büyük-pleomorfik hücrelerden oluşurlar ve hormon reseptör ekspresyonu daha az, buna karşın cerbB-2 aşırı ekspresyonu daha fazladır. İnvaziv duktal karsinomların çoğu bu iki grup arasında kalan orta derecede diferansiye gruptadır. Duktal karsinoma tümör hücreleri genel olarak, lobuler karsinom hücrelerine göre daha büyük ve pleomorfik, daha geniş sitoplazmalı ve nukleollerini belirgindir. Olguların %60’ında kalsifikasyon ve nekroz görülür. Özellikle az diferansiye formlarda yaygın nekroz sonucu psödokist gelişebilir. Stromadaki lenfoplazmositer hücre yanıtı ve desmoplazi değişkendir. iltihabi hücre yanıtı fazla olan tümörlerin medüller karsinomlar ile karıştırılmaması gereklidir. İnvaziv duktal karsinomların %70-80’inde östrojen reseptörü, %60-70’inde progesteron reseptörü, %15-30’unda cerbB2 pozitifdir.

Yaygın in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom: İn situ duktal karsinom komponenti memenin invaziv duktal karsinomları içinde değişken oranlarda bulunabilir. Eğer invaziv karsinomun %25’inden fazlasını in situ duktal karsinom oluşturuyor ise “yaygın in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom” olarak adlandırılmaktadır. Bu durum özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanmış olgularda lokal nüksler açısından önem taşımaktadır.

İnvaziv lobuler karsinom: İnvaziv meme karsinomlarının %5-15’ini invaziv lobuler karsinomlar oluşturmaktadır. Bilateral ve multifokal olma oranları diğer tiplere göre daha yüksektir. Makroskopik olarak sert kıvamlı düzensiz sınırlı kitle oluşturdıkları gibi, bazen de belirgin bir kitle olmaksızın sınırları belirsiz şekilde görülebilirler. İnvazivlobuler karsinomun klasik tipinde kohezyon yetenekleri az olan küçük, dar sitoplazmalı uniform hücreler tek sıralı hücre dizileri oluşturmakta ve normal duktuslar çevresinde dizilim göstermektedir. Solid tip invaziv lobuler karsinomda malign hücreler diffüz üreyiş gösterirken, alveolar tipte yuvarlak hücre kümeleri oluşturmaktadır. Tubulolobuler varyant inva-

ziv lobuler karsinomun iyi diferansiye formudur ve klasik invaziv lobuler karsinom alanları yanı sıra mikrotubuler yapılar da içermektedir. Pleomorfik tip invaziv lobuler karsinomda klasik infiltrasyon paternini oluşturan hücreler iri ve pleomorfiktir.

Klasik tiple kıyaslandığında tubulolobuler tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognoz göstermektedir. Diğer meme karsinomları ile karşılaştırıldığında, invaziv lobuler karsinomun farklı bir metastaz paterni vardır. Periton, retroperiton, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, overler ve uterus metastazıdır. Buna karşın akciğer ve plevra metastazı daha az görülmektedir. İnvazivlobuler karsinomların %60-95'i östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif olup cerbB2 genellikle negatiftir.

Tubuler karsinom: Meme karsinomlarının %2'sini oluşturmaktadır. Makroskopik olarak genellikle 1 cm'in altında düzensiz sınırlı kitlelerdir. Histopatolojik olarak küçük, hücrelerin oluşturduğu tubul yapıları görülür ve stroma sellülerdir. Bu yüzden sklerozan adenoizis ve radial skar gibi benign lezyonlar ile karıştırılabilir. Bu lezyonlardan ayırımında mmünhistokimyasal olarak SMA(smooth muscle actin) ve p63 gibi myoepitelyal belirleyici kullanılabilir.

Bu tümörlerin %75-90'ında östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü pozitif, çoğunluğunda ise cerbB2 negatiftir. Tubuler karsinomda prognoz çok iyidir.

İnvaziv kribriiform karsinom: Nadir görülür ve çok iyi prognoza sahiptir. Histopatolojik olarak neoplastik hücreler kribriiform yapılar oluşturur. Olguların çoğunda kribriiform tipte in situ duktal karsinom tümöre eşlik etmektedir. Genellikle hormon reseptörleri pozitif, cerbB2 negatiftir.

Müsinöz (kolloidal) karsinom: Tüm meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve prognozu iyidir. Makroskopik olarak yumuşak kıvamlı, kesiti parlak ve jelatinöz görünümündedir. İyi sınırlı olmaları nedeni ile klinikte benign meme lezyonları ile karıştırılabilir. Mikroskopik olarak geniş ekstrasellüler müsin gölleri içinde yüzen uniform hücrelerden oluşan küçük hücre adaları ve glandüler yapılar görülür. Hormon reseptörleri genellikle pozitif, cerbB2 negatiftir.

Medüller karsinom: Tüm meme karsinomlarının %1-5'ini oluşturur. Medüller karsinom daha çok 50 yaş altındaki kadınlarda ve BRCA1 genini taşıyanlarda görülür. İyi sınırlı, yumuşak kıvamlı kitle oluşturduğundan klinikte benign meme lezyonları ile karıştırılabilir. Tanı için iri, veziküler ve pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleollü neoplastik hücrelerin oluşturduğu sinsisyal

büyüme paterninin tümörün %75'inden fazlasını oluşturmaması gereklidir. Desmoplazi, glandüler yapılanma ve in situ karsinom yoktur veya çok azdır. Tümör içinde ve çevresinde yoğun lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu izlenir. cerbB2 genellikle negatiftir.

İnvaziv papiller karsinom: Seyrek görülür. İyi sınırlıdır. Mikroskopik olarak fibrovasküler koru olan papiller yapılar görülür. İyi prognozudur.

İnvaziv mikropapiller karsinom: Tüm meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Mikroskopik incelemede lenfatik benzeri boşluklar içinde yer alan küçük papiller yapılar olarak görülmektedir. Bu tümörlerde lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve multifokalite sık olduğundan prognozları kötüdür.

Sekretuar karsinom: Nadirdir ve genellikle 30 yaş altındaki kadınlarda görülür. Genellikle iyi sınırlı kitle oluştururlar. Histopatolojisinde intrasitoplazmik vakuol izlenir ve bunlar PAS histokimyasal boyasıyla pozitif boyanır. Solid ya da papiller yapı oluşturabilir. Prognozu oldukça iyidir.

Metaplastik karsinom: Adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzeri iğsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiasyon, kondroid ve osseöz diferansiasyon alanları içeren tümör grubudur. Bazen pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir. Nadir bir tümör olup prognozu kötüdür.

Nöroendokrin karsinom: Tüm meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Genellikle ileri yaş kadınlarda görülür. Akciğer ve gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin tümörlere benzer histopatolojik özellikler gösterirler. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası immunhistokimyasal çalışmalarda nöroendokrin belirteçlerle pozitif boyanır.

Apokrin karsinom: Nadir görülür. Mikroskopik olarak hücreler iri, geniş eozinofilik-granüler sitoplazmalı, belirgin nükleollüdür. Tubuler yapılar ve kordonlar oluşturmada ya da solid üreyiş göstermektedir. Prognozu invaziv duktal karsinomlar ile benzerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri genellikle negatif, androjen reseptörleri ise pozitif boyanır. Olguların yarısında cerbB2 pozitifdir.

İnflamatuvar karsinom: Dermiste lenfatik damarlar içinde tümör hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Lenfatik drenajın bozulması ile deride ödem, endüstasyon, eritem ve portakal kabuğu görünümü olur. İnflamasyona benzediği için "inflamatuvar karsinom" olarak da alınır ancak histopatolojisinde inflamatuvar reaksiyon görülmez.

Mukoepidermoid karsinom: İnvaziv meme karsinolarının WHO 2012 yılı sınıflamasında ayrı bir alt tip olarak bildirilmiştir. Tüm meme karsinomların %0.3'ünü oluşturmaktadır. Histopatolojik olarak tükrük bezine benzerdir. Klinik olarak özel bir tip göstermeyen invaziv duktal karsinomlarla aynıdır. Makroskopik olarak genellikle iyi sınırlı olup santralinde mukoid alanlar ve kistler görülebilir. Mikroskopik olarak tümör; değişen oranlarda bazaloid, intermediate, epiteloid ve müsinöz hücrelerden oluşmaktadır.

Meme Karsinomunda Prognostik Faktörler

Tümör invazyonu ve boyutu: İnvaziv meme karsinomlarının iki cm'den küçük çaplı olanlarının prognozu oldukça iyidir ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %87-92 arasındadır. Evrelemede tümör çapı önemlidir. Yaygın in situ komponent içeren tümörlerde invaziv tümör alanının çapı ve in situ komponentin çapı ayrı olarak verilir. Evreleme invaziv tümör alanı üzerinden yapılır.

Lenf nodu tutulumunun yaygınlığı: Çok önemli bir prognostik parametredir. Aksiler lenf nodu metastazı olmayan vakalarda 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %80 civarındadır. Günümüzde sentinel lenf nodu biyopsisi aksiller evrelemenin en önemli noktasıdır. Bu prosedürde boya ve /veya radyoaktif madde kullanılarak memenin ilk drene olduğu lenf düğümü/düğümeleri saptanır. Metastatik lenf düğümlerinin sayısı, çapı ve çevrede perinodal yağ dokusuna invazyon olup olmadığı prognostik önem taşır. Lenf düğümündeki metastaz alanının çapı

0,2-2 milimetre ise buna "mikrometastaz" denir. Bu alan 0,2 milimetreden küçük ise "izole tümör hücreleri" olarak yorumlanır. Mikrometastazların prognostik önemi klinikte tartışmalıdır.

Uzak metastazlar: Meme karsinomları en sık akciğer, kemik, adrenal bezler, beyin ve meninksle metastaz yapmaktadır. Hematojen yayılım tespit edilen olguların kür şansı düşüktür. Kemoterapi ile yaşam süreleri uzatılabilir.

Histolojik grade: Memenin invaziv karsinomlarının alt tiplerinin tamamında gradeleme önerilmektedir. En sık Modifiye Bloom-Richardson sistemi kullanılır. Bu derecelendirme sisteminde tübül formasyonu, nükleer grade ve mitoz sayısı parametre olarak kullanılır.

Tümörün histolojik tipi: Metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinom (pleomorfik ve solid varyant), inflamatuvar karsinom, invaziv mikropapiller karsinomun prognozları kötü, invaziv kribriform, sekretuar karsinom ve tübüler karsinomların prognozları ise iyidir.

Lenfo vasküler invazyon: Tümör çevresinde lenfovasküler invazyon varlığı, lenf düğümü tutulumu olsun ya da olmasın kötü prognostik faktördür.

Östrojen ve Progesteron reseptörleri: İmmünohistokimyasal yöntemle rutin uygulamada östrojen ve progesteron reseptörlerinin durumu tespit edilir. Reseptör pozitifliği saptanan tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap verirler ve daha iyi prognozludurlar. Ancak bunların pratikteki önemi tedavi yanıtını belirlemeleridir.

cerbB2(Her-2/neu): Her-2/neu hücre kontrolünde çeşitli büyüme faktörleri için reseptör görevi gören bir transmembran glikoproteindir. Meme karsinomlarının %20-30'unda eksprese edilir. Aşırı ekspresyonu immünohistokimyasal yöntem ile, floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya gümüşlü in situ hibridizasyon (SISH) yöntemiyle tespit edilebilir. Aşırı ekspresyon kötü prognoz göstergesidir.

Proliferasyon indeksi (Ki67 indeksi): Yüksek olması kötü prognostik faktördür. Kesin bir eşik değeri belirlenmemiş olmakla birlikte yapılan çalışmalarda %15-20 üzeri Ki67oranı gösteren olguların daha kötü seyirli olabileceği bildirilmektedir. Östrojen, progesteron reseptörü negatif olan olgularda Ki67 indeksi yüksek olup kısa sağ kalım süresi ile ilişkilidir.

DNA içeriği: Anaploid tümörler, diploid olanlara göre daha kötü prognozludur. Meme karsinomlarının yaklaşık %25 inde p53 mutasyonları bulunur ve bu vakaların prognozu oldukça kötüdür.

Tablo 3: Modifiye Bloom- Richardson Grade'leme Sistemi

	Skor
Tübülüs yapımı	
Tümörün %75'inden fazlası	1
Tümörün %10-75'i	2
Tümörün %10'dan azı	3
Çekirdek pleomorfizmi	
Küçük, düzgün, uniform çekirdek	1
Çekirdek boyutunda hafif artış	2
Çekirdek boyutlarında belirgin değişiklik	3
Mitoz (10 BBA*) (0,44 mm, 0,152 mm²)**	
0-5	1
6-10	2
11 ve fazla	3
Grade I... skor 3-5... iyi diferansiye	
Grade II... skor 6-7... Orta derece diferansiye	
Grade III... skor 8-9... Az diferansiye	

*:BBA: Büyük büyüme alanı.

**: Mitoz sayısı kullanılan mikroskopun tipine göre değişmektedir. Tabloda Nikon Labophot marka mikroskop için kullanılan değerler gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Ellis IO, Pinder SE, Lee AHS, Elston CW. Tumors of the breast. In: *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Fletcher CDM (ed). Second edition. London: Churchill Livingstone, 2000:865-930.
2. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Gerau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V et al. Invasive Breast Carcinoma. In: *Tavassoli FA, Devilee P (eds). Tumors of the Breast, WHO Classification*. Lyon: IARC Pres, 2012;8-76.
3. Ellis IO, Elston CW. Histologic grade. In: *Breast Pathology*. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006:225-233.
4. Gonzales MA, Pinder SE. invasive carcinoma: other histologic prognostic factors-size, vascular invasion and prognostic index. In: *Breast Pathology*. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006:235-240.
5. Haris GC, Pinder SE, O'Malley FP. Invasive carcinoma: special types. In: *Breast Pathology*. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006:201-223.
6. Lester SC. The Breast. In: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds). Sixth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1119-1154.
7. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth edition. Edinburg: Mosby, 2004:17641876.
8. Rosen PP. Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:275-293.
9. Schnitt SJ, Milis RR, Hanby AM, Oberman HA. The Breast. In: *Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Mills SE (ed). Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:323-395.
10. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Second edition. Stamford: Appleton-Lange, 1999:481-570.

MEME KANSERİNDE EVRELEME

Dr. Bülent Çitgez

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %23'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %14'ünden sorumludur⁽¹⁾. Eldeki veriler meme kanserinin ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser olduğunu göstermektedir⁽²⁾. Meme kanserinin daha iyi takip ve tedavisi için evreleme çok önemlidir⁽³⁾.

Meme kanseri tanısı almış hastalarda, hastalığın yaygınlık derecesinin belirlenmesi için kullanılan sınıflandırma sistemine evreleme denmektedir. Tanı anında kanserin yaygınlığı veya evresi, daha önceki benzer evrede hastalara ait deneyime ve tedavi sonuçlarına dayanan en uygun tedavinin seçilmesinde prognozu belirleyen anahtar faktör ve en kritik unsurdur^(3, 4). Hastalarda evreleme yaparak bazı kazanımlar elde edilmeye çalışılır. Bunlar; tedavi sonuçlarını ve klinik araştırmaları değerlendirmek, merkezler arası bilgi alışverişini ve karşılaştırmayı sağlamak, farklı tedavi programlarının sonuçlarını karşılaştırmak, klinik ve ürüne dönüştürülebilir kanser araştırmalarına baz oluşturmak için büyük önem taşımaktadır. Evrelemede objektif veriler kullanılarak hastalar gruplandırılır ve meme kanseri hastasında izlenecek yol buna göre belirlenir⁽³⁻⁶⁾.

Dünya çapında birden fazla evreleme sistemi kullanılmaktadır. Klinik olarak en yaygın kullanılan evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in yayınladığı TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemidir^(7, 8). Bu sistem hastaların klinik durumları ile ilgili karar verme aşamasında yardımcı olurken, aynı zamanda da tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu nedenle, bu sistemin klinik anlamlılığını devam ettirebilmek için belirli aralıklarla değişime uğramaktadır. Güncellenmesi, TNM sınıflamasının klinik olarak en kullanışlı ve dünya çapında uygulanabilir evreleme

sistemi olmasını sağlayan bir faktördür. TNM evreleme döngüsü 6-8 yıldır. Bu revizyon prognoza etki eden faktörlerin daha iyi anlaşılması ve bu faktörler ile ilgili gelişmelerin sisteme adapte edilebilmesi için yapılmaktadır. Değişikliklerin sisteme dahil edilmesini öneren iki kuruluş vardır. Bunlar AJCC ve UICC (Union Internationale de Cancer Controle)'dir. AJCC 2010 yılı Ocak ayında TNM sisteminin yedinci versiyonunu yayınlamıştır. 2003 yılında yayınlanan altıncı versiyondan bazı farklılıklar vardır⁽⁶⁻⁹⁾.

Bugünkü kriterlerimize uygun ilk klinik evrelemeyi Steintal yirminci yüzyılın başında tanımlamış ve meme kanserini bölgesel anatomik yayılımına göre üç gruba ayırmıştır. Fakat tamamen klinik değerlendirmeye dayalı bu sınıflama invaziv ve non invaziv tümörleri ayıramaması ve erken evre kanserlerde tümör büyüklüğünün prognostik değerini gözardı ettiği için eleştirilmiştir⁽⁷⁾. Bu nedenle 1960'lerden itibaren hem çeşitli merkezlerin farklı tedavi yöntemlerinin kıyaslanması hem de standart bir yaklaşımın belirlenebilmesi için TNM sistemi kullanıma girmiştir. 1977 ve 1992'de bazı değişiklikler yapılarak bugün dünyada oldukça yaygın kullanılan TNM sisteminde T harfi primer tümör boyutunu, N bölgesel lenf düğümlerini, M ise uzak metastazı temsil etmektedir^(8, 9).

1940 yılında Manchester sınıflaması yapıldı. Bu evrelemede patolojik ve tümör büyüklüğüne ait veriler yoktu. Tümörün lokal yayılımı, aksiller mobil fiks lenf nodları varlığı ve uzak metastaz değerlendirilerek sınıflama yapılmaktaydı⁽¹⁰⁾.

Portmann klinik, patolojik ve radyolojik verileri temel alarak sınıflama yaparken cilt tutulumu, primer tümörün lokalizasyonu, hareketli olması ile lokal ya da uzak metastaz varlığında değerlendirmeye aldı^(5, 10).

Tablo 1: Manchester sınıflaması

Manchester Sınıflaması	
Evre 1	Memede tümör mevcut. Cilt tutulumu olabilir, memenin boyutuyla orantılı olarak meme de küçük bir tümör vardır.
Evre 2	Memede tümör mevcuttur ve aksillada lenf nodları vardır.
Evre 3	a. Meme boyutu ile ilişkili olarak geniş alanda ciltte invazyon, fiks kitle ya da ülserasyon. b. Tümör altta yatan kas ya da fasyaya fiks ayrıca mobil aksiller lenf nodları
Evre 4	a. Fiks ya da birbirine yapışık aksiller lenf nodları b. Göğüs duvarına tümörün fiksasyonu c. Supraklavikuler lenf nodlarında veya karşı memede tutulum d. Satelit nodüller veya uzak metastaz.

Tablo 2: Portmann klasifikasyonu

Portmann klasifikasyonu	
Evre 1	- Cilt tutulumu yok.
	+ Tümör memede lokalize mobil.
	- Metastaz yok
Evre 2	- Cilt tutulumu yok
	+ Tümör memede lokalize, mobil
	+ Aksillada birkaç lenf nodunda mikroskobik tutulum.
Evre 3	- Cilt ödemli, enfeksiyon olmaksızın hiperemi ve inflamasyon var; aşırı ülserasyon çok sayıda sekonder nodül.
	++ Tümör yaygın olarak memeyi infiltre etmiş; göğüs duvarına tümör fiks; memede ödem, ikincil tümörler
	++ Bir çok aksiller lenf nodunu içeren tutulum; uzak metastaza ait klinik ya da radyolojik bulgu yok
Evre 4	+/- Cilt tutulu ya da değil
	+/++ Tümör lokal ya da diffüz
	++++ Aksiller ve supraklaviküler lenf nodlarında tutulum; uzak metastaza ait klinik ya da radyolojik bulgu mevcut.

Aynı zamanda Haagensen ve Stout meme kanseri nedeniyle radikal mastektomi yapılan 568 hastayı değerlendirerek inoperabilite kriterlerini ortaya koymuştur. Triple biopsi adı altında primer tümör, apikal aksiller lenf nodu ve internal mamarian lenf nodundan yapılan biyopsi ile inoperabilite değerlendirilmesini önermişlerdir⁽¹¹⁾. Bu çalışmaya göre inoperabilite kriterleri;

Memeyi saran deri veya kolda aşırı ödem

Memede satelit nodüller

İnflamatuvar karsinom

Supraklavikular ya da uzak metastaz

Lokal olarak ilerlemiş kanserin iki ya da daha fazla özelliğine sahip olmak;

Meme derisinde ödem

Meme derisinde ülserasyon

Göğüs duvarına tümörün fiksasyonu

Aksiller lenf nodunun cilt ya da derin dokulara fiksasyonu

2,5 cm çaptan daha büyük aksiller lenf nodları

Haagensen'in inoperabilite kriterlerine karşıt olarak, tümör boyutu, patoloji verilerini içermeyen dört evreli Columbia klinik klasifikasyonu sunulmuştur. Evreleme de temel olarak fizik muayene ve radyolojik bulgular ele alınmıştır. Evre A ve B operabl grup olarak kabul edilirken, Evre C lokal olarak ileri, Evre D ise inoperabl olarak kabul edilmiştir. Evre A ve B'de radikal mastektomi yapılırken, evre C ve D'de radyasyon tedavisi yapılmıştır⁽⁴⁾.

Tablo 3: Colombia Klasifikasyonu

Evre A	Cilt ya da göğüs duvarı tutulumu olmayan tümör. Aksiller lenf nodları palpe değil.
Evre B	Cilt ya da göğüs duvarı tutulumu olmayan tümör. 2,5 cm'den küçük cilde ya da derin dokulara fiks olmayan palpe edilebilir lenf nodu varlığı
Evre C	İlerlemiş meme kanserine ait 5 önemli belirden birinin varlığı: 1- Memeyi saran derinin üçte birinden azında ödem 2- Ciltte ülserasyon 3- Göğüs duvarına fiks tümör 4- 2,5 cm çaptan büyük aksiller lenf nodu tutulumu 5- Aksiller lenf nodlarının cilde ya da derin dokulara fiksasyonu
Evre D	İlerlemiş meme kanseri işaretleri olan herhangi bir hasta: 1- Evre C'de bulunan işaretlerden iki ya da daha fazlasına sahip olmak 2- Memenin üçte birinden daha fazlasında ödem 3- Ciltte satelit nodüller 4- İnflamatuvar karsinom 5- Klinik olarak tutulu supraklavikuler lenf nodları 6- İnternal mamarian lenf nodunda metastaz 7- Kolda ödem 8- Uzak metastaz

Tarama mamografilerinin yaygınlaşması, halkın bilinçlenmesi ile daha erken dönemde meme kanserlerine tanı konulması ile birlikte yeni evreleme sistemine ihtiyaç artmıştır. 1942 yılında Fransa'da Pierre Denoix major morfolojik özelliklere dayanarak TNM sistemini sunmuştur⁽¹²⁾.

Primer tümör büyüklüğü (T)

Bölgesel lenf nodlarının tutulumu (N)

Uzak metastaz varlığı (M)

International Union Against Cancer (UICC) 1958 yılında, ardından da American Committee on Cancer (AJCC) 1977 yılında TNM sınıflamasını düzenleyerek yayınlamıştır. 1987 yılında bu iki grup farklılıkları değiştirerek ortak, ilk, tek tip evreleme sistemini yayınladılar. Amerika Birleşik Devletlerinde 3 evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM bunlar arasında en yaygın kullanılan sistemdir^(9, 13).

Günümüzde klinik onkolojide kanser biyolojisindeki değişimler dönüm noktası olmuş ve revizyon yapılmasını gerektirmiştir. Eskiden kanser evreleme ve tedavisi sadece kanserin anatomik yayılımı temel alınarak yapılmaktaydı. Biyolojik markerların prognozdeki önemi son dönemlerde daha çok anlaşılmıştır. Tarama mamografilerinin kullanılması ile tümör boyutu daha küçük tespit edildiği için, bu hastalar artık sadece cerrahi ile tedavi edilebilir duruma gelmişlerdir⁽¹²⁻¹⁴⁾. Tümör boyutu küçük olanlarda aksiller lenf nodu tutulum ihtimali azaldığından daha minimal aksiller cerrahi girişimler geliştirilmiştir. Bu amaçla yapılan sentinel lenf nodu biyopsi tekniği yine evrelemede revizyon gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. İmmunohistokimyasal yöntemler metastazların daha küçük boyutlarda yakalanmasını sağlamıştır. Aksillada pozitif olan total lenf nodu sayısı önem kazanmıştır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

TNM sisteminde klinik, patolojik, nüks ve otopsi olmak üzere 4 adet sınıflandırma yöntemi bulunmaktadır. Ancak bu bölümde sadece klinik ve patolojik sınıflandırmadan bahsedilecektir^(18, 19).

Klinik evreleme (cTNM); hastalık ilerleme göstermediği sürece, ilk olarak uygulanan definitif (cerrahi, sistemik veya radyasyon tedavisi, aktif izlem, veya palyatif tedavi) tedaviden önce veya tanıdan sonraki 4 ay içinde, hangisi daha yakın zamanda yapılmış ise, hastalığın yayılımı ile ilgili elde edilen her veriyi içerir. Klinik evreleme için fizik muayene, görüntüleme yöntemleri (mamografi ve ultrasonografi) ve patolojik yöntemler (tru-cut biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi) kullanılarak tümör ve lenf bezlerinin durumu belirlenir. Fizik muayenede meme, cilt ve lenf nodları (aksiller, supraklavikuler, servikal) dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Görüntüleme yöntemleri ile tümör boyutu, göğüs duvarı invazyonu, bölgesel veya uzak metastaz varlığı araştırılmalıdır.

Patolojik evreleme (pTNM); herhangi bir sistemik veya radyasyon tedavisi uygulanmadığı veya hastalığın bu dönemde net olarak progresyon göstermediği sürece, ilk tedavi olarak uygulanan tanıdan sonraki 4 ay içinde uygulanan definitif cerrahiden sonra, veya tanıdan sonraki 4 ay içinde, hangisi daha geç ise, hastalığın yayılımı ile ilgili elde edilen her veriyi içerir. Bu sınıflandırmanın hem prognoz belirlenmesinde hem de adjuvan tedavinin planlanmasında yararı vardır.

Tedavi sonrası evreleme (yTNM); cerrahi öncesi ilk olarak sistemik veya radyasyon tedavisi almış olan olgularda veya cerrahi uygulanmayacak primer tedavisi sistemik tedavi veya radyoterapi olan olgularda hastalığın yayılımını döküman eder. Tedavi sonrası evre, tedavi sonrası elde edilen bilgiye göre, klinik veya patolojik olarak tanımlanabilir. Hastalığın yayılımı yine aynı T, N, M tanımları ile ifade edilir ve tedavi sonrası değerlendirmeyi ifade etmek için 'yc' veya 'yp' öntakısı (ycT, ycN, ycTNM; ypT, ypN, ypTNM) verilir.

Klinik ve patolojik T evresi aynı kriterlere dayanır; klinik evrelemede palpasyon ve radyolojik bulgular patolojik evrelemede ise piyesteki tümörün makroskopik ölçümü kullanılır. N evrelemede, klinik evreleme için aksilla ve mamma interna bölgesindeki palpasyon bulguları kullanılırken, patolojik evrelemede disseke edilmiş ganglionların mikroskopik incelemesi sonucunda elde edilen bulgular geçerlidir.

TNM SINIFLANDIRILMASI:

Primer tümörün tanımlanması için yapılacak klinik ölçüm oldukça önemlidir. Bunun için fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır (mamografi ve ultrasonografi). Tümör boyutunun belirlenmesinde sadece invaziv komponentin ölçümü kullanılır. Örnek olarak, bir hastada 3 cm'lik intraduktal ve 0,2 cm'lik invaziv komponent varsa bu hastada invaziv tümörün boyutu kullanılarak T sınıflandırılması yapılır ve bu hasta T1a kategorisinde değerlendirilir. Tümör boyutu belirlenmeden dokudan örnek alınmamalıdır. Biyopsi işlemi T sınıflaması yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. Çok sayıda kor biyopsi yapılmış bir tümörün boyutu rezidüel dokudan ölçülürse T kategorisi yanlış değerlendirilmiş ve daha düşük bir evreleme yapılmış olur.

TNM SINIFLAMASI

Tablo 4. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının T sınıflaması

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DKİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LKİS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	İnvaziv kanser ve/veya in situ karsinom (DKİS ve/veya LKİS) ile birlikte olmayan meme başının Paget hastalığı. Meme parantiminden kaynaklanan bir kanser ve Paget hastalığı birlikteliği varsa T sınıflaması meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre yapılmalı ve Paget hastalığının varlığı işaret edilmelidir.
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm
T1 mik	Tümörün en büyük çapı ≤ 1 mm
T1 a	Tümörün en büyük çapı > 1 mm fakat ≤ 5 mm
T1 b	Tümörün en büyük çapı > 5 mm fakat ≤ 10 mm
T1 c	Tümörün en büyük çapı > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük çapı > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük çapı > 50 mm
T4	Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (ülserasyon veya cilt nodülleri) var. (Sadece dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez)
T4 a	Göğüs duvarına yayılım var fakat pektoral kas tutulumu yok
T4 b	İnflamatuvar kanser özelliklerini içermeyen ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange-portakal kabuğu görünümü)
T4 c	Hem T4a hem de T4b
T4 d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 5. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının klinik* N sınıflaması

Bölgesel lenf nodları (N)	
Klinik	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları
N2	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fiks lenf nodları; veya klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N2a	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fiks veya diğer yapılara fiks olmuş lenf nodu metastazı
N2b	Klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N3	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzye III); veya klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3a	Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3b	Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

* Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

Tablo 6. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının patolojik* N sınıflaması

Bölgesel lenf nodları (N) Patolojik (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok ya da izole tümör hücresi (İTH) için ek tetkik yapılmadı Not: İTH 0,2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir, fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.
pN0 (i-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif İHK
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen İHK veya H&E ile tespit edilmiş malign hücreler (İTH dahil)
pN0 (mol-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler tetkikler (RT-PCR)**
pN0 (mol+)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler tetkikler (RP-PCR)
pN1	Mikrometastaz, veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen***, SLNB'de**** tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (> 0,2 mm ve/veya 200'den fazla hücre), fakat 2 mm'den büyük değil
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2 mm'den büyük
pN1b	İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen SLNB ile saptanmış mikro veya makrometastaz
pN1c	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen fakat SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz
N2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen ***** internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı)
pN2b	Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodunda metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzey III); veya bir ya da daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depositi); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III)
pN3b	Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı; veya klinik olarak tespit edilemeyen SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz
pN3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

* Patolojik sınıflandırmanın temelinde sentinel lenf nodu diseksiyonu olsun veya olmasın aksiller lenf nodu diseksiyonu bulunmaktadır. Sınıflandırma aksiller lenf nodu diseksiyonu olmadan sadece sentinel lenf nodu biyopsisine dayanılarak yapıldı ise (sn) kısaltması kullanılır (örnek: pN0 (sn)).

**RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.

***Klinik olarak tespit edilmeyen tanımı fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile (lenfosintigrafi hariç) saptanmayan anlamında kullanılmıştır.

****SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

***** Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

Tablo 7. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının M sınıflaması

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok
cM0 (i+)	Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok, fakat metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri
M1	Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük uzak metastaz

Tablo 8. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının TNM evre grupları

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1*	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M<1/td>

* T1, T1mi' yide kapsar.

** T0 ve T1 tümörler Evre IIA'dan sadece nodal mikrometastaz varlığı olması nedeni ile ayrılır ve Evre IB olarak sınıflandırılır.

- M0, M0(i+)'ide kapsar.
- pM0 doğru bir tanımlama değildir, M0 sadece klinik olarak tanımlanır.
- Eğer bir hasta neoadjuvan tedavi öncesi M1 ise Evre IV olarak sınıflandırılır. Tedavi sonrası tümör yanıtı olsa dahi hasta Evre IV olarak sınıflandırılmaya devam edilir.
- Neoadjuvan tedavi sonrası sınıflandırmaya yapılırken 'yc' veya 'yp' önekleri kullanılır. Önemli bir nokta da şudur ki; neoadjuvan tedaviye tam patolojik cevap alırsa hasta herhangi bir evre grubuna sokulmaz. Hasta örnekte olduğu gibi tanımlanır (ypT0ypN0cM0).

Değişikliklerin Özeti

Tümör (T)

Klinik tümör boyutunu belirlemek üzere mamografi, ultrason ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) dahil olmak üzere spesifik görüntüleme yöntemleri tanımlanmıştır.

(1) Tamamı tek bir parafin blokta gönderilebilen küçük invaziv kanserde pT'yi saptamada en doğru ve en

tercih edilen yöntemi, n mikroskopik değerlendirme olduğu ve (2) birden fazla parafin blokla gönderilmesi gereken büyük invaziv kanserlerde ise pT'yi saptamada en doğru ve tercih edilen yöntemin makroskopik ölçüm olduğu yönünde özel önerilerde bulunulmuştur.

Neoadjuvant tedavi ile tedavi edilen meme kanserinde klinik T'nin tam olarak saptanması için klinik ölçümlerin kullanımı özellikle önerilmiştir. Ayrıca, patolojik (tedavi sonrası) boyut makroskopik ve mikroskopik histolojik bulguların en iyi kombinasyonu esas alınarak hesaplanmalıdır.

Hiçbir klinik yöntemle veya gros patolojik inceleme ile saptanamayan invaziv kanser boyutunu hesaplanmak üzere mikroskopik değerlendirme için gönderilen doku örneklerinin göreceli pozisyonlarının kaydedilmesi, boyutlarının ölçülmesi ve tümör içerenlerinin belirlenmesi yönünde özel önerilerde bulunulmuştur.

Hem DCIS hem de ADH kapsayan 'duktal intraepitelyal neoplazi'(DIN), sık kullanılmayan ve hala kabul görmemiş bir terminoloji olarak bildirilmiş; sadece DCIS (ADH±) içeren DIN olgularının Tis (DCIS) olarak sınıflandırılması gerektiği netleştirilmiştir.

Hem LCIS hem de ALH kapsayan 'lobüler intraepitelyal hiperplazi' (LIN), sık kullanılmayan ve halen kabul görmemiş bir terminoloji olarak bildirilmiş; sadece LCIS (ALH±) içeren LIN olgularının Tis (LCIS) olarak sınıflandırılması gerektiği netleştirilmiştir.

T sınıflamasını şu anda değiştirmese de, non invaziv kanserlerin (DCIS ve LCIS) boyutunun tedavi kararlarını etkileyebilmesinden dolayı hesaplanması, LCIS'nin kesin boyutunun belirlenmesinin güç olabileceği vurgulanarak önerilmiştir.

Multifokal mikroinvaziv hastalığın klinik etkisi şu anda tam anlaşılamasa da, mikroinvaziv karsinomun prognozunun oldukça iyi olduğu vurgulanmıştır.

Makroskopik olarak ayrı ve mevcut klinik-patolojik tekniklerle kolayla ölçülebilir farklı kadranlardaki tümörlerin, eşzamanlı ipsilateral multiple karsinom olarak sınıflandırılmasının gerekli olmadığı bildirilmiştir.

'İnflamatuvar karsinom' teriminin meme cildinin üçte bir veya daha fazlasının tutulduğu tipik cilt değişikliklerinin olduğu vakalarda sınırlandırılması hususu korunmuştur. Cilt lenfatiklerinin tutulumu, histolojik olarak tanıyı desteklese de; bu ne ihtiyaçtır ne de tipik klinik

bulguların yokluğunda inflamatuvar meme kanseri tanısı için yeterli değildir.

Tüm invaziv kanserlerin Nottingham birleşik histolojik grad (Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sisteminin Elston-Ellis düzenlemesi) kullanılarak derecelendirilmesi önerilmiştir.

Nodlar (N)

İzole tümör hücre kümelerinin ve tek hücrelerin sınıflandırılması daha zordur. Tek histolojik lenf nodu kesitinde boyutu 0,2 mm'den büyük olmayan küçük hücre kümeleri veya bitişik olmayan ya da neredeyse bitişik sayıca 200 hücreden az kümeler izole tümör hücreleri olarak sınıflandırılmaktadır.

(sn) ibaresinin kullanımı açıklığa kavuşturulmuş ve kısıtlanmıştır. Patoloji spesmeninin gros incelemesinde altı veya daha fazla sentinel nod tanımlandığında (sn) ihmal edilmelidir.

Evre I meme tümörleri evre IA ve Evre IB olarak ayrılmıştır. Evre IB, özellikle olarak lenf nodu mikrometastazı (N1mi) olan küçük tümörleri içermektedir.

Metastazlar

Oluşturulan yeni M0 (i+) sınıflaması, 0,2 mm'yi geçmemek şartıyla hem kemik iliğinde saptanabilen hem de kan dolaşımında gösterilen veya tesadüfen diğer dokularda (proflaktik olarak çıkarılan overler gibi) bulunan hücreleri ile tanımlanmaktadır. Ancak, bu kategori Evre gruplandırmasını değiştirmemektedir. Klinik ve/veya radyolojik olarak saptanmış metastazı olmayan M0 (i+) hastalar T ve N'ye göre evrelendirilmektedir.

Neoadjuvant Tedavi sonrası (yc veya ypTNM)

Neoadjuvant tedavi alan hastaların tedavi öncesi klinik T'si (cT) kl,n,k ve görüntüleme bulgularına göre yapılmalıdır.

Neoadjuvant tedavi sonrası T, klinik ve görüntüleme bulgularına (ycT) ya da patolojik bulgulara (ypT) göre yapılmalıdır.

Hem nod negatif hem de pozitif hastalarda, N evrelemesinin klinik inceleme, ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi veya sentinel lenf nodu biyopsisi bulgularına göre yapıldığını belirtmek üzere klinik N'ye bir alt karakter eklenecektir.

Tedavi sonrası ypT, invaziv kanserin multiple tümör odaklarına sahip olduğunu gösteren ve histopatolojik olarak belirlenmiş en geniş komşu odağı şeklinde alt karakterle belirtilecektir.

Not: Tedavi sonrası ypT tanımlaması tartışmalıdır ve bu alan değişim içinde olmaya devam etmektedir.

Tedavi sonrası 0,2 mm'den büyük olmayan nodal metastaz neoadjuvant sistemik tedavi almamış hastalarda olduğu gibi ypN0 (i+) şeklinde sınıflandırılmaktadırlar. Öte yandan, bu bulguya sahip hastalar patolojik tam yanıt (pCR) elde etmiş gibi kabul edilemezler.

Neoadjuvant tedaviye yanıt derecesinin tarifi (tam, kısmi, yanıtsız) uzmanlar tarafından tedavi sonrası ypTNM ile toplanacaktır. Yanıtın nasıl tanımlandığı (fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ya da patolojik) olarak tarif edilmelidir.

Biyopsi doğrulaması olsun ya da olmasın, klinik veya radyografik olarak metastaz saptanan hastalar, neoadjuvant tedavi öncesi ve sonrası durumlarına bakılmaksızın M1 (yani Evre IV) meme kanseri olarak kabul edilir.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
2. Aksoy S, Sendur MA, Altundag K. Demographic and clinico-pathological characteristics in patients with invasive breast cancer receiving metformin. *Med Oncol.* 2013;30(2):590. doi: 10.1007/s12032-013-0590-z. Epub 2013 May 1.
3. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A. Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast.* 2006 Feb;15(1):3-8.
4. Donegan WL. Staging and primary treatment. In:donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast.* 4th ed. Philadelphia:WB Saunders; 1995.p.375-442
5. Santillan AA, Kiluk JV, Cox CE. Assessment and designation of breast cancer stage. In: Bland KI, Cope land III EM, eds. *The Breast.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. P.429-51
6. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer.* 1998 Sep 15;83(6):1262-73.
7. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* 2006 Jan-Feb;56(1):37-47; quiz 50-1. Review.
8. AJCC. *Ajcc Cancer staging Atlas.* New York: springer, 2012
9. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
10. Sims AH, Howell A, Howell SJ, Clarke RB. Origins of breast cancer subtypes and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Sep;4(9):516-25. Review.
11. Haagensen CD, Stout AP. CARCINOMA OF THE BREAST: II. CRITERIA OF OPERABILITY. *Ann Surg.* 1943 Nov;118(5):859-70.
12. Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine EG. Mam-mographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Dec;181(6):1679-84.
13. Friese CR, Neville BA, Edge SB, Hassett MJ, Earle CC. Breast biopsy patterns and outcomes in Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. *Cancer.* 2009 Feb 15;115(4):716-24. doi: 10.1002/cncr.24085.
14. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, Smazal SF, Maki DD, Julian TB, DePeri ER, Bluemke DA, Schnall MD; ACRIN Trial 6667 Investigators Group. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Mar 29;356(13):1295-303. Epub 2007 Mar 28.
15. Edge SB, Niland JC, Bookman MA, Theriault RL, Ottesen R, Lepisto E, Weeks JC. Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Oct 15;95(20):1514-21.
16. Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, Senie R, Tsangaris T, Grey L, Peterson B, Hwang YT, Weeks JC. Sequelae of axillary lymph node dissection in older women with stage 1 and 2 breast carcinoma. *Cancer.* 2002 Dec 15;95(12):2445-54
17. Charles M, Edge SB, Winston JS, Hurd TC, Driscoll DL, Stomper PC. Effect of stereotactic core needle biopsy on pathologic measurement of tumor size of T1 invasive breast carcinomas presenting as mam-mographic masses. *Cancer.* 2003 May 1;97(9):2137-41.
18. Meme, Ergüney s, AJCC Kanser evreleme Atlası, İstanbul, Nobel Tıp kitabevi, 2012, 417-440
19. Akan A, Demire S: Meme Kanserinde Evreleme, İn. Özmen Vahit, Meme Hastalıkları Kitabı, ayrıntı Basımevi, Ankara, Güneş Tıp kitabevleri, 2012, 289-305

MEME KANSERİNDE RADYOLOJİK TANI VE DEĞERLENDİRME

Dr. Fahrettin Kılıç, Dr. Halit Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı

Meme kanseri, ülkemizde kadınlarda görülen en sık kanser türü olup yıllar içerisinde insidansı sürekli artış göstermektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı sağlık istatistiklerine göre 2011 yılında insidansı yüz binde 45,1'dir. Meme görüntülemesi, meme kanserini mümkün olan en erken evrede saptamayı amaçlar. Teknolojik gelişmeler ve özellikle tarama mamografisinin yaygın olarak kullanımı ile birlikte, görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen meme lezyonlarının sayısında belirgin artış olmuştur. Radyolojide meme kanseri tanısında kullanılan meme görüntüleme yöntemleri şöyle sıralanabilir;

- Mamografi
- Ultrasonografi
- Manyetik Rezonans Görüntüleme

Memede mamografi, ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans (MR) incelemeleri kullanılarak saptanan lezyonların tanımlanması, değerlendirilmesi ve izlem protokollerinin belirlenmesi amacıyla ACR (American College of Radiology) tarafından 'Breast Imaging Reporting and Data System' (BI-RADS) sınıflaması önerilmiştir⁽¹⁾. Bu sınıflama; meme görüntülemesinde kullanılan mamografi, ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans (MR) incelemelerinin gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesinde ortak bir dil oluşturmayı amaçlamaktadır. Farklı teknikler kullanılsa da esas olarak morfolojik özellikler ön planda tutulmaktadır. Bu sayede, değişik duyarlılıkta olan radyolojik yöntemlerin yanlış yönlendirmeleri asgari düzeye çekilmiş olur.

BI-RADS sınıflamasına göre bulgular altı grupta toplanmaktadır:

- Kategori 0: Ek inceleme gerekli
- Kategori 1: Negatif (Normal) Mamogram
- Kategori 2: Benign bulgular

Kategori 3: Muhtemelen benign bulgular

Kategori 4: Şüpheli bulgular

- a. Hafif derecede şüpheli
- b. Orta derecede şüpheli
- c. İleri derecede şüpheli

Kategori 5: Yüksek olasılıkla malignite düşündüren bulgular

Kategori 6: Bilinen malignite (Biopsi ile doğrulanmış ancak henüz kesin tedavi uygulanmamış olgular).

Olgunun değerlendirilmesinde çoklu modaliteler kullanılmış ve tek rapor ile sonuçlandırılacaksa karışıklığa meydan vermemek için BI-RADS'a göre kombine tek sonuç verilebilir. BI-RADS sınıflamasına göre değerlendirme kriterleri ve bundan sonra yapılması gereken basamaklar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Kategori 0: Özgüllüğü düşük inceleme, ek radyolojik tetkik gerekir.

Kategori 1-2: Benign bulgular. Rutin öngörülen aralıklarla takip yeterlidir. İleri inceleme gerekmez.

Kategori 3: Yüksek olasılıkla benigndir (%2 oranında malignite riski). İki kez 6 ay ara ile izlemde değişiklik yoksa rutin izlem yeterlidir.

Kategori 4: %2-90 oranında malignite riski nedeniyle biopsi endikasyonu mevcuttur.

Kategori 5: %90 ve üzeri oranda malignite riski nedeniyle biopsi ve uygun klinik yaklaşımın planlanması gerekir.

Memenin esas görüntüleme yöntemleri mamografi ve ultrasonografidir (US). Bu yöntemlere ek olarak klinik kullanımı standardize edilen, endikasyonları daha net olarak belirlenen meme manyetik rezonans (MR) görüntüleme günümüzde meme görüntüleme pratiğinin

önemli ve vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Meme kanseri tanı ve tedavisinde mevcut algoritmaları değiştiren meme MR, halen meme kanseri tanısında duyarlılığı en yüksek görüntüleme yöntemidir⁽²⁾. MR eşliğinde girişimsel işlemlere imkan tanıyan yeni biyopsi koilleri ve MR uyumlu iğnelerin geliştirilmesi ile sadece MR incelemede saptanan lezyonlara yönelik biyopsi ve işaretleme yapılabilmesi, meme görüntülemesi açısından son yılların en önemli gelişmesidir. Meme MR görüntüleme, morfolojik bulgularla fonksiyonel bilgileri birleştiren tek modalite olup uygun endikasyonlarda ve esas görüntüleme yöntemleri ile birlikte kullanılmalıdır.

MAMOGRAFİ

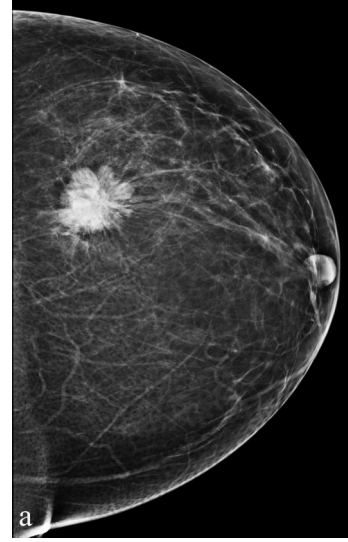
Meme hastalıklarını değerlendirmede kabul görmüş ve etkinliği kanıtlanmış mamografi temel tanı yöntemi-dir. Asemptomatik kadınlarda tarama amaçlı (tarama mamografisi), tanı amacıyla ve tedavinin planlanması için kullanılabilir (tanısal mamografi). Tarama mamografisinde amaç, etkinliği en yüksek olan mamografi bulgularını tespit etmek, tanısal bir mamografide ise mamografik bulgularla, fizik muayene bulgularını karşılaştırmaktır.

Son yıllarda meme kanseri insidansı devamlı olarak artış göstermektedir. Meme kanseri, ülkemizde kadınlarda görülen en sık kanser türü olup yıllar içerisinde insidansı sürekli artış göstermektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı sağlık istatistiklerine göre mamografi cihazı sayısı her bir milyon kişiye 12,4 adet olup 2012 yılında çekilen mamografi sayısı 2 milyondur. 2010 yılına göre çekim sayısı 700.000 adet artış göstermiştir. Bu artış, hasta ve hekim bilinci artışı ve cihazlara ulaşımın kolaylaşması ile açıklanabilir. Tarama mamografisinin amacı meme kanserini erken evrede, tedavi şansı varken yakalamak olup Amerika Milli Kanser Enstitüsü, 40 yaşından sonra tarama mamografisi ile beraber fizik muayene yapılmasını tavsiye etmektedir. Tarama programları ile tüm dünyada 40 yaş üzeri kadınlarda mortalitede %25-30 düşüş sağlanmıştır⁽³⁾. Rutin mamografik görüntüleme 40 yaşın altındaki hastalarda, düşük kanser insidansı, genç hastada radyosensivite ve yoğun parankim organizasyonu nedeniyle genellikle önerilmez.

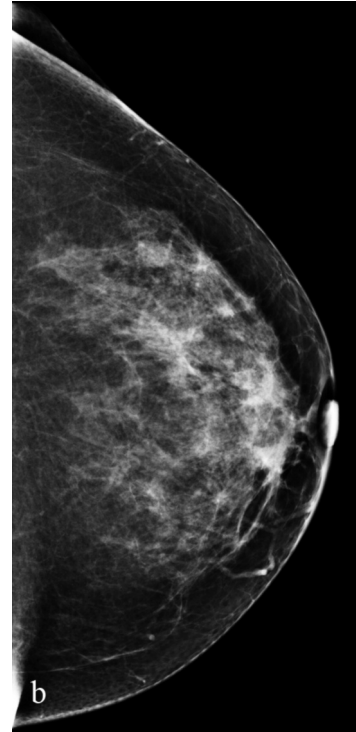
Tanısal mamografi, ele gelen kitle, bir bölgeye lokalize ağrı, meme başı akıntısı, meme cildinde kalınlaşma tarama mamografisinde anormallik gibi klinik durumlarda yapılmaktadır⁽⁴⁾. Bununla birlikte, otuz yaşın üstünde ele gelen kitle nedeniyle biopsi yapılacak bir kadına tanısal mamografi yapılmalıdır. Biyopsiden önce mamografinin amacı, klinik hastalığı daha iyi ortaya koymak, çok odaklı karsinom ya da invazif karsinomun intraduktal komponenti gibi eşlik eden lezyonları tespit

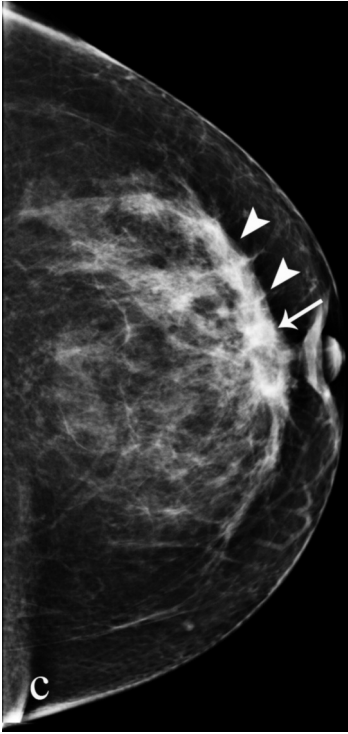
etmektir. Tanısal mamografi bulguların benign olup ek işleme gerek olmadığını da söyleyebilir (örn. travma sonrası yağ nekrozu).

Mamografide saptanabilecek bulgular üç alt başlık halinde incelenebilir: Kitleler (kitle, asimetrik yoğunluk, yapısal bozulma) (Fig. 1.), kalsifikasyonlar (Fig 2), eşlik eden diğer bulgular (cilt, trabeküler yapılar ve meme başında meydana gelen değişiklikler, aksiller lenf nodları).

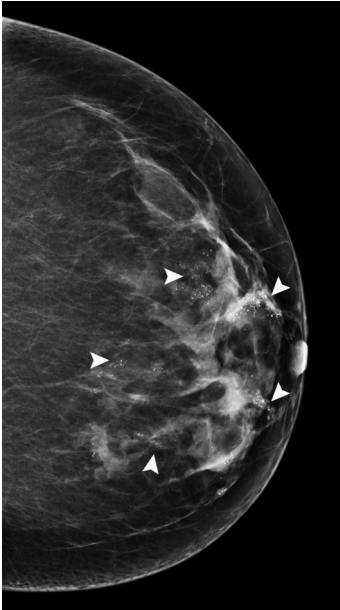


Figür 1. a, 55 yaşında ele gelen kitle nedeni ile başvuran kadın hastada sol memede spiküle konturlu, çevresinde pleomorfik mikrokalsifikasyonlar izlenen kitle lezyonu.





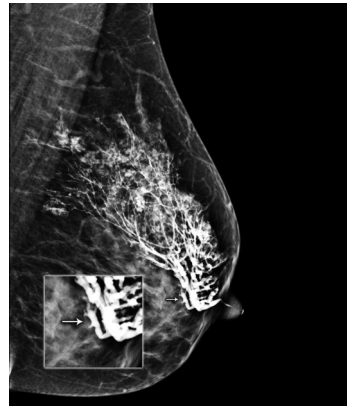
Figür 1. b ve c; 48 yaşındaki kadın hastada, Nisan 2013 tarihli mamografide (b) izlenmeyen ancak Nisan 2014 tarihinde olağan tarama sırasında saptanan yeni gelişmiş asimetrik tübüler parankimal yoğunluk artışı (ok başları) ve spiküle konturlu nodüler lezyon (ok).



Figür 2. 52 yaşındaki kadın hastada tarama mamografisinde saptanan, memenin farklı kadrantlarında dağılım gösteren, örnekleme sonrasında DCIS olarak raporlanan değişik yoğunlukta pleomorfik mikrokalsifikasyon odakları.

Mamografi teknolojilerinde geliştirilen ve güncel kabul görmüş bir yenilik de dijital mamografi (DM) sistemleridir. DM'de ham görüntüyü depolama-düzeltilme-işleme avantajları bulunmaktadır. Dijital zeminde depolanan imajlar zamanla bozulmaz ve tekrar çoğaltılabilir. Takiplerde, eski imajlar kolaylıkla izlenebildiği için büyük kolaylık sağlar. Diğer bir avantajı da bilgisayar yardımlı tarama ve teşhistir (Computer Aided Diagnosis). Bilgisayar tarafından farkedilen anormal alanları işaretleyerek, radyoloğun bu alanlara tekrar bakmasını sağlar ve tarama mamografilerindeki yanlış negatif oranı düşürmeği amaçlar⁽⁵⁾. Böylece duyarlılığı arttırabilmekte olup ikincil bakımın ötesinde bir avantaj sağlamaktadır. Dijital mamografinin yaygın kullanımını kısıtlayan sorun yüksek maliyetidir.

Galaktografinin son yıllarda kullanımı, MR görüntüleme kullanımı artışı ve duktoskopi gibi yeni teknolojik imkanlar nedeniyle azalsa da, meme başı akıntısının ayırıcı tanısı yapılmasında ve erken dönem meme kanserinin tespitinde önemli katkılar sağlamaktadır. Patolojik meme başı akıntısı varlığında yapılan galaktografi, iyotlu kontrast madde yardımı ile laktiferöz sinüslerin ve duktusların değerlendirilmesini sağlar⁽⁶⁾. Akıntı gelen duktus, olabildiğince kontrast madde ile doldurulduktan sonra kranyokaudal (CC) ve medyolateral (ML) yönlerde mamografi çekilir. Oblik ya da magnifikasyon grafileri de ihtiyaç duyulursa eklenebilir. Galaktografi incelemesinden beklenen, intraduktal yerleşimli lezyonların oluşturduğu kontrast madde defekti nedeni ile lezyonların yerinin tespitidir (Fig. 3). Mamogramlar alındıktan sonra, görüntülerin rehberliğinde hedeflenen bölgenin sonografik incelemesi gerekir.



Figür 3. 48 yaşında, sol memeden kanlı akıntı şikayeti olan hastada uygulanan galaktografi görüntüsünde memenin büyük bölümünde normal kalibrede ve opasitede izlenen duktal ağaç görüntüsü ve alt bölümde retroareolar bölgede künt sonlanan bir duktusta izlenen, papilloma olarak raporlanan dolum defekti (ok).

Galaktografi endikasyonları şunlardır:

Patolojik akıntı varlığında;

- spontan seröz (kahverengi yeşil) akıntı,
- genellikle tek taraflı, tek ya da birkaç duktustan gelen akıntı,

- kanlı akıntı

- sitolojik bulguları olan akıntı varlığında gereklidir.

Galaktografi çekilmesinin gerekli olmadığı durumlar;

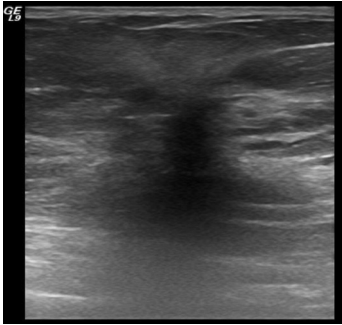
- Galaktore (Sütlü akıntı)

- Bilateral, birden fazla kanaldan gelen kansız, sitolojik anomali göstermeyen akıntıdır.

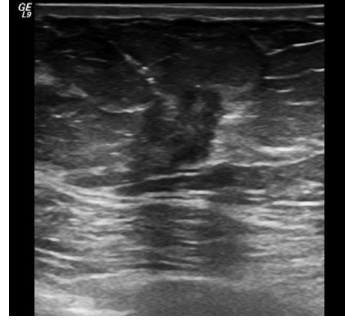
ULTRASONOGRAFI

Gerçek zamanlı dinamik bir teknik olan ultrasonografi (US), yumuşak doku görüntülemesindeki hassasiyeti sayesinde mamografiyi tamamlayıcı bir yöntemdir. Mamografinin etkin olarak kullanılmadığı 30-35 yaş altı semptomatik kadınlarda öncelikli değerlendirme yöntemidir. Yöntem yıllardır başarılı olarak kullanılmaktadır, malignite teşhisinde sensitivitesi %98.4, negatif prediktif değeri %99.5 tir⁽⁷⁾. İncelemeyi yapan kişiye bağımlı bir yöntem olması ve in-situ kanser belirteci olan mikrokalsifikasyonları güvenilir bir şekilde gösterememesi nedeni ile meme kanseri tarama ve görüntülemesinde tek başına kullanılmaması gerekir.

Sonografide lezyon tanımlanması etkin olarak yapılabilir. Oval şekilli, düzgün konturlu, cilde paralel uzanmış, an/hiper-ekoik karakterli lezyonlar daha benign karakter sergilerken; yuvarlak şekilli, düzensiz, lobule veya spiküle konturlu, kenar açılanması gösteren, ekojenik halosu bulunan ve heterojen kompleks yapıdaki lezyonlar daha çok malign olma eğilimindedir (Fig. 4). Bununla birlikte, US için en önemli endikasyon bir kitlenin kistik-solid ayrımının yapılmasıdır. Ultrasonografi laktasyon ve gebelikte ise temel görüntüleme yöntemi-
dir⁽⁸⁾.



Mastiti olan hastalarda mastit paterni olan ödem, kolleksiyon, fistüller veya apse kavitesi gibi ek lezyonları tanımlayabileceği için sonografik inceleme çok değerli



olup mamografiden üstündür. Sonografi palpe edilemeyen kitelleri cerrahi öncesi lokalize etmek için ve iğne biyopsisi yaparken rehber yöntem olarak kullanılır. Dens (yoğun) meme parankiminde US ve mamografi kombine edildiğinde yakalanan kanser sayısı önemli miktarda artmıştır^(9,10). Ultrasonografide, mamografiye üstün yönlerin biri de doku süperpozisyonu olmamakta, böylece lezyonun iç yapıları ve kitellerin sınırları daha iyi değerlendirilmektedir.

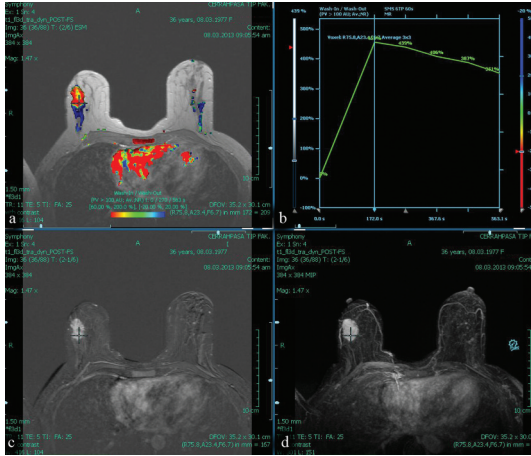
RENKLİ DOPLER US

Bu yöntemle solid ve kompleks kistik karakterdeki meme lezyonlarındaki damarsal yapılar gösterilebilir. Vaskülarizasyon gösterilebildiğinde, lezyonun daha şüpheli/malign karakterde olduğu düşünülür ve bu vaskülarizasyon, kıvrımlı dallanan tipte şantlarla karakterize malign tipte bir vaskülarizasyondur. Malign lezyonlar benign lezyonlardan %14-54 daha fazla vaskülarizasyon göstermektedir⁽¹¹⁾. Fakat çalışmalar bu kritere göre benign-malign lezyon ayrımı yapmak konusunda çelişkili sonuçlar verdiğinden kullanımı tüm lezyonların değerlendirilmesinde pek güvenilir değildir⁽¹²⁾.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme morfolojik bulgularla uygulana kontrast maddenin yardımıyla fonksiyonel bilgileri birleştirir ve invazif meme kanserin için en duyarlı görüntüleme tekniğidir. Meta-analiz çalışmalarında sensitivite ve spesitivite oranları %90 düzeyindedir⁽²⁾. Uygun endikasyonlarda kullanıldığında çok faydalıdır. Ayırıcı tanı morfolojik ve kinetik bulgular kullanılarak yapılır. Diğer modaliteler gibi morfolojik bulgular değerlendirildikten sonra kinetik kontrastlanma özellikleri de değerlendirilir. Benign lezyonlar minimal ve daha yavaş bir kontrastlanma gösterirken; kanserler,

arteriovenöz şantlar ve neo-anjiogenez nedeniyle hızlı, belirgin ve erken yıkanan bir kontrast tutulumu gösterir (Fig. 5). İnvazif meme kanserlerinde MR'ın duyarlılığı yaklaşık % 100 dür. In-situ duktal kanserlerde %92'lere kadar düşse de, mamografiye nazaran hala yüksek değerlerdedir^(13, 14).



Figür 5. 37 yaşındaki kadın hastada manyetik rezonans incelemede renk kodlamalı kontrastlı kesitte (a), erken dönemde hızlı artış ve geç dönemde washout tarzında kontrastlanma kinetiği gösteren (b), lobule konturlu invaziv duktal karsinomun çıkarım kesitleri (c) ve maksimum intensite projeksiyonu görüntüsü (d).

Meme MR'ının kullanım endikasyonları ise aşağıdaki gibi sıralanabilir;

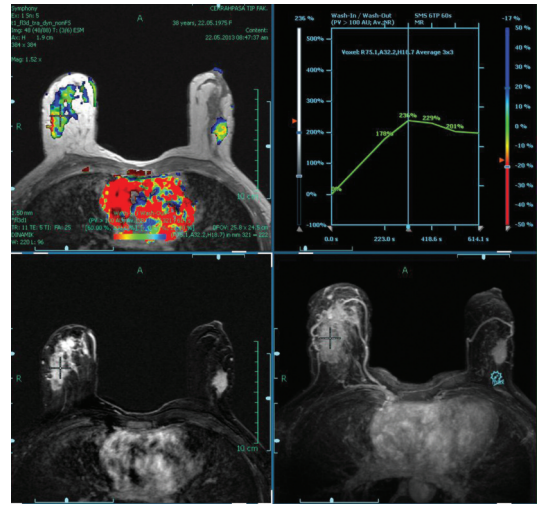
1- Klinik ve Radyolojik olarak Problemlı Olgularda Tanısal Kullanım

Konvansiyonel radyoloji yöntemler ile çözülemeyen problemlı olgularda değerlendirilmede meme MR incelemeye başvurulabilir. Bu olgularda meme MR, lezyonun gerçekten var olup olmadığını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Konvansiyonel yöntemlerle saptanan bulguların MR karşılığı mevcut ise biyopsi yapılmalıdır. MR ile patoloji saptanmadığı durumlarda görüntü BIRADS 3 kategorisinde değerlendirilip konvansiyonel radyolojik yöntemlerle takibe devam edilmelidir.

2- Operasyon Öncesi Evreleme

Meme kanserinde cerrahi tedavi, total mastektomiden ziyade MKC'yi hedeflemektedir. Meme MR'ın tümörün boyut ve uzanımının belirlenmesi, multifokal-multisentrik odakların gösterilmesinde mamografi, US ve fizik muayeneye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir^(15, 16). MR ile konvansiyonel yöntemlerle gösterilemeyen ek tümör odakları saptanabilir (Fig. 6)⁽¹⁶⁾. Konvansiyonel yöntemlerin yeterli olduğu olgularda, operasyon öncesi gereksiz meme MR inceleme-

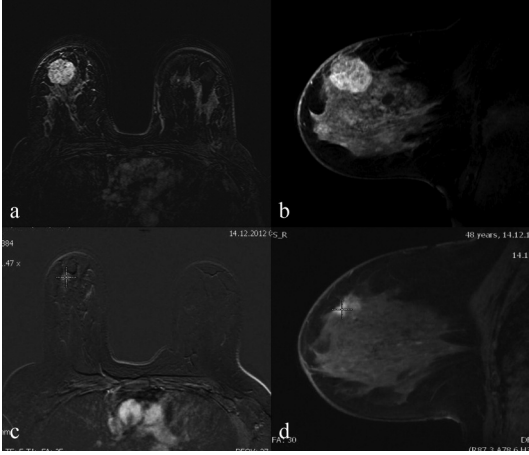
den kaçınılmalıdır⁽¹⁷⁾ MR incelemede saptanan ek odaklar öncelikle ikincil US ile değerlendirilmelidir⁽¹⁸⁾. Operasyon öncesi ikincil bakı US inceleme ile belirlenen bu alanların BIRADS özelliklerinde uyum mevcut olup şüphe halinde sonografi eşliğinde yapılacak biyopsi ile tanı konmalıdır⁽¹⁹⁾. Sadece MR ile saptanan ek odaklara ise kliniğimizde de mevcut olan MR eşliğinde işaretleme-biyopsi yöntemi ile tanı konmalı ve buna göre uygun tedavi planlaması yapılmalıdır.



Figür 6. Sağ memede invaziv lobüler karsinom teşhisi bulunan 38 yaşındaki kadın hastada sol memede, mamografi ve sonografide seçilemeyen invaziv duktal karsinomun MR görüntüsü.

3- Neo-adjuvan Kemoterapiye Yanıtın Değerlendirilmesi

Neoadjuvan KT uygulanacak hastalarda tümör sınırlarının belirlenmesi ve tedavi sonrasında canlı tümör dokusunun tedavi sonrası gelişecek olan ödem ve fibrozisten ayrımı, fizik muayene ve konvansiyonel radyolojik yöntemlerle oldukça güçtür. MR inceleme meme yoğunluğu ve fibrozis gibi sınırlamalardan etkilenmeyen bir modalite olup tümörün gerçek boyutunun belirlenmesi, KT'ye yanıtın değerlendirilmesinde ve rezidüel tümörün belirlenmesinde en başarılı seçenektir (Fig. 7)⁽²⁰⁾. MR ile neoadjuvan KT'ye yanıt genellikle tedavi protokolünün ortasında tümör volümündeki değişikliklerle tanımlanmalıdır. Burada dikkat edilmesi gereken husus, son kür KT'den iki hafta sonrasında MR incelemenin yapılması gerektiğidir. Erken dönemde alınan suboptimal yanıt alternatif KT rejimi uygulaması açısından ipucu verebilir.



Figür 7. 48 yaşında, invaziv duktal karinom tanılı kadın hastada neoadjuvan KT öncesi (a,b) ve sonrasında (c,d) aksiyel ve sagittal kontrastlı çıkarım görüntüsünde belirgin regresyon gösteren kitle lezyonu.

4- Post-op Rezidüel Tümörün ve Rekürrensın Gösterilmesi

Preoperatif meme MR yapılmadan lumpektomi uygulanan ve cerrahi sınırın pozitif olduğu olgularda, kinetik ve morfolojik özellikleri değerlendirebilen postoperatif MR, rezidüel tümör yükünün gösterilmesinde oldukça faydalıdır⁽²¹⁾. Postoperatif mamografi mikrokalsifikasyonlarla karakterize tümörlerde rezidüel kalsifikasyonları saptayabilir ancak kalsifiye olmayan DCIS ve tümörlerde, hem mamografi hem de US rezidü tümörü göstermekte yetersiz kalır. MR ile lumpektomi bölgesinde rezidüel tümörün multifokal veya multisentrik kadranlardaki şüpheli odaklar da saptanabilir. Böylece hastaya uygulanacak tedavi yaklaşımı belirlenmiş olur. Post-operatif morfolojik değişiklikler ve radyoterapi uygulaması, olgunun takibinde dinamik fonksiyonel bilgi vermeyen mamografi ve US ile değerlendirilmesini güçleştirmektedir; MR inceleme bu olgularda nüks-skar ayırımında ve rekürren tümörün erken dönemde yakalanmasında oldukça faydalı bilgiler sunmaktadır⁽²²⁾.

5- Okült Meme Kanseriinde Primer Tümör Araştırılması

Primer meme kanseri düşündüren örneklenmiş metastazla başvuran; mamografi, US ve fizik muayene ile primer tümörün gösterilemediği olgularda meme MR endikasyonu mevcuttur. Bu durum, özellikle aksiller me-

tastaz tanımlanmış olgularda tedavi seçiminde oldukça önemlidir. Çünkü primer tümörün memede olduğu düşünülen ancak metastaz kaynağı gösterilemeyen aksiller metastazlı olgularda tercih edilen tedavi yöntemi radikal mastektomi veya RT iken, MR ile şüpheli odağın gösterilmesi ile bu hastalara MKC şansı verilebilmektedir.

6- Meme İmplantlarının Değerlendirilmesi

Meme MR'ın iyi tanımlanmış endikasyonlarından biri de implantı olan hastalarda, meme parankimini ve implantın bütünlüğünü değerlendirmede kullanılmasıdır. Mamografi ve US implant rüptürlerinin gösterilmesinde oldukça yetersiz kalmakta ve reaksiyoner efüzyon varlığını ayırt edememektedir. Su, yağ ve silikonun sinyal özelliklerinin farklı olması MR incelemeyi diğer radyolojik yöntemlerden üstün kılmaktadır⁽²³⁾. Klinik şüphe varlığında protezli memede implant bütünlüğünü araştırılmasında kontrastsız T2 ağırlıklı serilerin değerlendirilmesi yeterlidir. Kontrast madde kullanımına gerek yoktur, ancak bu olgularda malignite araştırılıyor veya takip ediliyorsa dinamik kesitler de incelemeye eklenebilir.

7- Yüksek Riskli Olgularda Tarama

Yaşamları boyunca meme kanseri gelişme riski %20-25'in üzerinde olan, genellikle BRCA taşıyıcısı olarak telhis edilen yüksek risk grubu olguların meme MR ile taranması son yıllarda daha çok araştırılan ve önem kazanmış bir endikasyondur. MR inceleme, kontrast madde kullanımının da getirdiği avantajla yüksek yumuşak doku rezolüsyonu kapasitesi, preinvazif hastalık olan DCIS ve lenf nodu negatif milimetrik invazif kanserleri saptayabilme gücü nedeniyle bu grup hastada tarama için uygun bir modalitedir. Tarama amaçlı meme MR'da, BRCA taşıyıcılığı olan bireylerde MR sensitivitesi %71-94 arasında değişiklik göstermekte olup diğer modalitelere göre en yüksek düzeydedir⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Yüksek riskli olgularda MR taramanın etkinliğini araştıran çok merkezli çalışmaların ilk sonuçlarına göre yöntem başarılı bulunmuştur. Hasta takibi eğer MR ile yapılacaksa, negatif MR bulgularında (BIRADS I-II) diğer radyolojik modalitelerin de takibe eklenmesine gerek yoktur. Ancak şüpheli MR bulguları varlığında (BIRADS III ve üzeri) diğer radyolojik modaliteler de takip ve değerlendirmeye eklenmelidir^(27, 28).

KAYNAKLAR

1. Radiology ACo. *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) atlas*. 1st ed. Reston: American College of Radiology, 2003.
2. Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology*. 2008; 246(1):116-24.
3. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2003; 348(17):1672-80.
4. Duffy SW, Tabar L, Smith RA. The mammographic screening trials: commentary on the recent work by Olsen and Gotzsche. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002; 52(2):68-71.
5. Noble M, Bruening W, Uhl S, Schoelles K. Computer-aided detection mammography for breast cancer screening: systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009; 279(6):881-90.
6. Berna-Serna JD, Torres-Ales C, Berna-Mestre JD, Polo L. Role of galactography in the early diagnosis of breast cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2013; 8(2):122-6.
7. 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(1):123-34.
8. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast ultrasound: state of the art. *Radiology*. 2013; 268(3):642-59.
9. Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology*. 1999; 213(2):413-22.
10. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology*. 2002; 224(2):569-76.
11. Sehgal CM, Arger PH, Rowling SE, Conant EF, Reynolds C, Patton JA. Quantitative vascularity of breast masses by Doppler imaging: regional variations and diagnostic implications. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2000; 19(7):427-40; quiz 41-2.
12. Candelaria RP, Hwang L, Bouchard RR, Whitman GJ. Breast ultrasound: current concepts. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2013; 34(3):213-25.
13. Lehman CD. Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2010; 2010(41):150-1.
14. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007; 370(9586):485-92.
15. Fischer U, Baum F, Luftner-Nagel S. Preoperative MR imaging in patients with breast cancer: preoperative staging, effects on recurrence rates, and outcome analysis. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2006; 14(3):351-62, vi.
16. Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*. 2004; 233(3):830-49.
17. Pengel KE, Loo CE, Wesseling J, Pijnappel RM, Rutgers EJ, Gilhuijs KG. Avoiding preoperative breast MRI when conventional imaging is sufficient to stage patients eligible for breast conserving therapy. *European journal of radiology*. 2014; 83(2):273-8.
18. Nouri-Neuville M, de Rocquancourt A, Cohen-Zarade S, et al. Correlation between MRI and biopsies under second look ultrasound. *Diagnostic and interventional imaging*. 2014; 95(2):197-211.
19. Aracava MM, Chojniak R, Souza JA, Bitencourt AG, Marques EF. Identification of occult breast lesions detected by magnetic resonance imaging with targeted ultrasound: A prospective study. *European journal of radiology*. 2014; 83(3):516-9.
20. Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR American journal of roentgenology*. 2004; 183(4):1159-68.
21. Chae EY, Cha JH, Kim HH, et al. Evaluation of residual disease using breast MRI after excisional biopsy for breast cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2013; 200(5):1167-73.
22. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the bre-

- ast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology*. 1997; 205(2):437-40.
23. Maijers MC, Niessen FB, Veldhuizen JF, Ritt MJ, Manoliu RA. MRI screening for silicone breast implant rupture: accuracy, inter- and intraobserver variability using explantation results as reference standard. *European radiology*. 2014.
24. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004; 292(11):1317-25.
25. Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, Rosen M, Thomas KM, Schnall MD. Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(36):6124-8.
26. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology*. 2007; 242(3):698-715.
27. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(9):1450-7.
28. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian I study): final results. *Investigative radiology*. 2011; 46(2):94-105.

MEMENİN İN-SITU KANSERLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ YAKLAŞIMI

Dr. Can Atalay

Genel Cerrahi Kliniği, Ankara Onkoloji Hastanesi

Özet

Son yıllarda, memenin in-situ karsinomlarına cerrahi tedavi yaklaşımı hızlı bir değişim göstermektedir. Lobüler karsinoma in-situ günümüzde meme kanseri riskini artıran bir lezyon olarak kabul edilmekte ve tesadüfen saptandığında cerrahi tedavi gerektirmemektedir. Duktal karsinoma in-situ ise premalign bir lezyondur. Tedavi edilmediğinde invaziv meme kanserine ilerlemektedir. Duktal karsinoma in-situ tümörlerde uygulanan cerrahi tedaviler invaziv kanserlere benzer şekilde daha konservatif olmaktadır. Bu tümörlerin cerrahi tedavisinde meme koruyucu cerrahi mastektominin ve sentinel lenf bezi biyopsisi aksilla diseksiyonunun yerini almaktadır. Duktal karsinoma in-situ tümörlerin moleküler alt tiplerinin tanımlanmasıyla uygulanacak cerrahi yöntemlerin ve adjuvan tedavilerin seçimi daha kolay ve doğru olacaktır.

Lobüler Karsinoma İn – Situ

Meme kanseri riskini arttıran atipik lobüler hiperplazi ve lobüler karsinoma in-situ gibi lezyonların aslında birbirlerine benzer lezyonlar olduklarının anlaşılması üzerine bunlara lobüler intraepitelyal neoplazi adı verilmiştir. Bu lezyonlar sıklıkla fizik muayenede bulgu vermezler. Ayrıca, görüntüleme tetkiklerinde bu lezyonlara ait patolojik bir bulguya da rastlanmaz. Genellikle, bunlar başka nedenlerle yapılan ince veya kalın iğne biyopsisi veya cerrahi eksizyonlardan elde edile doku örneklerinin histopatolojik incelemesinde tesadüfen saptanırlar. Son yıllarda farklı bir lezyon olarak tanımlanan pleomorfik lobüler karsinoma in-situ ise mamografide saptanan mikrokalsifikasyonlar veya parankim distorsiyonu ile ortaya çıkabilmektedir. Eğer bu tanılar kalın iğne biyopsisi veya vakum yardımcı biyopsi sonucunda elde edilmişse lezyonun klinik ve görüntüleme özellik-

leri değerlendirilerek yakın takip ve cerrahi eksizyon yapmak arasında tercih yapılmalıdır. Tedavi yönteminin tercihiinde görüntüleme bulguları ile histopatolojik sonuçlar arasındaki uyum dikkate alınmalıdır. Bunlar arasında uyumsuzluk olduğu düşünülüyorsa lezyonun tamamı telle veya radyoaktif madde ile işaretlenerek çıkartılmalıdır. Diğer yandan, cerrahi eksizyon sonrası tanı konulduğunda yeniden eksizyona gereksinim olup olmadığı konusu oldukça tartışmalıdır. İnvaziv veya in-situ duktal karsinomun eksizyonu sonrası cerrahi sınırlarda lobüler intraepitelyal neoplazi saptanırsa tümörsüz cerrahi sınır sağlamak için yeniden eksizyon gerekmektedir. Buna karşın, invaziv lobüler karsinom için yapılan eksizyon sonrası cerrahi sınırlarda lobüler intraepitelyal neoplazi mevcutsa bu iki tümörün aynı klondan köken alabileceği düşünülerek yeniden eksizyon yapılması önerilmektedir. Lobüler intraepitelyal neoplazi tanısı konulduğunda hastaya uygulanması gereken cerrahinin genişliği de ayrı bir tartışma konusudur. Cerrahi yöntem seçimi sırasında hastada meme kanseri için mevcut olan diğer risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Kuvvetli aile öyküsü (birinci derece akrabalarda) veya BRCA 1 / BRCA 2 geninde mutasyonu olan hastalara sonradan gelişebilecek meme kanseri multifokal veya bilateral olabileceğinden bilateral risk azaltıcı mastektomi önerilebilmektedir. Bu gruptaki hastalara mastektomi sırasında rekonstrüksiyon yapılması en uygun seçenek olacaktır. Son yıllarda, lobüler intraepitelyal neoplazi tanısı alan hastalarda mastektomi ve rekonstrüksiyon uygulama oranı artmaktadır. Portschi ve ark.'larının SEER veri tabanındaki lobüler karsinoma in-situ tanısı almış olan 14048 hastayı inceledikleri çalışmada hastaların %16'sına mastektomi uygulanmıştır ve genç hastalarda bu oran daha yüksek bulunmuştur⁽¹⁾. Diğer yandan, başka risk faktörü taşımayan hastalarda

cerrahi tedavi uygulamadan olası meme kanseri için yakın takip yeterli olmaktadır.

Duktal Karsinoma İn – Situ

Duktal karsinoma in-situ tümörlerin cerrahi ve adjuvan tedavileri son yıllarda yapılan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları doğrultusunda değişmektedir⁽²⁻⁴⁾. Duktal karsinoma in-situ radyolojik bulgular ve klinik seyir açısından lobüler karsinoma in-situdan farklıdır. Duktal karsinoma in-situ premalign bir lezyondur ve memede saptandığı bölgede invaziv duktal karsinoma dönüşmektedir. Tarama mamografisinin sık kullanıldığı ülkelerde palpabl olmayan lezyonlar şeklinde saptanmaktadır. Duktal karsinoma in-situ mamografi ve meme ultrasonografisinde farklı bulgular veren bir lezyondur. Bu lezyonlara sıklıkla mikrokalsifikasyonlar eşlik etmektedir. Mamografide mikrokalsifikasyonlar duktuslar boyunca görüntülenebilir ve lezyonun gradı arttıkça mikrokalsifikasyonlar daha geniş alana yayılabilmektedir. Duktal karsinoma in-situnun bu şekilde görüntüleme bulgusu vermesi hastaya uygulanacak cerrahinin genişliğini belirlemede yol gösterici olmaktadır.

Duktal karsinoma in-situ tanısı alan hastalarda tümör nökslerini belirleyen parametreler hastanın yaşı, tümörün büyüklüğü, gradı, tümörde komedo nekroz varlığı ve cerrahi sınırın genişliğidir⁽⁵⁾. Bunlardan sadece sonuncusu cerrahi sırasında kontrol edilebilmektedir. Hastaya invaziv tümörlerde olduğu gibi meme koruyucu cerrahi veya mastektomi uygulanmaktadır. Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi sınırların tümörsüz olması lokal nöks gelişimi açısından en önemli parametredir. Cerrahi sonrası elde edilecek sınırların genişliği halen tartışılmaktadır. Duktal karsinoma in-situ tanısıyla ameliyat edilen hastalarda invaziv tümör nedeniyle edilenlere göre daha geniş tümörsüz cerrahi sınır elde etmek gerektiği düşüncesi yaygındır. Dunne ve ark.'larının yaptığı meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan 4660 hastayı içeren meta-analizde 2 mm tümörsüz cerrahi sınır sağlanan hastalarda aynı memede lokal nöksler belirgin olarak azalmaktadır. Buna karşın, 2 mm ve 5 mm'den daha fazla tümörsüz cerrahi sınır sağlanan hastalar arasında aynı memede saptanan nöksler açısından anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir⁽⁶⁾. Wang ve ark.'larının yaptığı meta-analizde ise 10 mm'den daha fazla tümörsüz cerrahi sınır sağlanmasının 2 mm cerrahi sınıra göre lokal nöksleri azalttığı bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Bu gruptaki hastalarda tümörsüz cerrahi sınır sağlanamayacağı düşüncesiyle mastektomi de önerilebilmektedir. Meme koruyucu cerrahi ile mastektomi arasında seçim yaparken tümörün boyutu, tümör meme oranı ve tümörün radyolojik görüntüleme bulguları göz önünde

bulundurulmalıdır. Meme koruyucu cerrahi uygulanabilirliği meme içi glandüler flepler, redüksiyon mamoplasti teknikleri ve otolog flepler gibi onkoplastik cerrahi yöntemleri kullanılarak artırılabilir. Ayrıca, meme koruyucu cerrahi kararı verilirken tümörün mamografi, meme ultrasonografisi ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları dikkatlice incelenmelidir. Mamografide meme duktusları boyunca yayılım görüntüsü veren tümörlerde veya manyetik rezonans görüntüleme şüpheli odaklar saptandığında mikroskopik olarak cerrahi sınırların hastalıklı olma olasılığı yüksek olduğundan yöntem seçiminde mastektomi tercih edilebilmektedir. Duktal karsinoma in-situ olan hastalarda daha önce basit veya total mastektomi tercih edilen yöntem iken son yıllarda farklı mastektomi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler deri koruyucu mastektomi ve meme başı – areola koruyucu mastektomidir. Yeni kullanılan yöntemlerde ameliyat sonrası geride meme dokusu kalma olasılığı nedeniyle lokal nökslerde artış olacağı beklentisi mevcuttur. Total mastektomi sonrası lokal nöks görülme olasılığı %1-3 arasında değişmektedir⁽⁸⁾. Benzer şekilde, Carlson ve ark.'ları deri koruyucu mastektomi uyguladıkları 223 hastada %3.3 oranında lokal nöks bildirmişlerdir. Bu gruptaki hastalarda tümörsüz cerrahi sınırın yakın (<1 mm) olması lokal nöksü artıran faktör olarak saptanmıştır⁽⁸⁾. Deri koruyucu mastektomi sonrası lokal nöks bildirmeyen çalışmalar da mevcuttur, ancak sonuçlar değerlendirilirken bu çalışmaların hasta sayıları ve takip sürelerine dikkat edilmelidir. Hastalara mastektomi sonrası eş zamanlı rekonstrüksiyon da yaygın olarak uygulanmaktadır. Rekonstrüksiyon genelde sentetik protezler veya otolog flepler kullanılarak yapılmaktadır. Mastektomi sonrası hastaların radyoterapi almaması rekonstrüksiyonun başarısını da arttırmaktadır.

Teorik olarak duktal karsinoma in-situ tümörlerde aksiller metastaz beklenmemelidir. Pratikte ise büyük ve nekroz oranı fazla olan tümörlerde tümörün tümü histopatolojik olarak incelenmedikçe saptanamayan mikroinvaziv odakların varlığı aksiller lenf bezlerinde %2-3 oranında metastaz saptanmasına neden olmaktadır. Dokuz farklı çalışmadan 754 hastayı inceleyen bir meta-analizde duktal karsinoma in-situ tümörlerde aksiller metastaz oranı %1.7 olarak bildirilmiştir⁽⁹⁾. Özkan-Gürdal ve ark.'larının duktal karsinoma in-situ tümörlerde yaptıkları çalışmada komedonekroz varlığı ve hormon reseptörlerinin negatif olması mikroinvazyonu arttıran faktörler olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Duktal karsinoma in-situda aksillaya cerrahi yaklaşım da değişmektedir. Önceki dönemlerde aksiller diseksiyon sıklıkla uygulanırken sentinel lenf bezi biyopsisinin invaziv tü-

mörlerde kullanılmaya başlamasıyla daha nadir olarak tercih edilmektedir. Baxter ve ark.'larının 25206 hastayı kapsayan çalışmalarında duktal karsinoma in-situ tedavisinde aksiller diseksiyon oranının %34'ten %15'e düştüğü bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Duktal karsinoma in-situ tümörlerde sentinel lenf bezi biyopsisinin endikasyonları da tartışmalıdır. Genel olarak lenf bezi metastazı olasılığı çok düşük olduğundan aksillaya herhangi bir girişim planlanmasına gerek olmamaktadır. Büyük ve nekroz oranı yüksek tümörleri olan hastalarda eğer mastektomi uygulanacaksa sentinel lenf bezi biyopsisi yapılmalıdır. Bunun nedeni bu tür tümörlerde ameliyat materyalinin histopatolojik incelemesinde mikroinvaziv veya makroinvaziv odakların bulunma olasılığının yüksek olmasıdır. Ayrıca, mastektomi sonrası sentinel lenf bezi biyopsisi yapılması teknik olarak mümkün olmadığından ameliyat sırasında uygulanmalıdır. Duktal karsinoma in-situ tümörü olan hastalara meme koruyucu cerrahi uygulanacaksa genel olarak sentinel lenf bezi biyopsisi yapılmaması önerilmektedir. Ancak, duktal karsinoma in-situ tanısı kalın iğne biyopsisi ile konulan, komedo nekrozu olan ve yüksek gradlı, büyük tümörlerde ameliyat sonrası histopatolojik incelemede invaziv

kansere rastlanma olasılığı nedeniyle sentinel lenf bezi biyopsisi yapılmasını önerenler de mevcuttur. Aksiller sentinel lenf bezi biyopsisi sonucunda metastaz saptanırsa invaziv tümörlerde olduğu gibi metastazın özelliğine göre diseksiyon kararı verilmelidir. Aksilladaki sentinel lenf bezinde izole tümör hücreleri saptanırsa aksiller diseksiyon yapılmamalıdır. Sentinel lenf bezlerinde mikrometastaz bulunması durumunda aksiller diseksiyon kararı verebilmek için varsa tümörün invaziv kısmının özelliklerine bakılmalıdır. Aksillada makrometastaz olması durumunda cerrahi tedavi kararı invaziv tümörlerde olduğu gibi verilmelidir.

Duktal karsinoma in-situ tümörlerde memeye ve aksillaya yönelik olarak uygulanacak cerrahi yöntemin ve adjuvan tedavilerin seçiminde mevcut tümörün prediktif ve prognostik özellikleri belirleyici olmaktadır. Tümörün aksiller metastaz ve cerrahi sonrası lokal nüks riskinin belirlenmesinde bugün kullanılan yöntemler yeterli olmamaktadır. Gelecekte invaziv meme tümörlerinde olduğu gibi moleküler düzeyde belirlenecek alt tipler hastalara uygulanacak tedavilere karar verilirken göz önünde bulundurulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Portschy PR, Marmor S, Nzara R, Virnig BA, Tuttle TM. Trends in incidence and management of lobular carcinoma in-situ: a population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3240-6.
2. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 478-88.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
4. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001; 28: 400-18.
5. Silverstein MJ, Lagios M, Recht A (eds): *Ductal carcinoma in situ of the breast*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002.
6. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in-situ. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1615-20.
7. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, Virnig BA. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 507-16.
8. Carlson GW, Page A, Johnson E, Nicholson K, Styblo TM, Wood WC. Local recurrence of ductal carcinoma in situ after skin-sparing mastectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1074-8.
9. Frykberg E, Masood S, Copeland E, et al. Duct carcinoma in situ of breast. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 425-40.
10. Ozkan-Gurdal S, Cabioglu N, Ozcinar B, Muslumanoğlu M, Özmen V, Kecer M, Yavuz E, İgci A. Factors predicting microinvasion in ductal carcinoma in situ. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 55-60.
11. Baxter NN, Virnig BA, Durham SB, Tuttle TM. Trends in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 443-8.

İNVAZİV MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Güldeniz Karadeniz Çakmak

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet

Erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde günümüzde önerilen seçenekler meme koruyucu cerrahi ve mastektomidir. Bu iki yöntem arasında sağkalım açısından fark bulunmamaktadır. Modaliteden bağımsız olarak temel cerrahi amaç, tümörün cerrahi sınır negatifliği ile kesin ve tam olarak çıkarılmasıdır. Erken evre meme kanseri hastalarının çoğu meme koruyucu cerrahiye uygundur. Cerrahi tedaviye adjuvant sistemik kemoterapi ve radyoterapinin eşlik etmesi lokal nüksü azaltmaktadır. Lokal ileri evre meme kanseri ise tanı anında operabl ve inoperable olmak üzere ikiye ayrılır. İnoperable lokal ileri meme kanserinde preoperatif kemoterapi standart tedavi olup hastanın tedaviye cevabı doğrultusunda operabilite açısından değerlendirme yapılmalıdır. Operable lokal ileri hastalıkta ise mastektomi veya seçilmiş hastalarda lumpektomi ile birlikte düzey I-II aksiller diseksiyon uygulanabilir. Meme kanserinde aksiller lenf nodlarının durumu en önemli prognostik faktörlerden biridir. Lenf nodlarına hastalık yayılımının en kesin tanısı çıkarılan lenf nodlarının histolojik incelenmesi ile konulur. Klinik olarak negatif aksiller lenf nodları durumunda sentinel lenf nodu biyopsisi aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastaları güvenilir olarak tespit ederek daha geniş cerrahiden hastaları korur. ALND ise üç veya daha fazla pozitif sentinel nod varlığında veya aksiller lenf nodunun ince iğne biyopsisi pozitif olan hastalara standart yaklaşım olmayı sürdürmektedir.

Tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve tarama programlarının yaygınlaşmasına rağmen günümüzde meme kanseri vakalarının büyük çoğunluğunu invaziv kanserler oluşturmaktadır. İn vaziv meme kanserinin tedavisinde onkolojik cerrahi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji gibi bölümleri kapsayan multidisipliner yaklaşım mortalitede azalmaya eşlik etmektedir⁽¹⁾. Cerrahi tedavi www.kanservakfi.com

meme ve aksiller lenf nodları olmak üzere iki farklı bölgeye uygulanmaktadır. Hastalara tedavi yaklaşımının belirlenmesi tanı anındaki evreye dayanmaktadır. Tedavi amaçlı evreleme için meme kanseri tümör (T), nod (N) ve metastaz (M) sistemi (TNM) ile karakterize edilir (Tablo 1). İn vaziv meme kanseri tanısı alan hastalar erken evre, lokal ileri evre ve metastatik olmak üzere sınıflandırılır. Erken evre meme kanseri klinik olarak evre I,IIA ile IIB hastaların bir kısmını (T2N1) kapsar. Lokal ileri evre içinde bir grup evre IIB hasta (T3N0) ile evre IIIA, IIIB ve IIIC hastalık bulunur. Metastatik hastalık ise evre IV olarak tanımlanır ve tanı anında hastaların yaklaşık %5'inde de novo evre IV meme kanseri mevcuttur.

MEMEDE CERRAHİ SEÇENEKLER VE ENDİKASYONLARI

Erken Evre İnvaziv Meme Kanseri

Yirminci yüzyılda meme kanserinin cerrahi tedavisinde dramatik değişiklikler olmuştur. Radikal mastektomi gibi işlemler terk edilirken, modifiye radikal mastektomiye alternatif olarak meme koruyucu cerrahi gündeme gelmiştir. Günümüzde erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde meme koruyucu cerrahi ile mastektomi arasındaki tercih, hasta ve tümöre bağlı faktörler doğrultusunda yapılmakta olup, tanı anında hastalığın doğru evrelendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Güncel rehberler erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde iki seçenek önermektedir. Bunlardan ilki meme koruyucu cerrahi ile adjuvant radyoterapi, diğeri ise mastektomidir⁽²⁾. Uygulamadaki önemli belirteçler ise hastanın tercihi, tümörün boyutu ve/veya multifokalitesi, tümör boyutu ile meme hacmi arasındaki oran, mevcut komorbiditeler ve hasta yaşı olarak sıralanabilir.

Kesin lokal tedaviyi takiben adjuvant sistemik tedavi tümör boyutu, tümör gradı, metastatik lenf nodu sayısı, östrojen-progesteron reseptör durumu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2) ekspresyonu gibi birincil tümör karakteristiklerine dayanılarak öne-rilebilir.

Meme kanserinin cerrahi tedavisindeki güncel gelişmelere uzun dönemli takip süresine sahip çalışmalar olanak sağlamıştır. Bunlardan ilki NSABP B-04 çalışması olup, radikal mastektomi ile total mastektomi prospektif randomize olarak karşılaştırılmıştır. Total mastektomi kolunda radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalar mevcut olup, aksiller diseksiyon sadece lenf nodu pozitif olan hastalarda gerçekleştirilmiştir. 1600'ün üzerinde vaka serisinin 25 yıllık takip süresi sonrası karşılaştırılması gruplar arasında hastalıksız sağkalım, relaps olmaksızın sağkalım, uzak organ tutulumu olmaksızın sağkalım ve genel sağkalım açısından fark olmadığını göstererek radikal mastektominin herhangi bir avantajı olmadığını ortaya koymuştur⁽³⁾. Sonraki yıllarda mastektomi ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapiyi karşılaştırarak sağkalımın benzer olduğunu gösteren dikkat çekici prospektif randomize çalışmalar içinde NSABP B-06, Ulusal Kanser Enstitüsü (A.B.D.), EORTC, Danimarka Meme Kanseri Grubu, Milan ve Gustav-Roussy araştırmaları sayılabilir⁽⁴⁻⁹⁾. En geniş kapsamlısı olan NSABP B-06 çalışmasında tümör boyutu 4 cm'nin altında olan 1851 kadın mastektomi, lumpektomi veya lumpektomi ile radyoterapi kollarına prospektif olarak randomize edilerek, 20 yıllık takip süresi sonrası veriler yayınlanmıştır⁽⁴⁾. Tüm hastalara aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmış ve sağlam cerrahi sınır eldesi koşulu tüm hastalarda sağlanmıştır. Çalışmada hastalıksız sağkalım, uzak organ tutulumu olmaksızın sağkalım ve genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalar göstermiştir ki; lumpektomiye radyoterapi eklenmesi lokal nüksü anlamı düzeyde azalmaktadır. Bu veriler doğrultusunda, Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) Ulusal Sağlık Enstitüsü 1990 yılında yayınladığı konsensus konferans bildirgesinde erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde meme koruyucu cerrahiye tercih edilmesi önerilen tedavi olarak bildirmiştir (10). Ancak meme koruyucu cerrahinin bir takım kesin ve rölatif kontrendikasyonları mevcuttur. Bu noktada hasta seçimi büyük önem arz etmektedir. Kesin kontrendikasyonlar içinde multisentrik hastalık (memede birden çok kadranda tümör mevcudiyeti), difüz malign görünümlü kalsifikasyonlar, inflammatuar meme kanseri, daha önceden göğüs duvarı veya memeye radyasyon uygulaması veya radyoterapi alamayacak hastalar, gebelik esnasında radyoterapi

gerekliği ve tüm çabalara rağmen pozitif cerrahi sınır eldesi olarak sıralanabilir. Rölatif kontrendikasyonlar üzerinde tartışmalar sürmekle birlikte, genel eğilim meme koruyucu cerrahinin tümör boyutu 5 cm'nin altında olan ve kabul edilebilir kozmetik sonuçla negatif cerrahi sınır elde edilebilen hastalara uygulanması yönündedir. Daha da önemlisi gerçek tümör boyutu ile meme boyutu arasındaki orandır. Meme koruyucu cerrahide sorun oluşturabilecek diğer bir durum ise multifokal lezyonların (aynı kadranda iki kanserli kitle) eksizyonu olup, bu hastalar bireysel olarak ele alınmalı ve tedavi kararı hasta bazlı verilmelidir. Skleroderma veya lupus eritematozusun aktif dönemi gibi meme derisinin de etkilendiği aktif konnektif doku hastalıkları memeye radyoterapiyi imkansız hale getirdiğinden meme koruyucu cerrahi açısından kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Ancak, konnektif doku hastalığı bulunmakla birlikte meme derisi tutulumu olmayan hastalarda radyoterapi uygulanabileceğinden, tercih edilecek cerrahi yöneme karar vermeden önce radyasyon onkolojisi konsültasyonu yararlı olur. Fokal olarak pozitif cerrahi sınır varlığı meme koruyucu cerrahi açısından uzun yıllar kontrendikasyon olarak kabul edilmiş olmakla birlikte, 2014 NCCN rehberi, bu vakalarda yaygın intraduktal komponent olmaması ve tümör yatağına yüksek doz boost radyoterapi uygulanması koşuluyla meme koruyucu cerrahinin düşünülebileceğini bildirmektedir⁽²⁾. Deri çekintisi, memebaşı ve areola retraksiyonu veya tümör lokalizasyonu meme koruyucu cerrahiye kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, ameliyat öncesi değerlendirmede göz önünde bulundurulmalı ve negatif cerrahi sınır eldesi açısından dikkatle değerlendirilmelidir⁽¹¹⁾. Hastanın genç olması ise meme koruyucu cerrahi açısından kontrendikasyon yaratmamaktadır.

MKC'nin başarısında en önemli nokta lokal nüks riskini azaltan negatif cerrahi sınır eldesidir. Ancak negatif sınır tanımı üzerindeki tartışmalar devam etmektedir. Marjin uzaklığının lokal kontrol üzerine etkisinin kanıtlanmasında en önemli sorun, oriyantasyon ve lumpektomi spesmeninin mikroskopik analizi için genel bir standardizasyonun olmamasıdır. Lumpektomi spesmeninin işaretlenmesinde hem tanjansiyel traşlanmış sınırlar, hem de perpendiküler boyanmış sınırlar yaygın olarak kullanılan tekniklerdir. Tanjansiyel sınır raporlanması sınırları pozitif veya negatif olarak sınıflandırırken, perpendiküler sınır değerlendirmesinde sınır pozitif veya negatifliği marjin uzaklığı verilerek raporlanır. Bu küçük detay çok önemlidir, çünkü literatürde tanjansiyel traşlanmış marjinlerde pozitif marjin oranı %49 olarak bildirilirken, perpendiküler marjin tekniği kullanıldığında bu oranın %16 olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur⁽¹²⁾.

Negatif marjin; NSABP tarafından en yakındaki tümör hücrelerine uzaklığa bakılmaksızın boyanan yüzeyde tümör olmaması olarak tanımlanmaktadır. MKC uygulanan yaklaşık 15000 hastayı kapsayan 21 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, negatif cerrahi sınır ile karşılaştırıldığında pozitif cerrahi sınır bildirilen hastalarda lokal nüks riskinde anlamlı artış olduğu görülmüştür⁽¹³⁾. Farklı sınır uzaklıkları arasında yapılan karşılaştırmada ise lokal kontrol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sınır uzaklığı arttıkça lokal nükste zayıf bir azalma trendi görülsede, bu eğilimin boost radyoterapi ve endokrin tedavi ile ortadan kalktığı görülmüştür. Pozitif cerrahi sınır halinde radyoterapi uygulansa dahi lokal nüks oranlarında anlamlı artışın görülmesi, cerrahi sınır pozitifliği olan veya sınır durumu bilinmeyen hastalarda en kısa sürede reeksizyon yapılması gerçeğini ortaya koymuştur. Sınır reeksizyonunun dikkatli bir şekilde uygulanması, multipl reeksizyonlarda dahi vakaların %95'ine yakın bölümünde mastektomi gereksinimi doğurmamaktadır⁽¹⁴⁾. Çoklu reeksizyonlar lokal nüks oranlarını etkilememekle birlikte bunların kozmetik sonuçta doğurabileceği negatif etkilerin mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir. MKC'de optimal marjin uzaklığı ile ilgili konsensüs rehberinde evre I ve II invaziv meme kanserinde tümör üzerinde boyanın olmamasının standart yeterli marjin olarak değerlendirilebileceği ve multidisipliner tedavinin ipsilateral meme tümör rekürrens oranını azaltarak reeksizyon oranlarında düşmeye, kozmetik sonuçta iyileşmeye ve sağlık giderlerinde azalma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. MKC sonrası nüks üç şekilde ortaya çıkabilir. Gerçek nüks olarak tanımlanan durum primer tümör yatağında gelişir. Aynı kadranda tümör yatağının hemen kenarında gelişen nüks cerrahi marjinlerde bir yetersizlik sonucu oluşabilirken, nüks farklı meme kadranda da gelişebilir. Nüksler incelendiğinde gerçek nüks ve marjin yetersizliğine bağlı nüks gelişimi tüm lokal nükslerin %46-91'inden sorumlu olup diğer kadranda gelişen nükslerden daha erken oluşmaya eğilimlidir⁽¹⁶⁾. Gelişim alanından bağımsız olarak nükslerin %75'inden fazlası ilk 5 yıl içinde bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. Lokal nüks için risk faktörleri içinde sınır pozitifliği, genç yaş, östrojen reseptör durumunun negatifliği, büyük tümör boyutu, lenf nodu pozitifliği ve lenfovasküler invazyon sayılabilir^(18,19). Histolojik tümör tipi ve aile hikayesi lokal nüks oranlarında artışa yol açmaz. Sistemik, özellikle hedeflenmiş tedavi nüks riskini azaltır. Mamografi meme tümör nükslerini %14-47 hastada tespit ederken, fizik muayenede bu oran %19-60 olarak bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Tümör nüksü tespit edildiğinde, lokal tedavi önceliğini değiştirebilecek senkron uzak metastaz varlığını ekarte

etmek amacıyla evreleme çalışmaları tekrarlanmalıdır. Daha önce radyoterapi almış hastalarda tümör nüksünde birincil cerrahi seçenek mastektomidir. İlk tanı anından lokal nüks gelişene dek geçen süre uzun dönemli sağkalıma etkili olup, erken, yani ilk 2 yıl içinde lokal nüks gelişen hastaların sağkalım süreleri anlamlı düzeyde daha düşüktür⁽²⁰⁾. Radyoterapi MKC'nin başarısında önemli bir determinant olup lokal nüks riskini yaklaşık %50 azaltmaktadır. EBCTCG'nin 2011 yılında yayınladığı analizde radyoterapi ile birlikte veya radyoterapi uygulanmaksızın sadece MKC geçiren toplam 10801 kadın değerlendirmiş ve radyasyon tedavisinin 10 yılda lokal nüks oranında %15.7'lik kesin azalmaya yol açarak, 15 yılda meme kanserinden ölüm oranında %3.8'lik azalma yarattığı bildirilmiştir⁽²¹⁾. Veriler nodal tutulum göz önünde bulundurularak analiz edildiğinde lokal nükste azalma ve genel sağkalımda artış açısından nod pozitif hastalıkta radyoterapi etkisinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Nod negatif hastalar incelendiğinde ise radyoterapinin en çok, yüksek gradlı veya tümör boyutu büyük olan ve östrojen reseptörü pozitif olan ancak tamoksifen kullanmamış genç hastalarda yarar sağladığı ortaya konmuştur. Bu veriler doğrultusunda lokal kontrolün önemi kesinleşirken, optimal lokal kontrolün ancak çoklu tedavi modaliteleri sayesinde mümkün olacağı gösterilmiştir.

Onkolojik rehberler tarafından erken evre eme kanseri cerrahi tedavisinde meme koruyucu cerrahi önerilmesine karşın A.B.D'nde mastektomi oranı Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün öngördüğü %20'nin oldukça üzerindedir. Mastektominin bu oranlarda tercih edilme sebebi net olmamakla birlikte, çeşitli klinik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. Bunlar içinde manyetik rezonans görüntülemenin fazlaca kullanılması, genç hasta yaşı, genetik testlerin yaygınlığı, hasta eğitimi ve tercihi ile rekonstrüksiyon seçeneklerinin gelişmesi sayılabilir. Sebep netleşmemekle birlikte, A.B.D'de mastektomi oranlarının Avrupa ve dünyanın diğer birçok yerinde bildirilen %20-25'lik oranlardan daha yüksek olduğu kesindir⁽²²⁾. Bunun ötesinde son yıllarda A.B.D'de kontrateral profilaktik mastektomi (KPM) eğiliminde önemli bir artış bildirilmektedir⁽²³⁾. Mastektomi uygulanan hastalarda kontrateral mastektomi oranı 1998'de %4.2 iken 2003'te bu oranın %11'e yükseldiği SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) verilerinde tespit edilmiştir. Bu oranın tüm evrelerde arttığı ancak genç, lobüler histolojiye sahip ve önceden kanser tanısı almış vakalarda en yüksek olduğu görülmektedir. Memorial Sloan Kettering serisinde KPM oranı 1997'de %6.7 iken 2005'te %24.2 olarak bildirilmektedir⁽²⁴⁾. Öngörülen kontrateral meme kanseri riskinin yıllık %0.5-

0.7 olması ve BRCA mutasyonu olmayan kadınlarda yıllar içinde azaldığının bilinmesine karşın, KPM eğiliminin artması, üzerinde düşünülmesi gereken bir konudur. Avrupa’da ise mastektomi uygulanan hastalarda KPM oranı %2.6 olarak bildirilmektedir⁽²⁵⁾.

Günümüzde erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde hasta tercihi nedeniyle veya MKC’ye uygun olmayan hastalarda uygulanan diğer yöntem mastektomidir. Teknik olarak mastektominin bir çok çeşidi mevcut olup, bunlar içinde modifiye radikal mastektomi, total mastektomi, basit deri-koruyucu mastektomi, meme başı-koruyucu mastektomi, ve subkutan veya proflaktik mastektomi sayılabilir. Erken evre meme kanserinde mastektomi sonrası lokal nüks yaklaşık %5-8 oranında gelişebilmektedir ve vakaların %90’ından fazlası cerrahi sonrası ilk üç yıl içinde gerçekleşmektedir⁽¹⁷⁾. Lokal nüks tanı anındaki evre, lenfovasküler invazyon ve tümör gradi ile ilişkili olup, adjuvant tedavi ile azaltılabilir. Fizik muayenede çoğu lokal nüks deride ve yumuşak dokuda ele gelen nodüller şeklinde tespit edilir. Nadiren nüks kas içinde veya meme rekonstrüksiyon alanının arkasında gelişir. Lokal nüks tespit edildiğinde uzak organ metastazı açısından tarama yapılmalıdır. Bu hastaların %20-30’unda eşzamanlı uzak metastaz mevcuttur. Lokalize nükslerde negatif sınır sağlayacak şekilde cerrahi eksizyonu takiben radyoterapi standart tedavi modalitesidir. Bu şekilde hastaların %50-75’inde lokal kontrol sağlanabilmektedir.

Lokal İleri Evre İnvaziv Meme Kanseri

Lokal ileri meme kanseri tanı anındaki radyolojik ve klinik değerlendirmede meme ve bölgesel lenf nodlarına ilerlemiş hastalığın tespit edildiği invaziv meme kanserleri olarak tanımlanabilir. AJCC klinik evreleme sisteminde genel olarak evre III olarak kategorize edilirler. Evre III hastalar da ikiye ayrılır. İlk grupta tanı anında cerrahi yaklaşımın tüm hastalığı ortadan kaldıramayacağı veya uzun dönemli lokal kontrolü sağlamada başarılı olması mümkün olmayan hastalar yer alır ki bu gruba “inoperable” lokal ileri meme kanseri hastaları girer. İkinci grupta ise tanı anındaki cerrahi girişim ile patolojik olarak negatif cerrahi sınır elde edilebilen ve uzun dönemli lokal kontrol sağlanabilen hastalar yer alır. Bu gruba “operable” lokal ileri meme kanseri hastaları dahil edilir. Böylece evre IIIA hastalar multidisipliner yaklaşımla klinik olarak T3N1M0 olan ameliyat edilebilir ve herhangi bir T ile N2M0 olan ameliyat edilemeyen hastalar şeklinde sınıflanabilir. Özetle lokal ileri meme kanseri tanı esnasında ameliyat edilebilir (klinik evre T3N1M0) ve edilemez (klinik evre IIIA (T3N1M0 hariç), IIIB veya IIIC) olarak sınıflanabilir.

Lokal ileri hastalık primer tümörün 5 cm.’den büyük olması, deri veya göğüs duvarı tutulumu ve ilerlemiş lenf nodu hastalığını içerir. Lokal ileri meme kanserine yaklaşımda deri tutulumu, göğüs duvarına fiksasyon ve lokorejyonel tedaviyi belirleyecek olan fiks veya konglomere lenf nodu varlığı gibi lokal tutulum genişliğini değerlendiren fizik muayene ile görüntüleme yöntemlerine özel dikkat gösterilmelidir. Ayrıca bu hastalarda metastatik hastalık riski daha yüksek olduğundan metastaz varlığını dışlayacak ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Multimodal tedavi gerektiren bu kompleks hasta grubunun tedavisinde multidisipliner takım yaklaşımı özel önem taşır. Tanı anında “inoperable” olarak tanımlanan meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi standart yaklaşım olup hastaları ameliyat edilebilir hale çevirmek ve lokal kontrolü kolaylaştırmak amacına hizmet eder. Tanı anında inflamatuvar olmayan, inoperable lokal ileri hastalıkta antrasiklin bazlı preoperatif kemoterapinin taksanlı veya taksansız kullanımı standart preoperatif kemoterapi rejimidir⁽²⁶⁾. Preoperatif kemoterapiye klinik cevap olması halinde lokal tedavi genellikle total mastektomi ile düzey I-II aksiller lenf nodu diseksiyonu (hemen veya daha sonra meme rekonstrüksiyonu önerilebilir) veya lumpektomi ile düzey I-II aksiller lenf nodu diseksiyonunu kapsar. Her iki tedavi grubunda da lokal rekürens riski olduğundan göğüs duvarı (veya memeye) ve supraklaviküler nod radyoterapisi kullanılmalıdır⁽²⁾. İnternal mammary lenf nodu tutulumu söz konusu ise bu bölgeye de radyoterapi uygulanmalıdır. Adjuvan tedavi planlanmış kemoterapi rejiminin tamamlanmasının ardından hormon reseptör pozitif hastalıkta endokrin tedavi ile devam eder. Preoperatif kemoterapi sırasında hastalıklarında ilerleme saptanan inoperable evre III tümörlerde lokal kontrolün sağlamak amacıyla palyatif meme radyoterapisi düşünülmelidir.

Operabl meme kanserli hastalar için ise meme koruyucu cerrahi uygulanacaksa neoadjuvan kemoterapinin rezektabilite oranlarını arttırarak hastalıksız ve genel sağkalıma adjuvan kemoterapiye benzer etki gösterdiği bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Kemoterapi sonrası tümör yanıtı ve hasta tercihi doğrultusunda mastektomi veya meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Bu hastalarda meme koruyucu cerrahi kontrendikasyonları multisentrik tümörler, yaygın kalsifikasyonlar ve sağlam cerrahi sınır eldesine imkan vermeyen yaygın deri tutulumu olarak sıralanabilir. Radyoterapi meme koruyucu cerrahi sonrası standart olmakla birlikte mastektomi sonrası uygulanımına tanı anındaki evre göz önünde bulundurularak karar verilir.

AKSİLLAYA YAKLAŞIM

Aksiller lenf nodlarının durumu, meme kanserinde prognozu ve tedavi kararını etkileyen en önemli faktörlerden biridir⁽²⁸⁾. Aksillanın evrenlenmesi ve lokorejyonel kontrolün sağlanması amacıyla aksiller cerrahi, uzun yıllardır meme kanseri tedavisinin bir parçası olarak uygulanmaktadır. Geleneksel olarak bu işlem formal aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) uygulanarak sağlanmaktaydı. Ancak günümüzde ALND klinik olarak pozitif aksilla varlığı veya iğne biyopsisi ile kesinleştirilmiş lenf nodu tutulumu olan hastalara saklanmaktadır. Klinik olarak negatif aksilla varlığında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) mastektomi veya lumpektomi esnasında güvenle uygulanarak hastalar ALND'na eşlik eden morbiditelerden korunmaktadırlar.

Memenin lenfatik drenajı aksiller, internal mammary ve supraklaviküler nodal grupları içeren bölgesel alanlara olduğundan metastaz sıklıkla bu gruplarda görülür. Aksiller lenf nodlarına metastaz riski tümör boyutu, lokalizasyonu, histolojik grad ve primer tümörde lenfatik invazyon varlığı gibi faktörlerle bağlantılıdır^(29,30). Primer tümör boyutunun artması aksiller tutulum ihtimalini artırır⁽³¹⁾. Aksiller lenf nodu tutulumu T1a tümörlerde yaklaşık %5 olarak bildirilirken T4 tümörlerde bu oran %85'in üzerindedir⁽³²⁾. Aksiller lenf nodu tutulum oranları pozitif cerrahi sınır nedeniyle re-eksizyon yapılan ve rezidüel tümör saptanan hastalarda negatif cerrahi sınır elde edilenlere kıyasla daha yüksektir⁽³³⁾. Bu durum tümör yükünün olandan daha az olarak tahminine atfedilebilir. Histolojik özellikler lenf nodu metastazı açısından diğer önemli bir faktördür. SEER veritabanı incelendiğinde aynı boyutlu grad 1 ve 3 tümürlü hastalarda aksiller lenf nodu tutulum insidansı sırasıyla %3.4 ve %21 olarak belirlenmiştir⁽³⁴⁾. Aksiller lenf nodu metastaz riski %5'in altındaki tümörler ise tek bir mikroinvazyon odağı bulunan, 5 mm.'den küçük lenfatik invazyon yapmamış grad 1 tümörler ile 1 cm.'den küçük müsinöz veya tübüler karsinomlar olarak bildirilmiştir^(35,36). Tümör lokalizasyonu tutulan lenf nodu bölgesini etkileyen diğer bir faktördür. Lateralde yerleşmiş tümörlerde medialde yerleşenlere kıyasla aksiller lenf nodu tutulumu daha sıktır⁽³⁷⁾. Bu fark muhtemelen bazı medial yerleşimli tümör drenajının tercihen internal mammary lenf nodlarına olması nedeniyle⁽³⁸⁾. Aksiller lenf nodlarına olduğu gibi internal mammary lenf nodlarına da tüm meme kadranslarından lenf akımı olmaktadır. Ancak, medial tümörlerin IM nodal metastaz oranı kaydadeğer düzeyde daha yüksektir⁽³⁹⁾. Supraklaviküler lenf nodu tutulumu ise reyonel metastatik tutulumun geç evresi olarak kabul edilir.

Tanı anında internal mammary ve supraklaviküler lenf nodu tutulumu olabilse de, bu durum aksiller nod tutulumu olmadan nadiren görülebilir. Reyonel nodların değerlendirilmesi cerrahi öncesi aksiller tutulum şüphesine dayanmaktadır. Fizik muayene önemli olmakla birlikte aksiller lenf nodlarının durumunu belirlemek adına sensitif veya tam olarak güvenilebilir bir metot değildir. Metastatik lenf nodları ele gelmeyebilir veya reaktif lenf nodları metastaz olarak değerlendirilebilir. Klinik palpasyonun pozitif prediktif değeri %61-84 arasında bildirilirken, negatif prediktif değeri ise sadece %50-60 olarak bildirilmektedir^(40,41). Diğer bir deyişle klinik tedaviyi etkileyeceğinden cerrahi evreleme, klinik olarak negatif aksilla varlığında dahi endikedir. Çıkarılan lenf nodlarının histolojik incelemesi bu nodlara hastalık yayılımı olup olmadığının belirlenmesinde en kesin yöntemdir. Klinik olarak nod negatif hastalar veya palpable lenf nodunda konfirme edilmiş histolojik kanseri bulunmayan hastalarda sentinel lenf nod haritalaması ve eksizyonu lenf nodu durumunu kesin olarak öngörebilir. Böylece sentinel lenf nodu negatif olan hastalar bir çok komorbiditesi olan aksiller lenf nodu diseksiyonundan kurtarılmış olurlar. Klinik olarak ele gelen veya şüpheli aksiller nodu olan hastalar için aksiller ultrasonografi ile ince veya kor biyopsi uygulamaları sentinel lenf nodu biyopsisi yerine direk olarak aksiller diseksiyon gerekecek hastaların belirlenmesini sağlayabilir. Bu yöntemleri içeren preoperatif inceleme en iyi cerrahi yaklaşımı belirlemede yardımcı olabilir. Biyopsi sonucu pozitif olan hastalara meme cerrahisi sırasında aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanırken, biyopsi sonucu negatif gelen hastalara cerrahi sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi yapılabilir. Klinik olarak negatif aksiller inceleme varlığında hastalara sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanıp, sonucuna göre reyonel lenf nodlarının ileri incelemesi yapılır. Diğer önemli faktör sentinel lenf nodu metastaz kategorisidir. Sentinel lenf nodu metatazları izole tümör hücreleri, mikrometastaz veya makrometastaz şeklinde olabilir. İzole tümör hücreleri tespit edilen hastaların prognozu, nod negatif hastalara benzer olup ilave aksiller cerrahi, radyoterapi veya adjuvan sistemik tedavi endikasyonu doğurmaz. Mikrometastazı olan hastalar nod pozitif olarak değerlendirilirse de, çoğu çalışmada mikrometastazı olan veya olmayan hastalar arasında sağkalım açısından fark olmadığı veya çok az azalmaya yol açtığı bildirilmiştir^(42,43). Bununla birlikte bazı analizler bölgesel rekürens oranı gibi bazı sonuç parametreleri üzerine mikrometastazların negatif etkisini göstermektedir⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Makrometastaz varlığında ASCO ve NCCN rehberleri rutin ALND'nun tamamlanmasını önermektedir^(2,47). Ancak pozitif sentinel lenf nodu sayısı üçten az olan hastalarda

ALND'nun tamamlanma endikasyonu üzerindeki tartışma devam etmektedir. Patolojik olarak tutulmuş sentinel lenf nodu sayısı üçten az olan hastalara aksiller lenf nodu diseksiyonunun gerekmediğini bildiren yayınlar mevcuttur⁽⁴⁸⁾. Ancak, üç veya daha fazla patolojik olarak tutulmuş sentinel lenf nodu bulunan hastalarda aksiller nod diseksiyonunun kime yapılması gerekliliğine kişisel bazda, diğer tümör risk faktörleri ile hastanın performans durumu ve komorbiditeleri dikkate alınarak karar verilmelidir. ALND'nun tamamlanması endikasyonları belirginleşmeye başlamıştır⁽⁴⁹⁾. Belirli durumlar için kabul gören bazı yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar SLN biyopsisi negatif olan hastalarda ALND endikasyonunun olmaması, SLN'nda izole tümör hücreleri tespit edilen hastaların nod negatif olarak değerlendirilmesi ve ALND tamamlanması endikasyonunun bulunmaması ve SLN biyopsisinde üç veya daha fazla lenf nodundan mikrometastaz veya makrometastaz tespit edilen hastalara evreleme amaçlı ve lokal kontrolün sağlanması hedefiyle ALND'nun önerilmesini içermektedir^(2,47,50-52). ALND zamanının (eş seanslı veya ikinci bir ameliyat şeklinde) uzun süreli komplikasyonlar üzerine etkisi yoktur⁽⁵³⁾. Üzerinde tartışılan konu ise üçten az sayıda mikro veya makrometastaz tespit edilen pozitif sentinel lenf nodu olan hastalarda tamamlayıcı ALND ihtiyacıdır⁽⁵⁴⁾. Genel olarak bakıldığında vakaların yaklaşık %60'ında sadece SLN, tümör içeren lenf nodu olup, hastaların neredeyse %90'ı sadece mikrometastaza sahiptir. Bu noktadan hareketle üçten az sayıda pozitif sentinel lenf noduna sahip seçilmiş hasta grubunda ALND'nun tamamlanmasının sistemik tedavi ihtiyacı zaten ortaya çıkması ve aksiller rekürens riskinin düşük olması nedeniyle bir fayda sağlamayabileceği görüşü doğmaktadır^(55,56). ALND'nun tamamlanması ise palpable veya iğne biyopsisi ile kanıtlanmış aksiller metastaz, sentinel lenf nodu pozitif olup radyoterapi verilmeksizin mastektomi uygulaması ve üç veya daha fazla sayıda pozitif sentinel nodu bulunması gibi kriterlere sahip seçilmiş hastalarda önerilmektedir⁽⁵⁷⁾. Ayrıca SLN pozitif olup ALND yapılmayan hastalarda aksiller rekürens oranı mikrometastaz için %0.3, makrometastaz için ise %0.7 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁸⁾. ACOSOG Z0011 çalışması ile T1 tümörü olan klinik nod negatif hastalarda pozitif SLN sayısı üçten az ise ve tüm memeye radyoterapi uygulanacaksa tamamlayıcı ALND'na gerek olmadığı gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾.

ALND ise geleneksel olarak meme kanserinde evreleme ve tedavinin rutin bir parçası olmuştur⁽⁶⁰⁾. Ancak günümüzde erken evre meme kanserinde SLNB ilk yak-

laşım şekli olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla, klinik olarak nod negatif hastalarda evreleme amaçlı geniş ALND kullanılması kontrendikedir. Klinik olarak pozitif aksiller lenf nodları olan hastalara uygulanan ALND'nun potansiyel yararları içinde hastalık kontrolüne etkisi, prognostik değeri ve tedavi seçimindeki rolü sayılabilir. ALND'nun yol açtığı anatomik bozukluk lenfödem, sinir hasarı, omuz disfonksiyonu ve kolda his kusuru gibi hayat kalitesini bozan komorbiditelere yol açabilir. ALND klinik olarak pozitif ipsilateral aksiller lenf nodu bulunan ince iğne aspirasyon biyopsisi veya sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif olan hastalarda uygulanır. Ancak, tüm memeye radyoterapi alacak klinik olarak nod negatif olup pozitif sentinel lenf nodu sayısı üçten az olan östrojen reseptörü pozitif T1 veya T2 tümürlü hastalara tamamlayıcı aksiller diseksiyonun faydasının olmayacağı bildirilmiştir⁽⁵⁴⁾. Bu hasta grubuna diğer tüm risk faktörleri ve komorbiditeleri dikkate alan kişiselleştirilmiş klinik yaklaşım ALND'nun tamamlanıp tamamlanmamasına karar vermede önem arz eder. Pozitif aksiller lenf nodu sayısı hastalık evresini belirlenmesine katkı sağlamakta ve lokorejyonel rekürens oranlarını etkilemektedir. Diseksiyon genişliğinin artması morbiditeyi arttırmakta, diğer yandan yetersiz diseksiyon geride tedavi edilmemiş aksiller hastalık bırakma ihtimalini doğurmaktadır. Genel olarak aksiller evreleme için anatomik düzey I –II ALND tercih edilen işlemdir. Formal ALND uygulandığında çıkarılan lenf nodu sayısı ile aksiller rekürens riski ters orantılıdır. Aksiller rekürens oranı beşten az sayıda lenf nodu çıkarıldığında %5-21 arasında görülürken, bu sayı aşıldığında azalarak %3-5 oranına indiği bildirilmiştir^(61,62). Çıkarılan aksiller lenf nodu sayısının sağkalım üzerine etkisi net değildir. Rezekte edilen lenf nodu sayısının 10'un altında olması halinde sağkalımda azalma olduğunu bildiren retrospektif çalışmaların aksine, prognostik öneminin olmadığını önerenler de mevcuttur^(63,64). Erken evre meme kanserinde rutin ALND ihtiyacı olmadığına vurgu yapan yakın dönem verileri NSABP B-04 çalışmasına aittir^(3,65). Klinik olarak nod negatif hastalarda ALND'nun prognoza etkisinin incelendiği metaanalizde genel sağkalım, metastaz, ipsilateral meme rekürensisi açısından fark bulunmamıştır⁽⁶⁶⁾. ALND'nun ciddi komplikasyonları nadir olup aksiller ven hasarı veya torambozu ile motor sinir hasarını içerir. Lenfödem daha sık olup hastalar için çok önem taşır. Diğer komplikasyonlar içinde seroma oluşumu, omuz disfonksiyonu ve interkostobrakiyal sinirlerin kesilmesine bağlı his kusuru sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012 Apr 26;344.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, Breast Cancer, Version 1, 2014 www.nccn.com
3. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347(8):567–75.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41.
5. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332(14):907–11.
6. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):15–8.
7. Blichert-Toft M, Nielsen M, Durrant M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47(4):672–81.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227–32.
9. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989;14(3):177–84.
10. NIH Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265(3):391–5.
11. McLaughlin SA. Surgical Management of the Breast : breast Conservation Therapy and Mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2013;93(2):411–28.
12. Wright MJ, Park J, Fey JV, et al. Perpendicular inked versus tangential shaved margins in breast-conserving surgery: does the method matter? *J Am Coll Surg* 2007;204(4):541–9.
13. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010;46(18): 3219–32.
14. Kearney TJ, Morrow M. Effect of reexcision on the success of breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 1995;2(4):303–7.
15. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-Macgregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb 10.
16. Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP. Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992;70(2):493–6.
17. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503): 2087–106.
18. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(10):2851–7.
19. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684–91.
20. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2466–73.
21. Darby S, McGale P, Correa C, et al. 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(9804):1707–16.
22. Garcia-Etienne CA, Tomatis M, Heil J, et al. Mastectomy trends for early-stage breast cancer: a re-

- port from the EUSOMA multi-institutional European database. *Eur J Cancer* 2012;48(13):1947–56.
23. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, et al. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5203–9.
 24. King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 2011;29(16): 2158–64.
 25. Guth U, Myrick ME, Viehl CT, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy - a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol* 2012;38(4):296–301.
 26. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
 27. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96-102.
 28. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551–7.
 29. Fein DA, Fowble BL, Hanlon AL, et al. Identification of women with T1-T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes. *J Surg Oncol* 1997; 65:34.
 30. McGee JM, Youmans R, Clingan F, et al. The value of axillary dissection in T1a breast cancer. *Am J Surg* 1996; 172:501.
 31. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181.
 32. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25:767.
 33. Brenin DR, Morrow M. Accuracy of AJCC staging for breast cancer patients undergoing re-excision for positive margins. *American Joint Committee on Cancer. Ann Surg Oncol* 1998; 5:719.
 34. Ravdin PM. Can patient and tumor characteristics allow prediction of axillary lymph node status? *Semin Breast Dis* 1998; 1:141.
 35. Wong JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125:1298.
 36. Peters GN, Wolff M, Haagensen CD. Tubular carcinoma of the breast. Clinical pathologic correlations based on 100 cases. *Ann Surg* 1981; 193:138.
 37. Colleoni M, Zahrieh D, Gelber RD, et al. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol* 2005; 23:1390.
 38. Morrow M, Foster RS Jr. Staging of breast cancer: a new rationale for internal mammary node biopsy. *Arch Surg* 1981; 116:748.
 39. Chen RC, Lin NU, Golshan M, et al. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management -- a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26:4981.
 40. de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, et al. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:240.
 41. Lanng C, Hoffmann J, Galatius H, Engel U. Assessment of clinical palpation of the axilla as a criterion for performing the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:281.
 42. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* 2009; 20:41.
 43. Milgrom S, Cody H, Tan L, et al. Characteristics and outcomes of sentinel node-positive breast cancer patients after total mastectomy without axillary-specific treatment. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3762.
 44. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3378.
 45. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, et al. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg* 2009; 208:333.
 46. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg* 2012; 255:116.
 47. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline re-

- commendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol* 2005; 23:7703.
48. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569.
 49. Sanuki N, Takeda A, Amemiya A, et al. Outcomes of clinically node-negative breast cancer without axillary dissection: can preserved axilla be safely treated with radiation after a positive sentinel node biopsy? *Clin Breast Cancer* 2013; 13:69.
 50. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927.
 51. Kapoor NS, Sim MS, Lin J, Giuliano AE. Long-term Outcome of Patients Managed With Sentinel Lymph Node Biopsy Alone for Node-Negative Invasive Breast Cancer. *Arch Surg* 2012; 147:1047.
 52. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:412.
 53. Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008; 26:3530.
 54. Carlson GW, Wood WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011; 305:606.
 55. Chagpar AB. Clinical significance of minimal sentinel node involvement and management options. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19:493.
 56. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007; 110:723.
 57. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA* 2013; 310:1385.
 58. Francissen CM, Dings PJ, van Dalen T, et al. Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:4140.
 59. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252:426.
 60. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 1999; 188:586.
 61. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:407.
 62. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:765.
 63. Salama JK, Heimann R, Lin F, et al. Does the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma have prognostic significance? *Cancer* 2005; 103:664.
 64. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, et al. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. Edinburgh Breast Unit. *Br J Surg* 2000; 87:163.
 65. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674.
 66. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2009; 115:1613.

MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

Dr. Didem Can Trabulus

Samatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Tarama mamografisinin sık kullanıma girmesi ve toplum farkındalığının artırılması ile meme kanseri daha küçük boyutlarda ve aksiller lenf nodlarında tutulum olmaksızın yani erken evrede yakalanır oldu. Benzer olarak BT; MRI, PET ve USG'nin birlikte ve yaygın kullanımı ile aksilladaki şüpheli lenf nodlarının tesbit edebilirliğini sağlamış olsa da, yalancı negatiflikler ve küçük metastazların tesbitinde bu yöntemler yetersiz kalmaktadır. Tümör belirleyicilerinin de öngöründe rolü yoktur. Maalesef cerrahisiz evreleme yöntemi bulunmamaktadır. Bundan dolayı hastalığın lenf nodu yayılımını belirlemekte en güvenilir yöntem ALND ile lenf nodlarının çıkarılıp histopatolojik değerlendirme yapılmasıdır^(1,2).

Evreleme, prognoz ve tedavi seçiminde de lenf nodlarının doğru değerlendirilmesi önemlidir⁽¹⁾. Tümöre bağlı prognostik faktörler örneğin; hormon reseptörleri, ploidi, S faz ve onkogen ekspresyonu yanında, aksiller lenf nodu metastazı varlığı sağkalım değerlendirilmesinde hala tek ve en değerli öngörüdür⁽²⁾. Birçok erken evre meme kanseri hastası nod-negatif ve ALND'nun bu hastalara faydası yanında zararı olabilmektedir⁽³⁾. ALND'nu aksillanın anatomisi bozarak lenfödem, sinir hasarı, omuz fonksiyon bozuklukları gibi hayat kalitesini ve işlevselliğini bozabilecek komplikasyonlara sebep olabilmektedir⁽¹⁾. Klinik olarak nod-negatif hastalarda, meme kanserini evrelemede SLNB ALND'nun minimal invazif bir alternatiftir ve birçok ülkede erken evre meme kanserinde rutin kullanıma girmiştir⁽³⁾.

Erken evre meme kanserli hastalar için en anlamlı prognostik faktör, aksiller lenf nodlarının hastalık durumudur⁽¹⁾. Küçük tümörlü hastalarda sistemik adjuvan tedavi kararını vermede de aksiller nodal durum primer belirleyicidir⁽²⁾.

Meme kanserinde yapılagelmiş sistemik çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri aksillanın diğer lenfatik-

lerine yayılmadan önce sayısı bir veya daha fazla olabilen SLN dediğimiz lenf noduna yayılır⁽¹⁾.

SLNB Tanımı: SLN; primer tümörün drene olduğu nodal havuzdaki ilk lenf nodudur, ilk istasyondur^(1,2,3,4).

SLNB tarihçesi: Geleneksel olarak, cerrahi onkolojik prensipler R0 rezeksiyonu yakalayabilme temeline dayanır. Bu prensip meme kanseri tedavisinde Halsted'in radikal mastektomisinin gelişmesini sağlamıştır. Alternatif olarak, Fisher ve ark meme kanserinin başlangıçta zaten sistemik başladığını, sistemik olmasına rağmen subklinik seyredemediği hipotezini sunmuş ve günümüzde meme kanseri cerrahisi geniş Halsted rezeksiyonlardan daha az radikal meme koruyucu cerrahilere kadar gelmiştir. Tıpkı primer tümör cerrahisi geliştiği gibi aksillanın yönetimi de gelişti⁽⁵⁾.

Neredeyse 100 yıl boyunca aksiller lenf nodu disseksiyonu(ALND) meme kanseri tedavisinin olmazsa olmaz komponenti olarak kabul edildi⁽⁶⁾.

İlk olarak 1994'de Giuliano ve ark SLNB tekniğini geliştirildi ve SLN durumunun primer meme kanserinin drene olduğu tüm aksiller havuzu yansıttığını gösterdi^(2,5).

ASCO(Amerikan Klinik Onkoloji Derneği) onkoloji pratiğinde SLN'nun erken evre meme kanseri tedavisinin yönetiminde ve evrelemedeki uygunluğunu belirlemek için bir uzman paneli topladı ve birtakım rehber olabilecek sorulara cevap verdi⁽¹⁾.

1. Klinik uygulamada SLN sonuçları ne şekilde değerlendirilmelidir?

Negatif SLN bulgularına sahip hastalarda ALND dan kaçınılabilir mi?

SLNB birincil olarak bir evreleme prosedürüdür ve test doğruluğu bir çok çalışmada ALND'nunun tamam-

lanması ile ispatlanmıştır⁽¹⁾. Giuliano ve ark 100 hastalık çalışmalarında SLNB'de hiç yalancı negatiflik tesbit etmemişler ve SLNB'nin aksiller metastazları %100 oranında öngörebildiğini ve aksiller evreleme tekniği olarak %100 etkili olduğunu belirtmişlerdir⁽²⁾.

Veronesi ve ark çalışmasında 160 hastanın dördünde (%2,5) yalancı negatiflik tesbit etmişler yani SLNB negatif iken non-sentinel lenf nodlarında mikrometastaz bulmuşlardır. SLN'nun öngörü değerini %97.5 olarak bildirmişler ve SLNB negatif hastalarda ALND'nun gerekli olmadığı kararına varmışlardır⁽⁷⁾. Yalancı negatiflik tesbit edilen 4 hastanın ikisinin pr tümörünün multifokal olduğu ve diğer ikisinin tm boyutlarının 2 ve 1.5cm olduğu bulunmuşlar, ve tümör boyutu 1.5cm'nin altındaki hastalarda SLN durumu aksiller lenf tutulumunu %100 doğrulukla öngördüğünü rapor etmişlerdir⁽⁷⁾. Aynı çalışmada frozen kesiye gönderilen SLN'nin %83.2'sinde intraoperatif ve son histolojik inceleme uyumlu iken %17'sinde yalancı negatif sonuçlar bulunmuştur (mikrometastatik odaklar)⁽⁷⁾. Bu nedenle hastalar ikinci ameliyatla ilgili bilgilendirilmeli ve ayrıntılı onamları alınmalıdır. Sonuç olarak; SLNB negatif hastaya ALND önerilmez. Ancak yüksek riskli aksilla pozitifliği düşünülen hastalarda intraoperatif palpabl lenf nodu tesbit edildiğinde SLNB negatif olsa bile cerrahin kararına göre ALND uygulanabilir⁽¹⁾.

SLNB pozitif olan her hastaya ALND gerekli midir?

Yapılan çalışmalara göre klinik olarak nod-negatif hastaların %65-70 'nin SLN biyopsileri negatif olduğundan ALND'a gerek duyulmaz ve böylelikle ALND'nin neden olduğu morbiditelerden uzaklaşmış olunur⁽⁸⁾. SLNB pozitif olup ALND uygulanan hastaların bir çoğunda (%40-67) SLN'nun tek tutulan aksiller lenf nodu olduğu ve nonsentinel lenf nodlarının tümörsüz olduğu tesbit edilmiştir^(8,7,2,9,5,4). Bu nedenle bu hastalarda ileri aksiller durum belirlenememiş ve hastalar aksiller diseksiyondan yarar görmemiş ve hastalara ALND'nun morbiditesi eklenmiş olmuştur. Viale ve ark. nonsentinel lenf nodlarının durumunun önceden tahmini ve ALND'den fayda görecektir hastaların tesbiti ve cerrahinin bu yönde şekillendirilmesi amaçlı 1228 hastalık çalışmalarında; ileri aksiller tutulumda üç bağımsız belirteç bulmuşlardır. Nonsentinel lenf nodu metastazı; 1.SLN metastazının boyutu 2.tutulmuş SLN'lerin sayısı ve 3.primer tümördeki peritümör vasküler invazyonun varlığı ile ileri derecede ilişkilidir. Primer tümörün 2cm'nin üzerinde oluşu, gradinin 2 veya 3 oluşu, peritümör vasküler invazyon varlığı 2 veya daha fazla SLN tutulmuş olması durumlarında nonsentinel lenf bezle-

rinde metastaz ihtimali yüksektir^(8,1,9). Bu çalışmaya göre en güçlü bağımsız öngören, SLN metastazının boyutudur. Mikrometastatik SLN'lu hastalar (2mm'ye kadar metastaza sahip olanlar) makrometastatik SLN'li hastalara göre (2mm'den daha büyük metastaza sahip hastalar) ileri aksiller tutulum açısından belirgin düşük riske sahiptirler (%13-24, %45-79). Pozitif SLN'li hastalar kendi aralarında 3 gruba ayrılmış. SLN'de İzole tümör hücresi ITC (tek tümör hücresi veya 0.2 mm'i geçmeyen küçük kümeleşmiş hücreler olarak tanımlanır ve bunlar tipik olarak metastatik aktivite veya vasküler lenfatik sinüs duvarına penetrasyon bulguları göstermezler) ve 1 mm'e kadar mikrometastazlılarda, 1-2 mm'lik mikrometastazı olanlarda ve makrometastazlılarda ileri aksiller tutulum oranı sırasıyla; %16.2, %30.2, %50.3 olarak bulunmuş. Tek SLN tutulumlu ve küçük metastazlı (ITC veya 1mm'den küçük mikrometastazı) ve pr tmde peritümör vasküler invazyonu olmayan hastalar; nonsentinel lenf nodu metastazı riski açısından en düşük riske sahipken, 2 ve 2'den fazla SLN metastazı ve 1 mm'den büyük metastaz ve primer tümörde vasküler invazyon tesbit edilen hastalarda ek metastaz riski belirgin fazla bulundu. (20 kat fazla). Bu çalışmaların sonuçlarına göre prediktif faktörlerin olumlarına sahip olan hastalarda bile %13'den daha az olmamak şartı ile nonsentinel lenf nodu metastazı vardır, bu nedenle SLNB pozitif her hastaya ALND önerilir^(8,1).

Son güncel metaanalizlerde SLNB pozitif bulunmuş hastaların ALND'nda %48.3 oranında ek nodal hastalık bulunmuştur. Bu nedenle SLNB pozitif hastalara ALND'nu önerilir⁽¹⁾.

Problematic olan SLN sadece bazı özel çalışmalarda (IHC analizi cytokeratin antikoları) ile pozitif bulunan hastaların yönetimindedir⁽¹⁾.

IHC değerlendirmesi ile negatif SLN'lu hastaların %10'unun hastalığının bir üst evreye atladığı tesbit edilmiştir⁽¹⁾.

HE boyaması veya özel boyamalarla tesbit edilen ITC veya mikrometastazlar olumsuz prognostik gösterge midir ve bu hastaların tümüne ALND gerekli midir bu hala açık değildir. ITC veya mikrometastaz varlığı tedavi kararlarını etkileyen bir faktör müdür yeterince veri yoktur⁽¹⁾.

SLNB'de ITC saptanan hastaların %10'unda nonsentinalda da metastaz tesbit edilirken, mikrometastazlılarda bu oran %20-35dir⁽¹⁾.

ASCO paneli ITC ve mikrometastazların klinik önemi ele alan ileri çalışmaların tamamlanmasına kadar SLNda mikrometastaz saptanan her hastaya ALND önermektedir⁽¹⁾.

Hangi SLN pozitif hastaların ALND da ek metastatik hastalığı olabilirliğinin bilinmesi tedavi kararına destek olabilir⁽¹⁾.

ACOSOG Z0011 çalışması T1-2 primer tümörlü ve klinik olarak negatif aksillalı ve MKC ve adjuvan tüm meme RT si almış 1-2 pozitif SLNli özelliklere sahip bir subgrup hastaya uygulandı. ACOSOG Z0011 çalışmasına göre MKC yapılmış olan hastalarda tek başına SLN disseksiyonu ALND ile kıyaslandığında sağkalımda azalmaya neden olmadığından çalışma erken kapatıldı. Klinik uygulamada hastaların doğru seçilmesi çalışmacılarca tavsiye edilmektedir^(5,10,11).

Francissen ve ark. aksiller tedavi edilmemiş SLNB pozitif hastalarda aksiller yinelemeyi Pubmed veri tabanını tarayarak literatür eşliğinde araştırmışlar. Aksiller yineleme oranını (ARR) %0-7.1 ve SLNB pozitif hastalarda cALND yapılmamış olsa bile ARR'nin düşük olduğunu ve ITC ve mikrometastazlı subgrupta cALND yapılmamasının güvenli olabileceğini belirtmişlerdir⁽¹²⁾.

2. Klinik Pratikte Özel Durumlarda SLNB'nin Rolü Nedir?

ASCO Paneli büyük tümörlerde veya lokal ileri meme kanserinde (T3 ve T4), inflamatuvar meme kanserinde, DCIS'de (MKC yapılıyor ise), gebelikte, önceden(nononkolojik) geçirilmiş meme veya aksiller cerrahi, şüpheli palpabl lenf nodu varlığında SLNB önermedi⁽¹⁾.

Küçük tümörlerde(T1 ve T2), multisentrik tümörlerde, DCIS'de(mastektomi veya aynı seansda rekonstrüksiyon yapılacaktır), yaşlı veya obezlerde, erkek meme kanserinde, önceden eksizyonel veya diagnostik biyopsi yapılmış hastalarda SLNB önerdi⁽¹⁾.

İnflamatuvar Meme kanserinde SLNB önerilmez çünkü subdermal lenfatikler kısmen obstrüktedir ve tm embolileri içerirler, fonksiyonel olarak anormaldirler ve yalancı negatiflik oranı beklenenden daha yüksektir. Bu nedenle SLNB önerilmez. Benzer şekilde T4 lezyonlarda (cilt tutulumu ve/veya göğüs duvarı tutulumu) SLNB önerilebilirliğine dair yeterli data yoktur⁽¹⁾.

Multisentrik Tümörler, tüm meme kanserlerinin %10unu oluşturur ve farklı kadrantlarda görülen veya birbirinden uzaklığı 2-5cm olan birden fazla tümör varlığında kullanılır. Bir çok araştırmacı yalancı negatiflik oranları yüksek olduğundan multisentrik tümörlerde SLNB uygulamamaktadır^(1,7). Uygulayanlar da mavi boya ve/veya radyoaktif madde enjeksiyonunun peritümöral değil subareolar uygulanmasını önermişlerdir⁽¹⁾.

DCIS' de aksiller örneklem genelleme gereksizdir ancak bazı klinik durumlarda aksiller örneklem 2. am-

liyatı engellemek için önem kazanabilir. DCIS %5-15 oranında IHC analizlerle tesbit edilmiş SLN tutulumu vardır, bu metastazların klinik anlamı hala açık değildir. Bu nedenle MKC uygulananlarda SLNB önerilmezken, mastektomi planlananlarda sonrasında invazif odak tesbit edildiğinde SLNB yapılamayacağı için SLNB önerilir.

Bazı yazarlar büyük tümörlerde (klinik olarak kitle ile prezente olan DCIS'de), high-gradelilerde ve komedo nekroz varlığında, %10-20 invazif odak insidansını göz önüne alarak, cerrahi tedavinin mastektomi veya MKC oluşuna bakmaksızın SLNB'yi önermektedirler^(1,13).

Yaşlı Hasta ve Obesite; Bir çok çalışma yaş arttıkça ve BMI arttıkça SLN'nun doğru tesbiti zorlaşmaktadır. Ancak bu yaşlı ve obez hastalarda SLNB yapılması için kontraendikasyon yaratmaz⁽¹⁾.

Erkek Meme Kanseri, erkek meme kanseri insidansı düşük olduğundan yapılan çalışmaların vaka sayısı azdır. Hastaların bir çoğu başvuruda büyük tümörlü ve ileri evrede yakalanır. Bu nedenlerle erkek meme kanserinde SLNB önerilmemektedir⁽¹⁾.

Gebelik; gebelikte SLN güvenilirliği ve test performansı tam değerlendirilememiştir. Vital boyalar gebe kadına uygulanmamalıdır, bunun yanında radyoaktif işaretli kolloid madde nisbeten daha güvenlidir. Gebelerde kullanılacak olan kolloide bağlı radyoaktif maddenin radyasyon dozu fetusa minimaldir. Yine de gebelerde SLNB uygulanabilirliğine dair yeterli data yoktur⁽¹⁾.

Internal Mammarial Lenf Nodu değerlendirilmesi Internal mammarial lenf nodlarının radikal çıkarılmasının hiçbir sürvi avantajı yoktur ve erken evre meme kanserinde tedavi edilmemiş internal mammarial lenf nodları ender yineleme odağıdır⁽¹⁾.

Önceden uygulanmış meme ve aksiller cerrahi önceden uygulanmış tanısal veya eksizyonel meme biyopsileri (ne zaman yapıldığına veya çıkarılan piyes volümünün SLN bulmada etkisinin olmadığı ispatlanmıştır) SLNB için kontraendikasyon yaratmaz. Ancak redüksiyon, augmentasyon ve meme rekonstrüksiyonu gibi major cerrahi girişimlerde SLN bulmada teknik başarısızlıklara ve yanlış negatifliklere neden olacağından SLNB için yeterince data yoktur relatif kontraendikasyon yaratır. Preoperatif lenfosintigrafi ile yapılabilir. Aksiller cerrahi geçirmişlere önerilmez⁽¹⁾.

Şüpheli palpabl lenf nodu Birçok çalışma klinik olarak pozitif hastalarda SLNB'ni dışlar önermez. Klinik aksiller değerlendirme %25 yalancı pozitif sonuçlar verdiğini destekleyen çalışmalar vardır, bu deneyim klinik olarak aksillalı pozitif hastalarda SLNB yapılabilirliğini

destekleyecektir. Eğer bu hastalarda sent lenf nodu yapılır ise klinik olarak şüpheli lenf nodları radyoaktif veya mavi boya tutup tutmamasına bakılmaksızın çıkarılmalıdır.

Preoperatif sistemik tedavi planlanan hastalarda SLNB önerilmesi ve zamanlaması konusunda yeterince data yoktur. Bazı araştırmacılar aksillanın değerlendirilmesini preoperatif sistemik tedavi sonrasında ertelemektedir. Preop sistemik tedavi sonrası SLNB teknik olarak mümkündür. Breslin ve ark. preoperatif sistemik tedavi sonrası SLNB'nin güvenilir olduğunu ve SLN'nin bulunmasında tecrübenin önemli olduğunu vurgulamışlardır. Zaten kemoterapi kararı verilmiş hastalarda SLNB'nin aksiller tutulumun değerlendirilmesinde minimal invazif oluşu ve ALND'nun morbiditesinin olmayışı nedeniyle tercih edilebilir^(14,15). Karşı görüşü savunan yazarlar ise, tedavinin aksillayı da tedavi etmesi, aksilladaki mikrometastaz odaklarını yok edip hastalık evresini aşağı çekmesi nedeniyle SLNB'nin yalancı negatiflik (yalancı negatiflik; SLN lenf kanallarının tümör embolileri ile dolu olması mavi boyanın nonsentinel lenf bezlerine drene olmasına ve yanlışlıkla sentinel sanılmasına sebep olmakta ve yalancı negatif sonuçlar vermektedir. İkinci olarak preoperatif kemoterapi nonsentinellerden çok sentinel lenf bezlerinde tm odaklarını tedavi etmekte ve çıkarılan SLN negatif olmasına rağmen hastada kalan nonsentinel lenf bezleri hastalık taşımakta ve yine yalancı negatiflik durumu söz konusu olmaktadır) olasılığının yüksek olduğunu ve uzun dönem klinik anlamının daha açık olmadığını belirtmişlerdir^(1,7,14). Preoperatif sistemik tedavi sonrası SLNB uygulanacak ise, sistemik tedavi öncesi veya sonrası mutlaka klinik negatif hastada yapılmalıdır⁽¹⁾.

3. SLNB başarısını hangi faktörler etkiler

Çalışmalarda yalancı negatiflik oranlarının en güçlü ön gören faktörü haritalamanın başarılı olduğu hasta grubunda gibi görünmektedir⁽¹⁾.

Ek olarak başarılı haritalanmanın en büyük grubu ve yalancı negatif oranların en düşük olduğu durumlar mavi boyanın ve radyoaktif madde işaretli kolloidin beraber kullanıldığı çalışmalardır⁽¹⁾.

Amerikan Meme Cerrahları Birliği yalancı negatif sonuç riskini en aza indirmek için cerrahın en az 20 hastada aksiller disseksiyon ile beraber SLNB prosedürü yapması gerektiğini savunuyor⁽¹⁾.

Yüksek yalancı negatif oranları doğru evreleme tedavisi kararını verme ve sağ kalım gibi uzun süreli sonuçlarda direkt yan etkilere sebep olacaktır.

Bir kontrollü ortamda; 30 vaka sonrasında cerrahlar %5den daha düşük oranda yalancı negatiflik oranı ile %90 oranında SLN bulabilir olmuşlardır. Daha az başarılı hastalar 50 yaş üzeri ise ve cerrah 10'dan az SLNB örneklemiş ise görülmüştür⁽¹⁾.

4.SLNB Yaraları Ve Zararları

ALND'nun erken ve geç komplikasyonları arasında damar hasarı, seroma, kolun lenfödem, ağrı, hissislik, brakiyal plexus hasarı, omuz katılığı ve omuz hareketlerinde kısıtlanma sayılabilir^(3,2,16,17). ALND'nu takiben tedaviye radyoterapinin de eklenmesi morbiditenin özellikle de lenfödem artmasına sebep olmaktadır⁽²⁾. Mansel ve ark. SLNB yapılmış ve ALND yapılmış hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmiş (lenfödem, his kaybı, dren kullanımı, hastanede kalış süresi, günlük aktivitelere dönüş ve operasyon zamanı) ve SLNB, daha az kol morbiditesi ve daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiş ve SLNB'nin klinik olarak nod-negatif erken evre meme kanserinin nodal evrelemesinde güvenli, efektif bir alternatif olduğunu rapor etmişlerdir⁽³⁾.

Meme kanseri malign bir hastalık olmasına rağmen birinci cerrahi tedavi sonrası sağ kalım göreceli olarak uzundur, bu nedenle hastanın yaşam kalitesini desteklemek önemlidir, gereksiz major aksiller cerrahilerden kaçınılmalıdır⁽⁹⁾. Lenfödem; ALND'i takiben değişebilir insidansdır ve lenf ödemin tanımı, cerrahinin genişliği, RT kullanımı, takibin süresi gibi bir çok faktöre bağlıdır.SLNB, ALND ye göre daha az göğüs duvarı ve kol infeksiyonuna (sellülit), sensorial değişikliklere ve lenfödeme sebep olur⁽¹⁾.

SLNB Yöntemleri:

SLNB'de iki yöntem kullanılmaktadır. Lenfosintigrafik yöntem ve mavi boya yöntemi. Bu iki yöntem tek olarak kullanılabildiği gibi her ikisinin de beraber kullanıldığı ikili yöntem de vardır. Mavi boya ve radyo-kolloid maddenin beraber kullanımı, bu ajanların ayrı ayrı kullanılmasına göre nodal evrelemede daha doğru sonuçlar verdiğini gösteren McMasters ve ark çalışmasında yalancı negatiflik oranları tekli yöntem ile %11.8 iken, ikili yöntem ile %5.8 bulunmuştur. (p<0.05). İkili yöntemle bulunan SLN sayısı tekli yöntemden anlamlı farklı idi (2.1 v 1.5; p <0.0001). Üst-dış kadranda tümörlerinde yalancı pozitiflikler, diğer kadrantlara kıyasla daha çok görülmüştür. Sonuç olarak ikili yöntemin SLNlarının tanımlanmasında daha hassas olması ve yalancı negatiflik oranlarının daha az olması nedeniyle yeni başlayan cerrahlar için tercih edilebilir⁽⁶⁾. Takamaru ve ark. SLN'yi bulmada sadece mavi boya yönteminin tek başına yeterli olduğunu, özel ekipman gerektirmemesi

nedeniyle her kurumda uygulanabilirliğini de vurgulamışlardır⁽⁹⁾. Cox ve ark. Kim ve ark. da SLN bulma oranlarının daha yüksek oluşu ve yalancı negatif oranlarının daha düşük oluşu nedeniyle ikili yöntemin sadece mavi boya veya radyokolloid yöntemden daha üstün olduğunu göstermişlerdir^(9,18). Bunun yanında Morrow ve ark. prosedürler arasında anlamlı fark olmadığını yayınlamışlardır⁽⁹⁾. Veronesi ve ark. tek başına radyokolloid kullanarak SLNB 'nin yüksek doğrulukla bulunabildiğini belirtmişlerdir⁽¹⁹⁾.

Lenfosintigrafi yönteminde Teknesyum (Tc 99m) radyoaktif maddesi iştirilmiş kolloid kullanılır. Lenfosintigrafik görüntüleme için enjeksiyon alanı peritümöral veya tümör üzerindeki cildin altına, subdermal veya periareolar olabilir. Birbirlerine üstünlükleri birçok çalışmada farklılar gösterirken, yazarlar öğrenme eğrisini tamamlamamış cerrahlara ve obez ve yaşlı hastalara birden fazla alana enjeksiyonu tavsiye etmektedirler. Enjeksiyon dozu 0.1-1.0mCi(3,7-37MBq)'dir. Enjeksiyon zamanlaması preoperatif 2-18 saat arasında değişmektedir. Genelde geç görüntülemeler ile erken görüntülemelere göre daha fazla lenf nodu görülebilmektedir. Birçok merkezde intraoperatif gama prob öncesinde rutin olarak gamma kamera ile lenfosintigrafik görüntüler alınmaktadır. Bunun avantajı radyokolloid aksilla dışında drene olabileceği diğer olası alanları tesbit edebil-

mesidir (Ör; internal mammariyal, intramammariyal, kontralateral aksilla veya supraklavikuler lenf nodları)⁽¹⁾. Bizim merkezimizde ameliyat sabahı ameliyattan 2 saat önce, subareolar ve 0,1-1,0mCi dozunda Tc99m nanokolloid enjeksiyonu kullanılmaktadır. Preoperatif gamma kamera ile lenfosintigrafik görüntüler alınmaktadır.

Mavi boya yönteminde izosulfan mavisi veya metilen mavisi kullanılır. Ameliyathanede hasta anestezi alındıktan hemen sonra kabaca 2-5 ml mavi boya peritümöral veya subareolar enjekte edilir ve yaklaşık 1-2 dakika kadar aksillaya masaj yapılarak mavi boyanın aksiller lenf nodlarına drene olması kolaylaştırılır. Disseksiyona en az 5 dk sonra başlanır. Subareolar yapıldığında areola nekrozları literatürde bildirilmiştir, cilde çok yakın yapılmamalıdır. Maddeye allerjik reaksiyon çok az bildirilmiştir. İdrarı yeşile boyadığından hasta öncesinde bilgilendirilmelidir^(2,9).

Biz merkezimizde steril ampullenmiş metilen mavisini yaklaşık 2-5 ml miktarlarında subareolar enjekte edip, 1-2 dk aksillaya masaj yaptıktan sonra level 1 düzeyinde maviye boyanmış lenf bezlerini arıyoruz.

Mavi boya yöntemi; uygulama için daha uygun, daha ucuz oluşu her merkezde hiçbir özel ekipman gerekmek-sizin uygulanabilirliğinedeniyle daha uygun bir yöntemdir⁽⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752
4. Eden JA. Human breast cancer stem cells and sex hormones- anarrative review. *Menopause* 2010;17:801-810
5. Joshi PA, Di Grappa MA, Khokha R. Active allies: hormones, stem cells and niche in adult mammopoesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:299-309
6. Arendt LM, Rudnick JA, Keller PJ, Kuperwasser C. Stroma in breast development and disease. *Semin Cell Dev Biol* 2010;21:11-18
7. Trichopoulos D, Adami HO, Ekblom A, et al. Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. *Int J Cancer* 2008;122:481-485
8. Pasqualini JR, Chetrite GS. The enzymatic systems in the formation and transformation of estrogens in normal and cancerous human breast: Control and potential applications. In; Pasqualini JR, ed. *Breast Cancer: Prognosis Treatment and Prevention*. New York: Informa Healthcare, 2008:11-48
9. Fuhrman BJ, Schairer C, Gail MH, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:326-339
10. Raynaud JP, Pujos-Gautraud M, JR Pasqualini. Testosterone, other androgens and breast cancer. In; Pasqualini JR, ed. *Breast Cancer: Prognosis Treatment and Prevention*. New York: Informa Healthcare, 2008:11-48
11. Kaaks R, Tikk K, Sookthai D, et al. Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status-results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;134:1947-1957

12. Ulusoy C, Kepenekci I, Kose K, et al. Applicability of the Gail model for breast cancer risk assessment in Turkish female population and evaluation of breastfeeding as a risk factor. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120:419-424
13. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:1097-104.
14. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-646
15. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-1333
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet* 2012;380:1141-1151
17. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:5-73
18. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, et al. Parity, age at first, last birth and risk of breast cancer: a population based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:305-311
19. Ritte R, Tikk K, Lukanova A, et al. Reproductive factors and risk of hormone receptor positive and negative breast cancer: a cohort study. *BMC Cancer* 2013;13:584-596
20. Russo J, Santucci-Pereira J, Russo IH. The genomic signature of breast cancer prevention. *Genes (Basel)*. 2014 Feb 26;5:65-83
21. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvale G. Breast cancer risk by age at birth time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005;92:167-175
22. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:907-933
23. Hildreth NG, Kelsey JL, Eisenfeld AJ, et al. Differences in breast cancer risk factors according to the estrogen receptor level of the tumor. *J Natl Cancer Inst* 1983;70:1027-1031
24. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156:635-648
25. Melbye M, Wohlfart J, Olsen JH, et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:81-85
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-1727
27. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2496-24502
28. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* 2013;88:678-683
29. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-2032
30. Beral V, For the Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427
31. The Women's health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712
32. Chen YC, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-1032
33. Cui Y, Deming-Halverson SL, Beeghly-Faidel A, et al. Interactions of hormone replacement therapy, body weight and bilateral oophorectomy in breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 2014;20:1169-1178
34. Fernandez SV, Russo J. Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicol Pathol* 2010;38:110-22
35. Moral R, Santucci-Pereira J, Wang R, et al. In utero exposure to butyl benzyl phthalate induces modifications in the morphology and the gene expression profile of the mammary gland: an experimental study in rats. *Environmental Health* 2011;10:5-17
36. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Hedman CJ, et al. Circulating serum xenoestrogens and mammographic breast density. *Breast Cancer Res* 2013;15:R45

37. Dong JY, Quin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies: *breast Cancer Res Treat* 2011;125:315-323
38. Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, et al. Soy intake and breast cancer risk: an evaluation based on a systemic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:282-295
39. Fritz H, Seely D, Flower G, et al. Soy, red clover and isoflavones and breast cancer: a systematic review: *PLOS* 2013;8:e81968
40. Buck K, Zaineddin AK, Vrieling A, et al. Meta-analyses of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2010;92:141-153
41. Messina M, Hilakivi-Clarke L. Early intake appears to be the key to the proposed protective effects of soy intake against breast cancer. *Nutr Cancer* 2009;61:792-798
42. Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, et al. Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7:42-53
43. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-591
44. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-527
45. Land SR, Liu Q, Wickerham DL, Costantino JP, Ganz PA. Cigarette Smoking, Physical Activity, and Alcohol Consumption as Predictors of Cancer Incidence among Women at High Risk of Breast Cancer in the NSABP P-1 Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Apr 2. [Epub ahead of print]
46. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer. Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-2151
47. Khan QJ, Kimler BF, Fabian CJ. The relationship between vitamin d and breast cancer incidence and natural history. *Curr Oncol Rep* 2010;12:136-142
48. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res* 2011;31:2939-2948
49. 99. McCormac VA, dos Santos Silva I. Breast density and paranchymal patterns as markers of breast cancer risk. A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-1169

NONPALPABL MEME LEZYONLARINA YAKLAŞIM

Dr. Mehmet Velidedeoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

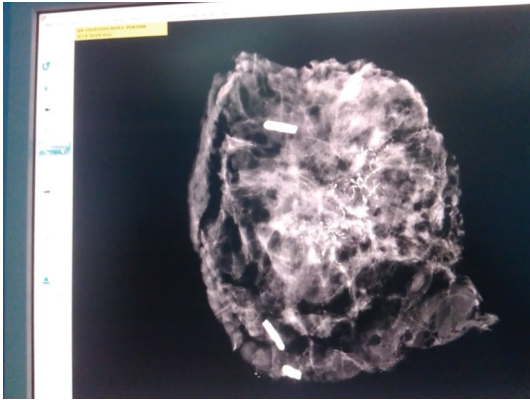
Meme tümörlerinin erken teşhis edilmesi, meme koruyucu cerrahi (MKC) şansını artırmakla birlikte mortalite ve morbiditeyi de düşürmektedir^(1,2). Erken tespit edilen tümörler genellikle küçük ve nonpalpablardır. Son 20 yıldır meme kanseri erken tanısı amacıyla ulusal toplum sağlığını ilgilendiren bir takım projeler doğrultusunda mamografi taramaları artmıştır. Bunlara ilaveten yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve meme MRI 'ın daha fazla kullanılması, nonpalpabl meme lezyonlarının (NPML) tespit edilme sıklığında artışa neden olmuş, bunun sonucunda daha iyi, daha güvenli ve hasta yararını gözetken tedavi modalitelerine ihtiyaç artmıştır⁽²⁻⁴⁾. Radyolojik olarak şüpheli görülen lezyonların %25'inden fazlası nonpalpablardır⁵⁻⁷. NPML'lerinin %15-20'si maligndir ve bunların doğru ve tam bir şekilde çıkarılması için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yetersiz eksizyon lokal rekürens açısından önemli bir faktördür^(1, 2, 8). Bu yüzden meme kanserli hastalarda nonpalpabl lezyonun tam ve doğru bir şekilde preoperatif yerinin tespit edilmesi mutlak gereklidir. Fizik muayenede ele gelmeyen, ancak çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen mikrokalsifikasyonlar, asimetri ya da distorsiyon gibi meme yoğunluğundaki artışlar nonpalpabl meme lezyonları olarak adlandırılır⁽⁹⁾. NPML 'na yaklaşımda ana hedef önce lezyonun radyolojik olarak doğru ve tam lokalizasyonu, bir sonraki adımda gereğinden fazla sağlıklı doku çıkarmadan cerrahi sınır negatifliğini sağlayacak şekilde minimal doku volümü çıkartarak lezyonun tamamının çıkarılmasıdır. Bunların yanı sıra ameliyat süresinin azaltılması ve iyi kozmetik sonuç sağlamak diğer hedeflerdir. NPML lokalizasyonunda her birinin avantaj ve dezavantajları olmak üzere birçok yöntem önerilmiş ve bazıları günlük pratikte yerini almıştır. İlk defa 1966'da eğri bir tel floroskopi eşliğinde nonpalpabl kitlenin yerini işaret etmek için kullanılmış, ve daha sonrasında

1976'da tel rehberliğinde işaretleme güncel uygulamaya girmiştir^(10,11). Görüntüleme rehberliğinde işlemlerde en çok mamografi ve US, daha az sıklıkla da MRI VE BT tercih edilmektedir. NPML lokalizasyonunda mamografi ya da US eşliğinde tel yardımcı işaretleme (TYİ), intraoperatif ultrason eşliğinde rezeksiyon, radyonüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (ROLL),cilt izdüşümünü işaretleme, karbon lokalizasyonu, kıryoprob rehberliğinde işaretleme, mavi boya ile işaretleme ve son yıllarda sınırlı merkezlerde kullanılan near-infrared floresan optik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Tel rehberliğinde işaretleme

30 yılı aşkın bir süredir uygulanan mamografi ya da US altında tel rehberliğinde lokalizasyon, NPML tanı ve tedavisinde en sık ve en yaygın tercih edilen altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir⁽¹⁸⁾. Uçlarındaki çapanın şekli ve tekrar pozisyon verme kolaylığına göre birbirinden ayrılan birkaç tip tel geliştirilmiştir. En sık bilinenleri 'Kopans' ve 'De Luca' teli ve Homer tarafından tanımlanmış ucu kavisli geri çekilebilir teldir^(19, 20). Lezyon US 'da görülüyorsa US rehberliğinde, sadece mamografide görülüyorsa stereotaksik olarak mamografi altında işaretlenir. US altında işaretleme gerçek zamanlı ve kontrollü olduğu için başarı şansı %100'e yakındır⁽²¹⁾. Eğer her ikisinde de görülebiliyorsa, hem daha kolay ve hızlı olduğu hem de us eşliğinde işaretlemenin başarısının daha yüksek olduğu için US yardımcı işaretleme tercih edilir. Hastaya yatar pozisyonda işaretleme imkanı tanınması, iğnenin eş zamanlı izlenebilmesi, radyasyona ihtiyaç duymadan hızlı ve pratik bir şekilde uygulanabilmesi ve iğnenin meme içinde ilerlediği mesafenin stereotaksiye göre çok daha kısa olması büyük avantaj oluşturmaktadır⁽²²⁾. Mikrokalsifikasyon-

larda US başarısı daha düşüktür. Bu noktada mamografi tercih edilmektedir. İşaretleme için delikli kompresyon plakları, grid referans sistemleri veya stereotaksik yöntem kullanılabilir. Sadece mamografide görülen üst dış kadrantdaki lezyonlar kraniokaudal, iç ve alt kadrantdaki lezyonlar için lateral projeksiyonlar uygundur. Meme komprese edildikten sonra stereo görüntü alınır ve tek filme projekte edilir. Uzaklık ve derinlik hesaplanır. Tel lezyona doğru ilerletildikten sonra kontrol grafiyle yeri verifiye edilir. İşlem sonrası radyolog hasta yatar pozisyondayken telin seyrini ciltten çizer, telin ucunu ve lezyonun ciltten izdüşümünü cerraha belirtir İşaretlemenin başarılı kabul edilebilmesi için lezyona olan uzaklık en fazla 1 cm olmalıdır. Başka bir deyişle ideali, telin lezyonun yaklaşık 1 cm ilerisine geçip orada kalmasıdır. Tel ilerletildikten sonra ciltten dışarı çıkacak kadar da uzun olmalıdır⁽²³⁾. Mikrokalsifikasyonlar nedeniyle telle işaretleme yapıldıysa ya da görüntüleme altında lezyona preoperatif tanı için klip yerleştirildiyse, lezyonun eksizeyonu sonrası çıkarıldığını verifiye etmek için spesimen grafisi çekilir. (Resim 1)



Şekil 1. Kliplerle de işaretlenmiş olan piyese ait spesimen grafiğinde mikrokalsifikasyonların tamamen çıktığı verifiye edilmiştir.

Tel rehberliğinde işaretlemede de bir takım komplikasyonlar meydana gelebilir. Hastanın radyolojiden servise ya da servisten ameliyathaneye transportu sırasında özellikle yağlı memede tel kayabilir ya da yerinden çıkabilir. Akciğer ya da batına migre olan vakalar bildirilmiştir⁽²⁴⁾. Ameliyata başlamadan hemen önce cilt temizliği yapılırken telin gazlı beze takılmamasına dikkat edilmeli, tel kısaltılmak için tel makası dışında alet kullanılmamalı, bu işlemi doktor yapmalı. Telin yerinin oynadığı fark edilirse, telin ucundaki kancadan dolayı tekrar pozisyon vermek zor olabilir. Yine tel işlem sırasında kırılabilir, ameliyat sırasında kesilebilir. Tel giriş yeri teknik nedenlerle lezyona uzak kalabilir, tel boyunca koter yanığı oluşabilir. Meme dokusu sert hastalarda lezyon lokalizasyonunda zorluk yaşanabilir, hasta

telden dolayı ağrı ve rahatsızlık duyabilir, hatta göğüs duvarına paralel yaklaşıma özen gösterilmemesine bağlı pnömotoraks, perikard yaralanması kanama ve enfeksiyon geliştiği literatürde bildirilmiştir^(12, 25-28). Hastanın oturur pozisyonunda olması ve biyopsi işlemini görmesi, hareket etmesine ve lezyonun yerinin değişmesine yol açabilir. Tel konvansiyonel yöntemlerle memeye dik bir şekilde ilerletilirse, vazovagal episoda yol açabilir⁽²⁹⁾. Pron pozisyona gelebilen masalar hastaya pron pozisyonunda girişim yapılmasına olanak sağlayarak bu tür komplikasyonların önüne geçebilmektedir. Telin memeye sokulması invazif bir işlem olup meme cildinden dışarı sarkmış bir tel hasta açısından da rahatsız edici bir görüntü oluşturmaktadır. Cerrah ve patologun elinin telle kesildiği dahi bildirilmiştir⁽³⁰⁾. Hatta tel spesimenin bütünlüğünü bozarak patoloğun dokuyu diseke etmesini zorlaştırabilir. Radyoloğun da dens fibroglandüler bir memede teli lokalize etmesi zor olabilir. Cerrahın lezyona ulaşmak için telin gidiş yolu boyunca tele yaklaşımadan ve ucundaki kancayı görmeden ilerlemesi çok kolay olmamaktadır. Telin kancasının tel giriş yerine uzak kalması gereksiz fazla doku çıkarılmasına, dolayısıyla da insizyonun yeri ve kozmetik açıdan sorun oluşturabilmektedir. Ameliyat sırasında teli palpe etmek mümkün olmamaktadır, aksi durumda zaten lezyona çok yaklaşılmış demektir. Bu yüzden cerrah lezyonun nerde bittiğini ve kancanın nerde olduğunu tahmin ederek rezeksiyonun genişliğine karar vermek zorundadır. Bu her zaman mümkün olmamakta ve hastaya ekstrasdan mamografiler ve bunun sonucunda daha yüksek radyasyon yükü getirebilmektedir⁽³¹⁾. Tel rehberliğinde eksizeyon (TRE) ile %51'e varan oranlarda daha fazla rezidü doku kaldığını bildiren yayınlar mevcuttur^(26, 32-34). Bu durum ise tekrar hastaneye yatış ve reoperasyon yani maliyet artışı demektir⁽³⁵⁾. Telin meme dokusundan migrasyonunu önlemek amacıyla telle işaretlemenin ameliyat sabahı yapılması tavsiye edilmektedir. Bu durum ameliyat programında gecikmelere yol açmaktadır. Bu vakalar 1. vaka olarak yazılamamakta, radyologla cerrahın kendi hasta listelerinin çakışmaması gerekmektedir⁽³⁰⁾.

Radyonüklid rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (ROLL)

Bu yöntemin uygulanması, Tc 99m ile işaretli serum albumin makroagregatlarının US, mamografi ya da MRI rehberliğinde nonpalpabl meme lezyonu içine enjeksiyonu ve daha sonra gama prob yardımıyla en yüksek aktivite alınması ile lezyonun tespit edilmesine dayanmaktadır. 1996'da, Milan'da Avrupa Onkoloji Enstitüsü'nde ROLL tekniği tanımlanmış ve NPML'larında birçok ülkede standart yöntem olan telle işaret-

meve göre daha doğru lokalizasyon sağlayabildiği, daha kullanışlı ve kolay olduğu bildirilmiştir^(14,36). Bu teknikle US, mamografi ya da MRI rehberliğinde intralezyoner 0,2-0,5 cc salin içinde nonspesifik radyoizotop (Tc-99m-Human Serum Albumin Makroagregatı) enjeksiyonu uygulanmaktadır. Lokal anestezi sonrası lezyon içine sokulan spinal iğnenin yeri kontrol mamografisiyle kontrol edildikten sonra radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır. Hemen sonrasında suda çözülebilir non-iyonize opak kontrast madde verilerek çekilen mamografide kontrast maddenin lezyonu örtmesiyle enjeksiyonun doğru yere yapıldığı teyit edilmiş olur. Lezyon US'da görülebiliyorsa, direk görüş altında enjeksiyon yapılır. İnjektasyon sonrası ekojenite değişikliğinin saptanması doğru lokalizasyonun sağlandığını gösterir^(32,37). Lezyonun doğru tespiti ve sonrasında eksizyonu, gama prob yardımıyla sağlanır (Şekil 2). Hasta uyumadan önce gama probu en yüksek aktivitenin alındığı nokta tespit edilerek kalemle işaretlenir (Şekil 3). Bu noktadan insizyon yapılarak gama prob rehberliğinde işaretli alan eksize edilir. Rezeksiyon sınırları, radyoaktivite derecesinin keskin bir şekilde kesildiği noktalar dikkate alınarak tayin edilir. Kitle çıkarıldıktan sonra spesimende aktivite tutulumu ölçülerek ortalama değer alınır (Şekil 4). Bu değer %10 'undan daha fazla tümör yatağında halen yüksek radyoaktivite sayımı alınması ilave rezeksiyon yapılması gerektiğini işaret eder. Spesimen sınırlarına (süperiora kısa ip, laterale uzun ip) ipek suretle işaret konulur. Mikrokalsifikasyon gibi mamografide gözükken lezyon varsa sınırlara ilaveten filmde gözükcek metal klipler de konularak spesimen grafisine gönderilerek lezyonun çıkarıldığı verifiye edilir ve sınırları görülür.



Şekil 2. ROLL tekniğinde kullanılan kablolu gama prob cihazı

Bu teknikle birlikte aynı anda sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) yapmak da mümkündür. Bu işlem SNOLL (sentinel lenf nodu biopsisi + okült lezyon lokalizasyonu) olarak adlandırılmaktadır⁽³⁸⁾. Bu işlemde 2 farklı noktadan iki farklı radyoaktif madde verilir. Tc-99m-Human Serum Albumin Makroagregatı gibi 10-150 µm ebatlarında yüksek molekül ağırlıklı bir izotop

nonpalpabl lezyonu işaretlemek için intratümöral verilir. İlaveten 100 nm'den küçük lenfatikler boyunca akıp sentinel lenf noduna ulaşabilen Tc-99m sülfür kolloid gibi düşük molekül ağırlıklı bir madde kullanılır⁽³⁹⁾.



Şekil 3. Gama prob ile lezyonun yerini tespit etmek için ciltten aktivite ölçümü. Bu noktanın üzerindeki işaretli noktada tel izlenmektedir. Aynı vakada hem TRE hem de ROLL uygulaması yapılmıştır.



Şekil 4. Spesimende aktivite tutulumu ölçümü. Maksimum değer ve 10 saniyelik ortalama değer.

ROLL tekniği yaygın mikrokalsifikasyonların lokalizasyonu için uygun bir yöntem değildir. Bu tür durumlarda geleneksel telle işaretleme ya da mikrokalsifikasyonların sınırını ciltten işaretleme tercih edilmeli. Yine ROLL multifokal, yaygın ya da multisentrik lezyonlar için de uygun değildir. Aynı memede 2 tane ROLL işlemi yapmak da doğru değildir, çünkü gama prob her iki lezyonun sınırlarını çok iyi ayırtedemeyebilir. Bu şekilde 2 adet NPML varsa lezyonlardan biri ROLL ile işaretlendiyse diğeri tel gibi başka bir yöntemle işaretlenmelidir. Yine retroaerolar lezyonlar da verilecek radyoizotopun duktus içine kaçma riski olduğu için ROLL ile işaretlenmemelidir⁽⁴⁰⁾.

Meme estetiğini çok bozmadan, yeterli rezeksiyon yapmak için palpe edilemeyen tümörü doğru bir şekilde gösterebilmek gerekmektedir. Bunu sağlamak için minimum doku çıkararak maksimum oranda tümör negatif cerrahi sınır elde etmek gerekmektedir. 10 yılı aşkın bir süredir, sentinal nod tespitinin de kombine edilmesiyle, ROLL tekniği Milan gibi bazı merkezlerde standart uygulama haline gelmiştir⁽³⁰⁾. ROLL tekniğinde tel ya da

kontrol mamografisine ihtiyaç duyulmamakla birlikte Postma ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında diğer eski yayınların aksine ROLL'un, TRE'dan daha az maliyetli olmadığını savunmuşlardır^(28, 35, 41). Radyoizotop enjeksiyon yeri ya da iğnenin trakti cerrah için bir sorun oluşturmamaktadır. ROLL'de telden farklı bir şekilde direk lezyon üzerinden insizyon yapılarak gerektiğinde gama probla istendiği anda kontrol sağlanabilmektedir. Aksine TRE'de iğnenin ucunun nerde bittiğini kestirebilmek daha zordur ve kati emin olunamaz. Bütün bu sebeplerden dolayı bir çok çalışmanın da gösterdiği gibi ROLL hem radyolog hem de cerrah için daha kolay bir teknik olup, lezyonun preoperatif radyolojik olarak lokalizasyonu ve cerrahi olarak çıkarılma süresini bariz olarak kısaltmıştır^(26, 28, 42-44). Yine Postma farklı olarak ROLL ve TRE için gerekli ilk cerrahi süresinin birbirinden farklı olmadığını bildirmiştir⁽³⁵⁾. Postma'yı destekleyen, ROLL'un toplam ameliyat süresini kısaltmadığını savunan başka raporlar da mevcuttur^(28, 36). Yalnız, ROLL'un aynı anda sentinel nodu da işaretleme olanağı sağlaması, iki işlemi teke indirmesi açısından çok önemli avantaj oluşturmaktadır. SNOLL, yalnızca teknesyumla işaretli nanokolloid kullanılarak da başarılı bir şekilde uygulanabilmektedir⁽⁴⁵⁾. Radyoizotop verildikten sonra 3-22 saat sonrası dahi ameliyat yapılabilir. Bu süre avantajı radyolog, cerrah ve nükleer tıp uzmanı arasında kendi bölümlerinin işleyişlerini en az etkileyerek ortak program yapabilme ve ameliyat sabahı gecikmelerini önleme açısından çok önemli gözükmektedir. Aydoğan ve ark. aynı gün yapılan radyoizotopun bir gün öncesinden yapıldan her açıdan daha üstün olmadığını göstermişlerdir⁽⁴⁶⁾. Bu sayede her bölüm bir gün önceden daha rahat işlerini ayarlayabilmektedir. Cerrah böylece ROLL hastasını ameliyat sabahı ilk vaka olarak yazabilmekte, aynı gün işaretlendiğindeki bölümler içindeki koşuşturmalar, telaşlar olmamakta, hatta radyolog bir gün önceden işaretlediğinde radyolojik görüntüleri yorumlamak için daha geniş vakit bulabilmekte ve bütün bunlar işlemin başarısını artırmaktadır^(42, 46). MRI rehberliğinde ROLL, potansiyel bir problem olan, kompresyonun ortadan kalkmasından dolayı lezyonun yönünün derinliğinde ortaya çıkan hatayı gösteren akordiyon etkisinin üstesinden gelmektedir^(37, 47). Yeni yapılmış bir çalışmada yeterli eksizyon ve reeksizyon oranları telle eşit olmasına rağmen ROLL'da daha fazla doku çıkarıldığı bulunmuştur⁽³⁵⁾. Ancak, farklı yazarlar da ROLL'da daha iyi cerrahi sonrası estetik görünüm, daha fazla hasta memnuniyeti, güvenli cerrahi sınırlar sağlanarak daha az meme dokusu çıkarılması, daha az ağrı ve daha fazla hasta konforu sağlandığını bildirmektedirler^(28, 48-50).

Mamogram için yeterli glandüler doz 1-2mSv iken, ROLL için 9,25µSv doz gerekmektedir. Radyasyon açısından ROLL'un hem hasta hem de sağlık görevlileri açısından güvenli olduğu kanıtlanmıştır⁽⁵¹⁾. Çünkü, Tc 99m, 6 saat gibi kısa yarılanma ömrüne sahip olup, düşük doz gama-radyasyon kullanılmaktadır⁽⁴³⁾. Radyasyonu en fazla cerrah almakla birlikte, bir cerrah yılda 100 adet ROLL uygulasa, alacağı doz 1 mSv olacaktır ki bu doz yıllık kritik eşik olan 150 mSv dozun çok altında kalmaktadır. Radyoaktif atıklarda herhangi bir kontaminasyon olmaz, ve taşıyıcılar herhangi radyasyon almayacağı için başka önlem alınmasına da gerek yoktur⁴⁶. Ameliyat sırasında gama-prob kullanımı, sınırların tespit edilerek lezyonun ortalanmasına olanak sağlar. Böylece negatif cerrahi sınırlar sağlanacak şekilde mümkün olan en az miktarda sağlıklı doku çıkarılması olur ve reeksizyon sıklığı da azalmış olur^(26, 28, 33, 43, 44).

Bütün bu avantajlara rağmen ROLL için de bir takım can sıkıcı problemler devam etmektedir. Öncelikli olarak, Genel Cerrahi, Radyoloji ve Nükleer Tıp dallarının bulunması gereken multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden bu üç branş her yerde bulunmadığı için teknik, yaygın olarak kullanılamamaktadır. Ayrıca bu teknik çok çabuk yıkılan molybdenum-99'a gereksinim duymaktadır. Bu yüzden bu maddenin kısa sürede Nükleer Tıp bölümünde hazır olması gerekmektedir. Radyoaktif madde olmasından dolayı bütün sağlık personelleri uluslararası radyoaktif madde kullanımı güvenliği ile ilgili kuralları katı bir şekilde uygulamak zorundadır. Yine Nükleer tıp uzmanı bulundurulması, radyoaktif atığın ameliyathaneden uzaklaştırılması ve bunların temini, maliyet artışına yol açmaktadır.

ROLL TRE'a göre büyük geniş lezyonlarda yetersiz kalmaktadır. "Bracketing wires" denilen ve ilk defa Silverstein ve ark. tarafından tarif edilen köşebentleme, cerrahın geniş şüpheli mikrokalsifikasyonları geride bırakmadan çıkarabilmesi için radyoloğun preoperatif lezyonun kenarlarını tarif etmek için 2 ya da daha fazla teli kullandığı yöntemdir⁽⁵²⁾. Geniş lezyonlarda ROLL başarısı düştüğü için, köşebentleme alternatif çözüm olabilir. Fakat bu yöntem de fazla sağlıklı dokunun çıkarılmasına neden olabilir. Liberman, köşebentleme yönteminin lezyonun tamamının çıkarılması için cerraha avantaj sağlasa da histolojik yönden negatif cerrahi sınır sağlama açısından garanti vermediği sonucuna varmıştır⁽⁵³⁾.

Radyoizotop mamografide gözükmez, bu yüzden radyolog stereotaktik olarak lokalizasyon sağlandıktan sonra radyoizotopla birlikte nonionize kontrast madde de enjekte etmektedir. Diğer yandan, sterotaksiyi takiben, memedeki kompresyonun gevşetilmesi özellikle ince memelerde radyoizotopun etraf doku hatta farklı

kadranlara dahi yayılmasına yol açabilmektedir. Bunu önlemek için fazla miktarda radyoizotop kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Meme dokusunun sıkıştırılmasına bağlı derinlikte (Z aksı) küçük bir değişiklik yetersiz ya da yanlış rezeksiyona yol açacak yanlış yere radyoizotop enjekte edilmesine yol açar^(31,54). Özellikle meme başına yakın lezyonlarda %5,2 oranında bildirilen radyonüklid maddenin duktusa kaçma riski vardır⁽⁵⁴⁾. Yanlış enjeksiyon ya da duktusa kaçış olduğunda izotopla birlikte ya da sonrasında enjekte edilen izotop radyoloğu uyacaktır. Cilt kontaminasyonu da yine yanıltıcı olabilir. Bunu önlemek için enjeksiyon sırasında drape kullanılabilir⁽⁵⁵⁾.

ROLL ve TRE'nun kıyaslandığı ilk retrospektif çalışmada gama probun lezyonu daha doğru ve hızlı bir şekilde çıkarılmasını hızlandırdığı, ve lezyonu daha iyi ortalayarak daha az doku çıkarılmasını sağladığı sonucuna varılmıştır⁽²⁶⁾. Yine ROLL'un üstünlüğünü savunan başka bir çalışmada iki teknik arasında ortalama cerrahi eksizyon süresi, rezeke edilen doku miktarı ve re-eksizyon oranları açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamamış, fakat ROLL'un cerrah ve radyolog açısından daha kolay bir yöntem olduğu ve hasta açısından daha konforlu olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁵⁴⁾. Fakat malign lezyonlarda negatif cerrahi sınır ve reeksizyon oranlarını bildirilmemesi çalışmanın zayıf yönü olmuştur⁽⁵⁶⁾. Başka bir kıyaslamalı çalışmada TRE yapılan hastalarda %29 gibi daha fazla cerrahi sınır pozitifliği ve istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte daha geniş cerrahi sınırlar tespit edilmiştir⁽⁴⁸⁾. Yine de TRE hastalarının sayısının az ve seçilmiş olduğu için çok gerçekçi bir karşılaştırma olmadığı yazar tarafından itiraf edilmiştir⁽⁴⁸⁾. Yine ROLL'u üstün bulan diğer bir çalışma, ROLL grubundaki hastalarda daha geniş cerrahi sınır elde edilmesine karşın daha az doku çıkarıldığını göstermiştir⁽⁵⁷⁾. Thin ve ark., 4 nokta meme estetik skorlama sistemi kullanarak yaptıkları kıyaslamada, ROLL'de ortalama çıkarılan doku, TRE'dakinden anlamlı olarak farklı olmadığı halde ROLL'un kozmetik açıdan daha iyi sonuçlar verdiğini bulmuştur⁽⁴³⁾. Nadeem ve ark. ise ROLL'deki çıkarılan doku ağırlığını daha az olarak bulmuştur⁽²⁸⁾. Buna karşın Fraile ve ark., cerrahi sınır durumu ve çıkarılan spesimenin büyüklüğü açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır⁵⁸. ROLL'da spesimen mamografisine ihtiyaç olmaması radyolojik olarak lokalizasyon süresi ve maliyeti düşürmektedir, lezyon sadece mamografi le görülebiliyorsa tel rehberliğinde sterotaksi ROLL'den çok daha kompleks hale gelmektedir⁽⁴³⁾. Mamografi cihazına eklenen biyopsi ünitesi ve prone biyopsi masasına ihtiyaç duyulmaktadır. Medina-Franco ve ark. ROLL grubunda dahi iyi estetik sonuçlar elde etmiş ve yanı sıra, ROLL'u cer-

rah ve radyolog açısından daha kolay bulmakla birlikte cerrahi prosedürün süresinin ROLL'de azalmadığını savunmuşlardır⁽⁴⁴⁾.

Altı randomize kontrollü çalışmada küçük yada heterojen hasta grupları dikkati çekmektedir^(35, 41, 42, 44, 56, 59). Sajid ve ark., 4 RKÇ'yı^(41, 42, 44, 56) preoperatif lokalizasyon açısından değerlendiren bir metaanaliz yapmış ve lezyonları lokalize etmede her iki yöntemin de eşit derecede efektif olduğunu, komplikasyon açısından her iki yöntemde de farklılık olmadığını, her iki yöntemin de güvenli olduğunu bulmuşlardır⁽⁵⁰⁾. Geniş lokal eksizyonu takiben cerrahi sınır negatifliğini sağlama açısından ROLL'ün daha üstün olduğunu, ROLL'de reeksizyon riskinin daha az olmasına karşın istatistiki olarak anlamlı olmadığını, diğer yayınlara benzer bir şekilde radyolojik lokalizasyon ve cerrahi eksizyon süresinin ROLL'de daha kısa olduğunu bildirmişlerdir^(28, 31, 41-44, 56). Bazı yayınların aksine^(31,57), diğer yayınlarla benzer olarak^(42, 44, 56), çıkarılan doku miktarı ve büyüklüğü anlamlı bir şekilde ROLL'de daha az bulundu. Sonuçta bu metaanaliz, ROLL'un lokalizasyon süresi, komplikasyon oranı, reoperasyon oranı ve çıkarılan meme dokusunun büyüklüğü ve ağırlığı açısından daha üstün olduğunu göstermektedir. Negatif cerrahi sınır oranları daha yüksek, cerrahi süresi daha kısa bulunmuştur. Meta-analiz olmasına rağmen, bu yayın da yeterli hasta sayısına sahip değildir, ve metodolojik olarak farklılık mevcuttur, sadece malign ya da sadece benign vakalar seçilmemiştir. 2012'de Postma ve ark.⁽³⁵⁾, bu iki yöntemi kıyaslamak amacıyla, SLNB'ye uygun meme kanseri tanısı almış hastaları içeren çok merkezli bir RKÇ yapmıştır. Çalışmada, yeterli tümör eksizyon oranları, reeksizyon gereksinim oranları ve spesimen büyüklüğü kıyaslanmıştır. Sonuç olarak ROLL'un standart uygulama şeklinde TRE'un yerini alamayacağını, çünkü tümörün tamamının çıkarılması ve reeksizyon oranlarının TRE'dan daha iyi olmadığı, hatta estetik açıdan olumsuz katkısı olmasa da ROLL'de daha fazla doku çıkarıldığı belirtilmiştir. Birçok yayına göre farklı bulgulara ulaşmalarını, Postma ve ark. şöyle açıklamışlardır; hastalarının hepsinin histopatolojik olarak verifiye edilmiş meme kanseri olduğunu, telle iyi sonuç aldıklarını çünkü ülkelerinde palpe edilmeyen meme kanserlerinin oranının arttığını, bu yüzden cerrahların deneyimlerinin bu konuda daha da ilerlediğini belirtmişler ve, tel yardımıyla lezyonun merkezinin tayin etmenin ROLL'den daha kolay olduğunu, çünkü ROLL sırasında sayımların maksimum sayımlarının daha yaygın ve geniş alanda olduğunu belirtmişlerdir. İlaveten doku çıkarıldığı halde geride kalan radyoaktivite sayımlarının cerrahın ilave doku çıkarmaya devam etmesine yol açabileceğini dü-

şündüklerini belirtmişlerdir. 2013'de Paganelli ve ark.'larının Postma'nın bu yazısına eleştiri mahiyetinde editöre mektup şeklinde yazıları yayımlanmıştır⁽⁶⁰⁾. Postma'nın ROLL tekniğini yanlış uyguladığı için yanlış sonuçlar aldığını bildirmişlerdir. Onlara göre çalışmanın güvenilirliğini yaptıkları 3 hatanın bozduğunu belirtmişlerdir. Postma'nın çalışmasında ROLL için kullandığı Tc-99m nanokolloidin SNOLL için uygun olabileceği fakat en iyisi olmadığını belirtmişler. Çünkü tek injeksion uygulanan hastalarda nanokolloidin lenfatik kanalların içine doğru gitme potansiyeli olduğu ve cerrahın en yüksek aktivite aldığı noktanın tam sınırını bulmada zorluk çekebileceğini, Postma'nın çalışmasında ROLL uygulanan hastalarda daha fazla sağlıklı doku çıkmasının sebebinin de bu olduğunu bildirmişlerdir. Diğer iki hatanın ise Postma'nın normalde olması gerekenden daha fazla hacim ve miktarda radyoaktif madde kullanması olduğudur. Daha önceki yazılarında belirttikleri kendilerinin kullandığı radyoizotop miktarının, Postma'nın kullandığının 12-30 kat daha az olduğunu ve bu oranlarla mükemmel sonuç aldıklarını belirtmişlerdir^(14, 27, 33).

ROLL cerraha direk lezyonun üzerinden insizyon yaparak lezyona en kısa mesafe kateterek ulaşma imkanı verir. Bu hem estetik açıdan avantaj sağlar hem de ameliyat süresini kısaltır. Ayrıca ameliyatın herhangi bir anında prob kullanımı cerrahın lezyonu ortalamasına ve doğru bir şekilde daha az sağlıklı doku çıkararak doğru tam eksizyon yapmasına olanak sağlar⁽⁴⁰⁾.

ROLL ya da TRE tercihinde keskin hatlar, kati kurallar olmamalı. Cerrahın hangisini tercih edeceği, hastanenin fiziksel alt yapısına, radyolog ve cerrahın tecrübesine, birbirlerine olan güvenlerine ve her iki prosedürün de avantaj ve dezavantajları hakkında ayrıntılı bilgilendirildikten sonra hastanın kendi isteğine bağlıdır. Bazen bu iki teknik birbirinin tamamlayıcısı olabilir, bazen de biri başarısız olursa diğeri tercih edilebilir.

İndosyanin yeşili florasan rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu (IFOLL) NPML için kullanılan diğer yeni bir yöntemdir. Yöntem radyoaktif madde yerine florasan markır kullanımına dayalıdır⁽⁶¹⁾.

Gama prob ile lateral sınır ve derinlik ile ilgili bilgi açısından herhangi uzaysal ya da anatomik referans noktası olmadan tek yönlü sinyal alındığı için, duyarlılığı sınırlı olup cerraha bağımlıdır. Halbuki aktivite noktası prosedür esnasında tahmin edilip akıldaki tutulmak zorundadır. Bu problemleri aşmak amacıyla SLNB için 'Freehand SPECT' olarak adlandırılan, gerçek zamanlı intraoperatif 3D görüntüleme tanımlanmıştır. Lezyonun yeniden kurulmuş 3D görüntülerini elde etmek için de-

tektör olarak bir gama prob, optik sistem ve özel bir yazılım kullanılmaktadır (Şekil 5). Bu sistem eski akustik sinyalleri yeni 3D görüntüleriyle kombine ederek cerrah için en uygun noktadan girerek en uygun bir şekilde rezeksiyon yapmasına olanak sağlamaktadır. Spesimen taranabilir ve radyoaktif maddenin pozisyonu spesimenin optik görüntüsüyle birlikte direk olarak görülebilir⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Yalnız bu teknoloji henüz yeni olup klinik uygulamaları sınırlıdır.



Şekil 5. Freehand SPECT olarak adlandırılan, gerçek zamanlı intraoperatif 3D görüntüleme.

Sınırlı merkezlerde kullanılmaya başlanan diğer bir yöntem olan cryo-assisted lumpektomi'de hedef lezyonun merkezine US eşliğinde Visica kryoprob yerleştirilir. Argon gazından US ile kolayca izlenebilen buzdan bir top oluşturulur. Bu topun büyüyerek etrafı daha önceden tespit edilmiş sağlam doku kalacak şekilde tümörün etrafını sarması eş zamanlı izlenir. Bu top palpe edilerek, kryoprobun manuplasyonu ve traksiyonu ile cerrahi rezeksiyon gerçekleştirilir. 24 vakalık bir çalışmada lezyonların hepsi başarılı bir şekilde lokalize edilmiş ve 6 mm'den daha büyük donuk cerrahi sınır oluşturulmuş ve reeksizyon oranları sadece %5,6 bildirilmiştir⁽⁶⁵⁾.

'Electrosurgical Flexible Cutting Loop' eşliğinde lumpektomi NPML 'na yaklaşımda henüz pratiğe girmemiş diğer bir yöntemdir. US probu cerrahi esnasında insizyonun içine giremediği durumlarda diseksiyonun derinliği hakkında çok fazla bilgi verememektedir. Derinlik de bilindiği takdirde daha az sağlam doku çıkararak en kısa mesafede katedilerek lezyonun tamamının çıkarılması mümkün olacaktır. Radyofrekanslı kesici halkaya sahip olan bu cihaz US rehberliğinde gerçek zamanlı eksizyon ya da lumpektomi olanağı sağlamaktadır. Bu cihazın kullanıldığı prospektif hazırlanmış bir çalışmada bu yöntemle daha az miktarda doku çıkarıldığı, daha küçük insizyona ihtiyaç duyulduğu, ve cerrahi

sınır pozitifliği nedeniyle daha az reoperasyon oranları bildirilmiştir⁽⁶⁶⁾.

Near-infrared florasan (NIRF) optik görüntüleme umut vaat eden diğer bir tekniktir⁽⁶⁷⁾ NPML, rezidü hastalık ve şüpheli lenf nodlarını göstermede NIRF'ın potansiyel kullanımını destekleyen bir takım hayvansal ve klinik çalışmalar mevcuttur^(68, 69). ROLL'dekine benzer bir şekilde florokromlar denilen VEGF reseptörü, EGF reseptörü ya da Her2/neu reseptörü NIR florosan moleküler probu olarak kullanılmaktadır^(70, 71). Bu teknik, güvenli, ucuz, basit ve hızlı olup yanı sıra nonionize radyasyon kullanılmaktadır^(69, 72, 73). Ne yazık ki bu teknikte derinlik çözünürlüğü ile ilgili sorunlar çözülme beklenmektedir^(69, 73).

18F-floro-2-deoksi-D-glukoz (18F-FDG) alternatif radyoizotop olarak sunulmuştur. Bu biyomarkır araştırmacılara eş zamanlı lezyon tespit etmede PET-prob rehberliğinde lezyon lokalizasyonu yapma imkanı sunmuştur^(74, 75). Yalnız, 1 cm'den küçük tümörlerin sınırlarını tespit etmekte zorluk yaşanmaktadır. İyi diferansiyel ve lobuler tip meme kanserlerinde de PET duyarlılığı düşüktür^(72, 76).

Radyoaktif çekirdek lokalizasyonu (RSL) 2001'de tanımlanmış diğer bir yöntemdir. Bu teknikte 4.5X8 mm ebatlarında I 125'e bağlanmış titanyum çekirdek kullanılır⁽⁴⁹⁾. Tel rehberliğinde işaretlemeye gibi, US, mamografi ya da MRI altında nonpalpabl lezyon işaretlenir. Çekirdeği hedeflenen noktaya ulaştırmada 18 numara iğne kullanılır. Spesimen grafisi çekirdeğin pozisyonunu gösterebilir ama mutlak yapılması şart değildir. I 125'i tespit etmek için gama prob gereklidir. Radyoaktif iodin yarılanma ömrü 60 gün olup, gama-radyoaktivite dozu 27 keV'dir. Bu özelliği, nonpalpabl meme lezyonunun pozisyonundan bağımsız bir şekilde aynı anda çekirdeğin lezyonu lokalize edebilmesine olanak sağlar. Çekirdeğin bu uzun yarılanma ömrüne sahip olmasından dolayı, radyolog cerrahiden 5 gün öncesine kadar lokalizasyonu yapmak için yeterli zamana sahip olmaktadır. Böylece hem radyolog, hem de cerrah kendi hasta programlarının rahat bir şekilde düzenleyebilmektedir⁽⁴⁹⁾. Maliyet açısından da telden pahalı değildir. Yine ROLL'un meme başına yakın lezyonlarda duktusa kontrast maddenin kaçma riskinden dolayı kullanılamama açığını RSL'un giderebileceği görülmektedir. Gama

prob, çekirdeği 3D planda görüntüleyebilir, böylece yakın veya pozitif cerrahi sınır nedeniyle reeksizyonların önüne geçmiş olur⁽³⁰⁾. 2008'de yayımlanmış çok merkezli bir çalışmada TRE uygulanan hastaların %25'inde 2 mm'den az cerrahi sınır nedeniyle reeksizyon uygulanırken, RSL'de bu oran %8'de kalmıştır⁽⁷⁷⁾. Geride tümör bırakmama oranları TRE'de %44-60, ROLL'da %64-84 iken, RDL'de bu oran %90-92 bulunmuştur. Bütün bu bulgular tekniğin TRE'a üstünlüğünü göstermektedir⁽⁷⁷⁾. Bunun aksini bildiren, telle çekirdeğin benzer etkili olduğunu bildiren rapor da mevcuttur⁽⁷⁸⁾. Bütün bu avantajlarına rağmen, %2'den daha az oranda bildirilse de ROLL'de olduğu gibi RSD'da da çekirdeğin migrasyonu ve buna bağlı yetersiz eksizyon hatta lezyonun hiç çıkarılamaması dahi sözkonusu olabilir^(77, 79, 80). ROLL'den farklı olarak SLNB için ilave prosedüre gereksinim duyulması bu tekniğin diğer olumsuz yönüdür⁽⁸¹⁾.

US rehberliğinde işaretleme, radyoloji ünitesinde preoperatif telle işaretleme işini elimine ederek, cerrahın diğer bölümlere bağımlılığını ortadan kaldırır, ameliyat sabahı gecikmelerini önler ve hastayı rahatsız edecek bir takım ameliyat öncesi prosedürlerden kurtarır. Cerrah eş zamanlı tümörü izleyerek doğru lokalizasyon ve daha güvenilir cerrahi sınırlar elde ederek rezeksiyon yapabilir. Lumpektomi sonrası vakit kaybetmeden hemen tümörü ve cerrahi sınırlarını değerlendirebilir. Yalnız bunun için de cerrahın mutlaka iyi bir US eğitimi almış olması gerekmektedir⁽⁸²⁾.

Karbon işaretleme için %4'lük çözeltisi kullanılır. Tanı için biyopsi yapılırken lezyonun içine enjekte edilirse biyopsi sonrası eksizyon gerekiyorsa ikinci girişime ihtiyacı ortadan kaldırır. İğnenin çıkartılırken karbon enjeksiyonuyla geride bıraktığı trase takip edilerek lezyona ulaşılır. Ameliyattan çok önceden yapılma imkanı sunması önemli avantajıdır⁽⁸³⁾.

Hangi yöntem tercih edilirse edilsin, optimal sonuç almak için radyolog, cerrah ve patolog arasında sıkı işbirliği olmalı, bunlardan birindeki bir bağlantı kopukluğu yetersiz rezeksiyonla sonuçlanabilir. Lokalizasyon ve rezeksiyon işlemlerinde yapılan her bir basamak tek tek dikkatli bir şekilde kontrol edilmeli, hastaya göre bireysel seçenekler oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Phillips N, Coldman A. Comparison of nonbreast cancer incidence, survival and mortality between breast screening program participants and nonparticipants. *International journal of cancer. Journal international du cancer.* Jan 1 2008;122(1):197-201.
2. Harris JR, Botnick L, Bloomer WD, Chaffey JT, Hellman S. Primary radiation therapy for early breast cancer: the experience at The Joint Center for Radiation Therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* Nov 1981;7(11):1549-1552.
3. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Archives of surgery.* Mar 1996;131(3):301-308.
4. Chan SW, Cheung PS, Chan S, et al. Benefit of ultrasonography in the detection of clinically and mammographically occult breast cancer. *World journal of surgery.* Dec 2008;32(12):2593-2598.
5. van der Ploeg IM, Hobbelenk M, van den Bosch MA, Mali WP, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R. 'Radioguided occult lesion localisation' (ROLL) for non-palpable breast lesions: a review of the relevant literature. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* Jan 2008;34(1):1-5.
6. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekoek-Doll P, Dunser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Seminars in ultrasound, CT, and MR.* Aug 2000;21(4):325-336.
7. Besic N, Zgajnar J, Hocevar M, et al. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *European radiology.* Nov 2002;12(11):2684-2689.
8. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *The New England journal of medicine.* Nov 8 2001;345(19):1378-1387.
9. Markopoulos C, Kakisis J, Kouskos S, Kontzoglou K, Koufopoulos K, Gogas J. Management of nonpalpable, mammographically detectable breast lesions. *World journal of surgery.* May 1999; 23 (5): 434-438.
10. Dodd GD FK, Delany W. Preoperative localization of occult carcinoma in the breast. In: Nealon TF, editor. *Management of the patient with cancer.* Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1966. p 183.
11. Frank HA, Hall FM, Steer ML. Preoperative localization of nonpalpable breast lesions demonstrated by mammography. *The New England journal of medicine.* Jul 29 1976;295(5):259-260.
12. Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF, van Amerongen AH, Boom RP, Meijer S. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial. *Annals of surgical oncology.* Dec 2002;9(10):994-998.
13. Hirsch JJ, Banks WL, Jr., Sullivan JS, Horsley JS, 3rd. Effect of methylene blue on estrogen-receptor activity. *Radiology.* Apr 1989;171(1):105-107.
14. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *European journal of cancer.* Jan 1998;34(1):204-205.
15. Rose A, Collins JP, Neerhut P, Bishop CV, Mann GB. Carbon localisation of impalpable breast lesions. *Breast.* Aug 2003;12(4):264-269.
16. Tafra L, Fine R, Whitworth P, et al. Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound-visible breast tumors. *American journal of surgery.* Oct 2006;192(4):462-470.
17. Tromberg BJ, Pogue BW, Paulsen KD, Yodh AG, Boas DA, Cerussi AE. Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management. *Medical physics.* Jun 2008;35(6):2443-2451.
18. della Rovere GQ, Benson JR, Morgan M, Warren R, Patel A. Localization of impalpable breast lesions--a surgical approach. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* Oct 1996;22(5):478-482.
19. Kopans DB, DeLuca S. A modified needle-hookwire technique to simplify preoperative localization of occult breast lesions. *Radiology.* Mar 1980;134(3):781.

20. Homer MJ. Nonpalpable breast lesion localization using a curved-end retractable wire. *Radiology*. Oct 1985;157(1):259-260.
21. Rissanen TJ, Makarainen HP, Kiviniemi HO, Suramo, H. Ultrasonographically guided wire localization of nonpalpable breast lesions. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. Mar 1994;13(3):183-188.
22. Heywang-Köbrunner SH DD, Schreer I. Diagnostic breast imaging. *Mammography,, sonography mri-aipnET*, York S-N.
23. Gossman A, Bangard C, Warm M, Schmutzler RK, Mallmann P, Lackner KJ. Real-time MR-guided wire localization of breast lesions by using an open 1.0-T imager: initial experience. *Radiology*. May 2008;247(2):535-542.
24. Banitalebi H, Skaane P. Migration of the breast biopsy localization wire to the pulmonary hilus. *Acta radiologica*. Feb 2005;46(1):28-31.
25. Rappaport W, Thompson S, Wong R, Leong S, Villar H. Complications associated with needle localization biopsy of the breast. *Surgery, gynecology & obstetrics*. Apr 1991;172(4):303-306.
26. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *The British journal of surgery*. Apr 1999;86(4):522-525.
27. De Cicco C, Trifiro G, Intra M, et al. Optimised nuclear medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Mar 2004;31(3):349-354.
28. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, et al. Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast*. Aug 2005;14(4):283-289.
29. James JJ, Wilson AR, Evans AJ, Burrell H, Cornford EJ, Hamilton LJ. The use of a short-acting benzodiazepine to reduce the risk of syncopal episodes during upright stereotactic breast biopsy. *Clinical radiology*. Mar 2005;60(3):394-396.
30. Dua SM, Gray RJ, Keshtgar M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. *Breast*. Jun 2011;20(3):246-253.
31. Chu TY, Lui CY, Hung WK, Kei SK, Choi CL, Lam HS. Localisation of occult breast lesion: a comparative analysis of hookwire and radioguided procedures. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. Oct 2010;16(5):367-372.
32. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Dec 2002;13(12):1839-1840.
33. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *The quarterly journal of nuclear medicine : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine*. Jun 2002;46(2):145-151.
34. Landheer ML, Klinkenbijn JH, Pasker-de Jong PC, Wobbes T. Residual disease after excision of non-palpable breast tumours: analysis of tumour characteristics. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. Oct 2004;30(8):824-828.
35. Postma EL, Koffijberg H, Verkooijen HM, Witkamp AJ, van den Bosch MA, van Hillegersberg R. Cost-effectiveness of radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided localization (WGL) in breast conserving surgery for nonpalpable breast cancer: results from a randomized controlled multicenter trial. *Annals of surgical oncology*. Jul 2013;20(7):2219-2226.
36. Medina-Franco H, Abarca-Perez L, Ulloa-Gomez JL, Romero C. Radioguided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a pilot study. *The breast journal*. Jul-Aug 2007;13(4):401-405.
37. Yilmaz MH, Kilic F, Icten GE, et al. Radio-guided occult lesion localisation for breast lesions under computer-aided MRI guidance: the first experience and initial results. *The British journal of radiology*. Apr 2012;85(1012):395-402.
38. Intra M, de Cicco C, Gentilini O, Luini A, Paganelli G. Radioguided localisation (ROLL) of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node biopsy (SNOLL): the experience of the European Institute of Oncology. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Jun 2007;34(6):957-958.
39. Monti S, Galimberti V, Trifiro G, et al. Occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy (SNOLL): experience with 959 patients at the Euro-

- pean Institute of Oncology. *Annals of surgical oncology*. Oct 2007;14(10):2928-2931.
40. Simonetta Monti JR-F, Helio Rubens De Oliveria Filho. Needle localization and Radioguided Occult Lesion Localization Techniques. In: Kuerer HM, ed. *Kuerer's Breast Surgical Oncology* 2010:613-617.
 41. Moreno M, Wiltgen JE, Bodanese B, Schmitt RL, Gutfilen B, da Fonseca LM. Radioguided breast surgery for occult lesion localization - correlation between two methods. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR. 2008;27:29.
 42. Mariscal Martinez A, Sola M, de Tudela AP, et al. Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *AJR. American journal of roentgenology*. Oct 2009;193(4):1001-1009.
 43. Thind CR, Desmond S, Harris O, Nadeem R, Chagla LS, Audisio RA. Radio-guided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clinical radiology*. Jun 2005;60(6):681-686.
 44. Medina-Franco H, Abarca-Perez L, Garcia-Alvarez MN, Ulloa-Gomez JL, Romero-Trejo C, Sepulveda-Mendez J. Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: a randomized prospective evaluation. *Journal of surgical oncology*. Feb 1 2008;97(2):108-111.
 45. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Mar 2002;29(3):436-437; author reply 437-438.
 46. Aydogan F, Ozben V, Celik V, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) for non-palpable breast cancer: a comparison between day-before and same-day protocols. *Breast*. Jun 2010;19(3):226-230.
 47. Morris EA, Liberman L, Dershaw DD, et al. Preoperative MR imaging-guided needle localization of breast lesions. *AJR. American journal of roentgenology*. May 2002;178(5):1211-1220.
 48. Ronka R, Krogerus L, Leppanen E, von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *American journal of surgery*. Apr 2004;187(4):491-496.
 49. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Annals of surgical oncology*. Oct 2001;8(9):711-715.
 50. Sajid MS, Parampalli U, Haider Z, Bonomi R. Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: a meta-analysis. *Journal of surgical oncology*. Jun 15 2012;105(8):852-858.
 51. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nuclear medicine communications*. Oct 1999;20(10):919-924.
 52. Silverstein MJ, Gamagami P, Rosser RJ, et al. Hooked-wire-directed breast biopsy and overpenetrated mammography. *Cancer*. Feb 15 1987;59(4):715-722.
 53. Liberman L, Kaplan J, Van Zee KJ, et al. Bracketing wires for preoperative breast needle localization. *AJR. American journal of roentgenology*. Sep 2001;177(3):565-572.
 54. Rampaul RS, MacMillan RD, Evans AJ. Intraductal injection of the breast: a potential pitfall of radioisotope occult lesion localization. *The British journal of radiology*. Jun 2003;76(906):425-426.
 55. Aydogan F CV, Uras C. . Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2009;25(1):24-28.
 56. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *The British journal of surgery*. Dec 2004;91(12):1575-1577.
 57. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Schweiger E, Besic N. Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma*. 2004;51(5):385-389.
 58. Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, et al. [Radio-guided occult lesion localization combined with sentinel node biopsy in women with breast cancer]. *Cirugia espanola*. Jan 2005;77(1):36-39.
 59. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Gunay EC, Yucel E, Duce MN. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable

- breast lesions: randomized controlled trial. *Clinics*. 2011;66(6):1003-1007.
60. Paganelli G, Gilardi L, Veronesi U. Improper use of "radioguided occult lesion localization" (ROLL) technique leads to misleading conclusions. *Breast cancer research and treatment*. May 2013;139(1):287-288.
 61. Aydoğan F, Özben V, Aytac E, Yılmaz H, Cercel A, Celik V. Excision of Nonpalpable Breast Cancer with Indocyanine Green Fluorescence-Guided Occult Lesion Localization (IFOLL). *Breast care*. Feb 2012;7(1):48-51.
 62. Valdes Olmos RA, Vidal-Sicart S, Nieweg OE. Technological innovation in the sentinel node procedure: towards 3-D intraoperative imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Aug 2010;37(8):1449-1451.
 63. Naji S, Tadros A, Traub J, Healy C. Case report: improving the speed and accuracy of melanoma sentinel node biopsy with 3D intra-operative imaging. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. Dec 2011;64(12):1712-1715.
 64. Bluemel C, Schnelzer A, Okur A, et al. Freehand SPECT for image-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. Oct 2013;40(11):1656-1661.
 65. Tafra L, Smith SJ, Woodward JE, Fernandez KL, Sawyer KT, Grenko RT. Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers. *Annals of surgical oncology*. Nov 2003;10(9):1018-1024.
 66. Fine RE, Schwalke MA, Pellicane JV, Attai DJ. A novel ultrasound-guided electrosurgical loop device for intra-operative excision of breast lesions; an improvement in surgical technique. *American journal of surgery*. Aug 2009;198(2):283-286.
 67. Luker GD, Luker KE. Optical imaging: current applications and future directions. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. Jan 2008;49(1):1-4.
 68. von Burstin J, Eser S, Seidler B, et al. Highly sensitive detection of early-stage pancreatic cancer by multimodal near-infrared molecular imaging in living mice. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. Nov 1 2008;123(9):2138-2147.
 69. Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A, et al. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *American journal of surgery*. Jun 2008;195(6):850-853.
 70. Backer MV, Levashova Z, Patel V, et al. Molecular imaging of VEGF receptors in angiogenic vasculature with single-chain VEGF-based probes. *Nature medicine*. Apr 2007;13(4):504-509.
 71. Tung CH, Mahmood U, Bredow S, Weissleder R. In vivo imaging of proteolytic enzyme activity using a novel molecular reporter. *Cancer research*. Sep 1 2000;60(17):4953-4958.
 72. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Annals of surgical oncology*. Oct 2009;16(10):2717-2730.
 73. Kirsch DG, Dinulescu DM, Miller JB, et al. A spatially and temporally restricted mouse model of soft tissue sarcoma. *Nature medicine*. Aug 2007;13(8):992-997.
 74. Schulze T, Bembenek A, Schlag PM. Sentinel lymph node biopsy progress in surgical treatment of cancer. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. Nov 2004;389(6):532-550.
 75. Strong VE, Humm J, Russo P, et al. A novel method to localize antibody-targeted cancer deposits intraoperatively using handheld PET beta and gamma probes. *Surgical endoscopy*. Feb 2008;22(2):386-391.
 76. Kumar R, Alavi A. Fluorodeoxyglucose-PET in the management of breast cancer. *Radiologic clinics of North America*. Nov 2004;42(6):1113-1122, ix.
 77. Hughes JH, Mason MC, Gray RJ, et al. A multi-site validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. *The breast journal*. Mar-Apr 2008;14(2):153-157.
 78. Lovrics PJ, Goldsmith CH, Hodgson N, et al. A multicentered, randomized, controlled trial comparing radioguided seed localization to standard wire localization for nonpalpable, invasive and in situ breast carcinomas. *Annals of surgical oncology*. Nov 2011;18(12):3407-3414.
 79. van Riet YE, Jansen FH, van Beek M, van de Velde CJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA. Localization of non-palpable breast cancer using a radiolabelled titanium seed. *The British journal of surgery*. Aug 2010;97(8):1240-1245.

80. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, Goldsmith CH, Kahnani K. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. May 2011;37(5):388-397.
81. Postma EL, Witkamp AJ, van den Bosch MA, Verkoijen HM, van Hillegersberg R. Localization of nonpalpable breast lesions. Expert review of anti-cancer therapy. Aug 2011;11(8):1295-1302.
82. Richard E. Fine. Mammographic and intraoperative ultrasound guidance. In: Kuerer HM, ed. *Kuerer's Breast Surgical Oncology*: Mc Graw Hill Medical; 2010:619-629.
83. Junkermann H, vFDPlonblIF, M SE, eds. *Radiological diagnosis of breast diseases*. Springer 2000; Berlin-Heidelberg,, p:283-290.

MEME REKONSTRÜKSİYONUNA GENEL BAKIŞ: KAVRAMLAR VE TANIMLAR

Dr. Semih Bağhaki

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu zahmetli, uzun süren, cerrahi tecrübe gerektiren bir ekip işidir. Ameliyat sonrası iyileşme sürecinin uzun ve ağırlı olması, hastaları zorlayıcı bir faktördür. Hastaların bu dönemi rahat atlatabilmeleri ve sonuçtan memnun kalmaları için beklentilerinin derecesini de ameliyat öncesinde iyi değerlendirmek gerekir. Her hasta için planlanan onkolojik cerrahi tedavi ve memenin şekline göre meydana gelen veya gelecek deformitenin derecesi, rekonstrüksiyonun zamanlaması (eşzamanlı veya geç), hastanın vücut genel yapısı ve beklentilerine göre ameliyat öncesi detaylı bir rekonstrüksiyon planı yapmak gerekir.

Meme rekonstrüksiyonunda mükemmel simetriye ulaşmak zordur. Bunun hastaya, özellikle anında rekonstrüksiyon işlemleri öncesinde hem onkolojik cerrah, hem de plastik cerrah tarafından açıklanması gerekir. Günümüzde artık meme rekonstrüksiyonu onkolojik meme cerrahisinin ayrılmaz bir parçasıdır ve hastanın psikolojik sağlığının sağlanması adına yapılan tersine bir mastektomi olarak kabul edilmektedir.

Hastaların önünde zor bir seçim süreci bulunmaktadır. Salinle şişirilen veya jel içerikli implantlarla rekonstrüksiyonun yanı sıra pediküllü ve serbest transvers rektus abdominis kas-deri flebi (TRAM), latissimus dorsi (LD) kas-deri flebi ve perforatör flepler (özellikle derin inferior epigastrik arter perforatör flep) gibi otolog doku seçenekleri hatta implantla otojen dokuların beraber kullanıldığı seçenekler (LD+implant) vardır. İmplantla rekonstrüksiyon ameliyatları hasta ve cerrah açısından nispeten daha rahat, kısa ameliyatlardır. Vücuttan herhangi bir doku kullanılmadığı için ameliyat başarısızlığında herhangi bir kayıp oluşmaz. Bunun yanı sıra istenildiği zaman otolog dokular ile rekonstrüksiyon seçeneğine geçilebilir. İmplantla rekonstrüksiyon ne ka-

dar başarılı olursa olsun doğal meme görüntüsü vermesi zordur. Otolog dokularla rekonstrüksiyon hasta ve cerrah için daha uzun takip ve tedavi süreçlerini getiren operasyonlardır. Uzun dönemde doğal meme görüntüsüne ve dokusuna implantlara göre daha yakın olmaları avantajlarıdır.

Meme rekonstrüksiyonu eşzamanlı veya geç olarak yapılabilir. Önceleri mastektomili hastaların meme rekonstrüksiyonlarının kıymetini bilmeleri için rekonstrüksiyonun geç yapılması gerektiği inancı artık terk edilmiş, hastaların anında rekonstrüksiyonla da yüksek tatmin oranlarına ulaştıkları görülmüştür.

Temel bazı rekonstrüksiyon seçeneklerine değinecek olursak implantla rekonstrüksiyon genellikle iki aşamalı olarak uygulanır. İlk önce mastektomi alanında oluşturulan pektoral kas altı cebe doku genişletici yerleştirilir ve sonrasında serum fizyolojikle 3-4 aylık bir periyotta portundan şişirilerek alan genişletilir. İmplant için uygun cep oluşturulduğunda doku genişletici çıkartılır ve yerine silikon implant yerleştirilir. Karşı memeye implant sonrası meme projeksiyonu ve boyutu göz önüne alınarak eş zamanlı ya da ikinci bir seansta asimetri düzeltici meme küçültme, bazen de implantla büyütme (augmentasyon) uygulanabilir. Becker implantı olarak tanımlanan %35 veya %50 oranında silikon jel içeren ve geri kalanı salinle şişirilebilen formda olan implantlarla rekonstrükte edilen memelerde istenirse lokal anestezi altında implantın portu çıkartılarak ekspander kalıcı protez olarak yerinde bırakılabilir.

Otologla dokularla rekonstrüksiyondan bahsedecek olursak en sık kullanılan ve genel anlamda meme dokusuna en çok benzerlik sağlayan flep TRAM (Transvers rektus abdominis kas-deri flebi) flebidir. Bu flepte rektus kasının bir ya da iki yaprağı üzerindeki transvers cilt adası ile beraber kullanılır. Bu flep pediküllü olarak kul-

lanılabileceği gibi, serbest flep olarak damarıyla beraber de nakledilebilir. Buradaki önemli bir nokta iki temel alıcı damardan biri olan torakodorsal arterin aksiler küretaj işlemi sırasında hasarlanmamasıdır. Bu flebin bir avantajı da transvers cilt adası alındıktan sonra donör sahanın karın germe ameliyatı prensibiyle kapatılması ve esasında bir dezavantajın avantaja çevirilmesidir. Bu ameliyat seçeneği günümüzdeki modern cerrahi tekniklerle bir anlamda geliştirilmiş ve kas korunarak, kastan çıkan delici (perforatör) damar sistemiyle beslenen transvers cilt adasının DIEP (Derin Inferior Epigastrik Arter Perforatör Flep) serbest flep olarak nakledilmesi rutin olarak uygulanır hale gelmiştir. Avantajı rektus kası sakrifiye edilmediği için karın duvarı instabilitesine neden olmaması, dezavantajı ise zor uygulanabilen tecrübe gerektiren bir cerrahi seçenek olmasıdır. Geçirilen karın ameliyatları ve önceki cilt insizyonları plastik cerrahi hekimi ile görüşülmelidir, çünkü bu insizyonlar bahsedilen operasyonlar için engel teşkil edebilir⁽¹⁾. Laparoskopi insizyonları, appendektomi skarı karın bazı flepler için engel teşkil etmez.



Fig1a. 32 yaşında kadın hasta. Sağ mastektomiden beş yıl sonra TRAM flep ile rekonstrüksiyon, önden görünüşü.



Fig1b. Aynı hastanın sağ ön oblik görünüşü.



Fig2a. İmplant ile rekonstrüksiyon uygulanmış bir hastanın önden görünüşü.



Fig2b. Aynı hastanın sağ ön oblik görünüşü.

TRAM flebin dışında özellikle küçük memelerde aynı taraf sırttan latissimus dorsi kası cilt adası ile beraber kullanılabilir. Bu flebin altına genellikle projeksiyon ve yeterli hacim sağlanması için bir silikon implant eklenir. Torakotomi skarı ise latissimus dorsi flebinin kullanımı engelleyen bir faktördür. Bu sık kullanılan flepler dışında kalçadan alınan perforatör ve serbest flepler de kullanıma girmiştir ancak endikasyonları genelde daha yaygın fleplerin uygun olmaması ya da daha önce kullanılıp başarısız olmasıdır.

Meme rekonstrüksiyonunun adjuvan tedavilerle ilişkisi önemli ve zaman zaman tartışılan bir konudur. Adjuvan radyoterapi rekonstrüksiyon seçeneklerini ve zamanlamasını belirleyen önemli bir faktördür. Radyasyon kanser kontrolünde çok önemli bir yer sahibi olsa da rekonstrüksiyon açısından yıkıcı etkileri vardır. Genel olarak radyoterapi alacak hastalara anında rekonstrüksiyon tercih edilmese de, bu net bir kontrendikasyon değildir. Radyoterapi etkisiyle implantlarda enfeksiyon, sutur ayrışması, kapsül kontraktürü, ekspozisyon gibi komplikasyonlar, otolog dokularda ise kısmi ya da total kayıp, yağ nekrozu, kontur kaybı gibi komplikasyonlar artmaktadır⁽²⁻³⁾. İmplantlı hastada radyoterapi söz konusu ise doku genişletici tedavi öncesi indirilebilir ve tedavi bitirildikten sonra şişirilmeye devam edilebilir. İkinci bir seçenek ise konulan doku genişletici radyoterapi öncesi hızla şişirilerek cep hazırlanır ve radyoterapi öncesinde kalıcı proteze geçilebilir. Eğer otolog doku ile rekonstrüksiyon uygulanmışsa radyoterapi öncesi tüm cerrahi saha iyileşmiş olmalıdır. Geç rekonstrüksiyon aşamasında radyoterapi cildin ekspansiyon yeteneği çok kısıtlı olduğu için hemen her zaman otolog dokularla rekonstrüksiyon tercih edilir. Radyoterapi sonrasında genelde 6-8 hafta beklenir. Mikrocerrahi işlem uygulanacaksa alıcı damar sahasının radyoterapi alan bölge dışında bir yerde seçilmesi uygun olacaktır.

Adjuvan kemoterapi radyoterapi kadar rekonstrüksiyonla geçimsiz değildir. Kemoterapinin yara iyileşmesinde belirgin kısıtlayıcı etkileri vardır. Genel prensip kemoterapi sonrası en az 3-4 hafta beklenmesidir. Sık kullanılan ajanlardan tamoksifen DVT riskini artırdığı için özellikle otolog dokularla rekonstrüksiyon gibi büyük ameliyatlara öncesi en az 2 hafta kullanılmaması gerekir.

Hastanın genel durumu ve komorbiditeleri rekonstrüksiyon seçeneklerini daraltabilir. KOAH, koroner arter hastalığı, morbid obezite ve kontrol altına

alınamayan diyabet rekonstrüksiyon kontrendikasyonlarıdır. Obezite komplikasyonları arttırdığı gibi beden kitle indeksinin 30 üzerinde olması karından elde edilen TRAM, DIEP gibi flepler için rölatif kontrendikasyondur. Nikotin kullanımı genel olarak tüm rekonstrüksiyon seçenekleri için rölatif kontrendikasyon teşkil etmektedir.

Hasta operasyon öncesi mutlaka genel cerrahi ve plastik cerrahi ekibi ile ortak olarak değerlendirilmeli, mastektomi insizyonu ve şeklinde ortak bir karar alınmalıdır. Mastektomi insizyonu nipple areola kompleksi ve daha önceki tüm biyopsi giriş yerlerini kapsamalıdır (istisna kalın iğne biyopsileri). Özellikle implantla rekonstrüksiyonda biyopsi insizyonları fleplerde dolaşım bozukluğuna ve sonuç olarak implant ekspozisyonuna yol açabilir. Mastektomi sırasında cilt fleplerinin kalınlığı iyi ayarlanmalıdır, bu fleplerin sağkalımında temel faktör olduğu gibi implantın doğal olmayan bir görüntüye yol açmasına sebep olur. Mastektomi sırasında yapılan agresif üst pol rezeksizyonları implantla doldurulamazsa yağ enjeksiyonları yapılabilir.

Rekonstrüksiyon seçiminde en son karar ise, her zaman hastanın iyi bir şekilde bilgilendirilmesi sonrasında verilmelidir. Hastanın ideal meme ölçüsü, iş yaşamına dönüş süresindeki isteği göz önüne alınmalıdır. Büyük meme isteyen bir hasta için doku genişletici (ekspander) ile rekonstrüksiyon ve karşı memenin silikon implant ile büyütülmesi (augmentasyonu) düşünülebilir⁽⁴⁾. Meme ebatlarının değişmesini istemeyen bir hastaya TRAM, DIEP, implant ile kombine LT flep seçenekleri sunulabilir. Daha küçük memeler isteyen bir hasta için mastektomisi meme küçültme prensiplerine uygun şekilde yapıp karşı memesi de aynı seansta küçültülebilir.

Rekonstrükte edilen hastaların takibinde genel yaklaşımlar terk edilmemelidir. Yapılan araştırmalarda anında ya da geç rekonstrüksiyonun sağkalım veya lokorejyonel nükse olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Genel inanın aksine TRAM, DIEP gibi otolog dokular ile rekonstrükte edilen memelere de radyolojik takip uygulanabilir.

Sonuç olarak, meme rekonstrüksiyonu meme kanserli hastaların yaşam kalitelerine olumlu katkıda bulunan, onkolojik takip ve tedavilerle uyumlu ve genellikle kabul edilebilir morbidite ve komplikasyon oranlarına sahip bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. *An algorithmic approach to total breast reconstruction with free tissue transfer.* Yu SC, Kleiber GM, Song DH. *Arch Plast Surg.* 2013 May; 40(3): 173-80. doi: 10.5999/aps.2013.40.3.173. Epub 2013 May 16.
2. *Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy.* Kronowitz SJ. *Plast Reconstr Surg.* 2012. Oct; 130(4): 513e-523e. Review.
3. *Nipple-areolar complex ischemia after nipple-sparing mastectomy with immediate implant-based reconstruction: risk factors and the success of conservative treatment.* Dent BL, Small K, Swistel A, Talmor M. *Aesthet Surg J.* 2014 May 1; 34(4): 560-70. doi: 10.1177/1090820X14528352. Epub 2014 Mar 28.
4. *Safety of tissue expander/implant versus autologous abdominal tissue breast reconstruction in postmastectomy breast cancer patients: a systemic review and meta-analysis.* Tsoi B, Ziolkowski NI, Thoma A, Campbell K, O'Reilly D, Goeree R. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Feb;133(2): 234-49. doi: 10.1097/01.prs.0000436847.94408.11. Review.

METASTATİK MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Dr. Atakan Demir, Dr. Hande Turna

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin en sık sebebidir⁽¹⁾. Her sekiz kadından birinde hayatı süresince invaziv meme kanseri gelişme riski olduğu bildirilmiştir. Özellikle hormon replasman tedavilerinin kullanımının azalmasıyla, meme kanseri insidansında bir miktar azalma gözlenmiştir⁽²⁾. Yakın dönemde yapılan bir meta analizde, meme kanseri gözlenen kadınların, %16-20'sinde tanı anında ileri evre veya metastatik meme kanseri görülmekte⁽³⁾ ve buna ek olarak tanı yöntemlerindeki gelişmeye rağmen erken evre meme kanserlerinin %30'u nihayetinde metastatik meme kanserlerine dönüşmektedir. Metastatik meme kanserinde uzak yayılımın en sık görüldüğü bölge kemiktir; daha sonra lenf nodu, akciğer, karaciğer ve beyin olarak sıralanır. Metastatik meme kanserinde 5 yıllık sağkalım %17-28 arasındadır. Sadece kemik metastazlı hastalar, visseral metastazlı hastalara göre daha uzun süre sağkalıma sahiptir⁽⁴⁾. Metastatik meme kanserinde, temel laboratuvar değerlendirilmesinde konvansiyonel tetkiklere ek olarak, özellikle CA 15-3, CA 27-29 ve bu ikisine karşın daha az duyarlı CEA bakılması Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğunun güncel tavsiyelerinde yer almaktadır. Ancak bunların tek başına tedavi cevabının objektif kriteri olarak kullanılmasını tavsiye etmemektedir⁽⁵⁾.

İleri evre meme kanserinde öncelikli tercih edilen tekli ve kombinasyon kemoterapileri;

Tekli ilaçlar:

Antrasiklinler (Doksorubisin, Pegile Lipozomal Doksorubisin, Epirubisin)

Taksanlar (Paklitaksel, Dosetaksel, Nab-Paklitaksel)

Kapesitabin, 5FU

Vinorelbine, Vinblastine

www.kanservakfi.com

Gemsitabine

Platinler (Sisplatin, Karboplatin)

İksabepilone

Siklofosamid,

Etoposid,

Eribulin.

Kombinasyonlar:

Siklofosamid+Antrasiklin (Epirubisin/Doksorubisin)

Siklofosamid + Antrasiklin (Epirubisin/Doksorubisin) + 5FU

Siklofosamid+Metotreksat+5FU

Antrasiklin+Taksan (Dosetaksel/paklitaksel)

Dosetaksel + Kapesitabin

Gemsitabine + Paklitaksel/dosetaksel

Taksan +Platin (Paklitaksel+Karboplatin, Dosetaksel +Karboplatin)

İksabepilone +Kapesitabin

Doksorubicin + Dosetakel+ Siklofosamid

Trastuzumab+ Lapatinib

Lapatinib +Kapesitabine

Ado- Trastuzumab Emtansine (TDM1)

Pertuzumab +Trastuzumab+Dosetaksel/Paklitaksel

Metronomik tedavi;

Konvansiyonel kemoterapinin sık ve düşük doz olarak, konvansiyonel kemoterapiye alternatif olarak uzun süreli kullanımıdır⁽⁸⁾.

Yüksek Doz Kemoterapi;

Metastatik meme kanseri hastalarında, yüksek doz kemoterapi ve sonrasında otolog periferik kök hücre

desteğinin kullanılmasıdır. Ancak bu tedavinin kullanılması genel sağkalım açısından standart tedavilere bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir ancak progresyonsuz sağkalım da faydası vardır. Bu tedavinin toksisite ve mortalite oranları konvansiyonel kemoterapilere oranla daha yüksektir⁽⁹⁾.

Sistemik Kemoterapi:

Metastatik meme kanserinde tedavi şekli; tümörün hormonal ve her2/neu reseptör durumuna, semptomların şiddetine, hastalığın alan ve boyutuna bağlı olarak endokrin tedavi, biyolojik tedavi ya da kemoterapi olarak belirlenir. Sistemik tedavi, genel anlamda küratif olarak düşünülmemelidir. Hormon reseptörü negatif, HER2+/- ve visseral organ tutulumu olan, hızlı ilerleyen metastatik meme kanseri için seçkin yaklaşım kemoterapidir⁽¹⁰⁾. İleri evre meme kanserinde tedavi şeması temel olarak; ER ve PR pozitifse hormonal tedavi, ER ve PR negatifse kemoterapi, hormon tedavisine refrakter olanlarda kemoterapi, Her2 pozitifse trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, T-DM 1 ile planlanır⁽¹¹⁾. Orta derecede semptomatik visseral hastalığı ya da hayatı tehdit eden hastalığı olanlar, hormon reseptör durumuna bakılmaksızın sistemik kemoterapi almalıdır. Çünkü sistemik tedavi, semptomların birçok hastada daha hızlı düzelmesini sağlar.

Hayatı tehdit eden ya da semptomatik visseral hastalığı olmayan hastalarda, ER ve PR negatifse sistemik tedavi kliniğe göre verilir, pozitif ise hormonal tedavi verilir.

Meme kanserinde HER2/neu geninin amplifikasyonunun keşfedilmesinden sonra, çeşitli yöntemlerle (SISH, FISH, CISH) gen amplifikasyonu pozitif olan hastalarda, trastuzumabın kemoterapi ile kombine edilmesi, anlamlı derecede yaşam süresi avantajı sağlamaktadır. Endokrin tedavi daha az yan etkiye sahip durmaktadır. Tümör endokrin tedaviye yanıtı olmaya başlayıp, semptomatik olduğunda sistemik kemoterapi başlanmalıdır⁽¹²⁾. Metastatik meme kanserinde üç ardışık kemoterapi uygulamasına yanıt yoksa veya ECOG PS 3 ve üzerinde ise kemoterapi kesilmeli, destek tedavisiyle devam edilmelidir. Hastanın performans skoru iyiye ve tedavi beklentisi varsa kemoterapiye devam edilebilir. Kemoterapiye cevap oranları bakıldığında 1. basamakta yanıt oranı en yüksek %60, 5. basamakta ise %3-%5 civarındadır ,yani basamaklı tedavilerde hem hastanın kondüsyonu ,hem kümülatif kemoterapötiklerin toksisitesi hem de daha az etkin tedavilerin geride kalması nedeniyle başarı şansı düşmektedir⁽¹³⁾.

Triple negatif meme kanseri (TNMK) temel olarak, hormon ve Her2 / neu reseptörü negatif kötü prognozlu

meme kanseri alt tipidir. Kemoterapi duyarlı bir tümör olup, antrasiklin ve taksan grubu ilaçlar en etkili tedavilerdir. Kombinasyon kemoterapi uygulamaları ile daha yüksek yanıt oranları elde edilmekte ve progresyona kadar geçen süre daha uzun olmaktadır.

Ancak kombinasyon kemoterapilerinde daha fazla toksisite gözlenmektedir ve genel sağ kalım yararı da tartışmalıdır. Bugün için genç, kemoterapi toleransı yüksek, hızlı ilerleyen ve visseral organ tutulumu olan hastalar dışında kombinasyondan ziyade ardışık uygulamalar önerilmektedir. TNMK için idame tedavi önerilmemektedir⁽¹⁴⁾. Yakın zamanlı yapılan bir meta-analizde, triple negatif metastatik meme kanserinde yalnız geleneksel kemoterapi ile kemoterapi+hedefe yönelik tedavi (bevacizumab, sorafenib, setuksimab, lapatinib ve iniparib) kombinasyonu karşılaştırılmaktaydı. Progresyonsuz sağkalım, daha önce tedavi görmemiş hastalarda, bevacizumab +kemoterapi kombinasyonunda daha uzun bulundu. Ayrıca sorafenib+kemoterapi de ilk basamak ve ikinci basamak tedavi seçeneği olarak değerlendirildiğinde, progresyonsuz sağkalımın daha avantajlı olduğu gösterilmiştir. İniparib+kemoterapi kombinasyonu, yalnız kemoterapiye kıyasla daha olumlu progresyonsuz sağkalım oranları göstermiştir. Sonuç olarak; hedefe yönelik tedavi, geleneksel kemoterapi ile ilişkilendirildiğinde, TNMK hastalarında progresyonsuz sağkalımı artırıcı etkiye sahiptir. İleri evre TNMK hastalarında, hangi tür sistematik tedavi şemasının daha uygun olacağına yönelik belirgin öneriler içeren kanıta dayalı klinik rehber mevcut değildir. Moleküler-hedefe yönelik tedavinin TNMK hastaları üzerindeki etkisi halen net değildir.

Metastatik meme kanserinde tekli ilaç veya çoklu ilaç tedavisi kullanılması ile ilgili, 2011 yılında yapılan bir Cochrane meta analizinde; kombine kemoterapi ile genel sağkalım daha iyi bulunmuştur. Tek ajanlı tedavilerde ise taksan tedavisinin, genel sağkalımda daha iyi olduğu ancak yan etki oranının daha fazla olduğu görülmüştür. E-1193 adlı çalışmada Antrasiklin-Paklitaksel, Paklitaksel-Antrasiklin veya Antrasiklin+Paklitaksel karşılaştırılmasında, kombine tedaviye yanıt oranı daha iyi saptanmış ancak genel sağkalıma katkı görülmemiştir⁽¹⁶⁾. Bu nedenle metastatik meme kanserinde, klinik çalışmalar dışında kür hedefi yoksa tek ajanlı ardışık tedavilerin kullanması tercih edilmelidir⁽¹⁷⁾. Metastatik meme kanserinde kemoterapötik ajanların etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan meta-analizde sadece taksan grubu ilaçların taksan kullanılmayan rejimlere oranla sınırlı da olsa, genel sağkalım katkısı gösterilmiştir. Progresyona kadar geçen zaman ve cevap oranları da taksanlı rejimler lehinedir. Antrasiklin ve platin içe-

ren rejimlerde, sağkalım farkı izlenmemiştir. Antrasiklinlerle progresyonsuz sağkalım ve cevap oranları artmasına rağmen, yan etkiler artmaktadır. Platinli rejimlerde cevap oranları ile birlikte toksisite de artmaktadır. 2000-2007 yılları arasında yapılan randomize çalışmalarında da, ajanlar arasında genel sağkalım farkı olmadığı görülmüştür⁽¹⁸⁾. Kemoterapiyi uzun süre almakla, kısa süreli almak arasında yapılan değerlendirmede, uzun süreli alanlarda daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel yaşam süresi bulunmuştur ancak yan etki oranı daha fazladır⁽¹⁹⁾.

Her2 Pozitif Hastalık:

Bir reseptör protein kinaz olan Her 2/ neu protein , insan meme kanserlerinin %25-30 unda aşırı eksprese edilir ve tümör gelişiminde ve progresyonunda önemli rol oynar. Aşırı Her 2/neu eksprese eden hastalar etmenlere göre daha agresif hastalığa sahiptir. Bazı araştırmalara göre Her2/neu amplifikasyonu ek olarak endokrin tedavisine direnç ile ilişkilidir. Trans – ATAC çalışması ,BIG 1-98 çalışması bu teoriye destek olmaktadır. Meme kanserinde günümüzde kullanımda olan Her2/neu'ye yönelik 4 ilaç vardır;

1) Trastuzumab: Monoklonal antikordur. Her 2 /neu reseptörünün ekstrasellüler parçasını hedeflemektedir.

2) Lapatinib : Selektif geri dönüşümlü ;Her1 ve Her2'nin tirozin kinaz inhibitörü⁽⁴⁾.

3) Pertuzumab: Her 2 reseptörünün ekstrasellüler dimerizasyon parçasına bağlanan bir monoklonal antikordur. Her 2 pozitif meme kanseri tedavisinde daha çok tek başına değil, trastuzumab ile kombine kullanılmaktadır.

4) Ado-Trastuzumab emtansine: (TDM-1) TDM- 1, Trastuzumab ile bir tioeter bağlayıcısı ve antimikrotubul ajanı olan Emtansine (DM-1)'den oluşan antikor-ilac birlikteliğidir^(4, 20).

Her 2 / neu reseptör pozitif metastatik meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışma olan CLEOPATRA çalışmasında ;Trastuzumab, pertuzumab ve taksan'dan oluşan üçlü kombinasyon tedavisiyle trastuzumab ve dozetaksel ile karşılaştırılmış, pertuzumab kolunda progresyonsuz sağkalım 19 ay iken plasebo kolunda 12 ay olarak saptanmıştır⁽²¹⁾. Tekli ajan olarak trastuzumab ile antrasiklin ve trastuzumab kombinasyonu tedavileri karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisinde progresyonsuz sağ kalım 7 aya karşı 5 ay, genel sağ kalım 25 aya karşı 20 ay olarak bulunmasına rağmen, bu tedavi artmış kardiyotoksik risk nedeniyle önerilmemektedir⁽²²⁾.

Trastuzumab alırken progrese olan HER 2/ neu pozitif metastatik meme kanserli hastalarda, lapatinib –capecitabine kombinasyonu progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı gösterilmiş etkili bir kombinasyondur. (4. 4 aya karşı 8. 4 ay). Trastuzuma altında progresyon gösteren olgularda trastuzumab-lapatinib kombinasyonu da kemoterapisiz bir rejim seçeneği olabilir. Trastuzumab alan progrese metastatik meme kanserli hastalarda, trastuzumab ve lapatinib kombinasyonu ile tek başına lapatinib karşılaştırıldığında, progresyonsuz sağkalım kombinasyon kolu lehine 11 haftaya karşı 8 hafta, genel sağkalım ise yine kombinasyon lehine 14 aya karşı 10 ay olarak bulunmuştur⁽²³⁾.

tabine kombinasyonu progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı gösterilmiş etkili bir kombinasyondur. (4. 4 aya karşı 8. 4 ay). Trastuzuma altında progresyon gösteren olgularda trastuzumab-lapatinib kombinasyonu da kemoterapisiz bir rejim seçeneği olabilir. Trastuzumab alan progrese metastatik meme kanserli hastalarda, trastuzumab ve lapatinib kombinasyonu ile tek başına lapatinib karşılaştırıldığında, progresyonsuz sağkalım kombinasyon kolu lehine 11 haftaya karşı 8 hafta, genel sağkalım ise yine kombinasyon lehine 14 aya karşı 10 ay olarak bulunmuştur⁽²³⁾.

BOLERO-3 çalışmasında, trastuzumab sonrası progresyon saptanan metastatik meme kanserli hastalardan vinorelbin ve trastuzumab verilen hastalar, mTOR inhibitörü everolimus ve plasebo olarak iki kola ayrılmış, everolimus alan kol lehine progresyonsuz sağkalım 7 aya karşı 5, 8 ay olarak saptanmıştır⁽²⁴⁾. BOLERO-1 çalışması ise halen devam etmekte olup, bu çalışmada ilk sıra tedavide Trastuzumab ve paklitaksel ek olarak mTOR inhibitörü everolimusun eklenmesi değerlendirilmektedir.

Diğer Ajanlar:

Bevacizumab:

Metastatik meme kanserinde, bevacizumab+kapesitabin kombinasyonunun bevacizumab tedavisi ile karşılaştırılmasını değerlendiren AVF2119 faz 3 çalışmasında bevacizumab tedavisinin ek yararı olmadığı görülmüştür. Aksine bevacizumabla yapılan ECOG1200 çalışması, AVADO çalışması, RIBBON-1 VE RIBBON-2 çalışmalarında, Anti-VEGF'in tedavide yarar gösterdiği görülmüş ancak tüm çalışmalarda genel sağkalıma fayda görülmemiştir⁽²⁵⁾.

İksabepilon:

Tümör direnç mekanizmalarını engellemek üzere planlanmış bir ilaç. İksabepilon lokal ileri veya metastatik meme kanserli ,antrasiklin–taksan dirençli hastalarda yapılan faz 3 bir çalışmada; iksabepilon + kapesitabin kombine tedavisinin kapesitabinle karşılaştırılmasında ; tüm hastalarda median progresyonsuz sağ kalım kombine kol lehine 5.8 aya karşılık 4.2 ay olarak bulunmuş⁽²⁶⁾.

Eribulin:

Tübülün ve mikrotubullerin polimerizasyonunu inhibe eder, daha önce pek çok tedavi almış metastatik meme kanserinde kullanılır⁽²⁷⁾. Metastatik meme kanserinde eribulin ile yapılan çalışma olan EMBRACE faz 3 çalışmasında median genel sağkalım eribulin lehine 13.1 aya karşılık 10.6 ay olarak bulunmuştur⁽³⁰⁾.

Yeni Çalışmalar:

1) Faz3 çalışma (ROSE) (TR10-012)'da, daha önceden tedavi edilmemiş metastatik meme kanserli hastalarda, dosetaksiel ile ramucirumab(IgG yapısında VEGF-2 antagonisti) ve dosetaksiel kombinasyonu karşılaştırılmaktadır. PFS, ramucirumab kolunda bir miktar fazla iken, genel sağkalıma katkısı olmadığı görülmüştür(27, 3 aya, 27, 2 ay)⁽²⁸⁾.

2) HER 2/neu pozitif, lokal ileri ve metastatik meme kanserli, taksan ve trastuzumab altında progresyon gösteren hastalarda bir kolda kapesitabin+lapatinib,diğer

kolda TDM-1 ile yapılan faz 3 bir çalışmada (EMILIA), hem PFS (6, 4 ay vs 9, 6 ay) hemde genel sağ kalım (25, 1 ay vs 30, 5 ay) TDM-1 lehine başarılı bulunmuştur⁽²⁹⁾.

3) Faz2 çalışmada ilk hedefi progresyonsuz sağkalım olan çalışmada Metastatik meme kanserinde 1. Seri tedavide letrozole+ dasatinib kombinasyonunun letrozol ile karşılaştırılmasında kombine tedavinin PFS :20.1 ay iken letrozol kolunda: 9. 9 aydır⁽³¹⁾.

4) Non steroid aromataz inhibitörü olan fulvestrant ve exemestanin dasatinibe eklenmesi PFS katkısı vermemektedir⁽³²⁾.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1): 10-29
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356(16): 1670-74.
3. Tobias Engel Ayer Botrel Luciano Paladini Otávio Augusto C Clark Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis *Core Evid.* 2013;8:69-78
4. Marina Chavez ,Metastatik meme kanseri,Prof. Dr. Fikri İçli, MD Anderson Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Aralık 2013, Nobel Tıp Kitabevi sayfa 699
5. Lyndsay Harris, Herbert Fritscher American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer *J. Clin Oncol* 2007;25;5287-5312
6. Harrold j. Burstein , Jay R. Harris and Monica Morrow, Cancer, 9. Edition, Philadelphia ,2011, 1442
7. Harrold j. Burstein , Jay R. Harris and Monica Morrow, Cancer, 9. Edition, Philadelphia ,2011, 1440
8. Georgsdottir S, Sivanathan L, Chan K, Emmenegger U Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *Eur J Cancer.* 2013 Nov; 49 (16): 3387-95.
9. Cindy Farquhar et al ,High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer; Editorial Published Online: 20 JUL 2005 Assessed as up-to-date: 9 OCT 2010 DOI: 10.1002/14651858.CD003142. pub2
10. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghera D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Data base Syst Rev* 2009(2):CD003372
11. Harrold j. Burstein, Jay R. Harris and Monica Morrow, Cancer, 9. Edition, Philadelphia ,2011, sayfa 1140
12. Marina Chavez ,Metastatik meme kanseri, Prof. Dr. Fikri İçli, MD Anderson Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Aralık 2013, Nobel Tıp Kitabevi sayfa 682
13. <http://www.kanser.org/saglik/index.php?action=detay&id=922&p=em&category=3> Erişim Tarihi: 02.03.2014
14. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghera D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Data base Syst Rev* 2009(2):CD003372
15. Tobias Engel Ayer Botrel Luciano Paladini Otávio Augusto C Clark Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis *Core Evid.* 2013;8:69-78
16. George W. Sledge, Donna Neuberg, Patricia Bernardo, James N. Ingle, Silvana Martino, Eric K. Rowinsky, and William C. Wood Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193) *JCO* Feb 15, 2003;588-592
17. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer; *Ann. Oncol* 2009; 20: 1771 -85
18. Perran Fulden ÖNCÜ YUMUK Metastatik meme kanserinde kemoterapi Türkiye Klinikleri, *J Med Oncol-Special* 78 Topics 2012;5(2)

19. Marina Chavez ,Metastatik meme kanseri,Prof. Dr. Fikri İçli, MD Anderson Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Aralık 2013, Nobel Tıp Kitabevi sayfa 687
20. Gail D. Lewis Phillips, Carter T. Fields, Guangmin Li, et al Dual targeting of HER2-positive cancer withtherapy for neuregulin blockade in anti-tumor response to combination trastuzumab-emtansine (T-DM1) and pertuzumab: critical role Clin Cancer Res Published OnlineFirst October 4, 2013.
21. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109).
22. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783
23. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2585
24. O'Regan R, Ozguroglu M, Andre F, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3). *J Clin Oncol* 2013; 31s: abstr 505.
25. Marina Chavez ,Metastatik meme kanseri,Prof. Dr. Fikri İçli, MD Anderson Tıbbi Onkoloji, İstanbul, Aralık 2013, Nobel Tıp Kitabevi 679
26. L. T. Vahdat, E. Thomas, R. Li, J. Jassem, H. Gomez, H. Chung, R. Peck, P. Mukhopadhyay, J. Klimovsky and H. Roché Phase III trial of ixabepilone plus capecitabine compared to capecitabine alone in patients with metastatic breast cancer (MBC) previously treated or resistant to an anthracycline and resistant to taxanes urnal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 1006
27. Twelves C1, Cortes J, Vahdat LT, Wanders J, Akerle C, Kaufman PA.Phase III trials of eribulin mesylate (E7389) in extensively pretreated patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010 Apr;10(2):160-3
28. JR Mackey, M Ramos-Vazquez,et al. Primary Results of ROSE, A Randomized Placebo Controlled Phase III Trial Evaluating the Addition of Ramucirumab to First-Line Docetaxel Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer (TRIO-012) SABCS 2013 Abstract 238
29. Sunil Verma, M.D., David Miles, M.D., Luca Gianni, M.D., Ian E. Krop, M.D., Ph.D., Manfred Welslau, M.D., José Baselga, M.D., Ph.D., Mark Pegram, M.D., Do-Youn Oh, M.D., Ph.D., Véronique Diéras, M.D., Ellie Guardino, M.D., Ph.D., Liang Fang, Ph.D., Michael W. Lu, Pharm.D., Steven Olsen, M.D., Ph.D., and Kim Blackwell, M.D. for the EMILIA Study Group , Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer *N Engl J Med* 2012; 367:1783-1791
30. Ali McBride, Pharm.D., M.S., BCPS, Sara K. Butler, Pharm.D.,A Novel Halichondrin B Analogue for the Treatment of Metastatic Breast Cancer *J Health Syst Pharm*. 2012;69(9):745-755.
31. Paul D, Vukelja SJ, Holmes FA, et al. Letrozole plus dasatinib improves progression-free survival (PFS) in hormone receptor-positive, HER2-negative postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients receiving first-line aromatase inhibitor therapy. The 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10–14, 2013. Abstract S3-07
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687.
33. Nicholas Robert, Brian Leyland-Jones, Lina Asmar et.al Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2–Overexpressing Metastatic Breast Cancer *JCO* June 20, 2006:2786-2792
34. Harold J. Burstein MD,Aparna Keshaviah MA, Ari D. Baron MD ,Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study ,Article first published online: 5 JUL 2007 DOI: 10.1002/cncr.22885
35. Gunter von Minckwitz, Andreas du Bois ,Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study, *JCO* Apr 20, 2009:1999-2006

MEME KANSERİNDE ADJUVAN KEMOTERAPİ VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Dr. Gül Başaran* Dr. Devrim Çabuk**

* Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Adjuvan sistemik tedavi primer cerrahi sonrası kemoterapi, endokrin tedavi veya biyolojik tedavilerle mikrometastatik hastalığın daha sonraki yıllarda nüks etmesini önlemek veya geciktirmek amaçlı uygulanan tedavileri kapsar. Yaygın bir şekilde uygulanan adjuvan tedaviler son yıllarda meme kanserine bağlı ölümlerin azalmasında önemli bir rol almıştır. Hangi hastaya hangi tür sistemik tedavinin uygulanacağı randomize klinik çalışmaların sonunda ortaya çıkmış bir takım prognostik ve prediktif faktörlere bağlıdır. Meme kanseri dünyada kadınlarda görülen en sık kanser türü olması nedeni ile en fazla randomize çalışma yapılmış kanser türüdür. Bu durum yapılmış olan çok sayıda çalışmanın düzgün bir biçimde, eksiklikleri ile birlikte yorumlanmasını sağlayan ve bu konu ile uğraşan hekimlere yol gösteren tedavi kılavuzlarının, konsensus toplantılarının yapılmasını gerekli kılmıştır. Tedavi kararını vermede bize yardımcı olan pek çok rehber bulunmaktadır. Bunlardan iki önemlisi St Gallen Konsensusu ve EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) metaanalizlerinin sonuçlarıdır^(1,2,3). Bunun dışında Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) konsensus toplantıları ve ulusal kanser ağının (NCCN) da sürekli güncellediği bir tanı, tedavi ve meme kanserini önleme ile ilgili bilgilerin toplandığı internetten ulaşılabilir (www.nccn.org) kılavuzlar bulunmaktadır. Ayrıca internetten hasta verilerini girerek hastanın vereceğimiz adjuvan tedaviden ne kadar fayda görebileceğini hesaplayabilen programlar da mevcuttur. Bunların en önemlisi olan adjuvanonline.com'un bu hesaplamalardaki güvenilirliği retropektif geniş hasta serilerinde kanıtlanmıştır⁽⁴⁾.

Günümüzde hangi hastanın ne tür sistemik adjuvan tedavi alacağı hastaya ve tümöre bağlı faktörlere dayanarak verdiğimiz bir karardır. Bu kararda hastaya ait

faktörler de önemli bir rol oynarlar (yaş, menopozal durum, komorbid hastalıklar gibi).

Bu bölümde önce sistemik tedavi şeklini yönlendiren prognostik ve prediktif faktörlerden, daha sonra sıra ile adjuvan kemoterapi ve adjuvan hedefe yönelik tedavilerden bahsedeceğiz. Adjuvan endokrin tedavi başka bir bölümde anlatılacağından bu bölümde yer almayacaktır.

Anatomik/Patolojik Prognostik Faktörler

a. Tümör boyutu: Tümör boyutu arttıkça, aksiller nod tutulumundan bağımsız olarak nüks riski artar⁽⁵⁾.

b. Nodal Tutulum: Tutulan aksiller nod sayısı hem nüks hem de sağkalım ile yakından ilişkilidir. Nod negatif meme kanseri hastalarının 5 yıllık sağkalımlarının %70-80, 5 yıllık nükslerinin yaklaşık %20 olduğu bilinmektedir⁽⁶⁾. Çok küçük tümörü olan hastalarda bile tutulan nod sayısının sağkalıma etkisi devam etmektedir. SEER verilerine dayanarak oluşturulan aşağıdaki tabloda tümör boyutu ve nodal tutulumu göre 5 yıllık meme kanserine bağlı ölüm oranlarını görmekteyiz (tablo 1)⁽⁷⁾.

Tablo 1: SEER verilerine dayalı, tümör boyutu ve nodal tutulumun sağkalım ile ilişkisi

5 Yıllık meme kanserine bağlı mortalite (%)			
Tümör boyutu (cm)	0 nod pozitif	1-3 nod pozitif	>3 nod pozitif
<0,5	0,8	4,7	41,0
0,5-0,9	1,7	6,0	45,8
1,0-1,9	4,2	13,4	32,6
2,0-2,9	7,7	16,6	36,6
3,0-3,9	13,8	21,0	43,1
4,0-4,9	15,4	30,2	47,4
>5,0	17,8	27,0	54,5

c. Tümör histolojisi: Meme tümörlerinin çoğu intraduktal karsinomdur. Lobüler ve duktal karsinomların

prognozları benzerdir ancak bazı nadir görülen histolojik tiplerin prognozu adjuvan sistemik tedavi gerektirmeyecek kadar iyidir. Bunlar arasında tubuler, müsinoz (kolloid), papiller, kribriform, adenoid kistik ve medüller kanser sayılabilir. Bu histolojik tipler genellikle tümör boyutu küçük olan nod negatif hastalarda görülür⁽⁶⁾. Mikropapiller ve metaplastik histolojilerin kötü prognozlu olduğu rapor edilmiştir.

d. Östrojen ve progesteron reseptörleri: Meme kanserinde östrojen reseptörü (ÖR) hem bir prognostik faktör hem de prediktif faktördür. Östrojen reseptör pozitif tümörlü hastalarda sağkalım negatif olanlara göre en azından ilk dört yılda daha fazladır⁽⁸⁾. Diğer yandan östrojen reseptörünün pozitif olması hastanın endokrin tedaviden faydalanacağı anlamına gelir. Progesteron reseptörü (PR) bazı yayınlarda östrojen reseptöründen daha iyi bir prognostik faktör olarak rapor edilmiştir. Günümüzde hormon reseptör tayini tümör dokularında immünohistokimya tetkiki ile yapılmaktadır. Henüz östrojen reseptörlerinden sadece östrojen reseptör alfa dokuda bakılabilmektedir. Gen ekspresyonu düzeyinde yapılan çalışmalar ÖR pozitif tümörlerin ve ÖR negatif tümörlerin içinde de prognoz açısından ayrı gruplar olduğunu bildirmiştir⁽⁹⁾.

e. Her-2/neu: Meme kanserinde kötü prognoz göstergesi olan faktörlerden birisi de 17. kromozomda yer alan Her-2 geninin amplifikasyonu sonucu hücre membranında normalden fazla sayıda eksprese edilen Her-2/neu proteinidir⁽¹⁰⁾. Yaklaşık %25-30 hastada Her-2/neu proteininin ekspresyonu artmıştır ve bu hastaların nüks riski daha fazla ve sağ kalımları da daha düşüktür. Daha da önemlisi Her-2 ekspresyonunun endokrin tedavi, kemoterapi ve hatta radyoterapiye karşı direnç gelişmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir⁽¹¹⁾. Tümörde Her-2 ekspresyonunun belirlenmesi bu proteine karşı geliştirilmiş bir hedefe yönelik ajan olan trastuzumab'a karşı yanıtın önceden anlaşılmasına da yardımcı olur.

f. Tümör gradı: Histolojik grad meme kanserinde güçlü bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkar ancak subjektif bir parametredir. Gradı saptamada sıklıkla kullanılan metod Bloom Richardson gradlama sistemidir⁽¹²⁾. Bu sistemde tübül formasyonu, mitoz ve nükleer polimorfizme göre 1-9 arası skorlama yapılır, toplam skor 3-5 arası ise grad 1, 6-7 arası ise grad 2 ve 8-9 arası ise grad 3 adı verilir. Kötü diferansiye tümörlü hastaların prognozu daha kötüdür. Genomik olarak gradlama yapıldığında grad 2 tümörlerin bir kısmının grad 1 bir kısmının da grad 3 tümörlere ait gen ekspresyonuna sahip olup grad 1 veya grad 3 gibi davrandıkları tespit edilmiştir⁽¹³⁾.

g. Gen ekspresyonu: Taze dokuda ya da RT-PCR ile formalin fiksasyonlu tümör dokusunda bir takım genlerin ekspresyonuna bakılarak prognoz belirlemenin klasik prognostik faktörlerle prognoz belirlemeden daha etkili olduğu gösterilmiştir^(14,15). Gen ekspresyonuna bakılarak nod negatif hastalıkta kötü prognozlu ve iyi prognozlu hastaların klasik metoda (patolojik, klinik faktörlere göre) göre daha iyi ayrılabilildiğini gösteren Hollandalı araştırmacılar, 70 genlik ekspresyon setinin 1-3 lenf nodu pozitif hastalarda da prognoz belirlemede uygulanabileceğini yakın zamanda gösterdiler⁽¹⁶⁾. Gen ekspresyonu ile prognostik bilgiye ulaşmanın başka veritabanlarında da aynı sonuca ulaşabildiği (validasyonu), nod negatif tümörlü hastalarda adjuvan tedaviyi klasik metoduyla mı yoksa gen ekspresyonuna bakarak mı belirlemenin daha etkili olduğunu araştırılan prospektif bir çalışma EORTC grubu tarafından başlatılmıştır⁽¹⁷⁾ (MINDACT çalışması). Aynı zaman diliminde Amerika'da uzak metastaz gelişimini önceden belirleyebilecek bir gen setini RT-PCR ile formalin ile fikse edilmiş dokuda saptayabilecek başka bir test geliştirilmiştir⁽¹⁴⁾. Bu testte prognostik bilgi verdiği saptanan 16 genin ekspresyon şekline göre uzak metastaz skoru (RS, rekürrens skoru) belirlenebilmektedir. Buna göre 18 ve altı skor düşük risk, 30'a kadar skorlar orta riskli, 31 ve üstü skorlar yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Bu skorlama sistemi NSABP B-14 çalışmasında tamoksifen alan hasta tümörlerine uygulandığında 10 yıllık takipte düşük riskli grupta relaps riskinin %7, orta riskli grupta relaps riskinin %14 ve yüksek riskli grupta ise %30 olduğu rapor edildi⁽¹⁵⁾. 21 gen içeren rekürrens skorlamasının (RS) NSABP B-14 çalışmasında RS'unun hem prognostik bir faktör olduğu hem de tamoksifenden alınacak faydayı belirleyici bir faktör olduğu gözlemlendi. Başka bir nod negatif, hormon reseptörü pozitif tümörlü hasta grubunda da bu test uygulandığında 21 genlik rekürrens skorlamasının (16 test geni+ 5 referans gen) hem nüksü önceden belirlemede hem de tamoksifenden alınan faydayı belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Yüksek riskli gruptaki hastaların tamoksifenden bir fayda görmedikleri, düşük ve orta riskli grubun tamoksifen tedavisinden kontrol grubuna göre daha fazla fayda gördüğü gözlenmiştir. NSABP B-20 çalışmasındaki hasta tümörlerine bu skorlama retrospektif olarak uygulandığında ise (kemoterapi+ tamoksifen vs tamoksifen çalışması, nod negatif ÖR pozitif tümörlü hastalar) düşük RS'lu hastaların kemoterapiden minimal fayda gördüğü, yüksek riskli grupta ise kemoterapinin hastalıklı sağkalımı %28 azalttığı gözlenmiştir⁽¹⁹⁾. 21 genlik RS halen Amerika'da bir prospektif çalışma çerçevesinde değerlendirilmektedir (TAILORx). Hem 70 genlik

prognostik skorlamanın (MammaPrint), hem de 21 genlik RS'u (Oncotype Dx) henüz prospektif çalışmalarla test edilmiş olmadıklarından rutin kullanımı önerilmemektedir.

Bir başka prognostik sınıflama ise PAM 50 veya "intrinsic subtipleme" adı verilen ve gen ekspresyonlarına göre meme tümörlerini bazal like, Her-2 eksprese eden, Luminal A, Luminal B ve normal olmak üzere 5 gruba ayıran bir genomik sınıflamadır⁽²⁰⁾. Bu sınıflandırmaya göre hormon reseptör pozitif olan Luminal A tümörler en iyi prognozlu grup olup Luminal B, "bazal like" ve Her-2 eksprese eden gruplar kötü prognoza sahiptir. Luminal B tümörler immünohistokimya ile hormon reseptörleri pozitif, Her-2 negatif, Ki-67 yüksek veya Her-2 pozitif, hormon reseptörleri pozitif olarak tanımlanmaktadır. Luminal A ile B tümörleri birbirinden ayıran Ki 67 eşik değerinin genomik bir veri setinde %14 olduğu kabul edilmektedir⁽²⁰⁾. Bazal like tümörlerin klinikteki karşıtlığı immünohistokimya ile üçlü negatif tümörlerdir; ancak "bazal like" tanımı ile üçlü negatif tümörler arasında yaklaşık %25-30 diskordans bulunmaktadır, yani klinikte üçlü negatif olarak tanımlanan tümörlerin %30'u üçlü negatif ama "bazal like" olmayan tümörlerdir⁽²¹⁾. Üçlü negatif tümörlerin tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır⁽²²⁾. Histolojik ve genomik olarak bu grubun BRCA mutasyonları ile ilintili meme kanserlerine benzerliği bulunmaktadır⁽²²⁾. Myoepitel hücrelerden kaynaklandığı düşünülen "bazal like" tümörlerde sitokeratin 5, 6, EGFR ekspresyonu yüksektir⁽²²⁾. Ayrıca, Luminal A ve B tümörleri birbirinden ayırmada PR düzeyinin de önemli olduğu rapor edilmiş, ÖR pozitif, Her-2 negatif, Ki 67 %14'ten düşük tümörlerde %20'den fazla PR ekspresyonunun tek başına endokrin tedavi alabilecek grubu ayırt etmede kullanılabileceği vurgulanmıştır⁽²³⁾. En son 2013 St Gallen konferansında Luminal A tümörlerin tanımlamasında PR ekspresyonunun eşik değeri %20 olarak tanımlanmıştır. Günümüzde bu bilgiler ışığında karşımıza gelen hastayı değerlendirirken tümörün nod pozitif veya negatif olmasından çok öncelikle Her-2 pozitif, üçlü negatif veya Luminal tipte bir tümör olup olmadığı önem kazanmış olup meme kanserinde prognostik sınıflandırmasında hem St Gallen hem de NCCN kılavuzlarında tedavi algoritmaları buna göre düzenlenmiştir.

Genomik skorlama her yerde yapılamadığı için immünohistokimyasal yöntemlerle ÖR, PR, Her-2 ve Ki 67 parametrelerini kullanarak (IHC4) RS'ye benzer prognostik bilginin elde edildiği de gösterilmiştir⁽²⁴⁾.

h. Lenfovasküler invazyon: Lenfovasküler invazyonun hem relaps hem de meme kanserine bağlı ölümleri artırıcı bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^(25, 26).

Tümöre ait faktörler yanında adjuvan tedavi kararını etkileyen iki önemli hastaya ait faktör hastanın yaşı ve menopozal durumudur. Gençlerdeki meme tümörleri daha kötü prognostik faktörlere sahiptir (östrojen reseptör negatif, yüksek histolojik gradlı tümörler gibi)⁽²⁷⁾. Postmenopozal yaşlı hastaların tümörleri ise genellikle reseptör pozitif ve iyi diferansiyedir.

Hücre siklusü, apoptozis, anjiyogenez ve hücre proliferasyonu ile ilgili çok sayıda proteinin, örneğin siklin E, bcl-2, VEGF, IGF, p27, p53, EGFR vb, meme kanserinde prognostik ve prediktif rollerini araştıran pek çok yayın bulunmaktadır ancak bu faktörlerin hiçbirisi henüz prospektif çalışmalar çerçevesinde değerlendirilmediğinden standart olarak kullanılmamaktadır.

Prognoz belirlemede kullanılan araçlar

Yukarıda sözü edilen bu prognostik faktörlerin bir kısmını içeren internetten ulaşılabilen bir takım programlar geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılan Adjuvanonline, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI), SEER veritabanı ve EBCTCG'nin verilerini baz alarak hazırlanmış bir program olup, hastaların nüks ve mortalite açısından rölatif risklerini ve değişik adjuvan tedavi seçeneklerinden alacağı yararı tahmin etmek için geliştirilmiş bir programdır (www.adjuvanonline.com). Adjuvanonline ile elde edilen tahmini değerler büyük hasta serilerindeki değerlere benzemektedir ve büyük bir hasta serisinde de sonuçlar adjuvan! programındakiler ile karşılaştırılarak valide edilmiştir^(4, 28, 29). Adjuvanonline'nin Oncotype Dx'e göre RS olan hastaları içeren ve ayrıca uzatılmış hormon tedavisi için de versiyonları bulunmaktadır.

Tablo 2: St Gallen Konsensusu'na göre risk kategorileri

Intrinsik subtipleme	Klinik karşılığı
Luminal A	Aşağıdakilerin hepsi ÖR pozitif Her-2 negatif PR>20% Ki 67<14 Düşük RS (eğer yapılabiliyorsa)
Luminal B	ÖR pozitif, Her-2 negatif ve aşağıdakilerden en az birisi Ki 67>14 veya RP <20% Yüksek RS (yapılabiliyorsa) ÖR pozitif, Her-2 pozitif, herhangi bir Ki 67 ve PR
Her-2 pozitif	Her-2 ekspresyonu var veya amplifiye ÖR ve PR negatif
Bazal-like	Üçlü negatif

Adjuvan tedavi seçimi/ Risk grupları

Uzun yıllar St Gallen konsensus toplantılarında hastalar tümöre ve hastaya bağlı özelliklere göre risk gruplarına ayrılmıştır. 2005 yılında ortaya çıkan genomik verilerin etkisi ile St Gallen konferansında ilk kez meme kanseri hastaları tedaviden alacakları fayda yönünden gruplanmıştır⁽¹⁾.

Buna göre Luminal B her-2 pozitif grup, üçlü negatif grup ve Her-2 pozitif gruba adjuvan kemoterapi önerilmiş, Luminal B Her-2 negatif grubun çoğunda kemoterapi kullanımı önerilmiş, Luminal A grupta sadece grad 3 tümör, yüksek genomik skor veya 4 ve 4'ten fazla lenf nodu tutulumu gibi karakteristikler varlığında endokrin tedaviye kemoterapi eklenebileceği raporlanmıştır.

Adjuvan kemoterapi

a. Metaanaliz sonuçları

EBCTCG metaanalizi 1995 yılı ve öncesinde başlamış olan toplam 102 klinik çalışmanın sonuçlarını analiz ederek (çalışmaların 14'ü tek ajan vs tedavi yok, 60'ı polikemoterapi vs tedavi yok, 11'i kısa vs uzun kemoterapi ve 17'si antrasiklinli kemoterapi vs CMF'i kıyaslamaktadır), adjuvan kemoterapinin faydası konusunda genel bir bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Bize kabaca bir fikir veren EBCTCG metaanalizinin sonuçları kısaca şöyle özetlenebilir⁽²⁾.

1. Hiç tedavi almayanlara kıyasla kemoterapi alınması meme kanseri nükslerini ve meme kanserine bağlı ölümleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmaktadır. Bu azalma oransal olarak genç ve yaşlı kadınlarda benzer olmasına rağmen mutlak fayda olarak gençlerde yaşlılara göre 3 kat daha fazladır (%10 vs %3, 15 yıllık sağkalım). Adjuvan kemoterapinin 50 yaş altındaki kadınlarda nüksleri azaltmadaki etkisi ilk beş yılda daha belirgin, mortaliteyi azaltmadaki etkisi ise 5 yıldan sonraki yıllarda da artarak devam etmektedir (15. yılda mortalitede azalma 5. yıldakinin 2 katı kadardır; % 5 vs %10).

2. Altı kürlük antrasiklin bazlı bir kemoterapi, tamoksifen kullanımı, hormon reseptör statüsü ve nodal tutulumdan bağımsız olarak 50 yaş altı grupta meme kanserine bağlı ölüm oranını %38, 50 yaş üstü grupta %20 azaltmaktadır.

3. İndirek karşılaştırmada CMF ve antrasiklinli rejimler arasında etkinlik açısından bir farka rastlanmakla beraber direk karşılaştırmalarda (14 bin hasta verisini içeren 17 çalışmada) CMF antrasiklinli tedavilere göre hem nüks azaltmada hem de mortaliteyi azaltmada orta derecede olsa da daha az etkili görünmektedir ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (Nüks riski

oranı =.89, 2p=0.001; mortalite riski oranı 0.84, 2p<0.00001). CMF vs adjuvan tedavi almayan hastaları içeren çalışmalarda iki grup arasında vasküler ve hematolojik maligniteler arasında fark bulunmamıştır. CMF vs antrasiklinli tedaviyi kıyaslayan veya antrasiklin bazlı tedavi vs adjuvan kemoterapi almayan hasta gruplarını içeren çalışmalarda antrasiklinli tedavi kollarında kalp hastalıkları ve hematolojik neoplazmlar açısından istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış bulunmuştur.

4. Yetmiş yaş üstü meme kanseri hastalarında kemoterapi kullanımına yönelik veri azdır.

5. Nod pozitif ve negatif hastalarda polikemoterapi ile meme kanserine bağlı ölüm ve nükslerdeki oransal azalma benzer olmasına rağmen mutlak yarar nod pozitif meme kanseri hastalarında daha fazladır (daha yüksek riskli oldukları için).

6. Nüks ve ölüm riskindeki oransal azalma hormon reseptör statüsünden bağımsız olsa da, mutlak sağkalım faydası kemoterapi ile östrojen negatif grupta daha fazladır. Bu da gençlerde kemoterapiden neden daha fazla fayda alındığını da kısmen açıklamaktadır, çünkü gençlerin tümörlerinde hormon reseptörleri daha sıklıkla negatif olmaktadır.

7. Adjuvan kemoterapi ile nüks ve mortalitedeki oransal azalma ÖR statüsünden bağımsız gözükse de ÖR zayıf pozitif olan grupta ÖR pozitif hastalara göre alınan mutlak yarar daha fazladır. Yakın zaman önce yayınlanan ve EBCTCG'un ÖR negatif ve düşük oranda pozitif olan hastaların adjuvan tedaviden aldığı faydanın değerlendirildiği yayında adjuvan kemoterapinin hem nüksleri hem de mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı, meme kanserine bağlı olmayan ölüm nedenleri üzerinde belirgin etkisi olmadığı, yani güvenle kullanılabileceği belirtildi. Bu yayında adjuvan kemoterapinin 50 yaş altı grupta relaps riskini %12, meme kanserine bağlı mortaliteyi %9; 50-69 yaş grupta ise relaps riskini %9, meme kanserine bağlı mortaliteyi %6 azalttığı rapor edildi (30). Kemoterapinin ÖR negatif tümörlü hastalarda daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar sadece EBCTCG analizi ile sınırlı değildir. IBCSG çalışmalarında, NSABP B-20 çalışmasının uzun dönemli takibinde, CALGB çalışmalarının ortak analizinde ve intergrup 0100 (SWOG-8814) çalışmalarının hepsinde kemoterapinin ÖR negatif tümörlü hastalarda daha etkili olduğu yönünde veri birikimi bulunmaktadır⁽³¹⁻³⁵⁾.

8. Adjuvan kemoterapinin daha uzun süre uygulanması ek fayda sağlamamaktadır (ortalama tedavi süresi 10,7 vs 5 ay olan CMF bazlı rejimler kıyaslandığında).

Unutulmamalıdır ki bu metaanalizdeki çalışmalarda hastalar hormon reseptör statüsüne göre adjuvan tedavisi almış hastalar değildir; ayrıca taksan içeren veya doz yoğun veya trastuzumablı tedavilerin yararı anlaşılmadan önce yapılmış çalışmalardır. Bu nedenle metaanaliz sonuçları sürekli ilerleme kaydeden (1995 sonrası) adjuvan tedavi çalışma sonuçlarını yansıtmamaktadır. Fakat meme kanseri hastalarının uygulanan adjuvan tedavi şekillerinden aldığı faydayı kaba bir şekilde yansıtmayı ve yeni prospektif çalışmaların planlanması için hipotezler geliştirilmesi açısından önemlidir. Tablo 3’de EBCTCG metaanalizindeki adjuvan kemoterapi ile ilgili sonuçlar özetlenmiştir.

Tablo 3: EBCTCG metaanalizinde adjuvan kemoterapinin katkısına ilişkin veriler

Adjuvan kemoterapinin nüks ve mortalitede yaptığı oransal azalma		
	Relaps riskinde azalma (%)±SE	Ölüm riskinde azalma (%)±SE
<50 yaş	37±3	30±4
>50 yaş	19±2	12±2
Adjuvan kemoterapinin 15 yılda nüks ve mortalitede yaptığı mutlak azalma		
	Nüks (%)	Ölüm (%)
<50 yaş (%35 NP)	12.3	15
>50 yaş (%70 NP)	4.1	3
Adjuvan kemoterapi uzunluğu ve şekline göre nüks ve mortalitede oransal azalma		
	Relaps riskinde oransal azalma (%)±SE	Mortalitede oransal azalma (%)±SE
6 aydan az vs daha uzun kemoterapi	6±5	8±6
En az 6 ay vs daha uzun kemoterapi	3±6	-4±6
CMF vs antrasiklinli kemoterapi	11±3	16±3
Adjuvan CMF vs antrasiklinli tedavilerle nüks ve mortalite (10 yılda)		
	CMF	Antrasiklin
Nüks (%)	%45	%41,6
Mortalite (%)	%35,1	% 30,8

SE:standart hata

2012 yılında EBCTCG 123 çalışmada yer alan 100 000 hastada adjuvan kemoterapinin uzun dönemli sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu analiz, günümüzdeki prognostik değerlendirmelerin pek çoğunun yapılmamış olduğu, 2000’li yıllar öncesi başlamış olan çalışmalarda farklı kemoterapi rejimlerinin adjuvan tedavideki etkinliğini araştırarak çalışmaları irdelemiş ve kemoterapinin genel olarak, verilen rejimlere ve zamana göre etkinliğini ortaya koymuştur. Sonuçlar kısaca şu şekilde özetlenebilir⁽³⁾.

1. Taksanlı bir şemayı antrasiklinli bir şemanın yanına ekleyip kontrol kolu olarak aynı antrasiklinli şema ile kıyaslayan çalışmalarda mortalitede azalmıştır (RR:0.86 2p=0.0005); kontrol kolundaki antrasiklinli rejim ile araştırma kolundaki antrasiklin-taksanlı rejim iyi dengelenerek yapılan çalışmalarda ise mortalitede azalma belirgin değildir (RR:0.94 2p: 0.33).

2. Standart 4AC ve CMF rejimlerinin mortalitede yaptığı rölatif azalma benzerdir (RR:0.98 2p=0.67), ancak kümülatif antrasiklin dozu daha yüksek ise örneğin 6CAF veya CEF gibi rejimlerin meme kanseri mortalitesinde yaptığı rölatif azalma CMF’ye göre daha fazladır (RR:0.78 2p=0.01).

3. KT almayı almama ile kıyaslayan analizlerde mortalitede azalma CEF/ CAF gibi rejimlerle (RR:0.64 2p<0.0001) CMF’ye göre (RR:0.76 2p<0.0001) ve 4AC’ye göre (RR:0.78 2p=0.01) daha fazla bulunmuştur. İlerleyen takiple kemoterapinin etkisine bakıldığında, antrasiklin ve taksanlı rejimlerin nüks oranında yaptığı azalmanın 10 yıla kadar devam ettiği ancak 4AC veya CMF rejimlerinin nüks üzerindeki olumlu etkilerinin 2 yıldan sonra azaldığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak CMF veya 4AC gibi rejimlerle meme kanseri mortalite oranında yaklaşık %25 azalma kaydedildiği, bu tedavilerden daha etkili olan rejimlerle ise (6CEF/CAF veya antrasiklin+taksan) ek bir %20-25 mortalite azalması olduğu gözlenmiştir. Bir başka deyişle etkili bir kemoterapi rejimi almak hiç kemoterapi almamaya göre mortalite oranında %36 azalma yapmaktadır. Bu analizde nüks veya mortalitede adjuvan kemoterapi ile elde edilen rölatif fayda yaş, nodal statü, tümör çapı, grad, hormon reseptör statüsünden bağımsız bulunmuştur. Mortalitede elde edilen bu faydanın mutlak risk ile ilitili olduğu, mutlak risk fazla ise alınan mutlak faydanın da fazla olduğu rapor edilmiştir.

b. Moleküler sınıflandırma olmadan önceki dönemde uygulanan adjuvan kemoterapi

Uzun yıllar kemoterapi çalışmaları çoğunlukla hastalar nod negatif ve nod pozitif diye iki gruba ayrılarak yapılmıştır. Günümüzde meme kanseri hastaları kemoterapi için değerlendirilirken hala önemli prognostik değeri olan nodal tutulum 2000’li yıllardan sonra önem sırasını ÖR, PR, Her-2 ve Ki 67 ile belirlenen tümör subtiplemesine bırakmıştır. Bu durumu göz önüne almayan geçen yüzyıl adjuvan kemoterapi çalışmaları uzun yıllar adjuvan kemoterapi seçimimizde rol oynamışlardır. Aşağıda bu çalışmaların genel hatları özetlenmiştir.

Nod negatif hastalıkta hangi grup hastalara adjuvan kemoterapi verileceği bugün için bile bir araştırma ko-

nusudur. Genetik imzaya göre adjuvan tedavi alması gereken hasta grubunun, klasik klinik/patolojik faktörlere göre adjuvan kemoterapi alması gereken gruba göre daha az olduğu, bir başka deyişle nod negatif tümörlü hastaların klasik prognostik faktörler çerçevesinde riskleri belirlenip ona göre adjuvan tedavi almalarına karar verildiğinde genelde gereğinden fazla kemoterapi aldığı gözlenmiştir⁽¹⁴⁾. Ancak bu veri henüz prospektif olarak doğrulanmamış olup Avrupa ve Amerika'da devam etmekte olan iki önemli prospektif çalışma bu soruyu gen ekspresyon profiline farklı metodlarla bakarak araştırmaktadır. Yapılan prospektif bir çalışmada uPA ve PAI-1'in adjuvan kemoterapi verilmesine gerek olmayan düşük riskli nod negatif meme kanseri hastalarını yüksek risklilerden ayırabildiği ve prognostik önemi olduğunu göstermiştir⁽³⁶⁾.

Bugünün şartlarına göre yetersiz (suboptimal) kabul edilecek kemoterapileri içeren çalışmalar bir kenara bırakıldığında nod negatif hastaları içeren, adjuvan kemoterapiyi tedavisiz kontrol grubu ile kıyaslayan çalışmalar hem hastalıksız sağkalım (HSK) hem de genel sağkalımda (GSK) kemoterapinin faydasını göstermiştir. Bu çalışmaların çoğunda adjuvan kemoterapi olarak CMF kullanılmıştır. Nod negatif meme kanseri hastalarında antrasiklinli tedaviyi CMF ile kıyaslayan iki büyük çalışma NSABP B-23 çalışması (n=2008) ve INT 0102 (n=2690) çalışmalarıdır^(37, 38). NSABP çalışmasında nod negatif östrojen reseptör negatif grupta 4 kür AC tedavisi ile 6 kür CMF tedavilerinin etkinlikleri arasında bir fark saptanmamıştır. Intergrup çalışmasında da 6 kür CEF ve CMF arasında yüksek riskli nod negatif hastalar arasında HSK ve GSK farkı saptanmamıştır. Daha az hasta sayısı içeren (n=328) bir İspanyol çalışmasında ise 6 FAC nod negatif hasta grubunda 6 CMF'ye göre HSK ve GSK açısından daha etkili bulunmuştur⁽³⁹⁾. Daha çok Avrupa'da kullanılan CMF ve antrasiklinli tedaviyi ardışık olarak kullanan rejimlerde ardışık kullanımın sadece CMF'ye karşı HSK ve GSK'da daha üstün olduğu bir İngiliz çalışmasında gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. NSABP B-36 çalışması halen devam etmekte olup nod negatif hastalıkta 6 FEC ile 4AC'yi kıyaslamaktadır. Erken evre hastalıkta taksanlarla yapılan klinik çalışmalardan çok azında nod negatif hastalar yer almaktadır. Nod negatif grubun da yer aldığı iki adjuvan taksan çalışmasından birinde antrasiklinli tedavi kolu ile paklitaksel içeren tedavi kolu arasında sağkalım farkı saptanmamış⁽⁴¹⁾, diğer çalışmada ise 4 kür AC tedavisi antrasiklin içermeyen 4 kür dosetaksel ve siklofosfamid kombinasyonu ile karşılaştırılmış, iki kol arasında 7 yıllık medyan takipte genel sağkalım farkı ortaya çıkmıştır⁽⁴²⁾.

Nod pozitif hastalıkta kemoterapinin yeri nod negatif hastalığa göre daha belirgindir. Nod pozitif hastalıkta hem EBCTCG metaanalizi hem de pek çok klinik çalışma antrasiklinli bazı tedavileri CMF ile kıyaslamıştır. Antrasiklinli tedavilerden kazanılan mutlak fayda (CMF'ye kıyasla) 10 yılda nüksler için %3, mortalite için %4'tür. İntravenöz CMF rejimine göre daha üstün olduğu düşünülen Bonadonna CMF'si ile antrasiklinleri karşılaştıran çalışmalar arasında nod pozitif hastalıkta NSABP B-15 çalışması 4 kür AC'nin 6 kür CMF'ye eş etkinlikte olduğunu ve 4 kür AC'ye bağlı toksisitenin daha az olduğunu göstermiştir⁽⁴³⁾. Diğer yandan Kanada çalışmasında nod pozitif hastalarda daha doz yoğun bir CEF şeması CMF'ye göre hem HSK hem de GSK açısından daha etkili bulunmuştur⁽⁴⁴⁾. Bu nedenle nod pozitif hastalıkta 6 kür AC ve daha doz yoğun antrasiklinli rejimler tercih edilmektedir. Antrasiklinlerin doz intensitesi ile ilgili yapılan çalışmalar belli bir dozun altında antrasiklin içeren rejimlerin daha az etkili olduğunu göstermiştir. Örneğin FEC rejimi için 6 FE(50)C, 6 FE(100)C'e göre daha az etkili bulunmuştur⁽⁴⁵⁾. CALGB 8541 çalışmasında ise 60mg/m² altındaki adriyamisin dozlarının daha az etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾. Diğer yandan 75 ve 90mg/m² adriyamisin dozlarının da (AC kombinasyonunda) 60mg/m² dozdan daha üstün olmadığı bir başka CALGB çalışmasında gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾. Siklofosfamidin ise 600mg/m² üç haftada bir dozun üstündeki dozlarda daha etkili olduğu gösterilememiştir (NSABP B-22 ve NSABP B-25 çalışmaları)^(48, 49). Fransız FE(100)C'i ve Kanada FE(120)C'i gibi 6 kür AC daha doz yoğun antrasiklinli şemaların toksisiteyi arttırdığı da unutulmamalıdır. Bu rejimlerle febril nötropeni riski CMF'ye göre daha fazla olduğu gibi, akut lösemi gelişme riski de %1,8 civarındadır⁽⁵⁰⁾. Lösemi riski standart AC ile %1,3 ve CMF ile %0,4'tür⁽⁵⁰⁾.

2000'li yıllardan sonra meme kanserinde tedaviye giren ilaç grubu taksanların adjuvan tedavideki rolü nod pozitif hastalıkta 50 binden fazla hastanın katıldığı adjuvan taksan çalışmalarında gösterilmiştir (Tablo 4). Taksanlarla yapılan ilk grup çalışmalarda antrasiklinlerle taksanların ardışık veya birlikte kullanımları antrasiklinli rejimlerle kıyaslanmıştır. İkinci grup çalışmalarda ise taksan-antrasiklin içeren ardışık ve konkomitan rejimler birbiri ile kıyaslanmış, en iyi taksanın hangisi olduğu ve taksan dozlarına yönelik sorular araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında kontrol kolları (NSABP B-28 ve CALGB 9344) yetersiz (suboptimal) tedavi olarak kabul edilirken, bir kısmında ise yararın taksanın antrasiklinle beraber kullanımından mı yoksa taksanların ardışık kullanımında antrasiklinlerden önce uygulanmasından mı kaynaklandığı (BCIRG 01) aydınlatılamamış-

tır^(51, 47, 52). Hepsinden önemlisi bu çalışmalarda kemoterapinin etkinliği önceden hormon reseptör statüsüne ve yaşa göre değerlendirilmek üzere planlanmamıştır. Tüm bu eksik yönlerine rağmen adjuvan taksanların etkinliğini araştıran klinik çalışmaların 4,5 yıldan fazla medyan takibi olanlarını incelediğimizde 5 yıllık genel sağkalımda %3-7 kadar bir mutlak fayda sağladıkları görülmüştür⁽⁵³⁾. Henüz taksan içeren adjuvan kemoterapi rejimlerinin antrasiklinli tedavilere göre daha fazla lösemi, MDS (myelodisplastik sendrom) veya KKY (konjestif kalp yetersizliği) yaptığına dair veri bulunmamakla beraber bu rejimler daha kompleks, pahalı ve daha fazla febril nötropeni yapan rejimler olarak karşımıza çıkmaktadır. En iyi taksanlı adjuvan kemoterapi kombinasyonunun hangisi olduğu halen bilinmemekle beraber taksanlar adjuvan tedavide antrasiklinli tedavi sonrası ardışık veya eş zamanlı olarak veya antrasiklin yerine (DC) verilebilirler. Hangi grup hastanın taksanlı tedavilerden daha fazla yarar göreceği sorusunu aydınlatmaya yönelik bilgilerimiz çelişkili retrospektif verilere dayanmaktadır. Ancak son zamanlarda biriken veriler retrospektif olsa da adjuvan kemoterapinin ÖR negatif tümörlü hasta grubunda daha etkili olduğunu (9344 çalışması ve BCIRG çalışmasında), ÖR pozitif tümörlü hasta grubunda ise kemoterapiye bağlı amenorenin kemoterapinin etkinliğini etkilediğini (PACS 01 çalışmasında reseptör pozitif 50 yaş altı grupta kemoterapi daha etkili) görüyoruz^(47, 52, 54).

c) Günümüzde adjuvan kemoterapi uygulama ilkeleri

Günümüzde St Gallen risk kategorileri gözönüne alındığında nod negatif hasta grubunda sadece Luminal A grup için kemoterapi kararı zor olmakta, eğer yapılabiliyorsa sadece endokrin tedaviden faydalanacak hasta grubunu belirlemek için genomik testler istenmektedir. Her-2 pozitif ve hormon reseptör negatif tümörlü nod negatif hastalar kemoterapi almaktadırlar. Bu kemoterapiler de çoğu zaman antrasiklin ve taksan içeren 6 kürlük tedaviler olmaktadır. 2013 yılındaki en son St Gallen konsensusunda bir meme kanseri hastasında kemoterapi alma endikasyonu oluşturabilecek faktörler şu şekilde özetlenmiştir; grad 3, yüksek Ki 67 skoru, düşük hormon reseptör statüsü, Her-2 pozitifliği, üçlü negatif olma, 3 veya 3'ten fazla lenf nodu tutulumu olması ve yüksek genomik test skorları⁽⁵⁵⁾. Görüldüğü üzere bugün koşullarında nodal pozitiflik tek başına kemoterapi endikasyonu anlamına gelmemektedir. Ancak 4 lenf nodu ve üstünde tutulum olan hastaların hemen hepsine kemoterapi önerilmektedir. Panel Luminal A tümörlerinin kemoterapiye daha duyarsız olduğunu fakat bir takım

özel koşullarda bu hastalara adjuvan kemoterapi verilebileceğini belirtmiş ve kemoterapinin tipi üzerinde yorum yapılamamış, 4 kürlük antrasiklinli tedaviler, 4 kür TC veya 6 kür CMF verilebileceğine karar vermiştir.

Luminal B tümörlerin Her-2 pozitif olan grubunda antrasiklin ve taksan içeren bir kemoterapinin verilmesi, Luminal B ve Her-2 negatif grupta ise tercihen 6 kürlük antrasiklin ve taksan içeren bir kemoterapi verilmesi uygun görülmüştür. Bu gruplarda doz dens tedavi kullanımı onaylanmamıştır. Her-2 pozitif tümörlerde (hormon reseptörleri negatif) özel olarak bir kemoterapi şeması önerilmemekle beraber antrasiklin ve taksan içeren bir şema uygun görülmüştür. "Bazal like" tümörlü hastalarda ise antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi şemaları önerilmiş, platin grubu içeren şemalar önerilmemiştir; panelin bir bölümü reseptör negatif hasta grubunda olan olumlu katkısı nedeni ile doz dens tedavilerin verilmesini uygun bulmuştur. Kemoterapi şeması seçiminde "intrinsik subtiplemenin" ve BRCA mutasyon statüsünün bir etkisi olmadığı ama hastaya özgü faktörlerin etkili olabileceği vurgulanmıştır.

NNCN kılavuzu da meme kanserinde adjuvan tedavi algoritmasında önce tümörleri hormon reseptörleri sonra da Her-2 statüsüne göre alt gruplara ayırarak önerilerini yapmaktadır (www.nccn.org). NCCN kılavuzuna göre kemoterapi eşiği şu şekilde özetlenmektedir. Hormon reseptör pozitif bir tümörde eğer Her-2 de pozitif ise mikroskopik nodal tutulum varlığında (N1mik) T1a tümör kemoterapi alabilir, nodal tutulum yok ise (N0) T1b kemoterapi alabilir, T1c tümörler ise almalıdır. Hormon reseptör pozitif tümörlerde Her-2 negatif ise kemoterapi kararı RS'ye göre verilir. Hormon reseptör negatif tümörlerde Her-2 statüsü ne olursa olsun mikroskopik nodal tutulum varsa T1a'dan itibaren, nodal tutulum yoksa (N0) T1b'den itibaren kemoterapi verilir.

Doz Yoğun adjuvan kemoterapi

Daha etkili bir şekilde heterojen kanser hücrelerini öldürmeyi amaçlayan doz yoğun adjuvan kemoterapi uygulamanın meme kanseri tedavisinde faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Tedavi aralarındaki süre kısaltılarak tedaviye dirençli yeni tümör klonlarının tekrar gelişmesinin azaltılabileceği görüşü ile planlanan doz yoğun tedavi çalışmalarından en önemlisi CALGB 9741 çalışmasıdır. Bu çalışmada antrasiklinli tedavi ile paklitakselin ardışık veya birlikte kullanımının standart 3 hafta ara ile verilmesi 2 hafta ara ile verilmesiyle etkinlik ve toksisite açısından kıyaslanmıştır (56). İki haftada bir uygulanan rejimlere büyüme faktörü desteği rutin olarak uygulanmıştır. Üç yıllık takipte doz yoğun koldaki tedavinin standart koldaki tedaviye göre

Tablo 4: 1. Seri adjuvan taksanlı çalışmalar ve etkinlik/toksosite sonuçları

Çalışma/takip/n	Kollar	Hastalar	Etkinlik	Kardiyak Toksisite	AML/MDS	Yorum
CALGB 9344* 69 ay takip 3121	4AC A4C -> 4P A:60/75/90 C: 600 P: 75	NP	HSK HR:0,83 P:0,0023 5 yıllık hsk: 65 vs 70 GSK HR:0,82 P:0,0011 5 yıllık GSK: 77 vs 80 HSK vs GSK yararı P'den mi? Uzun td'den mi?	23 vs 27 (P) %1 vs %2 %16 vs 11 (90 vs 60, 75 A)	6AML, 2MDS, 1ALL vs 4AML, 4MDS (P)	Planlanmamış analizde ER negatif tımlerde paklitakselin RFS faydası daha fazla A 60/75/90 arası fark yok
NSABP B28 65 ay takip 3060	4AC 4AC -> 4P A:600 C:60, P:225	NP	HSK arttı HR: 0,83 OS benzer HR: 0,93 5 yıllık HSK: 76 vs 72 p=0,06 5 yıllık GSK: 85 vs 85 p=0,46 GSK yararı P'den mi? Uzun tedaviden mi?	%1 vs %0,9 (P)	6 (P) vs 2 AML/MDS	LN ve HR statüsüne bağlı iki kolarası HSK ve GSK fark yok ET KT ile birlikte verilmiş. Daha yaşlı ve düşük riskli hasta grubu var
MDACC 60 takip 524	4FAC 4P -> 4FAC	NP, NN	NSK fark yok p=099 GSK için yetersiz veri	1 (FAC) vs 0	0	105 hst KBA FAC %57 vs 44
BCIRG 001 124 ay takip 1491	6FAC 6DAC	NP 1491	HSK HR: 0,80 62 vs 55 p=0,0043 GSK HR: 0,74 76 vs 69 p=0,0020	%3 (TAC) vs %2 KKY	4 AML (DAC) vs 1 AML	KBA %47 DAC %30 FAC HSK'daki artış HR ve Her-2 statüsünden bağımsız. Taksanlı kol 1-3 LN pozitif grupta ve 50y üstü grupta daha etkili Febril nötropeni DAC>FAC
PACS 01 60 ay takip 1999	6FEC 100 3FEC 100 -> 3D	NP 1999	HSK HR: 0,82 78 vs 73 p=0,012 GSK HR: 0,73 91 vs 87 p=0,017	%0,4 (D) vs 1,3	3 AML (FEC) vs 1 AML	Planlı analizde: taksanların faydası 1-3 nod pozitif ve 50 yaş üstünde belirgin
USO 9735 66 ay takip 1016	4AC 4DC	NN, NP	HSK HR: 0,067 86 vs 80 p=0,015 GSK HR: 0,76 90 vs 87 p=0,131	1 KKY/4MI 1 MI (TC)	0	Antrasiklin kullanamayacak hastalar için iyi bir alternatif
N 9741* 69 aylık takip 2005	AC -> P3 vs 2 hft bir a -> C -> P3 vs 2 hft bir	NP	HSK HR 2 hft vs 3 hft: 0,80 p=0,018 GSK HR 2 hft vs 3 hft 0,85 p=0,12 Ardışık vs konkomitan kol arasında fark yok	%3-%1	7 vs 7 (DD) AML/MDS 3y insidans %0,18	Retrospektif analizde ÖR negatif grupta daha etkili

A: Adriyamisin; E:Epirubisin; P:Paklitaksel; D:Dosetaksel; C:siklofosamid; F:5-FU; ET: Endokrin tedavi; KT:kemoterapi; LN: Lenf nodu; KBA: Kemoterapiye bağlı amenore; KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği; NN:Nod negatif; NP:Nod pozitif; AML:Akut myelositik lösemi; ALL: Akut lenfositik lösemi; MDS: Myelodisplastik sendrom

Tablo 5: Adjuvan trastuzumab çalışmaları ve sonuçları

Çalışma	Kollar	Hasta Sayısı	Med Takip	Primer Amaç	Etkinlik
NSABP B31 /N9831	B31 4AC(600/60) -> 4P(175) 1. grup 4AC(600/60) -> 4P(175) -> T 1 yıl hft 2. grup N9831 4AC(600/60) -> P(80 hft) 12 hft (A) 4AC(600/60) -> P(80 hft) 12 hft -> T 1 yıl hft (B) 4AC(600/60) -> P(80 hft)+T 12 hft -> T 40 hft (C)	B31:2043/1736 N9831:2766) 1615 Analyze B Kolu dahil edilmemiştir	100,8 ay	Kombine: HSK B31:HSK N9831:GSK	HSK HR:0,60 (birlikte analizde) p:<0,0001 GSK HR:0,63 p<0,0001 B31 de cross-over: %21
HERA	Adjuvan kemo/radyoterapisini tamamlamış hastalar: A Gözlem B T 3 haftada bir 1 yıl C T 3 haftada bir 2 yıl	5102/3401	96 ay	HSK	HSK HR: 0,76 P<0,0001 GSK HR:0,0005 Cross-over %51
BCIRG 006	4AC(600/60) -> 4D(100) (AC ,> T) 4AC(600/60) -> 4D(100)+ T 1 yıl (AC -> TH) 4DCb(75/AUC=6)+T 1 yıl (TCH) T kemoterapi ile verilirken haftalık, kemoterapi tamamlandıktan sonra 3 hft bir toplam 1 yıl	3222/3222	65 ay	HSK	HSK HR: 0,77/0,64 p: 0,022/<0,001 GSK HR:0,78/0,63 p:0,102/<0,001 Cross-ver: 1,6
FinHer	3D(100)+T hftlik 9 hft -> 6FEC (600/60/600) 3V(25) 1,8,15. günler+T hftlik 9 hft -> 6FEC %41 hasta 100, %59 hasta D'i 80 mg/m ² den alabilmişler	232/232	62 ay	Nüksüz ORFS)	HSK HR:0,65 p:AD GSK HR:0,55 p: AD

A: Adriyamisin; E: Epirubisin; P: Paklitaksel; D: Dosetaksel; C: siklofosamid; F: 5-FU ; T: trastuzumab; V: Vinorelbin; Cb: Carboplatin; AD: anlamlı değil

hem HSK hem de GSK olarak üstün olduğu gözlenmiş ve bu üstünlük 6,5 yıllık takipte de devam etmiştir. Uzun takipte bu faydanın ÖR negatif grupta olduğu gözlenmiş ve akut lösemi/MDS insidansının %0,4 olduğu rapor edilmiştir. Antrasiklin ve paklitakselin ardışık veya birlikte verilmesi arasında bir fark saptanmamıştır.

Adjuvan kemoterapi zamanlaması

Adjuvan kemoterapi genellikle operasyondan 4-6 hafta sonra başlar. Daha erken başlanmasının faydası gösterilememiştir ancak 12 haftadan geç başlanmasının zararlı olduğu rapor edilmiştir^(57, 58). Adjuvan kemoterapi alması gereken hastaların büyük bölümünün adjuvan radyoterapiye de ihtiyacı olmaktadır. Genellikle kemoterapi ve radyoterapinin birlikte verilmesi toksisite nedeni ile (özellikle antrasiklinlerle beraber verildiklerinde) tercih edilmez. Operasyondaki cerrahi sınırlar güvenli sınırdaki olduğu sürece adjuvan radyoterapinin 6 ay kadar geciktirilmesinin (adjuvan kemoterapinin bitimine kadar) nüks ve mortalite açısından olumsuz bir etkisi olmayacağı düşünülmektedir. Aynı

zamanda endokrin tedavi alması gereken hastalarda endokrin tedavi adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tamamlandıktan sonra başlanmaktadır.

Yüksek doz kemoterapi ve transplantasyon

Yüksek doz kemoterapi ve transplantasyon çalışmaları genellikle yüksek riskli grup olarak bilinen nod pozitif hastalarda yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda yüksek doz tedavi ve transplantasyonun sağkalım faydası gösterilememiştir. Bununla beraber yüksek doz tedavi alan hastalarda tedaviye bağlı ölüm, ve sekonder hematolojik malignitelerin arttığı gözlenmiştir. Bu nedenlerle yüksek doz kemoterapi ve transplantasyon meme kanseri tedavisinde standart bir tedavi yaklaşımı değildir ve araştırma bazında uygulanmaktadır.

Yakın zaman önce yüksek doz kemoterapi ve transplantasyonu standart tedavi ile kıyaslayan 15 randomize çalışmanın metaanalizi yapılmıştır⁽⁵⁹⁾. Bu analizde yüksek doz tedavi+ transplantasyonun standart doz kemoterapiye kıyasla nüksüz sağkalımda orta derecede bir faydasının olduğu fakat sağkalım avantajı sağlamadığı

Tablo 6: Adjuvan trastuzumab çalışmaları arasında farklılıklar/kardiyak toksisite

	NSABP B31/N 9831	HERA	BCIRG 006 (ACT/ACTH/TCH)	FinHer
Hasta Sayısı (K/T)*	1679/1672	1703/1698	1073/1074/1075=3222	115/116
T veriliş şekli	Haftalık	3 haftada bir	Haftalık/3 haftada bir	Haftalık
T süre	1 yıl	1 yıl vs 2 yıl	1 yıl	9 hafta
T uygulama zamanı	KT sonrası veya beraber	KT sonrası	KT sonrası veya beraber	KT ile beraber
Medyan takip Her-2 testi	2 yıl IHK, FISH onaylanmış lab'da	2 yıl IHK±FISH (merkez lab)	2 yıl FISH (merkez lab)	3 yıl IHK lokal CISH (merkez lab)
Medyan yaş	50	49	49	51
<50 yaş	52/50	51	52/52/54	-
Populasyon	NP, NN (>2cm ve ÖR veya PR pozitif, >1cm ÖR/PR:neg/neg)	NP, NN (>1cm)	NP, NN (grad>1 ve HR negatif)	NP, NN (>2cm ve PR -)
Nod negatif	0/11	32	29	51
≤2cm	37/38	49	41/38/40	40
Grad 3 tümörler	68/70	60	-	63
ÖR pozitif/ negatif	52/48-51/49	46/54	54 (ÖR ve/veya PR +)	50/50
Adj taksanlı tedavi	%100	%26	%100	%50
Endokrin tedavi	56/48 (T, AI)	46 (T, AI, OA)	54	ÖR veya PR+ hastalara (T)
Katılan ülke sayısı	1	39	40	1

*analize alınan hasta sayısı, K: kontrol kolu, T: trastuzumablı kol; A: Adriyamisin;

E: Epirubisin; P: Paklitaksel; D: Dosetaksel; C: siklofosfamid; F: 5-FU; T: Tamoksifen; OA: Over ablasyonu; AI: Aromataz inhibitörü; KT: kemoterapi; LN: Lenf nodu; NN: Nod negatif; NP: Nod pozitif; IHK: İmmünohistokimya; ÖR: Östrojen reseptörü; PR: Progesteron reseptörü; Cb: carboplatin; KKY: Konjestif kalp yetmezliği

gözlenmiştir. Bu analizde yüksek doz kemoterapi ve transplantasyondan fayda görecektir herhangi bir özel alt grup ortaya çıkmamıştır. Fakat bu çalışmaların hepsinin nispeten eski çalışmalar olduğunun, günümüzde kullanılan taksanlı kemoterapi kombinasyonları ile yapıldığının da unutulmaması gerekir.

Her-2 pozitif hastalarda adjuvan tedavi: adjuvan trastuzumab

Bu konuda yapılan 4 büyük çalışma (NSABP B31, N-9831, HERA ve BCIRG 006) ve 1 küçük tek merkezli çalışmanın sonuçları trastuzumabın adjuvan uygulanmasının nükslerde %50'ye varan azalma sağladığını göstermiştir⁽⁶⁰⁻⁶²⁾ (tablo 5). 3 yıllık takipleri olan bu çalışmaların iki tanesinde sağkalım farkı da ortaya çıkmıştır (HERA ve NSABP/N9831). Bu güne kadar onkolojide bir tek tamoksifen bu kadar kısa sürede sağkalım farkı yaratan ilaç olmuştur⁽⁶³⁾. Kemoterapi ve aromataz inhibitörlerinin adjuvan tedavideki yararlarını bilmekle beraber hiçbirinde sağkalım avantajı bu kadar kısa sürede oluşmamıştır. Bu dört büyük çalışmanın

hasta alım kriterleri, kemoterapi seçimleri, trastuzumabı uygulama biçimleri birbirinden farklı olmasına rağmen dört çalışma da istikrarlı bir biçimde adjuvan trastuzumab yararını göstermişlerdir (Tablo 6).

Trastuzumabın kemoterapiye ardışık mı yoksa kemoterapi ile birlikte kullanımının mı daha etkili olduğu sorusu NSABP B-31/N9831 çalışma verilerinin planlanmamış bir analizinde rapor edilmiştir. Bu çalışmada ardışık kolda etkinlik daha az olmakla beraber istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır⁽⁶⁰⁾. Trastuzumab kullanımı ile ilgili bir başka sorun kullanım süresidir. Finlandiya'da yapılan kemoterapi ile birlikte 9 hafta trastuzumab kullanımını araştıran nispeten küçük ölçekli bir faz III çalışmada 9 hafta kullanımın hastalıksız sağkalımı olumlu yönde etkilediğinin görülmesi 4 ana çalışmadaki 1 yıl süreden daha kısa süreli trastuzumab uygulanmasının araştırılmasına zemin hazırlamıştır⁽⁶⁴⁾. Fakat uzun takipte (62 ay) FinHer çalışmasının 35 aylık takibindeki başarı kaybolmuştur⁽⁶⁵⁾. FinHer çalışmasındaki tümörlerde tümör infiltre eden lenfositleri (TLI) in-

celeyen bir retrospektif çalışmada TLI fazla olan tümörlerde trastuzumabdan fayda daha fazla bulunmuştur⁽⁶⁶⁾. Ayrıca FinHer çalışmasının hasta sayısı az ve sonuçların güvenilirlik sınırları oldukça geniştir. Bu arada 6 ay ile 1 yıl Herceptin kullanımını kıyasayan bir Fransız çalışmasında 43 aylık medyan takipte (HARE) non-inferiorite gösterilememiş, hatta 6 aylık tedavi ile nüks riski %28 artmıştır⁽⁶⁷⁾. Diğer yandan HERA çalışmasında 1 yıl ile 2 yıl adjuvan trastuzumab kullanımının karşılaştırılmasına ait sonuçlar ise 2 yıl kullanımın daha etkili olmadığını ve kardiyak toksisiteyi arttırdığını göstermiştir⁽⁶⁸⁾. Halen devam etmekte olan çalışmalardan Persephone ve bir Yunan çalışması 6 ay vs 12 ay trastuzumab tedavisini, öte yandan short-Her ve SOLD çalışmaları ise trastuzumabın 9 hafta vs 12 ay kullanımını test etmektedir.

Trastuzumabın etkisinin nodal tutulumun sayısından, tümör büyüklüğünden bağımsız olduğu gözlenmiştir. Yapılan retrospektif serilerde tümör boyutu T1 olduğunda bile Her-2 pozitif tümörlerin hastalısız ve genel sağkalımlarının hormon pozitif tümörlere göre daha kötü olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁹⁾. Yakın zamanda rapor edilen bir metaanalizde HERA, N9831, NSABP B31, PACS04 ve FinHer çalışmalarında yer alan 2 cm altındaki tümörlerde trastuzumablı tedavinin etkinliğine bakılmıştır. Her-2 pozitif tümörler eğer hormon reseptörleri pozitif ise, 2 cm'nin altında iseler ve nod negatif veya N1 mik tutulumu varsa bu hastalarda 5 yıllık HSK %91 ve 5 yıllık GSK %97 bulunmuştur⁽⁷⁰⁾. Neoadjuvan trastuzumab içeren çalışmalarda dual blokajın neredeyse bazı hasta gruplarında kemoterapi kadar yanıt oluşturmaya acaba bazı Her-2 pozitif hastalarda daha kısa ve az yan etkili kemoterapi rejimlerinin uygulanıp uygulanamayacağı veya bazı hastalarda hiç kemoterapi eklemeyen trastuzumabın verilmesinin uygun olup olmadığı fikirlerini üretmiştir. Yapılan bir faz II çalışmada 3 cm ve altında, Her-2 pozitif, nod negatif veya N1 mik tutulumu olan hastalara 12 hafta paklitaksel ile birlikte trastuzumab verilmiş ve sonrasında trastuzumab 1 yıla tamamlanmıştır⁽⁷¹⁾. Bu çalışmada 36 aylık takipte 3 yıllık hastalısız ve genel sağkalım %99 bulunmuştur. Bu çalışma, Her-2 pozitif Evre I hastalarda klasik antrasiklin ve taksanli bir rejim yerine bu tür bir kombinasyonun verilebileceğini göstermesi açısından önemli bir çalışmadır.

Trastuzumabın adjuvan tedavide hormon tedavisi ile ya da tek başına kullanımının etkili olup olmayacağı bir

başka araştırma konusudur. Trastuzumabın yanına başka hedefe yönelik ajan eklenerek yapılmış çalışmalar arasında BETH çalışması gösterilebilir. Bu çalışmada 38 aylık takipte, trastuzumab ve kemoterapinin yanına bevasuzimab eklenmesi HSK üzerinde ek bir fayda göstermemiştir⁽⁷²⁾.

Hangi hastalar trastuzumabdan daha fazla fayda görür sorusunu cevaplamak için yapılan çalışmalara baktığımızda teorik olarak tüm grupların bu tedaviden faydalandığı gözlenmiştir. Ancak örneğin HERA çalışmasının trastuzumabsız koluna bakıldığında en fazla nüks gelişen grubun 4'ten fazla nodal tutulumu olan ve hormon reseptörleri negatif olan grup olduğu gözlenmektedir. Bu grup potansiyel olarak en erken dönemde ve kemoterapi ile eş zamanlı trastuzumab tedavisine ihtiyaç duyan grup olabilir. Trastuzumablı tedavilerden fayda görebilecek hastaları biyolojik belirteçlere göre ayırma ile ilgili yapılan çalışmalarda Her-2 ile birlikte c-myc koamplifikasyonunun olmasının trastuzumabdan alınan faydayı arttırdığı (NSABP B-31), Her-2 amplifikasyonu olan hastalarda eğer topo II alfa gen amplifikasyonu yoksa bu hastaların antrasiklinsiz bir tedavi kombinasyonu ile tedavi edilebilir (BCIRG 006) antrasiklin-trastuzumab toksisitesinden kaçınılabileceği hipotezleri ortaya çıkmıştır^(62, 73).

Şu ana kadar olan takiplerde trastuzumabın genel olarak iyi tolere edildiği ve uzun dönemde ilaç kullanımı sonrasında artmayan, maksimum %3-4 düzeyinde bir kardiyak toksisite geliştiği ve bunun da verdiği yarara göre değerlendirildiğinde fazla olmadığı bildirilmiştir (tablo 7).

Adjuvan lapatinib

Her-1 ve Her-2 reseptörlerini bloke eden bir tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib uluslararası bir faz III çalışmada (TEACH çalışması), trastuzumaba ulaşma imkanı olmayan Her-2 pozitif hasta grubu 12 ay plasebo veya 12 ay 1500mg oral lapatinib arasında randomize edildi. Yaklaşık 47 aylık medyan takip sonrası 2 grup arasında hastalısız sağkalım farkı oluşmadı ancak Merkezi değerlendirmede hastaların %79 unda Her-2 pozitifliği saptandı ve sadece bu grupta içinde kıyaslama yapıldığında lapatinibin hastalısızsağkalımda anlamlı etki gösterdiği görüldü. Lapatinib bu endikasyonda onay almadı⁽⁷⁴⁾.

KAYNAKLAR

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):432-44.
4. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVAN! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2716-25.
5. Elkin EB, Hudis C, Begg CB et al. The effect of changes in tumor size on breast carcinoma survival in the U.S.: 1975-1999. *Cancer* 2005;104:1149-57.
6. Carlson W R, Brown E, Burnstein H et al. NCCN Task force Report: Adjuvant therapy for breast cancer-clarification and expansion of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J NCCN* 2006;4:s1-s28.
7. Margolese RG, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Neoplasms of the breast. *Cancer Medicine* 6th edition, Hamilton ontario, Canada. American Cancer society and B.C. Decker, 2003.1892
8. T Saphner, DC Tormey, R Gray et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*. 1996;14:2738.
9. Perou C. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74.
10. Hudis CA. Trastuzumab-Mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39-51
11. Valabreaga G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in Her-2 overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18,977-84
12. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In: Page DL, Anderson TJ, editors. *Diagnostic histopathology of the breast*. Churchill Livingstone. 1987: 300-311.
13. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:262-72.
14. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
15. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:2817-26.
16. Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. Breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes and a low risk 70-gene profile have an excellent survival. Program and abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 13-16, 2007; San Antonio, Texas. Abstract 50.
17. Desmedt C, Piette F, Loi S et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res* 2007;13,3207-14
18. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*. 2006;8:R25.
19. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3726-34.
20. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):736-50.
21. Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1879-87.
22. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1938-48.
23. Prat A, Cheang MC, Martín M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):203-9.

24. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4273-8.
25. Pinder SE, Ellis IO, Galea M et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24:41-7.
26. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negatif invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2006;42, 357-62
27. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-pozitif breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.
28. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negatif axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:112-20.
29. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol*. 1989;7:1239-51.
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Clarke M, Coates AS, et al. Adjuvant chemotherapy in estrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008;371:29-40.
31. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6622-8.
32. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:584-90.
33. Fisher B, Jeong J-H, Bryant J, et al. Treatment of lymph-node-negatif, estrogen-receptor-pozitif breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *Lancet* 2004;364:858-68.
34. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-pozitif breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1658-67.
35. Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent CAFT versus sequential CAF-T chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-pozitif, estrogen and/or progesterone receptor-pozitif breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc SABCS* 2004;88:1 (Abstract 37).
36. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, et al; German N0 Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negatif breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:913-20.
37. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negatif, estrogen receptor-negatif breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol*. 2001;19:931-42.
38. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negatif breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8313-21.
39. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*;14:833-42.
40. Poole CJ, Earl HM, Hiller L, et al; NEAT Investigators and the SCTBG. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1851-62.
41. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2002;8:1073-9.

42. Jones SJ, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1177-83.
43. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in pozitif-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol.* 1990;8:1483-96.
44. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-pozitif breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol.* 2005;23:5166-70.
45. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-pozitif breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:298-305.
46. Budman DR, Berry DA, Cirincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1205-11.
47. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-pozitif primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:976-83.
48. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol.* 1997;15:1858-69.
49. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, et al. Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol.* 1999;17:3374-88.
50. Crump M, Tu D, Shepherd L, Levine M, Bramwell V, Pritchard K. Risk of acute leukemia following epirubicin-based adjuvant chemotherapy: a report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3066-71.
51. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-pozitif breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23:3686-96.
52. Mackey JRI, Martin M, Pienkowski T, et al.; TRIO/BCIRG 001 investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):72-80.
53. Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of Taxanes as Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer. Pooled Analysis of 15,500 Patients. *Cancer* 2006;106,2337-44
54. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-pozitif breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:5664-71.
55. Goldhirsch AI, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; 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 Sep;24(9):2206-23.
56. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-pozitif primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21:1431-9.
57. Shannon C, S. Ashley S, Smith IE et al. Does Timing of Adjuvant Chemotherapy for Early Breast Cancer Influence Survival? *J Clin oncol* 2003; 21,3792-3797.
58. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation

- of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4888-94.
59. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support versus standard-dose chemotherapy: meta-analysis of individual patient data from 15 randomized adjuvant breast cancer trials. Program and abstracts of the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 13-16, 2007; San Antonio, Texas. Abstract 55. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353:1673-1684.
 60. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3366-73
 61. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:29-36.
 62. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1273-83.
 63. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, et al. Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer. *Lancet.* 1983;2:450.
 64. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al.; Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):809-2
 65. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5685-92.
 66. Loi S, Michiels S, Salgado R et al. Tumor infiltrating lymphocytes is prognostic and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014 Mar 7
 67. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al.; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):741-8.
 68. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013 Sep 21;382(9897):1021-8.
 69. Banerjee S, Smith IE. Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol.* 2010 Dec;11(12):1193-9.
 70. O'Sullivan CC, Holmes E, Spielmann M, et al. The prognosis of small HER2+ breast cancers: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. Program and abstracts of the 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2013; San Antonio, Texas.
 71. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). Program and abstracts of the 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2013; San Antonio, Texas.
 72. Slamon DJ, Swain SM, Buyse M, et al. Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab ± bevacizumab in patients with HER2-positive, node-positive or high risk node-negative breast cancer. Program and abstracts of the 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2013; San Antonio, Texas.
 73. Kim C, Bryant J, Horne Z, et al. Trastuzumab sensitivity of breast cancer with co-amplification of HER2 and cMYC suggests pro-apoptotic function of dysregulated cMYC in vivo. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005—General Session. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(suppl 1). (abst 46).
 74. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):88-96.

MEME KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİ

Dr. Şermin Güven Meşe, Dr. Fuat Demirelli

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Meme kanseri davranışı ve tedaviye yanıtı farklı bir çok biyolojik alt tipten oluşan heterojen

bir hastalıktır. Hormon reseptörü pozitif (yani östrojen [ER] ve / veya progesteron [PR] reseptörü pozitif) meme kanserleri en yaygın tipidir ve tüm vakaların yaklaşık %75-80'inin oluşturmaktadır.

Oforektomiye bağlı östrojen baskılanmanın meme kanserli premenapozal hastalardaki anti-tümör etkisi ilk kez bir asır kadar önce Beatson tarafından tanımlanmıştır⁽¹⁾. Daha sonra, 1950'li yıllarda, sürranelektomi ve hipofizektomi ile östrojenin baskılanmasının anti-tümör etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu dönemde postmenapozal kadınlarda östrojen kaynağının adrenal bezler olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde biliyoruz ki adrenal bezler periferik dokuda aromataz enzimi ile östrojene dönüşen androjenlerin kaynağıdır^(2, 3, 4).

Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinin ilerlemesinde östrojenin önemli bir role sahip olduğunun anlaşılmasıyla, östrojen baskılama tedavisi hormona duyarlı meme kanseri tedavisinde temel tedavi prensibi haline gelmiştir.

Meme kanserinin endokrin tedavisinde östrojen salınımını azaltmak ya da durdurmak için farklı stratejiler kullanılır.

ADJUVANT ENDOKRİN TEDAVİ

Hormone reseptör pozitif meme kanserinde endokrin tedavinin sağkalımı artırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle bu grup hastaların adjuvant endokrin tedavi almaları yaygın kabul görmektedir.

Tamoxifen: Östrojen reseptörüne östrojen ile yarışmalı antagonizm göstererek meme kanseri hücresinin büyümesini inhibe eden selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Karaciğerde sitokrom p450 en-

zimi ile metabolize olarak aktif metabolitlerine dönüşür. Premenapozal ve postmenapozal hastalarda kullanılabilir. Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda adjuvant tamoxifenin 5 yıl süre ile kullanımı, 2011 yılında yayınlanan meta analizle desteklenmiştir. Ortalama takip süresi 13 yıl olan bu analizin sonucuna göre onbeşinci yılda meme kanseri rekkürensinde %13 ve mortalitede %9 oranında mutlak azalma gösterilmiştir⁽⁵⁾. Beş yılın üzerinde kullanımının katkısı gösterilememiştir.

Tamoxifen kullanımına bağlı en önemli yan etki venöz tromboemboli riskinde artıştır. Bu risk artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da riski 2-3 kat kadar artırmaktadır. Diğer bir önemli yan etki de insidansı oldukça düşük olmasına rağmen endometrium üzerindeki östrojen benzeri etkisinden dolayı endometrial karsinom riskini artırmasıdır. Tamoxifene bağlı gelişen malignite 50 yaşın üzerinde görülmektedir ve kullanım süresi ile ilişkilidir. İlacın kesilmesi ile birlikte risk azalmaktadır. Tamoxifen kullanımı endometrium kanseri riskini 2-4 kat kadar artırmaktadır. Risk faktörü olmayan hastalarda rutin jinekolojik muayene önerilmemekte, tüm hastalarda endometrial hiperplazi semptomlarının takibi ve postmenapozal hastalarda da yıllık jinekolojik muayene önerilir. Sıcak basması, vajinal kuruluk, seksüel disfonksiyon ve menstrual düzensizlik, endometrial hiperplazi tamoxifene bağlı görülebilen diğer yan etkilerdir. Atipik endometrial hiperplazi saptanması durumunda ilacın kesilmesi gerekmektedir^(6, 7).

Tamoxifeni tolere edemeyen veya toksisiteyi kabul etmeyen premenapozal hastalarda over baskılama veya ablasyonu bir seçenektir⁽⁸⁾.

Meme kanserinde tamoxifen rezistansında birden fazla neden söz konusudur⁽⁹⁾. Bunlar:

- östrojen reseptörü alfa ve beta izomerlerinin farklı oramlarda ekspresyonu
- ko-aktivatör ve ko-repressör bağlanması ile etkileşimi
- ER mRNA varyantlarının alternatif birleşimi
- ER ekspresyon modülatörleri (artmış epidermal growth factor ekspresyonu ;EGFR1, ve HER-2 de denilen EGFR2)
- ilacı metabolize eden doğuştan farklı CYP2D6 genotipleri
- BRCA1 gen mutasyonu (ER alfa isomer ekspresyonunu düzenler)

Aromataz inhibitörleri: Androjenlerin östrojene olan periferik dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini inhibe veya inaktive ederek plazma östrojen seviyelerini azaltır. Hormon reseptör pozitif meme kanserli hastalarda tamoxifen ile karşılaştırıldığında mortalite ve nüks riski oranlarını azaltmaktadır. Bu nedenle postmenapozal hastalarda adjuvant tedavide tercih edilmelidir. Aromataz inhibitörü kullanımı amenoreik olsa bile over reaktivitesini ve östrojen salınımını indüklediği için premenapozal hastalarda kontrendikedir . Nüks riski yüksek olan premenapozal hastalarda over süpresyonu ile birlikte AI kullanımı düşünülebilir⁽¹⁰⁾.

Tablo1: Aromataz inhibitörleri

	Steroidal (tip 1)	Non-steroidal (tip2)
1. jenerasyon (non-selektif)	-----	Aminoglutethimid
2. jenerasyon (selektif)	Formestane	Fadrozole
3. jenerasyon (süperselektif)	Exemestane	Anastrozole Letrozole

Meme kanserinde beş yıl monoterapi AI kullanımı ile beş yıl tamoxifen kullanımı karşılaştırıldığında; randomizasyon sonrası ortalama altı yıllık takip sonucunda nüks riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak meme kanseri ilişkili mortalitedeki azalma istatistiksel olarak anlamsızdır⁽¹⁰⁾.

İki veya üç yıl tamoxifen kullanımı sonrası aromataz inhibitörüne geçilmesi , beş yıl tamoxifen kullanımına göre nüks ve meme kanseri ilişkili mortaliteyi anlamlı oranda azaltmaktadır⁽¹¹⁾. Ardışık tedavide beş yıl tamoxifen, iki yıl tamoxifen veya letrozol sonrası üç yıl diğer ajanın kullanımı, beş yıl letrozol kullanımı ile yapılan faz ııı randomize çalışmada; dönüştürülmüş tedavi ile beş yıl AI kullanımı ile karşılaştırıldığında hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları benzerdir. Tek başına letrozol ile karşılaştırıldığında tamoxifen sonrası letrozol kullanan grupta erken nüks daha sık görülmüş.

Bu çalışma neticesinde AI'lerini tolere edemeyen hastalarda tamoxine geçiş tercih edilebilir⁽¹²⁾.

Ardışık tedavide beş yıl tamoxifen kullanımı sonrası beş yıl AI inhibitörü veya placebo kullanımının ortalama 64 aylık takipleri sonrası AI kullanımının hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı uzattığı gösterilmiştir⁽¹³⁾

AI ile ilişkili yan etkiler tamoxifen ile karşılaştırıldığında osteoporoz, kırık, kardiovasküler risk ve hiperkolesterolemi riski yüksek; venöz tromboemboli ve endometrial kanser riski düşüktür. AI'ne bağlı yan etkiler içerisinde ilaç kesilmesine neden olan en önemli semptom muskuloskeletal yakınmalardır. Muskuloskeletal yakınmlar artıralji, eklem şişliği ve/veya kemik ağrısı ile karakterizedir. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte östrojen seviyelerinin azalmasının rol oynayabileceği düşünülmektedir. AI kemoterapiye bağlı amenoreik hastalarda over reaktivasyonuna neden olarak östrojen seviyesini artırabilir. Periferik östrojen üretimini inhibe ettiği için vajinal semptom ve seksüel disfonksiyon riskini artırmaktadır⁽¹⁴⁾.

METASTATİK HASTALIKTA ENDOKRİN TEDAVİSİ

Visseral metastazı olmayan veya sınırlı visseral metastazı olan, sadece kemik metastazı olan ve yavaş progresyon gösteren hastalarda endokrin tedavisi en uygun birinci basamak tedavi seçeneği olabilir. Hızlı progresse olan, hayatı tehdit edici visseral metastazı veya hastalık ilişkili organ hasarı bulunan hastalarda kemoterapi tercih edilmelidir. Bu grup hastalarda da tedaviye iyi yanıt veren hastalarda endokrin tedavi başlanabilir.

Tedavi seçiminde HER2 durumu, öncesinde almış olduğu tedaviler ve menapoz durumu önemlidir. Hormon reseptör pozitif hastaların yaklaşık % 20'sinde HER2 pozitiliği bulunmaktadır.

HER2 NEGATİF

Birinci basamak tedavi (premenapozal kadın): endokrin tedavi almamış,adjuvant tedavinin bitiminden 12 ay sonrasında progresse veya yeni tanı metastatic hastada over ablasyonu, SERM veya kombinasyon tedavisi bir seçenek olabilir.

Farmakolojik over süpresyonu ve cerrahi veya over ışınlama ile over ablasyonu etkindir. Çalışmalarda %75'e kadar yanıt oranları bildirilmektedir. Az sayıda hasta ile yapılan çalışmada GnRH analogları ve over ablasyonu arasında sağkalım farkı gösterilememiştir. Ciddi bir toksisite görülmemekle birlikte GnRH analogları ile sıcak basması daha sık görülmektedir⁽¹⁵⁾.

Selektif östrojen reseptör modülatörlerinden tamoxifen yaygın olarak kullanılmaktadır. Metastatik hastalıkta etkinliği ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte %45'e kadar yanıt oranları bulunmaktadır. Over ablasyonu ile karşılaştırıldığında hastalık progresyon riski benzerdir. Tamoxifen ve GnRH analogu ile tek başına GnRH analogu kullanımı karşılaştırıldığında progresyonsuz geçen süre (PFS) ve genel sağkalım anlamlı ölçüde artırmaktadır. Kombinasyon tedavisinin tek başına tamoxifene olan üstünlüğü bilinmemektedir^(16, 17).

Aromataz inhibitörleri premenapozal hastalarda over reaktivasyonu nedeni ile kontrendikedir. Over süpresyonu ile birlikte kullanımı ile ilgili sonuçlar ümit vaat etmektedir. Yapılan faz II çalışmalarda progresyona kadra geçen sürenin postmenapozal hastalara benzer olduğu görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda premenapozal hastalarda over süpresyonu ile birlikte AI kullanımı bir seçenek olabilir. Kombinasyon tedavisinin tek başına over süpresyonu ile karşılaştırması yapılmamıştır⁽¹⁸⁾.

Birinci basamak tedavi (postmenapozal kadın): endokrin tedavi almamış, adjuvant tedaviden 12 ay sonra nüks eden veya yeni tanı metastatik postmenapozal kadında AI, SERM ve Fulvestrant birinci basamak endokrin tedavi seçenekleridir.

Aromataz inhibitörlerinin metastatik veya lokal ileri meme kanserinde birinci basamak tedavideki etkinliği 2006'da yayınlanan meta analizde gösterilmiştir. Buna göre AI ile tamoxifen veya diğer endokrin tedaviler karşılaştırıldığında AI sağ kalımı anlamlı olarak artırmaktadır. Aromataz inhibitörleri arasında klinik etkinlik açısından fark gösterilememiştir^(19, 20).

SERM'ler metastatik meme kanserinde kullanılan etkili ajanlardandır. 1998'de yayınlanan metaanalizde tamoxifenin diğer endokrin tedavilerle karşılaştırıldığında sağkalım katkısı benzer bulunmuştur. Ancak karşılaştırma kolunda over baskılama, diğer anti-östrojenler, progestinler ve androjenler gibi çeşitli stratejiler vardı. Bu ajanlar miyalji, artralji gibi yan etkiler nedeni ile AI tolere edemeyen, kırık riski artmış osteoporozu olan ve kardiyak hastalığı olup AI'ne bağlı kardiyak riski artması muhtemel kişilerde birinci basamak seçenek olabilir⁽²¹⁾.

Fulvestrant bir östrojen reseptör antagonistidir ve postmenapozal kadınlarda kullanılmaktadır. Fulvestrant ER dimerizasyonu ve DNA bağlanmasını engelleyerek ER döngüsünü artırır ve reseptörün çekirdek içine alınımını inhibe eder. Fulvestrant ayda bir intramusküler enjeksiyon yolu ile uygulanır. Birinci basamak kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada tamoxifen ile karşılaştırıldığında progresyona kadar geçen süre ve yanıt oran-

ları benzer bulunmuştur. Birinci basamakta anastrozol ile karşılaştırıldığı faz II çalışmada yanıt oranları benzer, progresyonsuz sağkalım süresi anastrozole göre anlamlı olarak daha uzun saptanmış ancak bu çalışmada sağ kalım sonuçları verilmemiştir. İki tane faz III çalışmanın sağ kalım analizlerinde fark saptanmamıştır. Fulvestrantın birinci basamakta kullanımı ile ilgili yeterince veri olmaması nedeni ile birinci basamakta kullanımı standart değildir^(22, 23, 24). Fulvestrant ve anastrozole kombinasyon çalışmalarında, tek başına anastrozole ile karşılaştırıldığında progresyona kadar geçen süre ve sağ kalım sonuçları benzer saptanmıştır. Ancak bu çalışmalarda fulvestrant dozu 250 mg ayda bir uygulanmıştır. Kombinasyon tedavisinin birinci basamakta günümüz için standart değildir^(25, 26).

İkinci basamak tedavi: birinci basamak endokrin tedavi altında progresse asemptomatik ve hastalığı yavaş progresse olan hastalarda önerilmektedir. Hızlı progresse olan ve semptomatik hastada öncelikle kemoterapi uygulanmalıdır.

Premenapozal kadınlarda ikinci basamak tedavide over baskılama ve süpresyon dışında bir seçenek yoktur.

Postmenapozal hastalarda çapraz direnç görülmeyen AI, tamoxifen, fulvestrant veya mTOR inhibitörü ile combine endokrin tedavi olabilir. İkinci basamakta kullanılacak ajan birinci basamakta kullanılan ajana dikkat ederek seçilmelidir.

Aromataz inhibitörleri (AI); daha önce anti-östrojen tedavisi almış hastalarda letrozol veya anastrozole kullanılabilir. İkinci basamakta iki ilanın da etkinliği benzerdir. 2003'de yayınlanan faz III çalışmada letrozol ile anastrozol karşılaştırılmış ve bu çalışmada progresyona kadra geçen süre ve genel sağkalım süreleri benzer olmakla birlikte yanıt oranlarının letrozol lehine daha iyi olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁾. İkinci basamak tedavide non-steroidal AI sonrası exemestan (steroidal AI) kullanımı ile ilgili yayınlanmış dokuz çalışma 2011 yılında sistematik olarak yeniden değerlendirildiğinde klinik yarar oranı %12-55 ve progresyona kadar geçen süre 3,7-5,2 ay arasında değişmektedir⁽²⁸⁾.

İkinci basamakta fulvestrant ve AI karşılaştırıldığında yanıt oranları ve genel sağ kalım sonuçları benzer olmakla birlikte bu çalışmalarda fulvestrant dozu düşüktür^(23, 24). Yine bu basamakta AI sonrası progresse olan hastalarda non-steroidal AI'ne fulvestrant eklenmesi, steroidal AI'ne geçilmesi veya monoterapi fulvestrant karşılaştırıldığında progresyona kadar geçen süreler arasında fark görülmemiştir⁽²⁹⁾.

Tamoxifenin ikinci basamakta kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Bu nedenle Aİ sonrası tamoxifen kullanımı standart değildir.

İkinci basamak tedavide yeni yaklaşımlar endokrin tedavi ile moleküler hedef tedavi kombinasyonlarıdır.

Non-steroidal Aİ (anastrozole) altında progrese olan hastalarda yapılan randomize çalışmada exemestana everolimus eklenmesi, tek başına exemestan ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisinin progresyona kadar geçen süreyi ve yanıt oranlarını anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Aİ sonrası ikinci basamakta tamoxifen ve everolimus kullanımı tamoxifen ile karşılaştırıldığı faz II çalışmada yanıt oranları benzer olmakla birlikte progresyona kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir⁽³¹⁾. Everolimusun tamoxifen ile kombinasyonu standart olmamakla birlikte hasta bazında bir seçenek olarak akıld tutulmalıdır. Endokrin tedaviye moleküler hedef tedavilerin eklenmesi ciddi yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Bu nedenle birlikte bu ilaçların kullanımında fatal olabilen yan etkiler konusunda dikkatli olmak gerekir.

Üçüncü basamak tedavi: daha önce çok seri endokrin tedavi alan hastada kemoterapi kullanılması önerilmekle birlikte asemptomatik ve yavaş seyirli hastalıkta tedavi digger endokrin tedavilerle devam etmek bir seçenek olabilir. Bu aşamada megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat gibi progesterone türevleri ; dietilstilbestrol (DES) gibi östrojen bileşikler; testosteron, fluoksimesteron ve danazol gibi androjenler kullanılabilir. Bu tedavilerin hiç biri standart tedavi olmamalıdır.

Yeni yaklaşımlar:

Palbociclib: Oral kullanılan selektif bir cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitörüdür. Birinci basamakta letrozol ile kombine kullanımının faz II çalışmanın ön sonucunda progresyona kadar geçen süreyi önemli ölçüde artırdığı ve yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Letrozol veya fulvestrant ile kombine faz III çalışmaları devam etmektedir. Umut vaat eden tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır.

Etinostat: Hücre siklusunda gen ekspresyonunu kontrol eden sınıf I histon deasetilaz inhibitörüdür. Bir veya daha fazla seri endokrin tedavi ve kemoterapi alan hastalarda çalışılmaktadır.

HER2 POZİTİF:

Hormon reseptör pozitif ve HER2 pozitif meme kanserinde asemptomatik veya hayatı tehdit edene metastazı olmayan hastalarda birinci basamakta endokrin tedavisi ile birlikte anti-her2 tedavi kombinasyonu kullanılabilir. Premenapozal kadında tamoxifen ile birlikte trastuzumab kullanımı endokrin tedavi için uygun hastada etkin bir seçenektir.

Postmenapozal kadında aromataz inhibitörleri ile birlikte anti-HER2 kullanımı oldukça etkin bir kombinasyondur. Endokrin tedavi ile birlikte kullanılabilen anti-HER2 ajanlar trastuzumab ve lapatinib'tir.

Birinci basamak tedavi: Trastuzumab ve anastrozol kombinasyonu postmenapozal lokal ileri veya metastatik hastada birinci basamak tedavide etkili bir rejimdir. Trastuzumab ve anastrozol tek başına anastrozol ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada, PFS'nin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır, çünkü anastrozol altında progrese olan hastaların çoğu trastuzumab koluna geçmiştir⁽³²⁾.

Lapatinib ve letrozolün kombinasyonun tek başına letrozol ile karşılaştırıldığı faz III çalışmada, kombinasyon tedavisi ile PFS daha uzun bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. yanıt oranları da kombinasyon tedavisinde daha yüksek bulunmuştur. Sağkalım sonuçları bildirilmemiştir.

Birinci basamak tedavi sonrası progrese olan hastalarda ikinci basamak endokrin tedavi asemptomatik, hayatı tehdit edici metastazı olmayan bir hasta grubunda tercih edilebilir. Ancak bu aşamada sıklıkla kemoterapi kombinasyon rejimleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104–107.
2. Dao TL, Huggins C. Bilateral adrenalectomy in the treatment of cancer of the breast. *Arch Surg* 1955; 71: 645–657.
3. Luft R, Olivecrona H, Sjögren B. Hypophysectomy in man. *Nord Med* 1952; 14: 351–354.
4. Fracchia AA, Randall HT, Farrow JH. The results of adrenalectomy in advanced breast cancer in 500 consecutive patients. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 125: 747–756.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771–84
6. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998 Nov 26;339(22):1609-18.
7. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med*. 2003 Nov;18(11):937-47.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
9. Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer Cell*. 2004 Mar;5(3):207-13.
10. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2431-42.
11. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, Buyse M, Baum M, Buzdar A, Colleoni M, Coombes C, Snowdon C, Gnant M, Jakesz R, Kaufmann M, Boccardo F, Godwin J, Davies C, Peto R. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):509-18
12. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Gobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes J, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):766-76.
13. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Long-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 1;30(7):718-21.
14. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Sep 7;103(17):1299-309.
15. Taylor CW, Green S, Dalton WS, Martino S, Rector D, Ingle JN, Robert NJ, Budd GT, Paradelo JC, Natale RB, Bearden JD, Mailliard JA, Osborne CK. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):994-9.
16. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol*. 1991 Jul;9(7):1283-97.
17. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 15;19(2):343-53.
18. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan SC, Arun B, Dice K, Chiv VY, Green M, Valero V. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3917-21.
19. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Sep 20;98(18):1285-91.
20. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb; 9(1): 39-44.
21. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, Tinazzi A, Liberati A. Cytotoxic and Hormonal Treatment for Metastatic Breast

- Cancer: A Systematic Review of Published Randomized Trials Involving 31,510 Women. *J Clin Oncol* 16:3439-3460.
22. Howell A, F.R. Robertson A, Abram P, R. Lichinitser M, Elledge R, Bajetta E, Watanabe T, Morris C, Webster A, Dimery I, Osborne CK. Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy: A Multinational, Double-Blind, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 22:1605-1613.
 23. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, Lindemann J, Ellis MJ. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4530-5.
 24. Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, Come SE, C. Kent Osborne CK, Robertson JFR. Fulvestrant versus Anastrozole for the Treatment of Advanced Breast Carcinoma A Prospectively Planned Combined Survival Analysis of Two Multicenter Trials. *Cancer* 2005; 104:236-9.
 25. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, Lindemann JP, Wiklund F, Henriksson R. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1919-25.
 26. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, Lew DL, Hayes DF, Gralow JR, Livingston RB, Hortobagyi GN. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):435-44.
 27. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, Johnson S, Caicedo JJ, Gervasio H, Manikhas G, Ben Ayed F, Burdette-Radoux S, Chaudri-Ross HA, Lang R. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(16):2318-27.
 28. Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A Qualitative Systematic Review of the Evidence Base for Non-cross-resistance between Steroidal and Non-steroidal Aromatase Inhibitors in Metastatic Breast Cancer. *Clin Oncol*. 2011 Apr; 23(3):209-15.
 29. Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, Im YH, Braybrooke JP, Brunt AM, Cheung KL, Jyothirmayi R, Robinson A, Wardley AM, Wheatley D, Howell A, Coombes G, Sergenson N, Sin HJ, Folkerd E, Dowsett M, Bliss JM, SoFEA investigators*. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone- receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 989-98
 30. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahnoud T, Noguchi S, Gnani M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9; 366(6):520-9.
 31. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S, Eyraud JC, Debled M, Spaëth D, Legouffe E, Allo-uache D, El Kouri C, Pujade-Lauraine E. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 1;30(22):2718-24.
 32. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, Tjulandin S, Jahn M, Lehle M, Feyereislova A, Révil C, Jones A. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TANDEM study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529-37.
 33. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20; 27(33): 5538-46.

MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

Dr. Yeşim Eralp

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

GİRİŞ

Kısaca “neoadjuvan kemoterapi” (NK) olarak isimlendirilen preoperatif sistemik tedavi meme kanserli hastaların bir çoğu için uygulanabilecek önemli bir tedavi stratejisidir. NK meme kanseri tedavisini multidisipliner bir anlayışla yürüten kliniklerde geliştirilmiş olup yaklaşık 40 yıllık bir geçmişe sahiptir. İlk zamanlarda sadece lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserleri için uygulanmış olmasına karşın, yapılan çalışmalarda adjuvan kemoterapi kadar etkili ve güvenli olduğunun gösterilmesinin ardından son yıllarda erken evre, operabl meme kanserlerinin tedavisinde de giderek artan bir sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. NK’nin cerrahi öncesinde bozulmamış damar yatağı nedeniyle tümör dokusunda daha yoğun ilaç geçişi sağlaması ve tümörü küçülterek meme koruyucu cerrahiye olanak sağlaması NK’nin en önemli yararlarından sayılabilir. Bunun yanı sıra tedavinin etkisinin monitörize edilerek yanıtız bir tedaviye gereksiz devam edilmesinin önlenmesi ve translasyonel çalışmalara uygun emin hazırlaması gibi çok önemli avantajları bulunmaktadır. Ayrıca, son yıllarda patolojik tam yanıt ile sağkalım ilişkisinin güçlü bir şekilde kanıtlanmış olması nedeniyle ilaç araştırmalarının buna göre düzenlenerek, ilaç onay sürecinin hızlanması da gündeme gelmiştir. Bu durumun giderek artan ilaç maliyetleri karşısında geri ödeme kurumlarının üzerindeki finansal yükü belirgin şekilde azaltmasını ve hastaların uygun ilaca erişiminin hızlanmasını sağlaması beklenmektedir.

Sonuç olarak, NK erken evre meme kanserinin tedavisinde önemli bir tedavi stratejisi ve prediktif moleküler belirteçlerin belirlenmesi için çok değerli bir araçtır. Ancak, NK kararı vermeden önce hastaların bu konuda deneyimli bir ekip tarafından değerlendirilmeleri ve tedavi boyunca yakın takipte tutulmaları çok önemlidir.

www.kanservakfi.com

NEOADJUVAN TEDAVİDE STANDARTLAR

NK ile ilgili büyük çalışmalar ancak adjuvant çalışmaların sonuçlarında sağkalım yararının kesinleşmesi ile geçtiğimiz yüzyılın sonlarına doğru hız kazanmıştır. Aslında, NK’nin potansiyel yararı ilk kez De Lena ve ark. tarafından 1978 yılında bildirilmiştir. Bu çalışmada neoadjuvan doksorubisin ve vinkristin kombinasyonunun radyoterapiye eklenmesiyle lokal ileri meme kanserinde anlamlı sağkalım avantajı gösterilmiştir. NK’nin rolünün araştırıldığı modern çalışmalar klinik T1-3 N0-1 ve operabl hastalarda 4-8 kür arası antrasiklin-bazlı rejimleri aynı rejimlerin adjuvant kullanımı ile karşılaştırmışlardır^(1,2,4). Günümüzde NK’nin standart tedavide yerini ortaya koyan bu büyük ölçekli, önemli çalışmaların hiçbirinde adjuvant tedaviye karşılaştırıldığında sağkalım açısından bir farklılık gösterilememiştir (Tablo 1).

Bu çalışmaların tümü patolojik tam yanıtın (pTY) merkezinde bulunduğu çok önemli bir ortak paydada birleşmektedirler. Patolojik tam yanıt özellikle yüksek proliferasyon hızı olan alt-tiplerde daha fazla oranda gerçekleşmekte; bu durum gerek meme koruma olasılığının artması, gerekse uzun dönem takip sonuçlarına göre anlamlı sağkalım yararı sağlaması açısından önemli bir avantaj oluşturmaktadır⁽⁵⁻⁸⁾. Bu verilerin toplanmaya başlamasıyla birlikte NK’nin ana hedefi değişik kombinasyonların farklı şekillerde uygulanması ile pTY’ın arttırmak üzerine yoğunlaşmıştır. Özellikle takсан grubu ilaçların eklenmesiyle tumor biyolojisine bağlı olarak pTY oranları %18-34’ler civarına yükseltilebilmiştir. Ancak, ne doz yoğun tedavi uygulamaları, ne de tedaviye 3. Jenerasyon ajanlar olarak gemesitabin, kapesitabin veya vinorelbin gibi ajanların eklenmesi bu yanıt oranlarını daha da arttırmak yönünde bir avantaj sağlayamamıştır⁽⁷⁻⁹⁾.

Adjuvan tedavideki anlamlı yarar gösteren çalışmaların ardından taksanlar hızlıca neoadjuvan tedavi kombinasyonlarında antrasiklinlerin yanına entegre edilmişlerdir. Neoadjuvan tedavide taksanların yerini katılayan en büyük ölçekli çalışma 2411 hastanın katıldığı NSABP B27 çalışmasıdır. Çalışmada hastalar sadece antrasiklin içeren 4 kür AC; 4 kür AC ardından araya cerrahinin eklenerek sonrasında adjuvan 4 kür dozetaksel; ve cerrahi öncesinde 4 kür AC ve 4 kür dozetaksel kollarına randomize edilmişlerdir⁽³⁾. Son kolda pTY oranının anlamlı derecede yüksek bulunması üzerine (14% vs 26%, $p>0.001$); cerrahi öncesinde antrasiklin ve taksanların ardışık uygulandığı 8 kür kemoterapi neoadjuvan tedavi yaklaşımlarında standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Yaklaşık 2 kat kadar artan pTY oranına rağmen B-27 çalışmasında taksanların tedaviye eklenmesinin genel sağkalım açısından bir farklılık oluşmadığı yönünde veri elde edilmiştir. Bu çelişkili sonuç yaklaşım %3-5 civarında gerçekleşmesi beklenen sağkalım yararını göstermek için gerekli örneklem sayısının bulunmadığına dayandırılmaktadır⁽⁵⁾. Taksanların meme kanserinin neoadjuvan tedavisinde kullanımı ile ilgili veriler Tablo 2 de özetlenmektedir. Bu çalışmalara genel olarak bakıldığında ardışık veya birlikte uygulanan antrasiklin ve taksan kombinasyonlarını içeren 6-8 kür arası kemoterapi şemalarının taksan içermeyen tedavilere göre daha yüksek pTY oranları sağladığı görülmektedir. Ayrıca, doz-yoğun rejimlerin standart 3 haftada bir uygulanan tedavi rejimlerine göre farklılık yaratmadığı da yine bu çalışmalarda dikkati çekmektedir. Bu konuyu araştıran en yeni çalışmalardan biri olan PREPARE çalışmasında da daha yüksek pTY oranına rağmen (%21 vs %34), hastalıksız sağkalım (3 yıl %75.8 vs %78.8) veya genel sağkalım (3 yıl %88.4 vs %91.8) açılarından doz-yoğun tedavi kolu lehine anlamlı bir avantaj gösterilememiştir⁽²⁰⁾. Hormon reseptörü negatif grupta bir miktar pTY yararı gösterilmiş olsa da artmış yan etki profili ve sağkalım farkı olmaması nedeniyle neoadjuvan doz yoğun tedavilerin günümüzde klinik araştırmalar dışında rutin pratikte yeri yoktur.

BİYOLOJİK AJANLAR

1. HER-2 Hedefli Tedaviler

a. Trastuzumab

Her-2 pozitif meme kanserinde trastuzumabın yerinin ilk ortaya konduğu ileri evre çalışmalardan sonra bu ajan hızlıca neoadjuvan dönem araştırmalarına da entegre edilmiştir. Bunlardan ilki olan küçük bir faz II çalışmada %65.2 oranında pTY elde edilince⁽²²⁾, birkaç büyük ölçekli faz III çalışma başlatılmıştır. Bunlarda biri olan NOAH çalışmasında antrasiklin ve taksanlarla uy-

gulanan trastuzumab kolunda %38 pTY oranı ($p: 0.001$), %71 5 yıl EFS ($p: 0.013$) değerleri standart kola göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Uzun dönem takip sonrasında genel sağkalım açısından %34 oranında yarar sağladığı da gösterilmiştir⁽²³⁾. Aslında kapasite tabinin etkinliğini araştırmak için planlanan GEPAR-QUATTRO çalışmasının Her-2 pozitif alt grubunda da antrasiklin dirençli hastalarda tedaviye trastuzumab eklenmesiyle pTY oranının 5 kat kadar arttığı gösterilmiştir (%16.7 vs %3)⁽²⁴⁾.

b. Lapatinib

Bir EGFR reseptör tirozin kinaz inhibitörü olan Lapatinib, dual bloke edici etkisine karşın metastatik hastalıkta trastuzumab ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda daha az etkin bulunmuştur. Benzer şekilde GEPARQUINTO çalışmasında neoadjuvan uygulamada da kemoterapi ile tek başına kullanımı trastuzumaba göre daha az pTY oranı ile sonuçlanmıştır (%30.3 vs %22.7)⁽²⁵⁾. Etki mekanizmasının avantajını yanıt oranına yansıtabilmek amacıyla daha yeni çalışmalarda lapatinibin trastuzumab ile kombinasyonu değerlendirilmiştir. Bunlardan biri olan Neo-Altto çalışmasında lapatinibin tek başına veya trastuzumab ile kombinasyonu trastuzumab ile karşılaştırılmıştır. İkili kombine kolda artmış diare ve karaciğer toksisitesi nedeniyle doz azaltımı yapılmasına karşın, hedeflendiği gibi pTY oranı tek başına trastuzumab kolunda %29.5, kombine kolda %51.3 olarak gerçekleşmiştir ($p:0.0001$)⁽²⁶⁾. Ancak, sonuçları yeni bildirilen CALGB çalışmasında aynı kombinasyonla herhangi bir pTY avantajı sağlanamadığından⁽²⁷⁾ ve Neo-Altto'nun kombine kolunda sağkalım yararı gösterilemediğinden lapatinib-trastuzumab kombinasyonunun etkinliğinin kesin olarak belirlenmesi amacıyla adjuvan dönem çalışmalarının sonuçlarının beklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

c. Pertuzumab

Pertuzumab, Her-2 ve Her-3 arasındaki ligand-bağlı sinyal iletilerini kesmeyi hedefleyen ve bu nedenle trastuzumab ile sinerjistik etkisi olan bir monoklonal antikordur. Metastatik hastalıktaki etkinliğinin gösterilmesinden hemen sonra neoadjuvan dönemde de araştırma konusu olan bu ajan ile ilk olumlu sonuçlar Neo-Sphere çalışması ile elde edilmiştir. Operabl hastalar dışında lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserli hastaların da dahil edildiği çalışmada hastalar taksan ile kombine edildikleri veya kemoterapisiz her iki monoklonal antikorlu içeren 4 tedavi koluna randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada da pertuzumab ve trastuzumabın dozetaksel ile kombinasyonu sonucunda %46.8 pTY

oranı elde edilmiş olup, bu oran diğer 3 koldan da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca, sadece 2 antikorun kullanıldığı kolda elde edilen %16.8 lik pTY oranı, hiç kemoterapi uygulanmadan tam yanıt verebilecek bir alt grubun varlığına işaret etmiş olup, yeni bir hipotetik soruyu açığa çıkarmıştır⁽²⁸⁾. Üçlü kolda daha çok hematolojik toksisite ve febril nötropeni olması ve karaciğer yetersizliğine bağlı bir ölüm görülmesi dikkat çekici bulunmuştur.

Biyolojik ajanların kombinasyonu ile elde edilen sonuçlar tüm bu yoğun tedavilerden gerçek oranda yarar sağlayan hasta gruplarının seçiminde yardımcı olacak prediktif faktörlerin belirlenmesinin öncelikli araştırma hedefi olduğuna işaret etmektedir.

2. Anti-angiogenic Agents

a. Bevacizumab

Metastatik hastalıkta anlamlı DFS avantajına rağmen genel sağkalım avantajı sağlamaması nedeniyle FDA tarafından onayı geri alınan bevacizumabın neoadjuvan dönem verileri buna paralellik göstermektedir. Bunlardan biri olan GEPARQUINTO çalışmasında 4 kür EC ve 4 kür dosetaksel ile birlikte bevacizumabın etkinliği araştırılmış; ancak pTY açısından %17.5 vs %15) bir avantaj gösterilememiştir⁽²⁹⁾. Hemen ardından gelen NSABP B40 çalışmasında dosetaksel ile birlikte kapesitabin ve gemesitabinin dosetaksel ile kombinasyonu dışında ikinci bir randomizasyon ile bevacizumabın etkinliği araştırılmıştır. 1206 hastanın katıldığı çalışmada bevacizumab ile pTY oranı %28.2 den %34.5 e yükselmiştir (p:0.02)⁽²¹⁾. Bu yararın 3. Jenerasyon ajanların bulunduğu kolda daha düşük olan dosetaksel doz yoğunluğunun kompensasyonu nedeniyle olabileceği ortaya atılmıştır. Geçtiğimiz yılın sonuna doğru sonuçları bildirilen güncel bir çalışmada triple negatif hastalıkta da bevacizumabın yarar sağlamadığı gösterilmiştir. Tüm bu veriler bevacizumabın meme kanserinde standart kullanımı öncesinde prediktif belirteçlere gereksinim olduğuna işaret etmektedir.

3. M-TOR inhibitörleri

a. Everolimus

Mammalian target of rapamycin (m-TOR) meme kanserinin patogeneğinde önemli yere sahip olan bir biyolojik hedeftir. Hormonal ve sitotoksik ajanlarla kombine edilen everolimus ile elde edilen olumlu sonuçlar mTOR inhibisyonunun neoadjuvan çalışmalarda da araştırılmasına öncülük etmişlerdir. GEPARQUINTO çalışmasında bevacizumab ile EC kombinasyonuna dirençli hastalarda paklitaksel ile kombine edilen everolimusun

etkinliği araştırılmıştır. Erken kapatılan bu çalışmada pTY oranları (%3.6 vs %5.6) farksız bulunmuştur. Ayrıca kombine kolda yan etkiler daha fazla olup; yararın daha fazla görüldüğü bir alt grup belirlenememiştir⁽³⁰⁾.

PATOLOJİK TAM YANIT

NK'nin etkinliğini araştıran güncel çalışmaların uzun dönem takip sonuçları pTY'ın sağkalım ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bu veriler Tablo 3'de özetlenmiştir. Bu nedenle hemen hemen tüm güncel çalışmaların ana sonlanım noktası pTY olarak belirlenmiştir. Ancak çalışmalar arasında pTY tanımı açısından farklılıklar bulunmaktadır. Bu konuya ışık tutmak için yapılan güncel bir metaanalizde Neoadjuvan Meme Kanseri çalışmalarının 12'sinin verileri dahil edilmiş olup, meme ve aksiller lenf nodlarında invazif kanser bulunmamasının gerek DFS, gerekse OS açılarından en uygun tanımlama olduğu sonucuna varılmıştır⁽⁴⁰⁾.

Son yıllarda araştırmacılar çok yoğun bir şekilde pTY'ı erken belirlemeye yardımcı olacak biyolojik parametrelerin belirlenmesi üzerine odaklanmışlardır. Bu sayede tedavi planlaması yapılan bir hastada en etkili olabilecek tedavi kombinasyonu belirlenebilecek; ayrıca etkisiz bir tedavinin gereksiz yan etkilerinden de kaçınılmış olacaktır. Bir başka deyişle "kişiselleştirilmiş" tedavi uygulamalarıyla pTY olasılığını arttıracak en uygun tedavi şeklini belirlemek, ve bu sayede sağkalımı arttırmak da mümkün olacaktır.

Hormon reseptör negatifliği, yüksek grad ve c-ErbB2 pozitifliği gibi patolojik birkaç değişkenin yüksek pTY olasılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Değişik ilaçlara yanıtı belirlemeye yönelik genomik belirteçler henüz erken araştırma aşamasında olup; halen pTY için çok özgün bir belirteç belirlenememiştir.

NK'nin ana avantajı genomik analizlerin klinik yarar ile ilişkilendirilebileceği bir çalışma ortamı oluşturmada yatmaktadır. Bu sayede yeni geliştirilmekte olan ilaçların belirli alt-gruplarda olan etkinliğinin kısa sürede ve daha az maliyetli çalışmalarda ortaya konması mümkün olmaktadır. Bir sonraki aşamada olumlu sonuçlar alınan bu ilaçların gerçek klinik yararını ortaya koyacak ileri aşama adjuvan çalışmalar planlanabilmektedir.

YANITA BAĞLI TEDAVİ YÖNLENDİRMESİ

NK sonrası kötü yanıtı veya yanıtı olmayan hastalığın sağkalım açısından olumsuz sonuçları birçok çalışmada gösterilmiştir. Tedavi sırasında yanıtı bağli olarak çapraz dirençli olmayan farklı rejimlerin etkinliğini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri olan Aberdeen çalışmasında 4 kür antasiklin-bazlı kombinasyon

yonu yanıtı olmayan hastalıkta dosetakselin çok kısıtlı yarar sağladığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Buna karşın aynı çalışmada antrasiklin yanıtı olmayan hastalıkta dosetaksel hem pTY oranını anlamlı derecede arttırmakta, hem de genel sağkalım açısından önemli bir yarar sağlamaktadır. Geçtiğimiz yıl içinde uzun dönem takip sonuçları bildirilen GEPARTRIO çalışmasında antrasiklin dirençli hastalıkta vinorelbin ve kapesitabin kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır. Erken dönem takipte bu yaklaşımın standart tedaviye göre farklılık yaratmadığı yönünde sonuç elde edildiyse de, uzun dönemde özellikle Luminal A grubunda yanıtı bağlı değişen tedavinin sağkalım yararı sağladığı bildirilmiştir^(19, 41). Ayrıca bu çalışma Luminal A grubunda pTY'nin gelecek beklentiler açısından prognostik değerini sorgulayarak gündeme oturmıştır. Sonuç olarak neoadjuvan tedavide yanıtı bağlı tedavi yönlendirmesi standart bir yaklaşım olarak kabul edilmeden önce konuyla ilgili bazı soruların yanıt bulması gerekmektedir.

SONUÇ

Geçtiğimiz 10 yıllık süre meme kanseri patogenezinin aydınlatılması için önemli bir dönem olmuştur. Neoadjuvan tedavi çalışmaları bu yönde çok değerli verilerin elde edilmesine aracılık etmiştir. NK yeni geliştirilen ve adjuvan dönem tedavilere aday olacak ajanların etkinliğinin en doğru ve hızlı şekilde belirlenmesinin yanı sıra, herhangi bir tedavinin etkisini öngören prediktif faktörlerin belirlenmesi için çok değerli bir tedavi stratejisidir. Büyük ölçekli meta-analizlerden elde edilen veriler pTY'nin sağkalım açısından çok değerli bir prognostik belirteç olduğuna işaret etmektedir. Bu sonuçlar günümüzde ilaç geliştirme çalışmaları için harcanan zaman ve finansal boyutların tartışılmasına yol açmıştır. Gelecekte neoadjuvan çalışmalar ile sağlanan klinik ve genomik veriler doğrultusunda yönlendirilen adjuvan çalışmalar hastalarımızın daha doğru tedavilere daha kısa sürede ulaşabilmelerine olanak sağlayacaktır.

Tablo 1:

Çalışma	n	Evre	Tedavi	pTY	Lokal nüks	p	HS	P	GS	p
NSABP	1523	T1-3N0-1	4 AC-Cerrahi	13%*	13%		58%		72%	
			Cerrahi-4 AC	NA	10%	NS	55%	NS	72%	NS
EORTC (2)	689	T1c-T4bN0-1	4 FEC-Cerrahi	4%	10%		65%		82%	
			Cerrahi-4 FEC	NA	9%	NS	70%#	NS	84%#	NS
ECTO (4)	1355	T2-3N0-1	4 AT-4CMF-Cerrahi	23%	4,6%		72%		84%	
			Cerrahi-4 AT-4CMF	NA	4,1%	NS	76%		85%	
			Cerrahi-4A-4CMF	NA			69%§	NS	82%§	NS

Tablo 1: Neoadjuvan vs adjuvan tedaviyi karşılaştıran ilk çalışmalar(pTY: patolojik tam yanıt, HS: hastalıksız sağkalım; GS: genel sağkalım; NA: metinde verilmemiş; NS: $p>0.05$; AC: adriamisin-cyclophosphamide; FEC: fluorouracil-epirubicin- cyclophosphamide; AT: adriamisin-docetaxel; CMF: cyclophosphamide-methotrexat-fluorouracil). *: neoadjuvan grupta patolojik lenf nodu pozitif olan hastaların oranı anlamlı derecede daha düşük (59% vs 43%, $p<0.001$). °: 8 yıllık; #: 4 yıllık; §: 7 yıllık.

Tablo 2:

Çalışma	Tedavi Rejimi	kYO (%)	pCR (%)
Therasse 2003 (11)	ddECx6	27	14
	CEFx6	31	10
Romieu, 2002 (12)	APx4	20	17
	APx6	32	32*
Dieras, 2004 (13)	APx4	89	16
	ACx4	70	10
Steger, 2004 (14)	EDx3	-	7.7
	EDx6	-	18.6*
Han, 2009 (15)	EDx6	82	24*
	EDx4	72	11
Evans, 2005 (16)	ADx6	70	20
	ACx6	61	17
Von Minckwitz, 2005 (17)	ddADx4	75	11
	ACx4xDx4	85	22.3*
Bear, 2006 (3)	ACx4	85	13
	ACx4-Dx4	91	26*
Smith, 2002 (18)	CVAPx8	64	15
	CVAPx4-Dx4	85	31*
Von Minckwitz, 2008 (19)	TACx6	48.2	21.0
	TACx8	52.9	23.5

Tablo 2: Taksanların neoadjuvan tedavideki etkinliği (kYO: klinik yanıt oranı; pCR: patolojik yanıt oranı; dd: doz-yoğun; AC: adriamisin-cyclophosphamide; EC: epirubicin- cyclophosphamide ; CEF: fluorouracil-epirubicin- cyclophosphamide; ED: epirubicin-docetaxel; AP: adriamisin-paclitaxel; D: docetaxel; CVAP: cyclophosphamide-vincristine-adriamisin-prednisolone; TAC: docetaxel-adriamisin-cyclophosphamide).

*: $p<0.05$

Tablo 3:

Yazar/Grup	pTY Tanımı	Sonuç ile korrelasyon
Fisher/NSABP (8)	Meme: invazif tümör yok	GS; HS
Kuerer/MD Anderson CC (7)	Meme&lenf nodları; invazif tümör yok	GS; HS
Pierga/Institut Curie (37)	Meme&lenf nodları; invazif tümör yok	GS; HS
Van der Hage/EORTC (2)	Meme&lenf nodları; malign hücre yok	GS
Ogstan/Aberdeen (32)	Meme: invazif tümör yok	GS; HS
Von Minckwitz/GBCSG (33)	Meme&lenf nodları; invazif veya non-invazif tümör yok	GS; HS

Tablo 3: Patolojik tam yanıt tanımlamaları ve sonuç ile ilişkileri (pTY: Patolojik tam yanıt; GS: genel sağkalım, HS: hastalıksız sağkalım)

Tablo 4:

Yazar/Grup	Tedavi rejimi	pTY	pTY bölgesi	P	HS, OS (%)	P	GS (%)	P
Aberdeen (18)	CVAP	16	b		77		84	
	CVAP-D	34		0.034	90 (3 yıl HS)	0.03	97 (3 yıl GS)	0.05
AGO (34)	EP	10	bl		50		77	
	E-P	18		0.008	70 (5 yıl HS)	0.011	83 (5 yıl GS)	0.04
SICOG (35)	EP q3 wk	6	bl		55		69	
	EPCis q wk	16		0.02	73 (5 yıl UMS)	0.04	82 (5 yıl GS)	0.07
NOAH (23)	AP-P-CMF	19	bl		56		79	
	AP-P-CMF+Trastz	38		0.001	71 (3 yıl OS)	0.013	87 (3 yıl GS)	NS
NSABP B-27 (5)	AC-Cerrahi	13	bl		59		74	
	AC-Cerrahi-D	14.5			62		75	
	AC-D-Cerrahi	26		<0.001	62 (8 yıl HS)	NS	75 (8 yıl GS)	NS
ACCOG (16)	AC	16	bl		NA		NA	
	AD	12		NS		NS		NS
MDA (36)	CAF	8	bl		89		NA	
	P	17		NS	94 (2 yıl HS)	NS		NS
Baldnini (37)	CED	2.6	bl		48		52	
	dd CEF	4.1		NS	60 (5 yıl HS)	NS	54 (5 yıl GS)	NS
TOPIC (38)	AC	25	bl		63		74	
	ECisF	24		NS	62 (5 yıl NS)	NS	82 (5 yıl GS)	NS
TOPIC 2 (39)	AC	12	bl					
	VE	12		NS	HR: 1.18 (2 yıl HS)	NS	HR: 1.41 (2 yıl GS)	NS

Tablo 4: patolojik tam yanıt ve sağkalım ilişkisi (pCR: patolojik tam yanıt; dd: doz-yoğun; Cis: cisplatin; AC: adriamisin-cyclophosphamide; D: docetaxel; EC: epirubicin- cyclophosphamide ; CEF: fluorouracil-epirubicin- cyclophosphamide; ED: epirubicin-docetaxel; CED: fluorouracil-epirubicin- docetaxel; AP: adriamisin-paclitaxel; D: docetaxel; CVAP: cyclophosphamide-vincristine-adriamisin-prednisolone; VE: vinkristin-epirubicin; wk:hafta; b: meme; bl: meme ve aksiller lenf nodları; yr: yıl; OS: genel sağkalım, HS: hastalıksız sağkalım; OS: olaysız sağkalım; NS: nüksüz sağkalım, UMS: uzak metastazsız sağkalım). *:p<0.05

KAYNAKLAR

1. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 30:96–102.
2. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol.* 19:4224–4237.
3. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 24:2019–2027.
4. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. (2009) Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 27:2474–2481.
5. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. (2008) Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 26:778–785.
6. Untch M, Mobus V, Kuhn W, et al. (2009) Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 27:2938–2945.
7. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. (1999) Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 17:460–9.
8. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 16:2672–85.
9. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. (2004) Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 91(12):2012–7.
10. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. (1978) Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b–T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1:53–9.
11. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. EORTC. (2003) Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol.* 21(5):843–50.
12. G. Romieu, M. Tubiana-Hulin, P. Fumoleau et al. (2002) A multicenter randomized phase II study of 4 or 6 cycles of adriamycin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of breast cancer (BC). *Ann Oncol* 13 (Suppl 5): 33–9.
13. Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. (2004) Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 22(24):4958–65.
14. Steger GG, Kubista E, Hausmaninger H, et al. (2004) 6 vs. 3 cycles of epirubicin/docetaxel + G-CSF in operable breast cancer: results of ABCSG-14 [abstract] 22(July 15 Suppl 14S):A553.
15. Han S, Kim J, Lee J, et al. (2009) Comparison of 6 cycles versus 4 cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel chemotherapy in stages II and III breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 35(6):583–7.
16. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al. (2005) Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol.* 23(13):2988–95.
17. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A. et al (2005) Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 23: 2676–2685.
18. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. (2002) Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 20(6):1456–66.
19. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al; German Breast Group. (2008) Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclo-

- hosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst.* 100(8):542-51.
20. Untch M, von Minckwitz G, Konecny GE, et al on behalf of; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie PREPARE investigators. (2011) PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without darbepoetin alfa in primary breast cancer--outcome on prognosis. *Ann Oncol.* 22(9):1999-2006.
 21. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. (2012) Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 366(4):310-20.
 22. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. (2005) Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23:3676-3685.
 23. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. (2010) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 375(9712):377-84.
 24. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. (2010) Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28(12):2024-31.
 25. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al.; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast (AGO-B) Study Group (2012) Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 13(2):135-44.
 26. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al; Neo-ALTO Study Team. (2012) Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 379(9816):633-40.
 27. Carey LA, Berry DA, Ollila D, et al. (2013) Clinical and translational results of CALGB 40601. *Proc ASCO 49th Annual Meeting.* May 31-June 3, 2013; 15 S (Abstract 500).
 28. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. (2012) Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 13(1):25-32.
 29. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. German Breast Group; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie-Breast Study Groups (2012) Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 366(4):299-309.
 30. Huober J, Fasching PA, Hanusch C, et al. (2013) Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and everolimus in breast cancer patients with non-responsive tumours to epirubicin/cyclophosphamide (EC) ± bevacizumab - results of the randomised GeparQuinto study (GBG 44). *Eur J Cancer* 49(10):2284-93.
 31. Pierga JY, Mouret E, Diéras V, et al. (2000) Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer.* 83(11):1480-7.
 32. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. (2003) A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 12(5):320-7.
 33. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 30(15):1796-804.
 34. Untch M, Mořbus V, Kuhn W, et al. (2009) Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 27:2938-45.
 35. Frasci G, D'Aiuto G, Comella P, et al. (2010) Preoperative weekly cisplatin, epirubicin, and paclitaxel (PET) improves prognosis in locally advanced breast cancer patients: an update of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) randomised trial 9908. *Ann Oncol.* 21:707-16.
 36. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. (1999) Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant the-

- rapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 17:3412–17.
37. Baldini E, Gardin G, Giannesi PG, et al. (2003) Accelerated versus standard cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil: a randomized phase III trial in locally advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 14:227–32.
 38. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, et al. TOPIC Trial Group. (2004) A novel continuous infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neoadjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. *Ann Oncol.* 15:751–58.
 39. Chua S, Smith IE, A'Hern RP, et al. TOPIC Trial Group. (2005) Neoadjuvant vinorelbine/epirubicin (VE) versus standard adriamycin/cyclophosphamide (AC) in operable breast cancer: analysis of response and tolerability in a randomised phase III trial (TOPIC 2). *Ann Oncol.* 16:1435–41.
 40. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. (2012) Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer. *Proc SABCS 35th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 4-8 December 2012; Cancer Research (2012) 72(24): (Abstract S1-11).*
 41. von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa S, et al (2011) Neoadjuvant Chemotherapy Adapted by Interim Response Improves Overall Survival of Primary Breast Cancer Patients – Results of the GeparTrio Trial. *Proc SABCS 34th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 15 December 2011; Cancer Research 71; 24 (S 3): S3-2.*

ERKEN EVRE MEME KANSERİ VE RADYOTERAPİ UYGULAMALARI

Dr. Kimia Çepni, Dr. Şefika Arzu Ergen, Dr. Nuran Şenel Beşe

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserlerden birisidir. Son 20 yılda görülme sıklığı giderek artarken, mortalite oranları ise azalmaktadır⁽¹⁾. Meme kanseri tedavisinde radyoterapi (RT) lokal-bölgesel yineleme riskini azaltması ve sağ kalım avantajı ile önemli bir rol oynamaktadır. Bu derlemede meme koruyucu cerrahi (MKC) veya modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılmış erken evre meme kanserinde (Duktal Karsinoma İnsitu dahil) radyoterapinin yeri irdelenecektir.

Duktal Karsinoma İnsitu (DCIS)

Duktal karsinoma insitu olguları, mamografinin tarama programlarında yaygın olarak kullanımı ile son yıllarda ciddi şekilde artmıştır⁽²⁾. Yeni tanı konmuş hastalarda genellikle yaş, tümör boyutu, nükleer grade, komedonekroz derecesi ve cerrahi sınır (CS) genişliği gibi faktörlere bakılarak tedavi kararı verilir. Tedavi seçenekleri arasında MKC ve ardından RT, yalnızca MKC veya mastektomi bulunur⁽³⁾. Halen DCIS'lu hastalarda mastektomi ile MKC+RT'yi karşılaştıran prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır.

Mastektomi çoğunlukla multisentrik hastalık, mamografide diffüz malign mikrokalsifikasyon görüntüsü, büyük lezyon, MKC sonrası pozitif CS varlığı, daha önce memeye RT uygulanmış olması, gebelik gibi durumlarda veya hasta tercihinine bağlı olarak uygulanır. Mastektomi ile kür oranı %98'dir⁽³⁾. Bu konuda yayınlanmış 21 çalışma ve 1574 hastayı içeren meta-analizde mastektomi sonrası lokal nüks oranı %1.4 olarak bildirilmiştir⁽⁴⁾. Buna bağlı olarak mastektomi yapılmış olgularda lokal nüks riski düşük olduğu için RT önerilmez.

Günümüzde ise sınırlı cerrahi çoğu hastada tercih edilen metottur. Burada yeterli eksizyon sonrası hangi hasta grubuna post-operatif RT uygulanacağını belirle-

mek önemlidir. Bu konuda 1995 yılında, Silverstein ve ark. Van NUYS prognostik indeksi (VPNI) tanımlamışlardır. 333 hastayı retrospektif olarak incelemiş, klinik ve patolojik özelliklere bağlı olarak MKC sonrası lokal nüks risk oranlarını tespit etmeye çalışmışlardır. Risk faktörü olarak 1- tümör boyutu 2- CS genişliği 3- patolojik klasifikasyon göz önüne alınmıştır⁽⁵⁾. Daha sonra hasta yaşı da bu faktörlere ilave edilmiştir⁽⁶⁾ (Tablo 1).

Tablo 1- Duktal Karsinoma İn Situ'da Van Nuys Prognostik İndeksi⁽⁵⁾

Skor	1	2	3
Tümör boyutu	≤ 15 mm	16-40 mm	≥ 41 mm
Cerrahi sınır	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Patolojik klasifikasyon	Yüksek grade yok Komodon-ekroz (-)	Yüksek grade yok Komodon-ekroz (-)	Tüm yüksek grade'li lezyonlar ± nekroz
Yaş (yıl)	> 60	40-60	< 40

Bu faktörlerin skorlanması sonucunda elde edilen düşük riskli hasta grubunda (skor 4-6), RT'nin tedaviye eklenmesi ile 12 yıllık lokal yinelemesiz sağkalım sonuçlarında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Favourabl olan bu grubun MKC sonrası takip edilebileceği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Ancak dikkat edilmesi gereken nokta bunun bir retrospektif ve non-randomize çalışma olduğudur.

Bugün elimizde radyoterapinin tüm hasta alt gruplarında lokal nüks oranlarını azalttığını gösteren üç önemli prospektif randomize çalışma mevcuttur. EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 10853 çalışmasında 1010 kadın randomize edilmiştir. Sınırlı cerrahi sonrası izlem ve RT (50 Gy/25 fx) kolları karşılaştırılmıştır. Medyan takip 10.5 yıldır. RT eklenmesi ile lokal nüks oranları tek başına cerrahi

yapılan gruba kıyasla %26'dan %15'e inmektedir. Ancak genel sağ kalımda iki grup arasında fark gösterilememiştir⁽⁷⁾. NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-17 çalışmasında DCIS'lu 813 olguya MKC veya MKC+RT(50 Gy/25 fx) uygulanmıştır.12 yıllık takipte lokal nüks oranları RT yapılmayan grupta %31.7 iken RT grubunda%15.7 dir. Yine genel sağ kalım açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır⁽⁸⁾.

Diğer çalışma ise UKCCCR (United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research) tarafından yürütülmüştür. Çalışma 4 kollu olarak dizayn edilmiş ve MKC, MKC+RT, MKC + Tamoksifen (Tmx), MKC+RT+Tmx karşılaştırılmıştır. Medyan takip süresi 12.7 yıldır.RT uygulanmayan ve sadece cerrahi ile tedavi edilen hastalarda lokal nüks anlamlı oranda yüksek bulunmuştur⁽⁹⁾. Ayrıca EBCTCG meta-analizinde ve Cochrane datasından elde edilerek yayınlanan sistematik derlemede de MKC sonrası radyoterapi uygulamasının lokal rekürrensleri azalttığı fakat sağkalımı etkilemediği bildirilmektedir^(10, 11).

Sonuç olarak DCIS'da MKC yapılmış hastalarda adjuvan RT, sağkalım avantajı göstermese de lokal nüks oranlarını anlamlı şekilde azaltmaktadır.RT tüm memeye tanjansiyel alandan uygulanır. En sık kullanılan fraksiyonasyon 50 Gy/25 fx dur.Son yıllarda fraksiyon başına yüksek doz ile toplamda kısa süreli tedavi (Hipopfraksiyonasyon) erken evre meme kanserinde kullanılmaktadır. Ancak DCIS'da halen hipofraksiyonasyonun yeri belli değildir. Ek dozun DCIS'daki yararı ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur. 16 Gy boostdozu ise prospektif klinik çalışma ile araştırılmaktadır⁽¹²⁾.

Erken Evre İnvaziv Meme Kanseri

• Adjuvan Radyoterapi Zamanı

Bu konuda yapılmış randomize çalışma olmamasına rağmen, çok sayıdaki retrospektif verilerden yola çıkarak sistemik tedavinin varlığı veya yokluğuna göre tedavi sıralaması belirlenmiştir⁽¹³⁾. Kemoterapi (KT) endikasyonu olmayan olgularda genellikle cerrahiden sonraki 8 hafta içinde radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Süre 12 haftayı geçtiğinde ise sağkalım sonuçları etkilenmektedir. Sistemik tedavi uygulanan hastalarda ise standart olan, KT bitiminde RT'nin başlanmasıdır.Etkili bir KT rejiminin lokal kontrolde de önem taşıdığı bilinmektedir Ancak cerrahi sınır yakın ya da yineleme riski yüksek olan hastalarda RT'ye öncelik verilebilir⁽¹³⁾. Ayrıca Taksan kullanılan KT rejimlerinden sonra RT'ye bağlı pnömoni riski arttığından iki

tedavi modalitesi arasında en az üç haftalık ara vermekte yarar görülmektedir⁽¹⁴⁾.

• Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Radyoterapi

Yapılan pek çok randomize çalışmada MKC+RT ile elde edilen lokal kontrol ve sağkalım oranlarının MRM ile benzer bulunması sonucu, erken evre meme kanserinde sınırlı cerrahi uygulamaları uygun hasta grubunda mastektominin yerini almıştır⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. Oxford meta-analizinde MKC sonrası takip ile RT'yi karşılaştıran 17 randomize çalışmada 10.801 olgu değerlendirilmiş ve tüm alt grupların radyoterapiden değişik oranlarda fayda gördüğü bildirilmiştir. Radyoterapi ile 4 nüksün önlenmesi halinde 15 yılda 1 hastanın meme kanserinden ölümünün engellendiği gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Bu gün erken evre invaziv meme kanserinin tedavisinde MKC sonrası RT standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık radyoterapi yapılmayacak hasta grubu var mı diye araştırıldığında ise, CALGB 9343 çalışmasının uzun süreli sonuçlarında 70 yaş üstü, hormon reseptörü (+), cT1N0M0 hastalarda bile RT lokal kontrole etkili bulunmuştur. Ancak iyi prognostik özelliklere sahip bu hastalarda lokal kontrol RT ile daha iyi olmasına rağmen sağ kalım değişmemektedir⁽²¹⁾. Bu nedenle, yaşlı, komorbiditesi olan düşük risk grubundaki hastalarda genel durum ve yaşam beklentisine göre RT kararı verilebilir.

Tedavi dozu genellikle, 5 hafta/25 fraksiyonda 50 Gy'dir.Konvansiyonel fraksiyonasyon ile tüm meme ışılandıktan sonra tümör yatağına 10-16 Gy ek doz uygulanması önerilir.Üç randomize çalışma tümör yatağında dozun artırılması ile lokal kontrol oranının da arttığını göstermiştir (22-24). EORTC çalışmasının güncel sonuçlarında ek doz uygulanması ile tüm yaş gruplarında (> 60 yaş dahil) lokal kontrol avantajı bildirilmiştir⁽²⁵⁾.70 yaş üstü grupta ise tümör boyutu, CS uzaklığı, geniş insitu komponent varlığı ve grade, ek doz (boost) uygulama kararını vermekte yardımcı olabilir.

Toplam radyoterapi süresinin azaltılıp, fraksiyon başına düşen dozun artırıldığı hipofraksiyone radyoterapi şemaları ise son yıllarda randomize çalışmaların sonuçlarının açıklanması ile güncellik kazanmıştır. START A ve START B çalışmalarında (medyan 10 yıllık takip) hipofraksiyone RT ile (günlük fraksiyone doz standart fraksiyondan büyük > 2 Gy) kozmetik ve etkinlik sonuçları bakımından standart tedavilerle fark gösterilememiştir^(26, 27). Günümüzde hipofraksiyone RT standart tüm meme ışınlamasına alternatif olarak kabul edilmiştir. En büyük avantajı ise 5 haftalık tedavi süresini 3 haftaya indirmesidir. Memeye radyoterapi uygulanmasının kardiyak yan etkileri tedavi sonrası 15 yılda görüldüğünden dikkatli olmakta yarar vardır⁽²⁸⁾.

• Akselere Parsiyel Meme Işınlanması:

Son yıllarda yayınlanan çeşitli çalışmalarda MKC ve tüm meme ışınlanmasından sonra lokal yinelemelerin çoğunlukla primer tümör kavitesi ve çevresinde olduğu bildirilmektedir⁽²⁹⁻³¹⁾. NSABP-B06 çalışmasında da meme koruyucu cerrahi yapılan 1039 olguda lokal nükslerin %75'inin lumpektomi bölgesinde olduğu görülmüştür⁽³²⁾. Buradan yola çıkılarak parsiyel meme ışınlanması (PBI) gündeme gelmiştir. Parsiyel meme ışınlanmasında hedefteki volüm cerrahi kavite ve 1-2 cm çevresidir. Seçilmiş hastalarda eşit lokal kontrol sağlamaktadır. Memenin sınırlı bir bölümü ışınlanırken normal meme dokusu, akciğer ve kalp daha az doz alır. Ayrıca tedavi klasik 5-6 hafta yerine 4-5 günde tamamlanır. Ancak memede gizli kalmış diğer odakların tedavi olmaması gibi bir dezavantajı vardır. Bu nedenle PBI için hasta seçimi önemlidir. Bu konuda ASTRO (American Society of Therapeutic Radiation Oncology) ve GEC-ESTRO (Groupe European de Curietherapie- European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) tarafından yayımlanmış kılavuzlar bulunmaktadır^(33, 34) (Tablo:2). Genelde erken evre, iyi prognostik özelliklere sahip düşük riskli hasta grubuna önerilmektedir.

Tablo: 2 ASTRO ve GEC-ESTRO PBI hasta seçim kriterleri^(33, 34)

Prognostik faktörler	ASTRO "Uygun hasta grubu"	GEC-ESTRO "Düşük riskli grup"
Yaş	≥ 60	> 50
BRCA1/2 mutasyonu	(-)	
Histoloji	Inv. Duktal karsinom veya müsinöz tubuler ve kolloid karsinom	Inv. Duktal karsinom
Tümör çapı, T evresi	≤ 2 cm, T1	≤ 3 cm, pT1-2
Cerrahi sınır	Negatif (≥ 2mm)	Negatif (≥ 2mm)
Grade	Herhangi biri	
LVI (Lenfovasküler invazyon)	(-)	(-)
EIC (yaygın intraduktal komponent)	(-)	(-)
ER (Östrojen reseptör)	(+)	Herhangi
Multisentrite	unisentrik	
Multifokalite	unifokal	
DCIS	(-)	(-)
LCIS	(+)	(+)
Aksiller tutulum (SNBx veya AD)	pN0	pN0
Neoadjuvan tedavi	(-)	

Parsiyel meme ışınlanması intraoperatif RT, interstisiyel brakiterapi, Mamosite veya balon katater brakiterapi sistemleri ya da eksternal radyoterapiteknikleri ile uygulanabilir. Farklı fraksiyonasyonlar kullanılmakta ve fraksiyon sayısı ile doz, tekniğe bağlı değişiklik göstermektedir. En yaygın kullanılan rejim 34 Gy/10 frx./günde 2 kez ya da 38,5 Gy/10 frx./günde 2 kez uygulanmasıdır⁽³³⁾. Bu gün için hala MKC sonrası tüm meme ışınlanması standart tedavidir. Parsiyel meme ışınlanmasının en iyi hangi teknikle, hangi dozda ve kime yapılacağı konusunda netlik yoktur. Tüm meme ışınlanması ile parsiyel meme ışınlanmasını karşılaştıran randomize çalışmalar devam etmektedir. Ancak bu çalışmaların uzun süreli takip sonuçları yayımlandıktan sonra güvenle uygulanabilir.

• Mastektomi Sonrası Radyoterapi:

Post-mastektomi göğüs duvarı (GD) ışınlanması lokal yinelemeleri azaltırken, özellikle N(+) hastalarda %10'luk sağkalım avantajı da sağlanmaktadır^(20, 35-38). T3-T4 tümörlerde ve pN4+ hastalarda endikasyonu bilinmesine rağmen, N0 olgularda yeri tartışmalıdır. Aksiller tutulum olmasa dahi lokal nüks risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip hastalarda göğüs duvarına RT önerilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda lokal nüks risk faktörleri, premenopozal durum, pT ≥ 5 cm, grade III, lenfo-vasküler invazyon varlığı, yakın CS (<2mm) ve biyolojik alt tipler (triple negatif veya Her 2+) olarak belirlenmiştir. Ancak multifokal hatta multi sentrik tümörler ile ilgili bilgi mevcut değildir⁽³⁹⁾.

RT alanı tüm hastalarda göğüs duvarını ve prognostik özelliklere göre mamma interna (Mİ) ile supraklavikuler lenfatik bölgeyi de içermelidir. Yetersiz aksilla disseksiyonu (AD) yapılan hastalar dışında aksilla tedavi alanına dahil edilmemektedir. Aksillada makrometastaz varsa, yaygın olarak kabul edilen yeterli aksilla disseksiyonu yapılması ve ≥ 4 N+ olgularda en sık lokal nüks görülen GD ve supra-infra klavikuler bölgeye RT uygulanmasıdır⁽⁴⁰⁾. Aksiller tutulum <10 ise aksillar bölgede nüks insidansı düşüktür. Bu nedenle kol ödemi riskini artırmamak için genelde bu olgularda aksiller alana RT önerilmez. Ancak SLNB (+) (makro metastaz) ve AD yapılmamış ise veya yeterli AD yapılmış, çıkarılan lenf bezi sayısı > 8 (Danimarka Çalışması) ama masif tutulum var ise ya da AD yapılmış ama çıkarılan lenf bezi sayısı < 8 ise, aksillada yağlı doku invazyonu var ise, ≥10 lenf nodu (+) ise o zaman aksiller RT uygulanır⁽⁴¹⁾.

Mİ tedavisi ise özellikle klinik veya patolojik olarak pozitif olan olgularda ya da iç kadran- ve santral yerleşimli ≥4 N(+) hastalarda endikedir. Üç boyutlu tedavi

planlama ile ilk 3 interkostal aralık tedavi alanı olarak belirlenir. Akciğer ve kalbin alacağı dozlara dikkat edilmelidir. Supra-subklaviküler alan ve Mİ bölgesi konvansiyonel olarak fraksiyon başına 2 Gy toplam 46-50 Gy ile tedavi edilir. Ayrıca RT esnasında dozun cilt yüzeyi ve subkutan dokulara uygulanabilmesi için doku eşdeğeri bir tabakanın (bolus) GD üzerine yerleştirilmesi önerilmektedir. Ancak bolus kullanımı, bolus kalınlığı veya kullanım sıklığı ile ilgili uluslararası bir fikir birliği bildirilmemiştir⁽⁴²⁾.

Memeye RT uygulamalarında diğer bir tartışılmalı konu ise aksilla 1-3 (+) olgularda ne yapılacağıdır. Danimarka çalışması ve EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) meta-analizinde alt gruplar incelendiğinde aksilla 1-3 (+) olan hastalarda da bölgesel lenfatiklerin tedavisinin sağ kalımda anlamlı fark sağladığı belirlenmiştir (20). Overgaard ve ark. total mastektomi sonrası orta riskli ve aksilla 1-3 (+) hastalarda RT'nin önemli olduğunu göstermiştir⁽⁴³⁾. Çünkü bu grup hastaların, N≥4 (+) olanlara göre daha az uzak metastaz riski taşıdıkları bilinmektedir, böylece lokal ve bölgesel kontrol sağkalımı iyi yönde etkilemektedir (43). MA 20 çalışması ise MKC den sonra aksilla 1-3 (+) olan olgularda tüm meme ile beraber supra-subklaviküler alan ve Mİ bölgesine RT uygulamasının, 5 yıllık hastalıksız sağkalımı %84 den %89.7'ye (p=0.003) ve 5 yıllık genel sağkalım ise %90.7 den %92.3'e (p=0.07) yükselttiğini göstermiştir⁽⁴⁴⁾.

• Kombine RT ve Adjuvan Sistemik Tedaviler

Adjuvan tedavide önemli olan bir başka konu ise RT sırasında kullanılan diğer tedavi modaliteleridir.

RT + Tmx: Ardışık veya eşzamanlı kullanımı ile ilgili 3 karşılaştırmalı retrospektif çalışmada hastalığın kontrolü veya sağ kalımda fark saptanmamıştır (45-47). Pratikte ise Tmx kullanımına RT'den sonra başlanır.

RT + Aromataz inhibitörü: Anastrozol, Letrozol ve Exemestane post-menopozal hastalarda sıkça kullanılmaktadırlar. Ardışık veya konkomitan kullanımı ile ilgili çalışmalarda iki kol arası fark gösterilmemiştir. Radyosensitif hastalar daha yüksek cilt toksisitesi riski altındadırlar⁽⁴⁸⁾. Pratikte eşzamanlı veya ardışık kullanılabilir.

RT + KT: Yeni moleküllerden taksanlar, RT ile kombine edilerek değerlendirildiğinde RT'ye bağlı pnömoni gelişiminde anlamlı artış görülmüştür^(14, 49). Pratikte hiç bir KT rejimi RT ile eş zamanlı önerilmemektedir.

RT + Trastuzumab: Bu şemayı inceleyen hiçbir randomize çalışma yoktur. Uygulamalarda Her 2(+) meme kanserli hastalarda adjuvan Trastuzumab ile ciddi toksisiteye rastlanılmamıştır⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. RT esnasında 3 haftada bir adjuvan Trastuzumab tedavisinin devamı önerilmektedir. RT esnasında kalp volumü mümkün olduğu kadar kısıtlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005, *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2008;56:159-175.
2. Román M1, Rué M2, Sala M3, et al. Trends in detection of invasive cancer and ductal carcinoma in situ at biennial screening mammography in Spain: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013 Dec 23;8(12):e83121. doi:10.1371.
3. Marta GN, Hanna SA, Martella E. Early stage breast cancer and radiotherapy: update. *Rev Assoc Med Bras*.2011;57:459-464.
4. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer*, 1999;85:616-28.
5. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer*, 1996;77:2267-74.
6. Silverstein MJ: The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*, 2003;186:337-43.
7. EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group :Breast – conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of cancer randomized phase III trial 10853- a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group, *J Clin Oncol*, 2006;26:3381-3387.
8. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol*, 2001;28:400-418.
9. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al : Effect of Tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ : long-term results

- from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*, 2011;12:21-29.
10. Correa C, McGale P, Taylor C, Weang Y, Clarke M, Davies C, Peto R, Bijker N, Solin L, Darby S : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Overview of the randomised trials of radiotherapy in ductal carcinoma insitu of the breast, *J Natl Cancer Ins Monogr* , 2010(41):162-77.
 11. Post-operative radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast (Review). Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by Wiley: 2009.
 12. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma insitu : a multicentre,retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol*,2006;7:652-656.
 13. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial, *J Clin Oncol*, 2005; 23: 1934-1940.
 14. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, et al. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1806-1811.
 15. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;333:1456-1461.
 16. Veronesi U, Marubini E, Del vecchio M, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:19-27.
 17. Jacobson J, Danforth D, Cowan K, et al. Ten year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:907-911.
 18. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer*. 1995;31A:1574-1579.
 19. Sarrazin D, Le M, Rousse J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer*. 1984;53:1209-1213.
 20. EBCTCG. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;366:2087-2106.
 21. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer:Long-term follow-up of CALGB 9343.*J Clin Oncol*.2013;31(19):2382-2387.
 22. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol*. 1997;15:963-968.
 23. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*. 2002;178:615-623.
 24. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, et al. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Group. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomized trial. *Radiother Oncol*. 2004;72:25-33.
 25. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. 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.
 26. The START Trialists' Group: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 331-341.
 27. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-1107.
 28. Whelan T, Pignol JP, Levine MN, et al. Long term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:513-520.
 29. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long- term results of a randomized trial. *Ann Oncol*. 2001;12: 997-1003.

30. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: An update. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1659-1664.
31. Gage I, Recht A, Gelman A, et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33:245-251.
32. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-1241.
33. Benjamin DS, Douglas WA, Buchholz Ta, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from The American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:987-1001.
34. Polgar C, Limbergen EV, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009) *Radiother Oncol.* 2010;94:264-273.
35. Overgaard M, Hensen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337: 949-955.
36. Overgaard M, Hensen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet.* 1999;353: 1641-1648.
37. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:116-126.
38. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies, *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2268-2275.
39. Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 1035-1039.
40. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4247-4254.
41. Chang DT, Feigenberg SJ, Indelicato DJ, et al. Long-term outcomes in breast cancer patients with ten or more positive axillary nodes treated with combined-modality therapy: the importance of radiation field selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:1043-1051.
42. Vu TT, Pignol JP, Rakovitch E, Spayne J, Paszat L. Variability in radiation oncologists' opinion on the indication of a bolus in post-mastectomy radiotherapy: An international survey. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2007;19:115-119.
43. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol.* 2007;82:247-253.
44. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman JW, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(18 Suppl.):LBA1003.
45. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:24-29.
46. Harris ER, Christensen VJ, Hwang WT, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:11-16.
47. Ahn P, Vu HT, Lanin D, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not effect local relapse rates. *J Clin Oncol.* 2005;23:17-23.
48. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast

- cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2010;11:258-65.*
49. Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, et al: Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ,2006, 64:496-504
50. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, et al: Trastuzumab in combination with docetaxel or vinorelbine as adjuvant treatment of breast cancer: the FinHer trial, *N Engl J Med* , 2006, 354: 809-20.
51. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer, *N Engl J Med*, 2005, 353: 1673-84.

LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Dr. İlknur Bilkay Görken

Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Lokal ileri evre meme kanseri (LİEMK) tanımı genel olarak lokal ve nodal alanlarda ileri evrede olan hastalığı tanımlar (T3-T4, N2-N3 hastalık)⁽¹⁾. Bu grup içine, memedeki tümörün T evresi açısından erken evrede olan, ancak nodal hastalığı N2-N3 olan hastalar veya lokal ve nodal bölgelerde "inoperabilite" kriterleri taşıyan hastalar da dahil olabilmektedir. LİEMK tanısı almış olan hastalarda hem uzak hem de lokal bölgesel yineleme riski yüksektir. Tedavisi iyi bir kooperasyon içinde çalışan mutidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır. LİMK'nin primer tedavisi sistemik kemoterapidir. Cerrahi ve lokal bölgesel alanlara yönelik uygulanacak olan radyoterapi, tedavide mutlaka yer almalıdır⁽²⁾. Sistemik tedavinin rutin olarak kullanılmaya başlamasından önce 5 yıllık sağkalımlar %25-%45 arasında değişirken, son zamanlarda etkin sistemik tedaviler, cerrahi ve radyoterapinin sistemik tedaviye katkıları ile sağkalım oranlarında belirgin artış olmuştur (%80 evre IIIA, %45 evre IIIB)⁽²⁾. LİMK'de neoadjuvan kemoterapiye parsiyel (PY) veya tam yanıt (TY) alınan olgularda genel olarak uygulanan cerrahi tedavi modifiye radikal mastektomi operasyonudur (MRM). Bu bölümde LİMK tanısı almış olgular iki grupta değerlendirilecektir.

1- Klinik olarak erken evre gibi değerlendirilmiş ancak, operasyon sonrası LİMK grubuna dahil edilen yani patolojik LİMK tanısı almış olan olgular (pLİMK)(pT4,N2-N3),

2- Klinik olarak LİMK tanısı alan olgular (KLİMK) (kT4,N2-N3).

1- PATOLOJİK LİMK (p LİMK)

Bu grupta meme koruyucu cerrahi uygulanan olgular da bulunmaktadır ancak, bu olgularda post-op RT rutin olarak uygulanmaktadır. Bu yazıda mastektomi uygulanan hastalarda post-op radyoterapinin yeri irdelenecek www.kanservakfi.com

tir. Evre III olgularda (N2, T3-T4) mastektomi sonrasında lokal bölgesel yineleme oranları yüksektir. Mastektomi ve sistemik tedaviye rağmen göğüs duvarı ve bölgesel lenfatik alanlarda gizli hücrel hastalık kalabilmekte ve bu odaklar daha sonra lokal yineleme ve uzak hastalık için bir kaynak oluşturabilmektedir. Bu olgularda standart tedavi yaklaşımı postmastektomi radyoterapidir (PMRT). 1978 yılında Cuzik ve ark. PMRT konusunda ilk meta-analizi yayınlamışlardır⁽³⁾. Bu meta-analizde PMRT ile tedavi edilen hastalarda daha kötü bir sağkalım oranı rapor edilmiştir. Çalışmacılar ikinci analizde, bu hasta grubunda meme kanserine bağlı ölümlerin azaldığını, ancak meme kanserine bağlı olmayan nedenlerle ölümlerin (kardiyak ölümler) arttığını bildirmişlerdir⁽⁴⁾. Bu çalışma; analize dahil edilen çalışmaların eski çalışmalar olması, içerdiği hastaların adjuvan tedaviden yarar görmeyecek düşük riskli olgular içermesi, çalışmalarda uygulanan cerrahi ve radyoterapinin teknik bakımdan heterojenitesi, özellikle radyoterapi tekniğinin yetersizliği açısından ciddi biçimde eleştirilmiştir.

Cuzik meta-analizi sonrasında Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG) PMRT'nin risk ve yararlarını araştıran bir seri meta-analiz yayınlamıştır. En son yayınlanan, 9933 hasta içeren meta-analizde; lenf nodu pozitif hastalarda PMRT lokal-bölgesel yineleme riskini %29'dan %8'e indirmiştir. Bu düşüş 15 yıllık meme kanserine bağlı ölüm hızını %5 oranında azaltmıştır (%60'tan %55'e)⁽⁵⁾. Meta-analizlerin sınırlılıklarını göz önünde bulundurmak çok önemlidir. Bu meta-analize 1950 öncesi yapılmış çalışmalar da dahil edilmiştir. Radyoterapi tekniği açısından değerlendirildiğinde; bu çalışmalarda uygulanan radyoterapi fraksiyonasyonu, alanları, uygulama yapılan cihazlar (düşük enerjili radyoterapi cihazlar, kobalt cihazları) günümüz

radoterapi uygulamalarına göre ciddi farklılıklar içermektedir. Van de Stene ve ark. 1970 öncesi çalışmaları dışlayarak benzer bir meta-analiz yayınlamışlardır⁽⁶⁾. Bu çalışmada PMRT ile artmış genel sağkalım (GSK) avantajı bildirilmiştir. Ancak; bu analizdeki çalışmaların çoğunluğunda sistemik kemoterapinin kullanılmaması olması birçok çalışmacı tarafından zincirin zayıf halkası olarak tanımlanmış ve eleştirilmiştir. Bu soruya net bir cevap vermek amacı ile Whelan ve ark.'ları her iki kolda sistemik tedavi uygulanmış olan hastalarda PMRT'nin etkinliğini araştırmışlardır⁽⁷⁾. Bu analizde mastektomi sonrası uygulanan radyoterapi herhangi bir alanda yineleme (odds ratio, 0.69) ve ölüm riskini (odds ratio, 0.83) istatistiksel anlamlı olarak azaltmaktadır. Son meta-analiz ise bu çalışmalardaki radyoterapi tekniğinin kalitesini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Araştırmacılar; çalışmalardaki optimal radyoterapi dozunun 2 Gy /fraksiyondan 40-60 Gy olduğunu ve radyoterapinin göğüs duvarı ve periferik lenfatiklere yönelik olarak uygulandığını bildirmişlerdir⁽⁸⁾. Çalışmacılar bu veri ışığında EBCTG meta-analizini tekrar değerlendirdiklerinde; lokal-bölgesel yineleme riskinde oransal azalmanın, radyoterapi doz ve alanı bakımından optimal olarak nitelendirdikleri çalışmalarda %80, suboptimal olanlarda ise %64 ve %70 olduğunu bildirmişler, ek olarak doz ve alan açısından optimal olan çalışmalarda PMRT'nin istatistiksel anlamlı GSK avantajı sağladığını rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak bu meta-analizler lokal ileri evre meme kanserinin tedavisinde PMRT'nin standart tedavi yaklaşımı olduğunu göstermiştir. PMRT lokal ileri evre meme kanserli olgularda mastektomi sonrasında lokal-bölgesel yineleme riskini azaltarak, GSK oranlarını istatistiksel anlamlı olarak arttırmaktadır. Bu artış özellikle normal doku yan etkilerinin azaltılarak, tümör kontrolünün maksimum olarak elde edildiği modern radyoterapi uygulamalarında, sistemik tedaviye rağmen belirginlik kazanmaktadır.

Faz III Randomize Çalışmalar

1980'li yılların başından itibaren LİMK olgularında PMRT'nin yerini sorgulayan prospektif randomize çalışmalar başlatılmıştır. "Eastern Cooperative Oncology Group" 1981-1987 yılları arasında T4 (T4d hariç)- T3 lenf nodu pozitif ve N2 olgularda modifiye veya standart radikal mastektomi sonrasında sistemik tedaviye rağmen, PMRT'nin yerini prospektif randomize olarak araştırmıştır. Bu çalışmada tüm olgularda cerrahi sınır makroskopik olarak negatif olup, aksilladan en az 8 adet lenf nodu çıkarılmıştır. Hastaların tümüne 6 kür siklofosfamid, doksorubisin, fluorourasiliden oluşan kemoterapi ve tamoksifen-fluoksimesteron (CAFTH)

uygulanmıştır. Olgular sistemik kemoterapi sonrasında PMRT ve gözlem kollarına randomize edilmişlerdir. Dokuz yıllık median takipte PMRT lokal bölgesel yinelemeleri istatistiksel anlamlı olarak azaltmıştır (%15'e karşın %24). Ancak çalışmada sağkalım avantajı gösterilememiştir⁽⁹⁾.

Son 10 yılda evre II ve evre III meme kanserli olgularda mastektomi sonrası RT'nin etkinliğini araştıran üç randomize çalışmanın 15 ve 20 yıllık sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmaların en çok hasta sayılı olanı Danimarka Meme Kanseri Grubu'nun 82b numaralı çalışmasıdır. Bu çalışmada 1708 evre II-III premenapozal dönemdeki meme kanserli hasta, mastektomi sonrası 8 kür adjuvan kemoterapi ve kemoterapi + lokal bölgesel alanlara yönelik radyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir⁽¹⁰⁾. Aynı dönemde 1300 postmenapozal olgu 82c çalışması ile mastektomi + 1 yıl tamoksifen veya mastektomi+ tamoksifen + radyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir⁽¹¹⁾. Son olarak Kanada Vancouver'de British Columbia grubu 318, premenapozal, lenf nodu pozitif hastayı mastektomi + CMF kemoterapi +/- radyoterapi kollarına randomize etmişlerdir⁽¹²⁾. Bu üç çalışmada da radyoterapi uygulanan olgularda lokal-bölgesel yineleme istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalırken bu azalma GSK artışına neden olmuştur. Çalışmaların ayrıntısı tabloda özetlenmiştir (Tablo-1).

Tablo-1: PMRT randomize çalışmalar

Çalışma	Lokal Bölge Yineleme Oranı (İlk olay)	Uzak Metastazsız Sağkalım Oranı	Genel Sağkalım Oranı
Danimarka 82 b-10 yıl Radyoterapi (+)	%9 p<0.0001	-	%45 p<0.0001
Radyoterapi (-)	%32		%54
Danimarka 82 c-10 yıl Radyoterapi (+)	%8 p<0.0001	-	%45 p:0.03
Radyoterapi (-)	%35		%36
Danimarka 82 b-c 18 yıl Radyoterapi (+)	%14 p<0.0001	%53 p<0.001	-
Radyoterapi (-)	%49	%64	
Vancouver BC 20 yıl Radyoterapi (+)	%13 p<0.0001	%52 p=0.004	%47 p:0.03
Radyoterapi (-)	%39	%69	%37

Bu çalışmaların birkaç çok önemli sonucu olmuştur: 1- PMRT lokal- bölgesel yinelemeyi azaltarak genel sağkalımı arttırmaktadır. 2- Bu çalışmalar; içerdikleri hasta grubunda sistemik kemoterapi (CMF) ve hormonal tedaviye rağmen, lokal-bölgesel yineleme riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, sistemik kemoterapinin uzak metastaz riskini azaltarak, lokal bölgesel kontrolü daha da önemli kıldığını göstermektedir. Bu çalışmaların yayınlanmasından sonra PMRT endikasyonları ciddi bir biçimde tartışılmıştır. Bu çalışmaların evre II olguları da içermesi nedeniyle, birçok merkez lenf nodu pozitif olan tüm meme kanserli olgulara PMRT uygulamasını rutin olarak kabul etmiştir. Danimarka çalışmaları birçok yönden ciddi olarak eleştirilmektedir. Her iki çalışmada aksilladan çıkarılan median lenf nodu sayısı 7'dir. Bu günümüzde birçok çalışmacı tarafından yetersiz diseksiyon olarak tanımlanmaktadır. N1 olguların büyük çoğunluğunun daha geniş bir diseksiyon ile N2 grubuna dahil olacağı ileri sürülmektedir. Bu görüşün aksine Danforth ve ark., Saha ve ark.'larının geliştirdikleri matematiksel modelde, sınırlı aksiller diseksiyonda 1-3 lenf nodu pozitif olan olguların %64-71'i daha geniş diseksiyonda yine aynı grupta kalmıştır^(13, 14). Danimarka çalışmalarının 15 yıllık takibinde, aksilladan 8 ve üzerinde lenf nodu çıkarılan 1152 olgu değerlendirilmiştir. Bu alt grupta; 15 yıllık GSK oranı PMRT uygulanan olgularda %39, uygulanmayanlarda ise %29'dur (p: 0.015). Aksillada 4 ve üstü lenf nodu pozitif olan (%21'e karşın %12, p: 0.03) ve 1-3 lenf nodu pozitif olan olgularda sağkalım kazancı (57 %'ye karşın 48 %, p: 0.03) benzer olup %9'dur. PMRT 4 ve üstü lenf nodu pozitif grupta lokal-bölgesel yinelemeyi %41, 1-3 lenf nodu pozitif grupta ise; %25 oranında azaltmaktadır⁽¹⁵⁾. British Columbia çalışmasında da 4 ve üstü lenf nodu pozitif ve 1- 3 lenf nodu pozitif olan alt gruplar ayrı incelenmiştir. PMRT meme kanserine bağlı ölüm oranını her iki alt grupta da benzer oranda azaltmaktadır (sırasıyla RR: 0.64, 95% CI 0.42-0.97 ve 0.59, 95% CI 0.38-0.91). GSK açısından da benzer sonuçlar elde edilmiştir⁽¹⁶⁾.

Danimarka 82b çalışmasında 4 ve üstü lenf nodu pozitif olan grupta 15 yıllık GSK oranı çok düşüktür. GSK oranının düşük olması bu çalışmadaki yetersiz sistemik tedaviye bağlanmıştır. Günümüzde yüksek riskli olgular antrasiklin ve taksan grubu ilaçları içeren kemoterapi şemaları ile tedavi edilmektedir. Lenf nodu pozitif olan bu olgularda, daha standart aksiller cerrahi ve daha etkin sistemik tedaviler (antrasiklinler, taksanlar, trastuzumab, yeni jenerasyon hormonal tedaviler) ile lokal-bölgesel yineleme oranları bu prospektif randomize çalışmalar ve

meta-analizlerdeki oranlar kadar yüksek değildir^(17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

Tümördeki genetik değişiklikler, gen ekspresyon profilleri, biyolojik sınıflama ve moleküler özellikler adjuvan tedavilere yanıtı belirlemektedir. Kyndi ve ark'ları Danimarka 82b ve 82c çalışmalarından, tümör moleküler özellikleri belirlenen olgularda alt grub analizi yapmışlardır⁽²⁷⁾. Bu analize PMRT koluna randomize edilen ve parafin blokları estrogen reseptör (ER), progesteron reseptör (PgR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) testleri için uygun olan 1000 hasta dahil edilmiştir. Yaşayan hastalarda median takip 17 yıldır. Hormon reseptörü pozitif ve Her-2 reseptörü negatif olan düşük risk grubu olgularda GSK oranlarında belirgin artış saptanmıştır. Yüksek risk grubu olgularda (hormon reseptörü negatif ve Her-2 pozitif olgular) ise PMRT ile GSK oranlarında anlamlı artış gösterilememiştir. Bu çalışmanın devamında hastalar klinik ve moleküler özelliklerine göre 3 risk grubuna ayrılmıştır. Belirlenen 5 olumlu faktörün (≤ 3 pozitif lenf nodu, tümör boyutu < 2 cm, grade I tümör, ER veya PgR pozitif, Her-2 negatif) en az dört tanesini taşıyan hastalar iyi risk grubu olarak tanımlanmıştır. Belirlenen 3 olumsuz faktörün en az iki tanesini taşıyan olgular (> 3 pozitif lenf nodu, tümör boyutu > 5 cm, grade III tümör) kötü risk grubu ve bu iki grup arasında kalanlar orta risk grubu olarak tanımlanmıştır. En düşük 5 yıllık LBY oranı iyi risk grubu olgularda gözlemlenmiştir. İyi risk grubunda LBY oranı %11 iken, kötü risk grubunda bu oran %50'ye çıkmaktadır. PMRT 5 yıllık LBY oranını tüm risk gruplarında istatistiksel anlamlı olarak azaltmakta ancak, en büyük yararlanım kötü risk grubunda ortaya çıkmaktadır⁽²⁸⁾. Kyndi ve ark'ları bcl-2 ekspresyonu negatif olan olgularda lokal yineleme, uzak metastaz ve genel ölüm oranında artış (HR: 0.70 (0.57-0.86), p: 0.001) rapor etmişler ve bu grupta PMRT ile sağkalım artışı gösterilememiştir (HR: 0.94 (0.75-1.20), p: 0.4)⁽²⁹⁾.

Tourong ve ark'ları PMRT uygulanmaksızın takip edilen 1-3 lenf nodu pozitif, T1-T2, 821 olguyu geriye dönük olarak değerlendirmiştir⁽³⁰⁾. Hastaların %94'üne adjuvan sistemik kemoterapi uygulanmış olup, %66 olguda antrasiklin içeren şemalar kullanılmıştır. On yıllık izole lokal- bölgesel yineleme ve lokal- bölgesel yinelemeli uzak metastaz oranları % 12.7 ve %15.9'dur. Çok değişkenli analizde yaşı 45'ten küçük olması, aksiller lenf düğümlerinde %25'ten fazla tutulum olması, iç kadranda yerleşimi ve östrojen reseptör negatifliği izole lokal-bölgesel yineleme ve lokal- bölgesel yinelemeli uzak metastaz oranlarını istatistiksel anlamlı olarak etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Çalışmada aşağıdaki kötü prognostik faktörlerden en az birini taşıyan (yaşı 45'ten

küçük olması, aksiller lenf düğümlerinde %25'ten fazla tutulum olması, iç kadran yerleşimi, östrojen reseptör negatifliği, T2 tümör ve grade III tümör olması), 1-3 lenf nodu pozitif olgularda 10 yıllık lokal bölgesel yineleme riski %20'nin üzerinde rapor edilmiştir. Bütün bu düzey-1 kanıtlara rağmen American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) ve American Society of Clinical Oncology (ASCO), PMRT uygulamasını sadece aksillada 4 ve üstü lenf nodu pozitif olan grupta, T4 ve N3 hastalıkta rutin olarak önermektedir (Kategori IA). 1-3 lenf nodu pozitif grupta ise ek prospektif randomize çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmektedir^(31, 32). "Natioanal Comprehensive Cancer Network" (NCCN) meme kanseri uygulama rehberi 2007'den buyana, 1-3 lenf nodu metastazı olan olgularda PMRT uygulamasını rutin olarak önermektedir⁽³³⁾. St. Gallen Meme Kanseri Konsensus toplantısında panelistler, aksillada 1-3 lenf nodu metastazı olan olgularda, genç yaş, yüksek dereceli tümör, ER negatif, pGR negatif tümör varlığı gibi faktörlerden birinin varlığında PMRT önermektedir⁽³⁴⁾. "German Cancer Society" ilk meme kanseri uygulama rehberini 2004 yılında yayınlamıştır. Bu rehberde PMRT makroskopik veya mikroskopik rezidüel hastalık varlığında, aksillada 4 ve üzerinde lenf nodu tutulumunda, 5 cm' den büyük tümör boyutunda ve özel risk faktörleri varlığında rutin olarak önerilmiştir. Bu özel risk faktörleri 2005 yılında "German Society of Radiooncology (Deutsche Gesellschaft für Radiooncologie, DEGRO)" tarafından tanımlanmıştır⁽³⁵⁾. DEGRO'ya göre; yaşı 40'ın altında olması, lenovasküler aralık invazyonu (LVAI) varlığı, tümörün 3 cm' den büyük olması, derece III tümör varlığı, multisentrik veya multifokal hastalık varlığı, hormon reseptörlerinin negatif olması durumunda PMRT rutin olarak önerilmelidir.

Sonuç olarak 1-3 lenf nodu metastazı olan olgularda ek kötü prognostik faktörler varlığında PMRT rutin olarak önerilmelidir. Bu faktörler; genç yaş (yaş < 40), derece III hastalık, reseptör negatif tümörler, LVAI, tümörün 3 cm' den büyük olması, c-erb B2 pozitif tümör varlığı ve yüksek Ki-67 indeksi olarak tanımlanmaktadır. PMRT alanları konusunda genel bir fikir birliği mevcuttur. Alanlar göğüs duvarı, supraklavikuler bölge ve aksiller apeksi içermelidir. Ancak tam düzey I- II aksiller disseksiyon uygulanmış her olguda tüm aksillanın tedavi edilmesi gerekli değildir. Prospektif randomize çalışmalarda desteklenmesine rağmen mammaria interna tedavisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Yoğun kemoterapi uygulanmış ve sol meme kanserli olgularda bu alanın tedavi edilmesi konusunda karar verirken, mutlaka bilgisayar bazlı planlama yöntemleri kullanıla-

rak kalp ve sol inen koroner arter dozlarının tolerans sınırları içinde olduğundan emin olunmalıdır.

2- KLİNİK LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERİ (KLİMK)

Klinik olarak lokal ileri evre meme kanseri tanısı alan olgular, T4, N2- N3 olgulardır. Bu olgularda primer neoadjuvankemoterapi (NAK) standart tedavi yaklaşımıdır^(36, 37, 38). Bir çok retrospektif çalışmada, bu kötü prognostik özellikli hasta grubunda multidisipliner tedavi yaklaşımı ile lokal kontrol ve sağkalım artışı sağlandığı gösterilmiştir^(36, 37, 38). Meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu fikrinden yola çıkarak, bu hastalığın sistemik kemoterapi ile tedavi edilmesi gerektiğini ileri süren Fisher ve Bonnadonna'nın çalışmalarıyla başlayan son 40 yıllık süreçte adjuvan kemoterapinin hastalıksız sağkalım (HSK) ve GSK oranlarını artırdığı gösterilmiştir^(39, 40). Bu bilgiden yola çıkarak NAK' nin özellikle erken dönemde mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırarak, sağkalım oranlarını artırabileceği, tümör küçülmesi sağlayarak bu grup hastalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulama şansı yaratabileceği fikri ortaya atılmıştır. NAK' nin diğer bir avantajı da uygulanan kemoterapi ilaçlarına in-vivo duyarlılığı belirleyebilmesidir. Bu konuda yapılmış olan ilk prospektif çalışma "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" (NSABP)-B18 çalışmasıdır⁽⁴¹⁾. Bu çalışmada 1523 opereabl LİMK tanısı almış hasta cerrahi öncesi veya sonrası 4 kür AC (adriyamisin, siklofosamid) kemoterapisi kollarına randomize edilmiştir. NAK kolunda hastaların %80'inde klinik tam (k TY) veya parsiyel yanıt (k PY) elde edilmiştir. Lenf nodlarından bağımsız olarak primer tümörde malign hücrelerin tamamen kaybolması olarak tanımlanan patolojik tam yanıt (p TY), hastaların %13'ünde rapor edilmiştir. Patolojik lenf nodu pozitifliği NAK kolunda adjuvan kola göre belirgin olarak azalmıştır (%59'a karşı %43). MKC uygulama oranı NAK kolunda adjuvan koldan istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır (%67'ye karşı %60, p:0.002), aradaki fark 5 cm' den büyük tümörlerde daha da belirgindir (%22'ye %8). HSK ve GSK açısından iki kol arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın 15 yıllık uzun dönem takibinde de sonuç değişmemiştir⁽⁴²⁾. Ancak 50 yaşın altındaki hastalarda NAK kolda HSK da artış eğilimi ortaya çıkmıştır (HR:0.85; p:0.053). Aynı memede yineleme oranları açısından iki kol arasında fark yoktur (%7.9'a, %5.8, p:0.23). Bu çalışmadan sonra yayınlanan "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) çalışması ve antrasikline taxan grubu ilaçların eklenmesinin etkisini sorgulayan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir^(43, 44). Yüksek

riskli olgularda günümüzde kullanılmayan kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmiş olan hastaları içeren ve NAK ile adjuvan kemoterapiyi karşılaştıran Mauri ve ark.'larının meta-analizinde NAK ile HSK ve GSK avantajı gösterilememiştir⁽⁴⁵⁾. Bu üç çalışmada NAK kolunda p TY oranı %4-23 arasında değişmekte olup, EORTC çalışması hariç diğer iki çalışmada deneysel kolda MKC oranı istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır. Lokal yineleme oranları açısından kollar arasında fark saptanmamıştır^(41, 43, 44). Günümüzde NAK çalışmaları AC'ye taxan eklenmesi ve doz yoğun kemoterapi uygulamaları gibi alternatif şemalara yoğunlaşmıştır. Taxanların neoadjuvan uygulamadaki yeri NSABP B- 27 çalışmasında test edilmiştir. Bu çalışmada 2411 operabl LİMK tanısı almış hasta (T4 olgular hariç) preoperatif 4 kür AC, preoperatif 4 kür AC+ 4 kür Docetaxel, preoperatif 4 kür AC + 4 kür cerrahi sonrası Docetaxel olmak üzere üç kola randomize edilmiştir. Preoperatif AC'ye eklenen docetaxel ile k TY (%40'a karşın %63, p: 0.001), p TY oranları (%13'e karşın %26, p> 0.001) ve negatif lenf nodu oranı istatistiksel anlamlı olarak artmıştır (%51'e karşın %58; p> 0.001). Docetaxel eklenmesi ile p TY oranlarında yaklaşık iki kat artış elde edilmiştir. P TY oranlarında iki kat artış elde edilmesine rağmen, bu çalışmanın da erken ve geç dönem takip sonuçlarında HSK ve GSK oranlarında artış elde edilememiştir^(46, 47). B-18 ve B-27 çalışmalarında lokal ve bölgesel yineleme oranı sırasıyla %4, %2 ve %3, %2 şeklinde bildirilmiş olup oldukça düşüktür⁽⁴⁸⁾. Doz-yoğun şemalar iki "German Gynecological Oncology Working Group" (AGO) çalışmasında denenmiştir. Doz-yoğun şema ile p TY oranı (%18'e karşın %10), HSK oranı (HR: 0.71, p= 0.001) ve GSK oranında (HR: 0.83, p= 0.041) istatistiksel anlamlı artış sağlanmıştır. Doz yoğun şemalar ile anemi, trombositopeni ve non-hematolojik yan etki sıklığında artış gözlenmiştir⁽⁴⁹⁾. PREPARE çalışmasında 733 olgu standart doz (4 kür epirubisin, siklofosfamid ve 4 kür paklitaksel) ve doz yoğun (3 kür CMF ve doz yoğun epirubisin+ paklitaksel) kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Doz yoğun uygulama yapılan hastalarda patolojik tam yanıt (yp T0, yp Tis, y N0) oranlarında artış saptanmıştır (%21'e %14). Bu çalışmada da patolojik tam yanıt oranlarında artış olmasına rağmen, 3 yıllık HSK ve GSK oranlarında fark saptanmamıştır⁽⁵⁰⁾. Neoadjuvan kemoterapi çalışmalarının bir çoğunda p TY elde edilen hastalarda hastalığın gidişinin olumlu etkilendiği gösterilmiş ve bu çalışmalarda primer sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir^(41, 42, 43, 46, 47, 51). Prediktif değeri bu kadar önemli olmasına rağmen, çalışmalar arasında p TY tanımında tam bir fikir birliği yoktur. Alman Meme Grubu çalışmalarında memede ve lenf nodlarında

in-situ ve invaziv rezidüel tümör kalmaması p TY olarak tanımlanırken⁽⁵²⁾ (strict-titiz tanımlama), M.D. Anderson, BIG ve ABCSG çalışmalarında sadece invaziv rezidünün kalmaması p TY olarak tanımlanmaktadır^(41, 53, 54). NSABP grubu memede ve lenf nodlarında invaziv tümör kalmamasını p TY olarak adlandırmakta, in-situ rezidüyü dikkate almamaktadır⁽⁴¹⁾. Neoadjuvan kemoterapi çalışmalarındaki p TY alınan hastaların sağkalım sonuçlarının farklı olması, p TY tanımındaki bu değişiklikler ile açıklanabilir. Alman Meme Grubu 7 neoadjuvan çalışmanın meta-analizinde 6377 hastayı değerlendirmiştir. Antrasiklin, taxanlar ve $\pm$ trastuzumab ile neoadjuvan tedavi uygulanan olgularda titiz tanımlama kriterleri kullanıldığında istatistiksel anlamlı HSK ve GSK avantajı elde edildiği bildirilmiştir⁽⁵⁵⁾. Titiz kriterlere göre yp T0, yp N0 en iyi prognostik grubu temsil etmekte, neoadjuvan kemoterapi sonrası nodal tutulumun devam etmesi ise en kötü prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır^(42, 46, 47). Bu çalışmanın tersine MD Anderson Kanseri Merkezi'nin çalışmasında 1980-2004 yılları arasında NAK ile tedavi edilen 2302 hastada kemoterapi sonunda p TY (%3.4) ve p TY+ rezidü insitu (p TY+ DKIS) (%8.6) karsinom'lu olgularda HSK ve GSK oranları karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark saptanmamıştır (10 yıllık HSK %81.3'e %81.7). On yıllık GSK oranları da iki grup için benzer olup, rezidüel invaziv karsinom varlığında GSK oranları istatistiksel anlamlı olarak daha kötüdür (%74.4, p< .001). p TY alınan olgular ile p TY+ DKIS'lu olgular arasında lokal-bölgesel yineleme oranları açısından da fark saptanmamıştır⁽⁵⁶⁾.

NAK'ye alınan patolojik yanıt cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi uygulaması için oldukça önemlidir. Bu olgularda cerrahi tedavi sonrası patolojik bulguların radyoterapi endikasyonlarını nasıl yönlendirmesi gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Hastalığın patolojik evresi ve lokal-bölgesel yineleme riski, önce kemoterapi uygulanan hastalarda önce cerrahi uygulanan hasta grubundan farklıdır⁽⁵⁷⁾. Neoadjuvan kemoterapi sonrası lokal-bölgesel yineleme riski, hastalığın kemoterapi öncesi klinik evresi ve biopsi bazlı patoloji verileri ve kemoterapi sonrası patoloji verilerine bağlıdır. Adjuvan radyoterapi LBY riskini azaltmaktadır⁽⁵⁷⁾. Neoadjuvan kemoterapi uygulanmış olan hastalarda PMRT'nin etkinliğini araştıran prospektif randomize çalışma sayısı yetersizdir. Bu konuda tek Faz III çalışma yoktur. MD Anderson Grubu 542 olguda NAK, mastektomi ve radyoterapi uygulaması ile NAK ve mastektomi (134/542) uygulamasını karşılaştırmıştır⁽⁵⁸⁾. Çalışmada; daha önce NAK sonrası RT uygulanmadan takip edilen (134/ 150) hasta ile, prospektif olarak NAK sonrası PMRT uygu-

lanan 542 olgunun verileri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada hasta ve hastalık özellikleri bakımından daha kötü durumda olan hastalara adjuvan radyoterapi önerilmiş olması nedeniyle hasta seçiminde 'bias' söz konusudur. Tüm olgularda median takip 69 ay'dır. PMRT uygulanan olgularda lokal-bölgesel kontrol oranları, PMRT uygulanmayan olgulardan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (10 yıllık lokal-bölgesel yineleme oranı %11'e karşın %22, $p:0.001$). T3- T4 hastalıkta, klinik N2, N3 olgularda PMRT lokal-bölgesel kontrol oranlarını belirgin olarak arttırmıştır ($p \leq .002$). Çok değişkenli analizde LBY'yi istatistiksel anlamlı olarak etkileyen en önemli faktör PMRT uygulamasıdır (HR: 4.7, %95 CI, 2.7- 8.1, $p < .0001$). Lokal bölgesel yinelemeyi etkileyen diğer faktörler: %20'den fazla lenf nodu tutulumunun olması, klinik evre IIIB ve IV hastalık, ER negatifliği, tamoksifen uygulanmaması, NAK'ye minimal yanıt alınması veya yanıtız hastalık varlığıdır. Sadece başvuruda erken evre hastalık varlığında (evre I-II) ve NAK ile p TY alınan olgularda PMRT'nin LBY oranlarına katkısı gösterilememiştir ($p=.22$). Tek değişkenli analizde NAK'ye klinik ve patolojik tam yanıt alınan olgularda LBY riski oldukça düşüktür (k TY için %6'ya karşın %14, $p=.05$ ve p TY için %2'ye karşın %12, $p=.088$). PMRT uygulaması NAK'ye p TY alınan evre III olgularda da LBY riskini istatistiksel anlamlı olarak azaltmaktadır (%3'e karşın %33, $p=.006$)⁽⁵⁸⁾. Lokal bölgesel yineleme oranlarındaki bu katkıya rağmen 10 yıllık 'actuarial' GSK ve nedene özel sağkalım (NÖS) oranları açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla; %54'e karşın %47 ve %58'e karşın %55). NÖS için yapılan çok değişkenli analizde, NAK sonrası PMRT uygulaması istatistiksel anlamlı prognostik faktör olarak rapor edilmiştir (HR:2, %95 CI, 1.4-2.9, $p<.0001$)⁽⁵⁸⁾. Le Scodan ve ark.'larının çalışmasında 1990 ile 2004 yılları arasında NAK ile tedavi edilen 1054 LİMK tanılı hastadan lenf nodunda patolojik tam yanıt (pN0) elde edilen 134 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 78'ine (%58.2) PMRT uygulanmış, 56 olgu ise cerrahi sonrası takibe alınmıştır (%41.8). Çalışmada 91.4 yıllık median takipte 5 yıllık lokal bölgesel yinelemesiz sağkalım (LBYSK) ve GSK oranları arasında iki kol arasında fark saptanmamıştır (%96.2'ye karşın, % 92.5, $p>.05$). Ancak; PMRT grubunda T3-T4 hastalık (%58'e karşın, %38, $p=.021$), N1-N2 hastalık oranı (%58'e karşın, %34, $p=.001$) istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır. Bu önemli faktöre rağmen PMRT uygulanan olgularda lokal bölgesel yineleme daha azdır (%4'e karşın, %12, $p=.09$). Daha kötü prognostik özelliklere sahip olan bu alt grupta PMRT uygulamasına rağmen uzak hastalık

nedeniyle daha fazla hasta kaybedilmiştir (%21'e karşın, %12)⁽⁵⁹⁾.

MD Anderson Grubu NAK sonrası p TY alınan LİMK tanılı 226 olgulu hastayı retrospektif olarak analiz etmiştir. Bu olgular içinden enflamatuvar kanser tanısı alan olgular dışlanarak, %66'sı evre III olan 106 olguda PMRT' nin katkısını değerlendirmiştir. Çalışmada hastalar American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2003 evreleme sistemine göre evrelenmiştir. Olguların %92'sine antrasiklin, %38'ine taxan bazlı kemoterapi uygulanmıştır. Toplam 106 hastanın 72'sine PMRT uygulanmış, 34'ü PMRT uygulanmadan takibe alınmıştır. Evre III olgularda 10 yıllık LBY oranları PMRT uygulaması ile istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır (%7.5± %3.5 PMRT uygulanan, %33.3 ± %15.7 PMRT uygulanmayan olgular). Bu olgularda PMRT, HSK ve GSK oranlarını istatistiksel anlamlı olarak arttırmıştır. Başlangıçta evre I - II ve NAK' ye p TY alınan olgularda PMRT'nin LBY oranlarına katkısı gösterilememiştir (Her iki grupta da 10 yıllık LBY oranı %0). Evre III olgularda PMRT ile uzak metastazsız sağkalım (UMSK), KÖS ve GSK oranları istatistiksel anlamlı olarak artmıştır (10 yıllık UMSK %87.9'a karşın %40.7, $p=.0006$, HÖS %87'ye karşın %40, $p=.0014$ ve GSK %77.3'e karşın %33.3, $p=.0016$)⁽⁶⁰⁾.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 2008 yılında, NAK uygulanan olgularda mastektomi sonrası lokal bölgesel tedavi konusunda bir uzlaş paneli düzenlenmiştir. Bu panelde klinik evre III olgular ve NAK sonrası aksiller lenf nodu metastazı saptanan olguların tümüne PMRT önerilmesi gerektiği belirtilmiştir⁽⁶¹⁾. Fowble ve ark.'ları da NAK ile tedavi edilmiş evre II-III olgularda PMRT endikasyonlarını belirlemek amacıyla bir çalışma düzenlenmişlerdir. Bu çalışmada meme kanseri konusunda uzmanlaşmış olan 7 radyasyon onkoloğuna 14 farklı senaryoda PMRT endikasyonu olup olmadığı ve endikasyon varsa bu kararın dayanağı sorulmuştur. Uzmanlar enflamatuvar karsinom, 4 ve üzerinde lenf nodu metastazı varlığı, cerrahi sınır yakın veya pozitifliği gibi kesin PMRT endikasyonu olan olguları dışlamışlardır. Tanı anındaki yaş, k evre, BRCA durumu, histoloji, tümör derecesi, LVAI varlığı, reseptör durumu, rezidüel hastalık, metastatik aksiller lenf nodu sayısı, lenf nodunda ekstrakapsüler invazyon varlığı (ECE), pN0 NAK yanıtı gibi faktörleri değerlendirerek PMRT endikasyonlarını belirlemişlerdir. Uzmanlar; Med-Line - Cochrane veri tabanındaki tüm yayın, abstraktları tarayarak endikasyonlarına dayanak çalışmayı belirlemişler ve HSK, LBYSK ve GSK için veri tabloları oluşturmuşlardır. Bu tablolara göre klinik evre II (T1-2 N0-I), 40 yaşın üzerindeki hastalar, ER

(+) olgular, NAK'ye p TY alınan olgular, 0-3 lenf nodu pozitifliği olan olgular, LVAI ve ECE olmayan olgularda, LBY riskinin %10'un altında olduğunu belirtmişler ve bu olgulara PMRT önermemişlerdir⁽⁶²⁾. NCCN 2013 meme kanseri tedavi rehberinde NAK'ye yanıt veren tüm LİMK olgularına PMRT uygulaması rutin olarak önerilmektedir⁽³³⁾.

Sonuç olarak prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen, evre III olgularda neoadjuvan kemoterapiye alınan yanıtı bakılmaksızın tüm olgulara PMRT önerilmelidir. Bu olgularda uygulanacak radyoterapi göğüs duvarı ve periferik lenfatik alanlara yönelik olmalıdır⁽³³⁾.

KAYNAKLAR

1. Singletary SE, Grene FL. Revision of breast cancer staging: The 6 th edition of the TNM Classification. *Semin Surg Oncol* 2003;21:53-59.
2. Hortobagyi GN, Singletary EA, Bucholz TA. Locally advanced breast cancer. In Singletary SE, Robb GL, GN H, ed: *Advanced therapy of breast disease*, 2nd ed. Hamilton, Ontario.: B.C. Decker, Inc., 2004;498-508.
3. Cuzick J, Stewart H, Peto R, ve ark. Overview of randomised trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:15-29.
4. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, ve ark. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-453.
5. Group EBCTC. Effects of radiotherapy and differences in the extend of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
6. Swain SM, Lipmann ME. Treatment of patients with inflammatory breast cancer. *Important Adv Oncol* 1989;129-150.
7. Whelan TJ, Julian J, Wright J, ve ark. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229.
8. Gebski V, Lagleva M, Keech A, ve ark. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent dose. A clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:26-38.
9. Olson JE, Neuberg D, Pandaya KJ, ve ark. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: Results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997; 79:1138-1149.
10. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, ve ark. Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.
11. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, ve ark. Randomised trial evaluating postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: results from the DBCG 82c trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648.
12. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, ve ark. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of British Colombia randomised trial. *J Natl cancer Inst* 2005;97:116-126.
13. Danforth DN, Findlay PA, McDonald HD, ve ark. Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986; 4: 655-662.
14. Saha S, Farrar WB, Young DC, ve ark. Variation in axillary node dissection influences the degree of nodal involvement in breast cancer patients *J Surg Oncol* 2000; 73: 134-137.
15. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J, ve ark. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82b&c randomised trials. *Radiother Oncol* 2007; 82: 247-53.
16. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, ve ark. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-126.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 -year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1777.
18. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, ve ark. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with

- endocrine –responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486-492.
19. Coombes RC, Kilborn LS, Snowdon CF, ve ark. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:359-370.
 20. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, ve ark. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9:45-53.
 21. Goss PE, Ingle JN, Martino S, ve ark. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2006-2011.
 22. Romond EH, Perez EA, Bryant J, ve ark. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684.
 23. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, ve ark. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-2757.
 24. Ward S, Simpson E, Davis S, ve ark. Taxanes fort the adjuvant treatment of early breast cancer: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-144.
 25. Early Breast Cancer Trialists' Colloborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta- analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444.
 26. Qin YY, Li H, Guo XJ, ve ark. Adjuvant chemotherapy, with or without taxanes, in early or operable breast cancer: a meta-analysis of 19 randomized trials with 30698 patients. *PLos One* 2011; 6:1-11.
 27. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, ve ark. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to podtmastectomy radioteherapy in high risk breast cancer. The Danish Breast Cancer Coopere-tive Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1419-1426.
 28. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, ve ark. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high risk breast cancer: A subgroup analysis of DBCG 82b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90: 74-79.
 29. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, ve ark. Impact of BCL2 and p53 on postmastectomy radiotherapy response in high risk breast cancer. A subgroup analysis of DBCG82 b&c. *Acta Oncol*. 2008; 47: 608-617.
 30. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, ve ark. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastec-tomy locoregional recurrence risk for adjuvant ra-diotherapy. *Breast* 2005; 61:1337-1347.
 31. Recht A, Edge SB, Solin LJ ve ark. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of Ame-rican Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-1569.
 32. Harris JR, Halpin- Murphy P, McNeese M, ve ark. Consensus Statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 989-990.
 33. NCCN clinical practice guidelines in oncology: bre-ast cancer:v.2.2013. National Comprehensive Can-cerNetwork.http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed November 3th, 2013
 34. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, ve ark. Thresholds for therapies: highlights of the St Galen International Expert Consensus on the pri-mary therapy of early breast cancer. 2009. *Ann On-col* 2009; 20: 1319-1329.
 35. Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, ve ark. DEGRO practical guidelines for radiot-herapy of breast cancer II. Postmastectomy radiot-herapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. *Strahlenther Onkol* 2008;184:347-353.
 36. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, ve ark. Effect of preoperative chemotherapy on the out-come of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.
 37. Mamounas E, Fisher B. Preoperative chemotherapy for operable breast cancer. *Cancer Treat Res* 2000;103:137-155.
 38. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Nepadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta- analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.
 39. Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, ve ark. L-phenyl-alanine mustard (L-PAM) in the ma-nagement of primary breast cancer- a report of early findings. *N Engl J Med* 1975;292:117-122.

40. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, ve ark. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Eng J Med* 1995;332:901-906.
41. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, ve ark. Effect of pre-operative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-2493.
42. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, ve ark. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-785.
43. Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana Hulín M, ve ark. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19: 4224-4237.
44. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, ve ark. phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27: 2474-2481.
45. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-194.
46. Bear HD, Anderson S, Brown A Smith R, ve ark., National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27: The effect on tumor response of adding sequential preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 2003;21:4165-4174.
47. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE ve ark., Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019- 2027.
48. Rastogi P, Anderson S, Bear HD, Geyer CE ve ark., Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:779-786.
49. Untch M, Mobus V, Kuhn W, Muck BR, ve ark., Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2938-2945.
50. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, von Koch F, ve ark., On behalf of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie PREPARE investigators: PREPARE trial: a randomised phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/ cyclophosphamide followed by paclitaxel (+/-) darbepoetin alfa in primary breast cancer- results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011;22:1988-1998.
51. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, ve ark., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-1949.
52. Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, ve ark., Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994;54:552-558.
53. Green MC, Buzdar AU, Smith T, İbrahim NK, ve ark., Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005;23:5983-5992.
54. Steger GG, Greil R, Jakesz R: A randomised phase 3 study comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine (EDC) to epirubicin and docetaxel (ED) as neoadjuvant treatment: the first results of ABCSG-24. *European J Cancer* 2009;7 (suppl):abstr 3.
55. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Kuemel S, Fasching PA, ve ark., Correlation of various pathologic complete response (pCR) definitions with long-term outcome and the prognostic value of pCR in various breast cancer subtypes: results from the German neoadjuvant meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl):abstr 1028.
56. Mazouni C, Peintinger F, Wan- Kau S, Andre F, ve ark., Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25:2650-2655.
57. Buchholz TA, Katz A, Storm EA, ve ark., Pathologic tumor size and lymph node status predict for diffe-

- rent rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:880-888.
58. Huang EH, Tucker SL, Storm EA, McNeese MD, ve ark., Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-4699.
59. Scodan RL, Selz J, Stevans D, Bollet MA, ve ark. Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e1-e7.
60. Mc Guire SE, Gonzales- Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, ve ark., Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2007;68:1004-1009.
61. Buchholz TA, Lehman CD, Haris JR, ve ark., Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: A National Cancer Institute Conferance. *J Clin Oncol* 2008;26:791-797.
62. Fowble BL, Einck JP, Kim DN, ve ark. Role of post-mastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:494-503.

METASTATİK MEME KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Dr. Zeynep Özşaran

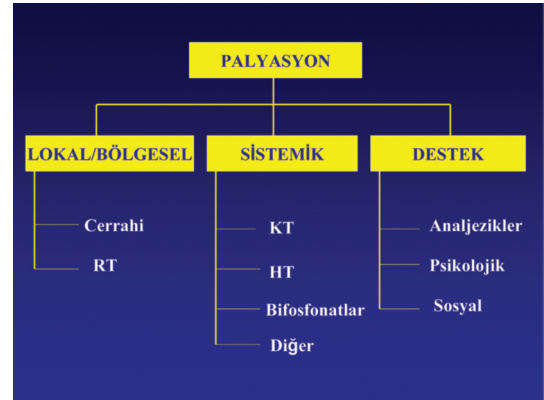
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Metastatik meme kanseri, tek kemik veya yumuşak doku metastazından yaygın organ tutulumlarına dek uzanan heterojen bir hastalık grubudur ve çok farklı klinik sonlanımı olasıdır. Günümüzde metastatik meme kanserinde radyoterapi üç farklı amaçla kullanılabilir. Birinci ve en yaygın kullanım şekli palyatif radyoterapidir. Diğer ikisi ise oligo metastazlarda metastaza yönelik cerrahi yaklaşım yerine streotaksik radyoterapi ve metastatik hastalıkta lokal bölgesel kontrol amaçlı memeye radyoterapi uygulamasıdır. Tedavi hasta bazında planlanır. Amaç, yaşam süresini, progresyona kadar geçen süreyi uzatmak, hastalığa bağlı yakınmaları ortadan kaldırmak veya en aza indirmek, yaşam kalitesini arttırmak ya da sürdürmektir. Bu amaçla en az toksik, yaşam kalitesini daha az etkileyen tedavi uygulamaları seçilmelidir. Metastatik meme kanserinin tedavisinde medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, primer hekimi ve psikiyatrist işbirliği içinde çalışmalıdır.

Metastatik hastalıkta palyatif radyoterapiye en sık gereksinim duyulan ve en yaygın kullanılan kemik metastazlarındaki radyoterapidir. Amaç, ağrı ve hareket kısıtlılığını azaltmak ya da ortadan kaldırmak, yük taşıyan kemiklerde fraktür riskini veya basıyı önlemektir⁽¹⁻⁵⁾. Kemik metastazlarında yerleşim yeri çoğunlukla kan akımının fazla olduğu aksiyal iskelette (vertebra, pelvis ve kranium) ve uzun kemiklerin proksimal kısımlarındadır.

Standart tanı yöntemleri kemik sintigrafisi ve direk radyografilerdir. Yeterli olmadığı durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerine başvurulur. Tedavi kararı; yaşam beklentisi, tahmini fraktür riski, metastazın lokalizasyonu, niteliği, büyüklüğü, sayısı, sinir basısı bulguları olup olmaması önemli olup tedavi kararı mul-

tidisipliner olarak verilmelidir. Radyoterapi kısa sürede oluşturduğu ağrı palyasyonu ve bunun çoğu zaman uzun süreli olması ve minimal yan etkisi nedeniyle en fazla tercih edilen tedavi yöntemidir. Şekil 1'de kemik metastazlarındaki tedavi algoritması gösterilmiştir.



Şekil 1: kemik metastazlarında palyatif tedavi algoritması

Radyoterapi ile kemikteki tümör hücrelerinde dejenerasyon ve nekrozu takiben kollajen proliferasyonu görülür. Kanlanma ve osteoblastik aktivite artar, kemik trabekülasyonu ve ardından mineralizasyon başlar. Re-kalsifikasyon 3-4 haftada, remodülasyon 6 ay sonra gelişir. RT sonrası ağrı palyasyonu ise radyoterapi sonrası oluşan prostoglandin gibi humoral faktörlere, tümörün küçülmesi ve periostal gerginliğin azalmasına bağlıdır. Radyoterapi ile olguların %65'inden fazlasında ağrı azalması sağlanmakta ve tedaviden birkaç ay sonraki grafilerde kemik yıkım alanlarında yeniden kalsifikasyon görülmektedir. Son yıllarda yayınlanan sistematik derlemede palyatif RT ile kısmi ağrı yanıtının %58, tam ağrı palyasyonunun %23 olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾. Palyatif RT dozu ve fraksiyonu konusunda tam bir fikir birliği olmayıp toplam doz ve fraksiyonunu (10x20 Gy, 3x10 Gy, 5x4 Gy, 1x8 Gy gibi) karşılaştıran çok sayıda ça-

ışma yapılmıştır. Özşaran ve arkadaşlarının randomize çalışmasında 109 lokalizasyondaki kemik metastazına yönelik 3 farklı doz-fraksiyon şeması (3x10 Gy, 5x4 Gy, 1x8 Gy) uygulanmış, palyasyon oranı, analjezik kullanımı ve palyasyon süresi açısından 10x3 Gy, 1x8 Gy'e göre üstün bulunmuştur ($p=0.014$, $p<0.001$, $p=0.031$). Çalışma sonucunda; lokal RT uygulamasında fraksiyon seçiminde hastaya ve tedavi merkezine bağlı faktörler göz önüne alınmalı, tek metastaz varsa, hastanın yaşam beklentisi 1 yıldan fazlaysa, ilk tanı ile kemik metastazı arasındaki süre uzunsa, daha fazla fraksiyonda, daha yüksek dozlar tercih edilmeli görüşünde birleşilmiştir. Çok metastazlı ve yaşam beklentisi kısa olan olgularda ve tedavi yükü fazla olan merkezlerde ise tek fraksiyonlu şemalar tercih edilmeli özellikle kemoterapi uygulanması planlanmış olgularda kemik iliği yedeğini korumak amacıyla gereksiz hacim ışınlamalarından kaçınılması önerilmiştir⁽⁷⁾.

RTOG'nin prostat ve meme kanserli olgularda 2 farklı fraksiyon şemasını değerlendirdikleri randomize çalışmada 1x8 Gy ile 10x3 Gy karşılaştırılmış, ağrı palyasyonu ve narkotik analjezik kullanımı açısından fark bulunmamıştır. Ancak 10x3 Gy kolunda akut yan etkiler daha fazla görülürken, 1x8 Gy kolunda ise ikinci ışınlama gereksinimi daha çok olmuştur⁽⁵⁾. ASTRO tedavi rehberinde kemik metastazlarında palyatif radyoterapi ile ilgili 25 randomize klinik çalışma, 20 prospektif tek kollu çalışma, 4 metaanaliz ve sistematik derlemeye bağlı kalınarak çeşitli sorulara cevap aranmıştır. Buna göre 30 Gy 10 fraksiyonda, 20 Gy 5 fraksiyonda, 24 Gy 6 fraksiyonda ve 8 Gy tek fraksiyonda palyatif RT uygulanan randomize çalışmalar değerlendirildiğinde reirridasyon gereksinimi uzun fraksiyon şemalarında %8, tek fraksiyon şemasında %20 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada uzun dönem yan etkiler açısından fark saptanmamış, streotaktik RT yöntemlerinin reirridasyon vakalarında uygun, güvenli bir yöntem olabileceği bildirilmiştir. Spinal kord basılarında cerrahi kararının ise hastanın performansına, primer tümörüne, başka metastazlarının varlığına ve yaygınlığına, beklenen yaşam süresine göre belirlenmesi gerektiği, bu olgularda 10x3Gy gibi uzun fraksiyon şemalarının tercih edilmesi önerilmiştir⁽⁸⁾.

Radyoterapi yanı sıra kemik metastazlarında bifosfonat tedavisi unutulmaması gereken bir yaklaşımdır. Bifosfonatlar osteoklastik kemik rezorbsiyonunu engelleyen spesifik inhibitör ajanlardır. Uygulamayı takiben osteoklastların etrafındaki kemik mineraline bağlanır, osteoklast maturasyonunun inhibisyonu, osteoklastlarda ve tümör hücrelerinde apoptoz indüksiyonu, kemik rezorbsiyon bölgesine osteoklast göçünün engellenmesi,

sitokin üretiminin azaltılması, kemik matriksine tümör hücrelerinin invazyonunun ve adezyonunun inhibisyonu ile etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda bifosfonat uygulanan olgularda hayat kalitesinin iyileştiği, ağrının ve analjezik kullanımının azaldığı, yeni kemik metastazlarının ortaya çıkmasının geciktiği saptanmıştır. Güncel uygulama tek bir kemik metastazı ortaya çıktığında başlanması ve hasta tolere ettiği sürece progresyona kadar sürdürülmesi şeklindedir⁽⁹⁾. Bifosfonatların radyoterapi ile birlikte kullanımındaki etkisinin değerlendirildiği 372 olguluk retrospektif çalışmada bir gruba yalnız radyoterapi diğer gruba RT ve bifosfonat uygulanmış, RT doz-fraksiyonu olarak 3 farklı fraksiyon şeması kullanılmıştır (3x10 Gy, 5x4 Gy, 1x8 Gy). Çalışma sonucunda, tüm grup için %79.8 oranında %50 ve üzeri palyasyon elde edilmiş, bifosfonat uygulanması ve RT doz-fraksiyon şemaları açısından palyasyon oranlarını etkileyen bir fark bulunmamıştır⁽¹⁰⁾. ASCO (American Society of Clinical Oncology)'nun meme kanserli olgularda bifosfonat kullanımı ile ilgili tedavi rehberi ilk olarak 2000 yılında yayınlanmış, ardından 2003 ve 2011 yıllarında yenilenmiştir. Buna göre; kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile metastaz saptanan olgularda bifosfonat başlanması önerilmiş, ancak yalnız kemik sintigrafisinde patoloji olup, diğer görüntüleme yöntemlerine yansımayan olaylar için bir görüş birliği oluşmamıştır. İskelet dışı metastazı olan meme kanserli olgular için bifosfonat başlaması klinik çalışma dışında önerilmemekte, ağrı kontrolünde analjeziklere, radyoterapi ve sistemik tedaviye yardımcı olabileceği bildirilmiş ancak ağrı palyasyonu için 1. basamak tedavi olmadığı belirtilmiştir⁽¹¹⁾.

Beyin metastazları sıklık bakımından kemik, akciğer ve karaciğer metastazlarından sonra gelmekle birlikte kitle veya kitlelerin yerleşim yerine göre oluşturduğu baş ağrısı, bulantı kusma, kuvvet kaybı, hemipleji, epilepsi, senkop, mental değişiklikler gibi semptomlar nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve onkolojik aciller içinde yer almaktadır. Tedavi kararında tümörün yerleşim yeri, boyutu, tek ya da multiple olması, hastada başka metastazın olup olmaması, hastanın genel durumu, metastazın ortaya çıkma süresi gibi faktörler göz önüne alınarak karar verilir. İlk tedavi yaklaşımı varolan intrakranial basıncın azaltılmaya çalışılmasıdır. Bu amaçla kullanılan steroidler ilk 48 saat içinde etkili olup, nörolojik semptomlarda gerileme sağlarlar. Seçilecek ilaç deksametazondur ve standart doz günde 2 doza bölünmüş halde verilen 16 mgr'dır. Ancak uzun süreli kortizon kullanımının gastrointestinal kanama, perforasyon, hiperglisemik atak, pankreatit,

görme bozukluğu, enfeksiyon riskinde artış gibi yan etkileri olması nedeni ile uzun süreli palyasyonda tercih edilen yaklaşım radyoterapidir^(2, 5, 9, 10, 11).

Cerrahi tedavi uygulanılabilen beyin metastazlı hastalarda ise anlamlı bir sağkalım artışı gösterilmiş olup medyan sağkalım 10-12 ay, 5 yıldan uzun yaşam süresi %12 olarak bildirilmiştir. Patchell ve arkadaşlarının çalışmasında tek beyin metastazı olan 48 hasta 2 kola randomize edilmiş, bir gruba yalnız 36 Gy (12x3 Gy) tüm kraniuma yönelik RT verilirken diğer grup cerrahi ekizasyon sonrası aynı şemadan RT almıştır. Lokal yineleme yalnız RT alan grupta %52, cerrahi uygulanan grupta %20 ($p<0.05$), yineleme süresi yalnız RT grubunda 5 ay, cerrahi uygulana grupta 14 ay ($p=0.02$), yaşam kalitesi ise (KPS>%70) 2 aya karşın 9 ay ($p=0.005$) olarak bulunmuştur. Medyan sağkalım benzer şekilde yalnız RT ile 3 ay iken cerrahi eklenmesi ile 9 aya ($p=0.01$) uzamıştır. Çalışma sonucunda kombine kolda yaşam süresinde uzama, yineleme oranlarında azalma ve yaşam kalitesinde artış nedeniyle soliter metastazlarda cerrahinin önemi vurgulanmıştır⁽¹⁵⁾. Ancak cerrahi rezeksiyon kararı her zaman olgu bazında değerlendirilmelidir. Menengial tutulumun olmaması, yerleşimin cerrahiye uygun olması, sistemik hastalığın sınırlı olması tercih edilir. Birden fazla lezyonu olan olgularda en büyük lezyonun çıkarılması semptomatik rahatlatma sağlasa da standart bir uygulama değildir. Cerrahi sonrası rutin uygulama radyoterapidir. Cerrahi için uygun olmayan tek ya da multipl lezyonlarda standart tedavi yaklaşımı ise radyoterapidir. Radyoterapi tüm beyine uygulanır. Radyoterapi ile sağkalım uzamakta, %60-90 oranında palyasyon elde edilmekte, KPS'de %10-20'lik artış, hastaların 2/3'ünde ciddi nörolojik bulgularla düzelme sağlanabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan doz-fraksiyon şemaları 5x4 Gy, 10x3 Gy ve 10x2 Gy olup, sağlanan palyasyon-sağkalım oranları açısından fark gösterilmemiştir. Graham ve arkadaşlarının yaptıkları randomize çalışmada ekstrakranial hastalığı olmayan ya da stabil olan 113 olgu değerlendirilmeye alınmış, bir kola 20x2 Gy, diğer kola 5x4 Gy kranial radyoterapi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda sağkalım farkı saptanmamış ancak uzun fraksiyon şeması uygulanan grupta intrakranial progresyon %44, kısa fraksiyon kolunda ise %64 ($p<0.05$) olarak bulunmuş, cerrahi ve/veya reirridasyon gereksinim oranının benzer şekilde %4'e karşın %21'e ($p<0.05$) yükseldiği gözlenmiştir. Çalışma sonucu iyi prognozlu, uzun sağkalım beklentisi olan olgularda 40 Gy'in intrakranial kontrol açısından avantajlı olduğu bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Son yıllarda soliter ya da az sayıda beyin metastazlarında lezyon bölgesine daha yüksek doz verebilmek

amacıyla sterotaksik radyocerrahi(SRS) gibi özel RT teknikleri kullanılmakta ve cerrahiye alternatif bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Linskey ve arkadaşlarının derlemesinde kanıta dayalı klinik bir rehber hazırlanmıştır. Bu derlemede yalnız RT ile SRS+RT uygulanan olguları içeren çalışmalar değerlendirilmiş, olgu özellikleri olarak <3cm tümör, orta hat şifti <1cm, KPS>70 olan olgular alınmıştır. Çalışma sonucu sağkalım, tek beyin metastazı olan olgular için SRS ile daha iyi (kanıt düzeyi 1), 1-4 beyin metastazı olan olgularda lokal kontrol ve fonksiyonel durum daha iyi (kanıt düzeyi 2), 2-3 metastazı olan olgularda sağkalım daha iyi (kanıt düzeyi 3) olarak bulunmuştur. Aynı derlemede cerrahi+RT ile SRS+RT karşılaştırıldığında fark bulunmadığı (kanıt düzeyi 2) bildirilmiştir. Yalnız SRS ile RT karşılaştırıldığında ise SRS sağkalım açısından avantajlı bulunmuştur (kanıt düzeyi 3)⁽¹⁷⁾.

Spinal kord basısı benzer şekilde onkolojik aciller içinde yer alan ve erken dönemde müdahale gerektiren bir durum olup, hastanın nörolojik tablosu iyi tanımlanmalı, duyu kayıplarının hangi seviyede olduğu tespit edilmelidir. Spinal kord metastazlarının tedavisinde radyoterapi kararı ve doz-fraksiyon şeması metastazın yerleşimine, boyutuna, tek ya da multiple oluşuna, başka organ metastazlarının varlığına, hastanın genel durumuna ve yaşam beklentisine göre değişmektedir. Yapılan randomize çalışmalarda 10x3 Gy, 5x5 Gy, 3x5 Gy, 4x5 Gy, 1x8 Gy gibi farklı fraksiyon dozlarında ağrı palyasyonu, narkotik analjezik kullanımı açısından fark bulunmasa da uzun süreli palyasyon ve reirridasyon daha az gerektirmesi nedeniyle uzun süreli radyoterapi uygulamalarının sağkalım beklentisi yüksek olan olgularda tercih edilmesi önerilmektedir⁽²⁻⁶⁾.

Metastatik meme kanserleri içinde bir grup kadın biolojik olarak daha yavaş seyirli hastalığa sahiptir ve bu olgular evre IV olmalarına rağmen 5 yıl ve üzerinde sağkalım göstermektedirler. Literatürde bu oran %5-10 arasında verilmekte olup %2-5 arasında ise kür bildirilmektedir. Bu grup genellikle iyi performans durumuna sahip, oligometastazlı olguları içermektedir. Meme kanserinin metastatik hastalıktaki seyrinin diğer kanserlere göre farklı ve yavaş oluşundan yola çıkarak günümüzde sınırlı metastatik hastalıkta standart olan sistemik tedaviye ilave olarak küratif cerrahi ve radyoterapi yaklaşımlara gündeme gelmiştir⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Bu olgularda agresif lokal tedavi ile potansiyel kür yanı sıra uzun hastalıklı ve genel sağkalımlar bildirilmektedir⁽¹⁸⁾. Oligo metastazlarda lokal tedavi yaklaşımları rezeksiyon, radyofrekans ablasyon ve radyoterapi olup özellikle sterotaksik radyoterapi daha iyi tolere edilmesi, daha az invaziv olması nedeniyle giderek yaygın kabul gören tedavi yak-

laşımı olmaktadır. Günümüz teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak radyoterapi tekniklerinde de gelişmeler olmuş ve radyosurgery tekniği kranial lezyonlar dışında ekstrakranial metastazlarda da yerini almıştır. Milano ve arkadaşları oligometastatik hastalıkta kuratif radyoterapiyi değerlendirdikleri çalışmalarında <5 metastaz sayısı oligometastaz olarak kabul edilmiş ve seçilmiş bu hasta grubunda (karaciğer, akciğer, kemik, torasik ve abdominal lenf bezi lokalizasyonuna yönelik) sterotaksik RT uygulanması ile sağkalımın uzadığı bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Meme kanserinde radyoterapinin uygulandığı 3. grup, tanı anında metastatik olduğu belirlenen gruptur. Yapılan çalışmalarda bu oran %3.5-10 olarak verilmekte ve birkaç gözlemsel çalışmada bu olgularda memedeki kitleye yönelik cerrahinin sağkalım avantajı sağladığı

bildirilmektedir^(19,20). Günümüzde bu çalışmalardan yola çıkarak tanı anında metastazı saptanan olgularda meme ve periferik lenfatiklere yönelik lokal radyoterapi uygulamasının etkisini değerlendirmek amacıyla çalışmalar başlatılmıştır. Scodan ve ark.'nın 598 senkronize meme kanserli olgu üzerinde yaptıkları çalışmada lokal radyoterapi uygulanan grupta ölüm riskinin %30 azaldığı bildirilmiş, nedeni lokal tedavinin tümör yükünü azaltıp, kemoterapi etkinliğini artırmasına, tümör yayılım riskini azaltmasına bağlanmıştır⁽¹⁹⁾. Ancak bu konuda daha iyi düzenlenmiş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak metastatik meme kanserinde radyoterapi, çok amaçlı kullanılabilen etkin bir tedavi yöntemi olup palyasyon yanı sıra, iyi seçilmiş olgularda sağkalım avantajı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ashby M. The role of radiotherapy in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 6(6):229-238, 1991.
2. Özşaran Z, Demirci A.S. Metastatic Breast Cancer. In Haydaroglu A, Ozyigit G (eds). *Principles and Practice of Modern Radiotherapy Techniques in Breast Cancer* 1th edition. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 107-117, 2013.
3. Soucho R, Wenz F, Sedlmayer F et al. DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer. *Strahlenther Oncol* 7:417-424, 2009.
4. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 45:109-116, 1997.
5. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW et al. Randomized trial of short versus long course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *Natl cancer Inst* 97(11):798-804, 2005.
6. Chow E, Haris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 25:1423-1436, 2007.
7. Özşaran Z, Yalman D, Anacak Y et al. Palliative radiotherapy in bone metastases: results of a randomized trial comparing three fractionation schedules. *Journal of BUON* 6:43-48, 2001.
8. Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79:065-076, 2011.
9. Ren Y, Ma L, Tian J et al. A systematic review on different treatment methods of bone metastasis from cancer. *Zhangguo Fei Ai Za Zhi* 13(5):533-9, 2010.
10. Niang U, Kamer S, Özşaran Z et al. The management of painful bone metastases with biphosphonates and palliative radiotherapy: a retrospective evaluation of 372 cases. *Journal of BUON* 14(2):245-249, 2009.
11. Poznak CHV, Temin S, Yee GC et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the Clinical practice guideline update on the role of bone modifying agent in metastatic breast cancer. *JCO* 29(9):1221-1227, 2010.
12. Kagan RA. Palliation of brain and spinal cord metastases. In Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and practice of radiation oncology* 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2373-84, 2004.
13. Liu MT, Huang WT, Wang AY et al. Prediction of outcome of patients with metastatic breast cancer: evaluation with prognostic factors and Nottingham prognostic index. *Support Care Cancer* 28:1-12, 2009.
14. Chang UK, Youn SQ, Rhee CH. Clinical Results of Cyberknife radiosurgery for spinal metastases. *J Korean Neurosurg Soc* 46:538-544, 2009.
15. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J med* 322(8):494-500, 1990.

16. Graham PH, Bucci J, Browne L. Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice daily fractions for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3):648-654, 2010.
17. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients newly diagnosed brain metastases. A systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J neurooncol* 96(1):69-70, 2010.
18. Milano MT, Zhang H, Metcalfe SK et al. Oligometastatic breast cancer treated with curative-intent stereotactic radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 115:601-608, 2009.
19. Scodan RL, Stevens D, Brain E et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 27:1375-1381, 2009.
20. Soran A, Özbaş S, Kelsey SF, Güllüoğlu B. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at the presentation (protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Disease. *The Breast Journal* 15(4):399-403, 2009.

Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır

aralıkla, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa

T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakfın, amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaçla Vakıf, her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek çalışmalara yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Süresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler. Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami, sunulmuş araştırma projesi varsa bir yıl, yoksa altı aydır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaşı olmak ve 40 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi, radyasyon fiziki, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman veya uzmanlık öğrencisi olmak.
- İyi derecede yabancı dil bilmek.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfus Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.

- Yabancı dil seviyesini gösterir belge (KPDS, ÜDS, YDS, TOEFL, v.s.)
- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Araştırma projesi kapsamında gidiliyor ise, dahil olunacak çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan asıllı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Araştırma projeleri, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, ilgili uzmanlık alanlarından 3 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

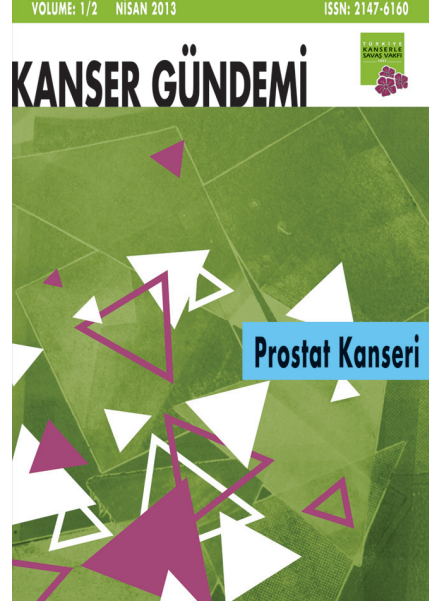
Bursiyer, yapmış olduğu çalışmaları burs süresince Türkiye Kansere Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'na gelişme raporu gönderir.

Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını ayrıntılı bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir. Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.)

T.K.S.V.'nı destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

www.kanservakfi.com



*Dergileri dernek adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

Herceptin®

HER2-pozitif meme kanseri tedavisinin

tüm evrelerinde

sağkalımı artırır.^{1,2}



Referanslar: 1. Prospektüs bilgisi. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Breast Cancer, V.1.2013.

Formülü: Bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. **Endikasyonları:** Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde, metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak, metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde taksanlarla kombine olarak endikidir. Ayrıca Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden erken evre meme kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant ve neoadjuvant tedavisinde, lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde, lenf nodu tutulumu olmayan ancak hormon reseptörleri negatif olması, tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması, grade 2 veya 3 olması ve yaşı 35'den küçük olması durumlarından birine sahip olan hastaların adjuvant tedavisinde endikidir. **Özellikleri:** Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant



DNA kökenli IgG yapısında bir insan monoklonal antikorudur. In vitro deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar trastuzumabın HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca trastuzumab, antikora-bağlı hücrel sitotoksikite (ADCC) için güçlü bir aracıdır. **Kontrendikasyonları:** Herceptin trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Herceptin tedavisine kanser hastalarının tedavisinde deneyimli doktorun gözetimi altında başlanmalıdır. Kardiyomiyopati ve hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir. Herceptin tedavisine başlamadan ve tedavi esnasında sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonlu hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyak semptomlar için tedavi görmüş; çoğu tedaviyle iyileşmiştir. **Yan Etkiler:** Enfüzyon reaksiyonu, kardiyovasküler problemler, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, üsürme, ateş, grip sendromu, baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, diyare, dispepsi, şişkinlik, bulantı ve kusma. **İlaç Etkileşimleri:** İnsanlarda Herceptin ile yapılmış hiçbir formel ilaç etkileşim çalışması yoktur. Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Herceptin tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. Haftalık doz rejiminde başlangıç için önerilen uygulamada, 4 mg/kg (vücut ağırlığı) yüklem dozundaki Herceptin 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır, sonraki dozlar için haftalık Herceptin dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı)'dır. Başlangıçtaki yüklem dozu iyi tolere edilirse doz, 30 dakikalık enfüzyon olarak uygulanabilir. Alternatif 3 haftalık doz programında başlangıç için önerilen 8 mg/kg (vücut ağırlığı) yüklem dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) doz, 90 dakika süresince enfüzyon olarak uygulanır. İntravenöz yüklem veya bolus olarak uygulanmamalıdır. **Yasal Kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza, Eski Büyükdere Caddesi, No: 13, 34398 Maslak/İstanbul Tel: [212] 366 90 00, www.roche.com.tr. **Üretim Yeri İsim ve Adresi:** F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre **Ticari Şekli:** Herceptin 150 mg tek dozlu liyofilize toz içeren flakon, 1 adet **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 01.08.2003-114/34 Güncel prospektüsün son güncelleme tarihi: 12.08.2009 Herceptin 150 mg flakon **%8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 1147,65 TL / 16.07.2012

Roche Müstahzarları San. A.Ş.
Güney Plaza, Eski Büyükdere Caddesi No: 13
34398 Maslak-İstanbul

www.roche.com.tr

