



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK HİZMETLERİ
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ



MEME KANSERİ KORUNMA, TARAMA, TANI, TEDAVİ VE İZLEM KLİNİK REHBERİ

2020

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı



T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi (Versiyon 1.0)

T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın Numarası: 1170

ISBN: 978-975-590-771-0

Telif Hakkı Sahibi: © Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2020

Tüm hakları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi: "T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, yayın yeri, yayın yılı" belirtilmesi şeklinde olmalıdır.

İLETİŞİM

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı

Adres: Bilkent Yerleşkesi Üniversiteler Mah. Dumlupınar Blv. 6001. Cadde No: 9, Kat: 8, PK: 06800 Çankaya/Ankara

Tel: 0312 471 15 37

Web: www.shgm.saglik.gov.tr, <https://argestd.saglik.gov.tr>, <https://hta.saglik.gov.tr>, www.klinikkalite.saglik.gov.tr



ÖNSÖZ

Sağlık hizmetlerinin temel hedeflerinden biri, nitelikli ve etkili sağlık hizmetlerini hakkaniyet içinde sunmaktır. Bu kapsamda hazırlanan klinik rehberler, sağlık olgularının yönetiminde kanıta dayalı iyi klinik uygulamaları tanımlamayı, hasta bakım ve güvenlik standartlarını belirlemeyi, etkili ve sürdürülebilir stratejilerin seçiminde tüm sağlık profesyonellerine rehberlik etmeyi hedefler.

Bu amaçla, sağlık olgularının tanı, tedavi, rehabilitasyon ve izlem süreçleri ile koruyucu ve önleyici hizmetlerin yönetimine ilişkin, uluslararası kanıtların, yerel yapılara uyumu göz önünde bulundurularak hazırlanan rehber, protokol ve algoritmalar ile müdahale ve bakım süreçlerinin standart hale getirilmesi için çalışmalar yürütülmektedir.

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ve en ölüme neden olan multidisipliner yaklaşım gerektiren çok önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde her 8 kadından birinde hayatı boyunca meme kanseri gelişeceği öngörülmekte olup, görülme sıklığındaki artışa rağmen ölüm oranındaki azalma dikkat çekicidir. Meme kanseri erken saptandığında, tedavinin yaşam kalitesine olumsuz yönde etkisi minimaldir ve başarı oranı yüksektir. Yeni tedavilerle hastalığın ileri seviyelerinde de yaşam süresi uzamakta ve yaşam kalitesi artmaktadır.

Meme kanserinde, güncel korunma, tarama, tanı, tedavi ve izlem yöntemlerini özetleyen ve olası gelişmelere ışık tutması amacıyla hazırlanan bu rehberin sağlık hizmetleri sunumunda klinik kalitenin iyileştirilmesi adına beklenen katkıyı sağlamasını ve faydalı olmasını diler, emeği geçen çalışma ekibi üyelerine teşekkür ederim.

Prof. Dr. Ahmet TEKİN
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü



ÇALIŞMA EKİBİ

Proje Koordinatörü

Dr. Elife DİLMAÇ

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü,
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi
Başkanlığı

Editör

Prof. Dr. Vahit ÖZMEN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yazarlar (Yazar isimleri çalışmanın tamamında isme göre alfabetik sıra ile düzenlenmiştir.)

Öğr. Görevlisi Dr. Berker DUMAN

Ankara Ün. Tıp Fak. Psikiyatri AD

Prof. Dr. Cem Somer
ATABEKOĞLU

Ankara Ün. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Prof. Dr. Ekmel TEZEL

Gazi Ün. Tıp Fak. Genel Cerrahi AD

Prof. Dr. Faruk AKSOY

Necmettin Erbakan Ün. Meram Tıp Fak. Genel Cerrahi AD

Prof. Dr. Ferah YILDIZ

Hacettepe Ün. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi AD

Prof. Dr. F. Figen AYHAN

Medicana International Ankara Hastanesi,
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü

Prof. Dr. Ganime Dilek EMLİK

Necmettin Erbakan Ün. Meram Tıp Fak. Radyoloji AD

Prof. Dr. Gülten KIYAK

Yıldırım Beyazıt Ün. Tıp Fak. Genel Cerrahi AD

Doç. Dr. Hasan ESEN

Necmettin Erbakan Ün. Meram Tıp Fak. Tıbbi Patoloji AD

Doç. Dr. Lütfi DOĞAN

Sağlık Bilimleri Ün. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
EAH Cerrahi Onkoloji AD

Doç. Dr. Mutlu DOĞAN

Sağlık Bilimleri Ün. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
EAH Tıbbi Onkoloji AD

Doç. Dr. Öznur BAL

Sağlık Bilimleri Ün., Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji AD

Prof. Dr. Sancar BAYAR

Ankara Ün. Tıp Fak. Genel Cerrahi AD (Cerrahi Onkoloji BD)

Prof. Dr. Savaş SEREL

Ankara Ün. Tıp Fak. Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD

Prof. Dr. Seher DEMİRER

Ankara Ün. Tıp Fak. Genel Cerrahi AD

Prof. Dr. Serpil DİZBAY SAK

Ankara Ün. Tıp Fak. Tıbbi Patoloji AD

Prof. Dr. Vahit ÖZMEN

İstanbul Ün. İstanbul Tıp Fak. Genel Cerrahi AD

Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN

Ankara Yıldırım Beyazıt Ün. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi AD

Grafik Tasarım/Mizanpaj

Selda CAN

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
Dairesi Başkanlığı



SUNUŞ

Sağlık hizmetlerini, etkili, güvenli ve hakkaniyet ilkesine uygun olarak almanın insan hayatı için ne kadar kıymetli olduğunu, meme kanseri, tanı, tedavi ve izlem süreçlerini yaşamış bir birey olarak en iyi anlayanlardan biri olduğumu söylemek isterim. Ayrıca, tüm süreçlerini yaşadığı bir hastalığın klinik rehber çalışmasında koordinatörlük yapmak da sanırım benim gibi çok az insana nasip olur. Bu fırsatı bana veren yöneticilerime, kıymetli birikimlerini, iş birliği içinde çalışmada gönüllü olarak bir araya getiren hocalarımıza çok teşekkür ediyor ve Rehberimizin iyi klinik uygulamalara ışık tutmasını diliyorum.

Dr. Elife DİLMAÇ
Proje Koordinatörü

Sevgili Okuyucular,

Akademik yaşamının çok önemli bir kısmında meme kanserinin tanısı, taraması ve tedavisi konusunda emek veren ve edindiği bilgileri ve araştırmalarını öğrencileri, asistanları, meslektaşları ve toplum ile paylaşan bir bilim adamı olarak Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi'nin Editör'lüğünü yapmaktan büyük bir onur duyduğumu belirtmek isterim.

Türkiye'de en sık görülen ve ölüm nedeni olan meme kanseri, korunulabilir, erken tanısı ve tedavisi mümkün, organ kaybının olmayabileceği, sağlıklı ve mutlu bir yaşam şansı veren bir kanser olduğu halde, farkındalığın olmaması ve ileri evrede tanı konulması nedeniyle yaşam süresini kısaltmakta ve organ kaybına neden olmaktadır. Yaklaşık 20 yıldır birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, kurmuş olduğu Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Gezici Tarama Sistemleri ile ücretsiz meme kanseri taraması yapmakta ve meme kanserinin erken tanı ve tedavisi için çaba göstermektedir. Biz sağlık çalışanlarına düşen en önemli görevler ise, toplumda meme kanseri farkındalığını artırmak, erken tanı ve etkin tedavi ile sağkalım oranlarını arzu edilen düzeylere çıkarmak olmalıdır. Bu amaçla büyük bir özveri ile hazırlanan rehberin sizlere yardımcı olacağına inanıyorum.

Rehberin hazırlanmasında emeğini esirgemeyen Proje Koordinatörü Dr. Elife Dilmaç ve konularında oldukça önemli başarılarla sahip olan meslektaşlarıma ve Sağlık Hizmetleri Genel Müdürü Prof. Dr. Ahmet TEKİN'e teşekkür ediyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Vahit ÖZMEN
Editör
İstanbul Tıp Fakültesi



İÇİNDEKİLER

Önsöz	iii
Sunuş	v
Tablolar	x
Şekiller	xi
Kısaltmalar	xii
Giriş	xiii
1. BÖLÜM	
MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK	1
1.1. Epidemiyoloji ve Sıklık	1
1.2. Meme Kanserinden Korunma	3
1.2.1. Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Azaltılması	3
1.2.2. Memeleri Ameliyatla Boşaltmak (Profilaktik Mastektomi).....	4
1.2.3. İlaçlar Kullanarak Meme Kanserinden Korunmak	5
1.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri	7
1.4. Ailesel-Genetik Meme Kanseri	11
2. BÖLÜM	
MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME.....	15
2.1. Meme Kanserinde Tarama	15
2.1.1. Mamografi	16
2.1.2. Yeni Teknolojiler	17
2.1.3. Hasta Seçimi	17
2.1.4. Taramada Ultrasonografi	18
2.1.5. Taramada Emar Görüntüleme (MRG)	18
2.1.6. Yüksek Riskli Hastada Tarama	18
2.1.7. Taramaya Kadınlar İle Ortak Karar Verme	20
2.2. Meme Kanserinde Tanı	24
2.2.1. Meme Kanserinde Anamnez - Fizik Muayene.....	24
2.2.2. Meme Kanserinde Tanısal Radyolojik Yöntemler	29
2.2.3. Meme Kanserinde Biyopsi Yöntemleri	31
2.2.4. Meme Kanserinde Klinik Evreleme	37
2.3. Meme Kanserinde Patolojik İncelemeler	41
2.4. Meme Kanserinde Evreleme Sonrası Mültidisipliner Yaklaşım	60
2.5. Meme Kanserinde Aydınlatılmış Onamın Önemi	61
3. BÖLÜM	
MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ	62
3.1. Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan Cerrahi Teknikler	62
3.1.1. Biyopsi Teknikleri.....	62
3.1.2. Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi (SLNB).....	63
3.1.3. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC).....	63
3.1.4. Mastektomi	64
3.2. İn Situ (Evre 0) Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi	65



3.2.1. Duktal Karsinoma İn Situ'da (DKİS) Cerrahi Tedavi	65
3.2.2. Lobüler Karsinoma İn Situ'da (LKİS) Cerrahi Tedavi Endikasyonları	65
3.3. Erken Evre (Evre I ve IIA) Meme Kanseri Cerrahi Tedavi	66
3.3.1. Hastanın Değerlendirilmesi	66
3.3.2. Primer Tümör İçin Cerrahi Yaklaşım	66
3.3.3. Cerrahi Sınır Değerlendirilmesi	66
3.3.4. Koltukaltına Yaklaşım	66
3.4. Lokal İleri Meme Kanseri Cerrahi Tedavi	68
3.5. Metastatik (Evre IV) Meme Kanseri Cerrahi Tedavi	70
3.6. Mastektomi Sonrası Meme Rekonstrüksiyonu	73
3.6.1. Meme Rekonstrüksiyonunun Yararları	73
3.6.2. Meme Rekonstrüksiyonunun Olası Riskleri	73
3.6.3. Mastektomi Sonrası Kimlere Meme Rekonstrüksiyonu Yapılabilir?	73
3.6.4. Meme Rekonstrüksiyonu Seçenekleri Nelerdir?	75
3.6.5. Meme Rekonstrüksiyonu Öncesi Muayene	75
3.6.6. Meme Rekonstrüksiyonunun Zamanlaması	75
3.6.7. Meme Rekonstrüksiyonunun Sonuçlarını Etkileyen Faktörler	75
3.6.8. Meme Rekonstrüksiyonunun Riskleri ve Yararları	77
3.6.9. Meme Rekonstrüksiyonu Sonrası Takip	77
3.6.10. Asellüler Dermal Matriksin Kullanıldığı İmplantlar ile Meme Rekonstrüksiyonu	77
3.6.11. Meme Rekonstrüksiyonu Sonrası Ototolog Yağ Graftı (Lipofilling) Uygulaması	77
3.6.12. Silikon Proteze Bağlı Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma	77
3.6.13. Meme Rekonstrüksiyonunun Onkolojik Açıdan Güvenliği	78
3.6.14. Mastektomi Sonrası Lenfödem Cerrahi Tedavisi	78

4. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ	82
4.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS -TisN0M0)	82
4.2. Operabl Nonmetastatik Meme Kanseri Sistemik Tedavi	83
4.2.1. Hormon Reseptörü (ER, PR) Pozitif, HER-2 Negatif Meme Kanseri	83
4.2.2. HER-2 Pozitif Meme Kanseri Sistemik Tedavi	84
4.2.3. Hormon Reseptörü (HR) Negatif, HER-2 Negatif Meme Kanseri	85
4.3. Preoperatif Sistemik (Neo-adjuvan) Tedavi	86
4.4. Evre 4 (Metastatik) Meme Kanseri Sistemik Tedavi	86
4.4.1. Kemik Metastazı Olan Hastalarda Osteoklast İnhibitörleri	88

5. BÖLÜM

MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ	92
5.1. Non-invaziv Meme Kanseri Radyoterapi	92
5.2. İnvaziv Meme Kanseri Radyoterapi	93
5.2.1. Erken Evre Meme Kanseri Radyoterapi	93
5.2.2. Lokal İleri Evre Meme Kanseri Radyoterapi	95
5.3. Metastatik Meme Kanseri Radyoterapi	97
5.4. Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler	97



6. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE İZLEM..... 101

6.1. Fizik Muayene/Öykü 101

7. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ 103

7.1. Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi Konuları..... 103

7.2. Sağlıklı Yaşam Tarzı Prensipleri 104

7.3. Fiziksel Aktivite 104

7.3.1. Fiziksel Aktivite Prensipleri 104

7.3.2. Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi 105

7.3.3. Fiziksel Aktiviteye Bağlı Yan Etki Riski Değerlendirmesi 106

7.3.4. Fiziksel Aktivite Düzeyleri 107

7.3.5. Dirençli Egzersizler için Rehber 107

7.4. Beslenme ve Kilo Yönetimi 107

8. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME 110

9. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON..... 112

9.1. Kansere Bağlı Ağrı 114

9.2. Orta ve Ciddi Kanser Ağrısı..... 115

9.3. Kansere Bağlı Yorgunluk 116

9.4. Lenfödem 117

9.4.1. Lenfödem Riski Olan Hastaların Belirlenmesi 117

9.4.2. Lenfödemi Önleme 118

9.4.3. Lenfödemde Tanı 119

9.4.4. Lenfödemde Konservatif Tedavi 120

9.5. Kemik Sağlığı 122

10. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR 126

10.1. İnflamatuvar Meme Kanseri 126

10.1.1. Epidemiyoloji 126

10.1.2. Klinik Belirtiler ve Tanı 126

10.1.3. Görüntüleme 126

10.1.4. Biyopsi 126

10.1.5. Cerrahi Tedavi 127

10.1.6. Metastatik Hastalık..... 127

10.2. Memenin Fillodes (Phyllodes-Phylloides) Tümörü 128

10.2.1. Görülme Sıklığı 128

10.2.2. Klinik Görünüm 128

10.2.3. Tanı 128

10.2.4. Radyolojik Bulgular 128

10.2.5 Patoloji 129



10.2.6. Tedavi	129
10.2.7. Klinik Seyir	129
10.2.8. Takip	129
10.3. Erkek Meme Kanseri	132
10.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	132
10.3.2. Klinik Bulgular	132
10.3.3. Patolojik Özellikler	132
10.3.4. Tanı ve Evreleme	133
10.3.5. Tedavi	133
10.4. Gebelik ve Meme Kanseri	136
10.4.1. Epidemiyoloji	136
10.4.2. Prognoz	136
10.4.3. Patoloji	136
10.4.4. Tanı	136
10.4.5. Görüntüleme Çalışmaları	136
10.4.6. Meme Biyopsisi	137
10.4.7. Cerrahi Tedavi	137
10.4.8. Sistemik Tedavi	137
10.4.9. Radyoterapi	137
10.5. Yaşlılarda Meme Kanseri	139
10.5.1. Patoloji	139
10.5.2. Klinik Bulgular ve Tanı	139
10.5.3. Cerrahi Tedavi	139
10.5.4. Sistemik Tedavi	139
10.5.5. Radyoterapi	140
10.6. Meme Kanseri Hastalarında Fertilitenin Korunması	141
10.7. Memenin Paget Hastalığı	145
10.7.1. Semptomlar	145
10.7.2. Ayırıcı Tanı	145
10.7.3. Memenin Paget Hastalığı'nın Tipleri	145
10.7.4. Radyolojik Değerlendirme	145
10.7.5. Patolojik Değerlendirme	145
10.7.6. Cerrahi Tedavi	146

EKLER

Ek -1. Epitelial meme tümörleri sınıflaması (DSÖ 2019)	150
--	-----



TABLÖLAR

Tablo 1.1. Meme kanserinde risk faktörleri	7
Tablo 1.2. Meme kanserinde kullanılan risk modelleri.....	8
Tablo 1.3. Meme kanserinde genetik test yaptırma endikasyonları.....	12
Tablo 1.4. Meme kanserinde genetik mutasyonlar ve korunma yolları.....	13
Tablo 2.1. TNM tanımları	38
Tablo 2.2. Klinik anatomik evreleme.....	39
Tablo 2.3. Klinik prognostik evreleme	40
Tablo 2.4. İnvaziv meme kanserlerinde HER-2 reseptörünün (c-erb B2) immunohistokimyasal (İHK) yöntemle değerlendirilmesi	45
Tablo 2.5. Meme kanserlerinde Nottingham Histolojik skorlaması.....	54
Tablo 2.6. Duktal Karsinoma İn Sitalarda derecelendirme	54
Tablo 2.7. Meme kanseri ve Duktal Karsinoma İn Sitalarda cerrahi sınırın değerlendirilmesi	55
Tablo 2.8. Lenf nodu değerlendirme.....	56
Tablo 2.9. Patolojik evreleme	56
Tablo 3.1. Meme rekonstrüksiyonunun zamanlaması ve yöntemi için göz önünde bulundurulması gereken klinik faktörler.....	74
Tablo 4.1. HER-2 negatif meme kanserinde uygulanan kemoterapi şemaları	84
Tablo 4.2. HR pozitif metastatik hastalıkta endokrin tedavi seçenekleri.....	87
Tablo 4.3. HER-2 pozitif Hastalıkta anti-HER-2 tedavi seçenekleri.....	87
Tablo 4.4. Metastatik meme kanserinde kullanılan kemoterapi ajanları	87
Tablo 7.1. Kanser hastalarında yaşam kalitesi konuları.....	103
Tablo 7.2. Genel sağlıklı yaşamın prensipleri	104
Tablo 7.3. Fiziksel aktivite prensipleri.....	104
Tablo 7.4. Fiziksel aktivitenin değerlendirmesi.....	105
Tablo 7.5. Fiziksel aktiviteye bağlı yan etki riski değerlendirmesi	106
Tablo 7.6. Fiziksel aktivite düzeyleri.....	107
Tablo 8.1. Psikiyatri konsültasyonu istenmesi önerilen durumlar	111
Tablo 9.1. Spesifik kanser ağrı sendromları ve tedavileri.....	115
Tablo 9.2. Opioid doz dönüşüm tablosu	116
Tablo 9.3. Kanserle ilgili yorgunlukta değerlendirme ve tedavi	117
Tablo 9.4. Meme kanserine bağlı lenfödem risk faktörleri.....	118
Tablo 9.5. Amerikan Meme Cerrahları Derneği'nin (ASBrS) Meme Kanseriyle Bağlı Lenfödem Riskini Azaltıcı Davranışlar ve Tedavi Önerileri	121
Tablo 9.6. British Medical Journal (BMJ)-Best Practice Lenfödem Kılavuzu	122
Tablo 10.1. Adjuvan kemoterapi ajanlarının fertilitateye etkisi.....	141
Tablo 10.2. Meme kanserinde fertilitateyi koruyucu yaklaşımlar	142



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Meme kanserinden korunma seçenekleri.....	3
Şekil 1.2. Ailesel-genetik meme kanserinde takip-tedavi algoritması	12
Şekil 2.1. Meme kanserinde tarama yöntemleri.....	15
Şekil 2.2. Meme kanseri için yüksek risk grubunun taranması	19
Şekil 3.1. Mastektomi sonrası meme rekonstruksiyonu algoritması	79
Şekil 4.1. Duktal Karsinoma İn Situ'da tedavi	82
Şekil 4.2. Hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif meme kanserinde tedavi	83
Şekil 4.3. HER-2 pozitif meme kanserinde tedavi	85
Şekil 4.4. Üçlü negatif (triple negatif) meme kanserinde tedavi	85
Şekil 10.1. Memenin paget hastalığında meme başında egzemaya benzer görünüm	146
Şekil 10.2. Memenin paget hastalığında meme başında kabuklanma	146
Şekil 10.3. Memenin paget hastalığında meme başında ülserasyon.....	147
Şekil 10.4. Memenin paget hastalığında mamografi bulguları	147
Şekil 10.5. Memenin paget hastalığında MR bulguları	148
Şekil 10.6. Memenin paget hastalığında tedavi algoritması	148



KISALTMALAR

ADH	Atipik Duktal Hiperplazi
ACS	American College of Surgeons
ALH	Atipik Lobüler Hiperplazi
ALN	Aksiller Disseksiyon
BT	Tomografi
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
DMG	Digital Mamografi
DMT	Digital Meme Tomosentez
EHA	Eklem Hareket Açıklığı
HR	Hormon Reseptörü
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
IARC	Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İMK	İnflamatuvar Meme Kanseri
KETEM	Kanser Erken Tanı ve Tarama Merkezi
KİB	Kalın İğne Biyopsisi
KST	Kombine Sistemik Tedavi
LCIS	Lobüler Karsinoma İn-Situ
MG	Mamografi
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MLD	Manuel Lenf Drenajı
ER	Estrojen Reseptörü
ROLL	Radyonüklid Okült Lezyon Lokalizasyonu
RT	Radyoterapi
SLNB	Sentinel Lenf Nodülü Biopsisi
TMHDF	Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu
TRD	Türk Radyoloji Derneği
US	Ultrasonografi
VYB	Vakum Yardımlı Biyopsi



GİRİŞ

Prof. Dr. Vahit ÖZMEN

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü’ne (DSÖ) bağlı IARC’in (International Agency on Cancer for Research) 2018 yılı verilerine göre tüm dünyada yeni tanı konulan meme kanserli hasta sayısı 2.000.088 olup, en sık görülen kanser olan akciğer kanseri ile arasındaki fark sadece 5.000 kadardır (1). Türkiye’de meme kanseri sıklığı ise 50/100.000’in üzerinde olup, 2018 yılında yeni tanı konulan hasta sayısı 22.500 olarak hesaplanmıştır (1-2).

Türkiye’de meme kanseri sıklığı, 1994 yılında yayınlanan bir çalışmada, 24/100.000 olarak belirlenmiştir (3). Geçen 25 yıllık sürede meme kanseri sıklığında yaklaşık 2.5 kat artış görülmektedir (1-2). Bu artışın nedenleri olarak: 1) Yaşam tarzının değişmesi [obezite, hareketsizlik, doğurmama, geç doğum (>35 yaş), kısa süren laktasyon, erken menarş, geç menopoz, uzun süre doğum kontrol hapı ve menopoz tedavisi uygulanması vb.], 2) Nüfusun yaşlanması, 3) Farkındalığın (medyadan uyarılar, meme ve menopoz polikliniklerinde meme kanseri için bilgilendirme ve tarama mamografisi için sevkler, kadınların bilgi ve eğitim düzeyinin artması vb.), düzensiz olarak çekilen mamografi sayısının artması ve 4) Nüfusun artması olarak sıralanabilir. Ülkemizde meme kanserinin sıklığında görülen bu hızlı artış, korunma, tarama ve erken tanı için ciddi bir çalışma yapılmasını gerektirmektedir.

Türkiye’de meme kanseri sıklığı artmasına rağmen, hastaların çoğunda tanı ileri evrede konulmaktadır. 20.000 hastayı içeren bir çalışmada (2019), meme kanseri tanısı konulan hastaların patolojik evre oranlarına bakıldığında; Evre 0 (Duktal karsinoma in situ) %4,7, Evre I %28,5, Evre II %48,3, Evre III %14,5 ve Evre IV %4 oranındadır (2). Gelişmiş ülkelerde Evre 0 ve Evre I meme kanseri oranları sırası ile %20-25 ve %50-60 kadardır. Bu sonuçlar ile karşılaştırıldığında ülkemizde meme kanseri tanısının çok geç konulduğunu görmekteyiz. 10 yıl süren “Bahçeşehir Organize Toplum Tabanlı Mamografi Tarama Proje”-sinde meme kanseri tanısı konulan 130 hastanın %13.5’inde Evre 0, %57.9’unda ise Evre I meme kanseri saptanmıştır. Bu sonuçlar, Bahçeşehir Tarama Proje’sinde olduğu gibi, evden davet edilerek yapılan toplum tabanlı taramanın erken tanıyı sağlamada ne kadar etkin olduğunu göstermektedir (4).

Yukarıda açıklanan sonuçlar, ülkemizde meme kanserinden korunma, tarama, erken tanı ve etkin tedavi için hedef toplumun eğitiminin ve farkındalığının önemli olduğunu, sağlık sisteminin eğitim, farkındalık, korunma, tarama, tanı ve tedavi için mevcut uygulamalarını ulusal düzeyde yaygınlaştırılması, bu alanda yetişmiş sağlık çalışanı sayısının artırılması vurgulanabilir.



Rehberin Amaçları

Birincil Amaçlar:

1. Türkiye’de meme kanserinden korunma, tarama, erken tanı, tedavi ve izlem için güncel bilgileri içeren bir rehber hazırlamak,
2. Hazırlanan bu rehber sayesinde KETEM, aile hekimliği, devlet hastaneleri ve tıp fakültelerinde çalışan meme kanseri ile ilgili doktor ve sağlık çalışanlarının meme kanserinin tarama, tanı, tedavi ve izlemi ile ilgili standart bilgi düzeyine ulaşmalarını sağlamak,
3. Sağlık sisteminin Türkiye’de meme kanserinden korunma, tarama, tanı, tedavi ve takip edilmesi için benimsediği koşulları uygulayıcıları ile paylaşmak,

İkincil Amaçlar:

1. Meme kanseri ile ilgili olarak görev yapan doktor ve diğer sağlık çalışanlarının bu rehberden elde ettiği bilgileri hedef kitle ile paylaşarak onların meme kanseri konusunda bilgi düzeylerini ve farkındalığını artırmak, kadınların tarama programlarına düzenli olarak katılımlarını sağlamak,
2. Tarama programlarına katılan hedef toplumda erken tanı sağlamak,
3. Erken tanı konulan hastalara modern ve etkin bir tedavinin uygulanmasını sağlamak,
4. Daha fazla hastada meme koruyucu cerrahi, daha az sayıda hastada sistemik tedavi uygulamak,
5. Meme kanseri tanısı konulan kadınların yaşam süresini uzatmak,
6. Uzun dönemde tüm kadınlarımız için meme kanserinden korunma, erken tanı, düşük morbidite ve mortalite sağlamak,
7. Meme kanserinde erken tanı ve etkin tedavi ile maliyeti azaltarak ülke ekonomisine katkı sağlamak olarak sıralanabilir.

Multidisipliner Çalışmanın Gerekliliği

Halsted’in meme kanseri “Lokal ve bölgesel bir hastalıktır” hipotezi, yaklaşık bir asır (1870–1970) etkinliğini korumuş ve radikal mastektomi (RM) meme kanserinin tek tedavisi olarak kabul edilmiştir (5-6). Böylece sadece genel cerrahi uzmanları meme kanserinin tedavisinden sorumlu olmuştur. WS Halsted, RM sonrası 5 yıllık lokal nüks oranını %6’ya düşürmesine rağmen, bu cerrahi girişimin sağkalıma fazla bir katkısı olmamıştır. Bernard Fisher’in uzun süren deneysel ve klinik çalışmaları sonucu 1970’li yıllarda meme kanserinin daha başlangıç döneminde bile sistemik olarak yayılabildiği gösterilmiştir (7). Bu nedenle meme kanserinde “Sistemik hastalık” hipotezi kabul edilmiş ve tedaviye Gianni Bonadonna tarafından kombine sistemik tedavi (KST) eklenerek hastaların yaşam süreleri uzatılmıştır (8). Fisher’in yönettiği NSABP-B04 ve NSABP-B06 çalışmalarında, basit mastektomi ve meme koruyucu cerrahi ile RM karşılaştırılmış ve bu ameliyatlardan sonra elde edilen genel sağkalım oranları eşit bulunmuştur. Ayrıca Umberto Veronesi’nin Milan çalışması da kadrantektomi + aksiller lenf disseksiyonunu RM ile karşılaştırmış ve her iki ameliyatın lokal nüks ve sağkalım açısından birbirine benzer sonuçlar ortaya koyduğu görülmüştür (9). Bu sayede erken evre meme kanseri (Evre I, II) tanısı konulan hastalarda meme



korunabilmiş, ancak lokal kontrol için tedaviye mutlaka radyoterapi eklenmiştir. Ayrıca tüm hastalara kemoterapi ve endokrin tedavi verilmiştir. Daha sonra sadece östrojen reseptörü pozitif olan hastalar endokrin tedavi almaya başlamışlardır. Sonuç olarak meme kanserinin tedavisinde cerrahlar tedavi için medikal onkolog ve radyasyon onkologları ile birlikte çalışmaya başlamışlardır.

Bu yüzyılın başında Peru ve Sorlie'nin yaptığı çalışmalarla meme kanserinin heterojen bir hastalık olduğu, her hastada tümörün farklı moleküler yapıya sahip olabileceği ortaya konulmuştur (10). Bu nedenle kişiye özel tarama, özel tanı ve tedavi kavramı (precision medicine, personalized medicine, individualized medicine) kabul edilmiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi meme kanserinde korunma, tarama, tanı ve tedavide farklı disiplinlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle meme merkezinde çalışan uzmanların kendi alanları dışında da diğer disiplinler ve uygulamalar konusunda asgari bilgi düzeyine sahip olmaları ve haftalık tümör konseylerinde bir araya gelerek tanı konulan hastaların tedavilerini tartışmaları gereklidir. Meme kanserinden korunma, tarama, erken tanı, herediter kanserin belirlenmesi, tümörün patolojisi, moleküler ve genetik profili, başarılı bir tedavi ile sağlıklı ve kansersiz yaşam, beden bütünlüğünün sağlanması, tedaviye bağlı komplikasyonların azalması, yaşam kalitesinin artırılması en önemli hedefler olmalıdır.

Meme kanserinin tanı ve tedavisinde birlikte çalışması gereken uzmanlık alanları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Genel Cerrahi Uzmanları

Ülkemizde meme kanserinin tanısı ve tedavisi konusunda yeterli eğitim aldıkları için meme kanserinin taramasından tedavi ve takibine kadar tüm basamaklarında görev almaktadırlar. Meme polikliniklerine gelen kadınların muayenesi, gerekli radyolojik tetkiklerinin istenmesi, palpe edilen kitlelerde histolojik tanı için kalın iğne biyopsisi yapılması, non-palpabl kitlelerde radyolojik biyopsi istenmesinden sorumludurlar. Kanser tanısı koymak için eksizyonel biyopsi yapılmamalıdır. Bu biyopsi daha sonra yapılacak meme koruyucu cerrahi işlemini güçleştirecektir. Meme kanseri tanısı konulan hasta mutlaka multidisipliner meme konseyinde sunularak adjuvant tedavi kararı tartışılmalıdır. Genel cerrahi uzmanının bulunduğu hastanede tümör konseyi yok ise genel cerrahi uzmanının bu toplantının yapıldığı bir konseyde sunması ve tartışarak tedavi kararının alınması gereklidir.

Radyoloji Uzmanları

Meme kanserinin tarama, tanı ve tedavisinde çok önemli rolleri vardır. Tarama programlarında yüksek risk grubunun, tarama yaşı ve aralığının belirlenmesi, mamografinin ve diğer tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi, ek radyolojik yöntemlerin istenmesi, neo-adjuvan kemoterapi önerilen hastalarda tümör ve lenf nodülü biyopsisi ve bunların işaretlenmesi, gerektiğinde non-palpabl lezyonlara biyopsi yapılması çok önemli sorumluluklarından bazılarıdır. Klinisyen tarafından gönderilen hastaların radyolojik tetkiklerinin yapılması, değerlendirilmesi ve raporlanması gereklidir. Meme kanseri tedavisi alan hastalara periyodik görüntüleme yöntemlerini gerçekleştirirler.



Patoloji Uzmanları

Meme kanserinin tanısında, tedavisinde ve nükslerin belirlenmesinde son derece önemli görevlere sahiptirler. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve bugün daha çok tercih edilen kalın iğne ve vakum biyopsilerinin, intra-operatif olarak cerrahi sınırın ve sentinel lenf bezinin değerlendirilmesi tanı ve tedavi açısından çok önemlidir. Daha sonra parafin kesiti incelemeleri ile tümörün histopatolojik ve moleküler özelliklerini belirten raporlarını oluştururlar.

Tıbbi Onkoloji Uzmanları

Meme kanserli hastaların çoğunda sistemik tedavi önerilmekte ve buna östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda endokrin tedavi eklenmektedir. Bu nedenle Tıbbi Onkoloji uzmanları tanı konulan hastaların neo-adjuvan veya adjuvant sistemik tedavilerinin belirlenmesinde ve uygulanmasında görev almaktadırlar.

Radyasyon Onkolojisi Uzmanları

Meme kanseri tanısı konulan ve meme koruyucu cerrahi uygulanan tüm hastalarda radyoterapi standart bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Bazı mastektomi yapılan olgularda da radyoterapi gerekmektedir. Ayrıca radyoterapi metastatik meme kanserinde de sıklıkla başvurulmuş bir lokal tedavi yöntemidir.

Genetik Uzmanları

Meme kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık %5-10'unda mutasyona uğramış patojen gen saptanmaktadır. Bu nedenle genetik uzmanlarının da katılacağı “Genetik Danışma Konseyi” oluşturulmalıdır. Patolojik genleri taşıyıcılık riski yüksek olan hastalara ve kadınlara genetik testler önerilmelidir.

Meme kanserinde hastalığın prognozunu belirlemek ve gereksiz sistemik tedaviyi önlemek için piyasada çok sayıda genetik test bulunmaktadır. Bu testlerin sonucuna göre hastalığın 10 yıl içerisinde sistemik nüks oranı ve sistemik tedaviden ne kadar yarar göreceği hesaplanmaktadır. Ayrıca, kanser tanısı alan hastalarda sıvı (liquid) biyopsi ile kanda dolaşan tümör hücreleri, tümör hücrelerinin RNA ve DNA'larına bakılmakta ve bunların hastalığın tanı ve tedavisindeki yeri araştırılmaktadır.

Nükleer Tıp Uzmanları

Meme kanserinde sentinel lenf bezinin belirlenmesinde radyoizotop ve gama prob da mavi boyaya eklenmektedir. Ayrıca nükleer tıp uzmanları meme kanserinin uzak ve loko-rejyonel metastazlarının araştırılmasında pozitron emisyon sintigrafisi (PET-BT) ve PET-emar kullanılmaktadır. PET-CT yapılırken 15-25 milisievert (mSV) radyasyon yayacağından istek yapılırken dikkatli olunmalıdır. Bu yöntemler sadece lokal ileri veya metastatik meme kanseri olduğu düşünülen hastalarda önerilmelidir.

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanları

Meme kanseri hastaları preoperatif dönemden terminal döneme kadar hemen her evrede karşılaşılabilen ağrı, yorgunluk, işlevsellik (günlük yaşam aktiviteleri ve mobilite) ve yaşam kalitesi gibi pek çok farklı



konuda fizik tedavi ve rehabilitasyon ekibine ihtiyaç duymaktadır. Meme kanseri tedavisi omuz disfonksiyonu ve diğer kas-iskelet problemleri, osteoporoz, nöropati, lenfödem gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu morbiditelerin önlenmesinde, belirlenmesinde ve tedavisinde fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları önemli görevlere sahiptirler.

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanları

Meme kanserinde erken tanı ve modern tedavilerle yaşam süresinin uzaması, dikkatleri memenin kozmetik görünümüne çevirmiştir. Bunun sonucu olarak meme cerrahisi ekibine bu konu ile yoğun uğraşları olan plastik ve rekonstrüktif cerrahi uzmanları katılmışlardır. Özellikle subkutanöz veya deri koruyucu mastektomi ameliyatları sonrası implant ve ekpsender yerleştirilmesi, mastektomi sonrası kas/deri otojen greftleri ile rekonstrüksüyon yapılmaktadır.

Psikiyatri Uzmanları ve Psikologlar

Meme kanseri tanısı, hastada ve ailesinde ciddi bir şok yaratmaktadır. Bu sırada kronik hastalıklarla ilgilenen (liason psikiyatrisi) psikiyatri uzmanlarının hastayı eşi ve diğer birlikte yaşadıkları ile birlikte değerlendirerek gerektiğinde ilaçla ve psikoterapi ile destek olmaları gerekmektedir.



Kaynakça

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Özmen V. Breast cancer in Turkey: Analysis of 20.000 patients with breast cancer. *Eur J Breast Health*. 2019;15:141-146. <http://dx.doi.org/10.5152/ejbh.2019.4890>
3. Fidaner C, Ege, SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001 Jan;37(1):83-92. PMID: 11165134
4. Özmen V, Gürdal SÖ, Cabioğlu N, Özcinar B, Özaydın AN, Kayhan A, et al. Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening in Turkey, a Developing Country: Results from Bahçeşehir Mammography Screening Project. *Eur J Breast Health*. 2017 Jul 1;13(3):117-122. doi: 10.5152/ejbh.2017.3528. eCollection 2017 Jul. PMID: 28894850.)
5. Halsted WS. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894 Nov; 20(5):497-555. PMID: 17860107
6. Ozmen V. Paradigm Shift From Halstedian Radical Mastectomy to Personalized Medicine. *Eur J Breast Health*. 2017 Apr 1;13(2):50-53. doi: 10.5152/tjbh.2017.312017. eCollection 2017 Apr. Review. PMID: 31244529
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese, RG, Deutsch M, Fisher ER., 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 Oct 17; 347(16):1233-41. PMID: 12393820
8. Bonadonna G, Rossi A, Tancini G, Bajetta E, Marchini S, Brambilla C, et al. Adjuvant combination chemotherapy for operable breast cancer. Trials in progress at the Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Cancer Treat Rep*. 1981; 65 Suppl 1:61-5. PMID: 7034930
9. Veronesi U, Saccozz, R, DelVecchio M, Banfi A, Clemente C., DeLena, et al.. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981 Jul 2; 305(1):6-11. PMID: 7015141
10. Perou, CM., Sørli, T., Eisen, MB., van de Rijn, M., Jeffrey, SS., Rees, CA., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17; 406(6797):747-52. PMID: 10963602



1. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

1.1. Epidemiyoloji ve Sıklık

Prof. Dr. Faruk AKSOY

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüm nedeni olan kanserdir (1-2). ABD’de 2019 yılında yeni tanı konulan meme kanseri sayısının 271.270, meme kanserinden kaybedilen hasta sayısının ise 42.260 olduğu tahmin edilmektedir (1). Kadın kanserlerinin %24’ünü, kadınların kanserden ölümlerinin ise %15’ini teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2018 yılında dünyada yeni tanı konulan hasta sayısının 2 milyonu aştığı, mortalitenin ise 627 bin olduğu belirtilmektedir. Gelişmiş ülkelerde her 8 kadından birinde hayatı boyunca meme kanseri gelişeceği öngörülmekte olup, görülme sıklığındaki artışa rağmen mortalitede azalma dikkat çekmektedir. Bunun aksine düşük ve orta gelirli ülkelerde meme kanseri sıklığındaki artış mortalitedeki artış ile birlikte. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2018 yılı için ülkemizde kadınlarda meme kanseri sıklığı 45.6/100.000 kadardır. Ülkemizde Batı ve Doğu Anadolu Bölgeleri’nde meme kanseri sıklığı 50/100.000 ve 20/100.000 olarak bildirilmektedir. Bölgeler arasındaki bu fark, yaşam tarzı değişikliği ile açıklanmaktadır. Özellikle 45-54 yaş aralığında meme kanseri sıklığının daha fazla olduğu dikkat çekmektedir (3,4).

Meme kanseri sıklığını etkileyen faktörler mortaliteyi etkileyen faktörlerden farklı olabilir. Genç yaşta çocuk doğurmanın ve uzun süreli emzirmenin az gelişmiş ve doğu ülkelerinde daha fazla görülmesi sıklığı azaltmaktadır. Meme kanseri sıklığının düşük olduğu bölgelerde kadınların meme kanseri farkındalığının ve bilgi düzeyinin düşük olması, erken teşhis ve tarama programlarına erişimin yetersiz olması mortalitenin yüksek olmasını açıklamaktadır (7-8).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada pre-menopozal meme kanseri olan hastalarda tümör çapının daha büyük, lenf nodu metastazının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (9). Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonunun ülkemizde 20 bin kadın üzerinde yürüttüğü çok merkezli araştırmada meme kanseri görülme yaşı 51, 40 yaşından küçük hasta oranı %16.6, premenopozal hasta oranı % 37.2, nullipar hasta oranı % 13.6 olarak saptanmıştır. Türkiye için en büyük veri kaynağı olan bu çalışmada meme koruyucu cerrahi oranının % 25’lerden %39.3’e yükseldiği dikkati çekerken, mastektomi oranının % 75’den % 60.7’ye gerilediği görülmektedir. Sıklıkla histopatolojik tip % 76.9 invaziv duktal karsinom ve Evre II olguların oranı %48.3’tür. Sonuç olarak toplum tabanlı etkili ve planlı tarama programının (*Bahçeşehir örneği*) uzun vadede pek çok faydasının olacağı ortaya çıkmıştır. Tarama programlarının etkin kullanıldığı ülkelere göre ise, ülkemiz verilerinin henüz istenen seviyede olmadığı görülmektedir (9).



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

Kaynakça

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2019. *CA Cancer J Clin.* 69(1), 7-34. Jan 2019, PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries *CA Cancer J Clin* , 68 (6), 394-424 Nov 2018 PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492
3. Dogan N, Toğrak D. Female Breast Cancer Mortality Rates in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014, 15, 7569-73 PMID: 25292030 DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.18.7569
4. Özmen V. Breast Cancer in the world and in Turkey, *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4, 7-12
5. Bland KI. The Breast, in: Brunnicardi CF Editor. *Schwartz Principles of Surgery*, McGraw Hill Medical Books (s.1024-1029, 2010).
6. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, Rosner BA, Holmes MD, Colditz GA. Association of Hormone Replacement Therapy to Estrogen and Progesterone Receptor Status in Invasive Breast Carcinoma. *Cancer*, 2004;101 (7), 1490-500 2004 Oct 1 PMID: 15378477 DOI: 10.1002/cncr.20499
7. Setiawan VW. Epidemiology and risk factors: an update, in: Bonadonna G editor *Textbook of Breast Cancer*, 2006:(s.12-24), Londra, Taylor&Francis
8. Zeleniuch-Jacquotte, A *Epidemiology of Breast Cancer* Roses DF içinde, *Breast Cancer* Roses. 2005:(s.9-11), Philadelphia, Elsevier
9. Özmen V, Özmen T, Doğru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Health* 2019. 15(3), 141-146.

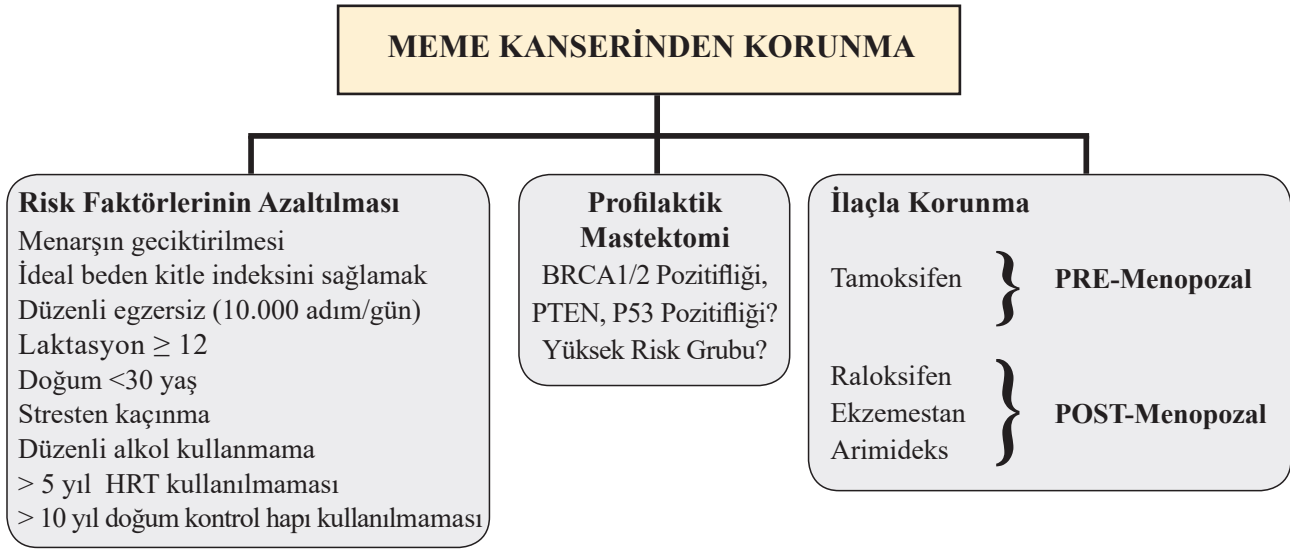


1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

1.2. Meme Kanserinden Korunma

Prof. Dr. Vahit ÖZMEN

Kadınların en sık görülen ve erken tanı ile en iyi tedavi edilebilen bu hastalıktan korunmaları mümkündür. Bunu üç şekilde başarabiliriz: 1) Meme kanseri risk faktörlerini azaltarak, 2) Memeleri ameliyatla boşaltarak (profilaktik mastektomi), 3) Meme kanserinden koruyucu ilaçlar kullanarak (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Meme kanserinden korunma seçenekleri

1.2.1. Meme Kanseri Risk Faktörlerinin Azaltılması

Meme kanserinin risk faktörlerini taşıyan kadınlar yüksek risk grubunda olarak tanımlanmaktadır. Yapılan hesaplamalara göre, sağlıklı yaşam (obeziteden kaçınma, düzenli egzersiz, dengeli beslenme, alkol kullanmama, uzun süre hormon replasman tedavisi uygulamamak) ve meme kanserini önleyici ilaçların kullanılması meme kanseri riskini %50 oranında azaltmaktadır (1).

Alkol kullanımı: Alkol ile meme kanseri, oral kavite, farinks, larinks, özofagus, karaciğer, kolon ve rektum kanseri arasında ilişki olduğu bilinmektedir (1-3). Günde 10 gram alkol (1 kadeh şarap) alınması meme kanseri riskini %7-10 kadar artırmaktadır (2). Alınan alkol miktarı arttıkça meme kanseri riski de artmaktadır.

İlk görülecek adet (menarş) geciktirilmesi: Günümüzde çevresel faktörler, farklı uyaranlar ve hatalı beslenme sonucu ilk adeti görme yaşı küçülmeye başlamıştır. Bu nedenle Türkiye’de ortalama ilk adet görme yaşı 14-15’den 12’ye düşmüştür. Çocukların dengeli beslenmesi, şişmanlamaması, çok küçük yaşlarda düzenli olarak spora başlatılması ilk adet yaşının gecikmesini sağlamaktadır.

Şişmanlamamak: Menopozda yağ dokusu androjenlerin östrojene dönüşümünü sağladığı için, şişmanlık meme kanseri riskini artırmaktadır (1). Vücut-kitle indeksinin (kilogram olarak ağırlığın metre olarak boyun karesine oranı) 25 civarında tutulması özellikle menopozdaki kadınlarda meme kanserinin önlenmesi için önemli bir



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

adım olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bir meta-analizde vücut kitle indeksinin 5 Kg/m² artması meme kanseri riskini %18 kadar artırmaktadır (4).

Egzersiz yapmak: Yapılan çalışmalarda düzenli olarak haftada 7 saat (günde 10.000-15.000 adım) egzersiz yapılmasının meme kanseri riskini %25-30 kadar azalttığı gösterilmektedir (1,5). Ayrıca, meme kanseri tanısı alan ve tedavi gören kadınlarda düzenli spor yapılması hastalığın tekrarını ciddi bir şekilde önlemektedir.

30 yaşından önce doğum yapmak: Kadınların 30 yaşından önce doğum yapmaları meme kanseri riskini azaltmaktadır. Doğurma yaşı geciktikçe meme kanseri olma riski de artmaktadır (6).

Süt verme (laktasyon): Gerek bizim yaptığımız çalışma, gerek ise diğer çalışmalar toplam olarak 12 aydan daha uzun süre emzirmenin meme kanseri riskini azalttığını göstermektedir. Laktasyon özellikle üçlü negatif veya basal like (üçlü negatif ve EGFR ve/veya cytokeratin 5/6 pozitif) meme kanseri alt tipinde ciddi azalma sağlamaktadır. Nurses Health Study (NHS) 4 ay veya daha uzun süreli laktasyonun basal-like meme kanseri riskini %40 kadar azalttığını göstermiştir (7).

Çalışmak zorunda olan kadınların, özel makinalarla memelerini sağmalarını, sütü buzdolabında biriktirmelerini ve daha sonra bebeklerini beslemelerini öneriyoruz.

Stresten uzak durma: Bugün kadınlarımız, anne ve büyük annelerine göre daha fazla çalışmak ve yuvalarına daha fazla ekonomik katkı sağlamak zorundadırlar. Özellikle büyük şehirlerde trafik, güç yaşam koşulları onların daha fazla stres altında kalmalarına, anksiyete gelişmesine ve depresyona girmelerine neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, yaşamlarında majör depresyon geçiren (anne-baba-çocuk kaybı, yaralanmalar, yangın, deprem vb.) kadınlarda daha fazla meme kanseri görüldüğü saptanmıştır (8).

1.2.2. Memeleri Ameliyatla Boşaltmak (Profilaktik Mastektomi)

Meme kanseri tanısı alan kadınların %5-10 kadarında hastalık patojen genlerle ortaya çıkmaktadır. Hastaların %15 kadarında patojen gen taşıyıcılığı olmadan ailede kanser görülmekte, geriye kalan %75'inde ise ailede meme kanseri veya genlerde hata (mutasyon) olmadan kanser görülmektedir. Bugün meme kanseri ile ilgili olduğu saptanan patolojik genlerin sayısı next generation sequencing (NGS) tekniği sayesinde giderek artmaktadır (BRCA 1,2, pTEN, TP53, PALB-B2, STK11, CDH-1 vb.).

Bilateral profilaktik salpingo-ooforektomi over kanseri riskini %90, meme kanseri riskini %50 kadar azaltmaktadır (8). Bilateral profilaktik mastektomi BRCA 1/2 patojen genlerin taşıyıcılarında meme kanseri riskini %95 kadar azaltmaktadır (9-10). Bu genleri taşıyan kadınlara iki memeyi de boşaltıcı ameliyat (profilaktik mastektomi) yapılmakta olup, meme dokusu yerine silikon protezler yerleştirilmektedir.

BRCA 1 ve 2 gen testleri nasıl yapılır ve kimlere yaptırılmalıdır?

Bu testler özel genetik merkezlerde damardan kan alınarak yapılmaktadır. Bu testleri yaptırmadan önce meme kanseri ile ilgili değişik uzmanların yer aldığı tümör genetik konseyine danışılarak test için karar verilmelidir. Çünkü testin pozitif çıkması memelerin ve yumurtaların (overler) alınmasına ve birinci derece akrabaların da aynı testi yaptırmaya neden olacaktır (11).



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

1.2.3. İlaçlar Kullanarak Meme Kanserinden Korunmak

Randomize klinik çalışmalar uzun bir süredir meme kanserinin tedavisinde kullanılan tamoksifenin ve daha sonra menopoz ve osteoporoz tedavisinde kullanılan raloksifenin östrojen pozitif meme kanseri riskini %50'den fazla azalttığını göstermektedir (12-13). Ekzemestan ve anastrozol gibi menopozdaki hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar hastalığın tekrarını önlemektedir. United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ve the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013 yılında yayınladıkları rehberlerinde yüksek risk grubunda olup ve 35 yaşın üzerinde olan kadınların meme kanserinden ilaçla korumasını önermişlerdir (14).

Özel testlerle yüksek risk grubunda olduğu saptanan kadınlarda bu ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, ilaçlara bağlı yan etkilerin görülmesi bunların kullanılmasını ciddi bir şekilde sınırlamaktadır (15).



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

Kaynakça

1. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 2014 May-Jun;64(3):186-94. doi: 10.3322/caac.21225
2. Liu Y, Colditz G, Rosner B, Berkey CS, Collins, LC, Schnitt SJ et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Oct 16;105(20):1571-8. doi: 10.1093/jnci/djt213. Epub 2013 Aug 28
3. Chen WY, Rosner, Hankinson SE, Colditz, GA, Willett, WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011; 306:1884-1890.
4. Renehan AG., Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-578
5. Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel AV. Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22:1906-191
6. Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, Baer HJ, Hankinson SE, Rosner, B, et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:159-167
7. Troisi R, Bjørge T, Gissler M, Grotmol T, Kitahara, CM, Myrtevit SM, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med*. 2018 May;283(5):430-445. doi: 10.1111/joim.12747. Epub 2018 Mar 25
8. Yıldırım NK, Özkan M, İlğün AS, Sarsenov D, Alço, G, Aktepe F. et al. Possible role of stress, coping strategies, and life style in the development of breast cancer. *Int J Psychiatry Med*. 2018 May;53(3):207-220. doi: 10.1177/0091217417749789. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29292669
9. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967e75.
10. Guillem JG., Wood WC, Moley JF, Berchuck A., Karlan BY, Mutch, D., et al. ASCO/ SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1296e321.
11. Peacock O, Waters PS, Otero de Pablos J, Boussioutas A, Skandarajah, A., Simpson, JA., et al.. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Dec;45(12):2241-2250. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.034.
12. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652-1662. 31.
13. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1751-1761. 32. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364:2381-2391.
14. Moyer VA. Medications for risk reduction of primary breast cancer in women: US Preventive Services Task Force recommendation statement [published online ahead of print September 24, 2013]. *Ann Intern Med*. 2013.
15. Visvanathan K, Hurley P, Bantug, Brown P, Col NF, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:2942-2962.



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

1.3. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Prof. Dr. Sancar BAYAR

Meme kanseri için en önemli risk faktörü kadın olmaktır. Bunun dışında ileri yaş (>50 yaş), erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>55 yaş), hiç doğum yapmamış olmak, emzirmemiş olmak, ileri yaşta doğum yapmış olmak (>35 yaş), çocukluk çağında toraks bölgesine uygulanan radyoterapi, menopoz sonrası uzun süreli hormon replasman tedavileri, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı, kronik alkol kullanımı, postmenopozal obezite, benign proliferatif meme hastalıkları, daha önce geçirilmiş biyopsi sonucunda atipik hiperplazi varlığı, lobüler karsinoma insitu varlığı, mamografide dens meme yapısı, ailesel ve genetik faktörler meme kanseri riskini artırmaktadır. Genetik risk faktörleri arasında en sık rastlanımı BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonlarıdır. Bu mutasyona sahip bireylerde meme kanseri dışında over kanseri riskide belirgin olarak artmaktadır (Tablo 1.1.), (1-9).

Tablo 1.1. Meme kanserinde risk faktörleri

Meme Kanserinde Risk Faktörleri
İleri yaş (>50 yaş)
Erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>55 yaş)
Doğum yapmamış olmak
İleri yaşta doğum yapmış olmak (>35 yaş)
Emzirmemiş olmak
Çocukluk çağında toraks duvarına radyoterapi uygulanması
Uzun süreli postmenopozal hormon replasman tedavisi (>5.6 yıl)
Uzun süreli oral kontraseptif kullanımı (>10 yıl)
Kronik alkol kullanımı
Postmenopozal obezite
Benign proliferatif meme hastalığı olan bireyler
Önceki biyopsilerinde atipik hiperplazi ya da LCIS saptanan hastalar
Mamografide dens meme parankimi olan kadınlar
Ailesel ve genetik meme kanseri olan kadınlar

Kadınlarda meme kanseri riskini hesaplamak için kullanılan risk modelleri üç grupta incelenebilir; 1. Genel meme kanseri riskini hesaplayan programlar, 2. Bireyde genetik meme kanseri riskini hesaplayan programlar ve 3. Her ikisine de yönelik risk değerlendirmesi yapan programlar.



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

Risk modellerini kullanmanın yararları;

1. Riski azaltma ya da ortadan kaldırma,
2. Erken tanı koyabilme,
3. Mortaliteyi azaltma,
4. Kadınlar ve doktorları için doğru bilgi sağlayabilme,
5. Bireysel meme kanseri riskini değerlendirebilme,
6. Yüksek riskli kişileri ileri tanı yöntemlerine (genetik inceleme) yönlendirebilme,
7. Bireysel radyolojik takip kriterlerini belirleyebilme,
8. Risk azaltıcı ilaçların kullanımının sağlanması,
9. Risk azaltıcı cerrahilerin planlanması olarak sıralanabilir (10-14).

Meme kanserinde en sık kullanılan risk modelleri Gail, Claus, BRCAPRO ve Tyrer-Cuzick olarak sıralanabilir (Tablo 1.2.).

Tablo 1.2. Meme kanserinde kullanılan risk modelleri

	Gail	Claus	BRCAPRO	Tyrer-Cuzick
Kişisel Bilgiler				
Yaş	+	+	+	+
BMI	-	-	-	+
Hormonal Faktörler				
İlk adet yaşı	+	-	-	+
İlk canlı doğum yaşı	+	-	-	+
Menopoz yaşı	-	-	-	+
HRT (Hormon Replasman Tedavisi)	-	-	-	+
Kişisel Hikaye				
Meme Biyopsisi	+	-	-	+
ADH (Atipik Duktal Hiperplazi)	+	-	-	+
LCIS (Lobüler Karsinoma İn Situ)	-	-	-	+
Aile Hikayesi				
Etkilenen 1. Derece Akrabalar	+	+	+	+
Etkilenen 2. Derece Akrabalar	-	+	+	+
Bilateral Meme Kanseri	-	-	+	+
Over Kanseri	-	-	+	+
Erkek meme kanseri	-	-	+	+
İrk	+	-	+	+
Askenazi Yahudisi Olma	-	-	+	+



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

Bu modellerde farklı risk faktörleri sorgulanmaktadır. Gail modeli daha çok genetik olmayan, reproduktif risk faktörleri üzerinden risk değerlendirmesi yapmaktadır (10-14). Gail modelinde sadece 1. derece akrabalar meme kanseri açısından sorgulanırken Claus modelinde 2. derece akrabalar da sorgulanmaktadır. Gail risk modelinde hastanın yaşı, ırksal özellikleri, meme biyopsisi öyküsü ve sayısı, meme biyopsisinde atipik hiperplazi varlığı, ilk adet yaşı, canlı ilk doğum yaşı ve 1. derece akrabalarında meme kanseri hikâyesi sorgulanmaktadır. Gail modelinin tanı performansı birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir. Ancak bu model aşağıdaki durumlarda kullanılamamaktadır;

1. 35 yaşın altındaki kadınlar,
2. Geçirilmiş meme kanseri hikâyesi olanlar,
3. Lobuler karsinoma in situ tanısı olan hastalar,
4. Duktal Karsinoma İn Situ tanısı olan hastalar,
5. BRCA1 veya BRCA2 gibi bilinen yüksek riskli bir gende mutasyon olanlar,
6. 1. derece dışındaki akrabalarda kanser öyküsü olanlar,
7. Baba tarafında kanser öyküsü olanlar.

Genetik geçişli olduğu düşünülen bireylerde Gail modeli iyi bir model olamayabilir. Gail modeline göre 5 yıllık meme kanseri riski $\geq 1.67\%$ ise kadın yüksek risk grubunda yer almaktadır. Yüksek riskli bireylerde yakın takip, tamoksifenle kemoprevensiyon ya da profilaktik mastektomi seçenekleri hastaya sunulabilmektedir (10-14).

Claus modeli daha çok ailesel meme kanserini belirlemeye yönelik bir testtir. Claus modelinde;

1. Kişinin yaşı,
2. Meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akraba sayısı,
3. Meme kanseri olan birinci ve ikinci derece akrabasının meme kanseri olma yaşı sorgulanmaktadır.

Claus modelinde kişiye ait biyopsi sonucu (atipik duktal hiperplazi), ilk menarş ve ilk doğum yaşı dikkate alınmaz. Bu nedenle bu model sadece ailede kanser öyküsü olanlarda kullanılabilmektedir (10-14).

Klinikte üzerinde daha fazla çalışma yapılmış olması ve hesaplanmasının kolay olması Gail modelinin daha sık kullanılmasına neden olmaktadır. Ancak, 29-35 yaş arası olup ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda Claus modeli daha uygun bulunmaktadır (10-14).

Gail ve Claus modelleri, ailesinde kalıtsal meme kanseri olan bireylerin riskini hesaplamada yardımcı olmayabilir (10-14). Kalıtsal meme kanseri olabileceği düşünülen kadınlarda BRCAPRO ve Tyrer-Cuzick Risk Modelleri daha fazla tercih edilmektedir. BRCAPRO sıklıkla BRCA1/2 gen mutasyonu riski araştırılırken, Tyrer-Cuzick'de BRCA1/2 dışında risk faktörleri de sorgulanmaktadır (14).

Günümüzde, bilinen risk faktörlerinin bazıları risk modellerinde yer almamaktadır. Özellikle mamografik yoğunluk, obezite ve serum steroid hormonu ölçümleri gibi faktörler henüz modellere dâhil edilmemiştir (10-14). Bilinen risk faktörleriyle genetik verinin birlikte modellenmesiyle daha doğru bir risk tahmini yapmak mümkün olacaktır.



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

Kaynakça

1. Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Jul;23(3):409-22
2. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154(1):37-42
3. Kelsey JL, Berkowitz GS. (1998). Breast cancer epidemiology. *Cancer Res*. 1988 Oct 15;48(20):5615-23
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141-51
5. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 May 1;156(9):635-48.
6. Yaghjian L, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Rosner B, Vachon C. et al. Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Aug 3;103(15):1179-89
7. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Feb;13(2):220-4.
8. Henderson TO, Amsterda A, Bhatia S, Hudson MM, Meadow AT, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med*. 2010 Apr 6;152(7):444-55; W144-54
9. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006 Jul 12;296(2):193-201
10. Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res. Review*. 2007;9(5):213
11. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*. 1991 Feb;48(2):232-42.
12. 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 Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81(24):1879-86
13. Costantino JP, Gail, MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK., Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Sep 15;91(18):1541-8
14. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jul;164(2):263-284



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

1.4. Ailesel-Genetik Meme Kanseri

Prof. Dr. Sancar BAYAR

Meme kanserinin otozomal dominant kalıtım yoluyla geçiş gösterebildiği 1988 yılında bildirilmiş olup, hastaların %5-10'unda patolojik gen saptanmaktadır (1). Günümüzde kalıtsal meme kanseri ile ilişkili çok sayıda gen tanımlanmıştır (1-2).

Genetik mutasyonlar içinde en önemlileri meme/over kanseri sendromundan (HBOC) sorumlu BRCA1/BRCA2, LiFraumeni sendromundan sorumlu TP53, Cowden sendromundan sorumlu PTEN, Herediter diffüz gastrik kanser ve lobüler meme kanserinden sorumlu CDH1 ve Peutz Jeghers sendromundan sorumlu STK11 gen mutasyonlarıdır. Orta derecede meme kanseri riskini artıran gen mutasyonları ise ATM, CHEK2 ve PALB2 gen mutasyonlarıdır. Ayrıca, çok sayıda düşük riskli gen mutasyonları (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) tanımlanmış olup, bunların klinik önemleri tartışmalıdır (VUS: Variant Undetermined Significance), (3-7).

Tanının 40 yaşından önce konulması, bireyde ya da yakın kan bağı olan akrabalarında meme kanseri varlığı, yakın akrabalarda meme kanserine yatkınlık sağladığı bilinen mutasyonların olması, iki birinci derece akrabada ve iki kuşakta meme kanseri olması, erkekte meme kanseri olması, meme kanseriyle birlikte over kanseri hikayesinin bulunması, üçlü negatif meme kanseri varlığı, LiFraumeni/Cowden gibi bir kanser sendromu varlığı kalıtsal meme kanserini düşündürmelidir (Tablo 1.3.), (3-7).

Meme kanseriyle ilişkili mutasyonların neredeyse yarısını BRCA1/2 mutasyonları oluşturmaktadır (8-10). Bu genler DNA tamirinde görev almakta olup, mutasyona uğramaları meme ve over kanserine karşı yatkınlığa neden olmaktadır. Seksen yaşına kadar yaşayan ve BRCA1 mutasyonu taşıyan bir kadının meme kanseri riski %70-80, over kanseri riski ise %30-40 kadardır (11-14). BRCA2 mutasyonuna sahip taşıyıcılarda ise bu oranlar yarı yarıya azalmaktadır. BRCA1 mutasyonunda gelişen kanserlerin büyük çoğunluğu üçlü negatif kanserler olup, prognozları kötüdür (8-14).

BRCA1/2 mutasyonuna sahip kadınlarda taramaya 20 yaşında başlamalı ve düzenli aralıklarla fizik muayene ve radyolojik yöntemlerle izlem veya profilaktik mastektomi önerilmektedir. Radyolojik takipte mamografi, ultrasonografinin yanı sıra sensitivitesi yüksek MR incelemesi de yapılmalıdır. Tubo-ovariyan kanserin takibinde fizik muayene, ultrason, Ca125 düzey takibi yapılabilse de over kanserinin gözden kaçma ihtimali daha yüksektir (8-14).

Over kanserini önlemede profilaktik salpingo-ooferektomi en güvenilir yöntemdir ve 34 yaş üstü fertilitatesini tamamlamış ya da çocuk istemeyen kadınlarda önerilmelidir. Ameliyat öncesi ileride tekrar çocuk sahibi olmak isteyen bireylerin kadın doğum bölümü tarafından fertilitate açısından değerlendirilmesi önerilir. Bilateral salpingo-ooferektomi over kanseri riskinde %90, meme kanseri riskinde %50 azalma sağlamaktadır (8-14).

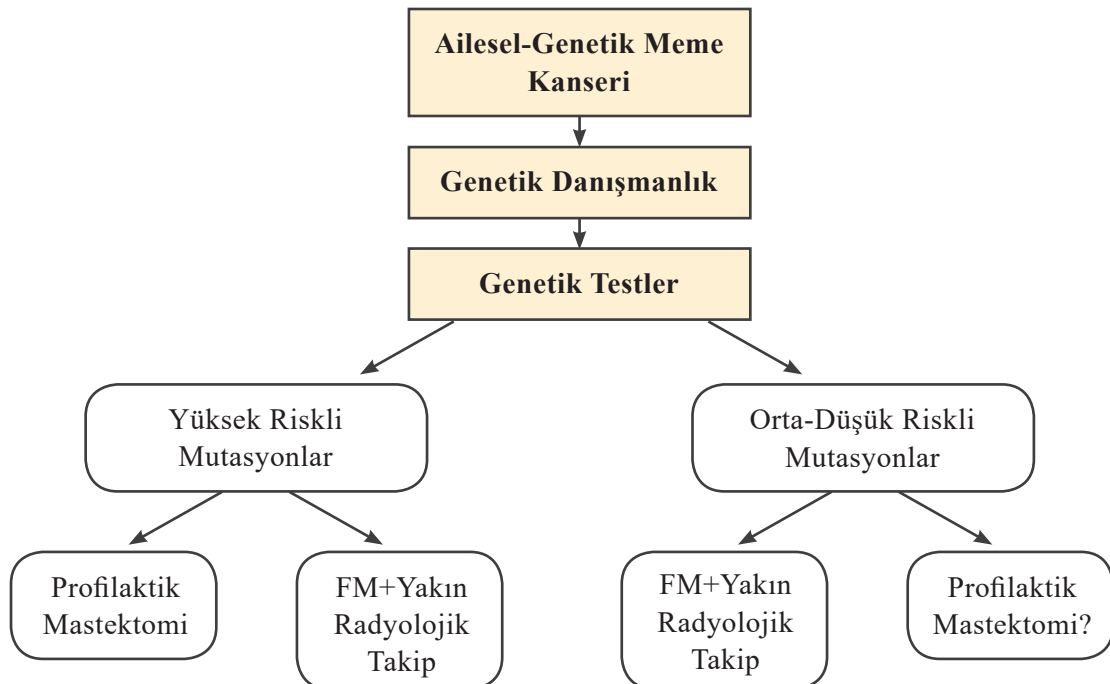


1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

Tablo 1.3. Meme Kanseri Genetik Test Yaptırma Endikasyonları

Genetik Test Yaptırma Endikasyonları
► Meme kanseri tanı yaşının 40 yaş altında olması
► Bireyde ve/veya ailede memede iki taraflı/çoklu primer tümör varlığı
► Bireyde meme kanseriyle birlikte over kanserinin bulunması
► Ailede meme kanserine yatkınlık sağladığı bilinen mutasyonların olması
► Bir kuşaktan fazla tutulum
► Erkeklerde meme kanseri gibi nadir/sıra dışı kanserler
► Ailede meme kanseriyle birlikte over kanseri hikâyesinin bulunması. Ailede meme kanserine ek olarak prostat, malign melanom, pankreas, mide, uterus, tiroid, kolon kanseri veya sarkom olması
► Bireyde veya 1. derece yakınlarında triple negatif meme kanseri varlığı
► Ailede Li Fraumeni/Cowden gibi tanımlı bir kanser sendromu ile uyumlu tümörlerin varlığı
► Irksal özellikler (Askenazi Yahudileri gibi)

Profilaktik mastektomi genetik mutasyonlara bağlı gelişebilecek meme kanserinin önlenmesinde en etkin yöntemdir ve koruyuculuk oranı %95'lere kadar çıkmaktadır. Sık izlenen BRAC1/2 mutasyonlarının dışında diğer bazı genetik mutasyonlarda da yakın takip dışında bir seçenek olarak hastaya sunulmalıdır. Bu genetik mutasyonlar TP53, PTEN, CDH1, STK11 ve PALB2 gen mutasyonları şeklinde sayılabilir (Şekil 1.2., Tablo 1.4.) (3-8).



Şekil 1.2. Ailesel-genetik meme kanserinde takip-tedavi algoritması



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

Tablo 1.4. Meme kanserinde genetik mutasyonlar ve korunma yolları

Mutasyonlara Göre Tarama-Takip ve Önleme		
	Tarama-Takip	Önleme
BRCA 1,2	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. Bilateral profilaktik mastektomi
	2. ≥ 25 yaş meme MR	2. ≥ 25 -40 yaş bilateral salphingooferektomi
	3. ≥ 30 yaş mamografi	
	4. 20 yaşından sonra yıllık jinekolojik USG, Ca125 takibi	
Li –Fraumeni Sendromu	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. İyonize radyasyondan uzak durulması
	2. 20-25 yaştan itibaren yıllık meme MR	2. Bilateral profilaktik mastektomi
	3. ≥ 25 yaş 5 yılda bir kolonoskopi	
PTEN/Cowden Sendromu	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. Bilateral profilaktik mastektomi
	2. >20 yaş arası yıllık radyolojik meme takibi	2. Profilaktik histerektomi
	3. >30 yaş yıllık endometrium USG $\pm$ biyopsiler	
PALB2 Mutasyonu	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. Bilateral profilaktik mastektomi
	2. >20 yaş yıllık radyolojik meme takibi	
STK11 Mutasyonu	1. 20-25 yaştan itibaren her 6-12 ayda bir meme muayenesi	1. Bilateral profilaktik mastektomi
	2. >20 yaş arası yıllık radyolojik meme takibi	
	3. Rutin yıllık jinekolojik muayene	
CDH1 Mutasyonu	1. >20 yaş her 6-12 ayda bir Meme FM/ Radyolojik Takip/Endoskopi	1. Bilateral profilaktik mastektomi/ Profilaktik Gastrektomi

Genetik test danışmanlığındaki amaç, aile öyküsü olan kadınlarda riskleri belirleyerek, özellikle BRCA1/2 mutasyonlarını taşıma olasılığını kestirmek, kanser oluşumuna genetik yatkınlık olup olmadığını belirlemek, bireyin kendisi için en uygun kararı vermesini sağlamaktır (8-14). Son zamanlarda moleküler genetik tanı alanındaki gelişmeler bilinen kanser yatkınlık genlerinin birlikte taranmasına olanak sağlamaktadır. Eğer hastalık nedeni olan patolojik gen bulunmuş ise, bunun hastalıkla ilişkisi için kaynaklar açıklanmalıdır.

İlgili genlerde tespit edilen mutasyonların, gelişen kanser için yalnızca kolaylaştırıcı faktör olduğu bilinmektedir. Mutasyon saptanan hastalarda yaşam boyu risk değerlendirilmesi tekrar yapılmalıdır.



1. MEME KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ RİSK FAKTÖRLERİ VE GENETİK/AİLESEL YATKINLIK

Kaynakça

1. Newman B, Austin MA, Lee M, King MC. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:1-5.
2. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul;164(2):263-284
3. Valencia, OM, Samuel SE, Viscusi, RK, Riall TS, Neumayer LA, Aziz H. The Role of Genetic Testing in Patients With Breast Cancer: A Review. *JAMA Surg.* 2017 Jun 1;152(6):589-594.
4. Renzulli M, Zanotti S, Clemente A, Mineo G, Tovoli F, Reginelli A, et al. Hereditary breast cancer: screening and risk reducing surgery. *Gland Surg.* 2019 Sep;8(Suppl 3):S142-S149
5. Mahdavi M, Nassiri M, Kooshyar MM, Vakili-Azghandi M, et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *J Cell Physiol.* 2019 May;234(5):5741-5750
6. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton, DF, Garcia-Closas, M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol.* 2010 Jun;4(3):174-91
7. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15):1305-1315
8. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017; 317(23):2402-2416
9. Domchek SM, Friebel 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
10. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(15):1547-1553
11. Finch A., Beiner M, Lubinski, J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006; 296(2):185-192.
12. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer* 2007; 96(1):11-15.
13. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G., Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(23):1811-1814.
14. Moghadasi S, Grundeken V, Janssen LAM, et al. Performance of BRCA1/2 mutation prediction models in male breast cancer patients. *Clin Genet.* 2018 Jan;93(1):52-59.



2. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

2.1. Meme Kanseri Tarama

Prof. Dr. Dilek EMLİK, Prof. Dr. Vahit ÖZMEN

Bu bölüm, Türk Radyoloji Derneği (TRD), Meme Tarama Rehberi, EUSOBİ ile 30 Ulusal Meme Radyolojisi Birimi'nin yayımladığı ortak görüş ve Sağlık Bakanlığı Kanseri Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanan Ulusal Meme Tarama Standartları'na göre hazırlanmıştır.

Tarama nedir?

Tarama, bir toplumda hızla uygulanabilen testler ve muayenelerle asemptomatik hastalıkların ortaya çıkarılmasıdır. Tarama yapmak için hastalığın toplum içerisinde önemli bir sağlık problemi olması, asemptomatik hastalığın bu yöntem ile saptanabilir olması, erken tanının tedavi açısından avantaj sağlaması ve mortaliteyi azaltması gerekir. Uygulanacak tarama yöntemi, etkili ve doğru, aynı zamanda taramaya katılanlar tarafından kabul edilebilir, kolay uygulanan, maliyeti düşük ve yüksek yararlı olmalıdır (1).

Meme kanserinde tarama yöntemleri olarak, 20 yaşından itibaren kendi kendine muayene, 20 yaşından sonra klinik muayene ve 40 yaşından sonra mamografi önerilmektedir (Şekil 2.1). Bunlardan sadece mamografi meme kanserine bağlı mortaliteyi azaltırken, diğerleri meme kanseri farkındalığını artırmaktadır.



Şekil 2.1. Meme kanserinde tarama yöntemleri

Meme kanseri tarama programının amacı, kadınlarda klinik bulgu ortaya çıkmadan meme kanserini erken dönemde saptayarak (küçük boyutta ve lenf nodu negatif) meme kanserinden ölüm oranının azaltılması, meme koruyucu cerrahi oranının artırılması ve tedavi ile ilgili morbiditenin azaltılmasıdır. Meme kanserinin taranmasında en etkin görüntüleme yöntemi mamografidir (MG), (1,2).



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar MG'nin meme kanserinden ölümleri %20 - %40 oranlarında azalttığını göstermektedir.. Bu nedenle tüm dünyada mamografi, meme kanseri için tarama yöntemi olarak kullanılmakta ve bu yöntemin toplum tabanlı ve organize olarak uygulandığı ülkelerde meme kanserine erken tanı konulduğu gözlenmektedir. Meme kanserinde mortalitenin azalmasında taramanın katkısı 2/3 iken tedavi edici yöntemlerin etkisi 1/3 olarak hesaplanmaktadır (2-3).

Öncelikle tarama rehberi ile tarama programlarının birbirinden farklı kavramlar olduğunu bilinmelidir. Tarama rehberleri hazırlanırken amaç, ülke kaynaklarının tarama önerilerini yerine getirip getiremeyeceğine bakılmaksızın bilimsel verilerin hasta yararına düzenlenmesidir. Tarama programları ise sağlık sisteminin düzenlediği ana çerçevede mevcut kaynaklar ile belirlenen tarama faaliyetleridir. Burada amaç, bilimsel verilerin dışına çıkmadan mevcut kaynakları ön planda tutarak tarama yapılmasıdır (4).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Dünya Sağlık Örgütü temsilcileri ile çalıştaylar yaparak fırsatçı tarama yerine toplum tabanlı organize tarama programları yapılmasına karar vermiş ve Ulusal Meme Kanseri Tarama Rehberi hazırlanmıştır. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından tüm illerimizde kurulmuş olan Kanseri Erken Tanı ve Tarama Merkez'lerinde (KETEM) uygulanmakta olan fırsatçı tarama uygulamalarının organize tarama programlarına dönüştürülmesi hedeflenmiştir. Taramaların genel sonuçları ve kalitesi tarama sürecinin performansına bağlıdır. Programın uygulanmasına yönelik olarak, taramaya katılımın en iyi seviyeye getirilmesi ve tarama performansı için maliyet etkililik analizleri, kurumlar arasında iş birliği, teknik eğitim, tarama merkezlerinde standardizasyon ve kalite güvencesi önemlidir. Tarama sürecinin etkili olması, yani "meme kanseri nedeniyle ölümlerin düşürülmesi" şeklindeki amaca ulaşılabilmesi için, hedef nüfusun %70'ten fazlasının taramaya katılmış olması gerekmektedir. Taramanın başarılı olabilmesi için, her aşamada kalite güvencesi ilkelerine titizlikle uyulmalıdır (3,4).

2.1.1. Mamografi

Tarama mamografisi; yakınması olmayan kadınlarda meme kanserinin erken tanınması için yapılır. Tarama sırasında her iki meme için standart olarak birisi medyolateral oblik (MLO), diğeri kraniyokaudal (CC) olmak üzere iki planda film çekilmelidir. Avrupa Görüntüleme Derneği (EUSEBI), taramanın geleneksel MG veya fosfor-plak bilgisayarlı radyografi (CR) ile değil, digital mamografi (DMG) ile yapılmasını öncelikli olarak önermektedir. Dijital MG, özellikle yoğun fibroglandüler dokuya sahip kadınlarda geleneksel MG'ye göre daha duyarlıdır. Digital mamografi geleneksel MG'ye benzer bir incelemedir. Görüntünün elektronik bir detektör ile yakalanıp bilgisayara depolanmasını içerir. Yüksek görüntü kalitesi, düşük radyasyon, görüntü işleme ve arşivleme gibi avantajları vardır. Bu yüzden EUSOBİ yeni görüntüleme ünitelerinin direkt digital teknoloji bazlı olmaları ve update edilebilme özellikli olmalarını önermektedir (4).

Günümüzde kullanılan dijital mamografi yöntemi ile daha düşük radyasyon dozu kullanılarak (0.4mSv) daha net bir görüntü alınmakta ve hastalık çok erken evrelerde iken tanı konulabilmektedir. Çekilirken alınan radyasyon dozu, günde 1 paket sigara içen bir kimseden 40 kat daha düşüktür.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

2.1.2. Yeni Teknolojiler

Digital Meme Tomosentez (DMT), meme tomosentezi, dijital mamografinin hareketli x-ışını kaynağı ve dijital detektör şeklindeki modifikasyonu ile üç boyutlu görüntü sağlar. Tomosentezi, sadece DMG ile karşılaştırılan çalışmalarda tomosentez ile kanser saptama oranında artma ve geri çağırılma oranında azalma saptanmıştır. Güncel veriler tomosentezin yoğun memede yalancı pozitiflik oranını düşürdüğünü ve kanserin tespit oranını arttırdığını göstermektedir. Güncellenen NCCN rehberi, meme kanseri için ortalama riske sahip bir kadında 40 yaşında başlayarak yıllık tomosentez ile taramanın göz önünde bulundurulmasını önermektedir (6).

Kontrastlı Mamografi, kontrastlı mamografide intravenöz kontrast madde verilmesi sonrası DM veya DMT ile meme görüntülenmesi yapılır. Son yapılan meta-analizlerde duyarlılığının (%98) yüksek olmasına rağmen özgüllüğünün (%38) düşük olduğu belirtilmiş olup, taramada tavsiye edilmemektedir (4).

2.1.3. Hasta Seçimi

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) randomize kontrollü çalışmalara dayanarak 50-69 yaş aralığında MG'ye bağlı olarak mortalitenin %40 azaldığını, yanlış pozitif biyopsi oranının %1'in altında ve 20 yıllık taramada gereksiz tanı (overdiagnosis) oranının %1-10 arasında olduğunu belirtmiştir. 40-49 ve 70-74 yaş aralığında ise literatürdeki kohort ve vaka-kontrol çalışmalara dayanılarak mortalitenin daha sınırlı azaldığı söylenebilir de bu yaş grupları için mamografik taramayı destekleyen kanıt sayısını az olarak belirtmişlerdir. IARC 50-69 yaş grubunda kadınlar için iki yılda bir MG ile tarama yapılmasını öncelikle önermiştir. ikincil öncelik olarak iki yıllık taramanın 73 veya 75 yaşına kadar yapılmasını, 40-49 yaş aralığında ise yıllık yapılmasını üçüncül öncelik olarak sıralamışlardır. Bu karar ülkeden ülkeye değişmektedir. Mamografik taramayı durdurma zamanı hastanın yaş ve diğer eşlik eden hastalıklarının durumuna bakarak beklenen yaşam süresi 5 yıl altında ise bırakılmalıdır. Genelde bu yaş 70-74 yaş olarak belirlenmektedir (5).

Türk Radyoloji Derneği Yeterlilik Kurulu, Rehberler ve Standartlar Komitesi'nin Yayımladıkları Tarama Rehberi'ne göre (4); MG taramasının başlangıç yaşı 40 yaş olarak kabul edilmektedir. Kadınlar yüksek risk grubunda değil ise tarama mamografisi 40 yaşında başlamalıdır. Yüksek risk grubunda olan kadınlarda taramaya daha önce başlanabilir. Semptomatik olan veya daha önceki tetkiklerinde patoloji saptanan olgular kısa aralıklarla takip edilmeli, gerektiğinde başka yöntemlere başvurulmalıdır. İmplantlı asemptomatik kadınlar da tarama programına alınmalıdırlar. Ülkemizde yapılan çalışmalarda batı ülkelerinden farklı olarak Türkiye'de meme kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısı 50 yaş altında olduğu için Sağlık Bakanlığı mamografik taramaya 40 yaşında başlanmasını ve 2 yılda bir yapılmasını önermektedir (6-8).

Özetle Ulusal Tarama Rehberi'ne göre; Tarama mamografisi 40 yaş ve üzeri asemptomatik olgularda iki yıllık intervallerle yapılmalıdır. Ancak yüksek risk grubundaki kadınlara (genetik taşıyıcılık, aile anamnezi, dens meme yapısı, vs.) taramaya daha erken yaşta, önerilen aralıklarla ve önerilen tarama yöntemleri ile devam edilmelidir. Profilaktik ya da kozmetik amaçlı meme implantı olan asemptomatik kadınlar da tarama programına alınmalıdır.

Türkiye'de Tarama Programı; Türkiye'de 2004 yılında Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından kadınlarda meme kanseri taramaları için ulusal standartlar Avrupa Birliği Ülkelerine benzer şekilde yayınlanmış ve mamografik taramanın 50-69 yaş arasında ve 2 yılda bir yapılması önerilmiştir. Ancak **ülkemizde**



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Avrupa ülkelerinden farklı olarak nüfusun genç olduğu ve meme kanserli olguların yaklaşık yarısının 50 yaş altında ve premenopozal dönemde olduğu bilinmektedir. Bu nedenle 2014 yılında Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu tarafından toplum tabanlı meme kanseri tarama programı çalışmaları sırasında uyulması gereken standartlar yeniden belirlenmiştir. "**Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları'na**" göre yüksek risk grubunda olmayan kadınlarda taramaya 40 yaşında başlanması ve taramanın 40-69 yaş arasında ve 2 yılda bir yapılması önerilmektedir (6).

Yapılan klinik ve prospektif çalışmalarda, Türkiye'de nüfus yapısının genç olması, meme kanseri tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısının 50 yaş altında ve premenopozal olması, Bahçeşehir Mamografi Tarama Programı'nda taramaya alınan kadınların %40'ının 40-49 yaş arasında olması bu kararın alınmasında etken olmuştur (7,8).

2.1.4. Taramada Ultrasonografi

Ultrasonografi (US) 1980'lerden beri tarama mamografisine destekleyici olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, tek başına tarama MG ile karşılaştırıldığında, özellikle MG duyarlılığının düşük olduğu yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda, US'nin eklenmesi kanser saptama oranını arttırmış ancak geri çağırma ve gereksiz biyopsi oranlarını arttırdığı bulunmuştur. Bu nedenle, ultrasonografi; özgüllüğünün düşük olması, tarama programına eklendiğinde maliyeti arttırması ve maliyet etkili olmaması nedeni ile rutin taramada tercih edilmemektedir (4).

2.1.5. Taramada Emar Görüntüleme (MRG)

İnvaziv ve pahalı bir yöntem olması, yaygın olarak yapılamaması ve değerlendirebilecek yeterli uzman bulunmaması gibi olumsuzluklarına rağmen, yüksek risk grubundaki kadınlarda mamografi ve ultrasonografiye ek tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. MRG ile meme kanseri taraması yapacak olan merkezlerin MRG eşliğinde biyopsi yapabilecek donanımına sahip olmaları histopatolojik tanı için gereklidir. Türk Radyoloji Derneği (TRD), yüksek riskli hasta grubunda meme kanserinin MRG ile taranması için American College of Surgeons (ACS) tarafından hazırlanan rehberin ülkemiz için de geçerli olduğunu belirtmektedir. Ayrıca bu rehberin diğer önemli özelliği tarama için MRG çekilmemesi gereken alt grubu da belirleyerek kötüye kullanımların önünü almaktır (4).

2.1.6. Yüksek Riskli Hastada Tarama

Gelişmiş ülkelerde risk grubunda olmayan kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı %12 kadardır. Bu oran ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde daha düşük olmasına rağmen giderek artmaktadır. Meme kanserinde risk faktörlerinden bir kaç tanesini taşıyan kadınların meme kanseri tanısı alma olasılığı, normal popülasyona göre 3-4 kat daha fazladır. Yüksek risk grubundaki kadınların belirlenmesi için çok sayıda model geliştirilmiştir. Burada ailede meme kanseri varlığı, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, menopoz yaşı, beden kitle indeksi, meme biyopsisi varlığı [Atipik Lobüler Hiperplazi (ALH), Atipik Duktal Hiperplazi (ADH) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) varlığı], BRCA1/2 ve diğer patojen gen pozitifliği dikkate alınarak kadınlar 85 yaşına kadar yaşadığında yaşam boyu, 5 ve 10 yıllık meme kanseri riski hesaplanmaktadır (9).

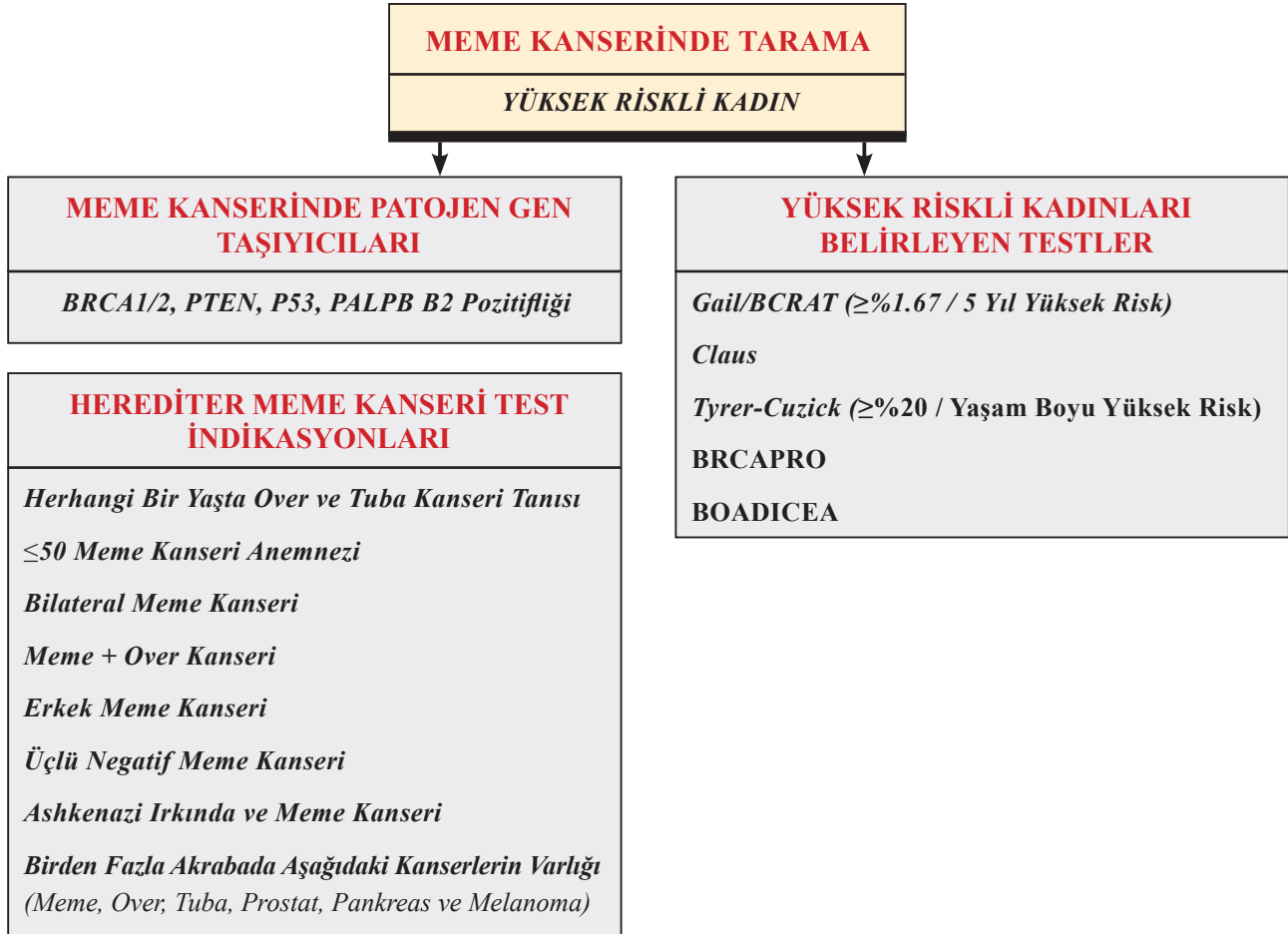


2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Meme kanseri için yüksek risk taşıyan kadınlar daha erken yaşlarda MG ve/veya MRG ve US ile taranmalıdır. Yüksek riskli kadınlarda MG'ye ilave olarak yapılacak US ve MRG'nin etkinliğini araştıran çalışmalarda yüksek maliyetine rağmen duyarlılık ve seçiciliği en yüksek yöntemin MRG olduğu saptanmıştır (5). Bu çalışmada MRG'nin duyarlılığı % 77-100, MG'nin duyarlılığı % 13-40, US'nin duyarlılığı ise %13-33 arasındadır (5).

Yüksek riskli grupta taramaya;

1. 1. derece akrabasında meme kanseri olanların tanı aldığı yaştan 10 yıl önce başlanmalıdır.
2. Meme kanseri tanısından sonra hangi yaşta olursa olsun taramaya devam edilmelidir.
3. Meme koruyucu cerrahi geçiren olgularda radyoterapiden 6 ay sonra ilk görüntüleme yapılmalıdır, ilk 2 yıl boyunca istenirse 6 ayda bir görüntüleme yapılabilir, sonra yıllık görüntülemelere geçilir.
4. Herhangi bir nedenle yapılan meme biyopsisi sonucu lobuler intraepitelyal neoplazi veya atipik duktal hiperplazi gelenler yakın takipte tutulur.
5. BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcılığı bilinen veya şüphelenilen grupta mümkün olduğu kadar erken, genellikle 20 yaşında taramaya başlanır. Aynı şekilde BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcısı olanlarda ise taramada 25-30 yaş arasında başlar.
6. Toraksa radyoterapi alanlarda taramaya 8 yıl sonra veya hasta 25 yaşına gelince başlanır.



Şekil 2.2. Meme kanseri için yüksek risk grubunun taranması



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

2.1.7. Taramaya Kadınlar İle Ortak Karar Verme

Meme kanserinde erken tanı için kadınların eğitimi, farkındalığın artırılması ve evden davet ile düzenli bir tarama programının uygulanması gerekir. Meme kanseri riski %15'in altında olan kadınlarda karar vermede en önemli faktör yaştır. 40 yaş altı kadınlarda meme kanseri sıklığı düşük ve mamografinin tanısız duyarlılığı sınırlı olduğundan bunlara tarama önerilmezken, 40-49 yaş arasındaki taramanın kişiye özel olarak uygulanması önerilmektedir.

Düşük riskli kadınlarda tarama MG ile yapılmalı, US veya MRG gerektiğinde kullanılmalıdır. Tarama mamografisi iki yıllık aralıklarla önerilmektedir. Klinik meme muayenesi ve kendi kendine muayene taramanın bir parçası olarak farkındalığın artması için önemlidir.

Birinci derece akrabada meme kanseri olup bilinen genetik mutasyonu olmayan orta riskli kadınlarda tarama düşük riskli kadınlarla benzerdir. Birinci derece akrabada meme kanseri premenopozal dönemde ise taramaya daha genç yaşta başlanmasını önerenler olmakla birlikte, bu yaklaşımın mortaliteyi azaltmaya katkı sağladığını gösteren çalışmalar mevcut değildir. Kadını tarama programı belirlenirken kendisine olası yarar ve zararları anlatılmalı ve kişiye özel tarama stratejisi oluşturulmalıdır. Günümüzde mamografik tarama ile ilgili negatif tartışmalar da sürmektedir. MG'nin radyasyon riski yanında yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçları, gereksiz tanısız işlemler ve gereksiz tedavilere neden olduğundan bahsedilmektedir. Meme kanserinden ölümlerin azalmasının mamografi ile erken tanı kadar, yeni tedavi yöntemleri ile ilgili olduğu da belirtilmektedir (10). Ancak evden davetle yapılan mamografinin asemptomatik meme kanserini yakaladığını, ölümleri azalttığını, verilen radyasyon dozunun çok düşük olduğunu, deneyimli bir tarama merkezinde dijital mamografi ile yapılan ve deneyimli bir uzman tarafından değerlendirilen mamografinin bugün meme kanserinin taranmasında kabul edilen tek yöntem olduğunu unutmamamız gerektiğini söylemeliyiz.

Özet olarak; **Mamografi tarama için temel ve alternatifi olmayan bir yöntemdir.** Ultrasonografi ve MRG tarama mamografisinde tespit edilmiş bir lezyonun aydınlatılması için ek yöntemler olarak kullanılır.

Taramada KETEM doktoru ve hemşiresinin görevleri:

KETEM'e müracaat eden kadınların meme kanseri, tarama, kendi kendine muayene için eğitilmeleri, muayene edilmeleri, meme kanseri risk grubundaki kadınların belirlenmesi, taramaya yönlendirilmeleri önemli görevleridir. Taramaya gelen kadınlar 2 yılda bir düzenli olarak mamografi için davet edilmelidir. Çekilen mamografilerin radyoloji merkezinde değerlendirilmesi ve bilgilendirilmeleri gereklidir.

Taramada Aile Hekimlerinin görevleri:

Kendilerinin sorumlu oldukları popülasyondaki kadınların yaş gruplarına göre tarama programları konusunda eğitilmeleri ve tarama için yönlendirilmelerinden sorumlu olmalıdırlar. Yaptıkları muayene sonucu patoloji düşündükleri kadınları 2. basamak tedavi kurumlarına yönlendirmelidirler (3).

Bahçeşehir Meme Kanseri Toplum Tabanlı Tarama Programı

Toplum tabanlı organize mamografik tarama programı ilk kez New York'ta 1963 yılında başlatılan Health Insurance Plan (HIP) ile uygulamaya geçmiş olup, günümüzde tüm gelişmiş ülkelerde uygulanmaktadır. Bütün



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

ülkeyi kapsayan, adresten davet edilerek ve düzenli olarak uygulanan böyle bir program ülkemizde bugüne kadar uygulanamamıştır. Bunun nedenleri olarak, mamografik tarama için gerekli olan alt yapının oluşturulamaması, yeterli ve eğitimli sağlık çalışanları ve meme radyolojisi uzmanlarının olmaması, sağlık sisteminin buna hazır olamaması olarak özetlenebilir. Aslında, bu konuda yapılan bilimsel çalışmaların yetersizliği, taramanın hangi yaş grubunda hangi sıklıkla yapılabileceğinin bilinmemesi, maliyet etkililik analizinin yapılmaması da önemli eksikliklerdir. Bugün ülkemizde genel olarak uygulanan mamografik tarama, kadınların medya, aile hekimleri, bazen de sistem tarafından davet edilmesi sonucu mammografilerinin çekilmesi şeklinde yapılmaktadır. Düzenli aralıklarla adrese dayalı bir davet ve kayıt sistemi maalesef yoktur. Sağlık Bakanlığı Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM), üniversite tıp fakülteleri poliklinikleri, devlet hastaneleri meme poliklinikleri, özel hastaneler ve onkoloji enstitülerine başvuran 40-69 yaş grubundaki kadınlar mamografiye yönlendirilmekte ve Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı bir yasal düzenleme ile tarama mamografisi ücretsiz olarak çekilmektedir. Yeni başlatılan bir uygulama ile tarama için hazırlanan mobil tarama sistemi, mahalleleri dolaşarak tarama yaşındaki kadınları taramaya davet etmekte, elde edilen filmler merkezi bir sistem tarafından değerlendirilmekte ve mamografisinde kuşku bir görüntü saptanan kadınlara tarama sonuçları 1 ay içerisinde bildirilmekte ve hastanelere yönlendirilmektedir.

Ülkemizin sosyal, kültürel, eğitimsel ve ekonomik yapısı içerisinde toplum tabanlı, organize, sürekli ve davete dayalı bir tarama programının uygulanabilirliğini göstermek için Bahçeşehir'de 10 yıl (2009-2019) süren "Bahçeşehir Toplum Tabanlı Mamografik Tarama Projesi" gerçekleştirilmiştir (1-5). Düşük-orta gelirli ülkeler için bir örnek teşkil edecek olan bu çalışmanın diğer amaçları, ülkemizde taramaya başlama yaşını belirlemek (40 veya 50), erken evre meme kanseri tanısı sağlayarak sağkalım ve meme koruyucu cerrahi oranlarını yükseltmek ve uygulanan mamografik tarama programının ülkemiz koşullarına göre ekonomik (maliyet etkili) olup olmadığını ortaya koymaktır. Taramaya katılım oranları %80 civarında gerçekleşmiştir. On yıllık süre içerisinde 8.680 kadın düzenli olarak taranmış olup, bunların %59'u 40-49 yaş grubunda, %41'i ise 50-69 yaş grubundadır. Meme kanseri tanısı konulan 83 kadından 39'u (%46) 40-49 yaş grubundadır. Hastaların %13,5'inde Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) saptanmış olup, bunların üçte ikisi 40-49 yaş grubundadır. İnvaziv meme kanseri tanısı alan hastaların %69'u evre I meme kanserine sahiptir. Tarama programına katılımın ve erken meme kanseri (in situ ve Evre I) oranlarının taramanın düzenli olarak yapıldığı batı toplumundaki oranlara ulaşması, ülkemizde de toplum tabanlı taramanın uygulanabileceğini ve erken tanı sağlayabileceğini göstermektedir. Bahçeşehir Toplum Tabanlı Mamografik Tarama Projesi'nde meme kanseri tanısı konulan hastalar, size sunduğumuz meme kanseri kayıt programındakilerle karşılaştırıldığında, taramanın ortalama yaşam süresini 5,89 yıl uzattığı ortaya çıkmaktadır.

Bahçeşehir tarama programı devam ederken bu programın maliyet etkililik analizi de yapılmıştır (4-5). Bu analizde tarama ile meme kanseri tanısı konulan hastaların (asemptomatik) tarama ve tedavileri için yapılan harcamalar, Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) meme kanseri kayıt programına kayıtlı olan ve tarama yapılmamış olan hastaların (sempomatik hastalar) tedavileri için yapılan harcamalarla karşılaştırılmıştır. Üçüncü tarama periyoduna katılan kadın sayısı 7.167, meme kanseri tanısı konulan asemptomatik hasta sayısı ise 67'dir. Bu hastaların patolojik evreleri (Evre 0 dan Evre IV'e doğru sırası ile) %19,4, %50,7, %20,9, %7,5 ve %1,5'tir. Yani Bahçeşehir tarama programında hastaların 1/5'i evre 0'da, yarısı ise evre II'de bulunmakta olup, gelişmiş ülkelerdeki tarama yapılan hastaların evrelerine paralellik



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

göstermektedir. TMHDF Meme Kanseri Kayıt Programında yer alan semptomatik meme kanserli hastaların evreleri ise Evre 0'dan Evre IV'e doğru sırasıyla %4.9, %26.6, %44.9, %20.8, ve %2.8 olarak görülmektedir. Yani, tarama programına katılan asemptomatik hastaların in situ kanser oranı 4 kat, Evre I meme kanseri oranı 2 kat daha yüksektir. Artan maliyet etkililik oranı (İlave Maliyet Etkilik Oranı-İMEO) Bahçeşehir Tarama Programında (BTP), Federasyonun Kayıt Programı'na (FKP) göre sağlanan 1 yıl fazla yaşam süresi için harcanan fazla para olarak hesaplanmıştır (İMEO=MaliyetBTP – MaliyetFKP / Yaşam süresiBTP – Yaşam süresiFKP). Türkiye'de 2014 yılında kişi başına düşen milli gelir 10.650 dolar olarak hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre İMEO değerinin kişi başına düşen milli gelirin altında olması maliyet etkili olarak kabul edilmektedir. Çalışmada İMEO 1.897 USD/yıl olarak hesaplanmış olup, bu değer kişi başına düşen yıllık milli gelirin %15'i kadardır. Yani Bahçeşehir tarama programı meme kanseri tanısı konulan hastaların yaşam sürelerini 6 yıl kadar uzatmakta ve erken tanı konulan kanserli hastaların tedavi maliyeti semptomatik hastaların tedavisine göre 6 kat daha ucuz olmaktadır.

Bu çalışma ve Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu'nun Meme Kanseri Kayıt Programı 20.000 hasta analizi, ülkemizde nüfus yapısının genç ve meme kanserli hastaların yaklaşık yarısının 50 yaşın altında olması Sağlık Bakanlığı'nın meme kanseri için taramaya 40 yaşında başlanması ve 2 yılda bir yapılması konusunda karar vermesini sağlamıştır (7-9).



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Kaynakça

1. Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: WHO; 1968.
2. Niell BL, Freer PE, Weinfurtner RJ, Arleo EK, Drukteinis JS, Screening for Breast Cancer Radiol Clin N Am 2017; 55: 1145–1162.
3. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E. Türkiye’de Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Programların Hazırlanması “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu”, *Journal of Breast Health* 2009; 5(3):125-134.
4. Meme Kanseri Tarama Rehberi; Türk Radyoloji Derneği, TRD Yeterlilik Kurulu, Rehberler ve Standartlar Komitesi, 2011. (Erişim:15 Aralık 2019)
5. Avrupa Meme Görüntüleme Derneği (EUSOBI) ve 30 Ulusal Meme Radyolojisi Biriminin Meme Kanseri Taraması Hakkında Görüş Metni. <https://www.turkrad.org.tr/assets/2017/Meme-kanseri-taramasi-gorus.docx>
6. Sağlık Bakanlığı, Meme Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları (Erişim: 15 Aralık 2019) <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-programi-ulusal-standartlari.html>
7. Kayhan A, Arıbal E, Şahin C, Taşçı ÖC, Özkan GS, Öztürk E, et al. Radiologic findings of screen-detected cancers in an organized population-based screening mammography program in Turkey. *Diagn Interv Radiol*. 2016 Nov-Dec;22(6):508-513. PMID: 27705880
8. Özmen V, Gürdal SÖ, Cabioğlu N, Özcinar B, Özaydın AN, Kayhan A, et al. Cost-Effectiveness of Breast Cancer Screening in Turkey, a Developing Country: Results from Bahçeşehir Mammography Screening Project. *Eur J Breast Health*. 2017 Jul 1;13(3):117-122. doi: 10.5152/ejbh.2017.3528. eCollection 2017 Jul. PMID: 28894850
9. Ozmen V, Dogru V, Ozmen T. Breast cancer in Turkey: Analysis of 20.000 patients. *Eur J Breast Health* 15 (4), 276. 2019. PMID 31620689.



2.2. Meme Kanseri Tanı

2.2.1. Meme Kanseri Anamnez - Fizik Muayene

Doç. Dr. Lütfi DOĞAN

Meme kanseri tedavisinden sonra sağkalım oranlarındaki belirgin artış ve bu hastalıkla mücadelede elde edilen başarının iki büyük nedeni vardır: Bunlar lokal ve sistemik tedavi yöntemlerinin etkinliğinin artması ve hastalığa erken evrelerde tanı konulmasıdır. Erken tanıda modern görüntüleme yöntemlerinin yanında kendi kendine muayene ve klinik meme muayenesinin de önemli bir role sahip olduğu kabul edilmelidir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) meme kanseri ortalama riskine sahip kadınların yirmili yaşlardan itibaren rutin sağlık muayenesinin bir parçası olarak meme muayenesini yaptırmasını önermektedir. Kırk yaşından sonra ise yıllık meme muayenelerine mamografi de eklenmelidir. Muayeneye başlamadan önce akılda tutulması gereken bazı önemli noktalar vardır. Tespit edilecek meme hastalıkları arasında benign olanlar malign olanlardan daha fazladır. Risk faktörlerinin varlığı ya da yokluğu bir meme şikâyetinin araştırılmasını etkilemez. Tüm kadınlar kanser için risk altındadır. Son olarak tanıdan emin oluncaya kadar tüm başvuruların araştırılması gerektiği unutulmamalıdır.

Anamnez

Pre-menopozal kadınlarda muayenenin menstruasyonun başladığı günden itibaren 5.-9. günler arasında yapılması önerilir. Bu dönemde hormonların meme dokusuna etkisi minimaldir. Hasta rutin kontroller dışında bir şikâyet üzerine muayeneye gelmiş ise zamanlamanın bir önemi yoktur. Post-menopozal kadınlar herhangi bir zamanda muayene olabilirler. Tüm sistem ve organ muayeneleri gibi meme muayenesi de detaylı bir anamnez ile başlar. Yaş meme kanseri için en önemli risk faktörüdür ve meme hastalıklarının tanısız algoritmaları yaşa göre farklılık gösterir. Meme ile ilgili öykü ve yakınmaların yanı sıra, tüm sistemlere ait öykü ve yakınmalar, kullandığı ilaçlar, allerjik durumları ve alışkanlıkları bilinmelidir. Meme kanseri risk faktörlerinin ortaya koyulması açısından detaylı bir şekilde aile öyküsü alınması şarttır. Takiben sistem sorgusu ve fizik muayene yapılarak istenilecek test ve tetkiklere karar verilir.

Rutin kontroller dışında meme polikliniklerine başvuran kadınlarda en sık görülen şikâyetler; ağrı, kitle ve meme başı akıntısıdır. Meme kanserinin en sık yakınması ise memede ele gelen kitlelerdir. Memede kitle ile başvuran bir hastada öncelikle kitlenin ne zaman ve nasıl farkedildiği sorgulanmalıdır. Zamanla boyutunda artış olup olmadığının bilinmesi çok önemlidir. Malign kitlelerin boyutları zamanla artış gösterirken, benign kistlerin boyutları menstruel siklusun foliküler fazında küçülebilir. Daha sonra her iki memenin genel görünümü ve simetri durumları kontrol edilir. Yeni gelişen ya da uzun süredir var olan cilt değişiklikleri hakkında bilgi edinilir. Eğer kitle ağrılı ise ağrının menstruel siklus ile ilişkisi ve zaman içindeki seyri sorulur. Ağrının lokalizasyonu ve iki memede birden olup olmadığı öğrenilmelidir. Ağrının ne kadar sürdüğü, herhangi bir aktivite ile artıp azalma durumu ve ilaçlara verdiği yanıtın bilinmesi de önemlidir.

Meme başından akıntı şikâyeti varsa bunun iki ya da tek taraflı ve spontan olması, rengi, sıklığı, miktarı öğrenilir. Patolojik meme başı akıntısı demek için tek taraflı, tek duktustan, spontan, kanlı veya seröz olması gerekir. Meme travmalarının yağ nekrozu ve hematoma yol açabileceği unutulmamalıdır. Ancak memeye travma öyküsü olsa da tüm meme kitleleri algoritmalar eşliğinde aydınlatılmalıdır.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Meme muayenesi yapılan bir hastadan anamnez alınırken dikkat edilecek bir diğer önemli nokta hastanın meme kanseri için bilinen risk faktörlerine sahip olup olmadığıdır. Ailede meme kanseri öyküsü olanların tanı sırasındaki yaşı, menarş, menopoz, ilk doğum yaşı, gebelik ve canlı doğum sayısı, emzirme süresi, oral kontraseptif ve hormon replasman tedavisi öyküsü, alkol ve sigara kullanımı, geçirilmiş meme biyopsisi öyküsü ve sonuçları sorgulanmalı ve hastanın boyu ve kilosu öğrenilerek beden kitle indeksi hesaplanmalıdır. Pre-menopozal kadınlarda son adet tarihi ve düzeni özellikle sorgulanır.

Fizik Muayene

Memenin fizik muayenesinde her iki meme ve aksilla, göğüs duvarı, supraklaviküler ve infraklaviküler fossa ve boyun lenf nodları muayene edilmelidir. Hasta iyi ışık alan, ferah bir muayene odasına alınır, bu sırada bir hemşirenin de muayeneye iştirak etmesi istenir. Mümkünse hastanın muayene için hazırlanabileceği ayrı izole bir alan olmalıdır. Muayene, bir şikâyet üzerine yapılıyorsa, önce şikâyet edilmeyen memenin muayenesi yapılır.

Meme muayenesi de inspeksiyon ile başlar bunun için kadının belden yukarısının açıkta olması gerekir. Önce hasta oturur pozisyonda kolları aşağı doğru sarkıtılmış şekilde hekimin tam karşısında durur. Sonra hastanın kollarını başının üzerine kaldırması istenir ve böylelikle memelerin alt kadrantları daha iyi görünür hale gelir. Daha sonra hasta ellerini beline koyarak pektoral adelelerini kasacak şekilde kendini sıkır. Bu şekilde memede varsa retraksiyon alanları ortaya çıkar. İnspeksiyon esnasında meme asimetrisi, göze çarpan şişlikler, meme cildinde kalınlaşma, ödem, selülit, ülserasyon, ödeme eşlik eden küçük çukurlaşmalar (portakal kabuğu görüntüsü), eritamatöz ve ekzamatöz değişiklikler dikkatle gözlenir (Resim 2.1.-2.4). Yüzeysel yerleşimli meme tümörleri, meme cildinde çekilmelere, meme dış hatlarında farklılaşmalara ve gözle görülen yumrulara neden olabilirler. Daha derin yerleşimli tümörler ise memenin Cooper ligamentini tutarak içe çekilmelere neden olabilir. Meme derisindeki ödem, lokal selülit ya da abseye bağlı olabileceği gibi deri lenfatiklerinin tutulduğu inflamatuvar meme kanserinin de belirtisi olabilir. İnflamatuvar meme kanserinde ödem memenin 1/3'ünden fazlasını tutar memede ısı artışı ve portakal kabuğu görüntüsü vardır. Meme başlarının asimetrisi, içe dönme, içe çekilme ve memebaşı akıntısı açısından değerlendirilmelidir. Meme başlarının simetrik ve hafif dışa bakar olmaları beklenir. Meme başı ve areola bölgesinde kızarıklık, kabuklanma, pullanarak dökülme gibi bulgular meme başı ve areolayı tutan kanserin (Paget hastalığı) bulgusu olabilir. Meme başı akıntısı olan kadınlarda duktuslar meme başına doğru sıvazlanarak akıntı kontrol edilmelidir.

Oturur pozisyonda iken bimanuel olarak palpasyon yapılır, bu sırada bir el hastanın memesini hafifçe desteklerken diğer elin üç parmağının uç kısımlarının iç yüzeyleri kullanılarak palpasyon yapılır. Meme dokusu iki parmak arasında sıkıştırılarak muayene yapılırsa yalancı kitle hissi alınabilir. Meme kuyruğuna yakın kitlelerin palpasyonu oturur pozisyonda daha iyi yapılır. Daha sonra hasta yatar pozisyona alınır ve ellerini başının üzerine götürmesi istenir. Böylece meme dokusu pektoral kas üzerine yayılır ve muayeneye daha uygun bir hale gelir. Memenin dış kadrantlarını düzleştirmek ve gevşetmek amacı ile hafifçe karşı tarafa doğru dönmesi istenir ve sırt altına ince bir yastık konabilir. Meme dokusu aksiller kuyruğa doğru uzandığı için tüm meme dokusunun muayene edildiğinden emin olmak gerekir. Yukarıda klavikula, mediyalde sternum kenarı, lateralde orta aksiler çizgi ve aşağıda kosta kavsine kadar yapılan muayene genellikle tüm meme dokusunu kapsar.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Parmaklar birbirine yakın olacak şekilde göğüs duvarına paralel olarak tutulur ve iç yüzeyleri kullanılır (Resim 2.5). Meme muayenesi, memebaşından başlayıp periferde doğru genişleyen dairesel hareketlerle ve periferden meme başına doğru ve yukarıdan aşağı aşağıdan yukarıya doğru yapılır (Resim 2.6-2.8). Palpasyon sırasında diğer el memeye destek olur. Kadının kendi kendine muayenesi sırasında fark ettiği bir kitleyi, hekim palpe edemez ise hastadan bu kitleyi bulması istenir ve bu alan yeniden muayene edilir.

Bölgesel lenf nodlarının muayenesi de öncelikle oturur pozisyonda yapılır. Bu muayeneye aksiler lenf nodlarının yanında, supraklaviküler, infraklaviküler, servikal ve internal mammariyan lenf nodları da dâhil edilir. Muayene edilecek tarafta hastanın kolu tutulur ve tüm ağırlığını doktorun elinin üzerine vermesi istenir. Bu şekilde lattissimus dorsi ve pektoral kaslar gevşer ve aksilla en tepe noktasına kadar palpe edilebilir. Sol el ile sağ, sağ el ile sol aksilla muayene edilir (Resim 2.9). Aksillanın tabanından aşağıya doğru aksiller doku muayene edilir. Bu esnada aksiller lenfadenopatiye neden olabilecek kol, parmak ve tırnaklardaki cilt lezyonları, küçük sıyrıklar ve enfekte lezyonlar değerlendirilmelidir. Ele gelen lenf nodlarının tahmini boyutu, şekli, sayısı, sertliği, hassasiyeti ve hareketlilik durumu kaydedilmelidir. Bir santimetreden küçük, yumuşak kıvamlı ve hareketli lenf bezleri genellikle reaktif olarak ortaya çıkmış lenf bezleridir ve ciddi metastatik lenf bezi şüphesi taşımazlar. Supraklaviküler alanda lenf bezlerinin ele gelmesi daha ileri tetkik ve araştırma gerektiren önemli bir klinik durumdur. Muayene sırasında saptanan tüm kitleler ve patolojik bulgular kaydedilmelidir. Kitlelerin yerleştiği kadran ve meme başına uzaklığı not edilir. Gerekirse areola esas alınarak saat yönü olarak da lokalizasyon belirtilebilir (Resim 2.10).

Kitlelerin tahmini boyutları santimetre cinsinden verilir. Sert ya da yumuşak kıvamlı olması, çevre dokulara fiks ya da mobil olması kaydedilmesi gereken önemli özelliklerdir. Pre-menopozal kadınlarda görülebilen düzensiz ve nodüler meme yapısı palpasyonda karışıklıklara yol açabilir ancak bu durum çoğu zaman patolojik değildir. Eksiksiz ve doğru bir kayıt yapılması sonraki muayenelerde ilgili lezyonların takibini kolaylaştırır.

Kendi Kendine Muayene

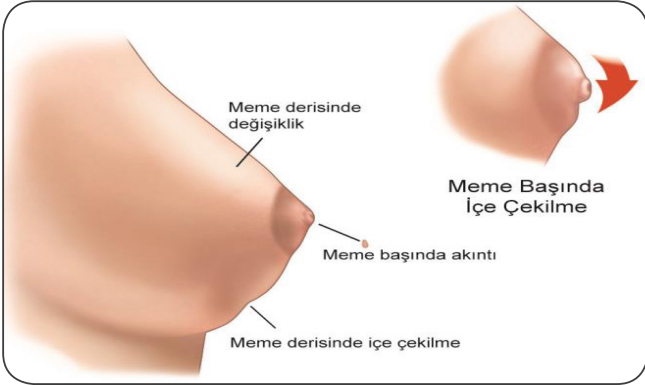
Meme kanserinde erken tanı koymak için kendi kendine ve klinik meme muayenesi ve mamografik tarama yapılmalıdır. Kendi kendine muayene, hem toplumda meme kanseri farkındalığının artmasını sağlar hem de klinik muayenenin bir parçası olarak kabul edilir. Yirmi yaşından itibaren tüm kadınların ayda bir kez kendi kendilerine muayene yapmaları önerilir. Her ay kendini düzenli olarak muayene eden kadınlar, memelerinde ortaya çıkan değişiklikleri daha erken saptayabilirler.

Klinik meme muayenesinde olduğu gibi kendi kendine muayenenin de pre-menopozal kadınlarda menstruasyonun başlangıcından itibaren 5.-9. günlerde, post-menopozal kadınlarda ise her ayın aynı günü yapılması önerilir. Kendi kendine meme muayenesi klinik muayene gibi yapılır..

Kişi ayna karşısında kendi memelerini gözlemlemeli, şekil, biçim, simetrisi açısından ortaya çıkabilecek değişiklikleri fark etmeye çalışmalıdır. Ayna karşısında eller yukarı kaldırılarak ve kalça üzerine konularak, meme başlarının simetrisi, cilt değişiklikleri, çekilmeler dikkatle araştırılmalıdır. Ardından yatar pozisyonda, muayene edilecek tarafta el başın altına konulur ve diğer elle memenin muayenesi yapılır (Resim 2.11).



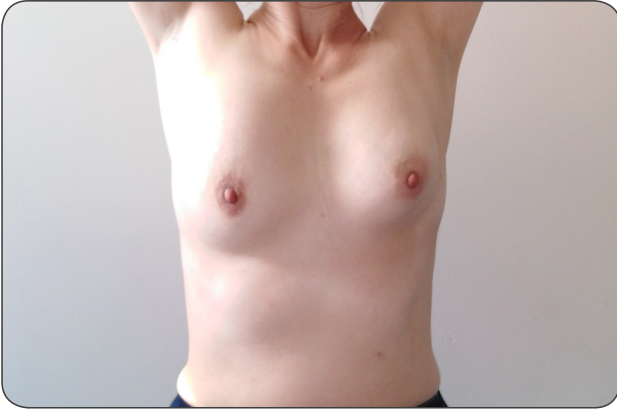
2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME



Resim 2.1. İncelemede dikkat edilmesi gereken noktalar



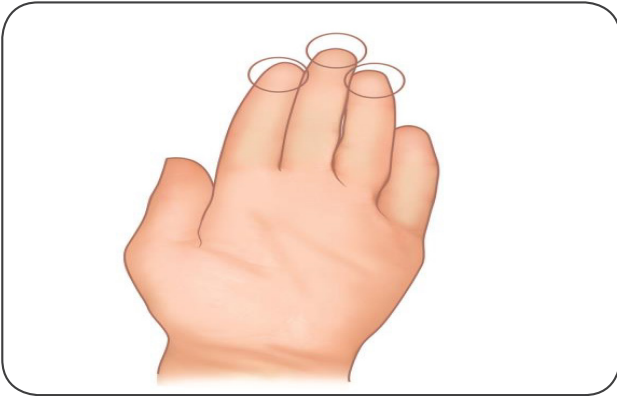
Resim 2.2. İncelemede sol meme dış orta kadranda tümöre bağlı cilt çekintisi



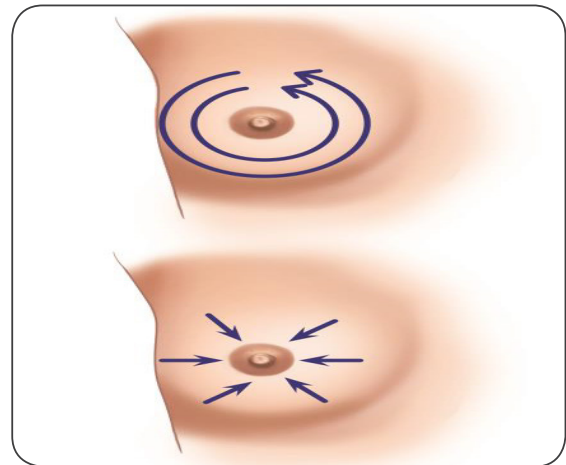
Resim 2.3. İncelemede sol meme dış orta kadranda tümöre bağlı cilt çekintisi



Resim 2.4. İncelemede sol meme dış orta kadranda tümöre bağlı cilt çekintisi



Resim 2.5. Meme palpasyonu, üç parmağın pulparlarının iç yüzeyleri kullanılarak yapılır



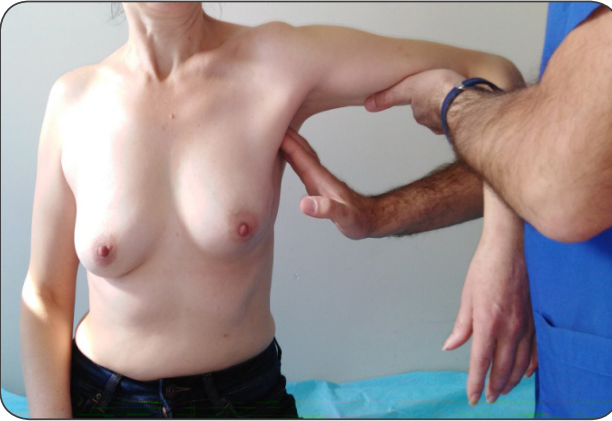
Resim 2.6. Palpasyon yönleri



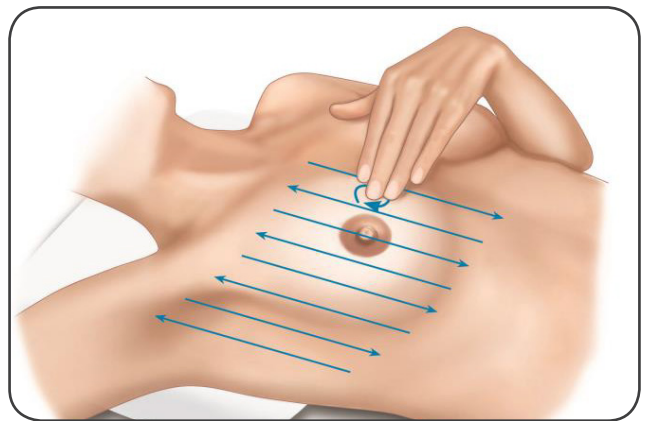
Resim 2.7. Oturarak meme palpasyonu



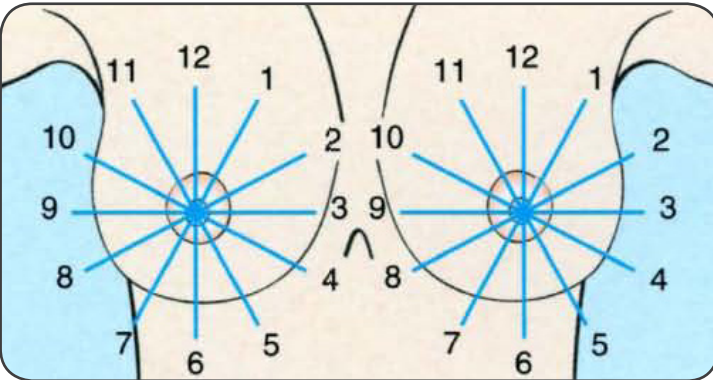
Resim 2.8. Yatarak meme palpasyonu



Resim 2.9. Aksilla muayenesi



Resim 2.11. Kendi kendine muayenede palpasyon



Resim 2.10. Muayene bulgularının lokalizasyon olarak kaydı sırasında kullanılan saat yönleri



2.2.2. Meme Kanserinde Tanısal Radyolojik Yöntemler

Prof. Dr. Dilek EMLİK

Tanısal inceleme, ele gelen kitle, meme başından akıntı, ciltte değişiklik, meme başında çekinti veya mede ağrı gibi semptomları olan hastalarda yapılır (1).

Tanısal Mamografi: Semptomatik hastalarda tanı koymak veya meme kanserini ekarte etmek için yapılan incelemedir. MG de standart olarak her meme için iki temel pozisyonda görüntü alınır. **Toplamda 4 film için alınan doz ortalama 3-4 mSv'dir.** Bu da doğada 1 yılda alınan radyasyon dozu kadardır. Bu nedenle tanısal amaçlı yapılan MG'den alınan radyasyon dozundan korkmak yersizdir. Tanısal MG'de gerektiğinde ilave görüntüler (spot kompresyon, magnifiye spot kompresyon, tanjansiyel veya diğer spesifik yöntemlerle) alınabilir. Patolojik bulgu şüphesinde görüntüleme eşliğinde biyopsi yapılmalıdır. Mamografi; konvansiyonel (geleneksel), dijital (DM), dijital tomosentez (DMT), kontrastlı spektral mamografi gibi teknik sistemler ile gerçekleştirilmektedir. Bugün konvansiyonel mamografinin yeterli bir görüntü vermediği için yapılması önerilmemektedir. Öncelikle DM tercih edilmelidir. DM'nin duyarlılığı, geleneksel MG'ye göre yoğun fibroglandüler dokuya sahip olgularda daha yüksektir. Dijital Tomosentezde DM yöntemi olup, röntgen tüpü farklı açılar ile hareket ettirilerek ve elde edilen görüntüler yeniden yapılandırılarak ince kesitsel görüntülere ulaşılır. Bu şekilde üç boyutlu incelemeye izin verir. DMT'nin duyarlılığı yoğun memeye sahip olgularda artmaktadır. Yapılan çalışmalar DMT'nin, geri çağırma ve gereksiz biyopsi oranlarını azalttığını göstermiştir. Bu yüzden DMT 50 yaş altındaki kadınlarda, pre/perimenopozal dönemde ve yoğun memelerde tercih edilmelidir. Tek pozisyon için verilen total doz DM'deki doza eşittir.

Kontrastlı Spektral Mamografi: Kontrastlı spektral mamografide intravenöz kontrast madde verilmesi sonrası DM veya DMT ile meme görüntülemesi yapılır. Son yapılan meta-analizlerde bu yöntemin duyarlılığının yüksek olmasına rağmen (%98) özgüllüğünün (%38) düşük olduğu belirtilmiştir. Emar görüntüleme yapılması kontrendike olan hastalarda veya klastrofobik hastalarda bunun yerine kullanılabilir.

Ultrasonografi (US): Primer tarama yöntemi olarak tek başına MG'nin yerine kullanılmamalıdır. Ancak dens memelerde mamografik taramayı tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Memede tanısal ve/veya girişimsel amaçlı olarak aşağıdaki durumlarda US yapılmalıdır:

1. Ele gelen kitlelerin, meme ile ilgili yakınmaların ve klinik bulguların değerlendirilmesi,
2. Mamografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya diğer modalitelerle saptanan şüpheli lezyonların değerlendirilmesi,
3. Meme kanseri gelişimi açısından yüksek risk taşımayan 30 yaş altındaki kadınların değerlendirilmesi,
4. Hamilelik ya da laktasyon dönemindeki kadınlarda tespit edilen şüpheli lezyonların değerlendirilmesi,
5. Meme implantları ile ilgili problemlerin değerlendirilmesi,
6. Meme biyopsisi ya da diğer girişimsel işlemlere rehberlik,
7. Erkek memesinin değerlendirilmesi,
8. Aksilladaki patolojik lenf nodlarının değerlendirilmesi ve kuşku bulgular varlığında biyopsi rehberliği.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Renkli Doppler US: Memede saptanan kitlelerin damarlanma özelliklerini gösterir.. Özellikle kompleks kistlerde solid doku-debris ayrımında önemli role sahiptir. Solid alanda damarlanma izlenirse US eşliğinde biyopsi önerilir.

US Elastografi: Dokuların sertliği ve esnekliğine göre renk kodlama veya sertlik derecelendirmesini yapar. Doku sertliği yüksek olanlarda malignensi insidansı yüksek olup şüpheli lezyonları değerlendirmede yardımcıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): İlk tercih olmamalıdır. MG ve US ile karar verilemeyen olgularda problem çözücü olarak meme radyoloğu tarafından önerilmeli ve değerlendirilmelidir. Meme MRG endikasyonları dışında çekilmemelidir.

Meme MRG Endikasyonları:

1. Tümörün pre-operatif olarak değerlendirilmesinde,
2. Mamografi, US ve klinik muayenenin yeterli olmadığı durumlarda,
3. Gizli meme tümörlerinin araştırılmasında (MG ve US ile bulunamamış olgularda),
4. Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası izlemde skar-nüks ayrımında,
5. Lokal ileri evrede MKC uygulanması planlanan olguların izleminde (MG ve US ile çözümlenemeyen olgularda),
6. Meme protezinde rüptür şüphesi olan olgularda (kontrastsız MRG),
7. Meme protezi olup ele gelen kitle semptomu olan olgularda MG ve US'ye ek olarak,
8. Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında tedaviye yanıtın araştırılmasında,
9. Cerrahi sınır yakınlığı veya pozitifliği olan hastalarda rezidüel hastalığın değerlendirmesinde.

MRG'nin duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür. Fakat son yapılan çalışmalarda özellikle in situ duktal meme kanserinde duyarlılığının olması nedeniyle yüksek riskli grupta taramada da kullanılması önerilmektedir (1).

Kaynakça

1. Meme Kanseri Tarama Rehberi. Türk Radyoloji Derneği, TRD Yeterlilik Kurulu, Rehberler ve Standartlar Komitesi, 2011. Erişim: <https://www.turkrad.org.tr/assets/standartlar/meme-tarama-rehberi.pdf>



2.2.3. Meme Kanserinde Biyopsi Yöntemleri

Prof. Dr. Dilek EMLİK, Prof. Dr. Gülten KIYAK

Tarama programlarının yaygınlaşarak ulusal politikalar haline gelmesi ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, erken evre meme kanseri tanısında artışı beraberinde getirmiştir. Memede tanımlanmış olan bir lezyondan biyopsi yapmak için 4 yöntem kullanılır:

1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB),
2. Kalın iğne biyopsisi (KİB),
3. Vakum yardımcı biyopsi (VYB),
4. Açık cerrahi biyopsi.

Açık cerrahi biyopsilerin yerini kolay uygulanabilir, ucuz, perkütan yapılan, invaziv olmayan güvenilir biyopsi teknikleri almıştır. İlk olarak İİAB kullanıma girmiş, arkasından KİB ve otomatik biyopsi yöntemleri geliştirilmiştir (1,2). Perkütan yapılan minimal invaziv biyopsi teknikleri özellikle görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapıldığında son derece başarılıdır.

Günümüzde US, MG veya MRG kılavuzluğunda yapılan perkütan minimal invaziv meme biyopsileri, doku tanısı elde edebilmek için altın standart haline gelmiştir. Görüntüleme yöntemi olarak, yeterli örneklem alınma şansı en yüksek, lezyonu en iyi görüntüleyen, en ucuz ve basit yöntem tercih edilmelidir. US radyasyon yaymaması, çabuk, kolay ulaşılabilir, ucuz bir yöntem olması nedeniyle ilk tercih edilen yöntemdir.

Stereotaktik meme biyopsisi palpe edilemeyen, US ile görüntülenemeyen ancak MG ile görüntülenen lezyonlar için kullanılır. Hedef lezyonun saptanması ve lokalize edilmesinde MG kullanılmaktadır. Mikrokalsifikasyon nedeniyle yapılan biyopsilerden sonra spesimen radyografisi dokular fikse edilmeden önce yapılmalıdır (4).

MR'ın meme görüntülemesinde özellikle yüksek riskli hastalarda tarama amaçlı yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte US ve MG ile saptanamayan ama MR ile görüntülenen lezyonlarda artış olmuştur. Sadece MR ile görüntülenen lezyonlarda kullanılır ancak pahalı ve zor bir tekniktir (1-4).

Tedavi öncesi primer tümörün histopatolojik tanısı, şüpheli aksiller lenf nodlarından sitoloji veya histopatolojik inceleme gereklidir.

Meme görüntüleme yöntemleri ile saptanan kuşkulu lezyonların patolojik tanısının elde edilmesinde perkütan iğne biyopsileri açık cerrahi biyopsiye alternatif standart yaklaşımdır. İğne biyopsileri genel anestezi gerektirmeden, daha az skar gelişimi ile beraber daha az invaziv, ucuz ve hızlı olarak kesin histolojik tanı elde edilmesini sağlar.

Operasyon öncesi sistemik tedavi planlanıyorsa invaziv hastalığın tanısı ve biyo-belirteçleri değerlendirmek için kalın iğne biyopsi (kor biyopsi) gereklidir. Tümörden en az 2-3 örnekleme tavsiye edilmektedir. Multifokal veya multisentrik tümörlerde bütün tümörlerden örnekleme yapılmalıdır. Biyopsi sonrası tümör içerisine biyo-belirteç (clip/carbon) yerleştirilmelidir. Tekrarlanan biyopsiler sonucu negatif gelen hastalarda radyolojik-patolojik uyumsuzluk varsa eksizyonel biyopsi yapılabilir.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Meme girişimsel işlemleri tanısal ya da tedavi amaçlı uygulanabilir.

Tanısal İşlemler: İğne-tel işaretleme, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kalın iğne kor biyopsi ve vakum biyopsi yöntemleridir.

Tanısal/Tedavi Yöntemleri: Kist aspirasyonu ve abse drenajı, neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulaması öncesi lezyona marker yerleştirilmesidir.

Girişimsel İşlemlerinden Önce: Memede saptanan bir lezyonda biyopsi kararı vermeden önce, yapılan görüntülemenin yeterliliği değerlendirilmeli ve gerek duyulursa ek incelemeler tamamlanmalıdır.

Mamografi/ US ve/veya MRG ile ortaya konan lezyonun malignite olasılığı değerlendirilmeli ve kuşkulu lezyonlarda biyopsi gerekliliği raporda belirtilmelidir. Lezyonun hangi görüntüleme yöntemiyle daha iyi görüldüğü ve uygulama açısından hangi yaklaşımın uygun olacağı da not edilmelidir. İşlem öncesi randevu planlanırken allerji öyküsü (lokal anestezi, cilt antiseptiği), kanamayı kolaylaştıracak ilaç kullanımı (aspirin, antikoagülanlar) sorgulanmalıdır. Antikoagülan kullanımının işlem öncesi yaklaşık 5 gün kesilmesi önerilir. Ancak acil durumlarda bu şart aranmadan işlem yapılabilir (1-5).

US rehberliğinde girişimsel işlemler için endikasyonlar:

- ▶ Semptomatik kistler,
- ▶ Komplike kist-solid ayırımı yapılamayan lezyonlar,
- ▶ Abse kuşkusunda tanısal aspirasyon ya da tedavi amaçlı drenaj,
- ▶ Kompleks kistik-solid kitleler US ile görülebilen kuşkulu kalsifikasyon alanları,
- ▶ Bazı BİRADS 3 olgular (yüksek risk, takibi güç olgu gibi),
- ▶ Lezyon işaretleme (NAKT öncesi marker yerleştirme/ cerrahi öncesi lezyon işaretlemesi),
- ▶ Kuşkulu aksiller lenf bezi (İİAB ya da kalın iğne biyopsisi ile),

Stereotaktik girişimsel işlemler için endikasyonlar:

- ▶ Mamografide görülen BİRADS 4 ve BİRADS 5 lezyonlar,
- ▶ Bazı BİRADS 3 olgular (yüksek risk, takibi güç olgu gibi),
- ▶ Lezyon işaretleme (standart mamografiye alternatif yapılabilir).



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

İİAB: İnce iğne (20-27G) takılmış standart 20 ml enjektör ile yapılan biyopsilerdir. Enjektör el ile (serbest) veya otomatik tabancalar ile kullanılabilir. İnce iğne biyopsilerinde alınan örneğin yetersizlik (%37) ve yanlış negatif oranının (%31) yüksekliği kullanımını kısıtlamıştır. İİAB ile benign-malign ayırımı yapılabilir ve sonuç hızlı alınabilir. Ancak insitu veya invaziv kanser ayırımı yapılamazken, immunohistokimyasal çalışmalar ile ER/PR, ploidi, Her 2, grad gibi prognostik öneme sahip histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesi de mümkün değildir. Sadece İİAB sonucu ile hastalara radikal cerrahi girişim planlanmamalıdır (2).

Kalın İğne Biyopsi (KİB): Görüntüleme yöntemleri eşliğinde KİB, 1993'de Parker ve arkadaşlarının çalışmalarının yayınlanmasından sonra kullanılmaya başlanmış, giderek yaygınlaşmış, palpasyonla tesbit edilen, US, MG ve MR ile görüntülenebilen tüm meme lezyonlarında standart hale gelmiştir. Rehber yöntemin seçimi, lezyonun görünürlüğü, ulaşılabilirliği, yöntemin etkinliği, hasta pozisyonlamasındaki kolaylık ve uygulayıcının tecrübesine bağlı olarak seçilmelidir. Lezyon hangi yöntemle daha iyi görülürse o yöntem tercih edilir. Ultrasonografide görülen lezyonlar için US rehberliği kolay yaklaşım, iyonizan radyasyon olmaması, işlemi gerçek zamanlı takip etme, hızlı ve kolay uygulanabilir olması ile avantaj sağlar. Stereotaktik yöntem MG'de görülen lezyonlarda, özellikle kalsifikasyon örneklemede çok etkindir. Pron masa bulunan ünitelerde ya da mamografiye eklenen üniteler eşliğinde uygulanabilir. İğne biyopsilerde iğne boyutu arttıkça tanı doğruluğu artar. Kalın iğne biyopsisinde 14G uzun atışlı (2 cm) iğneler kullanılarak tam otomatik tabanca sistemi ile yeterli spesmen elde edilebilmektedir.

Kalın iğne biyopsisi ile malign lezyonlarda insitu ve invaziv tümör ayırımı yapılabilir. Prognozu etkileyen parametreler önceden belirlenerek buna göre tedavi planlaması yapılır ve cerrahi tedavinin tek adımda yapılması sağlanır. Benign lezyonlar için açık cerrahi biyopsiden kaçınılmış olur. Yetersiz materyal oranı düşüktür (%2-4). US eşliğinde KİB'de yanlış negatiflik oranı % 0-9'dur. Yanlış negatiflik oranı dokunun doğru yerden alınmamasına bağlıdır. Dokunun doğru yerden alınmamasını etkileyen faktörler lezyonun lokalizasyonuna, boyutuna, mobilitesine, memenin dens yapıya sahip olmasına, doktorun deneyimine ve hastanın işlemi toleransına bağlıdır.

Kalın iğne biyopsilerinin bir avantajı ise meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılacak hastalarda, meme dokusu deforme olmadığı için daha iyi kozmetik sonuç sağlamasıdır. MKC'de insizyon, iğne giriş noktası insizyon hattının içinde olacak şekilde planlanmalıdır.

Kanama diyatezi bulunan veya antikoagülan kullanan hastalarda biyopsi sonrası kompresyon uygulanmalı, hematoma gelişmesi yönünden takip edilmeli ve hastaya gerekli bilgilendirme ve uyarılar yapılmalıdır. Meme protezi bulunan hastalarda işlem çok dikkatli uygulanmalıdır (2-7).

Vakum Yardımlı Biyopsi (VYB)

Küçük teknik değişiklikler içeren bir çok alet vardır ve US, stereotaktik Mamografi ve MR eşliğinde uygulanabilirler. VYB sisteminde lezyondan multipl biyopsiler almaya yarayan, bir negatif basınç sisteminde bağlı 360 derece dönen kesici bir uç bulunur. 360 derece dönüşde 6 biyopsi alabilir. Özellikle ADH ve DCIS gibi geniş örnekleme yapılması gereken durumlarda başvurulabilecek bir yöntemdir. Biyopsi



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

almak için 10 veya 11G kullanılırken, lezyonun tamamının çıkarılmasının hedeflendiği durumlarda 7 veya 8G iğneler kullanılır. VYB işleminin sonunda lezyonun bulunduğu yer, klip veya jel işaretleyici ile işaretlenmeli, işaretlemenin yeri işlemde hemen sonra çekilen 2 ayrı planda (CC ve ML) MMG ile teyit edilmelidir (2,4).

Girişimsel işlemler radyologlar tarafından yapılmalı ve raporlanmalıdır. İncelemenin başarısı meme görüntülemesi konusunda deneyimli kişiler tarafından yapıldığında artar. Patolojik tanıda tercihen ultrasonografi eşliğinde kalın iğne biyopsi veya vakum yardımcı biyopsi yapılmalıdır. Kalın iğne biyopsi yapılmaz ise en azından ince iğne aspirasyon biyopsi yapılmalıdır (1-5).

Mikrokalsifikasyonlar, görüntüleme ve klinik uyumsuzluğun olduğu durumlar, papillom gibi yumuşak dokular ve kompleks sklerozan lezyonlarda üstünlüğü vardır. Özellikle göğüs duvarına yakın yerleşimli lezyonlarda pnömotoraks ve göğüs duvarı yaralanmaları açısından dikkatli olunmalıdır.

Kuşkulu aksiller lenf bezi örneklemesinde genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edilir, ancak vasküler yapılardan uzak ve ulaşılabilir olanlarda kalın iğne biyopsisi de uygulanabilir. Meme lezyonlarında bazı durumlarda (yüzeyel lezyon, protez varlığı gibi) ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir.

İşlem sırasında görüntüler kaydedilmeli ve arşivde saklanmalıdır. Biyopsi sonrası görüntüleme bulgusu ve patolojik sonuçlar karşılaştırılarak uyumu sorgulanmalıdır (1-5).

Kalın iğne biyopsisi sonrası ekimoz, kanama ve hematoma en sık görülen komplikasyonlardır. Biyopsi yapıldıktan sonra basınç uygulanmalı, hasta kontrol edilerek taburcu edilmeli, 24 saat sonrada kontrole çağırılmalıdır. Kalın iğne biyopsisi sonrası hastaya sıkmayan ve sarkıtmayan bir sütyen kullanması, 24 saat boyunca ağır iş ve spor yapmaması önerilir. Ağrı için analjezik verilebilir.

Eksizyon Öncesi İşaretleme

Palpe edilemeyen meme lezyonlarının eksize edilebilmeleri için operasyon öncesinde işaretlenmeleri gerekir. İşaretlemede amaç, minimal doku volümü çıkartarak lezyonun tam eksizyonunu sağlamak ve iyi kozmetik sonuç elde etmektir. İşaretleme işlemi mamografi, US, ve MR kılavuzluğunda yapılabilir. US ile saptanabilen tüm lezyonlar US rehberliğinde işaretlenir. Hızlı ve pratik olmasının yanı sıra, US rehberliğinde yapılan işaretlemelerde iğnenin meme içinde katettiği mesafe çok daha azdır. Bu da cerrahi açıdan kolaylık sağlar. Eş zamanlı görüntüleme sayesinde, işlem kontrollü ve hatasız olarak uygulanabilir. Başarı oranı, mamografi rehberliğine oranla yüksektir. Mamografi rehberliğindeki işaretlemelerde, lezyona mümkün olan en kısa mesafeden yaklaşılması esastır. Hangi pozisyonda işaretleme yapılacağı buna göre belirlenir (1-5).

ROLL Biyopsi

Teknesyum 99 m (Tc 99 m) ile işaretlenmiş kolloidal albüminin lezyon içine direk olarak enjeksiyonu ile işaretleme yapılabilir. Bu yöntem ROLL (radionuclide guided occult lesion localisation) adı verilir. İşlem lojuna kontrast madde enjekte edilerek işaretlemenin başarısı doğrulanabilir. Lezyon operasyon sırasında gama prob ile saptanır. İşlem operasyondan bir gün önce uygulanabilir. Cerrah doğrudan lezyon üzerinden kesi yapacağı için, daha az doku çıkararak işlemi sonlandırmak mümkün olur. Ancak ROLL



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

için multidisipliner çalışma ortamı ve özellikli ekipman gereklidir (2-8).

Açık cerrahi biyopsi: 1980'li yıllara dek meme lezyonlarının histopatolojik tanısında tek yöntem cerrahi biyopsi idi. Kalın iğne biyopsilerin açık cerrahi biyopsi sonuçları ile eşdeğer sonuçlar vermesi, yukarıda sayılan diğer avantajlarının olması, açık cerrahi biyopsiler nedeni ile hastanın MKC ve SLNB şansının azalması ya da kötü kozmetik sonuç vermesi nedeni ile endikasyonu oldukça kısıtlı hale gelmiş ve gide-rek çok az kullanılır olmuştur.

Cerrahi biyopsi yapılma gerekliliği olan durumlar şöyle sıralanabilir: Toraksa ya da meme başına yakın yerleşimli lezyonlar, meme implantı olan hastalarda, implanta yakın olan lezyonlar, stereotaktik olarak lokalizasyonu zor çok küçük mikrokalsifikasyonlar, kor biyopsi sonucu ALH, LCIS olan lezyonlar, radyal skar gibi kompleks radyolojik lezyonlar.

Sedasyonla birlikte lokal anestezi ya da larengeal maske anestezisi eşliğinde yapılabilir. Hasta oturur ve yatar pozisyonunda iken kitlenin yeri işaretlenmeli ve insizyon seçimi yapılmalıdır. Santral yerleşimli lezyonlarda periareolar, periferik yerleşimli lezyonlarda ise transvers veya radyal insizyonlar tercih edilir. Lezyonun etrafından 0.5-1 cm doku çıkarılması önerilir. Memeden çıkarılan her lezyona oryantasyon işaretleri konulmalıdır.

Tel rehberliğinde yapılan cerrahi biyopsiler: Tarama MMG'nin yaygın olarak kullanılması ile birlikte, MMG'de mikrokalsifikasyonlar şeklinde kendini gösteren DKIS tanısında artış olmuştur. Mikrokalsifikasyonların tanısında da cerrahi biyopsi yerine stereotaktik biyopsilerin yetersiz kaldığı ya da teknik olarak yapılamadığı durumlarda yapılır. Radyolog tarafından tel ile işaretlenen lezyon, cerrah tarafından çıkarılır. CC ve ML pozisyonlarda çekilen MMG ile telin lokalizasyonu gösterilir. Ayrıca cerrahın radyolog işlemi yaparken yanında olması oryantasyonunu ve işlemin başarı şansını artırır. Çıkarılan doku tekrar radyolog tarafından değerlendirilmeli, spesimen MMG'si ile lezyonun çıkarıldığından emin olunmalıdır (9,10).

Non-palpabl lezyonlara yaklaşım: Palpe edilemeyen meme lezyonlarında en sık kullanılan yöntem görüntüleme eşliğinde yapılan tel lokalizasyonudur. Bu konudan bir önceki paragrafta bahsedilmiştir. Bir diğer yöntem ise radyonüklid okült lezyon lokalizasyonu (ROLL)'dur.

Memeye yapılmış cerrahi biyopsiler lenfatik drenajı hasara uğratarak bozacağı için yanlış negatif SLNB sonuçlarına neden olabilir. Hastaya cerrahi biyopsi ile kanser tanısı konulmuş ise en az iki hafta beklidikten sonra, kansere yönelik cerrahi prosedürün ve SLNB'nin yapılması ile yanlış negatiflik oranının azaltılabileceği bildirilmiştir.

Sonuç: Günümüzde saptanmış olan meme lezyonlarında tanısal amaçlı kalın iğne biyopsisi ilk seçenek olmalıdır. Bu işlemin görüntüleme eşliğinde yapılması güvenilirliğini arttırmaktadır. Günümüzde US, MMG veya MRI kılavuzluğunda yapılan perkütan minimal invaziv meme biyopsileri, doku tanısı elde edebilmek için altın standart haline gelmiştir. Görüntüleme yöntemi olarak, yeterli örneklem alınma şansı en yüksek, lezyonu en iyi görüntüleyen, en ucuz ve basit yöntem tercih edilmelidir. kalın iğne biyopsisinin kozmetik sonuçları çok iyidir ve MKC, SLNB uygulamalarının uygulanabilirliğini kolaylaştırır. Cerrahi biyopsiler, çok kısıtlı durumlar dışında, zorunlu değil ise tanısal amaçlı tercih edilecek yöntem olmamalıdır.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Kaynakça

1. Holloway CM, Gagliardi AR. Percutaneous needle biopsy for breast diagnosis: how do surgeon decide? *Ann Surg Oncol* 2009 Jun;16(6):1629-36.
2. O'Flynn EAM, Wilson ARM, Michell MJ. Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clin Radiol* 2010 65:259-270
3. Calhoun BC, Collins LC. Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. 2016: 68;138-151.
4. Huang ML, Adrada BE, Candelaria R et al. Stereotactic breast biopsy: pitfalls and pearls. *Tech Vasc Int Radiol* 2013; 17;32-39.
5. TRD Meme Girişimsel İşlemler Uygulama Rehberi. (Erişim: 15 Aralık 2019) <https://www.turkrad.org.tr/assets/pdfDocs/Meme-Girisimsel-Islemler-Standartlari-2018.pdf>
6. Calhoun BC. Core needle biopsy of the breast. *Surg Pathol* 2018: 11;1-16.
7. Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ at al. Diagnosis and management of benign, atypical and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. *Mayo Clin Proc* 2014;89;(4): 536-547.
8. Esen G. Görüntüleme Eşliğinde Girişimsel Meme İşlemleri Teknik ve Uygun Yöntem Seçimi, *Türkiye Klinikleri J Radiol Special Topics* 2017, 10(3):e259-70
9. Hanna WC, Demyttenaere SV, Ferri LE et al. The use of stereotactic excisional biopsy in the management of invasive breast cancer. *World J Surg* 2005: 29; 1490-94.
10. Liu WH, Teng GJ, Jiang J. Mammography and breast localization for interventionalist. *Tech Vasc Int Radiol* 2014; 17:10-5. Liberman L, Sama MP. Cost-effectiveness of stereotactic gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *AJR* 2000;175:53-8.



2.2.4. Meme Kanserinde Klinik Evreleme

Doç. Dr. Öznur BAL

Meme kanseri tanısı konulan hastalar tedaviye başlamadan önce klinik olarak evrelendirilmelidir. TNM (Tümör, Nodül, Metastaz) evreleme sistemi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından ilk olarak 1959 yılında tanımlanan, hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavisine karar vermede kullanılan bir sistemdir. Ocak 2018'de yayımlanan AJCC 8. versiyonunda TNM evrelemesi anatomik (klinik ve patolojik) ve prognostik (klinik ve patolojik) olmak üzere iki bölümde değerlendirilmektedir.

T: Primer invaziv tümör boyutunu gösterir. Fizik muayene ya da radyolojik görüntülemelerde (MR, US ya da MG) elde edilen tümör boyutuna göre belirlenir.

N: Bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığını gösterir.

M: Uzak metastaz varlığını gösterir.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Tablo 2.1. TNM tanımları

Tümör Evresi (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS ya da meme başının DKIS ile ilişkili Paget hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1a Tümörün en büyük çapı >1 mm fakat ≤ 5 mm T1b Tümörün en büyük çapı >5 mm fakat ≤ 10 mm T1c Tümörün en büyük çapı >10 mm fakat ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı >20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı >50 mm
T4	Göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu*
	T4a: Göğüs duvarı tutulumu
	T4b: Ciltte ülserasyon, satellit nodüller veya ödem mevcut ('peau d'orange' dahil)
	T4c: T4a + T4b
	T4d: İnflamatuvar meme karsinomu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var cN1mi – Mikrometastaz var ($>0,2$ mm $< 2,0$ mm)
N2	Klinik olarak fikse veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olara metastaz var. N2a: Birbirlerine veya diğer yapılara fikse, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)'da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)'a metastaz. N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)'a metastaz N3b: İpsilateral internal mammarial ve aksiller lenf nod(lar)'a metastaz N3c: İpsilateral supraklavikular nod(lar)'a metastaz
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0.2 mm'den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var.
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var.

*Pektoral kas invazyonu ve tek başına dermis invazyonu T4 olarak tanımlanamaz.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Tablo 2.2. Klinik anatomik evreleme

Evre	TNM
Evre 0	Tis N0M0
Evre 1A	T1N0M0
Evre 1B	T0-1 NmicM0
Evre 2A	T0-1N1M0 ya da T2N0M0
Evre 2B	T2N1M0 ya da T3N0M0
Evre 3A	T0-2N2M0 ya da T3N1-2M0
Evre 3B	T4N0-2M0
Evre 3C	T1-4N3M0
Evre 4	T1-4N0-3M1



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Klinik prognostik evreleme ise yine opere olmamış meme kanserli hastalara uygulanır. Klinik prognostik evreleme TNM evreleme bilgisine ek olarak Histolojik Grad HG, HER-2, östrojen ve progesteron reseptör bilgisini de kullanarak evrelemeyi sağlar.

Tablo 2.3. Klinik prognostik evreleme

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- HER2-
TİSN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T0N1miM0	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
T1N1miM0	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
T1N1M0	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
T2N0M0	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
T3N0M0	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T1N2M0	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
T2N2M0									
T3N1M0	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T3N2M0									
T4N0M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N1M0	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
T4N2M0									
T1-4N3M0	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N1-3M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

Kaynakça

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer). Cancer Staging Manual; 8th edition, 3rd printing, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2018.



2.3. Meme Kanserinde Patolojik İncelemeler

Doç. Dr. Hasan ESEN, Prof. Dr. Serpil DİZBAY SAK

A. Materyalin patoloji laboratuvarına gönderilmesi

A.1. Patoloji İstem Formu:

Tüm meme materyalleri için standardize edilmiş bir form kullanımı önerilmektedir. Bu formda yer alan bilgiler eksiksiz bir şekilde doldurulmalıdır.

A.2. Oryantasyon işaretleri:

1. Meme koruyucu cerrahi materyalinde üç cerrahi sınır farklı uzunlukta veya renkte dikiş materyali veya farklı renklerde boyanarak, deri koruyucu veya meme başı areola koruyucu mastektomi materyallerinde ise meme başı arkası ve aksilla farklı uzunlukta veya renkte dikiş materyali ile işaretlenmelidir.
2. Aksillanın mastektomi ile birlikte çıkarılmış ve aksiller diseksiyon materyalinde lenf nodlarının seviyelendirilmesi isteniyorsa cerrah aksilladaki farklı seviyelere (Level I,II veya III) gerekli işaretleri koymalıdır.

A.3.Fiksasyon:

1. Kalın iğne, insizyonel ve eksizyonel biyopsiler ve lumpektomi materyalleri işlemden sonra materyal hacminin iki katı %10'luk tamponlu formalin içerisine konularak gönderilmelidir.
2. Formalin içine konmuş materyalde bile santral alanlarda sitoliz olacağından, mastektomi materyalleri ameliyattan sonraki yarım saat içinde gönderilmelidir.

B. Makroskopik İnceleme

Materyal laboratuara ulaştığında:

1. Biyopsinin türü belirlenir: *(Kalın iğne-insizyonel biyopsiler- eksizyonlar (telle veya radyoaktif olarak işaretlenmiş) lumpektomiler- kadranektomiler- aksiller diseksiyon içeren/içermeyen parsiyel mastektomiler- aksiller diseksiyon içeren/içermeyen basit total mastektomiler-modifiye radikal mastektomiler ve radikal mastektomiler)*
2. Materyalin kurulanmasının ardından cerrahi sınırlar çini mürekkebi, alcian mavisi veya çoklu mürekkep kullanılarak boyanmalıdır (kalın iğne ve diğer insizyonel biyopsiler hariç).

B.1. Mastektomi Materyallerinin Örneklenmesi

Fiksasyondan önce:

1. Materyalin boyutları ölçülür, tartılır ve mastektominin türü belirlenir.
2. Materyal üzerinde aksilla var ise oryantasyonu bozmayacak şekilde memeden ayrılabilir.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

3. Materyal üzerinde deri elipsi var ise boyutları, varsa renk değişikliği, retraksiyon, ülserasyon, eski insizyon skarı, deri üzerindeki lezyonlar kaydedilir.
4. Posterior ve diğer cerrahi sınırlar: Fasya ve anterior sınırlar da işaretlenmelidir.
5. Meme dokusu posterior yüzden sagittal aks boyunca maksimum 1 cm kalınlıklarla dilimlenir. Palpabl tümör alanına, tümörün daha iyi fikse olmasını sağlamak amacıyla 0,5 cm aralıklarla ek kesiler yapılır.
6. Tümör, tümör kavitesi ya da başka bir lezyon saptandığında üç boyutlu olarak ölçüsü belirtilmelidir.
7. Birden çok lezyon görüldüğünde bu lezyonların birbirlerine ve cerrahi sınırlara uzaklıkları, kadransları ve her lezyonun boyutu ayrı ayrı tarif edilmelidir.

Fiksasyondan sonra:

1. Tümörden ve diğer alanlardan örnekler alınır.
2. Birden çok odak varlığında, bu odakların mikroskopik olarak birbirleri ile ilişkili olup olmadığını göstermek amacıyla, odaklar arası geçiş alanının örneklenmesi önerilir.
3. Posterior ve diğer sınırlardan örnekler alınır.
4. Meme derisinden (varsa eski biyopsi bölgesine uyan bölgeden, yoksa tümöre en yakın alandan) ve meme başından mutlaka örnekleme yapılmalıdır.
5. Çevre meme dokusu örnekleme; her kadrandan en az birer örnek alınmalıdır.

B.2. Eksizyon Materyallerinin (Parsiyel Mastektomi, Eksizyon, Tel ve Roll ile İşaretli Eksizyon Materyalleri) Örneklenmesi:

1. Cerrah tüm cerrahi sınırları, oryantasyonu yapılacak şekilde işaretlemiş olmalıdır.
2. Materyalin boyutları (üç boyut) ölçülür. Belirtilen cerrahi sınırlar mümkünse farklı renkte boyalar ile boyanır.

B.2.a. Palpabl lezyonlar:

1. Materyal 3-5 mm aralıklar ile dilimlenir, 6-72 saat süresince %10 tamponlu formalinle fikse edilir.
2. Bir santimetreden küçük tümörlerin tamamı kasete alınarak örneklenir.
3. Deri içeren materyallerde tümör-deri ilişkisini gösterecek şekilde deriden de örnekleme yapılmalıdır.

B.2.b. Non-Palpabl Lezyonlar (Tel ve ROLL ile işaretli eksizyon materyalleri)

1. Radyolojik olarak saptanan ancak makroskopik olarak belirgin lezyon içermeyen materyallerde örnekleme çok daha detaylı yapılmalıdır. Özellikle cerrahi sınırlar fazla sayıda örnekle, mümkünse tümüyle incelenmelidir.
2. Radyolojik olarak tespit edilen lezyon ya da telin ucuna denk gelen alan ayrıca kodlanarak alınmalıdır.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

B.3. Tamamlayıcı Mastektomi (inkomplet eksizyon veya geniş lokal eksizyon sonrası) Materyallerinin Örneklenmesi

1. Kavite duvarının tamamı ve farklı alanlardan da çok sayıda örnekleme yapılmalıdır.
2. Materyalde meme başı varsa örneklenmelidir.
3. Makroskopik olarak başta şüpheli alanlar olmak üzere diğer kadranslardan da örnekleme yapılmalıdır.

B.4. Re-eksizyon Materyalinin Örneklenmesi:

1. Ölçümün ardından yeni cerrahi sınırlar boyanıp, 3-5 mm kalınlıkta dilimlenir.
2. Eğer şüpheli alan gözlenirse, bu alan olası rezidüel tümör boyutu ve cerrahi sınırlara uzaklığı belirlemeye imkan verecek şekilde örneklenir.
3. Eğer materyalde hiç tümör yoksa orijinal parçaya göre yeni cerrahi sınırların tümöre olan uzaklığı belirtilmelidir (materyal küçükse tamamı örneklenebilir).

B.5. Kalın iğne ve insizyonel biyopsi materyallerinin örnekleme:

Yapılan biyopsinin boyutları, sayısı, rengi ve kıvamı belirtilir. Kurutma kağıdına alınmış olan biyopsi materyali çok küçük kırıntı şeklindeyse üzerine bir damla eozin damlatılıp görünür hale gelmesi sağlanır.

B.6. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Gerçekleştirilen Geniş Lokal Eksizyon ve Mastektomi Materyallerinin Örneklenmesi:

1. Bu materyallerin incelenmesi özellikle tam patolojik yanıt alınan olgularda oldukça zor olmaktadır. Bu durumda materyallerin örnekleme radyolojik olarak belirtilen tümöral alana göre yapılmalıdır.
2. Kısmi yanıt alınan tümöral bölgeler primer rezeksiyon materyallerindeki gibi örneklenir.
3. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan geniş lokal eksizyon ve mastektomi materyallerinde tüm cerrahi sınırlardan örnekler alınmalı ve şüpheli alana en yakın olan cerrahi sınır belirtilmelidir.

C. Ek Moleküler Tetkikler İçin Örneklemeye

Bir santimetre ve üzerindeki taze tümör (3-5 mm) ve çevre meme dokusunu içeren örnekler ependorf içine konulup, -80 °C'de derin dondurucuda saklanır.

D. Lenf Nodüllerinin İncelenmesi

D.1. Aksiller Diseksiyon Materyalinin İncelenmesi:

1. Aksilla diseksiyonları genellikle 10-20 adet lenf nodülü içerir. Lenf nodülü sayısı 10'dan az ise yeniden incelenebilir.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

2. Ayıklanan lenf nodülleri sayılmalı, konglomere olup olmadığı belirtilmeli, en büyüğünün, en büyük çapı ölçülmeli ayrıca metastatik lezyon varsa tarif edilmelidir. Metastatik lenf nodülleri ekstrakapsüler uzanımı gösterecek şekilde örneklenmelidir.

D.2. Sentinel Lenf Nodüllerinin İncelenmesi:

D.2.a. Sentinel lenf nodülünün intra-operatif incelenmesi:

Klinik olarak gerekli olduğu durumlarda intra-operatif olarak frozen kesit, imprint sitoloji veya moleküler yöntemlerle değerlendirme yapılabilir.

D.2.b. Sentinel lenf nodülünün parafin blok incelemesi:

Parafin blok incelemesinde; kesitler her bloktan tek seviyede ya da değişik derinlik seviyelerinde yapılabilir. Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı kesitte metastaz için şüpheli hücreler varsa kesin tanı için keratin immunohistokimyası kullanılabilir.

E. İntra-operatif Patolojik İnceleme

Meme lezyonlarında intra-operatif inceleme üç amaçla yapılır:

1. Cerrahi sınırın değerlendirilmesi (makroskopik bulgu esastır),
2. Sentinel lenf nodülünün değerlendirmesi,
3. Tümörün tanısının konulması (güncel olarak uygulama sıklığı azalmıştır).

F. Meme Kanseri Prognostik ve Prediktif İmmünohistokimyasal/Moleküler Belirteçler

İnvaziv meme karsinomlarında östrojen ve progesteron reseptörü, c-erbB2 (HER-2) ve Ki-67 ekspresyon durumlarının belirlenmesi pre-operatif (neo-adjuvan) ve post-operatif tedavinin belirlenmesinde ve prognoz tahmininde kritik öneme sahiptir. Bu biyo-belirteçleri belirleyici testler; bilateral meme karsinomunda her iki tarafa, multifokal-mültisentrik karsinomlarda lezyonlar benzer morfolojide ise en büyük tümöre, farklı morfolojide ise her bir tümöre yapılmalıdır. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS) tümörlerde ise yalnızca östrojen ve progesteron reseptörlerine bakılması yeterlidir (1).

F.1. Östrojen ve Progesteron Reseptörlerinin Değerlendirilmesi:

1. Değerlendirilmenin invaziv tümör hücrelerinde yapıldığından emin olunmalıdır.
2. Yöntemle ilgili detaylar (retrieval, antikor, dilüsyon, vb.) raporda belirtmelidir.
3. Tedavi seçimi açısından boyanma yüzdesi, boyanma şiddeti (yoğunluğu) belirtilmelidir (1).
4. Son kılavuzlarda her iki reseptör için pozitiflik sınırı $\geq 1\%$ olarak belirlenmiştir (2-3).



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

F.2. HER-2 reseptörünün (c-erb B2) İmmunohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi:

Tablo 2.4. İnvaziv meme kansinomlarında HER-2 reseptörünün (c-erb B2) immunohistokimyasal (İHK) yöntemle değerlendirilmesi (1-3)

Sonuç	c-erbB2 (HER-2)
Skor: 0 (Negatif)	Boyanma yok ya da invaziv tümör hücrelerinin $\leq 10\%$ 'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen, zayıf ve güçlkle algılanabilen boyanma var.
Skor: 1 (Negatif)	İnvaziv tümöral hücrelerin $> 10\%$ 'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevrelemeyen, zayıf ve güçlkle algılanabilen boyanma var.
Skor: 2 (Şüpheli)	İnvaziv tümöral hücrelerin $> 10\%$ 'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen, zayıf-orta şiddette boyanma ya da invaziv tümöral hücrelerin $< 10\%$ 'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen kuvvetli boyanma var.
Skor: 3 (Pozitif)	İnvaziv tümöral hücrelerin $> 10\%$ 'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen kuvvetli boyanma var.
<i>İmmunohistokimyasal olarak skor 2+ olarak değerlendirilen tümörlerde, aynı materyalde refleks in situ hibridizasyon testi yapılmalıdır.</i>	

F.3. HER-2'nin (c-erbB2) İn Situ Hibridizasyon (ISH) Yöntemiyle Değerlendirilmesi:

HER-2 için yapılan floresan in situ hibridizasyon (FISH), kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) ve gümüşlü in situ hibridizasyon (SISH) çalışmaları; gen amplifikasyonunun varlığını belirler. CISH ve SISH yöntemleri, floresan mikroskop gerektirmemesi, morfolojik korelasyonun FISH yöntemine göre kolay oluşu ve arşivleme avantajları gibi üstünlükler taşımaktadır.

ISH ile HER-2 testinin sonuçlarını raporlama kuralları ASCO (American Society of Clinical Oncology) ve CAP (College of American Pathologists) tarafından belirlenmiştir (2-3). Değerlendirmede en az 20-60 invaziv tümör hücresinde sinyal sayımı yapılmalıdır. Heterojen tümörlerde bu sayı artabilir. Kullanılan yöntem ne olursa olsun materyalin türü, değerlendirilen invaziv hücre sayısı, ortalama HER-2 sinyal sayısı, ortalama CEP17 sinyal sayısı, HER2/CEP17 oranı raporda belirtilmelidir (1).

F.4. Ki-67'nin İmmunohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi:

Ki-67 sonucu için en yoğun olduğu bölgede (hot spot) nükleer pozitiflik gösteren hücrelerin yüzdesi belirlenir (1).

G. Patoloji Raporu Aşağıdaki Bilgileri İçermelidir:

1. Kimlik bilgileri: Ad, soyad, yaş, cinsiyet, protokol ve rapor numarası,
2. Klinik bilgiler: Gönderen klinisyenin adı, klinik öykü, radyolojik ve fizik muayene bulguları, klinik (ön) tanı, yapılan işlem (eksizyonel biyopsi, lumpektomi, vb.), işlem tarihi, laboratuara giriş tarihi, materyalin alındığı meme ve kadranı,



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

3. Makroskopik bulgular,

4. Mikroskopik bulgular (1).

G.1. İnvaziv Karsinom Raporu:

G.1.a. Biyopsi Materyallerinde Raporlama: (4)

Tanı: İnvaziv Karsinom

► Spesmen Türü:

- Meme kalın iğne biyopsisi
- İnce iğne aspirasyon biyopsisi
- Diğer (ise belirtin)
- Belirtilmemiş

► Spesmen Lateralitesi:

- Sağ
- Sol
- Belirtilmemiş

► Tümör Yerleşim Yeri:

- Kadran ya da saat dilimi şeklinde belirtilebilir (Örnek; Alt dış kadran ya da saat 3 hizası gibi)
- Diğer (ise belirtin)
- Belirtilmemiş

► Tümör Boyutu:

- Mikroinvaziv (≤ 1 mm)
- En büyük invaziv odağın boyutu > 1 mm (ise boyutu verin ya da en az kaç mm ise belirtin)
- Tümör boyutu saptanamıyor (ise açıklama yazın)

► Histolojik Tip:

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) güncel sınıflamasına göre (Ek 1)

► Histolojik Derece: (1, 2, 3) (Nottingham Histolojik Skorlaması) (Tablo 2.5.)

- Glandüler/Tübüler Diferansiasyon:
- Nükleer Pleomorfizm:
- Mitoz Sayısı:

► Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS):

- Görülmedi
- Mevcut (ise aşağıyı doldurunuz)
 - DKİS’da mimari patern: (Mevcut olan tüm paternleri işaretleyiniz)
 - Komedo
 - Kribriiform
 - Mikropapiller
 - Papiller
 - Solid
 - Paget Hastalığı
 - Diğerleri



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

- DKİS’da nekroz:
 - Görülmedi
 - Mevcut (küçük odak ya da tek hücre nekrozu)
 - Mevcut (ekspansif, “komedo” nekroz)
 - DKİS’da nükleer derece: (Tablo 2.6.)
 - Derece 1: (Düşük)
 - Derece 2: (Orta)
 - Derece 3: (Yüksek)
- ▶ Lenfovasküler İnvazyon:
 - Görülmedi
 - Mevcut
- ▶ Ek Patolojik Bulgular:
 - (Fibrokistik değişiklikler, Adenozis, İntraduktal papillom vb.)
- ▶ Uygulanan Tetkikler:
 - Östrojen reseptörü:
 - Negatif
 - Pozitif; yaygınlık (%)
 - Progesteron reseptörü:
 - Negatif
 - Pozitif; yaygınlık (%)
 - HER-2 (CerbB2): (İHK) (Tablo 1)
 - Negatif (Skor 0)
 - Negatif (Skor 1+)
 - Şüpheli (Skor 2+)
 - Pozitif (Skor 3+)
 - HER-2: (İSH) (Ortalama HER-2 sinyal sayısı, ortalama CEP17 sinyal sayısı, HER2/CEP17 oranı belirtilmelidir)
 - Negatif
 - Pozitif
 - Belirlenemedi
 - Ki-67: (%)
 - Diğerleri:

G.1.b. Rezeksiyon Materyallerinde Raporlama: (5)

Tanı: İnvaziv Karsinom

- ▶ Spesmen Türü:
 - Eksizyon
 - Total Mastektomi (meme başı-areola koruyucu ve cilt koruyucu olgular dahil)
 - Diğer (ise belirtin)
 - Spesifiye edilemiyor
- ▶ Spesmen Lateralitesi:
 - Sağ
 - Sol
 - Belirtilmemiş



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

- ▶ Tümör Yerleşim Yeri:
 - Kadran ya da saat dilimi şeklinde belirtilebilir (Örnek; Alt dış kadran ya da saat 3 hizası gibi)
 - Diğer (ise belirtin. Örnek, meme başı, santral)
 - Belirtilmemiş
- ▶ Tümör Boyutu:
 - Mikroinvaziv (invaziv odak ≤ 1 milimetre (mm)) (Histolojik derece verilmez)
 - İnvaziv alan > 1 milimetre ise en büyük boyut, mümkün ise 3 boyut verilir (multipl tümörlerde, her odağın boyutu ayrı ayrı belirtilir)
 - Rezidüel karsinom saptanmadı
 - En büyük invaziv odağın boyutu belirlenemiyor (ise açıklama yazınız)
- ▶ Tümör Odak Sayısı:
 - Tek odak
 - Multipl odak
 - Odak sayısı: (net verilemiyorsa "En az" şu kadar odaktır denir)
 - Odak sayısı tespit edilemiyor
- ▶ Histolojik Tip:
 - Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) güncel sınıflamasına göre. (Ek 1)
- ▶ Histolojik Derece: (1, 2, 3) (Nottingham Histolojik Skorlaması) (Tablo 2.5.)
 - Glandüler/Tübüler Diferansiasyon:
 - Nükleer Pleomorfizm:
 - Mitoz Sayısı:
- ▶ Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS):
 - Görülmedi
 - Mevcut (ise aşağıyı doldurunuz)
 - Yaygın İntraduktal komponent pozitif (tümörün ≥ 25 'ini oluşturuyorsa)
 - Yaygın İntraduktal komponent negatif
 - DKİS boyutu ve yerleşim yeri
 - İnvaziv tümör içerisinde: Saptanmadı/Mevcut
 - Tümör çevresinde: Saptanmadı/Mevcut (ise en uzun DKİS çapı ayrıca belirtilmelidir ya da incelenen blokların kaç tanesinde tespit edildi ise belirtilmelidir.)
 - DKİS'larda Mimari Patern: (Mevcut olan tüm paternleri işaretleyin)
 - Komedo
 - Kribriform
 - Mikropapiller
 - Papiller
 - Solid
 - Paget Hastalığı
 - Diğerleri
 - DKİS'larda Nekroz:
 - Görülmedi
 - Mevcut (küçük odak ya da tek hücre nekrozu)
 - Mevcut (ekspansif, "komedo" nekroz)



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

● DKİS'larda Nükleer Derece: (Tablo 2.6.)

○ Grade 1: (Düşük)

○ Grade 2: (Orta)

○ Grade 3: (Yüksek)

► Lobuler Karsinoma İn Situ

● Görülmedi

● Mevcut

► Tümör Yayılımı:

● Deri

● Meme Başı

● Muskuler Doku

● Göğüs Duvarı

► Lenfovasküler İnvazyon:

● Görülmedi

● Mevcut

● Belirlenemedi

► Dermal Lenfovasküler İnvazyon:

● Görülmedi

● Mevcut

● Belirlenemedi

► Perinöral İnvazyon:

● Görülmedi

● Mevcut

● Belirlenemedi

► Mikrokalsifikasyon:

● Görülmedi:

● Mevcut (ise bulunduğu bölge ya da bölgeleri işaretleyiniz)

○ DKİS içerisinde

○ İnvaziv Karsinom sahasında

○ Non-tümöral sahalarda

► İnvaziv Tümörde Cerrahi Sınırlar: (Tablo 2.7.)

► DKİS'de Cerrahi Sınırlar: (Tablo 2.7.)

► Tümör Nekrozu:

● Görülmedi

● Mevcut: (tümörün yaklaşık %.... nekrozdur)

► Lenf Nodülleri:

● Lenf nodülü mevcut değil

● Lenf nodülü mevcut (ise aşağıyı doldurunuz)

A) Metastaz içermeyen lenf nodülleri

- Metastaz içermeyen toplam lenf nodülü sayısı:

- İncelenen sentinel lenf nodülü sayısı: (eğer mevcutsa)

B) Metastaz içeren lenf nodülleri: (Tablo 2.8.)

- Makrometastatik Lenf Nodülü Sayısı

- Mikrometastatik Lenf Nodülü Sayısı



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

- İzole Tümör Hücresi Bulunan Lenf Nodülü Sayısı

C) Ekstranodal yayılım:

- Görülmedi

- Mevcut

* Ekstranodal yayılım ≤ 2 mm

* Ekstranodal yayılım > 2 mm

- Belirlenemedi

D) Metastatik Depozit varlığı

- Görülmedi

- Mevcut (ise en büyük depozitin boyutu)

► Tedavi Etkisi: (Eğer uygulandı ise belirtilir)

● Meme:

● Lenf Nodları:

► Patolojik Evre: (Tablo 2.9.)

► Ek Patolojik Bulgular: *(Fibrokistik değişiklikler, Adenozis, İntraduktal papillom vb.)

► Uygulanan Tetkikler:

● Östrojen reseptörü:

○ Negatif

○ Pozitif; yaygınlık (%)

● Progesteron reseptörü:

○ Negatif

○ Pozitif; yaygınlık (%)

● HER-2 (CerbB2): (İHK) (Tablo 2.4.)

○ Negatif (Skor 0)

○ Negatif (Skor 1+)

○ Şüpheli (Skor 2+)

○ Pozitif (Skor 3+)

● HER-2: (ISH) (Ortalama HER-2 sinyal sayısı, ortalama CEP17 sinyal sayısı, HER-2/CEP17 oranı belirtilmelidir)

○ Negatif

○ Pozitif

○ Belirlenemedi

● Ki-67: (%)

● Diğerleri:



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

G.2. İn Situ Karsinom Raporu:

G.2.a. Biyopsi Materyallerinde Raporlama: (6)

Tanı:

► Spesmen Türü:

- Meme kalın iğne biyopsi
- Meme ince iğne aspirasyon biyopsisi
- Diğer (ise belirtin)
- Belirtilmemiş

► Spesmen Lateralitesi:

- Sağ
- Sol
- Belirtilmemiş

► Tümör Yerleşim Yeri:

- Kadran veya saat dilimi şeklinde olabilir (Örnek; Alt dış kadran ya da saat 3 hizası gibi)
- Diğer (ise belirtin)
- Belirtilmemiş

► Histolojik Tip:

- Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)
- Memenin Paget Hastalığı
- Enkapsüle papiller karsinom (invaziv karsinom alanı içermeyen)
- Solid papiller karsinom (invaziv karsinom alanı içermeyen)

► Mimari Patern: (Mevcut olan tüm paternleri işaretleyin)

- Komedo
- Kribriform
- Mikropapiller
- Papiller
- Solid
- Paget Hastalığı
- Diğerleri

► Nükleer Derece: (Tablo 2.6.)

- Derece 1 (Düşük)
- Derece 2 (Orta)
- Derece 3 (Yüksek)

► Nekroz:

- Yok,
- Mevcut (küçük odak ya da tek hücre nekrozu)
- Mevcut (yaygın, “komedo” nekroz)

► Ek Patolojik Bulgular:

► Uygulanan Tetkikler:

- Östrojen reseptörü:
 - Negatif
 - Pozitif (%)
- Progesteron reseptörü:
 - Negatif
 - Pozitif (%)
- Diğerleri:



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

G.2.b. Rezeksiyon Materyallerinde Raporlama: (7)

Tanı:

► Spesmen Türü:

- Eksizyon (total mastektomiden az olan olgular)
- Total Mastektomi (meme başı koruyucu ve cilt koruyucu olgular dahil)
- Diğer (ise belirtin)
- Spesifiye edilemiyor

► Spesmen Lateralitesi:

- Sağ
- Sol
- Belirtilmemiş

► Tümör Yerleşim Yeri:

- Kadran ya da saat dilimi şeklinde olabilir (Örnek; Alt dış kadran ya da saat 3 hizası gibi)
- Diğer (ise belirtin. Örnek, meme başı, santral)
- Belirtilmemiş

► DKİS Boyutu:

- Yaklaşık boyut (verilebiliyorsa 3 boyut mm/cm) ya da
- DKİS içeren blok sayısı:
- İncelenen toplam blok sayısı:

► Histolojik Tip:

- Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)
- Memenin Paget Hastalığı
- Enkapsüler papiller karsinom (invaziv karsinom alanı içermeyen)
- Solid papiller karsinom (invaziv karsinom alanı içermeyen)

► Mimari Patern

- Komedo
- Kribriform
- Mikropapiller
- Papiller
- Solid
- Paget Hastalığı
- Diğerleri

► Nükleer Derece: (Tablo 2.6.)

- Derece 1 (Düşük)
- Derece 2 (Orta)
- Derece 3 (Yüksek)

► Nekroz

- Yok,
- Mevcut (küçük odak ya da tek hücre nekrozu)
- Mevcut (ekspansif, “komedo” nekroz)

► Cerrahi Sınırlar (Tablo 2.7.)

- Cerrahi sınırın pozitifliği ve tüm cerrahi sınırlar raporda bildirilmelidir.



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

► Mikrokalsifikasyon

- Yok
- İn Situ karsinom içerisinde
- Non-Tümöral Dokuda

► Lenf Nodları

- Lenf Nodülü mevcut değil
- Lenf Nodülü mevcut ise aşağıyı doldurunuz:

A) Metastaz içermeyen lenf nodülleri

- Metastaz içermeyen toplam lenf nodülü sayısı:
- İncelenen sentinel lenf nodülü sayısı: (eğer mevcutsa)

B) Metastaz içeren lenf nodülleri: (Tablo 2.8.)

- Makrometastatik Lenf Nodülü Sayısı
- Mikrometastatik Lenf Nodülü Sayısı
- İzole Tümör Hücresi Bulunan Lenf Nodülü Sayısı

C) Ekstranodal yayılım;

- Görülmedi
- Mevcut
 - * Ekstranodal yayılım ≤ 2 mm
 - * Ekstranodal yayılım > 2 mm
- Belirlenemedi

D) Metastatik Depozit varlığı

- Görülmedi
- Mevcut (ise en büyük depozitin boyutu)

► Patolojik Evre: (Tablo 2.9.)

► Ek Patolojik Bulgu:

► Uygulanan Tetkikler:

- Östrojen reseptörü:
 - Negatif
 - Pozitif (%)
- Progesteron reseptörü:
 - Negatif
 - Pozitif (%)
- Diğerleri:



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Tablo 2.5. Meme karsinomlarında Nottingham Histolojik skorlaması (5)

Nottingham Histolojik Skorlama	Skor
<u>Glandüler (Asiner)/Tubuler Diferansiasyon</u> ► >%75 ► %10-75 ► < %10	1 2 3
<u>Nükleer Pleomorfizm</u> ► Nükleus normal meme epiteline göre hafif büyük, sınırları düzenli, kromatin uniform, boyut farklılığı hafif ► Nükleus normal meme epitelinden büyük, veziküler, nükleolus gözle görülür, nükleus boyut ve şekli orta derecede değişken ► Veziküler nükleus, belirgin nükleolus, nükleus boyut ve şekli belirgin derecede değişken, bazen bizar hücreler	1 2 3
<u>Mitoz Sayısı (x40 objektif (0.125 mm kare), ile toplam 10 alan)</u> ► ≤ 4 ► 5-9 ► ≥ 10 <i>Not: Farklı mikroskop türlerinde x40 objektif büyütme alanı farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle mikroskopun büyütme alanına bakılarak kaç alan sayılacağına tespit edilmeli ve ona göre skorlanmalıdır.</i>	1 2 3
DERECE	TOTAL SKOR
1	3,4,5
2	6,7
3	8,9

Tablo 2.6. Duktal Karsinoma İn Sitularda derecelendirme (6)

Özellikler	Derece 1: (Düşük)	Derece 2: (Orta)	Derece 3: (Yüksek)
Pleomorfizm	Monoton, monomorfik	Orta Düzey	Belirgin
Boyut	Eritrosit ya da normal duktal epitelin 1.5-2 katı	Orta Düzey	Eritrosit ya da normal duktal epitelin > 2.5 katı
Kromatin	Genellikle diffuz ince dağılmış kromatin	Orta Düzey	Genellikle veziküler irregüler kromatin
Nükleol Belirginliği	Arasıra	Orta Düzey	Belirgin, sıklıkla birden fazla
Mitoz	Arasıra	Orta Düzey	Sık görülebilir
Oryantasyon	Luminal boşluğa doğru polarize	Orta Düzey	Genellikle luminal boşluğa doğru polarize değildir



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Tablo 2.7. Meme karsinomu ve Duktal Karsinoma İn Sitularda cerrahi sınırın değerlendirilmesi (1, 5, 7)

Cerrahi Sınır Durumu:	
► Meme koruyucu, subkutan mastektomi, reeksizyon vb materyallerdeki cerrahi sınır türleri makroskopik inceleme ve örnekleme kısmında tanımlanmıştır. Bahsedilen materyallerde invaziv karsinom ya da DKİS varlığında (pleomorfik in situ lobüler ve florid tip in situ lobuler karsinomlar da DKİS gibi düşünülebilir) cerrahi sınır durumu raporlanmalıdır. ► İnvaziv karsinoma eşlik eden DKİS için de cerrahi sınır durumu benzer kurallar dahilinde verilir.	► Boyalı cerrahi sınırlarda tümör görülmediği belirtilmelidir. ► Tüm cerrahi sınırlar için, invaziv karsinomlarda 1 cm'ye DKİS'larda ise 0.2 cm'ye kadar olan cerrahi sınır uzaklıkları raporda belirtilmelidir (5,7). ► Boyalı cerrahi sınır pozitifliği durumunda yaygın ve fokal pozitiflik durumu belirtilmelidir. ► Olağan in situ lobüler karsinom için cerrahi sınır durumunu bildirmeye gerek yoktur.
İnvaziv Tümör ve DKİS'larda Yaygın ve Fokal Pozitiflik Durumu	
İnvaziv karsinom için fokal sınır pozitifliği	Tek odakta 4 mm ve daha az büyüklükte sınır pozitifliğidir.
İnvaziv karsinom için yaygın sınır pozitifliği	5 mm ve daha geniş alanda sınır pozitifliğidir.
Duktal Karsinoma İn Situ için fokal sınır pozitifliği	Tek blokta 1 mm genişlikte bir alanda sınır pozitifliğidir.
Duktal Karsinoma İn Situ için yaygın sınır pozitifliği	15 mm'den geniş sınır pozitifliği ya da 5 ya da daha fazla küçük büyütme alanında pozitiflik, ya da 8 blok kesitinde sınır pozitifliği olmasıdır.
Intermediate (orta derecede) sınır pozitifliği	Fokal ve Yaygın arasında kalan sınır pozitiflikleri



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Tablo 2.8. Lenf nodu değerlendirme (1,5)

İzole Tümör Hücreleri
► Tek bir kesitte ≤ 0.2 mm ya da 200 den az tümör hücresi ► Pozitif lenf nodülü sayısına eklenmez ► pN0 (i+)
Mikrometastaz
► >0.2 mm - ≤ 2mm ya da 200 den fazla tümör hücresi ► Pozitif lenf nodu sayısına eklenir (başka bir lenf nodunda makrometastaz olursa) ► pN1mi
Makrometastaz
► 2 mm den büyük tümör
Moleküler Teknik
► pN0(mol-): RT-PCR ile negatif/Histolojik değerlendirme yok/negatif ► pN0(mol+): RT-PCR ile pozitif/Histolojik değerlendirme yok/negatif
Notlar:
► Ekstrakapsüler yayılım lenf nodu metastazının genel boyutuna dahil edilir. Metastazın boyutu, tümör hücrelerini ve desmoplastik yanıtı içerir (5). ► Rezidüel nodal doku olmadan aksiller adipoz dokuda karsinom odağı varsa pozitif lenf nodu olduğu kabul edilir. Ancak etrafında meme dokusu veya in situ duktal karsinom olması durumunda, lenf nodu metastazı değil, invaziv karsinom odağı olarak tanımlanması gerekir (5).

Tablo 2.9. Patolojik evreleme (5)

TNM Tanımları (Tümör aşağıdaki özelliklerden hangisini içeriyorsa evrelemenin en başına ilgili harf getirilir. Örn. mT)	
m	Multipl odaklı invaziv karsinom
r	Rekürren tümör
y	Tedavi sonrası
PATOLOJİK EVRELEME	
Primer Tümör (pT)	
pTX	Primer tümör değerlendirilemiyor

devamı →



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Tablo 2.9. devamı-1:

pT0	Primer tümör kanıtı yok ¹
pTis (DKİS)	Duktal Karsinoma İn Situ ¹
pTis (Paget)	İnvaziv karsinom ve/veya alttaki meme parankiminde DKİS ile birliktelik gösteren paget hastalığı
pT1	En büyük boyutu ≤ 20 mm olan tümör
pT1mi	En büyük boyutu ≤ 1 mm olan tümör
pT1a	En büyük boyutu >1 mm ≤ 5 mm olan tümör
pT1b	En büyük boyutu >5 mm ≤ 10 mm olan tümör
pT1c	En büyük boyutu >10 mm ≤ 20 mm olan tümör
pT2	En büyük boyutu >20 mm ≤ 50 mm olan tümör
pT3	En büyük boyutu >50 mm olan tümör
pT4	Göğüs duvarına ve/veya deriye (ülserasyon ya da deri nodülü) yayılan herhangi bir boyuttaki tümör ²
pT4a	Göğüs duvarına yayılım; Göğüs duvarına invazyon olmadan, pektoralis kasına invazyon ya da yapışıklıklar pT4 değildir
pT4b	Deride inflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan, ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ödem (portakal kabuğu görünüm dahil)
pT4c	T4a ve T4b kriterleri birlikte olduğunda
pT4d	İnflamatuvar karsinom (İK) ³

¹: Bu kategori, öncesinde invaziv karsinom tanısı alıp kısa süre içerisinde neoadjuvan tedavi alan olgular içindir. Komplet cevap alan olgular (rezidü tümör saptanmayan) ypT0N0 ya da ypTisN0 şeklinde raporlanır (ypTX değil).

²: Tek başına dermis invazyonu pT4 olarak kabul edilmez.

³: İK için klinik bulgulara gereksinim vardır (derinin en az üçte bir ve daha fazlasına ilerlemiş eritem ve ödem)

Notlar:

1. Aynı histolojide, multipl tümör odakları varsa en büyük olanın boyutu değerlendirilir.
2. Tümör hücreleri veya kümeleri devamlılık gösteriyorsa veya aralarındaki uzaklık birkaç hücre boyutundan az ise tek odak olarak değerlendirilip en büyük boyut verilir.
3. Tümör hücreleri devamlılık göstermeden homojen olarak dağılım gösterirlerse (ör. invaziv lobüler karsinom) tek diffüz nonkoheziv odak olarak değerlendirilir.
4. Eğer olgunun biyopsi materyalindeki invaziv alan, rezeksiyon materyalinde tespit edilen invaziv alana göre daha büyükse (özellikle mikroinvaziv tümörlerde) ya da rezeksiyonun materyalinde invaziv alan tespit edilemeyen DKİS olgularında, evreleme yapılırken, biyopsi materyali dikkate alınır (neoadjuvan tedavi almayan olgularda).

devamı →



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Tablo 2.9. devamı-2:

Bölgesel Lenf Nodülü (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodülü değerlendirilemiyor.
pN0	Bölgesel lenf nodülü metastazı saptanmadı ya da sadece izole tümör hücreleri (İTH) var ¹ .
pN0 (i+)	Sadece İTH içeren lenf nodülü ya da nodülleri var.
pN0 (mol+)	Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular veren, İTH saptanmayan durum
pN1mi	Mikrometastaz içeren lenf nodülü ya da nodülleri var.
pN1a	1-3 aksiller lenf nodülünde metastaz, en az 1 tanesi makrometastaz (>2 mm)
pN1b	İpsilateral internal mamarian sentinel lenf nodülünde metastaz var (İTH hariç).
pN1c	pN1a ve pN1b kombine
pN2a	4-9 aksiller lenf nodülünde metastaz (en az 1 tümör depoziti >2 mm olmalı)
pN2b	Klinik olarak internal mamarian lenf nodülünde saptanan metastaz (mikroskopik olarak konfirme olsun ya da olmasın, aksiller lenf nodülül de negatif olabilir).
pN3a	Aksiller lenf nodülünde 10 ya da daha fazla metastaz (en az 1 tümör depoziti >2 mm olmalı) ya da infraklavikular (Level III aksiller lenf nodu) nodüllerinde metastaz var.
pN3b	cN2b varlığında (görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen pozitif internal mamarian lenf nodülleri) pN1a ya da pN2a; ya da pN1b varlığında pN2a
pN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodüllerine metastaz
¹ : İTH li lenf nodülleri histolojik olarak ya da immunhistokimyasal yöntemlerle tespit edilebilir. pN değerlendirilirken İTH li lenf nodları sayıya dahil edilmez fakat total değerlendirilen lenf nodülleri içerisinde belirtilmelidir.	
Uzak Metastaz (pM) (sadece patolojik olarak kanıtlanmış durumlarda uygulanır)	
pM1	Histolojik olarak kanıtlanan > 2 mm olan metastazlar



2. MEME KANSERİNDE TARAMA TANI VE EVRELEME

Kaynakça

1. http://www.turkpath.org.tr/files/MEME_CALISMA_GRUBU_Rehberi_2017.pdf
2. <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-biomarker-20-1400.pdf>
3. Wolff AC, Hammond MEH, Allision KH, et al. HER2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2105-2122
4. <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-invasive-biopsy-20-1100.pdf>
5. <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-invasive-resection-20-4400.pdf>
6. <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-dcis-biopsy-20-1001.pdf>
7. <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-dcis-resection-20-4302.pdf>



2.4. Meme Kanserinde Evreleme Sonrası Mültidisipliner Yaklaşım

Doç. Dr. Öznur BAL, Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN

Meme kanserinde başarılı bir tedaviye karar verilmesi için haftalık tümör konseyinde ilgili tüm disiplinlerin bir araya gelmesi çok önemlidir. Multidisipliner yaklaşım ile tedavilere bağlı başarı artmakta, morbidite ve mortalitede azalma görülmektedir (1). Tedavi öncesi klinik olarak evrelendirme yapıldıktan sonra hastalığın evresine ve moleküler alt tipine göre cerrahi tedavi, neo-adjuvan kemoterapi veya hormonal tedavi kararı verilir. Şayet erken evre (Evre I ve IIA) meme kanseri tanısı konulmuş ve tümör/meme oranı uygun ise, cerrahi tedavi ve sentinel lenf nodülü biyopsisi ile tedaviye başlanabilir. Daha sonra yine tümör konseyinde adjuvan tedavilere (sistemik kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedavi) karar verilir. Lokal ileri meme kanserinde (Evre IIB veya III) tedaviye sistemik tedavi ile başlanmasının kemoterapiye tümör cevabının in vivo olarak ölçülmesi, olası dolaşan tümör hücrelerinin yok edilmesi, tümörün evresini küçülterek meme koruyucu cerrahiye ve aksillanın korunmasına fırsat tanınması gibi önemli amaçları vardır. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar ile lokal ileri meme kanseri tanısı alan hastalara radyoterapi standart bir tedavi olarak uygulanmaktadır. Bazı mastektomi yapılan hastalar ile metastatik meme kanseri olan hastalarda da radyoterapi gerekmektedir. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %70'inde östrojen reseptörü pozitif olup, bu hastalara sistemik tedavi sonrası endokrin tedavi uygulanmaktadır. Mültidisipliner yaklaşım içerisinde psikiyatri, psikoloji, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, radyoloji, patoloji tıbbi genetik uzmanı gibi uzmanlıklara da mutlak gereksinim vardır.

Kaynakça

1. Kesson EM, Allardyce GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 26(4):344:2718.



2.5. Meme Kanserinde Aydınlatılmış Onamın Önemi

Prof. Dr. F. Figen AYHAN, Doç. Dr. Öznur BAL, Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN

Aydınlatılmış onam, hastaların uygulanacak tanı ve tedavilerin niteliği, yararları, yan etkileri ve komplikasyonları hakkında yazılı ve sözlü olarak aydınlatılması ve kendisinin özgür iradesi ile bunlara izin vermesidir. Aydınlatılmış onamı alınacak olan hastanın onam verme yeterliliği yoksa, onam vasisi tarafından imzalanmalıdır.

Her hekimin hukuki sorumluluk çerçevesinde hastayı aydınlatma yükümlülüğü vardır. Tıbbi müdahalenin hukuka uygun olması için yetkili kişiler tarafından uygulanması, hastanın aydınlatılmış rızasının alınması ve hastaya müdahale ederken tıp mesleğinin gerektirdiği kurallara uygun davranılması gerekmektedir (1-7). Aydınlatılmış onam, iyi hekimlik uygulamasının ön koşullarından biridir. Bu nedenle meme kanserinin tanı ve tedavisinde tüm disiplinlerin kendilerine özgü onam formlarını kanunlara uygun olarak hazırlamaları ve hastaları sözlü ve yazılı olarak bilgilendirerek onam belgelerini düzenlemeleri gerekmektedir.

Radyoloji, Radyom ve Elektrikle Tedavi ve Diğer Fizyoterapi Müesseseleri Hakkındaki 3153 numaralı Kanunun 6. Maddesinde "hastaya yapılan tedaviler tafsilatlı olarak imzalanır, müşahade kağıtları en az 3 yıl muhafaza edilir" denilmektedir (2). Sağlık Bakanlığı aydınlatılmış onam konusunda hastaları bilgilendirmek için önemli düzenlemeler yapmıştır (3).

Meme kanseri hastaları preoperatif dönemden terminal döneme kadar hemen her evrede karşılaşılabilen ağrı, fonksiyon (günlük yaşam aktiviteleri ve mobilite) ve yaşam kalitesi konularında fizik tedavi ve rehabilitasyon ekibine ihtiyaç duymaktadır (7-9). Fizik tedavi ve rehabilitasyon ekibince gerçekleştirilen her bir işlem için hastaya bilgi verilmesi ve aydınlatılmış onam formu alınması rutin olarak uygulanan medikolegal bir işlemdir (2, 3, 5, 6, 9).

Kaynakça

1. Kaya M. Hekimin Hastayı Aydınlatma Yükümlülüğünden Kaynaklanan Taziminat Sorumluluğu, *tbbdergisi*, 2012, 100:45-82
2. <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.3.3153.pdf>
3. <http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Asp?MevzuatKod=7.5.4847&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=hasta%20haklari>
4. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
5. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/07/20100721-17-1.htm>
6. <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.3.1219-20141119.pdf>
7. <https://www.cancer.net/survivorship/rehabilitation/what-cancer-rehabilitation>
8. Michael D. Stubblefield. *Cancer Rehabilitation: Principles and Practice*, Second Edition. USA: Springer Publishing Co Inc; 2019.
9. Zuther JE, Norton S. *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners*. Italy: Thieme Verlag; 2019.



3. BÖLÜM MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

3.1. Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan Cerrahi Teknikler

Prof. Dr. Ekmel TEZEL

3.1.1. Biyopsi Teknikleri

Görüntüleme eşliğinde meme biyopsisi elle farkedilmeyen (nonpalpable) meme lezyonlarının patolojik tanısı için kullanılmaktadır. Ultrasonografi ile lokalize edilen tümörlerde ultrason eşliğinde ve lokal anestezi altında 14G kalın iğne biyopsisi, mamografik olarak saptanmış lezyonların patolojik tanısı için ise vakum yardımcı veya sterotaksik cerrahi biyopsi yapılır. Görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsilerde tanı doğruluğu %100'e yakındır. BIRADS 4 ve 5 lezyonlarda görüntüleme eşliğinde yapılan kalın iğne veya vakum yardımcı biyopside tanı benign gelmiş ancak yüksek klinik/radyolojik şüphe devam ediyorsa mutlaka tel ile işaretli açık cerrahi biyopsi yapılmalıdır.

Palpable lezyonlarda kalın iğne biyopsisi yapılabilir, bazı olgularda ultrason eşliğinde biyopsi tercih edilebilir. Pre-operatif evrelemeyi imkansız kıldığı ve negatif cerrahi sınır elde etmeyi güçleştirdiği için açık cerrahi biyopsi yapılmamalıdır. Ayrıca sonucun malign gelmesi durumunda aksiller durumun değerlendirilmesi için ikinci bir cerrahi gerektirmesi açık cerrahi biyopsinin diğer dezavantajıdır. Düşük komplikasyon oranı, minimum yara izi ve doku distorsiyonu ve maliyetin düşük olması nedenleriyle kalın iğne biyopsisi açık cerrahi biyopsiye tercih edilmelidir.

Kalın iğne ile spesifik tanı konulmamışsa ve klinik şüphe devam ediyorsa açık cerrahi biyopsi yapılabilir. Pre-operatif tanı koymak için ameliyat ortamında geniş tümör eksizyonu yapılarak mikroskopik tanı konulur ve cerrahi sınır tayini yapılır. Malign tümör varlığında sentinel lenf biyopsisi ve gerekiyorsa aksiller disseksiyon eklenir. Neo-adjuvan kemoterapi düşünülen hastalarda kalın iğne biyopsisi ile tanı konulamıyor ise tanı için tümörden küçük bir parça almak anlamına gelen insizyonel biyopsi yapılabilir. Bu işlem sedasyon altında lokal anestezi ile ameliyathane koşullarında, gününbirlik işlem olarak yapılır.

İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) yalnızca hücre düzeyinde bilgi verir. İnvazyonu değerlendirmek mümkün değildir. Bu nedenle kanser şüphesi olan durumlarda yapılması önerilmez.

Eksizyonel biyopsi yapıldığında dokunun üzerinde sınır işaretlemesi yapılmalıdır. Bu hem patoloğun oryantasyonu hem de olası cerrahi sınır pozitifliği halinde ikinci cerrahi işlemde cerraha yol göstermesi açısından önemlidir. Bu amaçla kitlenin memeden çıkarıldığı yönler göz önünde tutularak, farklı boyutta sütür materyalleri veya farklı renkte boyalarla cerrahi sınırlar işaretlenir.



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

3.1.2. Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi (SLNB)

Klinik olarak koltukaltı lenf nodülü metastazı saptanmayan hastalarda operasyon sırasında memedeki lenf akımının ilk ulaştığı ve tümör hücrelerinin ilk metastaz yaptığı varsayılan nöbetçi (sentinel) lenf nodüllerinin bulunup çıkarılarak patolojik olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu işlem aksilladaki nöbetçi lenf nodüllerinde tümör olmayan hastalarda lenf diseksiyonunu önleyerek morbiditeyi azaltan bir girişimdir.

Tümör çapı büyüdükçe lenf nodülü metastazı olasılığı artmaktadır. Klinik olarak nod negatif ve 5 cm'den büyük tümörlerde sentinel lenf nodülüne metastaz olasılığı %75'ten yüksektir, klinik olarak aksilla negatif ise yine de SLNB yapılmalıdır.

İnflamatuvar meme kanserinde, klinik ve patolojik olarak lenf nodülü metastazı olanlarda, mastektomi yapılmayacak olan DKİS olgularında ve daha önceden aksiller diseksiyon yapılmış hastalarda SLNB endikasyonu yoktur. Gebelerde radyoizotop kullanılarak SLNB yapılabilir, mavi boya kullanımı kontrendikedir.

Mavi boya ve radyoizotop yöntemi birlikte kullanıldığında SLNB'yi bulma oranı maksimum, yanlış negatiflik oranı ise minimum düzeye ulaşır. Radyoizotop (Teknesyum 99 işaretli sülfür kolloid) ameliyattan en az 2 saat önce (ameliyat öncesi akşam da verilebilir), mavi boya ise ameliyat sırasında tümör çevresine, meme parenkimi içine ve/veya subareolar bölgeye enjekte edilir. Kalıcı boyanmaya (tattoo oluşmasına) veya deri nekrozuna neden olabileceğinden mavi boya enjeksiyonu intradermal olarak yapılmamalıdır.

Aksilladaki kıl köklerinin başladığı çizginin proksimalinden Langer'in deri çizgilerine ya da pektoral kasın kenarına paralel olacak şekilde vertikal 2-3 cm kesi yapılır. Aksiller fasya açılarak bu sırada boyanmış lenfatik kanal(lar) bulunur ve izlenerek mavi lenf nodülü(leri) bulunur. Bu nodül(ler) genellikle pektoral majör kasının 2-3 cm lateralinde (Level I) bulunur.

Radyoizotop kullanılmış olgularda gama prob kullanılarak en yüksek radyo-aktiviteye sahip lenf nodülü (hot spot) bulunur. Lenf nodülü çıkarıldıktan sonra aksilla aktivite yönünden tekrar kontrol edilir ve enjeksiyon yerindeki radyoaktivitenin %10'u düzeyinde aktivite gösteren lenf nodülleri var ise onlar da çıkarılır. Yapılan çalışmalarda en fazla 4 lenf nodülünün çıkarılmasının yeterli olduğu, metastatik lenf nodüllerinin %98 oranında bunlardan biri/birkaçı olacağı bildirilmektedir.

3.1.3. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)

MKC için segmental/segmenter mastektomi, lumpektomi, parsiyel mastektomi, geniş lokal eksizyon gibi isimler de kullanılmaktadır. Memedeki tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde çevresindeki en az 1 cm'lik sağlıklı doku ile birlikte çıkarılması işlemidir. Yapılan konsensus toplantılarında, tümörün cerrahi sınıra uzaklığı DKİS için 2 mm, invaziv kanserler için tümör üzerinde mürekkep (boya) olmaması ("no ink on tumor") olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle çıkarılan spesmenin doğru olarak farklı uzunlukta sütür materyalleri ile işaretlenmesi gerekir.

Tümör cerrahi sınırda pozitif ise veya DKİS'da 2 mm'den yakın ise, o sınırın tekrar eksize edilmesi gerekir. Buna traşlama (shaving) denilir. Oryantasyon için yine aynı şekilde işaretler konmalıdır.



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

MKC mutlak kontrendikasyonları:

1. Hastanın daha önce göğüs duvarına radyoterapi alması,
2. Memede mültisentirik kanser olması,
3. Memede yaygın malign görünümlü mikrokalsifikasyonlar,
4. Cerrahi sınır negatifliğinin elde edilememesi,
5. Birinci trimester gebelik,
6. İnflamatuvar meme kanseri,
7. MKC sonrası nüks meme kanseri,
8. Geniş tümör eksizyonu sonrası tümör kavitesinin doldurulamaması ve kötü kozmetik görünüm.

MKC rölatif kontrendikasyonları:

1. Hastanın mastektomi tercihi,
2. Pitotik ve çok büyük memeler (radyoterapiyi homojen vermenin güçlüğü),
3. Radyoterapi merkezine uzaklık (sosyal/ekonomik nedenler),
4. Aktif kollajen bir hastalığın bulunması (skleroderma, lupus, vb.).

Onkoplastik Meme Cerrahisi

Son yirmi yıl içerisinde meme kanserinin modern ve kişiye özel tedavisi ile hastaların sağlıklı ve uzun süre yaşamaları, MKC oranının artmasına ve dikkatlerin memenin kozmetik görünümüne çevrilmesine neden olmuştur. Bunun sonucu olarak “Onkoplastik Meme Cerrahisi” kavramı ortaya çıkmıştır. Bu teknikte amaç, cerrahi onkoloji prensiplerinden taviz vermeden memeyi korumak ve güzel bir kozmetik görünüm elde etmektir. Tümör cerrahi sınırlar negatif olarak çıkarıldıktan sonra kavitenin üst, alt, iç dış ve posterior duvarları titanyum klipslerle işaretlenir ve çevredeki meme dokuları serbestleştirilerek (volüm replasmanı) kavite doldurulur. Büyük kaviteler otolog kas flepleri (M. Latissimus Dorsi, M. Serratus Anterior vs.) ile doldurulabilir (volüm deplasmanı). Onkoplastik teknikler ile mastektomi oranı azaltılarak daha iyi bir kozmetik görünüm elde edilebilir.

3.1.4. Mastektomi

3.1.4.1. Basit (simple) mastektomi

Meme dokusunun üzerindeki deri, meme başı ve areolayla birlikte çıkarılmasına basit (simple) mastektomi denir. Aksilla klinik olarak negatif ise SLNB ile birlikte yapılır.

3.1.4.2. Deri koruyucu mastektomi

Meme dokusunun meme başı ve areola kompleksi ile birlikte çıkarılması işlemidir. Meme derisinin bir kısmı korunduğu için aynı seansta genişletici veya kalıcı implant yerleştirilerek rekonstrüksiyon yapılabilir.

3.1.4.3. Subkutanöz (meme başı-areola koruyucu) mastektomi

Meme derisi, meme başı ve areola kompleksi korunarak meme dokusunun çıkarılmasıdır. Patojen meme kanseri geni taşıyıcılarda bilateral profilaktik mastektomi yapılmakta ve kalıcı protezlerle rekonstrüksiyon sağlanmaktadır. Ayrıca meme başı-areola kompleksini mikroskopik olarak invaze etmeyen invaziv meme kanserlerinde de subkutanöz mastektomi + implant ameliyatı yapılabilir.



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

3.1.4.4. Modifiye radikal mastektomi

Klinik ve patolojik olarak aksillaya metastaz saptanmış olgularda ve SLNB sonucu metastaz gelen hastalarda mastektomiyle birlikte aksiller lenf nodlarının çıkarılması işlemidir. ACOSOG Z011 çalışmasına göre ≤ 2 SLN pozitif hastalarda aksiller disseksiyondan kaçınılmaktadır. Aksiller disseksiyon sırasında klasik olarak düzey (Level) 1 ve 2 lenf nodüllerinin çıkarılması yeterlidir. Aksillanın eksplorasyonunda düzey 3'teki gangliyonlarda tutulum şüphesi görülürse bunlar da disseksiyona eklenir. Eğer pektoral kaslar da spesmene dahil edilirse bugün tarihi bir öneme sahip olan ve nadiren uygulanan Halsted radikal mastektomi yapılmış olur.

3.2. İn situ (Evre 0) Meme Kanseri Cerrahi Tedavi

Prof. Dr. Ekmel TEZEL

3.2.1. Duktal Karsinoma İn Situ'da (DKİS) Cerrahi Tedavi

DKİS, duktuslarda bazal membran bütünlüğünün bozulmadığı bir kanserdir. Lezyonun boyutu bazal membranın 1 mm dışına kadar taşmış tümör hücreleri varlığında mikroinvaziv DKİS adını alır. İnvazyon çapı >1 mm ise, invaziv duktal meme kanseri ortaya çıkmış olur.

DKİS, toplum tabanlı organize mamografik tarama yapılan ülkelerde tüm meme kanserlerinin %20-25 kadarını oluşturmaktadır. Bu nedenle nonpalpable DKİS sıklığı artmakta ve bu lezyonların farklı yöntemlerle işaretlenmesi ve eksizyonu gerekmektedir.

Meme içerisinde yaygın mikrokalsifikasyonlarla birlikte olan DKİS'lerde subkutanöz mastektomi ve SLNB yapılmalıdır. Cerrahi sınırdaki tümör varlığı rekürrens için en önemli risk faktörüdür ve bu bakımdan negatif cerrahi sınır en az 2 mm olmalıdır.

MKC sonrası adjuvan radyoterapi rutin bir tedavi olarak uygulanır. Östrojen reseptörü pozitif hastalarda tedaviye tamoksifen eklenir.

3.2.2. Lobüler Karsinoma İn Situ'da (LKİS) Cerrahi Tedavi Endikasyonları

Memede kitle oluşturmeyen ve görüntüleme çalışmalarında bulgu vermeyen LKİS, genellikle başka nedenlerle yapılan biyopsiler sonucunda tesadüfen saptanır. AJCC'nin 2018 yılı 8. versiyonunda LKİS malign bir hastalık olarak düşünülmemiş ve sınıflandırmadan çıkarılmıştır. Tanı sonrası herhangi bir tedavi gerektirmemekte olup, hasta yüksek risk grubunda olarak takip edilmelidir.

Kaynakça

1. KI, Copeland EM, Klimberg SV, Gradishar WJ. *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malign Diseases*, 5.Edition.
2. Ehen HY, Brogi E. *Lobular carcinoma in-situ*. *Surg Pathol Clin* 2018; 11(1): 123-45.
3. *NCCN Guidelines Version 3.2019 Breast Cancer*.
4. Parker CC, et al. *The Breast*. *Schwartz's Principles of Surgery*. 11. Ed. 541-612.



3.3. Erken Evre (Evre I ve IIA) Meme Kanseri Cerrahi Tedavi

Prof. Dr. Faruk AKSOY

3.3.1. Hastanın Değerlendirilmesi

Klinik evrelendirme için anamnez, fizik muayene, radyolojik ve laboratuvar tetkikleri gereklidir. Lokal ileri veya metastatik meme kanseri düşünülen hastalarda PET-BT veya toraks, batin BT, kemik sintigrafisi ve beyin MR'ı yapılarak sistemik yayılım araştırılmalıdır.

Meme kanseri tanısı konulan, MKC düşünülen ve yoğun meme parenkimine sahip olan hastalarda multifokalite ve multisentrisitenin araştırılması için görüntülemeye meme MR görüntüleme (MRG) eklenmelidir (2). Primer tümör dışında diğer memede senkron tümör görülme ihtimali %1-3 kadar olup, diğer memenin de dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir (3).

Cerrahi girişim öncesi neo-adjuvan kemoterapi ve SLNB endikasyonları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

3.3.2. Primer Tümör İçin Cerrahi Yaklaşım

1. Evre1A (T1N0), 1B(T1N1mik), 2A (TxN1; T1N1; T2N0)

2. Evre 2B (T2N1; T3N0)

Tümörün çıkarılmasına yönelik cerrahi girişimler ve koltukaltının değerlendirilmesi, Tümör cerrahisi için iki yaklaşım uygulanabilir (4).

- Lumpektomi (meme koruyucu cerrahi)
- Mastektomi ± rekonstrüksiyon

Cerrahi girişim planlanırken uygulanacak olan ameliyatın (mastektomi veya meme koruyucu cerrahi) avantajları ve dezavantajları anlatılmalı ve hastanın isteği de göz önüne alınmalıdır. Kozmetik görünüm için tümör/meme oranı değerlendirilmeli, hastaya ameliyat sırasında planlanmış cerrahi girişimin değişebileceği, mastektomi gerektiğinde eş zamanlı veya gecikmiş rekonstrüksiyon seçenekleri anlatılmalıdır (2,4).

3.3.3. Cerrahi Sınır Değerlendirilmesi

Cerrahi girişim sırasında tümörün 1 cm etrafından eksizyon yapılması önerilir. Society of Surgical Oncology (SSO) ve American Society of Radiation Oncology (ASTRO) konsensüs toplantısında çıkarılan spesmen boyanıp kesit yapıldığında tümör üzerinde mürekkep olmaması (no ink on tumor) cerrahi sınır negatifliği için yeterli bulunmuştur (4). İnvaziv meme kanserinde cerrahi sınırda DKİS olması sınır negatifliğini etkilemez.

3.3.4. Koltukaltına Yaklaşım

Daha önce belirtildiği gibi, radyolojik olarak aksillası negatif olan hastalarda sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılarak aksiller disseksiyon kararı verilmektedir. Aksillası pozitif olan hastalarda tedaviye kemoterapi ile başlanarak tümörün aksilladan kaybolması arzu edilmektedir. Neo-adjuvan kemoterapi sonrası SLNB yanlış negatiflik oranı yüksek olduğundan dual yöntemle SLNB yapılması (mavi boya + radyo izotop) ve en az 3 lenf nodülünün çıkarılması önerilmektedir.



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Kaynakça

1. AJCC (American College of Surgeons). In: Amin MB, et al. Editor. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Basel: Springer; 2017, (s.588-636)
2. Özmen V. Erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisi , Özmen V içinde, Meme Hastalıkları Kitabı (s 351-366 2012), Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2012,
3. Singletary, SE. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System of Breast Cancer, J Clin Oncol 2012; 20(17), 3629-3636
4. Meme Kanseri, Tanı Tedavi Takip Aydınır A. Nobel tıp kitapevleri 2020



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

3.4. Lokal İleri Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Prof. Dr. Sancar BAYAR, Prof. Dr. Seher DEMİRER

Günümüzde Evre 2B (T2N1; T3N0) ve Evre III meme kanseri lokal ileri meme kanseri (LİMİK) olarak kabul edilmektedir. LİMİK’de hem lokal-bölgesel hemde sistemik nüks riski daha yüksektir (1-3).

Lokal İleri Evre Meme Kanserinde (LİMİK) Tanı

Klinik olarak LİMİK tanısı konulan hastalarda memedeki kitleden kalın iğne biyopsisi yapılarak kesin tanı konulmalı, neo-adjuvan kemoterapi verilecek ise tümör içerisine marker (belirteç) yerleştirilmelidir. Aksilla pozitifliğini kanıtlamak için ultrasonografi eşliğinde İİAB yapılmalı ve pozitif bulunan nodül neo-adjuvan kemoterapi sonrası çıkarılarak yeniden değerlendirilmek için işaretlenmelidir. Kanserin moleküler alt tip analizi yapılarak tedavi planlanması yapılmalıdır. Lüминаl A alt tipe sahip olan tümörlerde kemoterapiye tam yanıt oranı %10-15’i geçmediği için bu hastalarda cerrahi tedavi öne alınabilir (4-6).

LİMİK tanısı konulan hastalarda uzak metastaz riski olduğundan tedaviye başlamadan önce sistemik yayılım olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu amaçla PET-BT veya toraks-batın BT, kemik sintigrafisi ve beyin emarı kullanılmaktadır.

Lokal ileri meme kanserinin tedavisi planlanırken:

- Cerrahi tedavinin zamanı,
- İdeal neo-adjuvan kemoterapi rejimi,
- Meme koruyucu tedavinin yeri,
- Neo-adjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası aksillaya yaklaşım, sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB),
- Memenin rekonstrüksiyonu gibi hususların gözönünde bulundurulması gerekir.

Neo-adjuvan kemoterapi sağkalım avantajı sağlamamasına rağmen; sistemik olduğu düşünülen hastalıkta tedaviye erken başlamayı sağladığı, tümörün evresini küçülttüğü (*down staging*), operabilite ve MKC sağladığı ve kemoterapiye cevabı in-vivo olarak değerlendirme şansı verdiği için tercih edilmektedir. Ayrıca yeni kemoterapötik ilaçlar ve hedefe yönelik tedavilerle (targeted therapy) bugün kemoterapiye tam cevap oranları üçlü negatif kanserde %40’a HER-2 pozitif kanserde %60’a ulaşmakta ve özellikle bu hastalarda kemoterapiye hemen başlanması tercih edilmektedir.

Neo-adjuvan kemoterapiye çok iyi yanıt veren hastalarda meme ve aksillanın korunma şansı artmaktadır. Neo-adjuvan tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi için tedavi öncesi yapılan radyolojik tetkikler tedavi sonrası da tekrarlanmalıdır. Başlangıçta sistemik yayılımı olmayan ve tedaviye yanıt alınan hastalarda sistemik yayılımı yeniden araştırmaya gerek yoktur. LİMİK tanısı alan hastalarda MKC endikasyonları erken evre meme kanserindeki endikasyonlara benzer.

LİMİK olan hastalarda klinik olarak aksilla negatif ise (cT3N0) kemoterapi öncesi SLNB önerilmemektedir. Ancak kemoterapi sonrası SLNB yapılabilir ve negatif ise aksiller disseksiyondan kaçınılabilir. Aksil-



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

la tanı sırasında pozitif kemoterapi sonrası negatif ise, SLNB yapılabilir. Bu işlem sırasında iki yöntemin birden (dual yöntem) uygulanması lenf nodülü bulma oranını artırır. SLNB sırasında en az 3 lenf nodülünün çıkarılması ise yanlış negatiflik oranını azaltır. Neo-adjuvan kemoterapi sonrası SLN negatif bulunan hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınılması bugün standart olarak kabul edilmiş bir tedavi değildir. Bu hastalar cerrahi girişim sonrası radyoterapi ve östrojen reseptörü pozitif ise endokrin tedavi alırlar. Kemoterapiye yeterli yanıt alınamayan hastalarda alternatif kemoterapi seçenekleri uygulanır (6-8).

Kaynakça

1. Rosenbluth JM, Overmoyer BA. *Inflammatory Breast Cancer: a Separate Entity. Curr Oncol Rep. 2019 Aug 15;21(10):86. doi: 10.1007/s11912-019-0842-y.*
2. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. *Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. Radiology. 2017 Nov;285(2):358-375*
3. Wolmark N, Wang J, Mamounas JE, 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. JNCI Monographs, Volume 2001, Issue 30, December 2001, Pages 96–102*
4. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. *Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: NSABP B-27. J Clin Oncol 2006; 2: pp. 2019-2027*
5. Classe JMI, Bordes V, Campion L et al. *Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):726-32*
6. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, et al. *Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer: Results of Ganglion Sentinelle Et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study. J Clin Oncol 2008; 27:726-732.*
7. Jian-Fei Fu JF., Hai-Long Chen HL, Yang J,2, Yi CH, Zheng S. *Feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Clinically Node-Positive Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. PLOS ONE September 2014; 9 | e105316 September 2014 | Volume 9 | Issue 9 | e105316*
8. Cox C, Holloway CM, Shaheta A, Nofech-Mozes S, Wright FC. *What is the burden of axillary disease after neoadjuvant therapy in women with locally advanced breast cancer ? Curr Oncol 2013;, 20 (2), 111-7 Apr 2013*



3.5. Metastatik (Evre IV) Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Doç. Dr. Lütfi DOĞAN

Gelişmiş ülkelerde meme kanserinde 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları %91 ve %84 olarak verilmektedir (1). Biyolojik davranışı diğer organ kanserlerine göre daha iyi olduğu halde uzak metastaz gelişmesi durumunda 5 yıllık sağkalım oranı %30'un altına düşmektedir (2). Tedavideki gelişmelere rağmen erken evre meme kanserlerinin %20-30'unda metastaz gelişebileceği öngörülmektedir. ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde tanı anında metastatik hastalık oranı (de-novo metastatik hastalık) % 6-10 kadar olup, bu oran gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (3-4). Bugün mevcut etkin adjuvan tedaviler sayesinde metastatik hastalıkta yaşam süresi uzamaktadır (5).

Metastatik meme kanserinde primer tümörün ortadan kaldırılmasının bağışıklık sistemini uyardığı ve regresyon sağladığı konusunda hipotezler vardır (6). Buna karşıt olarak, cerrahi girişim sonrası primer tümörden salgılanan anti-angiogenik faktörlerin azalması, ameliyat ve anestezinin yaratacağı immunsupresyonun cerrahi tedavinin başarısını azaltacağı da ileri sürülmektedir (7).

Metastatik hastalıkta primer tümör cerrahisinin yeri öncelikle retrospektif çalışmalarla araştırılmış ve bir çok çalışma cerrahi girişim yapılan hastalarda anlamlı sağkalım avantajı sağlandığını ortaya koymuştur (8-13). Primer tümörün tamamen temizlenmesi, hastalığın oligometastatik olması, operabl lokal viseral organ metastazı veya sadece kemik metastazı olması sağkalımı olumlu etkileyen faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (8-13). Fields ve arkadaşlarının çalışmasında (14) sadece kemik metastazı olan hastaların hem cerrahi hem de sistemik tedavi kollarında daha uzun sağkalım gösterdikleri saptanmıştır. Harris ve ark. (15) yaptığı meta-analizde kemoterapi ile cerrahi + kemoterapi uygulanan hastalar karşılaştırılmış, 3 yıllık genel sağkalım kemoterapi alan hastalarda %22, cerrahi + kemoterapi uygulananlarda ise %40 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$, 95% CI: 2.08-2.6). Çalışmanın alt grup analizlerinde ufak primer tümörü olan, komorbid hastalığı olmayan ve metastatik yükü az olan hastalarda cerrahinin daha başarılı olduğu saptanmıştır. Cerrahi yapılan gruba bakıldığında hastaların %63'ünde sadece bir lokalizasyonda metastazı olduğu ve sadece kemik metastazı olan hastaların daha fazla olduğu görülmektedir (15).

Petrelli ve ark.'nın (16) meta-analizinde de benzer sonuçlar elde edilmiş, tanı sırasında metastatik hastalığı olan hastarlardan kemoterapi + cerrahi uygulananlar ile sadece kemoterapi uygulananlar karşılaştırılmış, cerrahi kolunda sağkalım avantajı ortaya konurken (HR:0.69 (%95CI: 0.63-0.77); genç yaş, üçlü negatif, oligometastatik, kemik metastazı olan ve sağlam cerrahi sınırların sağlandığı hastalar cerrahi tedaviden en fazla fayda gören grup olarak karşımıza çıkmıştır. Çalışmalarda memede mutlak negatif cerrahi sınır elde edilmesi konusunda fikir birliği vardır. Total mastektominin meme koruyucu cerrahiye üstünlüğü gösterilememiştir. Aksiller girişimin aksiller diseksiyon ya da sentinel lenf nodu biyopsisi şeklinde yapılabileceği belirtilmektedir (17).

Hasta alım kriterleri ve cerrahi tedavi uygulanan hasta oranlarındaki farklılıklar, metastatik olduğu sonradan anlaşılan hastaların çalışmalara dahil edilmesi, sağlam cerrahi sınır sağlanamayan hastalarda sağkalım avantajı gösterilememesi ve cerrahi kolundaki hastaların daha çok genç, performansı iyi,



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

tümör yükü ve viseral metastazı az hastalardan oluşuyor olması retrospektif çalışmalara itirazları da beraberinde getirmiştir. Ortaya çıkan soru işaretlerinin yanıtlanabilmesi için randomize kontrollü çalışmalar planlanmıştır. İlk sonuçlanan randomize kontrollü çalışma Hindistan'dan Badwe ve ark.'nın (18) çalışmasıdır ve antrasiklin bazlı 6 kür sistemik tedaviden sonra hastalar cerrahi ve gözlem koluna randomize edilmişlerdir. Ortalama genel sağkalım cerrahi kolunda 18.8 ay, gözlem kolunda 20.5 ay olarak bulunmuştur. Yazarlar ilk basamak kemoterapiye yanıt alınmış hastalarda metastaz bölgesi ve sayısına bakılmaksızın loko-rejyonel tedavinin sağkalıma katkısının olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada cerrahi kolundaki HER-2 (+) hastaların hiçbirine hedefe yönelik tedavi uygulanmamıştır. Sistemik tedavi kolundaki hastaların %10'una palyatif cerrahi gereği doğmuş ve cerrahi kolunda loko-rejyonel hastalıksız sağkalım daha uzun bulunmuştur. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group tarafından planlanan POSITIVE çalışması erken dönem sonuçlarında sistemik tedavi lehine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sağkalım farkı nedeniyle kapatılmıştır (19). Bu çalışmanın yalnızca 90 hasta içerdiği ve lokorejyonel cerrahi tedavi lehine sağkalım farklarının 2-3 yıldan sonra gözlemlendiğinin unutulmaması gerekir.

Metastatik hastalıkta primer tümör cerrahisi ile ilgili literatüre ışık tutan en önemli çalışmalardan biri ülkemizden bildirilmiştir. Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) MF07-01 çalışmasında Evre IV meme kanserli hastalar cerrahi + sistemik tedavi ile sistemik tedavi kollarına randomize edilmişlerdir (20). Bu çalışmada soliter ve sadece kemik metastazı olan olgularda primer cerrahi tedavinin sağkalım avantajı sağladığı, 5. yıl sonunda cerrahi kolundaki hastaların %41.6'sı hayatta iken, sistemik tedavi kolundaki hastaların %24.4'ünün hayatta olduğu görülmüştür ($p=0.005$). Loko-rejyonel progresyon ya da nüks cerrahi kolunda %1 oranında görülürken, sistemik tedavi kolunda %11 olarak gerçekleşmiştir ($p=0.001$). Gruplar arasında 30 günlük mortalite farklı olmayıp, cerrahi tedavi kemoterapiyi geciktirmemiştir. Bu çalışmadaki sağkalım farkının anti-HER-2 tedaviye bağlı olduğu ileri sürülse de gruplardaki HER-2 pozitif hasta oranları farklı değildir.

De-novo metastatik meme kanseri ile ilgili devam eden iki randomize klinik çalışma bulunmaktadır. Japon (PRIM-BC çalışması) ve ABD/Kanada (ECOG EA 2108) çalışmalarında hastalar sistemik tedavi sonrası cerrahi ve sistemik tedavi kollarına randomize edilmektedir. TBCRC 013 çalışması da tedaviye indüksiyon tedavisi ile başlanılan ve sonuçları beklenen diğer bir çalışmadır (21).

Kaynakça

1. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*:2019.
2. Noone AMHN, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, editors. *SEER Cancer statistics review, 1975–2015: National Cancer Institute*; 2018.
3. Howlader NNA, Krapcho M. *SEER Fast Stats, 1975-2014. Stage Distrib. 2018: 2005–14.*
4. Hellman S. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol. 1994;12:2229-34.*
5. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol 2004;22:3302–3308.*
6. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:456-63.

7. Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, et al. Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 372-4.
8. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2187-94.
9. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:776-82.
10. Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, et al. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast.* 2011;20:548-54.
11. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res* 2010;161:83-88.
12. Pathy NB, Verkooijen HM, Taib NA, et al. Impact of breast surgery on survival in women presenting with metastatic breast cancer. *Br J Surg* 2011;98:1566-1572.
13. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:7-12.
14. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-3351.
15. Harris E, Mitchel B, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2828-2834.
16. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol.* 2012;29:3282-90.
17. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-2749.
18. Badwe RA, Parmar V, Hawaldar R, et al. Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: a randomized controlled trial [abstract]. *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl):Abstract nr S2-02.
19. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, Singer C, Bartsch R, Schrenk P, Soelkner L, Greil R, Gnant M. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIVE Trial. *Ann Surg.* 2018 Apr 24. doi: 10.1097/SLA.0000000000002771. [Epub ahead of print]
20. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:3141-3149.
21. King TA, Lyman J, Gonen M, et al: A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). 2016 ASCO Annual Meeting. Abstract 1006. Presented at Chicago Illinois, 4 June 2016.



3.6. Mastektomi Sonrası Meme Rekonstrüksiyonu

Prof. Dr. Savaş SEREL

3.6.1. Meme Rekonstrüksiyonunun Yararları

Meme rekonstrüksiyonu hastalarda mastektomi sonrası ortaya çıkan stres bozukluklarını azaltarak psi-ko-sosyal iyileşmeye yardımcı olur.

3.6.2. Meme Rekonstrüksiyonunun Olası Riskleri

Tüm major cerrahilerde olduğu gibi meme rekonstrüksiyonunda da komplikasyonlar görülebilir.

- ▶ Otolog dokularla (fleplerle) yapılan rekonstrüksiyonlarda flep nekrozu (%5), enfeksiyon (%5) ve seroma (%4) en sık görülen komplikasyonlardır. Flep nekrozu gelişen hastalarda genellikle tekrar ameliyat gerekir. Ekimoz, kanama ve kronik ağrı ise daha az görülen komplikasyonlardır (1,2).
- ▶ İmplantlar ile meme rekonstrüksiyonu yapılan ve radyoterapi alan hastalarda daha sık olmak üzere; flep nekrozu, enfeksiyon, seroma, ekimoz, kanama, kronik ağrı, implant rüptürü, implantın yer değiştirmesi ve kapsüler kontraktür komplikasyonları görülebilir (3).
- ▶ Kapsüler kontraktür oranı dış yüzeyi pürüklü (textured) implantlarda dış yüzeyi düz (smooth) implantlara göre daha azdır (4).
- ▶ *İmplant kullanılan hastalarda çok nadiren anaplastik büyük hücreli lenfoma (Anaplastic large cell lymphoma-ALCL) görülmüştür (4).*
- ▶ İmplant ile beraber insan asellüler dermal matriks (İADM) kullanılan hastalarda total komplikasyon oranı %15 civarındadır. Bu grup hastalarda mastektomi fleplerinin nekrozu (%7), enfeksiyon (%5) ve seroma (%5) sık görülen komplikasyonlardır (4).

3.6.3. Mastektomi Sonrası Kimlere Meme Rekonstrüksiyonu Yapılabilir?

- ▶ Profilaktik ya da tedavi amaçlı mastektomi yapılacak olan hastalar mastektomi öncesi plastik cerrahi uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Yapılacak olan cerrahi girişim seçenekleri, sonuçları ve riskleri hastayla paylaşılmalıdır. Değerlendirme sonucunda hastanın rekonstrüksiyona uygun aday olup olmadığı belirlenir, uygun ise rekonstrüksiyon seçenekleri belirlenir (5). Tablo 3.1.'de mastektomi sonrası rekonstrüksiyon seçenekleri ve sonuçlarını etkileyebilecek faktörler belirtilmiştir.



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Tablo 3.1. Meme rekonstrüksiyonunun zamanlaması ve yöntemi için göz önünde bulundurulması gereken klinik faktörler

KANSERİN DURUMU		
	Eş zamanlı	Gecikmiş
Duktal Karsinoma İn Situ	Yapılabilir	Yapılabilir
T1 veya T2 tümörler	Yapılabilir	Yapılabilir
T3 veya T4 (RT alma olasılığına göre değerlendirilmelidir)	Önerilmez	Yapılabilir
T3 veya T4 (RT alma olasılığına göre değerlendirilmelidir)	Önerilmez	Yapılabilir
Multisentrik tümör	Yapılabilir	Yapılabilir
Şüpheli, palpabil aksiller lenf bezleri (RT alma olasılığına göre değerlendirilmelidir)	Önerilmez	Yapılabilir
Mastektomi öncesi pozitif SLNB (RT alma olasılığına göre değerlendirilmelidir)	Önerilmez	Yapılabilir
TEDAVİ İLE İLGİLİ FAKTÖRLER		
Daha önceden radyoterapi almış olması	Yapılabilir, otolog doku tercih edilmelidir	Yapılabilir, otolog doku tercih edilmelidir
Profilaktik mastektomi	Yapılabilir	Yapılabilir
Mastektomiye 3 haftadan fazla geciktirmesi	Önerilmez	Yapılabilir
Önceden onkolojik nedenli olmayan bir cerrahi geçirmiş olması	Yapılabilir	Yapılabilir
Preoperatif sistemik KT sonrası	Yapılabilir	Yapılabilir
Adjuvan kemoterapi öncesi	Yapılabilir	Yapılabilir
Adjuvan radyoterapi öncesi	Önerilmez	Yapılabilir
Önceden tanısal/eksizyonel biyopsi yapılmış olması	Adjuvan kemoterapi öncesi, fakat derinin korunmasını etkileyebilir	Yapılabilir
HASTAYLA İLGİLİ FAKTÖRLER		
İleri yaş	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler
Obezite	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler
Diyabet	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler
Sigara kullanımı	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler	Yapılabilir, fakat riskleri etkiler
Hastanın tercihi	Yapılabilir	Yapılabilir
Gebelik planlanması	Yapılabilir, implant tercih edilmelidir	Yapılabilir, implant tercih edilmelidir



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

3.6.4. Meme Rekonstrüksiyonu Seçenekleri Nelerdir?

Meme rekonstrüksiyonunda seçenekler iki temel grupta incelenir:

- Birinci grupta otolog dokular kullanılmaktadır. Derin inferior epigastrik arter perforatör (DİEP) flebi, transvers rektus abdominis kas deri (TRAM) flebi, superfisiyel inferior epigastrik arter (SİEA) flebi, superior/inferior gluteal arter perforatör flebi (S/İ-GAP), transvers grasilis kas deri flebi (TUG), latissimus dorsi kas flebi bunların örnekleridir.
- İkinci grupta ise implantlar, subkutanöz (meme başı-areola koruyucu) veya deri koruyucu mastektomi sonrası kullanılmaktadır. İmplant olarak doku genişletici (expander), silikon protez ya da kalıcı doku genişleticiler kullanılır. Bazı hastalarda bu iki yöntem kombine edilebilir (latissimus dorsi kas deri flebi ve altına hacim kazandırmak için silikon protez yerleştirilmesi gibi).

Herhangi bir yöntemin diğerine üstün olduğunu gösteren bilimsel bir veri yoktur. Uygulanan yöntem hastayla tartışılarak seçilmelidir (6,7).

3.6.5. Meme Rekonstrüksiyonu Öncesi Muayene

Mastektomi sonrası ortaya çıkabilecek volüm kaybı ve memenin yapısal özellikleri belirlenip kayıt edilmelidir. Deri üzerindeki skarlar, radyoterapi almış hastalarda radyoterapiye bağlı değişiklikler, pektoral kasın durumu, meme ucunun ve areolanın korunup korunamayacağı ve karşı taraf memenin özellikleri belirlenip not edilmelidir.

3.6.6. Meme Rekonstrüksiyonunun Zamanlaması

- Profilaktik mastektomi yapılacak olan hastalar ile mastektomi sonrası radyoterapi gerekmeyen hastalarda da eş zamanlı (mastektomi sırasında) meme rekonstrüksiyonu düşünülmelidir. Eş zamanlı meme rekonstrüksiyonunun deri örtüsünün ve şeklinin korunması, meme altı kıvrımının bozulmaması gibi avantajları vardır. Mastektomiye bağlı vücut imaj kaybindan kurtulmaları psikolojik travmayı azaltarak hastanın gündelik yaşantısına daha kısa sürede dönmesini sağlar.
- Radyoterapi planlanan hastalarda meme rekonstrüksiyonu seçenekleri oldukça tartışılmalıdır. Radyoterapi sonucu oluşabilecek kozmetik görünüm kaybı nedeniyle bazı hastalarda doku genişletici kullanılmakta ve daha sonra bu çıkarılarak kalıcı implant yerleştirilmektedir (8).
- Kemoterapi ve endokrin tedavi alan hastalarda meme rekonstrüksiyonu güvenle önerilebilir. Bu tedavilerin meme rekonstrüksiyonunun sonuçları üzerine herhangi bir olumsuz etkisi yoktur (9,10).
- Eş zamanlı rekonstrüksiyon adayı olmayan hastalarda gecikmiş rekonstrüksiyon uygun bir seçenektir.

3.6.7. Meme Rekonstrüksiyonunun Sonuçlarını Etkileyen Faktörler

Eş zamanlı ya da gecikmiş meme rekonstrüksiyonu yapılacak hastalarda aşağıdaki faktörler değerlendirilmelidir:

- Tedaviler: Meme kanseri için daha önce aldığı, almaya devam ettiği ve ileride alacağı tedaviler,



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

- Hastaya ait faktörler: Eşlik eden diğer hastalıklar, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, yaşam biçimi,
- Kanser ile ilgili faktörler: Tümörün evresi, lokalizasyonu, lokal ve sistemik tekrarlama riski.

Sigara kullanımı: Sigara kullanan hastalarda cerrahi girişime ve implanta bağlı komplikasyonlar artmaktadır.

Obezite: Vücut kitle indeksi >25 olan hastalarda cerrahi girişime ve implanta bağlı komplikasyonlar artmaktadır. Bu indeks 30'un üzerine çıktığında bu riskler daha fazla olmaktadır.

Memenin büyüklüğü: Büyük memelerde (özellikle C cup ve daha büyük) komplikasyon ve implanta bağlı başarısızlık riski daha fazladır.

Diyabet: Diyabetin tek başına önemli bir faktör olarak komplikasyonları arttırdığına dair bilimsel bir veri yoktur.

Radyoterapi:

- İmplant ile rekonstrüksiyondan önce veya sonra radyoterapi uygulanması komplikasyonları (enfeksiyon, yara ayrılması, nekroz, seroma, hematoma, kapsüller kontraktür, protezin açığa çıkması vs.) ciddi bir şekilde arttırmaktadır.
- Radyoterapi için en uygun zaman mastektomiden sonraki ilk sekiz haftadır, kemoterapi alacak olan hastalarda bu süre daha uzundur. Meme rekonstrüksiyonu kemoterapi ve radyoterapiyi geciktirmemelidir.

Kemoterapi

- Kemoterapinin rekonstrüksiyona bağlı komplikasyonları artırdığı yönünde somut bir bilgi yoktur.
- Mastektomiden sonra kemoterapinin 5 hafta veya daha fazla gecikmesinin hastalıklı sağ kalım süresi üzerine olumsuz etkisi olmaktadır.

Hormonal tedavi: Hormonal tedavinin cerrahiye bağlı komplikasyon ve başarısızlık oranlarını arttırdığı yönünde kesin kanıt yoktur.

Antibiyotik profilaksisi: Mastektomi sonrası implant ile meme rekonstrüksiyonu yapılacak hastalarda geniş spektrumlu bir antibiyotik profilaksisi sağlanmalı ve bu profilaksi hastanın enfeksiyon riskine göre 24 ila 72 saat arasında olmalıdır. Dren konan hastalarda oral antibiyotiklere drenler alınıncaya kadar devam edilir.

Mastektominin büyüklüğü (deri koruyucu, meme ucu koruyucu gibi): Meme başı ve areola tutulumu olan hastalarda sadece meme derisi korunabilir (deri koruyucu mastektomi) ve doku genişletici (expander) veya implant yerleştirilir. Daha sonra yeni bir meme başı ve areola yapılabilir. Tümör meme başı ve areoladan uzak, yapılan cerrahi sınır değerlendirilmesinde areola arkasında tümör hücreleri yok ise meme başı ve areolayı koruyucu (subkutan) mastektomi ve implant eş zamanlı olarak yapılabilir. (11-15).



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

3.6.8. Meme Rekonstrüksiyonunun Riskleri ve Yararları

- Hastalar meme rekonstrüksiyonunun kompleks, uzun süreli ve birden fazla aşamalı bir ameliyat olduğu hakkında bilgilendirilmelidir.
- Meme rekonstrüksiyonunun başarılı olması için ameliyattan önce hastanın beklentileri öğrenilmelidir. Kozmetik sonuçların hastadan hastaya değişebileceği ve yapılan ameliyat ile kendi orjinal memesinin yerine konamayacağını bilmelidirler.

Meme rekonstrüksiyonu yöntemine göre sık görülen komplikasyonlar aşağıdadır:

- Otolog rekonstrüksiyonda seroma, skar dokusu, hematoma, kronik sırt ağrısı, flep kaybı, abdominal bölgeden hazırlanan fleplerde abdominal zayıflık, abdominal şişkinlik, fıtık veya nekroz görülebilir.
- İmplant ile yapılan rekonstrüksiyonda mastektomi fleplerinin nekrozu, enfeksiyon, seroma, hematoma, memede kronik ağrı, implant rüptürü, implantın yer değiştirmesi ve kapsüler kontraktür ile karşılaşılabılır.

3.6.9. Meme Rekonstrüksiyonu Sonrası Takip

- Herhangi bir nüks bulgusu olmadan rekonstrüksiyon yapılmış memenin rutin mammografi ile takip edilmesini destekleyen bilimsel bir kanıt yoktur. Bu hastalarda ultrasonografi ve emar görüntüleme tanıda yardımcı olabilirler (16).
- Yağ nekrozu meme rekonstrüksiyonu yapılan hastalarda mammografide sık görülen bir durumdur. Şüpheli kitle bulgusu olan hastalar muayene ve ileri tarama için cerrahına yönlendirilmelidir (16).

3.6.10. Asellüler Dermal Matriksin Kullanıldığı İmplantlar ile Meme Rekonstrüksiyonu

- Uygun hastalarda insan asellüler dermal matriksin (İADM) daha iyi estetik sonuç sağladığı, kapsüler kontraktürü ve implantın yer değiştirmesini azalttığı ve implant ile tek aşamalı rekonstrüksiyona olanak tanıdığı bilinmektedir (17,18).
- İmplant ile rekonstrüksiyonda asellüler dermal matriks kullanılırken bunun kullanımına bağlı olarak postoperatif seroma ve enfeksiyon riski artmakta, mastektomi fleplerinde daha fazla nekroz görülmektedir (17,18).

3.6.11. Meme Rekonstrüksiyonu Sonrası Otolog Yağ Grefti (Lipofilling) Uygulaması

Otolog yağ enjeksiyonu meme rekonstrüksiyonu sonrası kontur düzensizliklerini düzeltmek ya da parsiyel mastektomi defektleri sonrası kaviteyi doldurmak için güvenle kullanılabilir (19-22).

3.6.12. Silikon Proteze Bağlı Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

- Dış yüzeyi pürüzlü meme implantı yerleştirilen hastaların %0,1 ila 0,2'sinde, ameliyattan bir yıl sonraki dönemde seroma (geç sıvı birikmesi) gelişmektedir. Geç dönemde seroma gelişen bu hastaların %9 ila 13'ünde de meme implantı ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma geliştiği gözlenmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar sonucunda düz yüzeyle implantların, meme implantı ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma gelişmesi ile bağlantılı olmadığı düşünülmektedir (23, 24).



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

- Meme implantı yerleştirilmesinden bir yıl sonra ortaya çıkan, enfeksiyon veya travma sonucu oluşmamış sıvı toplanmaları lenfoma açısından değerlendirilmelidir. Meme implantı ile ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarının büyük çoğunluğu, pürtüklü implant yerleştirilmesinden sonraki 8-10 yıl içerisinde, hızlı gelişen sıvı birikmesi (%60-90) veya implant çevresinde kitle (%10-40) şikayetleri ile tanı alırlar. Hastalarda nadiren ciltte kızarıklık, implant kapsülünde kontraktür ve lenf düğümlerinde şişlik gibi şikayetler bulunabilir (23, 24).
- Lenfoma olmasından şüphelenilen hastaların ilk değerlendirilmesinde ultrason yardımı ile sıvı birikmesi, memede kitle veya çevresel lenf düğümlerinde büyüme olup olmadığı incelenir. Ultrasonun yetersiz olduğu durumlarda manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilir (23, 24).

3.6.13. Meme Rekonstrüksiyonunun Onkolojik Açıdan Güvenliği

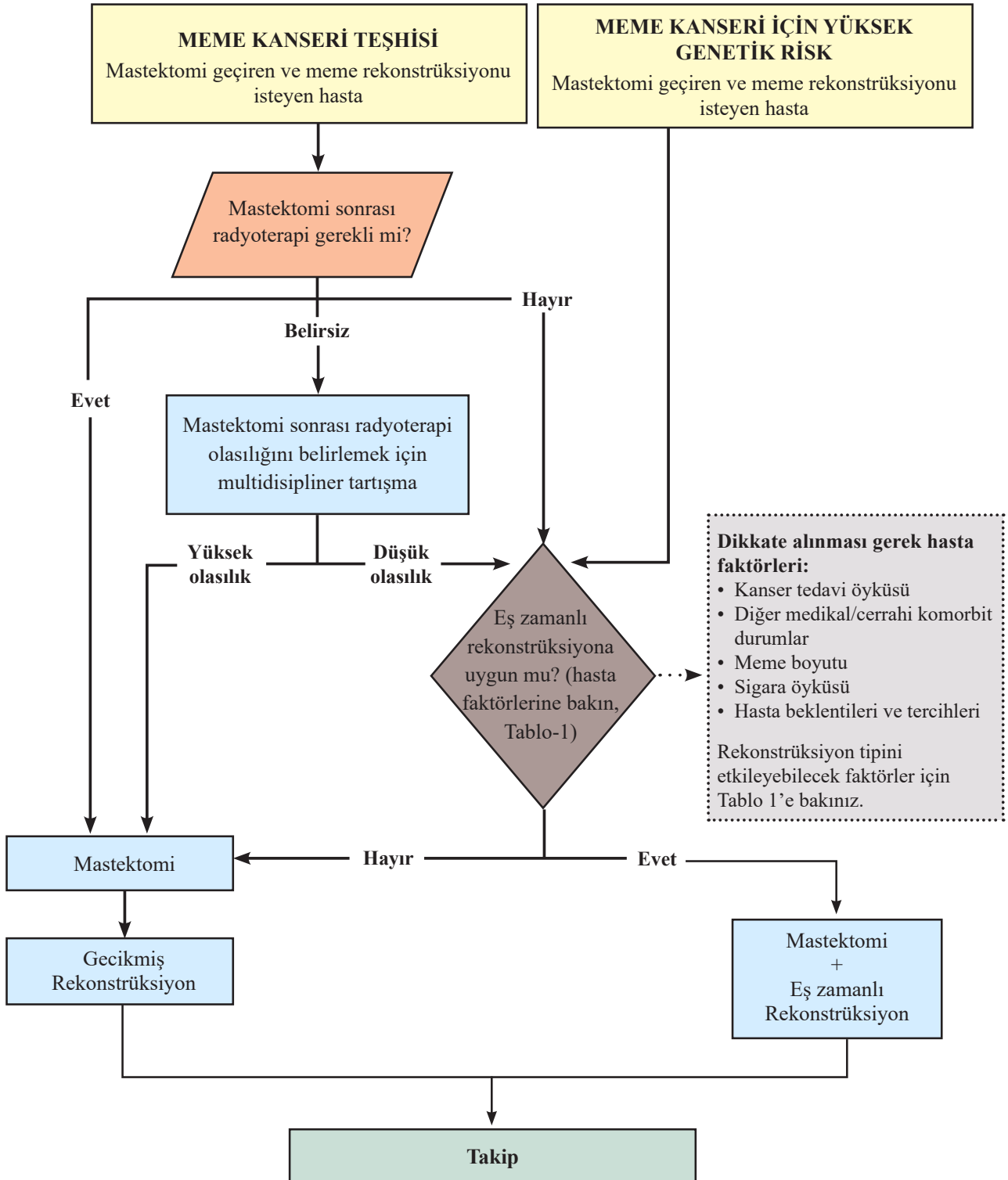
Gerek otolog dokular ile gerekse implantlar ile yapılan meme rekonstrüksiyonunun onkolojik olarak herhangi bir olumsuz etkisi yoktur (25-27).

3.6.14. Mastektomi Sonrası Lenfödemin Cerrahi Tedavisi

- Mastektomi sonrası gelişen lenfödemin öncelikli tedavisi fizyoterapidir. Ancak düzenli lenfödem fizyoterapisi gören ve kilo artışı göstermeyen hastalarda 1-2 yıl geçtikten sonra lenfatik cerrahi düşünülmelidir (28-30).
- Lenfödemin cerrahi tedavisi için ameliyatlar iki gruptur. Birinci grupta fizyolojik yöntemler, ikinci grupta ise hacim azaltıcı yöntemler yer alır. Fizyolojik yöntemler; lenfatik by-pass, vaskülerize lenf nodu transferi (VLNT) ve flep ameliyatlardır. Hacim azaltıcı yöntemler ise lenfo-suction ve eksizyonel cerrahilerdir (28-30).
- Ancak bu yöntemlerden hangisinin hangi hastaya uygulanması gerektiğine dair yerleşik bir kanıt yoktur. Hastanın durumuna göre değerlendirilmelidir (28-30).



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ



Şekil 3.1. Mastektomi sonrası meme rekonstrüksiyonu algoritması



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Kaynakça

1. Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg*. 2008 Jan;143(1):38-45. DOI: 10.1001/archsurg.143.1.38, PMID: 18209151.
2. Dell DD, Weaver C, Kozempel J, Barsevick A. Recovery after transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction surgery. *Oncol Nurs Forum*. 2008 Mar;35(2):189-96. DOI: 10.1188/08.ONF.189-196, PMID: 18321830.
3. Cowen D, Gross E, Rouannet P, Teissier E, Ellis S, Resbeut M, Tallet A, Cowen VV, Azria D, Hannoun-Levi JM. Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: risk factors for complications. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121(3):627-34. DOI: 10.1007/s10549-10-07901-5, PMID: 20424909.
4. Kim JY, Davila AA, Persing S, Concor CM, Jovanovic B, Khan SA, Fine N, Rawlani V. A meta-analysis of human acellular dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jan;129(1):28-41. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182361fd6, PMID: 22186498.
5. Metcalfe KA, Semple J, Quan ML, Vadaparamil ST, Holloway C, Brown M, Bower B, Sun P, Narod SA. Changes in psychosocial functioning 1 year after mastectomy alone, delayed breast reconstruction, or immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):233-41. Epub 2011 Jun 15. DOI: 10.1245/s10434-011-1828-7, PMID: 21674270.
6. Xue DQ, Qian C, Yang L, Wang XF. Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2012 May;38(5):375-81. Epub 2012 Mar 14. DOI: 10.1016/j.ejso.2012.02.179, PMID: 22421530.
7. Temple-Oberle C, Ayeni O, Webb C, Bettger-Hahn M, Ayeni O, Mychailishyn N. Shared decision-making: applying a person-centered approach to tailored breast reconstruction information provides high satisfaction across a variety of breast reconstruction options. *J Surg Oncol*. 2014 Dec;110(7):796-800. DOI: 10.1002/jso.23721, PMID: 25043670.
8. Sarfati I, Ihrari T, Kaufman G, Nos C, Clough KB. Adipose-tissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: preparing the ground for implant reconstruction. *J plast Reconstr surg*. 2011 Sep;64(9):1161-6. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.03.031, PMID: 21514910.
9. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, Olivetto IA. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4888-94. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.6089, PMID: 17015884.
10. Alderman AK, Collins ED, Schott A, Hughes ME, Ottosen RA, Theriault RL, Wong YN, Weeks JC, Niland JC, Edge SB. The impact of breast reconstruction on the delivery of chemotherapy. *Cancer*. 2010 Apr 1;116(7):1791-800. DOI: 10.1002/cncr.24891.
11. Salzberg CA. Focus on Technique: one-stage implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2013 Mar;131(3):669. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318262e1a1, PMID: 23096993.
12. Kim JY, Connor CM. Focus on technique: two-stage implant-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2012 Nov;130(5 Suppl 2):104S-15S. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31825f2538, PMID: 23096958.
13. Lee BT, Duggan MM, Keenan MT, Kamatkar S, Quinlan RM, Hergrueter CA, Hertl MC, Shin JH, Truppin NB, Chun YS. Massachusetts Board of Registration in Medicine Expert Panel on Immediate Implant-Based Breast Reconstruction following Mastectomy for Cancer. Commonwealth of Massachusetts Board of Registration in Medicine Expert Panel on immediate implant-based breast reconstruction following mastectomy for cancer: executive summary, June 2011. *J Am Coll Surg*. 2011 Dec;213(6):800-5. DOI: 10.106/j.jamcollsurg.2011.08.014, PMID: 21958509.
14. Winters ZE, Haviland J, Balta V, Benson J, Reece-Smith A, Betambeau N. Prospective Trial Management Group. Integration of patient-reported outcome measures with key clinical outcomes after immediate latissimus dorsi breast reconstruction and adjuvant treatment. *Br J Surg*. 2013 Jan;100(2):240-51. DOI: 10.1002/bjs.8959, PMID: 23175286.
15. Zhong T, Hofer SO, McCready DR, Jacks LM, Cook FE, Baxter N. A comparison of surgical complications between immediate breast reconstruction and mastectomy: the impact on delivery of chemotherapy--an analysis of 391



3. MEME KANSERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

- procedures. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):560-6. DOI: 10.1245/s10434-011-1950-6, PMID: 21792509.
16. Zakhireh J, Fowble B, Esserman LJ. Application of screening principles to the reconstructed breast. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):173-80. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.7588, PMID: 19884555.
17. Jansen LA, Macadam SA. The use of AlloDerm in postmastectomy alloplastic breast reconstruction: part I. A systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jun;127(6):2232-44. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182131c56, PMID: 21617459.
18. Kim JY, Davila AA, Persing S, Connor CM, Jovanovic B, Khan SA, Fine N, Rawlani V. A meta-analysis of human acellular dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jan;129(1):28-41. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182361fd6, PMID: 22186498.
19. Cigna E, Ribuffo D, Sorvillo V, Guerra M, Bucher S, Scuderi N. Secondary lipofilling after breast reconstruction with implants. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Nov;16(12):1729-34. PMID: 23161048
20. Seth AK, Hirsch EM, Kim JY, Fine NA. Long-Term Outcomes following Fat Grafting in Prosthetic Breast Reconstruction: A Comparative Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Nov;130(5):984-90. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318267d34d, PMID: 22777039.
21. Quoc Ho C, Dias LPN, Braghiroli OFM, Martella N, Giovinnazzo V, Piat JM. Oncological safety of lipofilling in healthy BRCA carriers after bilateral prophylactic mastectomy: A case series. *Eur J Breast Health* 2019; 15(4): 217-221. DOI: 10.5152/ejbh.2019.5013, PMID: 31620679.
22. Cohen S, Sekigami Y, Schwartz T, Losken AS, Margenthaler J, Chatterjee A. Lipofilling after breast conserving surgery: a comprehensive literature review investigating its oncologic safety. *Gland Surg* 2019;8(5): 569-580. DOI: 10.21037/ggs.2019.09.09, PMID: 31741888.
23. Sahoo S, Rosen PP, Feddersen RM, Viswanatha DS, Clark DA, Chadburn A. Anaplastic large cell lymphoma arising in a silicone breast implant capsule: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Mar;127(3):e115-8. DOI: 10.1043/0003-9985(2003)127<e115:ALCLAI>2.0.CO;2, PMID: 12653596.
24. Corderio PG, Ghione P, Ni A, Hu Q, Ganesan N, Galasso N, Dogan A, Horwitz SM. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2020 Jan 20. Pii:S1478-6815(20)30001-12. DOI: 10.106/j.bjps.201911.064, PMID: 32008941.
25. Gart MS, Smetona JT, Hanwright PJ, Fine NA, Bethke KP, Khan SA, Wang E, Kim JY. Autologous options for postmastectomy breast reconstruction: a comparison of outcomes based on the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg*. 2013 Feb;216(2):229-38. Epub 2012 Dec 2. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.11.003, PMID: 23211118.
26. Siotos C, Naska A, Bello RJ, Uzosike A, Orfanos P, Euhus DM, Manahan MA, Cooney CM, Lagiou P, Rosson GD. Survival and Disease Recurrence Rates among Breast Cancer Patients following Mastectomy with or without Breast Reconstruction. *Plast Recons Surg*. 144(2), 169-177, 2019. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005798, PMID: 31348330.
27. Gahm J, Edsander-Nord A, Jurell G, Wickman M. No differences in aesthetic outcome or patient satisfaction between anatomically shaped and round expandable implants in bilateral breast reconstructions: a randomized study. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(5):1419-27. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318ef8b01, PMID: 20639801.
28. Damstra RJ, Voesten HG, Klinkert P, Brorson H. Circumferential suction-assisted lipectomy for lymphoedema after surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2009; 96:859. DOI: 10.1002/bjs.6658, PMID: 19591161.
29. Qi F, Gu J, Shi Y, Yang Y. Treatment of upper limb lymphedema with combination of liposuction, myocutaneous flap transfer, and lymph-fascia grafting: a preliminary study. *Microsurgery* 2009; 29:29. DOI: 10.1002/micr.20567, PMID: 18942656.
30. Campisi C, Davini D, Bellini C, Taddei G, Villa G, Fulcheri E, Zilli A, Da Rin E, Eretta C, Boccardo F. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. *Microsurgery* 2006; 26:65. PMID: 16444710.



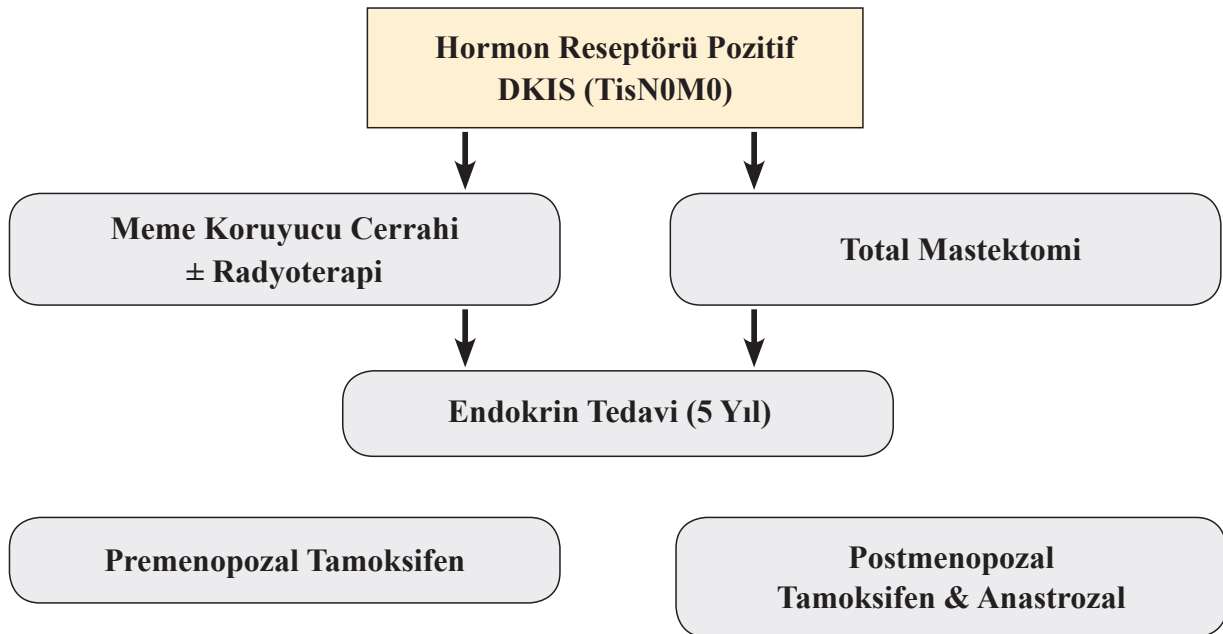
4. BÖLÜM MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Doç. Dr. Mutlu DOĞAN, Doç. Dr. Öznur BAL

Meme kanserinde sistemik tedavi olarak kemoterapi, endokrin tedavi ve biyolojik tedaviler uygulanmaktadır. Sistemik tedavide amaç, tümörün lokal, bölgesel ve sistemik nüksünü önlemektir. Sistemik tedavi planlanırken hastaya ve tümöre ait özellikler göz önüne alınarak kişiye özel tedavinin uygulanması amaçlanır.

4.1. Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS -TisN0M0)

Memenin duktuslarından kaynaklanan ve bazal membranı aşmayan invazyon yapmamış bir tümördür. DKİS'in sistemik tedavisinde kemoterapinin yeri yoktur, amaç endokrin tedavi ile her iki memede invaziv meme kanseri riskini azaltmaktır. Cerrahi tedaviyi takiben östrojen reseptörü (ER) pozitif hastalarda 5 yıl süre ile endokrin tedavi standarttır. Bu amaçla pre-menopozal hastalarda tamoksifen, post-menopozal hastalarda tamoksifen ya da aromataz inhibitörleri (anastrozol) önerilir (1-3). Aromataz inhibitörleri özellikle 60 yaş altındaki post-menopozal veya anamnezinde tromboembolizm gibi tamoksifenin verilmesinin uygun olmadığı hastalarda tercih edilir (3). Endokrin tedavinin ER negatif hastalarda koruyucu etkisi gösterilememiştir (4). DKİS'de HER-2 pozitifliği invaziv meme kanserine göre daha yüksek oranda görülmekle birlikte anti-HER-2 kullanımını destekleyen veri yoktur (5).



Şekil 4.1. Duktal Karsinoma İn Situ'da tedavi



4. MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

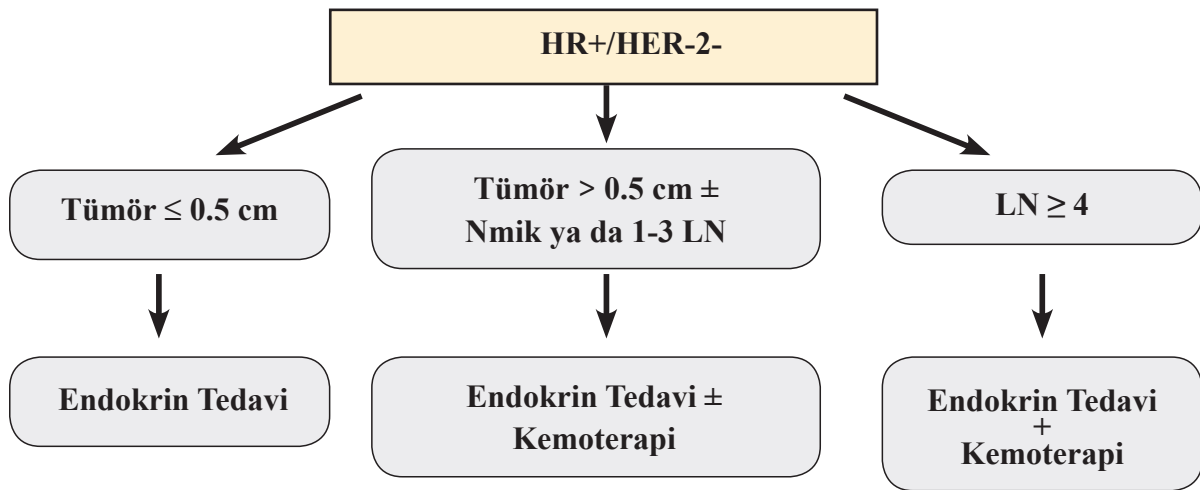
4.2. Operabl Nonmetastatik Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Sistemik tedavi, erken evre meme kanseri tanısı konulan hastalarda lokal tedavi sonrası lokal-bölgesel ve uzak metastaz riskini azaltmak için uygulanır. Tümöre ait patolojik (histopatoloji, tümör çapı, lenf nodülü tutulumu, grad, proliferatif indeks, lenfovasküler invazyon vb.), genetik ve moleküler özelliklere ve hastaya ait faktörlere (yaş, menopozal durum, komorbidit hastalıklar vb.) göre sistemik tedavi planlanır.

4.2.1. Hormon Reseptörü (ER, PR) Pozitif, HER-2 Negatif Meme Kanseri

Çapı 5 milimetrenin üzerinde olan invaziv meme kanserinin sistemik yayılım riski taşıdığı kabul edilir. Daha küçük tümörlerde (T1a, < 5mm) endokrin tedavi yeterlidir. Lenf nodu tutulumu olmayan ve tümör boyutu > 5 mm olan hastalarda ise genomik testlerle (Oncotype-Dx gibi) rekürrens skoruna bakılması önerilir (6). Rekürrens skorunun bakılamadığı durumlarda hasta ve tümör özellikleri (yaş, tümör çapı, lenf nodülü tutulumu, reseptör durumu, grad, lenfovasküler invazyon vs.) göz önünde bulundurularak adjuvan kemoterapi eklenmesi konusunda tümör konseyinde değerlendirilir, konsey kararı doğrultusunda hasta ile görüşülerek karar verilir.

Patolojik lenf nodülü tutulumu olan hastalarda tümör boyutuna bakılmaksızın adjuvan endokrin tedaviye adjuvan kemoterapi eklenmesi önerilir. Yine, tümör boyutu >2 cm olup patolojik lenf nodülü tutulumu olmayan hastalarda da adjuvan kemoterapi eklenmesi önerilir. Fertilite korunması amaçlanan genç hastalarda adjuvan kemoterapi öncesinde GnRH analogu başlanıp kemoterapi ile eşzamanlı devam edilmesi fertilitenin korunmasına katkıda bulunabilir. Bu durum dışında kemoterapi ile eşzamanlı endokrin tedavi uygulanması önerilmez. Adjuvan kemoterapi ve endokrin tedavi planlanan hastalarda adjuvan endokrin tedavi adjuvan kemoterapi bittikten sonra eklenmelidir.



Şekil 4.2. Hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif meme kanserinde tedavi



4. MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

4.2.1.1. Endokrin tedavi

Hormon reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda endokrin tedavi; yaş, tümör boyutu, lenf nodülü tutulumu, menopoz durumu ya da HER-2 durumundan bağımsız olarak lokal-bölgesel ve sistemik nüksü azaltır (7). Bu nedenle HR pozitif tüm hastalarda endokrin tedavi önerilir. Kemoterapi planlanan hastalarda endokrin tedaviye kemoterapi bittikten sonra başlanır. Radyoterapi planlanan hastalarda eş zamanlı endokrin tedavi uygulanabilir.

Tamoksifen, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, hem pre-menopozal hem de post-menopozal hastalarda kullanılmaktadır. Hormon reseptörü pozitif hastalarda en az 5 yıl kullanılır. Premenopozal olup rekürrens riski yüksek olan hastalarda ise ovaryan fonksiyon supresyonu ile birlikte 5 yıl ya da tek başına 10 yıl kullanılması önerilir (8-10). Tamoksifen kullanımı süresince sıcak basması, vajinal akıntı, seksüel disfonksiyon, menstrüel düzensizlik gibi yan etkiler görülebilir. Bu tür yan etkilerin hastanın yaşam kalitesini çok bozması durumunda tamoksifenin aktif metaboliti olan endoksifene dönüşümünü sağlayan CYP2D6 enzimini inhibe etmeyen uygun selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI; örneğin venlafaksin) açısından psikiyatri konsültasyonu önerilir. Tamoksifen kullanımının derin ven trombozu, pulmoner emboli ve endometrial kanser riskini arttırabileceği akılda tutulmalıdır (11,12).

Aromataz inhibitörleri (AI) (anastrozol, letrozol, exemestan) post-menopozal hastalarda kullanılan endokrin tedavi ajanlarıdır. Pre-menopozal hastalarda over fonksiyonları baskılanmadan kullanılmamaları gerekir. Post-menopozal hastalarda en az 5 yıl süre ile kullanılır. Bu ilaçlara bağlı olarak artralji, miyalji, osteopeni/osteoporoz, hiperkolesterolemi görülebilir.

4.2.1.2. Kemoterapi

Genel olarak antrasiklin ve/veya taksan içeren çoklu ilaç rejimleri tercih edilmektedir (13). Kardiyak komorbiditesi olan hastalar ekokardiyografi ile antrasiklin kullanımı açısından değerlendirilmelidirler (14). Adjuvan kemoterapiye ameliyattan 4-8 hafta içinde başlanması önerilir. Tedaviye daha geç başlanması sağkalım oranını azaltmaktadır (15). Adjuvan kemoterapinin uygulanma süresi verilen rejime göre farklılık göstermekle birlikte 6 ayı bulmaktadır.

Tablo 4.1. HER-2 negatif meme kanserinde uygulanan kemoterapi şemaları

Doksorubisin / Siklofosfamid (AC)
Dosetaksel / Siklofosfamid (TC)
Doksorubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel (AC→T)
Siklofosfamid / Metotreksat/5 – Florourasil (CMF)

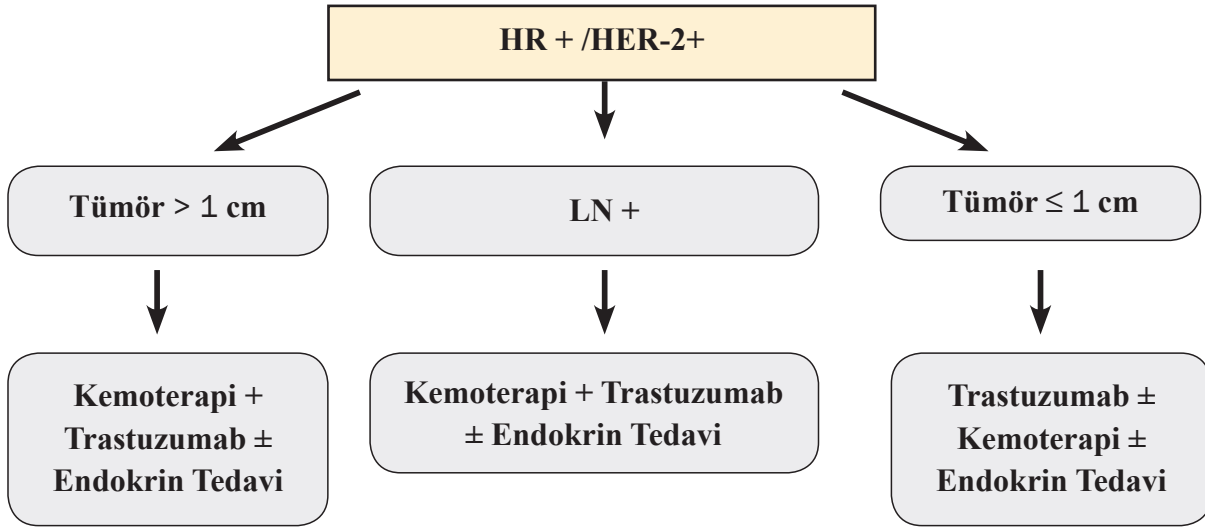
4.2.2. HER-2 Pozitif Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Hastaların %15-20'sinde HER-2 ekspresyonunda artış görülmektedir (16). Trastuzumab, HER-2 reseptörünün ekstraselüller komponentine bağlanarak etki gösteren monoklonal antikor olup, en önemli yan etkisi kardiyotoksisitedir. Bu toksik etki, kalp yetmezliği olmayan hastalarda asemptomatik ejeksiyon fraksiyonunda düşme şeklinde kendini gösterir. Bu nedenle tedavi öncesinde bazal ekokardiyografinin yapılması ve tedavi süresince üç ayda bir tekrarlanması önerilir.



4. MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

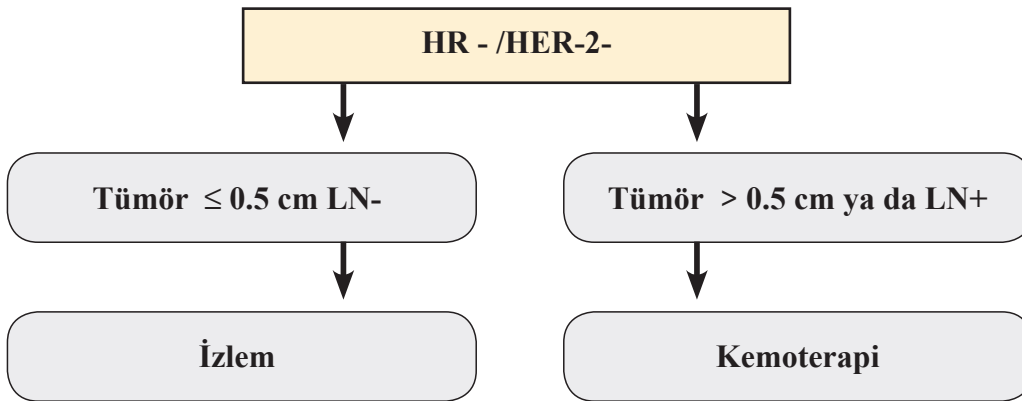
HER-2 pozitif meme kanserinde lenf nodülü pozitif veya tümör boyutu >1 cm olan tüm hastalarda trastuzumab ve kemoterapi önerilir. Lenf nodülü negatif ve tümör boyutu ≤ 1 cm tümörlerde tedavi kararı diğer yüksek risk faktörleri birlikte değerlendirilerek verilir. Lenfnodülü pozitif olan hastalarda trastuzumaba pertuzumab eklenebilir (17). Trastuzumab, taksanla, endokrin tedavi ve radyoterapi ile eşzamanlı olarak kullanılabilir, ancak antrasiklin ile birlikte verilmemelidir. Adjuvan anti – HER-2 tedavinin optimal süresi 1 yıldır.



Şekil 4.3. HER-2 pozitif meme kanserinde tedavi

4.2.3. Hormon Reseptörü (HR) Negatif, HER-2 Negatif Meme Kanseri (*triple veya üçlü negatif meme kanseri*)

Bu moleküler alttıpe sahip hastalarda adjuvan kemoterapi standart bir tedavi olup, adjuvan endokrin ve anti – HER-2 tedavinin yeri yoktur. Lokal-bölgesel ve sistemik nüks riski yüksek olduğundan tümör çapının >0.5 cm veya lenf nodülü tutulumunun olması halinde adjuvan kemoterapi önerilir (18).



Şekil 4.4. Üçlü negatif (triple negatif) meme kanserinde tedavi



4. MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

4.3. Preoperatif Sistemik (Neo-adjuvan) Tedavi

Lokal ileri meme kanserinde (LİMK; Evre 2B ve 3) pre-operatif sistemik (neo-adjuvan) tedavi önerilmektedir. Lenf nodülü negatif erken evre üçlü negatif moleküler yapıya ait olgular neoadjuvan KT için tümör konseyinde değerlendirilmelidir.

Neoadjuvan tedavinin amaçları (19);

1. Olası sistemik hastalığı tedavi etmek,
2. Tümörün in-vivo olarak kemoterapiye duyarlılığını ölçmek,
3. Hastalığın evresini küçültmek (down staging),
4. Inoperabl kanseri operabl hale getirmek,
5. Meme koruyucu cerrahiye olanak sağlamak ve kozmetik sonu iyileştirmek,
6. Tanı sırasında pozitif olan aksillayı negatif duruma getirerek hastaları aksiller disseksiyon ve komplikasyonlarından korumak.

HR pozitif (Luminal alt tip) meme kanserinde neo-adjuvan tedaviye kemoterapi veya endokrin tedavi ile başlanabilir. HER-2 pozitif hastalıkta neoadjuvan kemoterapi ile birlikte anti-HER-2 tedavi verilir. Özellikle ileri yaşta ve komorbid hastalığı olanlarda HR güçlü pozitif, Ki67 düşük, HER-2 negatif ise neo-adjuvan tedavi olarak en az 4 ay, tercihen 6 ay süre ile endokrin tedavi düşünülebilir. Diğer hastalarda, antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonlara ek olarak HER-2 pozitifliğinde anti-HER-2 tedavi eklenmelidir.

4.4. Evre 4 (Metastatik) Meme Kanserinde Sistemik Tedavi

Meme kanserinde uzak metastazlar sıklık sırasına göre kemik, akciğer, karaciğer ve beyinde görülebilir. Özellikle solid organ metastazı olanlarda tedavi şansı düşük olup, bu hastalarda öncelikle yaşam kalitesinin artırılması ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması önemlidir. Son yıllarda tedavi seçeneklerinin artması, konvansiyonel kemoterapiye ek olarak hedefe yönelik tedaviler ve immüno terapinin eklenmesi daha uzun sağkalım sağlamaktadır. Tedavi kararı, metastazın yerine, tümörün yükü ve biyolojik özelliklerine, hastanın performansına, daha önce aldığı tedavilere ve yanıtlarına ve komorbid hastalıkların varlığına göre verilir.

Metastazdan yapılan biyopsilerde yaklaşık %20 oranında primer tümörden farklı HR ve/veya HER-2 durumu ile karşılaşılabılır. Bu nedenle tedavi kararı verilirken metastazın biyopsi sonucu da göz önünde bulundurulmalıdır (20-21).

HR pozitif /HER-2 negatif hastalıkta hızlı progresyon, semptomatik hastalık ya da metastaza bağlı visseral kriz yokluğunda endokrin tedavi tercih edilmelidir. Endokrin tedavi seçiminde hastanın menopoz durumu, adjuvan olara kullandığı endokrin tedavi ve metastaza kadar geçen süre belirleyicidir. HR pozitif hastalarda tamoksifen ve aromataz inhibitörlerinin yanısıra hücre siklusu üzerinde etkin olan siklin bağımlı kinaz 4/6 inhibitörleri (CDK 4/6 inhibitörleri) de kullanılmaktadır. Palbociclib, ribociclib, abemaciclib CDK 4/6 inhibitörleri olup, standart endokrin tedaviyle birlikte kullanımlarının etkili olduğu gösterilmiştir (22-27). Bu hasta grubunda ilerleyen tedavi basamaklarında endokrin tedavi seçeneklerinin tükenmesi, hızlı progresyon ya da visseral kriz gibi nedenlerle bir şekilde kemoterapi tedavisine geçilmesi olasıdır.



4. MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Tablo 4.2. HR pozitif metastatik hastalıkta endokrin tedavi seçenekleri

Letrozol	Letrozol + palbosiklib/ribosiklib (CDK4/6inhibitörü)
Anastrozol	Fulvestrant + palbosiklib/ribosiklib
Tamoksifen	Fulvestrant + anastrozol
Fulvestrant	

HER-2 pozitif hastalıkta; anti HER-2 ajanlar tedavinin temelini oluşturur. Anti-HER-2 tedaviye ek olarak kemoterapi ya da HR pozitif hastalarda endokrin tedavi eklenir. Anti-HER-2 ajanlar; trastuzumab, pertuzumab, lapatinib ve bir sitotoksik ajanla monoklonal antikor konjugatı olan TDM1'dir.

Tablo 4.3. HER-2 pozitif hastalıkta anti-HER-2 tedavi seçenekleri

Trastuzumab
Pertuzumab
TDM-1
Lapatinib

Üçlü negatif (HR ve HER-2 negatif) hastalıkta kemoterapi en önemli tedavi seçeneğidir. Seçilmiş hastalarda kemoterapiye immünoterapi eklenmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. BRCA mutasyonu olan hastalar genellikle üçlü negatif bir moleküler yapıya sahip olup, bunlarda PARP inhibitörlerinin etkili olabileceği gösterilmiştir (28-29).

Tablo 4.4. Metastatik meme kanserinde kullanılan kemoterapi ajanları

Doksorubisin	Paklitaksel
Siklofosfamid	Dosetaksel
Karboplatin	Sisplatin
Kapesitabin	Gemsitabin
Vinorelbin	Eribulin
Nab-paklitaksel	Metotreksat



4.4.1. Kemik Metastazı Olan Hastalarda Osteoklast İnhibitörleri

Metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %70'inde metastaz kemiklerde görülmektedir. Klinik olarak şiddetli ağrı, patolojik kırık, spinal kord basısı, kemik iliği yetmezliği ya da ciddi hiperkalsemi ile ortaya çıkar. Bu nedenle sistemik tedaviye ek olarak destekleyici tedavileri içeren multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Osteoklast inhibitörleri meme kanserinde kemik metastazı geliştiğinde, iskelet sistemi ile ilişkili olayları engeller ya da geciktirir (30-31). Bu amaçla kemik metastazı ortaya çıkan hastalarda sistemik tedaviye denosumab (RANKL inhibitörü) ya da bisfosfonatlar (zoledronik asit, ibandronik asit, klodronik asit) eklenir. Ciddi toksisite gelişmediği sürece tedaviye devam edilir. Tedavi süresince çene osteonekrozu gelişimi ve renal yetmezlik açısından takip gerekir. Bisfosfonatların kullanımı sırasında invaziv diş tedavisinden (implant vb.) kaçınılması önerilir. Dişlerine invaziv girişim gereken olgular hasta bazında değerlendirilmelidir.

Kaynakça

1. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, Land SR, Margolese RG, Swain SM, Costantino JP, Wolmark N.(2011). 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 Mar 16;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027. PMID: 21398619.
2. Forbes JF, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, Levy C, von Minckwitz G, Eiermann W, Neven P, Stierer M, Holcombe C, Coleman RE, Jones L, Ellis I, Cuzick J; IBIS-II investigators.(2016). Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):866-73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0.PMID: 26686313; PMCID.
3. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, Albain KS, Whitworth PW, Cianfrocca ME, Brufsky AM, Gross HM, Soori GS, Hopkins JO, Fehrenbacher L, Sturtz K, Wozniak TF, Seay TE, Mamounas EP, Wolmark N.(2016). Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):849-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X.PMID: 26686957.
4. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM, Mamounas EP, Julian TB, Geyer CE Jr, Costantino JP, Land SR, Wolmark N.(2012) Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol.* 2012 Apr 20;30(12):1268-73. doi: 10.1200/JCO.2010.34.0141. Epub 2012 Mar 5. PMID: 22393101.
5. Kuerer HM, Buzdar AU, Mittendorf EA, Esteva FJ, Lucci A, Vence LM, Radvanyi L, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Symmans WF.(2011) Biologic and immunologic effects of preoperative trastuzumab for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 2011 Jan 1;117(1):39-47. doi: 10.1002/cncr.25399.PMID: 20740500.
6. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, Hurria A, Openshaw TH, Krop IE. (2016). Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 1;34(19):2303-11. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8609. PMID: 27001586.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2005) Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):27-39. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5. PMID: 29242041.



4. MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

8. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Ciruelos E, Burstein HJ, Bonnefoi HR, Bellet M, Martino S, Geyer CE Jr, Goetz MP, Stearns V, Pinotti G, Puglisi F, Spazzapan S, Climent MA, Pavesi L, Ruhstaller T, Davidson NE, Coleman R, Debled M, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Maibach R, Rabaglio-Poretti M, Ruepp B, Di Leo A, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. (2018). Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):122-137. doi: 10.1056/NEJMoa1803164. PMID: 29863451.
9. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1. PMID: 23219286;
10. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein HJ, Martino S, Davidson NE, Geyer CE Jr, Walley BA, Coleman R, Kerbrat P, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Colleoni M, Viale G, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. (2014). Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379. PMID: 25495490.
11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. (2005). Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov 16;97(22):1652-62. doi: 10.1093/jnci/dji372. PMID: 16288118.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. (2018). *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27-39. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5. PMID: 29242041.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2018) Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27-39. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5. PMID: 29242041.
14. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L. (2006). Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5381-7. doi: 10.1200/JCO.2006.06.5391. PMID: 17135639.
15. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. (2019). Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3240-3249. doi: 10.1245/s10434-019-07566-7. PMID: 31332635.
16. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. (2017). Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Apr;26(4):632-641. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520. PMID: 27956436.
17. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. (2017). Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N*



4. MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. PMID: 28581356.

18. Park YH, Kim ST, Cho EY, Choi YL, Ok ON, Baek HJ, Lee JE, Nam SJ, Yang JH, Park W, Choi DH, Huh SJ, Ahn JS, Im YH.(2010). A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (< or = 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Feb;119(3):653-61. doi: 10.1007/s10549-009-0665-x. PMID: 19957028.
19. Haddad TC, Goetz MP. (2015).Landscape of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 May;22(5):1408-15. doi: 10.1245/s10434-015-4405-7.PMID: 25727557.
20. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA.(2010). Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist.* 2010;15(11):1164-8. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0059.PMID:21041379.
21. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, Curigliano G, Diéras V, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Johnston SRD, Kaufman B, Koppikar S, Krop IE, Mayer M, Nakigudde G, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Paluch-Shimon S, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Spence D, Thomssen C, Vorobiof DA, Xu B, Norton L, Winer EP. (2018).4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1634-1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192. PMID: 30032243..
22. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ.(2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
23. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliég M, Germa C, O'Shaughnessy J.(2018). Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155. PMID: 29718092.
24. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A.(2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.PMID: 28968163.
25. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Bartlett CH, Koehler M, Slamon D.(2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):425-439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.PMID: 26947331.
26. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A.(2017). MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. PMID: 28580882.
27. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. PMID: 29860922.



4. MEME KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

28. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. (2019). OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012. PMID: 30689707.
29. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Markova D, Bhattacharyya H, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL, Litton JK. (2018). Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol.* 2018 Sep 1;29(9):1939-1947. doi: 10.1093/annonc/mdy257. PMID: 30124753.
30. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. (2012). Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD003474. doi: 10.1002/14651858.CD003474.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 30;10:CD003474. PMID: 22336790.
31. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman JJ. (2000). Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000 Mar 1;88(5):1082-90. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1082::aid-cncr20>3.0.co;2-z. PMID: 10699899.



5. BÖLÜM

MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Prof. Dr. Ferah YILDIZ, Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN

Meme kanseri, multidisipliner tedavi gerektiren çok önemli bir sağlık sorunudur. Tanı konulan hastaların tedavi öncesi radyasyon onkolojisi uzmanının da bulunduğu konseyde değerlendirilmesi gerekmektedir. Radyoterapi (RT) hastalığın evresine göre eksternal (vücut dışından) veya brakiterapi (radyoaktif kaynakların vücut içerisine veya boşluklara uygulanması) şeklinde uygulanabilir. Ayrıca amaca göre küratif veya palyatif RT olarak sınıflandırılabilir.

Küratif RT'nin pre-operatif (neo-adjuvant), intra-operatif (operasyon sırasında), post-operatif (adjuvant), kemoterapi, immünoterapi ve hormonoterapilerle eşzamanlı olarak farklı uygulama seçenekleri vardır. Medikal teknolojilerdeki gelişmelerle birlikte, son yıllarda 3D-CRT (üç boyutlu konformal radyoterapi), IMRT (yoğunluk ayarlı radyoterapi) ve IGRT (görüntüleme eşliğinde radyoterapi) gibi modern teknikler ile tümör-lü dokulara yüksek doz radyasyon verilirken, normal çevre dokular daha iyi bir şekilde korunabilmektedir. Günümüzde modern RT cihazlarına monte edilen tomografi (BT) aksamaları (KVCT, CBCT ve MVCT) her radyoterapi fraksiyonu öncesi tedavi pozisyonunda BT görüntülemeyi mümkün kılmakta, bu da tümörün küçülmesi, hastanın zayıflaması, organ hareketleri gibi hedef hacimlerde oluşabilecek değişiklikleri erken den fark etmeyi ve tedavi planında değişiklik yapabilmeyi mümkün kılmaktadır. Radyoterapi cihazlarında ayrıca SRS (stereotaktik radyocerrahi) ve SBRT (stereotaktik vücut radyoterapisi) olarak adlandırılan odak-sal tedaviler yapılabilmektedir. SRS/SBRT teknolojisinde tümör bölgesine çok yüksek doz verilirken hemen çevresindeki normal dokuların dozu minimal olacak şekilde ayarlanmaktadır. Bu tedavi tekniği daha çok metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılmakta, özellikle beyin ve vertebra metastazlarında yüksek lokal kontrol sağlamaktadır.

5.1. Non-invaziv Meme Kanserlerinde Radyoterapi

Meme başının Paget hastalığı meme başı ve areoladaki duktuslardan kaynaklanan DKİS veya invaziv meme kanseri olup, tanı konulan tümör tipine göre tedavi olmaktadır.

Sadece biyopsi ile yetinilen DKİS'de invaziv meme kanseri görülme riski %14-53 kadar olup, tedavide amaç invaziv rekürrens riskini ortadan kaldırmaktır. Günümüzde DKİS'in standart tedavisi uygun hastalarda meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi olup, HR pozitif hastalarda tedaviye tamoksifen eklenmektedir. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) meta-analizinde MKC sonrası RT uygulanmayan hastalarda rekürrens riski %28 iken, bu oran RT uygulananlarda %13 olarak bulunmuştur (1). Benzer bir meta-analizde on yıllık lokal nüks oranları sadece MKC yapılanlarda %25, MKC + tamoksifen verilenlerde %24, MKC + RT yapılanlarda %14.3, her üç tedavinin birlikte uygulanması ile % 9.7 olarak bildirilmiştir (2).

DKİS'de multisentrik hastalık, büyük tümör-küçük meme, yaygın mikrokalsifikasyon, radyoterapi kontrendikasyonu veya MKC ve RT sonrası lokal nüks varlığında mastektomi önerilmektedir. Mastektomi sonrası cerrahi sınırlar negatif ise adjuvan RT endikasyonu bulunmamaktadır.



5. MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

ECOG-ACRIN E 5194 çalışmasında sadece MKC yapılan, cerrahi sınırı negatif ve düşük gradlı hastaların 12 yıllık izleminde lokal nüks oranları; düşük-orta grad varlığında %14.4 yüksek grad varlığında %24.6 olarak bildirilmiştir (3). Son yıllarda tedavinin klinik prognostik faktörlere ek olarak moleküler ve genetik faktörlere bakılarak ta planlanması düşünülmektedir. Ancak günümüzde MKC yapılan tüm olgularda radyoterapi standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda tüm memeye konvansiyonel fraksiyonlarda 45-50 Gy RT uygulanmaktadır. Tümör yatağına ek doz uygulanması tartışmalıdır.

5.2. İnvaziv Meme Kanseri Radyoterapi

5.2.1. Erken Evre Meme Kanseri Radyoterapi

5.2.1.1. Erken evre invaziv kanserde MKC sonrası radyoterapi

Erken evre meme kanserinde cerrahi girişim sonrası adjuvan sistemik tedavi (kemoterapi (KT), hormonal tedavi (HT), hedefe yönelik tedavi vb.) ve radyoterapiyi içerir. RT endikasyonları uygulanan cerrahi tedaviye, hastanın ve tümörün özelliklerine göre farklılık göstermektedir.

MKC sonrası invaziv meme kanseri saptanan tüm olgulara standart olarak TMRT (Tüm meme radyoterapisi) yapılması önerilir. Amaç, cerrahi sonrası geride kalan rezidüel tümör hücrelerini yok ederek hastalığın yinleme riskini azaltmak ve sağkalım oranını artırmaktır. MKC ile MKC+TMRT'yi karşılaştıran randomize çalışmalarda lokal-bölgesel nüks ve meme kanserine bağlı mortalitenin radyoterapi ile azaldığı gösterilmiştir (4). EBCTCG tarafından yapılan meta-analizde MKC sonrası radyoterapinin 10 yıllık lokal nüksü %50, 15 yıllık meme kanserine bağlı mortaliteyi %4 azalttığını göstermiştir (5).

TMRT'da günlük 1.8-2 Gy fraksiyon dozunda, haftada 5 gün olmak üzere 5 haftada 45-50 Gy RT uygulanır. Buna konvansiyonel fraksiyonizasyon adı verilir. Diğer tedavi şeması ise günlük fraksiyon dozu daha yüksek olan ve daha kısa süren "hipofraksiyone" RT (HFRT) tedavi şemasıdır. Günümüzde HFRT'de kullanılan şema genelde 3 haftada tamamlanan 40-42.5 Gy toplam dozdur. Bu şemada günlük fraksiyone doz 2.66-2.67 Gy'dir (6). HFRT ile konvansiyonel RT'nin karşılaştırıldığı Faz III randomize çalışmaları içeren meta-analizde HFRT güvenli bulunmuştur. Ancak, genç yaş (<40 yaş), neoadjuvan tedavi uygulanması ve lenfatik ışınlama gereksinimi durumlarında yeterli veri yoktur. Lenfatik radyoterapi uygulamalarında HFRT'inin etkinliği ve toksisitesinin araştırıldığı bir prospektif çalışmada HFRT ile konvansiyonel fraksiyonizasyon arasında onkolojik etkinlik açısından fark saptanmamıştır (7).

5.2.1.2. Tümör yatağı ek doz uygulaması

TMRT'ı sonrası tümör yatağına uygulanan ek doz RT ile nüks ve mastektomi oranları azalır, ancak bunun genel sağkalıma (GS) katkısı yoktur. En belirgin katkı MKC sonrası yeterli cerrahi sınırı olan, yüksek gradlı ve ≤ 50 yaş olgularda gösterilmiştir (8). Cerrahi sınır pozitifliği tümör yatağına ek doz uygulansa da yüksek lokal nüks ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MKC de cerrahi sınır negatifliği sağlanamıyorsa mastektomi yapılması gerekir. Özellikle genç olgulara TMRT'ı sonrası standart olarak ek doz uygulanması önerilir. Küçük tümörlü, düşük gradlı, östrojen reseptörü (ER) pozitif ve cerrahi sınırı negatif ≥ 60 yaş olgularda TMRT'nin rolü tartışmalıdır.



5. MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

TMRT sonrası tümör yatağına 1-2 cm emniyet sınırı verilerek 10-16 Gy ek doz (boost) uygulanır. Cerrahi sınır pozitifliğinde re-eksizyon yapılmalıdır.

5.2.1.3. Parsiyel meme radyoterapisi (PMRT)

MKC sonrası TMRT'nın rolünü araştıran prospektif çalışmalarda sadece MKC ile yetinilmesi durumunda lokal nükslerin 2/3'ünün primer tümör yatağı çevresinde olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem TMRT'a göre daha sınırlı alanlara RT uygulanmasını gündeme getirmiştir (9). PMRT'de yalnızca tümör yatağına belirli bir emniyet sınırı verilir ve TMRT'a göre daha küçük alanlardan ve daha yüksek fraksiyonda RT uygulanır. Akselere PMRT (APMRT) uygulanmasında kozmetik sonuçlar daha iyi, akut ve geç yan etkiler daha azdır (10).

APMRT için hasta seçim kriterleri çok önemlidir. ASTRO önerilerine göre APMRT yalnızca aşağıda verilen tüm özellikleri birlikte taşıyan olgulara önerilmektedir (11):

1. ≥ 50 yaş,
2. ≤ 2 cm tümör,
3. ER pozitif,
4. Lenf nodu (LN) metastazı olmayan,
5. Lenfovasküler damar invazyonu (LVİ) olmayan,
6. Cerrahi sınırları ≥ 2 mm,
7. Unisentrik ve unifokal tümörlü,
8. Neoadjuvan KT (NAKT) almayan olgular.

APMRT, interstisyel brakiterapi (BRT), intrakaviter BRT, intraoperatif RT (IORT), 3-boyutlu konformal RT (3BKRT) ve yoğunluk ayarlı RT (YART) gibi farklı tekniklerle uygulanabilir. ASTRO, lokal nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle IORT'nin yalnızca klinik çalışma kapsamında yapılmasını önermektedir (11).

5.2.1.4. Erken evre invaziv kanserde bölgesel nodal ışınlama (BNI)

Günümüzde MKC planlanan ve klinik olarak aksillası negatif tüm olgulara sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB) önerilmektedir. SLNB negatif ise standart tedavi MKC sonrası TMRT'dır. Tartışmalı olan konu ise SLN negatif olgularda tamamlayıcı aksiller disseksiyon (ALND) ve/veya bölgesel nodal ışınlamanın (BNI) rolüdür.

Çok merkezli AMAROS çalışmasında MKC yapılan ve SLN pozitif olgular ALND ya da aksiller RT kollarına randomize edilmiştir. On yıllık izlem sonucunda onkolojik etkinlik açısından her iki tedavi kolu arasında fark saptanmamıştır. Ancak lenfödem ALND kolunda daha yüksek oranda bulunmuştur (12). Günümüzde SLN negatif olup ALND yapılmayan tüm olgularda lenfatik ışınlama önerilmektedir. ALND yapılan olgularda BNI konusunda görüş birliği yoktur. ALND sonrası ek nodül metastazı, tümör çapı, lenfatik vasküler invazyon, lenf nodülünde ekstrakapsüler invazyon, kötü moleküler alt-tip ve yaş gibi faktörlere bakılarak verilmektedir.



5. MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

MKC yapılan olgularda; ≥ 4 LN metastazı varlığında TMRT'ye ek olarak infraklaviküler, supraklaviküler ve mamma interna (MI) lenf nodüllerine BNI yapılır. ALND yapılmayan, yetersiz ALND yapılan veya yaygın lenf nodülü tutulumu olan hastalarda aksillanın ışınlanması önerilir.

BNI ile lokal-bölgesel nüks riski azalmasına rağmen, toksisitesi nedeniyle ALND sonrası pN1 hastalarda radyoterapinin rolü tartışmalıdır. Faz III randomize çalışma sonuçlarına göre, BNI sonrası LBN ve uzak metastaz azalmakta, hastalıksız sağkalım artmaktadır (13-14). Yüksek risk faktörleri (yüksek grad, T3-T4 tümör, HR negatifliği veya üçlü negatif tümör) varlığında, pN1 hastalara BNI yapılması önerilmektedir.

Günümüzde gelişmiş bilgisayar teknolojileri sayesinde BNI'da homojen ve yüksek dozlara ulaşılırken, çevre dokular azami olarak korunmaktadır. EBCTCG meta-analizinde BNI ile nüks oranlarında %19, mortalitede %14 azalma saptanmıştır (15).

5.2.2. Lokal İleri Evre Meme Kanserlerinde Radyoterapi

5.2.2.1. Neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası TMRT

Neoadjuvan kemoterapi (NAK) sonrası MKC yapılan olgularda patolojik yanıtta bağımsız olarak TMRT yapılması önerilmektedir. Rezidüel nodal hastalık varlığı ya da tanıda Evre 3 hastalık olması NAK yanıtından bağımsız olarak BNI endikasyonu oluşturmaktadır. Evre 2 hastalık ile başvuran ve NAK ile tam yanıt alınan olgularda ise yüksek risk faktörlerinin (<40 yaş, grad 3, üçlü negatif) varlığında BNI yapılması tavsiye edilmektedir (16).

5.2.2.2. MKC sonrası RT uygulanmayacak alt grup var mı?

Günümüzde MKC sonrası TMRT, genel durumu uygun tüm invaziv meme kanserli olgularda standart yaklaşımdır. Ancak, ≥ 65 yaş, LN metastazı olmayan, erken evre (tümör <3 cm), ER pozitif, HER-2 negatif ve endokrin tedavi planlanan olgularda lokal nüks oranı çok düşüktür. TMRT uygulanan olgular ile uygulanmayan olgular karşılaştırıldığında, TMRT ile daha az lokal nüks gözlenmesine karşın genel sağkalımda fark olmaması nedeniyle bu olgularda MKC sonrası TMRT'nin yararı tartışmalıdır. Toksisite riski nedeniyle MKC sonrası RT'siz izlem bir seçenek olabilir.

Devam eden çalışmalarda, genetik değerlendirme yöntemleri (Oncotype RS, PAM 50 vb.) ile nüks riski hesaplanarak, RT gerekmeyecek olguların belirlenmesine çalışılmaktadır.

5.2.2.3. Mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi RT (PMRT)

Mastektomi günümüzde daha çok lokal ileri evre ya da multisentrik hastalıkta, tümör/meme oranı büyük hastalarda veya hasta tercihiyle uygulanmaktadır.

Mastektomi sonrası T3-T4 tümör, >3 LN metastazı varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, deri-fasya tutulumu olması durumunda adjuvan RT'nin gerekliliği konusunda tartışma yoktur (16-17). Ancak T1-2 tümör olup 1-3 LN metastazı varlığında adjuvan RT tartışılmaktadır. Bu grup hastada sistemik tedavi varlığında PMRT'yi randomize eden üç çalışmada PMRT ile sadece lokal-bölgesel kontrol değil aynı zamanda genel



5. MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

sağkalımda da anlamlı artış gösterilmiştir (18-20). "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) rehber kılavuzunda 1-3 LN metastazı varlığında PMRT kanıt düzeyi yüksek olarak önerilmektedir (21). Saint Gallen konsensus kılavuzunda ise halen ≥ 4 LN metastazı varlığında PMRT rutin olarak önerilmekte, 1-3 LN metastazı varlığında ise, ek prognostik faktörlere bakılması benimsenmektedir (16). Bu konsensus kılavuzunda; 1-3 LN metastazı olan üçlü negatif moleküler alt tipe sahip olgularda, mastektomi yapılan ve SLN pozitif olanlarda ALND yapılmadığı zaman PMRT standart bir yaklaşım olarak önerilmektedir.

Günümüzde mastektomi yapılan olguların önemli bir kısmında meme rekonstrüksiyonu yapılmakta ve kas-deri flepleri veya implantlar kullanılmaktadır. Rekonstrüksiyon, mastektomi sırasında veya sonrasında olabilir. Rekonstrüksiyon yapılması radyoterapi endikasyonlarını ve seçilecek tedavi alanlarını değiştirmez.

PMRT’de standart yaklaşım göğüs duvarına yeterli ve homojen dozu verirken, başta kalp, akciğerler ve karşı meme olmak üzere çevre doku ve organlarda azami koruma sağlayabilmektir. RT’de meme rekonstrüksiyonu yapılsın veya yapılmaz cilt ve göğüs duvarı hedef hacim olarak tanımlanır ve konvansiyonel fraksiyonlarda 45-50 Gy uygulanır. Lenfatik RT endikasyonları MKC yapılan hastalarla aynıdır. Budach ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde (22), RT’nin pN+ veya yüksek riskli hastalarda genel ve hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.

Sistemik tedavi alan hastalarda aşağıdaki iki senaryo varlığında BNI önerilmiştir (22):

1. Patolojik lenf nodülü metastazı (pN1-2) olan hastalar,
2. Aksillada metastaz saptanmayan (pN0) ancak santral veya iç kadran yerleşimli tümörü olan hastalar.

Son St Gallen konsensus toplantısında pN1 olgularda lenfatik RT kararında moleküler alt tip önem kazanmaktadır: Lüminal A dışında moleküler alt tipe sahip olgularda BNI önerilmektedir (16).

5.2.2.4. Neoadjuvan kemoterapi ve mastektomi sonrası radyoterapi

NAKT lokal ileri evre, inflamatuvar veya üçlü negatif meme kanserinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Amaç, tümörü küçülterek MKC’ye uygun hale getirebilmek, inoperabl olgularda operabilite sağlamak ve KT’ye in vivo yanıtı değerlendirebilmektir. NAK sonrasında mastektomi yapılan olgularda rezidüel tümörün boyutu, aksillanın pozitifliği ve tanı sırasındaki klinik evreye göre radyoterapi kararı verilir (23). NAK öncesi LİMK varlığında adjuvan RT ile hastalıksız sağkalımda anlamlı artış gösterilmiştir (24).

Bugün NAK sonrası MKC yapılan tüm hastalarda adjuvan TMRT uygulanmaktadır. Mastektomi yapılan olgularda ise tanıdaki klinik evre ve cerrahi sonrası patolojik rezidüel hastalık tedavi kararında rol oynamaktadır. Tanı sırasında LİMK olan ve NAK alan hastalarda patolojik tam yanıt elde edilse dahi sadece cerrahi ile lokal nüksüz sağkalım oranı düşüktür. Amerikan Ulusal Kanser Veri Tabanı’nda (SEER Data) PMRT ile genel sağ kalımda anlamlı artış gösterilmiştir (25). Bu hastalarda standart yaklaşım; göğüs duvarı ve/veya rekonstrüksiyon yapılmış ise meme cildi ve lenfatik alanlara konvansiyonel fraksiyonlarda 45-50 Gy RT uygulanmasıdır. St Gallen konsensus kılavuzunda tanıda T3N0 ve üçlü negatif hastalık varlığında patolojik tam yanıt olsa dahi PMRT önerilmektedir. BNI ise üçlü negatif, luminal B, HER-2 pozitif ve NAK sonrası aksillada rezidüel hastalık olan tüm olgularda önerilmektedir.



5.3. Metastatik Meme Kanserlerinde Radyoterapi

Metastazın görüldüğü organa bağlı olarak, kemik ağrıları, patolojik kırıklar, nörolojik semptomlar, öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi gibi farklı semptomlar ortaya çıkabilir. Oligometastaz denilen az sayıda (genelde <5 metastaz) organ metastazlarında sistemik tedavilerdeki gelişmelerle uzun sağkalımın sağlanması bunlara yönelik ablatif tedavinin önemini ortaya koymuştur. Metastazların lokal tedavisinde RT çok önemli bir yere sahiptir. Bu hastalarda stereotaktik radyoterapi (SRT) veya stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) olarak adlandırılan RT teknolojisi ile çevre dokulara zarar vermeden yüksek dozlarla tedavi mümkündür.

Metastaz tedavisinde hastanın yaşam beklentisine bakılarak yüksek doz ablatif veya palyatif RT kararı verilmektedir. Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) tarafından yapılmış ve 10 yıllık sonuçları geçtiğimiz yıl açıklanan bir Faz III çalışmada metastatik meme kanserinde primer tümör bölgesine lokal-bölgesel tedavi ile meme kanserinden ölüm riskinde %34 azalma gösterilmiştir (26). Bu azalma özellikle hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif ve sadece soliter kemik metastazı olan 55 yaşından genç hastalarda belirgin olarak raporlanmıştır (26). Metastatik meme kanserli olguların da dahil edildiği bir başka prospektif randomize çalışmada primer tümörü kontrol altında olan oligometastatik hastalarda tüm metastaz bölgelerine lokal ablatif RT yaklaşımı ile genel sağkalımda anlamlı artış gösterilmiştir (27). Stereotaktik ablatif RT de genelde 3-8 fraksiyonda toplamda 30-60 Gy RT uygulanmaktadır.

Hasta yaşam beklentisinin az olduğu hastalarda palyatif yaklaşımla hastanın ağrısını dindirmek, semptomu ortadan kaldırmak veya semptom şiddetini azaltmak amaçlanır. Bu hastalarda palyatif radyoterapi önemli olup, 8 Gy/1 fraksiyon, 20 Gy/5 fraksiyon, 30 Gy/10 fraksiyon (28) gibi farklı RT şemaları kullanılabilir.

5.4. Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler

Radyoterapiye bağlı yan etkiler akut (erken) ve kronik (geç) olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut yan etkiler RT sırasında veya bitiminden sonraki ilk 3 ayda gelişen yan etkiler olup, dermatit ve özofajit olarak gözlenmektedir. Dermatit hem meme hem de göğüs duvarı RT'si sırasında görülmekte olup, günümüzdeki teknolojiler ve destekleyici tedaviler ile hafif düzeyde gelişmektedir. Özofajit ise lenfatik ışınlama yapılanlarda tedavinin 2.-3. haftasında başlayıp bitiminden sonraki 3-4 hafta içinde tamamen düzelmektedir.

Geç yan etkilerin en önemlileri; spinal kord, kalp ve akciğer toksisitesidir. Bu toksisiteler lenfatik ışınlama yapılan hastalarda daha sık gözlenmektedir. Radyoterapi planlamasında çevre dokuların aldığı doz önemli olup, yan etkiler açısından kritik dozların aşılması gerekir. Örneğin, lenfatik ışınlama eklense dahi aynı taraf akciğer ortalama dozunun ≤ 20 Gy olması, 20 Gy ve üzerinde doz alan hacmin (V20) ise %28-30'un altında tutulması, kalbin ortalama dozunun ≤ 5 Gy ve spinal kordun ≤ 45 Gy alması önerilmektedir. Benzer şekilde sekonder malignansi açısından karşı meme tedavi alanı dışında tutulmalıdır. Yapılan toplum tabanlı çalışmalarda 4 Gy ve üzerindeki dozlarda RT'ye bağlı sekonder malignite bildirilmiştir. Bu nedenle karşı meme dozunun mümkün olduğunca düşük tutulması önemlidir.

Modern teknolojiler ile spinal kordun maksimum dozu 45-50 Gy altında tutulabilmekte ve radyasyon miyelopatisi görülmemektedir. Tedavi planlamasında memeye yakın komşulukları nedeniyle kalp ve akciğer-



5. MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

rin tolerans dozlarını karşılamak zor olmaktadır. Sol meme kanserli hastalar, kardiyak toksisite açısından sağ meme kanserli hastalara göre daha büyük risk altındadır. Kardiyak toksisite olarak en sık perikardit gözlenmekte olup kardiyak doz sınırlamalarına dikkat edildiği takdirde bu risk belirgin olarak azalmaktadır. Meme kanseri hastalarında uzun sağkalım beklendiği için RT'ye sekonder koroner arter hastalığı (KAH) ve pulmoner toksisite riskini azaltmak da büyük önem taşımaktadır. KAH riskini azaltmak için sol asendan arter (LAD) ortalama dozu 20 Gy'in altında tutulmaya çalışılmalıdır. British Columbia Kanser Enstitüsü tarafından 5249 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama kalp dozunun 3.3 Gy ve LAD maksimum dozunun 45.4 Gy altında tutulması durumunda kardiyak komplikasyon riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (29). Radyasyon pnömonisi eşik dozların altında bile gelişebilmekte olup hastalar kuru öksürük ve nefes darlığı, hatta ateş ile başvurabilirler. Tedavide steroid ve antibiyotik kullanılmaktadır.

Radyoterapiye bağlı geç yan etkilerin ortaya çıkmasında RT tekniği, radyasyon dozu, eşlik eden hastalıklar, cerrahi girişimin büyüklüğü ve uygulanan kemoterapi önemlidir. Bu nedenle hastalar, komorbid hastalıklar, RT öncesi ve sırasında uygulanan tedaviler açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Özellikle kardiyak komorbid hastalığı veya KOAH tanısı olan hastalarda kalp ve akciğer dozlarına çok dikkat edilmelidir.

Kaynakça

1. Correa C, McGale P, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;(41):162-177.
2. Kirsty E. Stuart, Nehmat Houssami and John Boyages. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer.* 2015; 15: 890.
3. Solin LJ, Gray R, Hughes LL et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(33):3938-44.
4. 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):2087-2106.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, 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):1707-1716.
6. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2018; 8:145-152.
7. Shu-Lian Wang, Hui Fang, Yong-Wen Song, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 352-60.
8. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):47-56.
9. Mannino M, Yarnold J. Accelerated partial breast irradiation trials: diversity in rationale and design. *Radiother Oncol.* 2009;91(1):16-22.



5. MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

10. Polgar C, Van Limbergen E, Potter 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(3):264-273.
11. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-79.
12. EJ Rutgers, M Donker, C Poncet, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023): 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas, Abstract GS4-01: DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS4-01 Published February 2019.
13. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307-16.
14. Poortmans P, Collette S, Struikmans H et al. Fifteen-year results of the randomised EORTC trial 22922/10925 investigating internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node irradiation in stage I-III breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15 suppl (May 20, 2018) 504-504.
15. Dodwell D, Taylor C, McGale P, et al. Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials. Abstract GS4-02: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019;79(4 Suppl):Abstract nr GS4-02.
16. Balica M, Thomssenb C, Würstlein R, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019;14:103-110.
17. Recht A, Comen E.A., Fine R.E. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Practical Radiation Oncology.* 2016; 6: 219-34.
18. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9165):1641-1648.
19. 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(2):116-126
20. Overgaard M, Hansen 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(14):949-955.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3. 2019. NCCN.org
22. Budach W, Kammers K, Boelke E and Matuschek C. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2013, 8:267.
23. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960-3966.
24. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for



5. MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. J Clin Oncol. 2004;22(23):4691-4699.

25. *Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. Ann Oncol. 2016;27(5):818-27.*
26. *Soran A, Ozmen V, Ozbas S et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Ann Surg Oncol. 2018;25(11):3141-3149.*
27. *David A Palma, Robert Olson, Stephen Harrow, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet 2019; 393: 2051–58*
28. *Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: A randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1981;7:891–895*
29. *Beaton L, Bergman A, Nichol A, et al. Cardiac death after breast radiotherapy and the QUANTEC cardiac guidelines. ClinTrans Radiat Oncol. 2019;19: 39-45.*



6. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE İZLEM

Prof. Dr. Ekmel TEZEL, Doç. Dr. Mutlu DOĞAN, Doç. Dr. Öznur BAL, Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN

Meme kanserinde tedavi sonrası izlemin amacı (1);

1. Tedaviye uyumu değerlendirmek,
2. Asemptomatik ikinci primer tümörü erken yakalamak,
3. Asemptomatik olası lokal-sistemik nüksü erken saptamak,
4. Tedaviye bağlı gelişebilecek yan etki / komplikasyonları takip ve tedavi etmektir.

6.1. Fizik Muayene/Öykü

Hastalar tedavi bitiminden sonraki ilk üç yıl 3-6 ayda bir, sonraki iki yıl 6-12 ayda bir ve sonrasında yıllık olarak anamnez, fizik muayene ve gerekli testler ile takip edilmelidir (2-3). Bu nedenle tanı ve tedavi sırasında lokal-bölgesel ve sistemik nüks açısından bilgilendirilmeli ve sorgulanmalıdır. Ailesel ve genetik meme kanseri açısından riskli hastalara genetik danışmanlık verilmelidir.

Post-operatif mamografinin radyoterapiden 6 ay veya 1 yıl sonra, daha sonrasında ise yıllık yapılması önerilmektedir. Bunun dışında nüksü düşündüren bulgu ya da semptom bulunmaması halinde; nüks/metastazi saptamak için hiçbir laboratuvar ya da görüntüleme yönteminin ya da tümör belirteçinin kullanılması önerilmemektedir (2-3). Mastektomi sonrası rekonstrüksiyon yapılan hastaların takip sürecinde mamografi yerine ultrasonografi ve MR önerilebilir (3-4).

Tamoksifen alan hastalar endometriyal kanser gelişimi açısından düzenli olarak jinekolojik takiplerini yaptırmalıdır (5). Hastalar herhangi bir vajinal kanama durumunda jinekolojik muayeneye yönlendirilmelidir (2-3).

Aromataz inhibitörü kullanan ya da adjuvan tedavi sonrası over fonksiyonlarını kaybeden hastalarda kemik mineral dansitesi periyodik olarak takip edilmelidir (2-3). Osteoporotik/osteopenik hastalarda bisfosfonatlar ve denosumab kullanılabilir, bu tedaviler süresince kalsiyum ve D vitamini birlikte verilmelidir. Östrojen/progesteron içeren tedaviler osteoporoz tedavisinde kullanılmamalıdır (2).

Hastalar yaşam tarzı değişikliği (artmış fiziksel aktivite, kilo kontrolü, sağlıklı beslenme, alkol ve tütün ürünlerinden kaçınılması) hakkında bilgilendirilmelidir (2).

RT'ye bağlı erken ve geç yan etkilerin takibinde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla EORTC QLQ-C30 ve EORTC QLQ - BR23 ölçekleri sık olarak kullanılmaktadır (6). Tedavi öncesi ve sonrası 3., 6., 9. aylarda mutlaka hastaların yaşam kaliteleri çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Uygulanan tedaviler, bunlara bağlı yan etkiler, mastektomi yapılan hastalarda organ kaybetmenin vücut imajındaki olumsuz



6. MEME KANSERİNDE İZLEM

etkileri, seksüel yaşamdaki zorluklar, çocuk sahibi olmadaki sıkıntılar meme kanseri tanısı alan hastaların mutlaka psikolojik ve sosyal destek almalarını gerektirmektedir (7).

RT'ye bağlı erken ve geç yan etkiler verilen doza, mastektomi ve aksiller lef nodülü diseksiyonuna, kemo-terapi, hormonoterapi ve hastanın komorbid hastalığının varlığına göre farklılıklar gösterebilir. Radyoterapi alanı ve radyasyon dozuna bağlı olarak cilt, karşı meme, akciğerler, kalp, özofagus, larinks, kol ödemi gibi organları ilgilendiren yan etkileri yakından takip edilmelidir. Sol meme kanseri tanısı ile RT uygulanan ve doksorubisin gibi kardiyotoksik ajanlar uygulanan hastalarda kalp yan etki riski artmaktadır (8). Bu açıdan hastaların takibi ve gerekli tedavileri hasta yaşam kalitesinin sağlanması açısından çok önemlidir. RT uygulanan hastalarda akciğer fibrozisi ve yan etki profilini takip etmek için akciğer grafisi önerilir.

Kaynakça

1. Peppercorn J, Partridge A, Burstein HJ, Winer EP. Standards for follow-up care of patients with breast cancer. *Breast*. 2005 Dec;14(6):500-8. doi: 10.1016/j.breast.2005.09.001. PMID: 16288876..
2. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, LaMonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 20;34(6):611-35. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3809.PMID: 26644543.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer version;3*.
4. Hu J, Cuffolo G, Parulekar V, Chan V, Tenovici A, Roy PG. The Results of Surveillance Imaging After Breast Conservation Surgery and Partial Breast Reconstruction With Chest Wall Perforator Flaps; A Qualitative Analysis Compared With Standard Breast-Conserving Surgery for Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2019 Jun;19(3):e422-e427. doi: 10.1016/j.clbc.2019.01.010.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014 Jun;123(6):1394-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000450757.18294.cf. PMID: 24848920.
6. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365-76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365. PMID: 8433390.
7. Tezcan T, Koç M., The Effects Of Field-In-Field IMRT Technique On Quality Of Life In Women With Breast Cancer, *Acta Medica Mediterranea*, 2019, 35: 3443-3448. OI:10.19193/0393-6384_2019_6_542
8. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ET, Shore RE.(2010). Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):656-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064. PMID: 20159360.



7. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ

Prof. Dr. F. Figen AYHAN

Meme kanseri erken saptandığında, tedavinin fonksiyona ve yaşam kalitesine etkisi minimaldir, yeni tedavilerle daha ileri hastalıkta da yaşam süresi uzamakta ve yaşam kalitesi artmaktadır (1-3). Hastalığın nüksü oluştuğunda başarılı olarak tedavi edilebilir ve hasta uzun yıllar yaşayabilir.

Hastaların günlük aktivitelerinde bağımsızlıklarını devam ettirmek ve yaşam kalitelerini artırmak için destek bakıma, tedaviye, önleyici sağlık girişimleri, geç etkiler/uzun-dönemdeki fiziksel ve psikososyal problemler konularında eğitime ihtiyaçları vardır (4).

7.1. Kanser Hastalarında Yaşam Kalitesi Konuları

Meme kanseri tanısı alan hastalarda EORTC QLQ-C30 ve BR23 yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmaktadır (5). Kanser hastalarında yaşam kalitesi konuları tablo 7.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 7.1. Kanser hastalarında yaşam kalitesi konuları

Önleyici Sağlık	Geç Etkiler/Uzun-dönem Fiziksel, Psikososyal Problemler
1. Sağlıklı yaşam tarzı 2. Fiziksel aktivite 3. Beslenme, kilo yönetimi ve diyet destekleri kullanımı	1. Ağrı 2. Yorgunluk 3. Lenfödem 4. Antrasikline bağlı kardiyak toksisite 5. Anksiyete, depresyon, travma ve stres 6. Bilişsel işlevler 7. Hormonla ilgili semptomlar 8. Cinsel işlevler 9. Uyku bozuklukları



7. MEME KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ

7.2. Sağlıklı Yaşam Tarzı Prensipleri

Meme kanserli hastalar sağlıklı bir yaşam tarzı kazanmaya ve bunu sürdürmeye teşvik edilmelidir (Tablo 7.2):

Tablo 7.2. Genel sağlıklı yaşamın prensipleri (6-8)

Genel Sağlıklı Yaşam Prensipleri
▶ Yaşam boyu sağlıklı vücut ağırlığına ulaşmak ve sürdürmek, ▶ Fiziksel aktiviteye teşvik etmek (örneğin merdiven çıkmak, en arkadaki park yerine park etmek gibi), ▶ Sebze, meyve ve tam tahıllardan zengin ve yağlarla şekerlerden fakir sağlıklı bir diyet izlemek, ▶ Alkol alımından kaçınmak, ▶ Tütün ürünlerini bırakmak, ▶ Güneşten ve sıcak ortamdaki korunmak: En az 30 SPF, suya dirençli, UVA ve UVB koruyuculu güneş kremi kullanmak, güneş kremi her yere sürmek, 2 saatte bir veya yüzme/aşırı terleme sonrası tekrar kullanmak, mümkünse fiziksel bariyerler (şapka, uzun kollu giysi giymek, tepe saatlerde gün ışığından kaçınmak) ve solaryumdan kaçınmak, ▶ Yeteri kadar uyumak, ▶ Aile hekimine düzenli olarak gitmek: Yaşa göre ve tedaviyle ilgili sağlık tarama, önleyici testler ve kanser tarama önerilerine uymak, ▶ Kanser kontrolü amacıyla besin desteklerinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Besinler diyet desteklerinden ziyade besin kaynaklarından alınmalıdır, ▶ Diyet, fiziksel aktivite ve kilo yönetiminde tedrici artan hedefler koymak, ▶ Klinisyenler sağlıklı yaşam tarzı önerilerine ulaşmak için bireysel ve toplumsal engelleri değerlendirmeli ve bu engellerin üstesinden gelmek için stratejiler geliştirmede hastalara destek olmalıdır.

7.3. Fiziksel Aktivite

7.3.1. Fiziksel Aktivite Prensipleri

Fiziksel aktivite ve egzersiz önerileri bireyin yapabilirliği ve tercihlerine göre şekillendirilmelidir (Tablo 7.3.1). Hastalar periyodik kontrollerde fiziksel aktiviteye devam etmeleri için teşvik edilir (9,10). Kanser tedavisi sonrası yapılan aerobik ve dirençli egzersizler hastanın yorgunluğunu, bulantısını ve ruhsal sıkıntıları azaltır, uykusuzluğunu düzeltir, yaşam kalitesini artırır.

Tablo 7.3. Fiziksel aktivite prensipleri

Fiziksel Aktivite Prensipleri
1. Haftalık orta yoğunlukta (en az 150-300 dk) veya şiddetli yoğunlukta (en az 75 dk) fiziksel aktivite 2. Haftada 2-3 seans majör kas gruplarını içeren kuvvet/direnç egzersizleri 3. Haftada en az 2 gün majör kas gruplarını germe ▶ Günlük genel fiziksel aktivite (örneğin merdiven çıkmak, en arkadaki park yerine park etmek) ▶ Fiziksel aktivite egzersiz, günlük rutin aktiviteler ve rekreasyonel aktiviteleri içerir ▶ Uzun süreli sedanter davranıştan kaçınılmalıdır (örneğin uzun süre oturmak)



7. MEME KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ

7.3.2. Fiziksel Aktivitenin Değerlendirmesi

Hastaya mevcut ve önceki fiziksel aktivitelere katılımı sorulur ve mevcut fiziksel aktivite düzeyi değerlendirilir. Sonraki aşamadaki klinik değerlendirme Tablo 7.4.'de özetlenmiştir:

Tablo 7.4. Fiziksel aktivite değerlendirmesi

Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi
► Kilo/vücut kitle indeksi ► Kan basıncı ► İşlevsel durum ► Fiziksel aktivite için engelleri değerlendirmek: Çevresel (ev, spor salonu, dış ortam), finansal, fiziksel, zamansal, sosyal destek, stres engelleri ► Sistemlerin muayenesi ► Hastalık durumu ► Beslenme durumu ► Katkıda bulunan tedavi edilebilir faktörleri değerlendirmek: Ağrı, yorgunluk, emosyonel stres, beslenme yetersizlikleri/dengesizlikleri, ilaçlar/yan etkiler
► Ko-morbiditelerin ve tedavi etkilerinin değerlendirilmesi: 1. Kardiyovasküler hastalıklar (kardiyomyopatiler dahil) 2. Pulmoner hastalık 3. Artrit/kas-iskelet hastalıkları 4. Lenfödem 5. Periferik nöropati 6. Kemik sağlığı/kemik gücü (metastaz dahil) 7. İnkontinans veya mesane/barsak semptomları 8. Stoma veya ostomi varlığı 9. Düşme riski değerlendirmesi 10. Yardımcı cihaz gereksinimi (baston, yürüteç, breys, vb.) 11. Anemi/trombositopeni öyküsü 12. Steroid myopatisi ► Önemli bir ko-morbidite yoksa genel egzersiz önerileri geçerlidir (Tablo 7.3.)



7. MEME KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ

7.3.3. Fiziksel Aktiviteye Bağlı Yan Etki Riski Değerlendirmesi

Hastaların egzersiz programı öncesinde tıbbi durumları değerlendirilerek riskli olanlar fiziksel aktivite önerileri için ilgili eğitimli personellere (FTR uzmanı, egzersiz profesyonelleri, fizyoterapist, ergoterapist) yönlendirilir. Fiziksel aktiviteye bağlı yan etki riskinin nasıl değerlendirileceği Tablo 7.5'te verilmiştir:

Tablo 7.5. Fiziksel aktiviteye bağlı yan etki riski değerlendirilmesi

Fiziksel Aktivite-Düşük Yan Advers Etki Riski	Fiziksel Aktivite-Yüksek Yan Etki Riski
1. Periferik nöropati, 2. Artrit, 3. Kas-iskelet hastalıkları, 4. Kemik sağlığında kötüleşme 5. Lenfödem	1. Akciğer veya majör abdominal cerrahi 2. Ostomi 3. Kardiyopulmoner komorbiditeler 4. Ciddi yorgunluk 5. Ataksi 6. Ciddi beslenme yetersizlikleri 7. Fiziksel durumda kötüleşme

Fiziksel aktiviteye bağlı yan etki riski olan hastada önerilen başlangıç egzersiz reçetesi aşağıda özetlenmiştir (5):

- ▶ Haftada 1-3 gün,
- ▶ Hafif-orta şiddette,
- ▶ Aerobik aktivite (örneğin yürüyüş) ve/veya dirençli egzersizler,
- ▶ Süre hedefi: 20 dk/seans,
- ▶ Tolere edilirse süre veya yoğunluk tedricen artırılır,
- ▶ Tolere edilemezse eğitimli personele yönlendirilir.

Maksimum kalp hızının %60-90'ında haftada en az 4 kez yapılan aerobik egzersiz yağsız kas kitlesi ve VO_{2max} 'da artışa neden olmaktadır.



7. MEME KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ

7.3.4. Fiziksel Aktivite Düzeyleri

Fiziksel aktivite düzeyleri tablo 7.6’da özetlenmektedir (9,10).

Tablo 7.6. Fiziksel aktivite düzeyleri

Hafif Egzersiz (Solunum paterninde farkedilen bir değişim yok)	Orta Egzersiz (Konuşabilir, ama şarkı söyleyemez)	Şiddetli Egzersiz (Nefesini tutmadan birkaç kelime söyleyebilir)
▶ ≤8 km/saat bisiklet ▶ Aktiviteyi teşvik eden video oyunu ▶ Hafif ev işleri (süpürme, toz alma) ▶ Yakalamaca ▶ Yavaş yürüyüş ▶ Çocuk bakımı ▶ Yoga ▶ Tai chi	▶ 8-16 km/saat bisiklet ▶ Genel bahçe işleri ▶ Voleybol ▶ Eşli tenis ▶ Manuel tekerlekli sandalye ▶ Hızlı yürüyüş ▶ Su aerobikleri ▶ Yoga ▶ Pilates	▶ ≥16 km/saat bisiklet ▶ Aerobik/Hızlı dans ▶ Ağır bahçe işleri ▶ Tepeye tırmanmak ▶ İp atlamak ▶ Koşu ▶ Basketbol, futbol ▶ Yüzme ▶ Tekli tenis ▶ Yüksek yoğunlukta yoga

7.3.5. Dirençli Egzersizler İçin Rehber

Dirençli egzersizler kas gücü ve dayanıklılığını artırır, işlevselliği iyileştirir ve kemik yoğunluğunu korur/iyileştirir. Çoklu-eklem odaklı egzersizler önerilmektedir. Tüm majör kas grupları (göğüs, omuzlar, kollar, sırt, abdomen ve bacaklar) dirençli egzersiz programına dahil edilmelidir. Daha büyük kas grupları (bacaklar, sırt ve göğüs) daha küçük kas gruplarından (kollar ve omuzlar) önce çalışılmalıdır.

Dirençli egzersiz reçetesi*

- ▶ Haftada 2–3 gün; seanslar arası en az 48 saat olmalıdır.
- ▶ 2–3 set, 10–15 tekrar/set; tolere edildikçe, 3 set 10–15 tekrar kolayca yapılıyorsa ağırlığı artırmayı düşünün
- ▶ Dinlenme: setler ve egzersizler arasında 2-3-dk dinlenme,
- ▶ Direnç egzersizi yapmayan hastalarda 1 set başlanır, tolere ettikçe 2-3 sete ilerlenir

*10-15 tekrar performansa izin veren ağırlıklar kullanın.

7.4. Beslenme ve Kilo Yönetimi

Hastalar normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olmak ve metabolik sağlık için teşvik edilmelidir. Normal kilolu hastalarda kilonun idamesi, fazla kilolu hastalarda ise kilonun azaltılması öncelik olmalıdır. Hastalar tedavi sonrası kilo almakta, aktivitelerinde azalma görülmekte, komorbid hastalıklar artmakta,



7. MEME KANSERİNDE YAŞAM KALİTESİ

hastalığın tekrarlama korkusunu yaşamaktadırlar. İlk olarak yeme alışkanlıkları ve davranışları; porsiyon boyutu, gece yemekleri, atıştırma davranışları ve dışarda yemek sıklığı değerlendirilmelidir (11,12).

- ▶ Yeterli ve çeşitli besin seçenekleri konusunda hastaya bilgi verilmeli,
- ▶ Kalori alımını izlemeli (hastanın kendini izlemesi),
- ▶ Kırmızı et alımı <0.5kg/hafta kısıtlanmalı ve işlenmiş etten kaçınmalı,
- ▶ Rafine şekerler kısıtlanmalı,
- ▶ Diyetin en az %50'si bitki-bazlı olmalı, besinlerin çoğu sebze, meyve ve tam tahıllar olarak tüketilmeli,
- ▶ Alkol alımından kaçınılmalı,
- ▶ Sebzeler (%30) ve meyveler (%20) tabağın yarısını oluşturmalı,
- ▶ Tam tahıllar tabağın %30'unu ve protein tabağın %20'sini oluşturmalı,
- ▶ Yağlar: avokado, tohumlar, fındıklar, zeytinyağı veya kanola yağı gibi bitkisel kaynaklar ve yağlı balık şeklinde tüketilmeli,
- ▶ Karbonhidratlar: meyveler, sebzeler, tam tahıllar, ve baklagiller,
- ▶ Proteinler: kümes hayvanları, balık, baklagiller, düşük-yagli süt ürünleri ve fındıklar olmalıdır.
- ▶ Kanser kontrolünde soya besinlerinin rolünü destekleyen veya reddeden bir görüş birliği yoktur.
- ▶ Yüksek kalorili, özellikle az besin değeri içeren (şekerle tatlandırılmış içecekler, tatlılar, kızartmalar, fastfood) gıdalar kısıtlanmalıdır.
- ▶ Düşük kalorili, yoğun besin içeren gıdalar (sudan zengin/nişastadan fakir sebzeler, et-suyu çorbalar, tam tahıllar, taze meyveler) ve içecekler (su, tatlandırılmamış çay ve sade kahve) tüketmek uygundur.
- ▶ Yemek için daha küçük tabaklar kullanılmalı ve tek serviste alış kısıtlanmalıdır.
- ▶ Besin etiketleri değerlendirilerek bilgilendirilmiş besin seçimleri yapılmalıdır.
- ▶ Hedef idameyse kilo haftalık takip edilir, hedef kilo vermekse kilo günlük takip edilir.
- ▶ Kilo verme hedefi haftalık 1 kilodan ve 64 yaş üzeri hastalarda haftalık 0.5 kilodan fazla olmamalıdır.
- ▶ Fiziksel aktivite, özellikle kuvvetlendirme egzersizleri önerilmektedir.
- ▶ Diyet, kaloriler, ve fiziksel aktivite rutinleri izlenmelidir (örn. mobil telefon uygulamaları, bildirimler).
- ▶ Gerekirse diyetisyene yönlendirme düşünülmelidir.
- ▶ Belgelenmiş eksiklikler, yetersiz diyet veya komorbid endikasyonlar (örneğin osteoporoz, oftalmolojik hastalıklar, siroz) dışında diyet destek kullanımı önerilmemektedir.
- ▶ Vitamin destekleri sağlıklı diyetin yerine geçemeyeceği için tüm hedef diyetten bunların sağlanması olmalıdır. Eksiklikler gerektiğinde yerine konulmalı, çoklu veya farklı destekler gereken hastalar diyetisenerlere yönlendirilmelidir.



Kaynakça

1. Ardiç F, Kahraman Y, Yorgancıoğlu R. Meme Kanseri Tanılı Hastaların Rehabilitasyonu: I.Bölüm. Fiziksel Tıp 2001; 4: 51-58.
2. Ardiç F, Kahraman Y, Soyupek F, Yorgancıoğlu R. Meme Kanseri Tanılı hastaların Rehabilitasyonu: II.Bölüm: Lenfödem. Fiziksel Tıp 2001; 4: 163-166.
3. Ardiç F, Soyupek F, Kahraman Y, Yorgancıoğlu R. Meme Kanseri Tanılı hastaların rehabilitasyonu: III.Bölüm: Lenfödemi Önlemek ve Tedavi Etmek. Fiziksel Tıp 2001; 4: 167-170.
4. NCCN 2.2019 Survivorship Guideline.
5. Demirci S, Eser E, Ozsaran Z, Tankisi D, Aras AB, Ozaydemir G, Anacak Y. Validation of the Turkish versions of EORTC QLQ-C30 and BR23 modules in breast cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(5):1283-7. PubMed PMID: 21875283.
6. Jones LW, Eves ND, Peppercorn J. Pre-exercise screening and prescription guidelines for cancer patients. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):914-6. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70184-4. Epub 2010 Aug 12. PubMed PMID: 20708967; PubMed Central PMCID: PMC3615547.
7. Michael D. Stubblefield. Cancer Rehabilitation: Principles and Practice, Second Edition. USA: Springer Publishing Co Inc; 2019.
8. Cheville AL. Cancer rehabilitation. In: Cifu DX, ed. Braddom's Physical Medicine & Rehabilitation. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016: 627 –652.
9. From the National Heart, Lung, and Blood Institute (http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/obesity/lose_wt/phy_act.htm) and the Compendium of Physical Activities (<https://sites.google.com/site/compendiumofphysicalactivities>).
10. Reproduced and adapted from U.S. Department of Health and Human Services. Be Active Your Way: A Fact Sheet for Adults. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2008. <http://www.health.gov/PAGuidelines/factSheetAdults.aspx>. Accessed June 04, 2019
11. Encourage the use of healthy recipes from resources such as the American Cancer Society's "Find Healthy Recipes" website:<http://www.cancer.org/healthy/eathealthygetactive/eathealthy/findhealthyrecipes/maindishes/index>.
12. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, Bandera EV, Hamilton KK, Grant B, McCullough M, Byers T, Gansler T. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2012 Jul-Aug;62(4):243-74. doi: 10.3322/caac.21142. Epub 2012 Apr 26. Review. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2013 May;63(3):215. PubMed PMID: 22539238.



8. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME

Öğr. Gör. Dr. Berker DUMAN

Meme kanseri tanı ve tedavi süreci, önemli psikososyal sorunlarla ilişkilidir (1). Günümüzde meme kanseri tedavisi birçok merkezde içerisinde klinik psikolog ve psikiyatristlerin de bulunduğu mültidisipliner ekip yaklaşımıyla yürütülmektedir. Henüz tanı aşamasından tedavinin ilerleyen dönemlerine kadar eşlik edebilen psikososyal sorunlar yakından izlenmeli ve gerektiğinde psikiyatri konsültasyonu istenmelidir.

Meme kanseri tanısı alan hastalarda depresyon, anksiyete, agresyon gibi psikiyatrik belirtiler; cinsel işlevlerde etkilenme ya da ilişkili kaygılar; beden algısına yönelik kaygılar, nüks ve ölüm korkusu gözlenebilir. Hastanın tedavi uyumunda medikal ve cerrahi özelliklerin yanı sıra çok sayıda etmen rol oynamaktadır. Bunlar arasında yaşı, kişilik özellikleri, başa çıkma becerileri, sosyal desteği sayılabilir (2).

Tanı sırasında 40 yaşın altında olan hastalara daha fazla psikolojik sorun eşlik etmektedir (3,4). Bunlar arasında tedavi seçeneklerinin ele alınışındaki farklılıklar, tedavinin cinsel yan etkileri, infertilite riski, olası gebelik planlaması, profilaktik kontralateral mastektomi, genetik test seçenekleri sayılabilir (1-4).

Tanı sırasında davranışsal açıdan müdahale gereksinimi olan obezite ve sigara kullanımı gibi sorunların da psikiyatrik açıdan ele alınması gereklidir (1). Öte yandan, tedavi ilişkili psikiyatrik yan etkiler de önemlidir. Kemoterapötik ajanlar saç dökülmesi, over yetmezliği, erken menopoz, bilişsel değişiklikler ve kilo alımına neden olmaktadır. Tamoksifen veya aromataz inhibitörleri insomnia, sıcak basması, sinirlilik ve depresyona yol açabilir (5-6). Tamoksifen ile karşılaştırıldığında aromataz inhibitörlerinin daha fazla cinsel yan etkiye neden olduğu bildirilmiştir (5,7). Bunlar sıcak basmaları, anksiyete ve insomnia ile ilişkilidir ve bazı hastalarda endokrin tedaviye uyumsuzlukla sonuçlanabilir (5).

Tamoksifen, CYP 2D6 enzim sistemini kullanan bir ön ilaç olup, meme kanseri tanısı alan hastalarda yaygın olarak kullanılan psikotrop ilaçların aynı enzim sistemini inhibe edici etkileri vardır (8-9). Antidepresan ilaçların CYP 2D6 enzim sistemi üzerinden tamoksifenin tedavi edici etkilerini azaltabileceğine yönelik çeşitli yayınlar olmakla birlikte sonuçlar çelişkilidir (8,9). **Güçlü CYP 2D6 inhibisyonu yapan antidepresanlar tamoksifen ile birlikte kullanılmamalıdır. Özellikle paroksetin, fluoksetin, bupropion, duloksetin ve yüksek doz sertralin kullanımından kaçınılmalıdır (1,8,9).** Yaygın olarak kullanılan antidepresanlar arasında venlafaksin öncelikle düşünülmelidir; sitalopram/essitalopram da görece zayıf inhibitörlerdir ve alternatifler arasında yer alabilir (10).

Psikiyatri konsültasyonu tüm hastalar için önerilmemeli, seçilmiş vakalar ise mutlaka yönlendirilmelidir. Hastanın tedavisinden primer sorumlu hekimin muayene sırasında yukarıda tanımlanan psikiyatrik ve psikososyal sorunları gözden geçirmesi faydalı olacaktır. Gerçekten de hastaların çoğunluğu bazı zorluklar yaşasa da buna uyum göstermektedir. Psikiyatri konsültasyonu istenmesi önerilen durumlar Tablo 8.1.'de özetlenmiştir (2).



8. MEME KANSERİNDE PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME

Tablo 8.1. Psikiyatri konsültasyonu istenmesi önerilen durumlar

Depresyon, anksiyete, intihar girişimi/düşüncesi,
Ağır psikiyatrik hastalıkların varlığı (şizofreni, otizm, demans, bipolar bozukluklar, zeka geriliği vb.),
Alkol, madde kullanım sorunları,
Konfüzyon, duygudurum dalgalanmaları, şiddetli insomnia,
Halihazırda psikotrop etkili ilaç kullananlar,
40 yaş altında tanı alan hastalar,
Gebe ve emziren hastalar,
Yalnız yaşayan ya da sosyal desteği yetersiz hastalar,
Eşlik eden çok sayıda stresli yaşam olayı olanlar, tedavi seçiminde desteğe ihtiyacı olanlar,
Obezite, sigara kullanımı gibi davranışsal sorunların aşamadığı durumlar.

Kaynakça

1. Miller K, Massie MJ. *Oncology. Ed Levenson JL. Textbook of Psychosomatic Medicine and Consultation-Liaison Psychiatry. American Psychiatric Association Publishing 2019.*
2. Rowland JH, Massie MJ. *Breast Cancer. Ed. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R. Textbook of Psychooncology. Second edition, Oxford University Press 2010.*
3. Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D, Sousa B, Pinto AC, Gomes E, Cardoso, F. *Breast Cancer Under Age 40: a Different Approach. Current Treatment Options in Oncology 2015, 16(4). <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0334-8>*
4. Menen, R. S., & Hunt, K. K. *Considerations for the Treatment of Young Patients with Breast Cancer. Breast Journal 2016, 22(6), 667–672. <https://doi.org/10.1111/tbj.12644>*
5. Leon-Ferre, R. A., Majithia, N., & Loprinzi, C. *Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. Cancer Treatment Reviews. 2017; 52, 82–90.*
6. Baumgart, J., Nilsson, K., Evers, A. S., Kallak, T. K., & Poromaa, I. S. (2013). *Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. Menopause 2013; 20(2), 162–168. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31826560da>*
7. Male, D. A., Fergus, K. D., & Cullen, K. *Sexual identity after breast cancer: Sexuality, body image, and relationship repercussions. Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2016, 10(1), 66–74. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000184>*
8. Haque, R., Shi, J., Schottinger, J. E., Ahmed, S. A., Cheetham, T. C., Chung, J., ... Kwan, M. L. *Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction among a Cohort of 16 887 Breast Cancer Survivors. Journal of the National Cancer Institute 2016; 108(3), 1–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv337>*
9. Chubak, J., Bowles, E. J. A., Yu, O., Buist, D. S. M., Fujii, M., & Boudreau, D. M. *Breast cancer recurrence in relation to antidepressant use. Cancer Causes and Control 2016; 27(1), 125–136. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0689-y>*
10. Aguiar CCT, Aguiar JVA, Rocha MG. *Treatment of Depression in Patients under Breast Cancer Therapy: Antidepressant-Tamoxifen Drug Interactions. J Drug Metabol Toxicol 2017; 8:228. doi:10.4172/2157-7609.1000228*



9. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

Prof. Dr. F. Figen AYHAN

Günümüzde meme kanseri hastalarının tedavi sonrası uzun ve sağlıklı yaşadıkları düşünüldüğünde, bu hastalardaki fizik tedavi ve rehabilitasyon gereksinimleri daha iyi anlaşılabilir (1-2).

Meme kanserinde rehabilitasyon, halk sağlığındaki artan önemi ile birlikte değişken ve zor bir alan olup, yaşam kalitesini artırdığı kanıtlanmıştır (1,2). Rehabilitasyon ekibi (fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı, fizyoterapist, konuşma terapisti, ergoterapist, protez-ortez uzmanı) meme cerrahisi, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi, plastik ve rekonstrüktif cerrahi disiplinleriyle birlikte çalışarak (multi-disipliner) sürece önemli katkı sağlar.

Cerrahi girişim öncesi ve sonrasında rehabilitasyon (örneğin ameliyat sonrası pozisyonlama, postür, solunum ve germe egzersizleri) başlıca işlevselliği kazanma, ağrıyı kontrol etme, eklem hareket açıklığı (EHA) ve kas gücünü tekrar kazanma hedeflerine yöneliktir (1,2). Bu dönemlerde hastalar fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı tarafından değerlendirilmeli, her iki kolda çevresel ölçümler yapılmalı, postoperatif egzersiz programı verilmeli, lenfödem uyarıları anlatılmalı ve bir broşürle hasta eğitimi (lenfödem uyarıları ve egzersizler) desteklenmelidir. Hastalar kolda şişlik hissettikleri zaman lenfödem tedavisi yapan bir fizik tedavi bölümüne başvurmalarıdır.

ALND sonrası hastaların %35'inde ve sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası hastaların %16'sında omuz EHA'da kısıtlama meydana gelebilir. Erken post-operatif dönemde şiddetli omuz mobilizasyonu seroma oluşumuna yol açar. Bu nedenle postoperatif omuz mobilizasyonu için aşamalı olarak artan EHA egzersiz programı izlenmelidir (1,2).

Egzersiz yapmayan hastalarda mastektomi, göğüs duvarına radyoterapi ve meme implant cerrahisi sonrası pektoral, orta trapez ve romboid kaslarda gerginlik ve miyofasyal disfonksiyon gelişerek ağrı ortaya çıkar. Bu hastalarda omuzda rotator kaf problemleri ve adeziv kapsülit gelişebilir. Ağrı ile birlikte günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanır.

Aksilladan kolun ön yüzüne doğru uzanan, lenfatik damarları ve venleri içeren gergin ve palpabl kordon şeklindeki yapı (Aksiller web sendromu) ağrıya neden olur ve fizik tedavi gerektirir. Ağrının giderilmesi için non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve opioid analjezikler gerekli olabilir. Fizik tedavide topikal sıcak uygulanması, gergin kordlara manipülasyon ve ev egzersiz programı ile omuz fleksiyon ve abduksiyon kısıtlılığı düzeltilir. Topikal sıcak uygulama lenfödem riski ve interkostobrakiyal nöropati nedeniyle kısa süreli yapılmalıdır.

Meme rekonstrüksiyonu için otojen flep uygulanan hastalarda omuz mobilizasyonu plastik cerrahi uzmanı ile birlikte gözden geçirilmelidir. TRAM (transvers rektus abdominis miyokutanöz) flep uygulanan hastalarda kaslarda kuvvetsizlik ve duyu kaybı nedeniyle post-TRAM rehabilitasyon gerekebilir, bu teda-



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

vinin amaçları lomber omurga üzerindeki stresi azaltmak, abdominal kaslardaki proprioseptif keskinliği optimize etmek, subdermal fibrozis ve adhezyonları önlemektir (1,2).

Meme kanseri hastalarında fizik tedavi modaliteleri (manuel lenf drenajı, radyasyon fibrozisinde ultrason) yaygın bir şekilde kullanılmakta olup, bilimsel kanıta dayanan bir kontrendikasyon bulunmamaktadır (1,2).

Kemik iliği, kemoterapi sonucu gelişen sitopeniyi 3-4 haftada düzeltmektedir. Hematolojik profilde Hb ≤ 8 mg/dl, trombosit sayısı $\leq 50.000/\text{mm}^3$, veya beyaz küre sayısı $\leq 3000/\text{mm}^3$ ise egzersizler dikkatlice ve sınırlı ölçüde yapılmalıdır (1,2). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) trombosit sayısının ≤ 25.000 olmasını fiziksel aktivite ve fizik tedavi için kontrendikasyon olarak kabul etmektedir. Bu hastalarda egzersiz ve fizik tedavi kısıtlamaları, kondisyon kaybına, kontraktürlere ve kemik demineralizasyonuna katkıda bulunabilir.

Meme kanseri tanısı alan hastalar, radyoterapi ve sistemik kemoterapi sırasında veya sonrasında yaşam kalitesini korumak veya düzeltmek için onkolojik rehabilitasyon ekibine ihtiyaç duyar. Akut radyasyona bağlı yan etkiler radyoterapiden sonraki 2. ayda düzelmesine rağmen, bazı hastalar 12 aya kadar semptomatik kalabilirler. Geç radyasyona bağlı toksisite, mikrovasküler hasar ve trombüsler, hipoksik interstisyel çevre, serbest radikaller, doku nekrozu ve fibrozisin kaslar, fasya ve sinir (brakiyal pleksopati, ensefalopati) yapılarını etkilemesi sonucu ortaya çıkar. Radyoterapiye bağlı fibrozis (cilt, ciltaltı, kas ve fasya) hafif gerginlikten adeziv kapsülite kadar ilerleyebildiği için hastalara radyoterapi öncesi ve sonrasında omuz EHA egzersizleri, nefes teknikleri, germe ve gevşeme egzersizleri bir program olarak verilmelidir (1-2). Radyoterapi tanjansiyel olarak pektoral, latissimus dorsi ve serratus anterior kaslarını etkilediği için bu kasların germe ve esnekliğine odaklanılmalıdır. Radyoterapiye bağlı nörolojik komplikasyonlarda kısa süreli steroidler, antikoagülan ve hiperbarik oksijen tedavisi kullanılır. Radyasyon fibrozisi tedavisinde bevacizumab, pektoksifilin ve tokoferol verilebilir.

Kemoterapide kullanılan doksorubisine (%7-30) ve trastuzumaba bağlı kardiyotoksisite (%3-5), bu ilaçlar birlikte kullanıldıklarında daha fazla artmaktadır (%28). Bu nedenle fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı ekokardiyografideki ejeksiyon fraksiyonuna göre kardiyovasküler risk analizi yaparak fiziksel aktiviteyi planlamalıdır (1,2).

Taksanların periferik nöropati riski, diyabet ve nöropatisi olanlarda daha yüksektir. Dosetaksel daha sık ve ciddi bir nöropati nedeni olup, bu yan etki paresteziler, kas germe reflekslerinde kayıp ve azalmış vibrasyon duyusu ile karakterizedir. Hafif proksimal kas zayıflığı spontan olarak düzelir. Otonom nöropati de oluşabileceği için bu hastalar nöropati rehabilitasyonu için fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanına yönlendirilmelidir.

Meme kanseri hastalarında tümörle ilişkili nörolojik tutulumlar rehabilitasyon programı almayı gerektirir (1,2). Bu hastaların %2-25 kadarında beyin metastazları ve vertebral metastazlara bağlı epidural spinal kord kompresyonu (SKK) da görülebilir.

Meme kanseri hastalarında kraniyal sinirler (en sık trigeminal ve facial sinir) tutulabilir ve paravertebral boşluğa tümör invazyonu poliradikülopatiye neden olur. Malign ve radyoterapiye bağlı brakiyal plekso-



pati farklı klinik özellikler gösterir. Malign pleksopatide daha çok alt trunkus ve medyal kord tutulmuş olup, hastaların büyük bir kısmında omuz ve üst kolda ağrı vardır. Radyasyon pleksopatisinde ise, hastaların beşte birinde ağrı bildirilmektedir. Radyasyon pleksopatisinde C5-6 miyotomlarında progresif güçsüzlük vardır. Meme kanserinde nadiren para-neoplastik sendromlar (serebellar dejenerasyon, opsoklonus-miyoklonus, ensefalomyelit) görülebilir. Nörolojik tabloya sahip olan hastalar klasik kanser ve ağrı tedavisine ek olarak kapsamlı bir rehabilitasyon programına alınmalıdır.

9.1. Kansere Bağlı Ağrı

Meme kanseri hastasında ağrının etyolojisini saptamak için kapsamlı değerlendirme yapılmalıdır (1-3). Ağrı şiddeti ölçülmeli ve kalitesi tanımlanmalıdır. Ağrı yeni ve akut ise ayırıcı tanıda nüks düşünülmesi, kronik ise spesifik kanser ağrı sendromları araştırılmalıdır. Ağrıyı gidermek kadar işlevselliği de artırmayı içeren gerçekçi tedavi hedefleri hasta ve ailesiyle tartışılmalıdır. Ağrı yönetiminde multimodal yaklaşım kullanılmalı, kronik ağrılı hastaya psikolojik destek verilmelidir. Kanser progresyonu ağrıyı artırarak, depresyon ve anksiyete nedeni olur.

Opioid tedavi bazen gerekli olabilir, non-opioidler pekçok ağrılı sendromda primer tedavi olarak uygundur. Fiziksel modaliteler de (sıcak, soğuk, masaj, fizik tedavi, veya ergoterapi) faydalı olabilir. Beklenen ağrı kesici etki ve işlevsellik elde edilemezse diğer tedavi alternatifleri düşünülmelidir. Ciddi ve kontrol edilemeyen ağrılarda acil yönlendirme yapılmalıdır.

Kemik metastazı olan hastaların %25'inde ağrı olmaz ve ağrının şiddeti metastaz sayısı, boyutu, yeri ve tümörün tipine bağlı olmayabilir. Ağrı kemik metastazından kaynaklanıyorsa tek doz 8 Gy radyoterapi kontrol edebilir. Cilt metastazları ağrılı ve enfekte olabilir; kronik yara bakımı ve tedavisi uygulanır, kontraktürleri önlemek için eklem hareket açıklığı egzersizleri verilir.

Tablo 9.1'de spesifik kanser ağrı sendromları ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir (1-4).



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

Tablo 9.1. Spesifik kanser ağrı sendromları ve tedavileri

Ağrı Nedeni	Tedavi
Nöropatik Ağrı	Adjuvan analjezikler (SNRI, anti-konvülzan), opioidler, Bilişsel Davranışsal Terapi (BDT) ve psikososyal destek, hipnoz, lokal terapiler (topikal lidokain, kapsaisin patchler, baklofen, ketamin, amitriptilin kremler, sıcak, soğuk, akupunktur, TENS). Dirençli ağrıda FTR, algoloji, palyatif bakıma göndermeyi düşünün
Post-Mastektomi Sendromu	İnterkostal blok, TENS
Miyalji, Artralji (<i>paclitaxel myalji-artraljisi, bisfosfonat kemik ağrısı</i>)	Fiziksel aktivite, sıcak, soğuk, aquaterapi, US, masaj, akupunktur, yoga NSAİİ, kas gevşeticiler, anti-konvülzanlar, SNRI, TAD, asetaminofen, COX-2 inhibitörleri. FTR, algoloji, palyatif bakıma göndermeyi düşünün
İskelet Ağrısı	
Kemik Metastazları	İlk aşamada NSAİİ (örneğin ketoprofen), sonra adjuvan analjezikler (kortikosteroidler), parenteral bisfosfonatlar, denosumab, opioidler (morfin, hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, fentanil, metadon)
Vertebral Kompresyon	Bisfosfonat veya diğer anti-rezorbtifler, NSAİİ, kas gevşeticiler, vertebroplasti/kifoplasti, asetaminofen, COX-2 inhibitörleri. Ortopedi, FTR, algoloji, palyatif bakıma göndermeyi düşünün
Akut Vertebral Kompresyon	Opioidler, TLSO/Jewett breys, yatak istirahati, yük veren egzersizler, FTR
Kronik Vertebral Kompresyon	Yük veren egzersizler, fizik tedavi, torasik/lomber stabilizasyon egzersizi
Avasküler Nekroz	FTR- yük verme ve EHA kısıtlamaları, opioidler, kor dekompresyon
Çene Osteonekrozu	Çene cerrahisine yönlendir, anti-konvülzan, SNRI, opioidler
Miyofasiyal Ağrı	Fiziksel aktivite, EHA ve kuvvetlendirme egzersizleri, yumuşak doku/myofasyal gevşetme masajı, US, akupunktur, topikal ketamin ve patchler (lidokain, kapsaisin), NSAİİ, asetaminofen, COX-2 inhibitörleri, tetik nokta enjeksiyonu, FTR, algoloji, palyatif bakıma göndermeyi düşün
Post-Radyasyon Ağrı	FTR, ağrı ilaçları, ciddi durumlarda adezyonların cerrahi lizisi

9.2. Orta ve Ciddi Kanser Ağrısı

Orta ve ciddi derecede kanser ağrısında standart tedavi opioid bazlı farmakoterapidir. Opioidlerin isim, doz, etki ve yan etkilerinin izlenmesi önemlidir (Tablo 9.2). Opioidlerle geçmeyen daha ciddi ağrılarda veya kısa yaşam beklentisinde nöroablatif girişimler, invaziv ve intraspinal analjezik yaklaşımlar uygulanabilir.



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

Tablo 9.2. Opioid doz dönüşüm tablosu

Opiod İsmi	Veriliş Yolu	Dozu
Morfin	Oral, IV/IM	30 mg, 10 mg
Fentanyl	Transmukozal, IV/IM, Transdermal	500µg, 250µg, 250µg
Hidromorfon	Oral, IV/IM	7.5 mg, 1.5 mg
Oksikodon	Oral	20 mg
Metadon	Oral, IV/IM	20 mg, 10 mg
Oksimorfon	IV/IM	1mg

9.3. Kansere Bağlı Yorgunluk

Kansere bağlı yorgunluk kanser veya kanser tedavilerine bağlı sübjektif acı veren, geçmeyen, aktiviteyle orantısız olan ve işlevselliği engelleyen fiziksel, duygusal ve/veya bilişsel yorgunluk veya bitmişlik hissidir (5). Kansere bağlı yorgunluk tedavi sırasında veya sonrasında aylar ve yıllarca sürebilir. Yorgunluk bazen sadece cerrahi geçiren hastalarda görülürken, kemoterapi ve radyoterapi de kansere bağlı yorgunluk için predispozan faktörlerdir. Akciğer metastazları olan hastalarda aerobik kapasite düşer ve yorgunluk artar. Hafif-orta derecede yorgunluk kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda daha yaygındır ve bir yıl kadar sürebilir. Tedaviden aylar sonra başlayan ve giderek kötüleşen yorgunluk için ileri değerlendirme gerekir.

Yorgunluk düzenli aralıklarla bir vital bulgu olarak izlenir. Yorgunluk şiddeti 0-10 çizelgesinde (0=yorgunluk yok; 10=hayal edebileceğin en kötü yorgunluk), yok (0), hafif (1-3), orta (4-6), ciddi (7-10) olarak değerlendirilir (6). Tablo 9.3.'de yorgunluk skoruna göre tanı ve tedavi yaklaşımı özetlenmiştir (6,7).



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

Tablo 9.3. Kansere bağlı yorgunlukta değerlendirme ve tedavi

Yorgunluk Skoru	Değerlendirme
0-3	İzlemeye devam et
4-10	Tedavi edilebilir faktörler: alkol/madde kullanımı, organ disfonksiyonları (kardiyak, pulmoner, endokrin, renal, GI, hepatik), enfeksiyon, anemi, artrit, ilaçlar (uyku ilaçları, ağrı kesiciler, anti-emetikler), Emosyonel bozukluklar (anksiyete, depresyon), Uyku bozuklukları (insomnia, uyku apnesi, vazomotor semptomlar, huzursuz bacak), Ağrı, Beslenme konuları (kilo/kalorik alım değişiklikleri), Dekondisyon/kas kitlesi kaybı Lab: Tam kan sayımı, kapsamlı metabolik panel (KCFT, BFT, elektrolitler), endokrin testler (TSH, uzun steroid kullanımı varsa kortizol uyarı testi) Radyolojik inceleme: Yüksek rekürrens riski veya metastaz şüphesi varsa ECHO: Antrasiklin, trastuzumab, bevacizumab gibi kardiyak disfonksiyon riski varsa PA akciğer grafisi ve O2 saturasyon testi: pulmoner şikayetlerde
	Tedavi
	Enerji koruma yöntemleri, öncelikleri belirleme, molalar, aktiviteleri yüksek enerjili zamanlarda programlama, uygun fiziksel aktiviteyi idame ettirme, egzersiz programlarına yönlendirme Bilişsel davranışsal tedavi, stres azaltma ve psikososyal eğitim Beslenme konsültasyonu, akupunktur Gerekli olduğunda psikostimulanlar (metilfenidat)

9.4. Lenfödem

Lenfödem yaklaşık olarak her 5 meme kanseri hastasından birinde görülür, hastaya meme kanserini hatırlatır ve yaşam kalitesini azaltır (8-11). Erken tanı ve tedavi başarıyı önemli derecede artırdığı için yüksek lenfödem riski olan hastaların önceden belirlenmesi gereklidir. Lenfödem ameliyat edilen tarafta (elde, kolda, kalan meme dokusunda, göğüs duvarı ve sırtta) şişlik, rahatsızlık, ağrı hissi olarak tanımlanır.

9.4.1. Lenfödem Riski Olan Hastaların Belirlenmesi

Tedaviyle ilgili lenfödem risk faktörleri: Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) ve bölgesel lenf nodlarına radyasyon (BLNR) lenfödem için temel bağımsız risk faktörleridir (8-14). Tedaviyle ilgili ve tedavi dışındaki risk faktörleri Tablo 9.4.'de verilmiştir (8-24).

Tablo 9.4. Meme kanserine bağlı lenfödem risk faktörleri

Tedaviyle İlgili Lenfödem Risk Faktörleri	Tedavi-Dışı Risk Faktörleri
ALND ALND vs. SLNB (%20 vs.%5) ≥ 5 lenf nodu vs. <5 lenf nodu (%18 vs %3) ≥ 10 lenf nodu vs. <10 lenf nodu (%27 vs. %6) BLNR Supraklavikuler LNR vs. Meme RT (HR: 1.7) ALND+BLNR vs. ALND+Meme RT (OR: 2.7) +SLNB+BLNR vs. ALND (%11 vs %23) Hemen rekonstrüksiyon (HR: 0.4) İmplant vs. otolog rekonstrüksiyon (HR:0.5) Docetaxel kemoterapi (HR: 1.73)	İleri evre meme kanseri (tanı anında) Tanıda yüksek VKİ Obezite: VKİ ≥ 30 (OR: 3.6) Postop 1. ayda kolda şişlik Subklinik ödem (%5-10) Aksiller şişlik Lokal enfeksiyon: Sellülit (aynı tarafta)

BLNR: Bölgesel lenf nodülleri radyoterapisi, LNR:Lenf Nodülü Radyoterapisi, SLNB:Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi
ALND:Aksiller lenf nodülü disseksiyonu, RT:Radyoterapi

Tedavi dışı risk faktörleri taşıyan hastalara ameliyat öncesi L-Dex ile ölçüm yapılmalı bu cihaz yok ise kol çevresine bakılmalıdır (23-27). Gözlem altında progresif ağırlık egzersizleri ve fiziksel aktivite, lenfödem gelişimi veya artması ile ilgili değildir (28-30). Lenfödem riski olan veya lenfödemi olan hastalar etkilenen bölgede daha fazla enfeksiyon riskine sahiptirler. Bu enfeksiyonlarda hospitalizasyon veya intravenöz antibiyotikler gerekebilir (Resim 9.1.). Bu nedenle lenfödemi olan veya lenfödem riski olan hastalar etkilenen bölgede enfeksiyon bulguları (örneğin kızarıklık, şişlik, ciltte çizgilenme, dokunmayla hassasiyet) olduğunda hemen doktora bilgi vermelidirler.



Resim 9.1. Enfekte lenfödemli sol kolda intravenöz antibiyotik tedavi öncesi ve sonrası iyileşme

9.4.2. Lenfödemi Önleme

Önleyici rehberler: The National Lymphedema Network'un (NLN) önleyici uyarıları içerisinde lenfödem riski olan üst ekstremitenin ve üst kadranın her türlü travmadan korunması bulunmaktadır (27-28). Gözlemsel çalışmalarda uçak yolculuğu, kan-alma ve kan basıncı ölçümlerinin (kol kafi kullanarak)

lenfödem gelişimi ile ilgili olduğu gösterilememiştir (25,26). Yine de bu gibi tıbbi işlemlerin zorunlu olmadıkça risk taşımayan koldan yapılması önerilmektedir (26-27). Bu işlemlerin lenfödem üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışma gereklidir.

Tarama programları ve erken girişim: Lenfödem perometri ve biyoimpedans spektroskopisi kullanarak tedavi sırasında ve sonrasında kolayca taranabilir (23-24). Böylece lenfödem daha erken evrelerde tanı alıp, daha erken ve başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

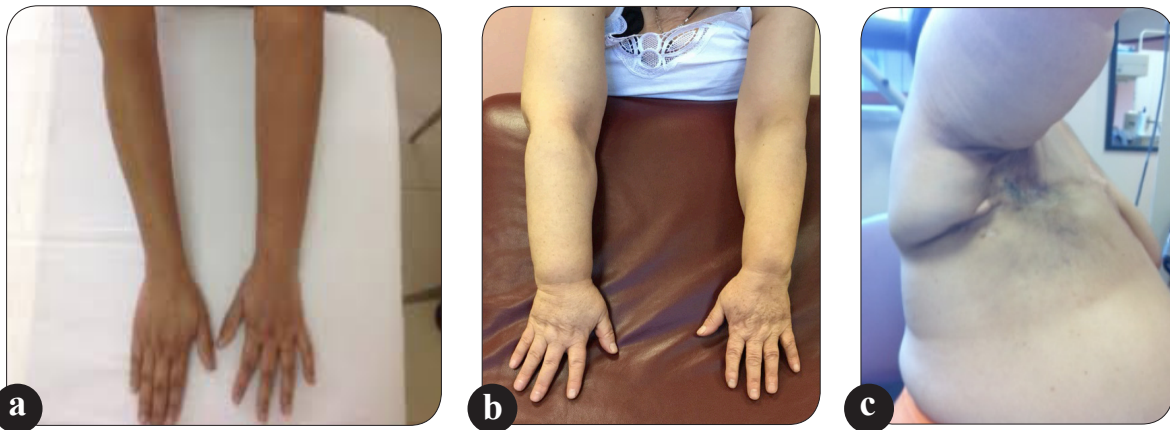
Lenfödemi önlemede cerrahi girişimler: Bazı teknikler kullanarak, koldan yapılan sentinel lenf nodülü biyopsisi (Axillary Reverse Mapping-ARM) ve lenfatik mikrocerrahi koruyucu yaklaşım (Lymphatic Microsurgical Preventative Healing Approach-LYMPHA) post-operatif lenfödem riskini azaltılabilir.

9.4.3. Lenfödemde Tanı

Lenfödem, tedavi edilen ekstremitenin lenfatik sistemindeki kesinti, hasar veya işlev bozukluğuna bağlı olarak intersitisyel boşlukta proteinden zengin sıvı birikimidir (28-29). Sentinel lenf nodülü biyopsisinin (SLNB) ve/veya meme koruyucu cerrahi gibi tekniklerin yaygın kullanımı lenfödem riskini azaltmakla birlikte, obezite ve enfeksiyonlar lenfödem riskini artırmaya devam ettirmektedir. SLNB ile lenfödem riski aksiller lenf nodülü diseksiyonu veya lenf nodlarına radyoterapiden daha düşüktür. Lenfödem sıklıkla tedavinin ilk 18 ayı içinde görülmesine karşın yaşam boyu herhangi bir zamanda gelişebilir.

Lenfödemin Belirtileri: Ameliyat edilen tarafta elde, kolda, üst kadran gövdede veya meme dokusunda, şişlik, yorgunluk, dolgunluk, ciltte gerginlik veya ağrı hissi. İleri evrede eklem hareketlerinde ve kuvvette azalma ve ciltte kalınlaşma oluşabilir.

Kanserde olduğu gibi lenfödemde de erken tanı ve tedavi kritik öneme sahiptir. International Society of Lymphology'ye göre lenfödem 4 evrede değerlendirilir (Resim 9.2.a, 9.2.b, ve 9.2.c). Evre 0 ve evre 1 tedaviyle geri dönebilirken evre 2 ve 3'de yaşam boyu lenfödem tedavisi gereklidir.



Resim 9.2a. Sol kolda evre 1, 9.2b. Sağ kolda evre 2, 9.2c. Sağ kolda evre 3 lenfödem (elefantiyazis)



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

- **Evre 0 (latent/subklinik) lenfödem:** şişlik olmadan lenfatik işlev bozukluğu; elde, kolda, memede veya üst kadranda ağırlık hissi veya yorgunluk gibi sinsi semptomlar olabilir. Objektif tanı biyoimpedans spektroskopisi ile konabilir. Bu dönem reversibl olduğu için uygulanan tedavilerle lenfödem tamamen düzelebilir.
- **Evre 1 (spontan reversibl):** Şişliğe neden olan protein ve sıvı birikimi vardır; basmakla gode bırakabilir; etkilenen tarafta kol çevresi artmış, ağırlık hissi ve/veya sertlik olabilir (Resim 9.2a). Kolu yüksekte tutunca (elevasyon) şişlik düzelir. Bu evrede de erken tedavi ile tamamen iyileşme mümkündür.
- **Evre 2 (irreversibl):** Süngerimsi bir doku kıvamı ve gode bırakan ödem vardır, şişlik arttıkça daha az gode bırakır, dokuda sertlik ve boyut artışına yol açan fibrozis gelişir. Kolu yüksekte tutunca (elevasyon) şişlik düzelmez (Resim 9.2b). Bu evrede tedaviyle ödem kontrol edilebilir. Yaşam boyu tedavi gereklidir.
- **Evre 3 (lenfostatik elefantiazis):** Ciddi derecede kuru, pul pul dökülen, kalın bir cilt; etkilenen bölgede artmış bir şişlik ve çevresel artış; anormal kontürler vardır ve engelliliğe yol açabilir (Resim 9.2c). Kolda sıvı sızıntıları (lenforaji), lenf kabarcıkları (kistler), ve enfeksiyon atakları (sellülit, erizipel, lenfanjit) yaygındır.

9.4.4. Lenfödemde Konservatif Tedavi

Meme kanseri tedavileri sonrasında %8-56 oranında görülen lenfödem yaşam kalitesini azaltmakta, fiziksel ve psikososyal problemlere yol açmaktadır (1, 2, 28-33). Enfeksiyonlara eğilim yaratan kronik, progresif seyri nedeniyle tedavi edilmediğinde ciddi sorunlara yol açabilen lenfödem, ilk 2 evrede tedavi ile geriye dönebildiğinden erken tanı ve erken tedavi çok önemlidir (29-36). Lenfödem tedavisi konservatif veya cerrahi olabilir; cilt bakımı ortak temel tedavi bileşenidir. Kompresyon tedavileri (lenfödem bandajları ve giysileri) ise konservatif tedavinin en önemli unsurudur. Lenfödemde altın standard kompleks dekonjestif tedavidir. Konservatif yöntemlere yanıt vermeyen hastalarda cerrahi seçenekler düşünülebilir.

Lenfödemde kanıt düzeyi olan tedaviler: Düşük düzey lazer terapi, manuel lenf drenaj (MLD) ve kompresyon bandajlama olarak sıralanabilir. Bandajlara duyarlı hastalarda MLD ve alternatif bası giysileri düşünülebilir (34).

Kompleks dekonjestif tedavi iki fazlı bir sistemdir ve 4 bileşenden (manuel lenf drenajı, çok-tabaka bandajlama, cilt bakımı, egzersizler) oluşmaktadır (29-33).

1. Faz I: Cilt bakımı ve hijyen, özel eğitilmiş lenfödem terapistleri tarafından uygulanan manuel lenf drenajı (45-60 dk/gün), çok-tabaka kısa-gerim bandajlama (21-24 saat/gün giyilen) ve lenfödem egzersiz programından oluşmaktadır.

Cilt bakımı ve hijyen başlıca cildi nötral pH sabunlarla yıkayarak temiz tutma, nemlendirme, cilt bütünlüğünü koruma, cildi enfeksiyon ve travmalardan koruma eğitimini içerir.

Manuel lenf drenajı (MLD) lenfödem terapistleri tarafından yavaş, nazik, hafif (30-45 mmHg) vuruşlar içeren ve ritmik olarak cildi gererek uygulanan lenfin periferden kalbe akışını uyaran, lenfatik anatomi ve



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

fizyoloji temelli çok özel bir manuel tekniktir. Böylece hasarlı lenfotomlardan sağlam lenfotomlara lenf akışı sağlanır.

MLD'yi takiben *çok-tabaka bandajlama* uygulaması yapılır. En üstteki kısa-gerim bandajlar kaslar çalışırken çalışma basıncı yüksek, kaslar istirahatetken istirahat basıncı düşük, böylece kaslar çalışırken pompa etkisi yaratan, istirahat basıncı düşük olduğu için uyurken de giyilebilen, az esneyen özellikte bandajlardır.

Lenfödem egzersizleri mutlaka bandajlar veya kompresyon giysileri giyilerek yapılan ve lenf akışını kas kontraksiyonları ve diyafram solunumu ile sağlayan bir programdır.

2. Faz II: Hasta veya yakınları tarafından uygulanan cilt bakımı ve hijyen, self-masaj, lenfödem bası giysileri ve egzersiz programından oluşmaktadır.

The American Society of Breast Surgeons (ASBrS) lenfödem risk-azaltıcı davranışlar ve tedavi önerilerini yayınlamıştır (35). Bu öneriler tablo 9.5.'te verilmiştir.

Tablo 9.5. Amerikan Meme Cerrahları Derneği'nin (ASBrS) meme kanserine bağlı lenfödem riskini azaltıcı davranışlar ve tedavi önerileri

Lenfödem erken tanı ve takip değerlendirmelerine dahil edilir. Aynı taraf koldan IV giriş veya kan basıncı ölçümü kontrendike değildir, ama hastalar diğer kolu tercih edebilir. Rutin risk azaltma davranışları önerilmemektedir ve kişiselleştirilmiş risk-azaltma stratejileri daha uygun bulunmaktadır.
Hastalar aynı taraf kolda egzersize teşvik edilmelidir. Dirençli ve aerobik egzersizler güvenlidir. Lenfödem profesyoneliyle birlikte egzersiz yapılmalıdır.
Cerrahi önleyici stratejiler olan Axillary Reverse Mapping (ARM) ve Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach (LYMPHA) umut vericidir ve uygun hastalarda araştırılmalıdır.
Kombine dekonjestif terapi (KDT) tedavinin köşe taşıdır. Semptomatik ve ölçülebilir değişiklikleri olan hastalar lenfödem terapisine yönlendirilmelidir. Değerlendirme, formal eğitim, ve aşamalı girişimler International Society of Lymphology (ISL) evrelemesi ve kişisel faktörlere göre uygulanır.
Erken sekonder MKBL'de Lymphatic-venous anastomosis (LVA) ve vascularized lymph node transfer (VLNT) etkili olabilir. Hastalar multi-disipliner bir lenfödem ekibiyle birlikte değerlendirilmeli ve cerrahi sonrası bakım multi-modal tedavinin bir parçası olmalıdır. Konservatif tedaviye cevap vermeyen ciddi geç dönem lenfödemde uzun dönem kompresyonla birlikte liposuction etkili olabilir.



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline Recommendation 3.2: Lenfödem bölümünde de 2 öneri bulunmaktadır (36):

(a) Aşırı kilolu veya obez meme kanseri hastaların lenfödemini önlemek/riski azaltmak için kilo vermeyi içeren danışmanlık alması gerekir

(b) Lenfödemini düşündüren klinik semptomları ve şişliği olan hastalar lenfödem tanı ve tedavisi konusunda bilgili bir terapist (fizyoterapist, ergoterapist, veya lenfödem uzmanı) gönderilmelidir.

British Medical Journal (BMJ) Best Practice Lymphedema Guideline ise tablo 9.6.'da verilmiştir (37).

Tablo 9.6. British Medical Journal (BMJ) Best Practice Lymphedema Guideline-2018

Tüm Hastalara		Cilt Bakımı
	+	Statik kompresyon bandajlama veya giysiler
	+	Elevasyon
	+	Egzersiz
	+	Kilo kontrolü
	Yardımcı	Manuel lenf drenajı
	Yardımcı	İntermittent pnömatik kompresyon
	Yardımcı	Psikososyal destek
Önemli morbidite/konservatif tedaviye dirençli hastalarda	Yardımcı	Cerrahi + postoperatif statik kompresyon giysisi

Sonuç olarak lenfödemnin yavaş ilerleyen kronik doğası nedeniyle **her hasta ameliyat edilen taraftaki şişlik, ağrı ve rahatsızlık hissi bakımından sorgulanmalı, erken tanı ve uygun tedavi almaları sağlanmalıdır.** Lenfödem hastalarında lenfödem terapistleri tarafından uygulanan kompleks dekonjestif tedavi ilk seçilecek tedavi yöntemidir.

9.5. Kemik Sağlığı

Meme kanserinin tedavisi için kemoterapi veya aromataz inhibitörü kullanılması kemik sağlığında bozulmaya neden olmaktadır. Kemik sağlığının bozulması, sekonder osteoporozdan kemik metastazlarında görülen patolojik kırıklara kadar geniş bir spektrumda görülebilir (1,2,7). Aromataz inhibitörü alan ve yüksek kemik kırığı riskine sahip olan hastalar ile lomber vertebra veya femurda t-skoru ≤ 1 olan hastalarda osteoporoz tedavisine (bisfosfonatlar, denosumab, kalsiyum ve D vitamini) başlanmalıdır. Kemik metastazlarında bisfosfonatlar, denosumab, radyofarmasötikler, ortezler, radyoterapi ve cerrahi stabilizasyon uygulanabilir.



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

Bisfosfonatlar, vertebral, non-vertebral kırıkları ve hiperkalsemiyi azaltırlar. Kemik metastazlarında kırık riskini hesaplayan Mirel sistemi kullanılabilir. Kırık iyileşme hızı patolojik kırıklarda daha düşüktür. Cerrahi endikasyon için yük binen kemiklerde 1 ay, yük binmeyen kemiklerde ise 3 aydan daha uzun yaşam beklentisi gereklidir.

Patolojik kırığı olan hastalar ortopedist, radyasyon onkoloğu ve medikal onkolog tarafından değerlendirilmelidir. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı kemikleri stabilize eden ortezler (termoplast kol, TLSO, Jewett gibi), asistif cihazlar (baston, koltuk değneği, yürüteç gibi), terapötik egzersizler (abdominaller ve spinal ekstensorleri kuvvetlendirme, postür ve denge eğitimi) ve çevresel düzenlemelerle (halılar ve kablolar gibi düşme riskini artıran eşyaları kaldırmak, merdivenlere ve banyoya trabzan koymak) ilgilenir.

Kaynakça

1. Cheville AL. Cancer rehabilitation. In: Cifu DX, ed. Braddom's Physical Medicine & Rehabilitation. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016: 627–652.
2. Ardiç F, Kahraman Y, Yorgancıoğlu R. Meme Kanseri Tanılı Hastaların Rehabilitasyonu: I.Bölüm. Fiziksel Tıp 2001; 4: 51-58.
3. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/8/article-p977.xml>
4. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL; American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014 Jun 20;32(18):1941-67. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0914. Epub 2014 Apr 14. Review. PubMed PMID: 24733808.
5. https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/managing_symptoms/fatigue.aspx NCCN Guidelines for Cancer-Related Fatigue, 2019.
6. Butt Z, Wagner LI, Beaumont JL, Paice JA, Peterman AH, Shevrin D, Von Roenn JH, Carro G, Straus JL, Muir JC, Cella D. Use of a single-item screening tool to detect clinically significant fatigue, pain, distress, and anorexia in ambulatory cancer practice. J Pain Symptom Manage. 2008 Jan;35(1):20-30. Epub 2007 Oct 23. PubMed PMID: 17959345.
7. NCCN Survivorship Guideline, 2.2019.
8. Gillespie TC, Sayegh HE, Brunelle CL, Daniell KM, Taghian AG. Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. Gland Surg. 2018 Aug;7(4):379-403. doi: 10.21037/gs.2017.11.04. Review. PubMed PMID: 30175055; PubMed Central PMCID: PMC6107585.
9. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):500-15. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7. Epub 2013 Mar 27. Review. PubMed PMID: 23540561.
10. Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Ung OA, Dylke ES, French JR, Yee J, Koelmeyer L, Gaitatzis K. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort. Breast. 2016 Aug;28:29-36. doi: 10.1016/j.breast.2016.04.011. Epub 2016 May 13. PubMed PMID: 27183497.



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

11. De Groef A, Van Kampen M, Tieto E, Schönweger P, Christiaens MR, Neven P, Geraerts I, Gebruers N, Devoogdt N. Arm lymphoedema and upper limb impairments in sentinel node-negative breast cancer patients: A one year follow-up study. *Breast*. 2016 Oct;29:102-8. doi: 10.1016/j.breast.2016.07.021. Epub 2016 Jul 29. PubMed PMID: 27479040.
12. Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, Shenouda MN, O'Toole JA, MacDonald SM, Specht MC, Taghian AG. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 1;88(3):565-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.232. Epub 2014 Jan 7. PubMed PMID: 24411624; PubMed Central PMCID: PMC3928974.
13. Shaitelman SF, Chiang YJ, Griffin KD, DeSnyder SM, Smith BD, Schaverien MV, Woodward WA, Cormier JN. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162(2):201-215. doi: 10.1007/s10549-016-4089-0. Epub 2016 Dec 23. Review. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162(2):217. PubMed PMID: 28012086.
14. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijl JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7. Epub 2014 Oct 15. PubMed PMID: 25439688; PubMed Central PMCID: PMC4291166.
15. Miller CL, Colwell AS, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, O'Toole JA, Shenouda MN, Sadek BT, Swaroop MN, Ferguson CM, Smith BL, Specht MC, Taghian AG. Immediate Implant Reconstruction Is Associated With a Reduced Risk of Lymphedema Compared to Mastectomy Alone: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2016 Feb;263(2):399-405. doi: 10.1097/SLA.0000000000001128. PubMed PMID: 25607768; PubMed Central PMCID: PMC4508247.
16. Khan F, Amatya B, Pallant JF, Rajapaksa I. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in women after breast cancer. *Breast*. 2012 Jun;21(3):314-20. doi: 10.1016/j.breast.2012.01.013. Epub 2012 Feb 17. PubMed PMID: 22342676.
17. Card A, Crosby MA, Liu J, Lindstrom WA, Lucci A, Chang DW. Reduced incidence of breast cancer-related lymphedema following mastectomy and breast reconstruction versus mastectomy alone. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Dec;130(6):1169-78. doi: 10.1097/PRS.0b013e31826d0faa. PubMed PMID: 22878475.
18. Zhu W, Li D, Li X, Ren J, Chen W, Gu H, Shu Y, Wang D. Association between adjuvant docetaxel-based chemotherapy and breast cancer-related lymphedema. *Anticancer Drugs*. 2017 Mar;28(3):350-355. doi: 10.1097/CAD.0000000000000468. PubMed PMID: 27997437.
19. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011 Jun;19(6):853-7. doi: 10.1007/s00520-011-1089-9. Epub 2011 Jan 16. PubMed PMID: 21240649; PubMed Central PMCID: PMC4480912.
20. Specht MC, Miller CL, Russell TA, Horick N, Skolny MN, O'Toole JA, Jammallo LS, Niemierko A, Sadek BT, Shenouda MN, Finkelstein DM, Smith BL, Taghian AG. Defining a threshold for intervention in breast cancer-related lymphedema: what level of arm volume increase predicts progression? *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Aug;140(3):485-94. doi: 10.1007/s10549-013-2655-2. Epub 2013 Aug 4. PubMed PMID: 23912961; PubMed Central PMCID: PMC3788652.
21. Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, Brunelle C, O'Toole JA, Salama L, Specht MC, Taghian AG. Impact of Ipsilateral Blood Draws, Injections, Blood Pressure Measurements, and Air Travel on the Risk of Lymphedema for Patients Treated for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Mar 1;34(7):691-8. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5948. Epub 2015 Dec 7. PubMed PMID: 26644530; PubMed Central PMCID: PMC4872021.



9. MEME KANSERİNDE FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON

22. Indelicato DJ, Grobmyer SR, Newlin H, Morris CG, Haigh LS, Copeland EM 3rd, Mendenhall NP. Delayed breast cellulitis: an evolving complication of breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Dec 1;66(5):1339-46. PubMed PMID: 17126205.
23. Stout Gergich NL, Pfalzer LA, McGarvey C, Springer B, Gerber LH, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer.* 2008 Jun 15;112(12):2809-19. doi: 10.1002/cncr.23494. PubMed PMID: 18428212.
24. Soran A, Ozmen T, McGuire KP, Diego EJ, McAuliffe PF, Bonaventura M, Ahrendt GM, DeGore L, Johnson R. The importance of detection of subclinical lymphedema for the prevention of breast cancer-related clinical lymphedema after axillary lymph node dissection; a prospective observational study. *Lymphat Res Biol.* 2014 Dec;12(4):289-94. doi: 10.1089/lrb.2014.0035. PubMed PMID: 25495384.
25. Asdourian MS, Skolny MN, Brunelle C, Seward CE, Salama L, Taghian AG. Precautions for breast cancer-related lymphoedema: risk from air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, skin puncture, extreme temperatures, and cellulitis. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):e392-405. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30204-2. Epub 2016 Aug 30. Review. PubMed PMID: 27599144.
26. Ahn S, Port ER. Lymphedema Precautions: Time to Abandon Old Practices? *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34(7):655-8. doi: 10.1200/JCO.2015.64.9574. Epub 2015 Dec 28. Review. PubMed PMID: 26712226.
27. National Lymphedema Network. Position Paper: Lymphedema Risk Reduction Practices 2012 https://issuu.com/lymphnet/docs/risk_reduction
28. National Cancer Institute Lymphedema (PDQ®)–Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/lymphedema/lymphedema-hp-pdq>.
29. Executive Committee. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2016;49(4):170-84.
30. Dalyan Aras M. Kanser Rehabilitasyonu: In: FTR Akıl Notları (Ayhan FF ed). Güneş Kitabevi: 2016, Ankara, pp: 331-341.
31. Lenfödem. Dalyan M, Borman P, Ayhan F. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2017.
32. Ardiç F, Kahraman Y, Soyupek F, Yorgancıoğlu R. Meme Kanseri Tanılı hastaların Rehabilitasyonu: II.Bölüm: Lenfödem. *Fiziksel Tıp* 2001; 4: 163-166.
33. Ardiç F, Soyupek F, Kahraman Y, Yorgancıoğlu R. Meme Kanseri Tanılı hastaların rehabilitasyonu: III.Bölüm: Lenfödemi Önlemek ve Tedavi Etmek. *Fiziksel Tıp* 2001; 4: 167-170.
34. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, Johnson JA, Mumber M, Seely D, Zick SM, Boyce LM, Tripathy D. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 2017 May 6;67(3):194-232. doi: 10.3322/caac.21397. Epub 2017 Apr 24. Review. PubMed PMID: 28436999; PubMed Central PMCID: PMC5892208.
35. McLaughlin SA, DeSnyder SM, Klimberg S, Alatrisme M, Boccardo F, Smith ML, Staley AC, Thiruchelvam PTR, Hutchison NA, Mendez J, MacNeill F, Vicini F, Rockson SG, Feldman SM. Considerations for Clinicians in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema, Recommendations from an Expert Panel: Part 2: Preventive and Therapeutic Options. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct;24(10):2827-2835. doi: 10.1245/s10434-017-5964-6. Epub 2017 Aug 1. PubMed PMID: 28766218.
36. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, LaMonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 20;34(6):611-35. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3809. Epub 2015 Dec 7. Review. PubMed PMID: 26644543.
37. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/610>



10. BÖLÜM

MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

10.1. İnflamatuvar Meme Kanseri

Prof. Dr. Gülten KIYAK, Doç. Dr. Mutlu DOĞAN

İnflamatuvar meme kanseri (İMK) AJCC tarafından memenin üçte birinden fazlasını kaplayan difüz eritem ve ödemin eşlik ettiği kitle lezyonu olarak tanımlanmıştır. İMK, tanı anında T4d kabul edildiği için, nodal tutulumun derecesine ve uzak metastaz olup olmamasına göre evre IIIB, IIIC veya IV'dür. Bu hızlı ilerleyişin nedeni hala anlaşılamamıştır (1).

10.1.1. Epidemiyoloji

İMK tüm meme kanserlerinin % 2.5'ünü, meme kanserine bağlı ölümlerin ise %7'sini oluşturur. Ortalama sağkalım süresi 2,9 yıl olarak bildirilmiştir. Bu süre lokal ileri evre meme kanserleri ortalama 6.4 yıldır.

10.1.2. Klinik Belirtiler ve Tanı

Hasta tipik olarak son üç ay içerisinde ortaya çıkan, memede büyüme, kızarıklık, sertlik ve ağrı ile başvurur. Fizik muayene sırasında ödem ve eritemle birlikte deri kalınlaşması hemen farkedilir. Granülomatöz ve diğer iltihabi mastitler, lokal ileri evre meme kanseri ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

10.1.3. Görüntüleme

USG'de deri kalınlaşması ve sınırları belirsiz, hipoekoik kitlesel lezyon rahatlıkla görülebilir ve aksiller lenf nodlarının durumu değerlendirilebilir. Kitlenin görüntülenmesinde USG, MMG'den daha sensitiftir (2).

MMG'de deri kalınlaşması ve asimetrik difüz dansite artışı, yapısal distorsiyon, geniş alana yayılmış mikrokalsifikasyonlar İMK'ni düşündürmelidir. Deri kalınlaşması tipik bulgudur (2).

MRG: Tanıda yeri olmamakla birlikte USG ve MMG'de görüntülenemeyen lezyonlarda istenebilir veya deri biyopsisi MRG rehberliğinde yapılabilir (2).

İMK'de tanı anında hastaların % 30'u metastatik olduğundan sistemik değerlendirme için PET-BT veya bunun yerine toraks, batin BT, beyin MRG ve kemik sintigrafisi yapılmalıdır.

10.1.4. Biyopsi

Cilt ve kitleden biyopsiler olarak histolojik tanı konulmalıdır. Cilt biyopsisi deri değişikliklerinin en yoğun olduğu yerden alınır. Meme üzerindeki deride papiller veya retiküler lenfovasküler tümör embolileri görülebilir, ancak tanı için şart değildir. İMK'nın meme kanserinin histopatolojik bir alttipi olduğu düşünülmektedir. Yüksek histolojik gradlı duktal tümör hücrelerinin görülmesi tanıyı koydurur (2).



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

Büyük çoğunluğu HR negatif, HER-2 pozitif tümörlerdir.

İMK tedavisinde multidisipliner tedavi planı yapılmalıdır; Neoadjuan KT, cerrahi tedavi ve RT.

10.1.5. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı lokal kontrolü sağlamaktır, tümör negatif cerrahi sınırlar ile çıkarılmalıdır. MKC ile lokal kontrol sağlanamayacağı için önerilmez.

İMK’de dermal lenfatikler tümör embolisi nedeniyle tıkalı olduğu için SLNB yanıltıcı olabilir. modifiye radikal mastektomi standart cerrahi yaklaşımdır. Cerrahi sınırın negatifliği lokal nüksü engellemek ve sağkalımı arttırmak için önemlidir.

MRM ile eş zamanlı rekonstrüksiyon kontrendikedir. Ancak çok iyi lokal kontrol sağlanmış hastalarda RT’den sonra yapılabilir.

10.1.6. Metastatik Hastalık

İnflamatuvar meme kanseri tanısı konulan hastaların %30’unda tanı anında uzak metastaz vardır. Sıklıkla metastaz yaptığı yerler kemik, santral sinir sistemi, akciğer ve plevradır. Evre IV veya reküren İMK, evre IV/ reküren meme kanseri gibi tedavi edilir.

Kaynakça

1. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. *The breast comprehensive management of benign and malignant diseases*. 5. Edition 832-839.
2. Yamauchi H, Woodward WA, Valero V et al. *Inflammatory breast cancer: what we know and what we need to learn? The Oncologist* 2012;17:891-99.
3. *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 3.2019 MS* 72-74.
4. Levine PH, Veneroso C. *The epidemiology of inflammatory breast cancer. Semin Oncol* 2008;35(1):11-6.
5. Atkinson RL, El-Zein R, Valero V et al. *Epidemiological risk factors associated with inflammatory breast cancer subtypes. Cancer Cause Control* 2016;27(3):359-66.
6. Barrera AMG, Fouad TM, Song J et al. *BRCA mutations in woman with inflammatory breast cancer. Cancer* 2018;124(3):466-74.



10.2. Memenin Fillodes (Phyllodes-Phylloides) Tümörü

Prof. Dr. Faruk AKSOY

Fillodes nadir stromal tümörlerden olup, kesiti yaprağa benzediği için bu ismi almıştır. Kesin histopatolojik özellikler ölçü alınarak benign, sınırda malign ve malign olarak üç gruba ayrılmıştır (1-2).

10.2.1. Görülme Sıklığı

Fillodes tümörler her yaşta görülebilirler, ancak çoğunlukla 40 yaş civarında ortaya çıkarlar (2-3). Ortalama görülme yaşı 45 olup, fibroadenomlara göre 15 yıl geç tespit edilmektedir. Nadiren erkeklerde de benign ve malign olgular bildirilmiştir (4).

10.2.2. Klinik Görünüm

Fillodes tümörler nadiren bilateral olup, genellikle memenin üst dış kadranında lokalize olurlar (%46). Bu tümörlerden çok az sayıda invaziv duktal karsinom geliştiği bildirilmiştir (5-7).

Muayene sırasında iyi sınırlı, lobülasyon gösteren, sert, genellikle ağrısız, mobil ve palpabl tümörlerdir. Büyük bir çapa ulaştıklarında ciltte incelmeye neden olurlar ancak invazyon yapmazlar. Spontan infarktüs sonucu kanlı akıntıya neden olabilirler (2). Semptomatik hale gelmeleri uzun sürebilir, ancak bazen hızlı büyüme gösterebilirler. Malign tiplerin daha hızlı büyüdüğü ve semptom verdikleri bilinmektedir. Büyük olgu serilerinde ortalama çapın 5-9 cm. arasında olduğu belirtilmektedir (5).

Koltuk altındaki lenf nodüllerindeki büyüme daha çok reaktif özelliكتedir. Malign tipte aksilla tutulumu %15'i, sistemik metastaz oranı %3-5'i bulabilir (8). Yayılım genellikle kan yolu ile olmaktadır. Lokal nüks oranları benign filloideste %20, malign tiplerde ise %27-71 arasındadır. Malign olgularda en sık metastaz yerleri akciğer ve kemiklerdir (9). Metastaz kapasitesi ve yaşam süresi, tümörde nekroz mevcudiyeti, stromal aşırı büyüme ve mitotik aktivite ile ilişkilidir (2,10).

10.2.3. Tanı

Dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile fillodes tümörü akla gelebilir. Biyopsi öncesinde radyolojik tetkikler planlanmalıdır. MR görüntülemeye malign fillodes tümörlerin T1 ağırlıklı kesitlerde daha fazla kontrast tuttuğu saptanmış olup, ayırıcı tanıda düşünülmelidir (11). Kesin tanı kalın iğne biyopsisi ile konulabilir (12).

10.2.4. Radyolojik Bulgular

Klinik bulgularla beraber değerlendirildiğinde fillodes tümör düşünülebilir. Mamografi ve ultrasonografi-nin tanı koyucu değeri az olup malign benign ayırımını yapamaz. Son yıllarda MR'ın ayırıcı tanı ve güvenli cerrahi sınırın tespitinde yardımcı olabileceği belirtilmektedir (14). PET tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, nüks, rezidüel tümör ve uzak metastazların tespitinde kullanılmaktadır.



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

10.2.5 Patoloji

Fillodes tümörler intra-lobüler stromadan kaynaklanan bifazik tümörlerdir. Makroskopide fibroadenoma benzeyen protrüze lezyonlar görülebilir. Tümörde nekroz, kistik değişim ve kanama saptanabilir, selülarite, mitoz ve pleomorfizmin fazla görülmesi ile fibroadenomlardan ayrılmaktadırlar. Bazen benign ve malign filloides tümörler arasında kesin bir ayrım mümkün olmayabilir. (15).

Yüksek grade gösteren fillodes tümörlerini yumuşak doku sarkomlarından ayırt etmek güçtür. Ancak, mültinükleer stromal hücreler sadece fillodes tümörlerde görülür (16).

10.2.6. Tedavi

Cerrahi en önemli tedavi seçeneğidir. Geçmişte mastektomi uygulanırken, günümüzde sınırlar negatif olacak şekilde (en az 1 cm) meme koruyucu cerrahi tercih edilmektedir. Tümörün tipi, büyüklüğü, meme yapısı ve hacmi cerrahi tekniği etkileyen faktörlerdir (14,16). Büyük tümörlerde kalan meme dokusunun kozmetik görünümü yetersiz olacağından subkutan mastektomi ve implant tercih edilmelidir (17-18).

Lokal nüks benign olgularda %3-10, malign olgularda %3-50 arasındadır. Malign fillodeslerde lokal nüks oranının yüksekliği cerrahi sınır pozitifliği ile ilişkilidir (17). Mayo Klinik Serisi'nde tümör büyüklüğü, cerrahi sınır <1 cm olması ve stromal aşırı gelişme lokal nüksü artırmaktadır. Malign fillodeslerin %20'sinde aksillada palpabl lenf nodülü olmasına rağmen %5'den azında metastaz olduğu belirtilmektedir. SLNB yapılarak pozitif olduğunda ALND yapılabilir (18,20-21). Cerrahi sınır pozitif veya yakın olup, tekrar cerrahi yapılamayacak olgularda radyoterapi önerilmektedir (22). Kemoterapinin yararı gösterilememiştir (23).

10.2.7. Klinik Seyir

Malign olgularda %20 oranında ve çoğunlukla akciğerlere (%70) ve plevraya metastaz görülmüştür. Uzak metastaz sonrası genel sağkalım 2 yıldan azdır.

10.2.8. Takip

Fillodes tümörlerde cerrahi tedavi sonrası muhtemel lokal nüks ve metastaz açısından hastaların dikkatli takibi gereklidir. Uzak metastaz ve lokal nüksün ilk 2 yılda daha fazla olduğu bilindiğinden bu dönem içinde daha sık takip önerilmektedir.



Kaynakça

1. Selçuk, S. Memenin Fillodes tümörü, Özmen V içinde Meme Hastalıkları Kitabı (s. 439-443), Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2012.
2. Estabrook, A, Giron, G. Treatment of unusual malignant neoplasias and clinical presentations. Edt. Rose DF, In Breast Cancer 2005; pp 707-708, Philadelphia, Elsevier 2005.
3. Zissis C, Apostolikas N, Konstantinidou A, Griniatsos J, Vassilopoulos PP. The extent of surgery and prognosis of patients with phyllodes, tumor of the breast. Breast Cancer Res Treat 1998; 48(3), 205-210.
4. Hamdy O, Saleh GA, Raafat S, Shebl AM, Denewer A. Male Breast Huge Malignant Phyllodes. Chirurgia (Bucur). 2019, 114(4), 512-517
5. Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: experience of 33 cases at a specialist centre. Ann R Coll Surg Engl 1995. 77(3), 181-184
6. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, Wiltshaw E, McKinna JA. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. Cancer 1992; 69(1), 141-147
7. Parfitt JR, Armstrong C, O'malley F, Ross J, Tuck AB. In-situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. World J Surg Oncol 2004; 15(2), 46
8. Reinfuss M, Mituś J, Duda K, Stelmach A, Ryś J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. Cancer 1996; 77(5), 910-916
9. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Cancer 2006; 107(9), 2127-33
10. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair SL. Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. Am Surg 2007; 73, 967-9
11. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okafuji T, Eguchi T, Sakai S, Kuroki S, Tokunaga E, Ohno S, Nishiyama K, Hatakenaka M, Honda H. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. Radiology. 241(3), 702-709
12. Ridgway PF, Jacklin RK, Ziprin P, Harbin L, Peck DH, Darzi AW, Rajan PB. Perioperative diagnosis of cystosarcoma phyllodes of the breast may be enhanced by MIB-1 index. J Surg Res 2004; 122(1), 83-88
13. Vos DI, Mastboom WJ, de Vos RA. Phyllodes tumor in the breast. Ned Tijdschr Geneesk 1998; 142(13), 716-721
14. Cabioglu N. , Ozcelik T, Ozmen V, Igci A, Muslumanoglu M, Özçınar B, Özlük Y, Dursun M, Dağoğlu T, Keçer M, Aslay I, Aydinler A. "Therapeutic approaches to pyllodes tumor of the breast. The Journal of Breast Health 4, 99-104, 2008.
15. Bae, KY. Premalignant and Malignant Breast Pathology, Jatoi I, Kaufmann M in Management of Breast Diseases. 2010; pp. 180-89), Berlin, Springer
16. Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. Eur J Surg Oncol 2001; 27(8), 723-730
17. Guerrero MA, Ballard BR, GrauLenhard AM. Phyllodes tumour of the breast: Clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol 2003; 138(2), 217-221
18. Buchanan EB. Cystosarcoma phyllodes and its surgical management. Am Surg 1995; 61(4), 350-355
19. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. Am J Surg 1993; 165(3), :376-379.



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

20. Contarini O, Urdaneta LF, Hagan W, Stephenson SE Jr. Cystosarkomaphyllodes of the breast: A new therapeutic proposal. *Am Surg* 1982; 48(4), 157-166
21. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, Hunt KK. Primary treatment of cystosarcoma pyllodes of the breast. *Cancer* 2000; 89, 1502-1511
22. Morales-Vasquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, De La Garza JG. Adjuvant chemotherapy with doxorubicine and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *The Breast Journal* 2007; 13:551-556



10.3. Erkek Meme Kanseri

Doç. Dr. Lütfi DOĞAN

Erkeklerde meme kanseri nadir olarak görülür. Erkek meme kanserlerinin, kadın meme kanserleri ile benzer yönlerinin yanı sıra birbirinden ayrılan yönleri de vardır.

10.3.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini erkek meme kanserleri oluşturmaktadır (1-4). Ortalama tanı yaşı, kadınlardan 5-10 yıl daha ileri olup, altmışlı yaşların üzerindedir (5). Görülme sıklığı yıllar içerisinde artmakta olup, son 25 yılda %26 oranında artış saptanmıştır (6).

Çok belirli bir risk faktörü olmamakla birlikte, birinci derece akrabada meme kanseri öyküsü olması risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Otozomal dominant olarak geçen BRCA1/2 genleri hereditör meme kanserlerinin önemli bir bölümünden sorumludur. Meme kanserli erkeklerin %15-20'sinde meme ya da over kanseri hikayesi olan aile bireyleri vardır. BRCA2 gen mutasyonu, BRCA1 mutasyonuna göre daha yüksek erkek meme kanseri riski taşır (7,8). Meme kanseri tanısı konulan bir erkekte BRCA2 gen mutasyon olasılığı %14 civarında olup, tüm meme kanserli erkeklere genetik danışmanlık verilmelidir (9). Bir tümör supresör gen olan PTEN geninin mutasyonu ile karakterize Cowden sendromu, p53 gen mutasyonu ile karakterize Li-Fraumeni sendromu, mismatch tamir genlerinin mutasyonu ile karakterize Lynch sendromu, androjen reseptör gen mutasyonu, CYP17 polimorfizmi, erkek meme kanseri riskinin artış gösterdiği diğer genetik bozukluklardır.

Artmış östrojen seviyelerine neden olan bazı hastalıklar (karaciğer yetmezliği, obezite, tiroid hastalıkları, Klinefelter sendromu) ve östrojen içeren ilaç kullanımı erkek meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Yine androjen eksikliğine neden olan ve androjen-östrojen dengesini bozan orşit, kriptoorşidi ve testis travması gibi durumlar nadir de olsa erkek meme kanseri riskini arttıran faktörler olarak ortaya atılmıştır (10). Erkek meme kanserlerinin %3-5'ini Klinefelter Sendromlu hastalar oluşturur. Göğüs duvarına radyoterapi öyküsü, alkol ve sigara kullanımı suçlanan diğer risk faktörleri arasındadır.

10.3.2. Klinik Bulgular

Tarama programlarının uygulanmaması ve farkındalığın kısıtlı olması nedeni ile ileri evrelerde tanı alırlar (11). Hastalar sıklıkla ağrısız bir kitle ile müracaat ederler. Meme başı ve meme cildinde çekinti ve ülserasyon diğer belirtiler olabilir ve %85'i klinik muayene ile saptanabilir.

10.3.3. Patolojik Özellikler

Histolojik tipler kadınlardakine benzer, ancak invaziv duktal kanserler %95'den fazlasını oluşturur. Östrojen uyarımı ile invaziv lobüler kanser gelişebilir (12). Hastaların %7-10'unda DKİS'e rastlanır ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Paget hastalığı ve inflamatuvar meme kanseri ile karşılaşılabılır, ancak çoğunlukla düşük histolojik grad ve intraduktal papiller formda görülür (13-15). Erkek meme kanserlerinin %2'si bilateral olarak karşımıza çıkar.



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

ÖR pozitiflik oranı %90, PR pozitifliği %80, androjen reseptörü (AR) pozitifliği %90'nın üzerinde olup, bu değerler yaştan bağımsızdır. HER-2 pozitiflik oranı %15, üçlü negatif moleküler alt tip oranı %0.3 kadardır (16).

10.3.4. Tanı ve Evreleme

Memede kitle saptanan bir erkek hastaya yaklaşım ve uygulanacak olan tanı yöntemleri kadın hastalarda kine benzer. Mamografinin erkeklerde meme kanseri için duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir (17). Spiküler konturlu kitle, mikrokalsifikasyonlar ve meme başı çekintileri en tipik mamografi bulgularıdır. Ultrasonografi (US) malign ve benign lezyon ayırımında ve nodal tutulumu belirlemede etkin olup, görüntüleme eşliğinde biyopsi için de kullanılır. Şüpheli kitleler kalın iğne biyopsisi ile aydınlatılmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kesin sonuç vermeyebilir. Jinekomastide, tipik olarak iki taraflı, simetrik ve yumuşak kıvamlı bir meme dokusu mevcut olup, sert, fiks kitleler ve cilt değişiklikleri söz konusu değildir (18).

Erkeklerde meme kanseri tanısı konulduktan sonra evreleme yine TNM sistemine göre yapılır. Evre, tümör boyutu ve aksiller lenf nodlarının durumu prognozu belirleyen en önemli parametrelerdir.

10.3.5. Tedavi

Yeteri kadar meme dokusu mevcut olmadığından meme koruyucu cerrahi (MKC) yapmak çoğu zaman mümkün değildir. Simple mastektomi ile birlikte sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ya da aksilla pozitif ise modifiye radikal mastektomi (MRM) en sık kullanılan tekniktir. SLNB'nin erkeklerde de tıpkı kadınlardaki gibi güvenle ve yüksek saptama ve doğruluk oranları ile kullanılabileceği kabul edilmektedir (19-21). SLNB'de metastaz saptanır ise aksiller diseksiyon yapılmalıdır (22-23). Lokal ileri evre hastalıkta tedaviye neoadjuvan sistemik tedavi ile başlanması tercih edilir. Neoadjuvan tedavi prensipleri, kadın meme kanserlerinin tedavi prensipleri ile aynıdır.

Radyoterapi (RT), endokrin tedavi, kemoterapi ve anti-HER-2 tedavi adjuvan tedavi rejimlerini oluşturur. Genel anlamda daha ileri evrede tanı konulduğu için erkek meme kanserlerinin daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülmüştür. Modern lokal ve sistemik tedavilerle başarı şansı oldukça artmıştır (25-26). Erkek meme kanserindeki ilerlemelerin büyük kısmı kadınlarda elde edilen verilere dayanmaktadır. İnsidansı artış göstermeye devam etse de hala nadir görülen bu hastalık için prognozun ve ideal tedavinin belirlenmesinde daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.



Kaynakça

1. White J, Kearins O, Dodwell D, et al. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res* 2011; 13:219.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
3. Eryilmaz MA, Igci A, Muslumanoglu M, Ozmen V, Koc M. Male Breast Cancer: A Retrospective Study of 15 Years. *J BUON*, 17 (1), 51-6 Jan-Mar 2012 PMID: 22517693
4. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer: A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993; 53:538.
5. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, et al. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer* 2007; 109:1471.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101:51.
7. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1811.
8. Easton DF, Steele L, Fields P, et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet* 1997; 61:120.
9. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996; 13:123.
10. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol* 1992; 135:734.
11. Culell P, Solernou L, Tarazona J, et al. Male breast cancer: a multicentric study. *Breast J* 2007; 13:213.
12. Michaels BM, Nunn CR, Roses DF. Lobular carcinoma of the male breast. *Surgery* 1994; 115:402.
13. Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: a morphologic study of 84 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma--a preliminary report. *Cancer* 1998; 83:2139.
14. Takeuchi T, Komatsuzaki M, Minesaki Y, et al. Paget's disease arising near a male areola without an underlying carcinoma. *J Dermatol* 1999; 26:248.
15. Spigel JJ, Evans WP, Grant MD, et al. Male inflammatory breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2001; 2:153.
16. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; 29:405.
17. Evans GF, Anthony T, Turnage RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001; 181:96.
18. Lattin GE Jr, Jesinger RA, Mattu R, Glassman LM. From the radiologic pathology archives: diseases of the male breast: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2013; 33:461.
19. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703.
20. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist* 2007; 12:512.
21. Martin-Marcuatu JJ, Alvarez-Perez RM, Sousa Vaquero JM, Jimenez-Hoyuela García JM. Selective sentinel lymph



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

node biopsy in male breast cancer. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2018; 37:146.

22. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2006;203(4):475–80.
23. Ouriel K, Lotze MT, Hinshaw JR. Prognostic factors of carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159:373.
24. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:465.
25. Ozkurt E, Tükenmez M, Yılmaz R, Cabioğlu N, Müslümanoğlu M, Dinççağ AS, İğci A1, Ozmen V. Favorable Long-Term Outcome in Male Breast Cancer. *Eur J Breast Health*, 14 (3), 180-185 2018 Jul 1 eCollection Jul 2018
26. El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg* 2004; 139:1079.



10.4. Gebelik ve Meme Kanseri

Prof. Dr. Gülten KIYAK, Doç. Dr. Mutlu DOĞAN

Gebelikte meme kanseri, gebeliğin başlangıcı ile doğum sonrası bir yıl içinde tanı konulan meme kanseri olarak tanımlanır. Laktasyon sırasında östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi sonucu gelişen fizyolojik hipertrofi ve proliferatif değişiklikler nedeniyle memede ortaya çıkan kitlelerin tanısı zorlaşmakta ve gecikmektedir (1). Yapılan çalışmalar gebelikteki meme kanseri tanısında 1-13 ay arasında bir gecikme olduğunu göstermektedir (1-6).

10.4.1. Epidemiyoloji

Gebelik sürecinde serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen kanser olup, tüm meme kanserlerinin %0.2-2.6'sı gebelik esnasında görülür. En sık görüldüğü yaş aralığı 32-38 yaşdır (3). Günümüzde çocuk doğurma yaşı yükseldiği için gebelikte görülen meme kanseri insidansı artma eğilimindedir (1-6).

10.4.2. Prognoz

Yüksek östrojen düzeyi, tanıda gecikme ve standart tedavilerin uygulanmasındaki kısıtlılık nedeniyle prognoz kötü olup, gebeliği sonlandırma prognoza olumlu katkı sağlamamaktadır (4-6).

10.4.3. Patoloji

En sık histopatolojik tip invaziv duktal karsinom olup, genellikle kötü diferensiye, yüksek lenfovasküler invazyon, negatif, hormon reseptörü ve yüksek HER-2 pozitifliği gösteren bir tümör vardır (4, 6-7).

10.4.4. Tanı

Tanıda gecikmemek için gebelik tanısı konulduğu anda meme muayenesi yapılmalı, kitle, meme başı akıntısı, deri değişiklikleri dikkatle incelenmeli, kanser dışlanmalıdır.

10.4.5. Görüntüleme Çalışmaları

MMG: Memede yüksek dansite olduğundan MMG'nin duyarlılığı düşük, yanlış negatiflik oranı yüksektir. İlk trimester sırasında mamografi çekilmesi önerilmemektedir. Standart çift plan MMG'de (200-500 mRad) karın bölgesi korunduğunda fetüsün maruz kaldığı radyasyon dozu 0,4 mrad'dan az olup, ikinci ve üçüncü trimesterde mamografi çekilebilir (4, 5).

US: Kolay uygulanabilir olması, radyasyon yaymaması nedeniyle gebe hastalarda seçilecek ilk görüntüleme yöntemi olmalı ve buna göre diğer görüntüleme yöntemleri planlanmalıdır. Gebelikte bulunan kitle, kitlenin yaygınlığı, ikincil odaklar ve aksiller lenf nodlarının durumu US ile rahatlıkla incelenebilir (4).

MRG: MRG'de kullanılan gadoliniumun (Kategori C) plasentayı geçmesi ve fetüsdeki yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle MRG tercih edilmemelidir. Evreleme amacıyla akciğer grafisi, batin ultrasonografisi, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yeterlidir (5).

Seçilecek yöntemin fayda/zarar oranı titizlikle değerlendirilmelidir (4, 5). Gebelikte PET-BT çekilmemelidir.



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

10.4.6. Meme Biyopsisi

Gebelik ve laktasyonda US ile şüpheli bulunan her kitleye mutlaka kalın iğne biyopsisi yapılmalıdır. Postpartum dönemde yapılan cerrahi biyopsi sonucu süt fistülü, kanama ve enfeksiyon gelişme riski nedeniyle profilaktik antibiyotik önerilmektedir (4, 8, 9).

10.4.7. Cerrahi Tedavi

Tanı, evreleme ve tedavi planı cerrahi, radyoloji, tıbbi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve kadın doğum uzmanından oluşmuş bir ekip tarafından yapılmalı, koordine bir şekilde yürütülmeli, tüm aşamalarındaki gereklilik ve riskler hastaya ve ailesine detaylı bir şekilde anlatılmalı ve onam alınmalıdır. Tedavi planlamasında en önemli belirleyiciler hastalığın evresi ve gebeliğin haftası olup, fetüs bir birey olarak kabul edilmeli, tanı aşamasında olduğu gibi tüm koruyucu önlemler alınmalıdır.

Abortus, ancak ileri evre metastatik hastalığı olan veya kemoterapinin yüksek risk oluşturduğu gebeliğin birinci trimesterindeki hastalara önerilebilir. Genel yaklaşım gebeliğin ilk 3 ayında tanı konulan meme kanserinin cerrahi tedavisinde mastektomi + radyoizotop ile SLNB ± ALND yapılmasıdır. Rekonstrüksiyon postpartum dönemde yapılabilir (4, 5). Gebeliğin sonraki trimesterlerinde radyoterapi, kemoterapiden ve uygun hastalarda MKC'den sonra ve gebelik sonlandırıldıktan sonra uygulanabilir (4, 5).

10.4.8. Sistemik Tedavi

Meme kanseri sistemik tedavi endikasyonları gebe olanlarda ve olmayanlarda aynıdır. Ancak, tedavi planlanırken hem fetal hem maternal riskler göz önünde bulundurulmalı ve tanıdan itibaren tedavi süresince multidisipliner olarak yakın maternofetal monitörizasyon yapılmalıdır. İlk trimesterde teratojenite riski yüksek olduğu için kemoterapi mutlak kontrendikedir. Yine, 35. haftadan sonra ya da planlanan doğum tarihinden önceki 3 hafta içinde olası kanama gibi hematolojik komplikasyonlar riski nedeniyle bu sürelerde kemoterapi verilmesi önerilmemektedir. Gebe meme kanserli hastalarda ilk trimester dışında antrasiklin ve alkilleyici ajanlarla (AC rejimi gibi) tecrübe oldukça fazladır (3-4). Gebelikte taksan kullanımı ile ilgili veri daha kısıtlıdır, ancak ilk trimesterden sonra özellikle nod pozitif hastalık gibi taksan verilmesi planlanan durumlarda hasta bazında karar verilmelidir (5). Yine, gebelerde HER-2 pozitif hastalıkta trastuzumabla ilişkili oligohidramnios/anhidramnios riskinin oldukça yüksek olduğu kesinlikle unutulmamalıdır (6-8).

10.4.9. Radyoterapi

Fetüsün yaşına bağlı olarak teratojenik etkisi ve çocukluk çağı kanserlerine neden olduğu için radyoterapiden kaçınılmaktadır (4, 8-9).



Kaynakça

1. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS, Gradishar WJ. *The breast comprehensive mangement of benign and malign disease*. 5. Edition 993-1000, 2017.
2. Puckridge PJ, Saunders CM, Ives AD, Semmens JB. *Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma*. ANZ J Surg 2003; 73:500-3.
3. *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice in Oncology Guidelines Breast Cancer Version 3.2019*, pp 70-73
4. Pugh AM, Giannini CM, Pinney SM, Hanseman DJ, Shaughnessy EA, Lewis JD. *Characteristics and diagnosis of pregnancy and lactation associated breast cancer: Analysis of a self-reported regional registry*. Am J Surg 2018;216(4):809-12.
5. Barnes DM, Newman LA. *Pregnancy-associated breast cancer: a literatüre review*. Surg Clin N Am 2007; 87: 417-430.
6. Winzer KJ. *Diagnostik und therapie des mammaerzinoms*. Chirurg 2005; 76:803-18.
7. Woo JC, Taechin Y, Hurd T. *Breast cancer in pregnancy – a literatüre review*. Arch Surg 2003; 138:91-9.
8. Amant F, Minckwitz G, Han SN et al. *Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results fron an international collaborative study*. J Clin Onc 2013;31(20):2532-
9. Wang B, Yang Y, Jiang Z et al. *Clinicopathological charactersitics, diagnosis and prognosis of pregnancy-associated breast cancer*. Thoracic Cancer 2019 10:1060-8.
10. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, Danielsen B, Gilbert WM. *Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997*. Am J Obstet Gynecol. 184: 1504-12.
11. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. *Breast carcinoma in pregnant women: assesment of clinicopathologic and immunohistochemical features*. Cancer 2003; 98: 1055-60.
12. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. *Antracyclines during pregnancy embryo-fetal outcome in 160 patients*. Ann Oncol 2004;15: 146-50.
13. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, M Ramirez MM, Milbourne A, Rimes SA, Hortobagyi GN, Valero V, K Litton JK. *Outcomes of Children Exposed in Utero to Chemotherapy for Breast Cancer*. Breast Cancer Res, 16 (6), 500 2014 PMID: 25547133 PMCID: PMC4303207 DOI: 10.1186/s13058-014-0500-0
14. Gainford MC, Clemons M. *Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe?* Clin Oncol (R Coll Radiol 2006; 18: 159.
15. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, Pristauz G, Petru E. *Anhydramnios Associated With Administration of Trastuzumab and Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer During Pregnancy*. Lancet Oncol 2007; 8(1), 79-81. PMID: 17196514 DOI: 10.1016/S1470
16. Waterston AM, Graham J. *Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy*. J Clin Oncol 2006; 24: 321-2.



10.5. Yaşlılarda Meme Kanseri

Prof. Dr. Gülten KIYAK, Doç. Dr. Öznur BAL

Meme kanseri gelişmiş ülkelerde özellikle 65 yaş üstü popülasyonda artan insidansa sahiptir. Yeni tanı alan hastaların %21'inin 70 yaşın üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Meme kanseri ile ilişkili mortalite hastalık evresinden bağımsız olarak yaşla artmaktadır ve komorbidite bu hastalarda azalmış sağkalım için bağımsız risk faktörüdür (1).

Meme kanseri biyolojik özellikleri yaşlılarda biraz daha farklıdır. Bu grup hastada hormon reseptörü pozitif, HER-2 negatif daha yavaş seyirli tümör özellikleri saptanmakla birlikte son birkaç yılda daha agresif moleküler alttıplerde artış olduğu gözlenmiştir (2-3).

10.5.1. Patoloji

Yaşlılarda düşük histolojik grad, yüksek hormon reseptör pozitifliği, düşük HER-2 ekspresyonu gösteren daha az agresif tümörler görülür. En sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinomdur, ancak müsinöz ve papiller gibi daha iyi prognoza sahip histolojik tiplerin görülme sıklığı yaşla birlikte artış gösterir.

10.5.2. Klinik Bulgular ve Tanı

Diğer hasta gruplarından farklı değildir.

10.5.3. Cerrahi Tedavi

Başka bir kontrendikasyonun olmayan genel durumu iyi yaşlı hastalarda tedavi yaklaşımı diğer hasta gruplarından farklı değildir (5-6). Ancak yaşam beklentisi kısa, yandaş hastalıkları ve bunların komplikasyonları olan ileri yaşta hastalar için tedavi bireyselleştirilmelidir. MKC ve SLNB bu hasta grubunda da standart cerrahi yaklaşımdır. Bu cerrahi girişimin lokal anestezi ile de uygulanabiliyor olması yaşlı hastalar için avantajdır. Ancak, hastanın isteği, iyi kozmetik sonuç sağlanamaması, multisentrisite, radyoterapinin kontrendikasyonu veya radyoterapi olanağının bulunmadığı durumlarda mastektomi yapılır. İleri yaşta, klinik olarak aksilla negatif, hormon reseptörü pozitif, küçük tümörlü hastalarda aksiller girişim yapılmayabileceği yönünde yaklaşımlar vardır.

10.5.4. Sistemik Tedavi

Sağlıklı yaşlı hastalarda doz azaltımı yapılmadan uygulanan güncel tedaviler gençlerdeki ile benzer katkıyı sağlamaktadır (4). Bununla birlikte karaciğer, böbrek, kemik iliği fonksiyonlarındaki değişiklikler ve kalp başta olmak üzere eşlik eden diğer komorbiditeler optimal tedavi etkinliğini azaltabilir ve toksisiteyi artırarak hastanın tedavi uyumunu bozabilir. Bu nedenle tümörün biyolojik özellikleri ve evresine ek olarak hastanın beklenen yaşam süresi ve genel sağlık durumu göz önüne alınarak sistemik tedavi kararı verilir.



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

HER-2 negatif hastalığı olan yüksek riskli uygun yaşlılarda kemoterapi önerilecekse standart adjuvan (AC→T) tedavi düşünülebilir. Diğer yandan genel durumu bozuk ya da komorbiditesi olan hastalarda modifiye rejimler uygulanabilir (TC, CMF, A→C→T).

HER-2 pozitif hastalıkta ise adjuvan sistemik tedaviye anti – HER-2 tedavi (trastuzumab) önerilir. Tedavi süresi bir yıldır. Kardiyak yan etki monitorizasyonu genel popülasyonda önerildiği gibi 3 ayda bir eko ile ejiaksiyon fraksiyonunun takibi şeklindedir.

Hormon resptörü pozitif hastalıkta adjuvan endokrin tedavi önerilir. Yaşlı hastalarda Aromataz inhibitörleri tamoksifene göre nüks riskini daha çok azaltması bakımından öncelikle tercih edilir (5). Bununla birlikte ciddi osteoporozu olan ya da tedaviyi tolere edemeyen hastalarda tamoksifen bir seçenek olarak düşünülebilir.

Operabl olmayan/metastatik hastalıkta hasta asemptomatikse ve HR pozitif ise endokrin tedavi öncelikle tercih edilir. HR negatif ya da HER-2 pozitif hastalıkta hastanın beklenen yaşam süresi ve semptomları göz önüne alınarak tedavi kararı verilir.

10.5.5. Radyoterapi

Yaşlı hastalarda radyoterapi tartışmalı olup, agresif, lokal/bölgesel nüksü yüksek olan hastalarda uygulanmaktadır (7-10).

Kaynaklar

1. Gosain R, Pollock YY, Jain D. Age-related Disparity: Breast Cancer in the Elderly. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(11):69.
2. Pierga JY, Girre V, Laurence V, Asselain B, Diéras V, Jouve M, Beuzeboc P, Fourquet A, Nos C, Sigal-Zafrani B, Pouillart P. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 2004; 13(5):369-75.
3. Aapro M, Wildiers H. Triple-negative breast cancer in the older population. *Ann Oncol* 2012; 23 (6):52-55.
4. Ring A, Reed M, Leonard R, Kunkler I, Muss H, Wildiers H, Fallowfield L, Jones A, Coleman R. The treatment of early breast cancer in women over the age of 70. *Br J Cancer* 2011;105:189-193.
5. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*2010;28(3):509-18.
6. Martelli G, Miceli R, De Palo G et al. Is axillary lymph node dissection necessary in elderly patients with breast carcinoma who have a clinically uninvolved axilla? *Cancer* 2003; 97(5): 1156-63.
7. Zhou L, Yang P, Zheng Y et al. Effects of postoperative radiotherapy in early breast cancer patients older than 75 years: a propensity-matched analysis. *J Cancer* 2019; 10(25):6225-32.
8. Chen RC, Royce TJ, Extermann M et al. Impact of age and comorbidity on treatment and outcomes in elderly cancer patients. *Semin Radiat Oncology* 2012;22:265-71.
9. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The Oncologist* 2000; 5: 224-37.
10. Ring A, Reed M, Leonard R, et al. The treatment of early breast cancer in women over the age of 70. *Br J Cancer* 2011; 105:189-193.



10.6. Meme Kanserli Hastalarda Fertilitenin Korunması

Prof. Dr. Cem ATABEKOĞLU

Genç kadınlarda (20-34 yaş) görülen kanserlerin %13'ü meme kanseri olup, hastaların çoğu nullipardır. Bu hastaların %66'sı II. ve daha ileri evrede tanı almakta olup, bu tümörler agresif özellikler taşımakta ve kemoterapi gerektirmektedir. GnRh analogları ile medikal ovaryan supresyon sağlanmasına rağmen, kemoterapötik ajanlar overlerde germ gücrelerinin kaybına yol açmaktadırlar. Östrojen reseptörü pozitif pre-menopozal hastalarda 5-10 yıl süre ile verilen tamoxifen kullanımı sırasında gebe kalmamalıdır. (1-4).

Meme kanseri tanısı alan hastalarda kemoterapinin olumsuz etkilerinin yanında yaşlanma nedeniyle over rezervi azalmakta ve oosit kalitesi bozulmaktadır. Anne olma isteği gerçekleşmediği zaman sağlıklı yaşamın önemli bileşenlerinden olan psikolojik durum, bozulabilmektedir. Günümüzde üreme koruma tekniklerinin ve meme kanserli hastaların tedavi sonrası gebe kalmalarının sağ kalımı olumsuz etkilemediğini gösteren meta-analiz sonuçları doğum arzusu olan hastalar için umut ışığı olmuştur. Yapılan çalışmalar hastaların üremenin korunması konusunda yönlendirme yapılmadığında gebelik şansları sadece %3 düzeyindeyken, iyi bir yönlendirme ve fertilitite koruyucu yaklaşımlarla bu oran %50'nin üstüne çıkmaktadır (4). **Bu yüzden meme cerrahisi ile uğraşan cerrahi ve tıbbi onkoloji uzmanlarının tedavinin başından itibaren üreme ile ilgilenen uzmanlarla iletişime geçmeleri gerekir.**

Tablo 10.1. Adjuvan kemoterapi ajanlarının fertiliteye etkisi

Adjuvan Kemoterapi Ajanlarının Fertiliteye Etkisi		
Kemoterapi Rejimi	İnfertilite veya Amenore Riski	
	35 yaş altı	35 yaş üstü
CMF	%4-40	%80-100
CEF	%47	%80-100
CAF	DATA YOK	%30
AC	%13.9	%68.2
AC-T	%9-13	%65-75
AC-TH	%0-14	%56-67
C: Cyclophosphamid, M: Metothrexate, F: 5-Fluorouracil, A: Adriamycine T: Taxane, H: Herceptine		



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

Tablo 10.2. Meme kanserinde fertilitiyi koruyucu yaklaşımlar

Meme Kanserli Hastalarda Fertilitiyi Koruyucu Yaklaşımlar			
Yöntem	Durum	Avantaj	Dezavantaj
Embriyo dondurulması	Onaylı	► Yüksek gebelik oranı ► Sınırlı sayıda embryo	► En az 2 hafta gerekli ► Hormonal stimülasyon gerekli ► Evlilik gerekli
Oosit dondurulması	Onaylı	► Evli olması şart değil ► Sınırlı sayıda oosit	► En az 2 hafta gerekli ► Hormonal stimülasyon gerekli
Overyan doku dondurulması	Onaylı 2020 !!	► KT için Gecikme süresi yok ► Evlilik gerekmiyor ► Hormonal tedavi yok	► Laparoskopik cerrahi hem doku alınması hemde trasplantasyonu için gerekli

Hastalarda östrojen reseptör pozitiğinin yüksek olması, over stimülasyonu sırasında oluşacak yüksek östrojen seviyelerinin kemoterapi öncesi hastalığın ilerlemesi ve yayılmasına yol açacağı korkusu vardır. Oosit toplanmasını gerektiren durumlarda uygulanan klasik ovulasyon stimülasyon protokolleri çok yüksek östrojen seviyelerine yol açarak teorik olarak östrojene duyarlı tümörlerde progresyon riski içermektedir. Bu etkiyi en aza indirmek için önceleri östrojen reseptörlerinde memede antagonist özellik gösteren tamoksifen içeren ovulasyon indüksiyon protokolleri uygulanmıştır. Günümüzde daha yaygın olarak gonadotropin uygulaması sırasında serum östrojen seviyesini daha düşük seviyelere düşüren aromataz enzimi inhibitörleri ile yapılan kombine indüksiyon protokolleri uygulanmaktadır (5).

Overyan hiperstimülasyon riski bu hastalar için kabul edilemez olduğundan GnRH antagonist içeren stimülasyon protokolü uygulanmalı ve oosit tetiklenmesi GnRH Agonistleri ile yapılmalıdır. Klasik olarak ovulasyon tetiklenmesinde kullanılan HCG endojen LH'a göre uzun yarı ömrü nedeniyle daha uzun luteotrofik etki yapar buda daha çok folikül gelişimine ve daha yüksek estradiol seviyelerine yol açar ve agonist tetiklemeye göre daha yüksek progesteron seviyeleri oluşturur. OHSS gelişmesinden de sorumlu olduğu gösterilmiş olduğundan meme kanserli hastaların ovulasyon stimülasyon protokollerinde, ovulasyonu tetiklemek için tercih edilmemelidir. GnRH agonist ile trigger OHSS riskinin azaltılması yanında, luteal dönem progesteron seviyelerinin daha düşük olmasını sağlar. Oosit retrieval sonrası GnRH ant uygulaması luteolitik etki ile progesteron seviyelerinin düşürülmesinde etkili olabilir (6).

Overyan hiperstimülasyona başlamak için hastanın adet siklusunun ilk üç gününde olması şart değildir, süre kısıtlı olduğu için random start yani siklusun herhangi bir gününde tedavi başlayabilir (7,8). Gebeliği sağlamak için yaklaşık olarak 35 yaş altında 20, 35 yaş üstünde 30 oosit gerekmektedir. Bu nedenle tek seferde toplanan oosit sayısı gebelik elde etmek için yeterli olmayabilir. Onkoloji uzmanları bekleme süresini uygun buldukları takdirde, birkaç ardışık deneme ve fazla sayıda yumurta toplama sağlanıp gebelik şansı arttırılabilir (9-12). Ayrıca overyan kortikal doku dondurulması ve overyan stimülasyonla yumurta



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

toplanması kombine edilebilir. Over korteksi çok sayıda primordiyal folikül içerdiğinden, dondurulan oosit veya embiriyolarla gebelik sağlanamazsa dondurulup çözülüp trasplante edilen over dokusu hastaya ikinci bir şans sağlayabilir.

Embriyonun elde edilmesi ve dondurulması evli çiftlerde uygun ve başarı şansı yüksek bir yöntem olsa da, hastalığın zorlu sürecinde çiftler boşanabilmekte ve embiriyolar kullanılamayacağı için kadının doğurganlığı sonlanabilmektedir. Oosit veya over korteksinin dondurulması bu konuda kadının otonomisi ve doğurganlığının korunması için daha iyi alternatiflerdir. İki yöntemin birlikte kullanılması bu sorunların oluşmasına engel olabilir.

Kemoterapi alımının zorunlu olduğu ancak bekar olup oosit toplanmasını istemeyen hastalarda laparoskopik overyan kortikal dokunun alınması ve dondurulması tek seçenektir. Günümüzde bu yöntem ile gerçekleştirilen ve sayıları giderek artan gebelikler olmaktadır. Overin korteks dokusu çok sayıda primordiyal folikül içermekte ve tedavi sonrası ortotopik veya heterotopik şekilde transplante edilmektedir. Batın boşluğunun uygun olduğu hastalarda overe veya yakın periton içerisine transplantasyon yapılabilir. Böyle olduğunda hastanın spontan gebelik şansı da bulunmaktadır. Transplante edilen doku yaklaşık 4-5 ay içerisinde aktive olmakta, foliküler gelişim ve endokrin fonksiyon başlamaktadır. Transplante edilen over dokusunun ne kadar çalışacağı çok net bilinmediğinden kısa süre içerisinde overyan stimülasyon ile invitro fertilizasyon yapılması düşünülmelidir (14-16).

Bu yöntemleri uygularken en dikkat edilecek konu hastanın yaşam beklentisi ve fertilitate koruyucu yaklaşım sonrası gebe kalma şansının iyi değerlendirilmesidir. Sağ kalım beklentisi düşük, ileri yaşta ve over rezervi düşük olan hastalarda bu yöntem tercih edilmemelidir.

Kaynakça

1. Meirrow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, Kuchuk I, Hourvitz A, Levron J, Mozer-Mendel M, Brengauz M, Biderman H, Manela D, Catane R, Dor J, Orvieto R, Kaufman B. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):488-495.
2. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast- cancer. *Cancer Control*. 2002;9(6):466-72. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer.
3. van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, van Santbrink EJ, van der Westerlaken LA, Cohlen BJ, Braat DD, Smeenk JM, Land JA, Goddijn M, van Golde RJ, van Rumste MM, Schats R, Józwiak K, Hauptmann M, Rookus MA, Burger CW, van Leeuwen FE. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):300-12.
4. McCray DK, Simpson AB, Flyckt R, Liu Y, O'Rourke C, Crowe JP, Grobmyer SR, Moore HC, Valente SA. Fertility in Women of Reproductive Age After Breast Cancer Treatment: Practice Patterns and Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(10):3175-81.
5. Pereira N, Hancock K, Cordeiro CN, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes†. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Oct;32(10):823-826.



10. MEME KANSERİNDE ÖZEL DURUMLAR

6. Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering nal oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Jul;31(7):927-32.
7. Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Jun;27(3):215-21
8. Sonmezer M, Turkcuoglu I, Coskun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 2011; 95:2125.e9 – 2125.e11.
9. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Aug 1;33(22):2424-9.
10. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1364-71 [L]
[SEP]
11. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6):1681-5.e1. [L]
[SEP]
12. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2003 Jul;80(1):116-22. [L]
[SEP]
13. von Wol M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Jan;297(1):257-267. doi: 10.1007/s00404-017-4595-2. Epub 2017 Nov 27. [L]
[SEP]
14. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1994-2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914. Epub 2018 Apr 5. [L]
[SEP]
15. Pacheco F, Oktay K. Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci.* 2017 Aug;24(8):1111-1120. doi: 10.1177/1933719117702251. [L]
[SEP]
16. Taylan E, Oktay KH. Current state and controversies in fertility preservation in women with breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2017 Jun 10;8(3):241-248. doi: 10.5306/wjco.v8.i3.241 *Clin Oncol.* 2017 Jun 10;8(3):241-248. doi: 10.5306/wjco.v8.i3.241



10.7. Memenin Paget Hastalığı

Prof. Dr. Sancar BAYAR

Paget hastalığı, meme başının tutulumu ile birlikte olan ve sık görülmeyen (%1-3) bir meme kanseri olup, ilk olarak 1874 yılında İngiliz Cerrah Sir James Paget tarafından tanımlanmıştır (1). Genellikle post-menopozal kadınlarda 50-60 yaş arasında görülmekte olup, altta yatan in situ veya invaziv meme kanseri sonucu ortaya çıkar (2).

10.7.1. Semptomlar

Meme başında eritem, kabuklanma, erozyon, ülserasyon, kaşıntı veya kanamayla ortaya çıkabilir. Genellikle tek taraflıdır (Şekil 10. 1., 2., 3), (2,3).

10.7.2. Ayırıcı Tanı

Memenin Paget kanseri en sık egzema olmak üzere, meme başı adenomu, Bowen hastalığı, melanom, bazal ve skuamöz hücreli karsinom, cildin T cell lenfoması, Spitz nevüs, Merkel kanseri, ve papillomatozis ile karışabilir. Paget'in aksine egzema meme başından çok areolayı tutar, daha sonra meme başına geçebilir. Ayırıcı tanı için biyopsi gereklidir. İleri yaşlı kadınlarda tek taraflı, öncelikle meme başı tutulumuyla ortaya çıkan ve eritematöz plak şeklinde görülen lezyonlarda paget hastalığından şüphelenilmelidir (Şekil 10. 1., 2., 3.), (2-9).

10.7.3. Memenin Paget Hastalığı'nın Tipleri

Paget hastalığı klinik olarak üç şekilde karşımıza çıkmaktadır: 1. sadece meme başında Paget olması, 2. retroareolar DKİS ile birlikte Paget hastalığı olması, 3. Retro-areolar duktusta DKİS ile birlikte Paget ve meme başından en az 2 cm uzakta insitu veya invaziv bir odak olmasıdır. Paget hastalarının %95-98 kadarında altta yatan bir meme kanseri vardır (3).

10.7.4. Radyolojik Değerlendirme

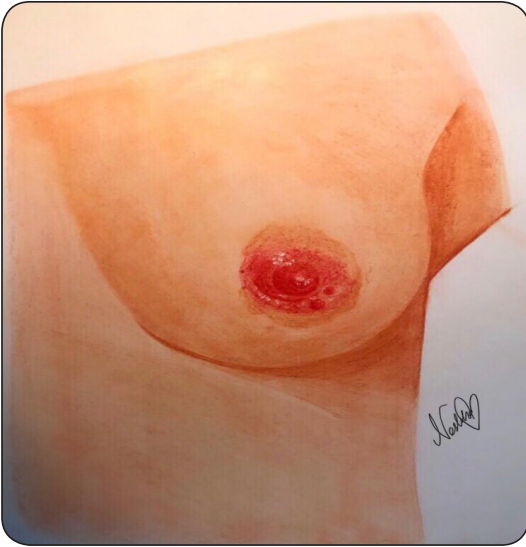
Memenin Paget hastalığı düşünülen bireylerde mamografi, ultrason ve gerektiğinde MRG görüntüleme yaptıktan sonra tutulan meme başı-areola bölgesinden tam kat biyopsi yapılır. Mamografide meme başında kalınlaşma, küme yapmış mikrokalsifikasyonlar görülebilir, ancak hastaların önemli bir kısmında mammografi yeterli olmayabilir, bu durumda MRG yardımcı olabilir (Şekil 10. 4., 5.), (4, 5).

10.7.5. Patolojik Değerlendirme

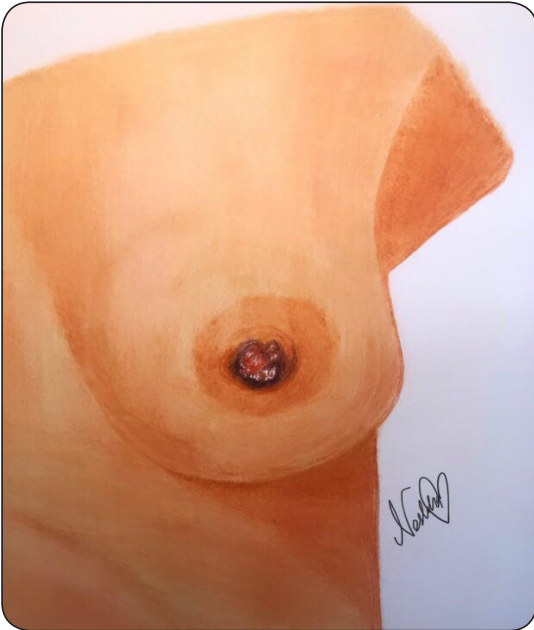
Paget hücreleri; soluk sitoplazmalı, irregüler büyük nükleus ve belirgin nükleol içeren hücrelerdir. İmmünohistokimyasal olarak CK7 (>%90), CAM5.2 (>%90), HER-2 (%90), CEA (%50), ER (%40), PR (%30) pozitif, bunun yanında HMB45, MelanA, CK5 / 6, CK20 negatiftir. İmmünohistokimyasal yöntemlerle Paget hastalığı diğer tümörlerden kolayca ayrılır. HER-2 pozitifliği Paget hastalığını düşündürmelidir (3-4).

10.7.6. Cerrahi Tedavi

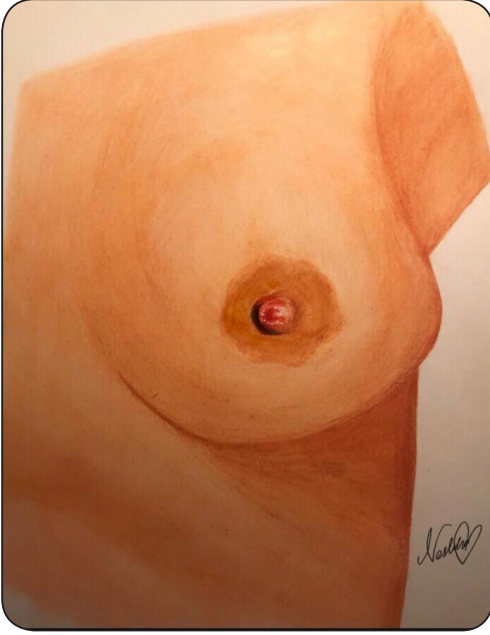
Paget hastalarında eski yıllarda sadece mastektomi önerilirken, radyolojik olarak meme başı areola kompleksi dışında başka odak olmayan vakalarda santral eksizyon (lumpektomi) ve radyoterapi uygun bir seçenek olarak yerini korumaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta hastalığın mültisentrik olduğu düşünüldüğünde MRG kullanımından kaçınılmamasıdır. Aksillaya yaklaşım ise diğer meme kanseri vakalarında olduğu gibidir (Şekil 10.6), (8-9).



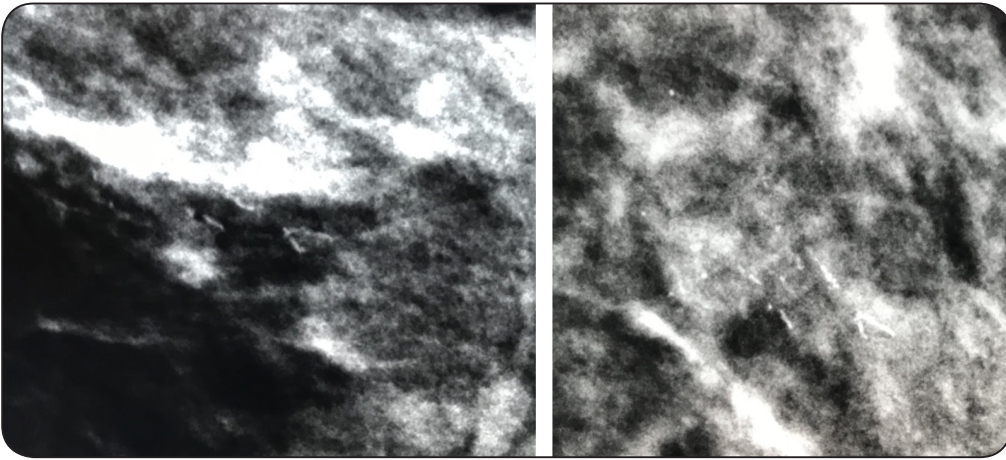
Şekil 10.1. Memenin Paget hastalığında meme başında egzemaya benzer görünüm



Şekil 10.2. Memenin Paget hastalığında meme başında kabuklanma



Şekil 10.3. Memenin Paget hastalığında meme başında ülserasyon

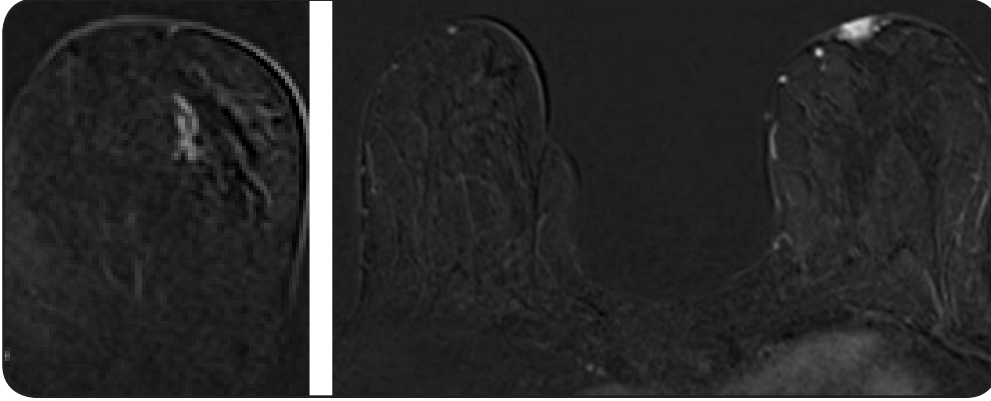


Resim 1a

Resim 1b

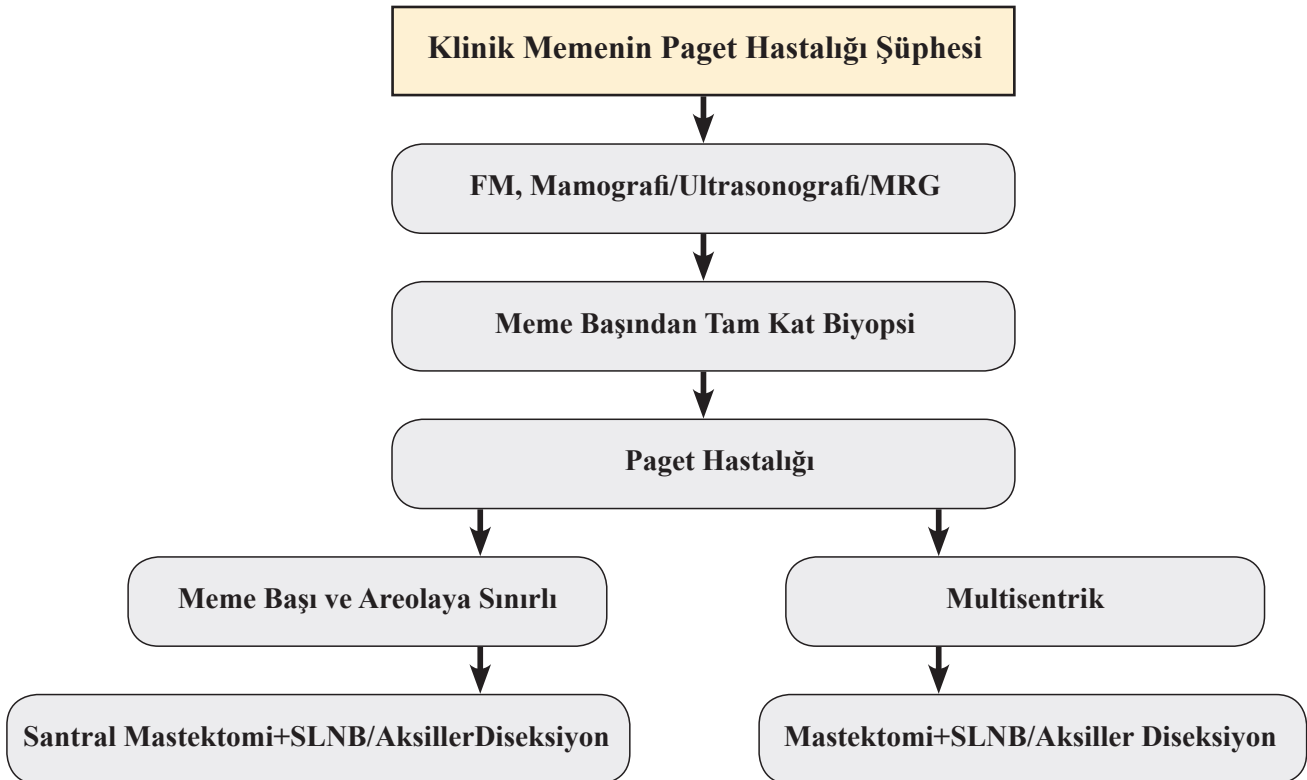
60 yaşında, kadın hasta tarama mamografisi için başvuruyor, Resim 1a ve b. sol MLO (1a) ve CC (1b) mamografide sol meme alt dış kadranda izlenen ince lineer-dallanan paternde yüksek olasılıkla malign mikrokalsifikasyonlar izleniyor. Mikrokalsifikasyonlara uyan bölgede sonografik bulgu bulunmuyor.

Şekil 10.4. Memenin Paget hastalığında mamografi bulguları

**Resim 2a****Resim 2b**

Resim 2a ve b. dinamik kontrastlı seride çıkartma görüntüleri; 1. postkontrast seride (2a) DKİS açısından şüpheli özellikte lineer düzensiz kontrastlanma görülüyor. Aynı serinin meme başı düzeyinden geçen kesimde (2b) meme başından asimetrik kontrastlanma dikkati çekiyor.

Patoloji sonucu meme başının Paget hastalığı ve memede komedo tip, solid DKİS, ER (-), PR (-), c-erbB2 (+++), KI 67 %30

Şekil 10.5. Memenin paget hastalığında MR bulguları**Şekil 10.6. Memenin paget hastalığında tedavi algoritması**



Kaynakça

1. Paget SJ. Paget disease of the Breast. *CA Cancer J Clin.* 1971, Sep-Oct;21(5):302
2. Trebska-McGowan, K., Terracina, KP., Takabe, K. Update on the surgical management of Paget's disease. *Gland Surg.* 2013 Aug 1;2(3):137-142
3. Babu, B., Bhawna D., Mohanapriya, T., and C.N. Sai Shalini, MD. Bilateral mammary Paget disease in a young adult female. *Radiol Case Rep.* 2018 Jun; 13(3): 586–591
4. Sandoval-Leon ACI, Drews-Elger K, Gomez-Fernandez CR, Yepes MM, Lippman ME. l. Paget's disease of the nipple. *Breast Cancer Res Treat* 141, 1–12 (2013)
5. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, Park JG, Kang HK.
6. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2011 Nov-Dec;31(7):1973-87
7. Kim YJ, Lee KH, Lee WJ, Won CH, Chang SE, Choi JH, Lee MW. Clinicopathological characteristics of mammary Paget's disease: A single-center 25-year experience in Korea. *Breast J.* 2019 Nov 20. doi: 10.1111/tbj.13651
8. Sakorafas, GH., Blanchard, K., Sarr, MG., Farley, DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2001 Feb;27(1):9-18
9. Pezzi CM, Kukora JS, Audet IM, Herbert SH, Horvick D, Richter MP. Breast Conservation Surgery Using Nipple-Areolar Resection for Central Breast Cancers. *Arch Surg.* 2004;139(1):32-37
10. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, Wazer DE, Recht A, Pierce LJ. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer.* 2003 May 1;97(9):2142-9

**EKLER****Ek 1. Epitelyal meme tümörleri sınıflaması (DSÖ 2019) (8)**

Benign Epitelyal Proliferasyonlar ve Öncü Lezyonlar
Olağan duktal hiperplazi Kolumnar hücre lezyonları, flat epitelyal atipi dahil Atipik duktal hiperplazi
Adenozis ve Benign Sklerozan Lezyonlar
Sklerozan adenozis Apokrin adenoma Mikroglandüler adenozis Radial skar/kompleks sklerozan lezyon
Adenomlar
Tubuler adenom NOS Laktasyon adenomu Duktal adenom NOS
Epitelyal-Miyoepitelyal Tümörler
Pleomorfik adenom Adenomyoepitelyoma NOS Karsinom içeren adenomyoepitelyoma Epitelyal-Miyoepitelyal karsinom
Papiller Neoplaziler
İntraduktal papillom Duktal Karsinoma İn Situ, papiller Enkapsüle papiller karsinom İnvazyon gösteren enkapsüle papiller karsinom Solid papiller karsinoma in situ İnvazyon gösteren solid papiller karsinoma İnvazyon gösteren intraduktal papiller adenokarsinom
Non-İnvaziv Lobüler Neoplazi
Atipik lobüler hiperplazi Lobüler karsinoma in situ Klasik lobüler karsinoma in situ Florid lobüler karsinoma in situ Pleomorfik lobüler karsinoma in situ
Duktal Karsinoma İn Situ (DKİS)
İnfiltrasyon göstermeyen intraduktal karsinom NOS DKİS, düşük nükleer dereceli DKİS, orta nükleer dereceli DKİS, yüksek nükleer dereceli



Ek 1. Devamı 1.

İnvaziv Meme Karsinomları
İnfiltratif duktal karsinom NOS Onkositik karsinom Lipidden zengin karsinom Glikojenden zengin karsinom Sebase karsinom Lobüler karsinom NOS Tubuler karsinom Kribriform karsinom NOS Müsinöz adenokarsinom Müsinöz kistadenokarsinom NOS Memenin invaziv mikropapiller karsinomu Apokrin adenokarsinom Metaplastik karsinom NOS
Nadir ve Tükrük Bezi Tipinde Tümörler
Asiner hücreli karsinom Adenoid kistik karsinom Klasik adenoid kistik karsinom Solid-bazaloid adenoid kistik karsinom Yüksek dereceli transformasyon içeren adenoid kistik karsinom Sekretuar karsinom Mukoepidermoid karsinom Polimorfik adenokarsinom Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinom
Nöroendokrin Neoplaziler
Nöroendokrin tümör NOS Nöroendokrin tümör, derece 1 Nöroendokrin tümör, derece 2 Nöroendokrin karsinom NOS Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli Nöroendokrin karsinom, büyük hücreli