

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİMDALI

**KEMİK METASTAZLI MEME KANSERİ
HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER
İLE KEMİK SİNTİGRAFİSİNİN İLİŞKİSİ**

DR. YAŞAR İMREN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2007

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİMDALI

**KEMİK METASTAZLI MEME KANSERİ
HASTALARINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER
İLE KEMİK SİNTİGRAFİSİNİN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. YAŞAR İMREN

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Gamze Çapa Kaya

ÖNSÖZ:

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitimimde katkıda bulunan tüm hocalarıma, tez çalışmamda bana yol gösteren tez hocam Doç.Dr. Gamze Çapa Kaya'ya desteklerinden dolayı Doç.Dr. Recep Bekiş'e ve bölümümüzde çalışan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca katkılarından dolayı Prof. Dr. Tülay Canda ve Ecz. Kağan Dağdeviren'e ve beni yetiştiren aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Özet.....	1-2
Giriş ve Amaç	3
Genel Bilgiler 1	4-22
Genel Bilgiler 2	23-27
Materyal ve metod	28-29
Bulgular	30-36
Tartışma	37-39
Kaynaklar	40-44

ÖZET:

Kemik metastazının erken dönemde saptanmasının hastaların yaşam sürelerini uzattığı gösterilemediğinden, kemik sintigrafisinin rutin takipteki yeri tartışmalıdır. Çalışmamızda kemik metastazı ile birlikteliği gösterilmiş histopatolojik faktörlerin varlığında asemptomatik vakalarda kemik sintigrafisinin rutin takipte önerilebileceği düşüncesiyle yola çıktık. Meme kanseri tanısı almış hastalarda biopsiyle meme kanseri tanısı konduktan ne kadar süre sonra kemik metastazı ortaya çıktığını kemik sintigrafisiyle yapılan takipler sonucunda saptamayı amaçladık. Ayrıca meme kanseri olan hastalarda kemik metastazı çıkma süresi ile tümör tipi, klinik evre, östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR), c-erb B-2 onkoproteini, tümörün mitotik indeksi, nükleer derecesi ve lenf damar invazyonu ile aralarında ilişki olup olmadığını araştırdık. Çalışmaya yaşları 25 - 80 yıl arasında olan, meme kanseri tanısı almış ve kemik sintigrafisiyle kemik metastazı saptanmış 87 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hastaların tümör tipi, biopsi tarihi, klinik evrelemesi, ER, PR, c-erb B-2, tümörün mitotik indeksi, nükleer derecesi, lenf damar invazyonu varlığı, kemik sintigrafisinde saptanmış olan ilk metastaz zamanları ve lezyon sayıları not edildi. Meme kanseri tanısı konmuş olan histopatoloji tarihi ile kemik sintigrafisinde metastaz saptanan ilk tarih arasındaki zaman farkı kaydedildi. ER, PR ve c-erb B-2'nin kemik metastazı ortaya çıkma süresi ile olan ilişkisi için Mann Whitney U testi; lenf damar invazyonu ile kemik metastaz süresi için students' t testi; tümör tipi, klinik evre, mitoz, nükleer derece ile kemik metastaz süresi için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Lezyon sayısı ile tümör tipi, klinik evre, mitoz, nükleer derece, ER ve PR durumu arasındaki ilişki olup için ki-kare testi uygulandı. Ortalama kemik metastaz süresi 26.4 ± 34.7 ay olarak bulundu. ER, PR, c-erb B-2 , tümör patolojisi, mitotik indeks ve nükleer derece ile kemik metastazı ortaya çıkma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Evre 4 olan hastalarda kemik metastazı ortaya çıkma süresi diğer evrelerdeki hastalar ile kıyaslandığında daha kısa olarak bulundu ($p = 0.009$). Lezyon sayısı ile tümör tipi, evre, mitoz, nükleer derece, ER ve PR durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sonuç olarak; bu çalışmada kemik metastazı ile herhangi bir prognostik faktör arasında ilişki gösterilememiş olmakla birlikte, bu konuyu araştıran daha geniş seriler yapılması ve metastatik hastalarda da prognostik faktörleri araştıran çalışmaların artması rutin takipte kemik sintigrafisinin yerinin aydınlatılmasına faydalı olacaktır.

SUMMARY:

The use of routine bone scintigraphy to detect bone metastases in breast cancer patients is controversial because early detection of bone metastases has not been shown to improve long-term survival. According to our hypothesis, the presence of histopathologic factors with known co-existence with bone metastases may be an indication for routine bone scintigraphy and may improve long-term survival. We also aimed to calculate the time interval between diagnosis of breast cancer via biopsy and detection of bone metastases via bone scintigraphy. The relation of time interval between diagnosis to occurrence of bone metastases with tumor types, clinical stage, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), c-erb B-2 oncoprotein, mitotic index, nuclear grade and lymphatic invasion were also investigated retrospectively. Eighty-seven patients with ages of 25 to 80 years were included in the study. All of them had bone metastases diagnosed by bone scintigraphy. Biopsy dates, tumor types, clinical stage, ER, progesterone receptor PR, c-erb B-2 oncoprotein, mitotic index, nuclear grade, lymphatic invasion and the time of first bone involvement were noted. The number of lesions detected on bone scintigraphy was also noted. The time intervals for the occurrence of bone metastases (TBM) were calculated for each patient in months. Mann Whitney U Test was used to analyze the correlation of TBM with ER, PR, c-erb B-2, and mitotic index. students' t test was used for the analyses of the correlation between TBM and lymphatic invasion. Kruskal-Wallis test was used for the analyses of the correlation between TBM, tumor types, clinical stage, mitosis and nuclear grade. Finally, the chi-square test was used to test the correlation of number of lesions detected on bone scintigraphy with histopathologic factors and clinical stage. The mean TBM was 26.4 ± 34.7 months. There was not any statistically significant relation between TBM and number of metastases with histopathologic features. The TBM for stage IV patients was significantly shorter than other clinical stages ($P=0.009$). We could not demonstrate any correlation of prognostic factors with bone metastases in this study. More studies in larger patient groups concerning the demonstration of any possible correlation between prognostic factors bone metastases in breast cancer patients with bone metastases are needed

GİRİŞ VE AMAC:

Meme kanserinin erken tanısı için yapılan eğitime, tarama programlarına, tanı yöntemlerindeki ilerlemelere ve tedavideki gelişmelere (sentinel lenf nodu biyopsisi, yeni sitostatik ilaçlar ve radyoterapi teknikleri) rağmen, lokal-bölgesel nüks ve uzak metastaz, klinik takipte karşılaşılan sorunlar olarak devam etmektedir. Biyopsi hem oluşan kitlenin tanısı hem de ER, PR durumu gibi histopatolojik özelliklerin ortaya konmasına yardımcı olur. Tüm vücut tümör taraması için yapılan tetkikler (toraks ve abdomen BT, kemik sintigrafisi, PET-CT gibi) hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi vermesi dışında tedavi kararının belirlenmesinde de yol göstericidir. Uzak organ metastazı yapmış meme kanserinde, bugün uygulanan tedavi yaklaşımları ile kür elde etme şansı yoktur. Bu nedenle tedavide hedef, yaşam süresini ve progresyona kadar geçen süreyi uzatmak, hastalığa bağlı yakınmaları ortadan kaldırmak veya en aza indirmek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. ER ve PR pozitif, kemik veya yumuşak doku metastazı veya semptomsuz sınırlı organ metastazı olan hastalarda öncelikli olarak hormonal tedavi düşünülür. ER ve PR negatif, semptomatik organ metastazı veya endokrin tedaviye dirençli olan hastalarda kemoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi (RT); kemik metastazı, spinal kord metastazı, beyin metastazı gibi uzak organ metastazlarının yol açtığı ağrı, hareket kısıtlılığı, parapleji, bulantı kusma, baş dönmesi ve benzeri palyasyon gerektiren bulguların ortadan kaldırılmasında veya azaltılmasında kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Seçilmiş vakalarda sağkalımın uzatılmasında etkin tedavi yöntemidir.

Meme kanserinde kemik metastazlarının erken tanısı, özellikle yük binen femur ve vertebra gibi kemiklerde bulunan metastazların zamanında RT ile palyasyonunun sağlanmasına ve ağrılı vakalarda ağrının azaltılarak hastanın yaşam konforunun düzeltilmesine olanak verecektir. Kemik sintigrafisi primer malignitenin kemik metastazlarının tanısında sıkça başvurulmuş bir tetkiktir. Özellikle meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri gibi kanserlerin metastaz tanısı ve takibinde sık olarak kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmada, meme kanseri olan hastalarda kemik sintigrafisiyle yapılan takipler sonucunda, meme kanseri tanısı konulduktan ne kadar süre sonra kemik metastazı saptandığını araştırdık. Ayrıca meme kanseri olan hastalarda kemik metastazı çıkma süresi, lezyon sayısı ile tümör tipi, klinik evre, ER, PR, c-erb B-2 onkoproteini, tümörün mitoz, nükleer derece ve lenf damar invazyonu ile arasında ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER 1:

1. ANATOMİ

Meme; mammarial gland, yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden ibarettir. Coopers Ligamanı adı verilen ve meme glandını lobüllere ayıran fibröz septalar, meme cildindeki süperfisyal fasya ile göğüs duvarındaki adalelerin fasyalarına tutunmuştur. Meme glandı pektoralis major adalesi üzerinde ve ikinci ile altıncı kostalar arasında yerleşmiştir. Medial siniri sternum, lateral siniri ise anterior aksiller çizgi ile belirlenmiştir.

Mammarial glandın mikroskopik yapısı ise şöyledir; duktuslar meme başından itibaren, birbirlerinden bağımsız olarak geriye doğru genişlerler ki bunların her biri memenin bir lobu olarak tanımlanır. Major duktuslar, terminal lobuler ünitelerde sonlanırlar. Duktal kanserlerin duktusların içini döşeyen epitellerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Meme kanserlerinin çoğunun ekstra lobuler terminal duktuslardan kaynaklandığı bilinmektedir (1).

Lenfatik Drenaj: Memenin temel lenfatik drenajı, ikinci ve üçüncü interkostal aralıkta yerleşmiş bulunan aksiller lenf nodlarına olur. Buna ilave olarak pektoralis major kası aracılığıyla supraklaviküler lenf nodlarına ve yine pektoralis major ve interkostal kaslar aracılığıyla sternuma komşu internal mammarial lenf nodlarına drene olurlar (2).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri kadınlarda en çok görülen kanser olmasının yanında, birçok ülkede kadınlardaki kanser ölümlerinin de başlıca nedenidir. Mortalite ve morbidite verileri ülkelere göre değişiklik gösterir. Kuzey Amerika'da kadınlar arasındaki kanserlerin % 29'unu ve tüm kanserlerden ölümlerin % 18'ini meme kanseri oluşturur (3). Meme kanserinden ölüm oranları Danimarka, İngiltere ve Hollanda gibi batı ülkelerindeki kadınlarda 10-25/100.000 iken, Japonya, Meksika ve Venezüela'da 2-5/100.000 arasındadır (4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kadınlar arasındaki kansere bağlı ölümlerde ilk sırayı akciğer kanseri ve meme kanseri almaktadır. Akciğer kanserlerinden ölümlerin daha fazla olması, kadın popülasyonundaki sigara alışkanlığının artışı ve son 50 yılda meme kanserlerinden ölüm oranlarının sabit kalması gibi nedenlerle izah edilmektedir. Hatta yaş ile orantılı meme

kanserlerine bağılı ölüm oranları hafif azalmıştır. Diğer yandan meme kanseri insidansında artma söz konusudur. Örneğin yine ABD'de 1940-1982 yılları arasında ortalama meme kanseri insidansındaki artış % 1.2 iken, 1982-1986 yılları arasında bu oran % 4'e yükselmiştir. İnsidanstaki artışa rağmen mortalitenin azalması, hastalığın benign formunun artmış olması, erken teşhis ya da tedavideki ilerlemelere bağılı olabilir (5).

Kadınlarda, meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca (0-110 yaş) % 7-10 arasındadır. Yani yaklaşık her 10 ile 14 kadından bir tanesi meme kanserine yakalanmaktadır. Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise % 1 civarındadır (4).

Meme kanseri 25 yaşın altında nadirdir ve görülme sıklığı yaş ile orantılı olarak artar. En sık 45-74 yaşları arasında görülür (5).

3. ETİYOLOJİ

Çoğu olguda meme kanserinin etiyolojisi bilinmez, ancak pek çok predispozan faktör ileri sürülmüştür. Hem genetik, hem de edinsel olabilen bu faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

3.1 Genetik Faktörler: Meme kanserli hastaların ailesinde sıkça kanser hikayesine rastlanır. Meme kanserli bir kadının kız kardeşi ya da kızı hastalık açısından üç kat fazla risk altındadır. Hem annesi hem kız kardeşi meme kanseri olan bir kadında ise risk 10 kat artmıştır (1). Annesinde menapoz öncesi bilateral meme kanseri görülen kadınların ortalama % 50'sinde meme kanseri gelişir (5).

Hereditör Meme Kanseri Sendromu (hastaların % 50-80'i premenapozal dönemdeki kadınlardır ve bilateral meme kanseri riski taşırlar), Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Sendromu, Klinefelter's Sendromu (XXY, erkeklerde % 3 meme kanseri riski taşır) ve C-myc, C-erb B-2 onkogenleri de meme kanseri riskini arttırmaktadır (4).

Meme kanseri bazı spesifik gruplarda daha sıktır. Örneğin; beyaz ırk kadınlarda siyah ırk kadınlara göre daha sıktır. Bu farklılığın sosyokültürel çevreye mi bağılı olduğu yoksa genetik özelliklerden mi kaynaklandığı konusu tartışmalıdır. Çoğu Asya ve Afrika ülkesinde hem meme kanseri riski ve hem de mortalitesi daha düşüktür. Bunu çevresel faktörler ve diyet ile açıklamak mümkündür. Zira yüksek sosyoekonomik seviyeye sahip insanlarda, düşük sosyoekonomik seviyeye sahip olanlara kıyasla daha yüksek risk söz konusudur (3).

3.2 Edinsel Faktörler: Bazı benign meme hastalıklarında az da olsa meme kanseri riski artar. Menstruasyonun uzun yıllar devam etmesi, menarşın 12 yaşından önce başlaması meme

kanseri riskini artırır. Kırk yaşın altında artifisyal menapoza girilmesi halinde meme kanseri riski dört kat azalır. Buna göre evli kadınlarda, evlenmeyenlere göre meme kanseri riski daha düşüktür (1).

Puberte esnasında ya da sonrasında iyonize radyasyona maruz kalmak meme kanseri riskini artırır (3). Bu durum, benign mastit nedeniyle sürekli düşük doz radyasyon alan kadınlar için de geçerlidir. Dört Gray'e kadar olan radyasyon dozu ile meme kanseri insidansı arasında lineer bir ilişki vardır. Bunun üzerindeki dozlarda ise meme kanseri insidansı plato çizer. Hiroşima ve Nagasaki'deki bombardımana maruz kalan çocuklarda da dozla ilişkili bir risk artışı söz konusudur. Oral kontraseptif kullanımının bir risk faktörü olup olmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır (1). Alkol bağımlılığı da meme kanseri riskini artırır. Sigara ile meme kanseri arasında ilişki kurulamamıştır. Hayvansal yağlardan zengin diyetin meme kanseri gelişimini tetikleyebileceği ileri sürülmektedir (6).

4. DOĞAL SEYİR

Meme kanseri en sık üst-dış kadrandan kaynaklanır (% 40). Bunu sırasıyla santral bölge (% 30), üst-iç kadranda (% 14), alt-dış kadranda (% 10) ve alt-iç kadranda (% 6) izler. Bu oranlar, değişik kadrandaki meme dokusu miktarı ile de ilişkilidir. Sol memede sağdan daha sık görülür. Aynı anda her iki memede birden görülmesi ise oldukça nadirdir. Memedeki tümörün büyüme hızının, kaynaklandığı andan itibaren değişmediği düşünülmektedir. Doubling time (ikiye katlanma zamanı) üzerine yapılan çalışmalara göre, bir tümörün palpabl hale gelebilmesi için en az beş yıl geçmesi gerekmektedir. Hatta bu süre yani sessiz periyod yavaş büyüyen tümörlerde daha uzundur (3).

Meme kanserleri lenf damarları, kan yolu ve komşuluk yoluyla yayılır.

4.1 Lenfatik Yayılım: Çoğu tümör duktuslardan çıkar ve fasya boyunca yayılarak meme yağ dokusuna ulaşır. Lenfatik kanallar yoluyla da periferik lenfatiklere yayılırlar. Tümör, kan damarları boyunca büyüyebilir, dermisin derin lenfatiklerine yayılabilir ve böylece deri ödemi meydana gelebilir. Bu durum genellikle yüzeysel lenfatiklerin daha derin lenfatikler kadar invaze olduğunu gösterir (1).

T1-T2 tümörlerde ilk tanı anında % 40 oranında aksiller lenf nodu tutulumu

izlenmektedir (3). Üst-dış kadranda tümörlerinde aksiller lenf nodu tutulumu daha sıktır. Tümör ne kadar büyük ise aksiller lenf nodu tutulum insidansı o kadar yüksektir. Aksiller tutulum seviyesi ne kadar yüksek ise, prognoz o ölçüde kötüdür. Palpabl aksiller lenf nodu varlığında, alt-iç kadranda tümörlerinin internal mammarial lenf nodunu tutma ihtimali oldukça yüksektir (% 72); bu durumda üst-iç kadranda ve santral tümörlerde internal mammarial lenf nodunu tutma ihtimali % 45 iken, alt-dış kadranda % 19 ve üst-dış kadranda ise % 22'dir Palpabl supraklaviküler lenf nodlarının varlığı ise ileri regional hastalığın göstergesidir. (1).

4.2 Hematojen Yayılım: Sık görülen bir yayılma şeklidir. Meme kanseri sıklıkla iskelet sistemi, akciğer, karaciğer, beyin, overler, böbrek üstü ve hipofiz bezlerine metastaz yapar. Henüz akciğere metastaz yapmadığı halde vertebralar ya da pelvik kemiklere metastaz yapabilmesi; tümör hücrelerinin, interkostal venler vasıtasıyla, meme ile direkt ilişkisi olan paravertebral venöz pleksusa ulaşmış olabileceği şeklinde izah edilmektedir.

Meme kanserinin iskelet metastazları kemikte osteolitik, osteoplastik veya her iki türden değişikliklere neden olabilir. Bazen yayılım memeden ayrılan lenfatikler ve cilt lenfatikleri ile göğüs duvarına, oradan da plevra ve akciğerlere olur. Pek çok vakada tanı anında lokal ve sistemik yayılım olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Bu olay adjuvant kemoterapinin mantıksal temelini de oluşturmaktadır. Primer tümör büyüklüğü, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve diğer biyolojik özellikler göz önüne alınarak mikroskopik uzak metastaz riski büyük oranda hesaplanabilir (5).

5. TEDAVİ EDİLMEYEN HASTALARDA SEYİR:

Tedavi edilmeyen hastalarda klinik gidiş şöyledir: Genellikle orta yaşta bir kadının memesinde kitle meydana gelir. Bunu aksillada kitle oluşumu izler. Tümör büyüdükçe cilde fikse olur ve ciltte çukurluk meydana gelir. Meme cidarında portakal kabuğu görünümü ve nodüller oluşur. Sonunda, meme cildiyle beraber meme dokusu arka plan dokularla birleşir. Metastaza bağlı semptomlar primer tümörün herhangi bir evresinde meydana gelebilir. Bunlar arasında sırt ağrısı (vertebral tutulum), nefes darlığı ve öksürük (plevral effüzyon, akciğer tutulumu veya lenfanjitis karsinomatosa), anoreksi, kilo kaybı ve sarılık (karaciğer metastazı), artmış intrakranial basınca bağlı semptomlar (beyin metastazı) meydana gelir. Hastalığın son fazı kaşeksi ve terminal bronkopnomonidir (1).

6. HİSTOPATOLOJİ

Memedeki kitle benign ya da malign olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), proliferatif durumları ve memenin tümörlerini şöyle sınıflandırmıştır: Benign mammarial displaziler, benign ya da bariz benign tümörler, karsinoma, sarkoma, karsinosarkoma ve sınıflandırılmayan tümörler (3).

The American Joint Committee on Cancer (AJCC), meme tümörlerini gösteren alternatif bir histolojik sınıflandırma gerçekleştirmiştir (Tablo 1).

Kanser, *NOS

Duktal

İntraduktal (in situ)

İnvaziv (intraduktal komponenti baskın olan tip)

İnvaziv, NOS

Komodo

İnflamatuvar

Medüller (lenfositik infiltran)

Musinöz (kolloid)

Papiller

Sikirröz

Tübüler

Diğer

Lobüler

İn situ

İnvaziv(in situ komponenti baskın olan tip)

İnvaziv

Meme başı (nipple)

Page hastalığı, NOS

Page hastalığı (intraduktal karsinoma ile birlikte)

Page hastalığı (invaziv duktal karsinoma ile birlikte)

Tablo 1: AJCC Meme Tümörleri Histopatolojik Klasifikasyonu

*NOS : Başka şekilde sınıflandırılmayan

7. MEME KANSERLERİNİN SUBTİPLERİ

7.1 Duktal ve lobüler karsinoma in situ: Premalign in situ karsinoma, lobüllerde meydana gelirse lobüler karsinoma in situ (LKIS), duktuslarda meydana gelirse duktal

karsinoma in situ (DKIS) adını alır (1).

7.1a DKIS: Sadece eksizyonel biyopsi ile tedavi edilebilen, hastaların % 30 - 35'inde 10 yıl içinde rekürrens ya da invaziv duktal karsinoma'ya progresyon potansiyeli taşıyan invaziv olmayan bir lezyondur. “İnvaziv intraduktal karsinoma” terimi çelişkili bir ifade olup kullanılması tavsiye edilmemektedir (3). Noninvaziv duktal meme kanserinin histolojik subtiplerinin prognozu hususunda araştırmacılar arasında fikir ayrılıkları vardır. Fakat netice itibariyle yüksek nükleer grade, yüksek timidin işaretleme indeksi (TLI), mikrovaziyon kapasitesine ve yalnız tyelektomi (geniş tümör eksizyonu) yapıldığında en sık lokal rekürrense komedokarsinomada rastlanır. Üstelik en sık rastlanan subtiptir. Diğer subtipler ise sıklık sırasına göre papiller, mikropapiller (multisentrisitesi en yüksek ve memenin büyük bir bölümünü işgal edebilecek kadar diffüz olabilen tip), kribriform ve solid tip intraduktal kanserlerdir (7).

7.1b LKIS: Memenin lobüllerindeki epitel hücrelerinin noninvaziv, anormal proliferasyonudur. Menapoz sonrası lobüllerin atrofiye uğraması nedeniyle LKIS genellikle premenapozal eğilimlidir. Çoğu nonpalpabl olup, mamografik olarak da gözden kaçma ihtimali yüksektir. Bu yüzden genellikle tesadüfen tanı konur. Multisentrik ve sıklıkla bilateralidir (3).

7.2 İnfiltratif duktal karsinom: Meme kanserinin en sık subtipi olup vakaların % 50'sinden fazlasını oluşturur. Nekroz nadir olmakla beraber, lenfatik invazyon mevcut olabilir. Bir in situ komponent sıklıkla eşlik eder (3).

7.3 Tubüler karsinom: Tek kat iyi diferansiye epitel hücreleri tarafından tubüler yapıların tipik olarak sıralanması esastır. Tubüler hücreler, normal duktus ya da duktulusları taklit eder. Multiglandüler, kribriform ya da adenokistik konfigürasyonlara rastlanır. Perinöral invazyon görülebilir. Bu tümörler nonagressif bir büyüme paternine sahip olup aksiller lenf nodu tutulumu % 10 vakada bildirilmiştir (3).

7.4 Medüller karsinom: Az oranda fibröz stroması olmasına karşın lenfoid infiltrasyon barizdir. Bazı sikirroz karsinomalar, invaziv lobüler lezyonlara eşlik edebilir ki bu durumda

daha agresif ve multisentrik olmaya eğilimlidirler ve uzak metastaz gelişme ihtimali de yükselir. Diğer tümörlerden genelde daha iyi bir prognoza sahiptir, özellikle tubülo-lobüler subtipinde, prognoz daha iyidir (3).

7.5 Müsinöz karsinom: Mukoid ya da kolloid karsinom olarak da isimlendirilir. Daha ziyade uzun süredir semptomu olan yaşlı bayanlarda görülür. Yavaş büyür ve aksiller lenf nodu metastaz insidansı düşüktür. Nekroz ve lenfatik invazyon nadirdir. Genel sağkalım, infiltratif duktal karsinomdan oldukça iyidir (3).

7.6 Adenokistik karsinom: Memede nadir görülür. Histolojik özellikleri ve klinik davranışı, tükrük bezi ve üst solunum yolundaki benzerleri gibidir (3).

7.7 Papiller karsinom: Nadirdir, invazyon ve regional lenfatiklere yayılma insidansı düşüktür (3).

7.8 Paget hastalığı: Meme başının tümörle infiltrasyonudur diye tanımlanır. Çoğu araştırmacı buradaki olayın, meme başı gerisindeki duktuslarda mevcut tümörün dışarıya taşması olduğunda birleşirler. Bazı araştırmacılara göre primeri belli olmayan bir karsinomun metastazı olarak tanımlanır. Multisentrik ve subareoler tümörle birlikte olabilir (3).

7.9 Karsinosarkom: Nadir görülür. Nodüler, irregüler, kapsülsüz tümördür. Aksiller lenf nodu tutulumu % 50 gibidir. Sıklıkla malign fibröz histiyositoma ve fibrosarkomatöz neoplazilere benzer. Beş yıllık genel sağkalım oranı % 49'dur (3).

7.10 Sistosarkoma filloides: Geniş, genellikle kapsüllü ve bitişik meme dokusuna invazyon yapmayan tümörlerdir. Genellikle önceden var olan fibromalardan gelişirler. Uzun süren ve yavaş ilerleyen bir latent periyoddan sonra hızlı bir büyüme gösterirler. Mitotik indeks ve cerrahi sınırlar prognostik öneme sahiptir. Treves ve Sunderland yaptıkları bir seride 77 vakanın 18'i malign, 18'i borderline ve 41 tanesi de benign olarak değerlendirilmiş, malign olanların 9 tanesi uzak metastaz yapmıştır (3).

Bu sayılanların dışında memede nadir görülen tümörlere de rastlanır. Sarkom, pür skuamöz hücreli karsinom, basal hücreli karsinom ve malign lenfoma bunlardan bazılarıdır. İnvaziv karsinomaların büyük bir çoğunluğu NOS'a dahildir, sikirroz ve komedokarsinom tipleri de dahil edilirse tüm meme kanserlerinin % 60'ını oluştururlar (5).

8. KLİNİK SEYİR

Meme kanserinde klinik seyir hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Meme kanseri yavaş büyüyen tümörlerdendir. Teşhis öncesi sessiz periyod, başlangıç tedavisinden sonraki klinik dönem ve hatta herhangi bir organa metastazın ortaya çıkması uzun yılları bulabilir. Ne var ki bu seyir bazı hastalarda oldukça kötü ve ağırsıftır. Bazı ilginç tiplerde ise tedavinin genel sağkalıma katkısı tayin edilememektedir. T1-T2 olan olguların çoğu, ağrısız meme kitlesi ile ya da tarama mamografisindeki anormallikler ile gelirler. Memede hassasiyet, cilt değişiklikleri, kanlı meme başı akıntısı, memenin konveksitesi veya büyüklüğünde değişme ile de gelebilirler. Bazı hastaların hastalıklarını gizlemesi sebebiyle meme cildine ya da göğüs duvarına infiltrate (lokal ileri kanser) veya aksilla ya da uzak organ metastazı ile başvurmaları da söz konusu olmaktadır.

9. TANI

Hastalar genellikle ya kendi kendilerine veya rastgele bir muayene sırasında tesbit edilen bir kitle ile başvururlar. Hasta kliniğe geldiğinde hem oturur, hem de yatar pozisyonda inspeksiyon ve tüm kadranların palpasyonu ile muayene edilir. Her iki meme arasındaki büyüklük farkı, asimetri, pigmentasyon, meme başı akıntısı, pullanma, venöz dilatasyon veya ödem olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Eğer palpabl tümör varsa bunun lokalizasyonu, büyüklüğü, mobil olup olmadığı kaydedilir. Memeye ilaveten aksilla ve supraklaviküler bölge de muayene edilerek buralarda tespit edilen lenf bezinin sayısı, yapısı, mobilitesi ve büyüklüğü de not edilmelidir.

Laboratuvar testlerinden tam kan sayım yapılır ve kan biyokimyasına (özellikle alkale fosfataz, SGOT, SGPT, LDH ve bilirubin) bakılır. Radyolojik çalışmalar; direkt akciğer grafisi, bilateral mamografi ve eğer endikasyon varsa bazı kemiklerin düz grafilerini içerir. Mamografide meme kanseri klasik olarak kötü sınırlı ve spiküle marjinler içerebilen bir

kitledir ve nadiren yuvarlak, lobüle ya da düzgün konturlu olabilir. Meme dokusunun yapısal bozuklukları tesbit edilebilir. Bir odak etrafındaki lineer, radial veya spiküler değişiklikler kanser şüphesi ile değerlendirilmelidir. Daha önceki mamogramların, değerlendirme esnasında dikkate alınmasında yarar vardır.

Kalsifikasyonlar malign ya da benign değişikliklerle birlikte olabilir. Bununla beraber, malign tümörlerle birlikte görülen kalsifikasyonlar tipik olarak 100-300 mikron büyüklüğünde çubuk şeklinde, tubüler, dallanmış veya noktasaldır. Mikrokalsifikasyonların, beşten fazla üzüm salkımını andırır görüntü oluşturması intraduktal hastalığı düşündürür ve nonpalpabl lezyonlarda tanıya varmak için iğne ile işaretlendikten sonra eksizyonel biyopsi yapılır.

Başlangıçta mikrokalsifikasyon olan hastalarda, eğer tyelektomi'den sonra meme koruyucu cerrahi düşünülüyorsa, rezidüel hastalığı dışlamak için tyelektomi sonrası mamografi çekilmelidir.

Ultrasonografinin esas dezavantajı, mikrokalsifikasyonların tesbit edilememesi ve bir cm'den küçük lezyonların teşhisinin çok zor olmasıdır. Bunun dışında medüller kanserler keskin sınırları nedeniyle ultrasonografide fibroadenomları taklit edebilirler veya yağlı meme dokusunun yüksek ekojenitesi nedeniyle zor değerlendirilirler. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), yüksek maliyeti nedeniyle ilk planda tercih edilmez.

RT ile tedavi edilen hastalarda yapılan internal mammarial lenfosintigrafi ile hastaların % 15'inde parasternal lenfatikler arasında çapraz drenaj olduğu ve % 30'unda da parasternal lenf nodlarının, normal tedavi alanının dışında yerleştiği tespit edilmiştir (3).

10. TANIYA YÖNELİK İNVAZİV PROSEDÜRLER

Meme kanserinin tedavi öncesi histolojik tanısı şarttır. Genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), sınırlı insizyonel biyopsi yada geniş lokal eksizyon tekniklerinden biri veya birkaçı kullanılır.

10.1 İİAB: Hem kistik, hem de solid kitlelerin değerlendirilmesinde oldukça elverişlidir. Kistik kitleler aspirasyonla kaybolursa ve gelen sıvıda kan bulunmazsa başka bir tedaviye gerek yoktur, kistik sıvının sitolojik tetkiki de gereksizdir. Şayet kist kaybolmaz veya tekrarlırsa ya da solid bir kitle söz konusu ise elde edilen materyal malignite, ER ve PR

pozitifliği yönünden tetkik edilmelidir. İİAB % 0 - 4 oranında yanlış pozitif ve % 2 - 4 oranında yanlış negatif olabilmektedir. Avantajı; in situ tümörlerde malignitenin teşhisi ve tedavisinin tek bir işlem sonucu planlanmasını sağlayabilmesidir.

10.2 Kesici iğne biopsisi: Eğer İİAB uygun değil ya da yeterli olmamışsa ve kitle iki cm'den büyük ise kesici iğne biopsisi ile süratle tanıya götürebilir. Yanlış pozitiflik söz konusu değildir.

10.3 Açık biyopsi: Eğer kesici iğne biopsisi teşhise götürememişse, genel ya da lokal anestezi altında açık biyopsi ve dokunun histolojik muayenesi ile doğru tanıya gidilir. Alınan doku, ER, PR tayini, DNA ploidy seviyesi, S faz değerlendirilmesi ve mitotik indeks gibi önemli prognostik bilgileri tayin edebilecek yeterlilikte olmalıdır. Açık biyopsi, olguların durumlarına göre, insizyonel ya da eksizyonel biyopsi şeklinde uygulanabilmektedir.

Tanıya yönelik olarak yukarıda bahsedilen rutin çalışmaların dışında, önceki teşhis verileri nedeniyle ya da klinik şüphe durumunda şu çalışmalar da yapılabilir; Kanda 5 nükleotidaz, kalsiyum, karsino embriyonik antijen (CEA), CA 15-3 (CEA' dan daha duyarlı ama daha az özgül bir monoklonal antikor yöntemidir) bakılabilir. (3). Human koryonik gonodotropin ve ferritin düzeyleri de incelenebilir.

Radyolojik olarak; bilgisayarlı tomografi (BT), memenin rutin değerlendirilmesinde mamografiye bir üstünlüğü olmamakla beraber, internal mammarial lenf nodları ve akciğer metastazlarını göstermek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Karaciğer metastazlarını görüntülemek için batin BT çekilebilir. BT'nin dışında yerine göre MRI ve ultrasonografi (USG) yapılabilir.

İİAB, memedeki kitleyi değerlendirmede kullanılabildiği gibi şüpheli supraklaviküler, servikal lenfadenopatileri ve akciğer, karaciğer veya subkutanöz kitleleri değerlendirmek amacıyla da uygulanabilir (4).

11. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler lokal relapsı ve genel sağkalımı etkileyen faktörler olup, intrinsik

ve ekstrinsik olarak iki gruba ayrılırlar.

11.1 İntrinsik prognostik faktörler:

Aksiller Tutulum: Aksiler lenf nodunun metastaz içerip içermemesi ve içeriyorsa sayısı prognozda önemlidir. Aksiller lenfatiklerin tutulumu arttıkça lokal rekürens de artmakta, buna bağlı olarak genel sağkalım azalmaktadır (3).

Tümör Büyüklüğü: Genelde, T1 tümörlerde hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım, T2 tümörlerden daha iyidir. Diffüz, infiltrate tümörler, lokalize tümörlerden daha çok lokal yetmezlik gösterirler. Meme cildinde ödem bulunması da lokal rekkürens riskini artıran bir faktördür (3).

Multisentrisite: Multipl primer tümör bulunması, özellikle koruyucu cerrahi düşünülen olgularda prognostik bir faktördür (3).

Histolojik Derece ve Mitotik Aktivite: Tümörün indifferansiye olması, nekroz içermesi, mitotik aktivitenin fazla olması, vasküler invazyon veya inflamatuvar infiltrasyonun varlığı hem lokal nüksü artırır, hem de genel sağkalımı azaltır (8).

Ekstensif İntraduktal Komponent (EİK): Yüksek rekürrens ile birlikte. Bunun nedeni rezidüel intraduktal karsinomanın olmasıdır. Ancak dikkatli cerrahi sınır değerlendirmesi ve yeterli ışınlama, EİK'nin lokal yetmezlikteki etkisini azaltabilir ya da tamamen ortadan kaldırabilir (9).

Timidin İşaretleme İndeksi (TLİ): TLİ ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. TLİ ortalama % 4.55'in altına indiğinde dört yılda % 20 relaps riski varken, bunun üzerindeki TLİ değerlerinde relaps riski % 52'dir. Üstelik bu bulgu, tümör evresi, aksiller lenf nodu tutulumu, ER varlığı ve menapozal durumdan bağımsızdır. Yine TLİ ne kadar yüksek olursa, primer tedaviden sonraki relaps aralığı o kadar daralır ya da ilk relaps ile ölüm arasındaki süre o ölçüde kısalır. ER pozitif ve TLİ yüksek olan hastalarda erken relaps riski yüksek iken, ER negatif ve TLİ'de düşük olan hastalarda erken relaps ihtimali düşüktür (10).

DNA ploidy indeks: Diploid tümörler, anaploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler. Diploid tümörlerde ER, sıklıkla pozitif iken, anaploid tümörlerde negatiftir. Düşük dereceli tümörler diploid, yüksek dereceli tümörler ise anaploiddirler. Anaploid tümörlerde S faz fraksiyonu daha yüksektir. Evre 1 anaploid tümörler, diploidlerden

iki kat daha fazla rekürrens riski taşırlar (11). Keyhani-Rofegha ve arkadaşlarının 165 lenf nodu negatif adenokarsinoma serilerinde 5 ve 10 yıllık sağkalım, diploid tümörlerde sırasıyla % 88ve % 74 iken, anaploidlerde sırasıyla % 84ve % 76 olarak bulunmuştur (12). Fallenius ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da lenf nodu negatif vakalarda hastalıksız sağkalım anaploid tümörlerde % 60 iken, diploid DNA indeksine sahip tümörü olanlarda % 90 olarak bulunmuştur (13).

ER ve PR: Bazı çalışmalarda hormon reseptörü negatif hastaların sağkalımlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Dahası bu hastaların hormonoterapiye de daha az cevap verdikleri ortaya konmuştur (14-16).

Onkoproteinler: c-erb B-2 gibi bazı onkoproteinler muhtemelen identifiye edilememiş hücre yüzey membran reseptör kodu gibi etkileşirler. Birkaç çalışma bu onkogenlerin özellikle lenf nodu pozitif meme kanserlerinde önemli bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur (17,18). Epidermal growth faktör; hücre proliferasyonunu, spesifik hücre yüzey reseptörüne bağlanarak stimüle eden bir polipeptid hormon olup, c-erb B-1 olarak bilinen onkogen ile homolog bir yapıya sahiptir. Mevcudiyeti kötü prognoz işaretidir (19). Yapılmış olan çalışmalarda c-erb B-2 hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının önemli bir mediyatörü olarak gösterilmiştir (17). c-erb B-2 pozitifliği yüksek histolojik derece, ER ve PR negatif ve lenf nodu pozitif meme kanserlerinde ortaya çıkmaktadır (17,18).

Garcia ve arkadaşları c-myc geninin sıklıkla inflamatuvar karsinomla birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Histolojik grade 3, ER ve PR negatif tümörlerde ayrıca c-erb B-2 geni de tesbit etmişlerdir (20).

Katepsin D: Östrojene bağlı, meme kanseri hücrelerince aşırı biçimde sekrete edilen ve östrojen regülasyonunun etkisi altında olan bir lizozomal proteazdır. Normalde ihmal edilebilecek kadar düşük düzeyde olmasına rağmen, memenin benign ya da malign duktal proliferatif hastalıklarında yükselir. Bazı araştırmacılara göre kötü prognoz işaretidir (21).

11.2 Ekstrinsik prognostik faktörler:

Yaş: Genç yaş, konservatif cerrahi ve RT uygulanan hastalar için bir risk faktörüdür. EIK genç hastalarda (<30 yaş) daha yüksek olarak bildirilmektedir. Lokoregional rekürrens yönünden de genç hastalarda risk daha yüksektir (22).

Hamilelik: Yakın zamana kadar meme kanseri tanısı konduktan sonra hamileliğin kötü

prognoz işareti olduğu ileri sürülüyordu. Son zamanlarda ise iddia edilenin aksine kötü prognoz işareti olmadığı ancak yine de tedaviden sonraki ilk üç yılda lokoregional rekürrens ihtimalinin çok yüksek olması nedeniyle hamilelik önerilmemesi gerektiği bildirilmektedir (3).

12. Evreleme

Tümör evreleme sistemleri kanser yayılımı ve ciddiyeti hakkında belli standartlara göre bilgi edinilmesini sağlar. TNM evreleme sisteminde tümörleri sınıflamak için kullanılan kriterler; tümör boyutu (T), aksiller lenf nodlarına (N) ve uzak bölgelere yayılımdır (M). Daha önceden tanımlanmış kriterlere göre bu üç özellik belirlenip, tümör için TNM evresi belirlenir. Tümör evresi meme kanserli hastalarda tedaviye yön veren önemli bir prognostik faktördür. Yeni teknikler geliştikçe kanser evrelemesi daha doğru belirlenebilecektir.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) periyodik olarak evreleme standartlarını güncellemektedir. 2003 yılında da 1997 yılındaki evrelemeden farklı olarak, meme kanseri evrelemesinde yeni düzenlemeler yapılmıştır. Buradaki ana değişiklikler lenf nodlarına olan bölgesel metastazların boyutu, sayısı ve saptanma metodları ile ilişkilidir. Bazı değişiklikler hızla gelişen yeni teknolojiye (örneğin; sentinel lenf nodu biyopsisi, immünohistokimyasal boyama, ters transkriptaz polimerize zincir reaksiyonu) bağlı iken, diğerleri de eski evreleme kriterlerinde klinik veriler ışığında meydana gelen değişiklikler sonucundadır.

12.1 Meme kanserinde 2003 AJCC TNM evrelemesi:

Primer Tümör (T):

Patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tümör tanımlaması aynıdır. Tümör boyutu ölçümü eğer fizik muayene ile yapıldıysa, sınıflamada ana gruplar (T1, T2 veya T3), mamografik veya patolojik olarak yapıldıysa T1'in alt grupları olarak belirtilebilir.

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

Tis (DKIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LKIS): Lobuler karsinoma in situ

Tis (Paget): Meme başının kitlesiz Paget hastalığı

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

T1mic: En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az olan mikroinvazyon

T1a: En büyük boyutu 0.1 cm'den büyük olan ancak 0.5 cm'yi geçmeyen tümör

T1b: En büyük boyutu 0.5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör

T1c: En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tümör

T2: En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör

T3: En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör

T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım

T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b: Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri

T4c: T4a ve T4b birlikte

T4d: İnflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodülleri (N):

Klinik Sınıflandırma:

NX: Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral lenf nodlarına metastaz (fikse değil)

N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodlarında metastaz

N2a: Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarda metastaz

N3: Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nodları metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodları metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz

N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodlarında metastaz

N3b: İpsilateral internal mammaryal lenf nodlarında veya aksiller lenf nodlarında metastaz

N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Patolojik Sınıflama (pN):

pNX: Bölgesel lenf nodları saptanamamakta

pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek inceleme yok

Not: Hemotoksilen-eosin boyası ile verifiye edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler metodlarla saptanan, 0.2 mm'den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri izole tümör hücreleri olarak tanımlanır. İzole tümör hücreleri proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını genellikle göstermez.

pN0(i-): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif İHK

pN0(i+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif İHK, 0.2 mm'den geniş İHK kümesi yok

pN0(mol-): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)

pN0(mol+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)

RT-PCR: Ters transkriptaz / polimeraz zincir reaksiyonu

pN1: 1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil

pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm.den geniş, 2.0 mm'den geniş değil)

pN1a: 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b: Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil

pN1c: 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu

diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil. (üç aksiller lenf nodundan fazla pozitif lenf nodu varsa, artmış tümör yükünü göstermek için internal mammarial lenf nodları pN3b olarak sınıflandırılır). (pN1a + pN1b)

pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammarial lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)

pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yok iken, internal mammarial lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz

pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler lenf nodlarında veya bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodlarında metastaz veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastaz ile birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm.den büyük en az bir tümör odağı) veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz

pN3b: Bir veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskopik hastalıkla birlikte üç veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.

pN3c: Ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

Uzak Metastaz (M):

MX: Uzak metastaz bulunamıyor

M0: Uzak metastaz yok

MI: Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

Histopatolojik Grade (G):

Meduller karsinom dışındaki tüm invaziv meme kanserleri derecelendirilmelidir. Buna invaziv lobuler ve müsinöz karsinomlar da dahildir.

Gx: Değerlendirilemiyor

G1: İyi diferansiye

G2: Orta derecede diferansiye

G3: Kötü diferansiye

G4: İndiferansiye

Rezidüel Tümör (R):

Hastada küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümör (örneğin; kür için cerrahi rezeksiyon) R sınıflaması adı altında bir sistemle sınıflanır.

RX: Rezidü tümör varlığı gösterilememektedir

R0: Rezidü tümör yok

R1: Mikroskopik rezidü tümör

R2: Makroskopik rezidü tümör

12.2 Meme kanserinde 2003 AJCC TNM sınıflanmasına evrelendirme

Evre 0 Tis N0 M0

Evre I T1 N0 M0

Evre IIA T0 N1 M0

T1 N1 M0

T2 N0M0

Evre IIB T2 N1M0

T3 N0 M0

Evre IIIA T0 N2 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N 2M0

Evre IIIB T4 Herhangi N M0

Herhangi T N3 M0

Evre IV T ve N ne olursa olsun M1 içeren tüm hastalar

12.3 Meme kanserinde 2003 AJCC TNM evrelemesinde yenilikler:

1997’de yapılan AJCC meme kanseri evrelemesinde mikrometastazlar 2 mm’den küçük tümör depozitleri olarak tanımlanır ve pN1a olarak sınıflanırdı. Mikrometastazlar ile izole tümör hücreleri arasında kantitatif bir ayrım yoktu. 2003 yılında yapılan sınıflamada mikrometastazlar izole tümör hücrelerinden boyut olarak ayrı sınıflandırıldı. Mikrometastazlar 0.2 mm – 2.0 mm arasındaki tümör depozitleri olarak tanımlandı ve pN1mi olarak sınıflandı. İzole tümör hücreleri ise standart histolojik veya immünohistokimyasal (IHK) boyama ile 0.2 mm’den küçük tümör depozitleri olarak tanımlandı ve pNO(i+) olarak sınıflandırıldı. Önceden metastatik lenf nodu sayısı sadece pN1'in alt gruplarında belirtilirken, yeni sınıflamada lenf nodu durumu hakkındaki asıl sınıflama tutulan lenf nodu sayısına göre yapılmaktadır.

Bir önceki sınıflamada infraklaviküler lenf nodu metastazları (aksiller seviye III) diğer aksiller lenf nodu metastazlarıyla eşit tutulurken, yeni sınıflamada oldukça kötü prognoza sahip olmaları nedeniyle N3 olarak sınıflandırılmışlardır.

1997 yılında yapılan sınıflamada internal mammarial lenf nodlarına metastaz N3/pN3 olarak sınıflanırken, günümüzde lezyon boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu olup olmamasına göre N1, N2, N3 olarak sınıflandırılmaktadır. Supraklaviküler lenf nodu metastazı MI olarak sınıflanmaktayken, N3 grubuna dahil edilmiştir.

Yeni sınıflamada yeni tanımlayıcılar da kullanılmıştır. (i+) tanımlayıcısı 0.2 mm.den küçük izole tümör hücrelerinin varlığını standart histoloji veya İHK boyama ile göstermek için kullanılmaktadır. (i-) histolojik veya İHK boyama ile tümör hücrelerinin bulunmadığını gösterir. (sn) tanımlayıcısı evreleme sınıflamasının temelinde sadece sentinel lenf nodu diseksiyonuna dayalı olduğunu göstermek için kullanılır. (mol+)/(mol-) tanımlaması standart histolojik boyamada bölgesel lenf nodu metastazının saptanamadığını ve lenf nodlarında tümör hücrelerinin aranması için ters transkriptaz polimerize zincir reaksiyonunun (RT-PCR) kullanıldığını göstermek için kullanılır.

13. Tedavi:

Bu yüzyılın başlarından itibaren Halsted ve arkadaşları “meme kanseri tümör

hücrelerinin embolizasyonundan çok direkt genişlemeyle yayılır” hipotezine dayalı olarak “ne kadar geniş cerrahi yapılırsa kür şansı o kadar artar” hipotezini ileri sürmüşlerdir (23). Radikal mastektomi ağırlıklı primer tedavi şekli olarak uygulanmıştır. Sonraki yıllarda McWhirter'in total mastektomi ile RT'nin kombine edilmesi önerisi popülerite kazanmıştır (24). Nihayet 1920'li ve 1930'lu yıllarda Keynes ve arkadaşlarının öncülüğünde koruyucu cerrahi (biyopsiden, geniş lokal tümör eksizyonuna veya segmental mastektomiye kadar) ile definitif RT kombinasyonu uygulanmaya başlamış, 1950'lerden itibaren ise Avrupa'da yayılmaya başlamıştır (25). Sistemik tedavinin cerrahi ve RT ile birlikte kullanılması ise, meme kanserli çoğu hastada, hastalık teşhis edildiği sırada bile yaygın metastazların mevcut olabileceğinin anlaşılmasından kaynaklanmaktadır. Meme kanseri tedavisinde kullanılacak optimal ajan, tedavinin zamanlaması, uygulamanın temel prensipleri ve hastanın sistemik tedaviden maksimal yararı elde edebilmesi konusunda çalışmalar halen devam etmektedir. Günümüzde tedavi, hastalığın evresi, lenf nodu tutulumu ve hastanın menapozal durumuna göre planlanmaktadır.

GENEL BİLGİLER 2:

Günümüzde kemik sintigrafisi kemik metastazı taramasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kemik sintigrafisi endikasyonları içerisinde kemik metastazı tanı ve takibi ilk sırayı almaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinin bu amaçla kullanımında değişik kısıtlamalar mevcuttur. Kemik metastazının direkt grafide izlenebilmesi için kemik mineral yoğunluğunun yaklaşık % 50 oranında değişmesi gerektiğinden, direk grafi kemik sintigrafisiyle karşılaştırıldığında geç bulgu vermekte ve tüm kemik yapıyı görüntülemek için birçok direkt grafi almak, dolayısıyla yüksek doz radyasyon vermek gerekmektedir. Kemik metastazları kemik sintigrafisinde direkt grafiye göre ortalama 6 ay öncesinden saptanabilmektedir (26). BT kortikal harabiyeti erken dönemde gösterebilmektedir ancak medüller patolojileri göstermekte sınırlı kalmaktadır. Ayrıca BT ile tüm vücudu aralıksız kesitlerle tek seansta görüntülemek uzun süre radyasyona maruz kalınması, spiral olmayan cihazlarda incelemenin uzun sürmesi ve sadece aksiyel düzlemde görüntüleme nedeniyle anatomik oryantasyonun zaman zaman güç olması gibi sebeplerle pratikte pek kullanılmamaktadır. Her iki tetkiğe göre daha duyarlı olduğu için kemik sintigrafisi rutin uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

McAfee 1971 yılında Tc-99m ile bifosfonatları işaretlemiştir (27). Böylece kemik sintigrafisinde ve dolayısıyla metastatik kemik hastalığının tanısında önemli bir adım atılmıştır. Difosfonatlar polifosfatların organik analoglarıdır. P-C-P bağları mevcuttur. Kalsiyumdan zengin hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar. Osteoblastik aktivitenin arttığı durumlarda bifosfonatların kemikte bu alanda tutulumu artmaktadır. Kemik sintigrafisi kemik metastazlarının erken dönemde saptanması ve tüm vücut görüntüleme yapılmasına olanak vermesi açısından tanı ve takipte önemli bir yere sahiptir. Tc-99m difosfonatlar kemik sintigrafisinde kullanılan radyofarmöstiklerdir. Çeşitli faktörler difosfonatların tutulumunu etkilemektedir. Bu faktörler arasında kan akımı, kapiller permeabilite, asit-baz dengesi, intraosseöz doku basıncı, kortikosteroidler, paratiroid hormon, vitamin D, sempatik tonus sayılabilir. Kemik sintigrafisinde difosfonatlar çocukluk döneminde kostakondral eklemlerde, metafizer kemikte, uzun kemiklerde ve yüz kemiklerinde fizyolojik olarak daha yoğun olarak tutulurlar. İskelet sistemi matür hale geldiğinde uptake kostakondral eklemlerde, metafizer kemiklerde ve uzun kemiklerde belirgindir. İlerleyen dönemlerde ekstremitelerde uptake giderek azalır. Metastatik hücrelerin kemiği istila etmesi ve kemiğin buna verdiği osteoblastik

cevap sonunda kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu olarak izlenmektedir. İskelet metastazları ağırlıklı olarak aksiyel iskelette görülmektedir. % 10 oranında kranyum ve apendiküler kemiklerde izlenmektedir (27).

Meme kanserinde kemik metastazları genellikle litik ağırlıklıdır. Ancak genellikle litik lezyonlara blastik değişimlerde eşlik etmektedir (28). Kemik sintigrafisi duyarlılığının yüksek olması nedeniyle meme kanserinde kemik metastazlarının tanı ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Metastatik kemik hastalığı ileri evre meme kanserli hastalarda sık rastlanan bir durumdur. Kemik metastazı saptandıktan sonra ortalama yaşam süresi yaklaşık 2–3 senedir. (29). Bu dönemde hastaların yaşam konforu kemik metastazlarına bağlı oluşan komplikasyonlar nedeniyle bozulabilir. Patolojik kırıklar, spinal kord basısı, kemik ağrıları ve hiperkalsemi bunlardan bazılarıdır (30, 31).

Vertebra metastatik yayılımının en sık görüldüğü yerdir. Vertebrayı sırayla kostalar, kafatası ve uzun kemiklerin proksimal alanları izler (32, 33).

Meme kanserinin kemik metastazları hematogen yayılımla gerçekleşir. Batson ve arkadaşları ilk defa olarak vertebral venlerle sistemik dolaşım arasındaki bağlantıyı tanımlamıştır (34). Batson pleksusu azigos, hemiazigos ve torasik duvar venleriyle (lateral ve interkostal venler) bağlantı halindedir. Bu durum meme kanserinin neden bu kadar kemiğe yayılımı sevdiğini açıklayabilir (35). Sternumun metastatik tutulumu ise internal mammarial damarlara bağlıdır (36). Valaussa ve arkadaşları, aksiler lenf nodu tulumunun mastektomi sonrası 10 yılda kemik metastazı sıklığını artırdığını bildirmiştir (37). Kemikler ilk evrede yaklaşık % 5-10 oranında tutulurlar. Otopsilerde ileri evre meme kanserlerinde yaklaşık % 70 civarında kemik metastazı saptanmıştır. (38). Meme kanserinde kemik metastazı görülme sıklığı evrelere göre değerlendirildiğinde; evre 1’de % 0.5, evre 2’de % 2 - 3, evre 3’de % 8, evre 4’te ise % 13’dür (39). Meme kanserinde kemik sintigrafisinde 5 veya daha fazla lezyon varsa metastaz olasılığı % 100, 2 - 4 lezyon varsa metastaz olasılığı % 35, soliter torasik vertebra lezyonu varsa % 30, herhangi bir odakta soliter lezyonun metastaz çıkma olasılığı % 10’dur (40).

1970’lerde yapılan geniş kapsamlı başka bir araştırmada meme kanseri olan hastalarda kemik metastazı görülme sıklığı evre 1 için % 0 - 18, evre 2 için % 0 - 41 olarak bildirilmiştir (41, 42). Benzer bir çalışmada ise evre 1 için bu oran % 0 - 6 evre 2 için ise % 0.2 - 10 arasında bulunmuştur. Yapılan ilk çalışmalarda kemik metastazı sıklığının daha fazla olması, erken dönem yapılan çalışmalarda meme kanserli her hastaya kemik sintigrafisinin

uygulanmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Bu düşünce uzun süredir genel kabul görmemekle birlikte hala bazı araştırmacılar benign kemik lezyonlarının tespiti ve gelecekte karşılaştırma amacıyla bazal bir çekimi önermektedirler Yukarıda bildirilen araştırmada evre 3 meme kanserli hastalarda kemik metastazı tespit oranı % 6 - 62 olarak bulunmuştur (43, 44). Bu hastalarda pozitif kemik sintigrafisi olmaksızın lokal ileri hastalık gözlenebilir ve bunlar inoperabl olarak kabul edilirler. Bununla birlikte kemik sintigrafisi özellikle patolojik kırık riskinin belirlenmesinde, spinal kord kompresyonunda ve RT'nin yönlendirilmesinde faydalı olmaktadır. Yapılan bazal kemik sintigrafisinde kemik metastazı tespit edilirse bu hastalarda prognoz göreceli olarak kötüdür. Bu hastalarda hastalığın yalnızca iskelet sisteminde sınırlı kaldığı dönem ortalama 24 ay olarak hesaplanmıştır. Asemptomatik hastalarda kemik sintigrafisinin yeri tartışmalıdır. Birçok araştırmacıya göre bu hastalarda seri şekilde kemik sintigrafisi uygulamak gereksizdir ve ekonomik değildir. Hastaların % 50'sinden fazlasında kemik relapslarının çoğu klinik olarak gösterilmiştir. Geniş randomize çok merkezli bir çalışmada 6 aylık aralarla yapılan takiplerde kemik metastazı tespitinin yalnızca klinik takibe oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. 5 yıllık yaşam oranlarında ise bir değişiklik izlenmemiştir (45). Coleman ve arkadaşları 2 yıl süreyle 560 hastayı seri kemik sintigrafisi yaparak takip etmişlerdir. T4 tümörlerde, 4 ve üzerinde aksiller lenf nodu pozitif olanlarda ve inoperabl meme tümörlerinde kemik sintigrafisinde kemik metastazı gözlenme oranını % 6'nın üzerinde bulunmuştur (46). Fakat bu kemik sintigrafisinde gözlenen erken değişikliklerin mortalite ve morbiditeye etkisi bilinmemektedir.

Kemik metastazlarının tedavi sonrası takibinde en çok uygulanan yöntem bir dizi radyografik karşılaştırmadır. Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından geliştirilen kriterler mevcuttur (47). Buna göre litik ve sklerotik lezyonların tedavi sonrası kaybolması kriteri esas olarak alınmıştır. Ancak bu kriter göreceli olarak duyarlı değildir. Bundan dolayı klinik değerlendirme, biyokimyasal belirleyiciler, tümör belirleyicileri ve kemik sintigrafisi kemik metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdir. Kemik metastazlarının tedavi sonrası takibinde kemik sintigrafisinde de dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Bunlardan biri alevlenme (flare) fenomenidir. Tedavi sonrası kemik metastazlarının değerlendirilmesini komplike hale getirebilmektedir. Kemoterapi sonrası 6 ay içerisinde lezyon aktivitesinin artması veya sayısında artış progresyon anlamına gelmemelidir. Gerçekte bu durum iyi prognoz göstergesidir. Osteoblastik aktivitedeki artış iyileşmeyi ve daha önceden izlenmeyen metastatik lezyonların ortaya çıkmasını göstermektedir. Bu görünüm 3

ay boyunca izlenir ve 6 aya kadar progresyon ile ayırım yapılmamalıdır. Ayrıca lezyon aktivitesindeki azalış gerçek bir iyileşmeyi göstermeyebilir. Özellikle agresif litik lezyonlar osteoblastik aktivite artışı göstermeyebilirler (48).

Yapılan çalışmalarda kemik sintigrafisinin duyarlı olduğu kadar özgüllüğünün de yüksek olabileceği gösterilmiştir. Crippa ve arkadaşları Milan Kanser Enstitüsü'nde 260 hastayı 10 yıl boyunca 1971 kemik sintigrafisi yaparak takip etmişlerdir. Kemik sintigrafisinin duyarlılığını % 98, özgüllüğünü % 95 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada kemik sintigrafisinde gerekli görülen alanlara Single Photon Emission Tomography (SPECT) yapılması kemik sintigrafisinde özgüllüğü yükselten önemli bir faktör olarak sunulmaktadır. Özellikle vertebradaki lezyonların saptanması açısından ilgili alana SPECT çalışmaları yapılması son derece önemlidir. Bu sayede kemik sintigrafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü artabilmektedir (49).

Daniel D. Maki ve arkadaşları ER ve PR durumuna göre meme kanserinin farklı bir metastatik süreç gösterip göstermediğini araştırmışlardır. ER ve PR negatif olan meme kanserli hastalarda beyin metastazı daha sıklıkla saptanırken, ER ve PR pozitif hastalarda ise kemik metastazı daha sıklıkla izlenmiştir (50).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET):

Flor-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG) hücreye glikoz gibi girer, heksokinaz enzimi yardımı ile fluorodeoksiglikoz-6 fosfata dönüşür ve daha fazla metabolize olmadan hücrede tutulur. Erken evre meme tümörlerinde geç evredeki tümörlere göre daha az glikoliz olur. Erken evre meme kanserlerinde PET-CT'nin erken tanı değeri düşük olarak bulunmuştur, seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır. Meme kanserinde FDG, metionin, tirozin, floröstradiol, nor-progesteron gibi pekçok radyofarmösötik araştırılmakla birlikte bunlar arasında en yaygın kullanılanı FDG'dir. FDG tutulumunun değişik patolojilerde farklı düzeyde gerçekleştiği gösterilmiştir. İnvaziv duktal karsinomlar, invaziv lobuler karsinoma göre daha fazla uptake göstermektedirler. Öte yandan tümör proliferasyonu ve iyi diferansiye tümörlerde FDG uptake'i daha yüksek iken ER ve PR düzeyi FDG tutulumunu etkilememektedir (51). Kemik metastazlarının saptanmasında PET-CT'nin duyarlılığı kemik sintigrafisinin duyarlılığı ile eşit düzeyde olup özgüllüğü daha yüksektir (52). PET-CT görüntüleme kemik sintigrafisine bir alternatif olmayıp tamamlayıcı özellik göstermektedir. PET-CT özellikle kemik iliğini tutan ve litik yapıdaki metastazları, kemik sintigrafisi ise osteoblastik yapıdaki metastatik kemik lezyonlarını saptamakta daha duyarlıdır (53).

YÖNTEM VE GEREÇLER:

1. Hastalar:

Çalışmaya yaşları 25 - 80 yıl arasında olan, meme kanseri tanısı almış ve kemik sintigrafisiyle kemik metastazı saptanmış olan 87 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Bu hastaların klinik evresi, biopsi tarihi, tümör tipi, tümörün mitotik indeksi, nükleer derecesi, lenf damar invazyonu, ER, PR, c-erb B-2 onkojeni ve kemik sintigrafisinde saptanmış olan ilk kemik metastazı zamanları not edildi. Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konmuş olan tarih ile kemik sintigrafisinde kemik metastazı saptanan tarih arasındaki zaman farkı her hasta için not edildi.

2. Sintigrafik yöntem:

2.1 Radyofarmasötik ve hazırlanışı:

Teknesyum-99m metilen difosfonat (Tc-99m MDP, Amersham Medical Limited, UK) veya Tc-99m hidrosietilen difosfonat (HDP, Mallinckrodt, Holland) kiti 10 ml'lik cam şişe içinde intravenöz enjeksiyon ile kullanıma uygun, steril, apirojen liyofilize hazır kitler şeklinde sağlandı. Her bir vial, MDP veya HDP, kalay klorür ve sodyum hidroksit içermektedir. MDP'yi işaretlemeye kullanılan Tc-99m, jeneratörden sağlanmış ve steril % 0.9 NaCl solüsyonu ile seyreltilmiştir. Her bir vial oda ısısında 150- 200 mCi (5550 – 7400 MBq) Tc-99m ile işaretlendi. İnce tabaka kromatografi silika-jel yöntemi ile işaretleme etkinliği ölçüldü. İşaretleme etkinliği % 95'in üzerinde idi. Her hastaya 20 - 25 mCi (740 – 925 MBq) enjekte edildi.

2.2 Çekim protokolü:

Hastaların hidrasyonu 1.5 litre su içirilerek sağlanmıştır. Görüntüleme öncesi hastaların mesaneleri boşaltılmıştır. Görüntüleme (Multispect II Gama Kamera, Siemens) radyofarmasötik enjeksiyonundan 2 - 4 sonra sonra yapılmıştır. Her hastaya anterior ve posterior tüm vücut görüntüleme, gerektiğinde ilgili alanlarına yönelik statik ve SPECT görüntüleme yapılmıştır. Tüm vücut görüntüleme 1024 x 512 matrikste, 1 zoom kullanılarak, yaklaşık 20 dakikada elde edilmiştir. Statik görüntüler 256x256 matrikste, 1 zoom ile, 5 dakika süreyle çekilmiştir. SPECT görüntüleme 128x128 matriks, 1 zoom, 360° ile 64 görüntü alınarak yapılmıştır.

2.3 Değerlendirme:

Kemik sintigrafisinde yeni ortaya çıkmış artmış aktivite tutulumları;

- a. kemik metastazı açısından tipik sintigrafik görünüm olduğunda, 5 veya daha fazla sayıda rastlantısal olarak dağılmış yoğun artmış aktivite tutulumları (40),
- b. kemik sintigrafisinde saptanan lezyonun radyolojik korelasyonu, biyopsi, cerrahi, klinik takip veya kemik metastazı kabul edilip RT uygulanması ile kemik metastazı olarak kabul edildi.

Hastalar histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konduktan sonraki ilk kemik sintigrafisinde kemik metastazı saptanıp saptanmamasına göre ve ilk kemik metastazı saptanan kemik sintigrafisindeki lezyon sayısına göre gruplara ayrıldı. Meme kanseri tanısı aldıktan sonraki ilk kemik sintigrafisinde kemik metastazı saptanan hastalar grup 1, saptanmayan hastalar grup 2'ye dahil edildi. İlk kemik metastazı saptandığı kemik sintigrafisindeki metastatik lezyon sayısı 5 ve üzerinde olanlar grup 3, 5'in altında lezyon olan hastalar grup 4 olarak gruplandı.

3. Patolojik verilerin yorumu:

Patoloji raporlarındaki kayıtlardan veriler elde edildi. İnvaziv meme kanserlerinin tüm histolojik türlerinde nükleer ve mitotik derece Scarf-Bloom-Richardson yöntemine göre belirlendi. İnvaziv duktal karsinomlarda histolojik derecelendirmede puanlama yapıldı. Lümen gösteren tübül yapıları % 75 ve üzeri ise 1, % 25 - % 75 arasında ise 2, % 25'in altındakine ise 3 puan verildi. Nükleer derece nükleer atipiye göre nükleer derece 1, nükleer derece 2 ve nükleer derece 3 olarak değerlendirildi. Mitotik derece mikroskobun 10 büyük büyütme alanındaki toplam mitoz sayısı 1 - 9 ise 1, 10 - 19 ise 2, 20 ve üzeri ise 3 olarak belirtildi. Histolojik, nükleer ve mitotik derece toplamı 3 - 5 olan olgular derece 1, 6 - 7 olan olgular derece 2, 8 - 9 olan olgular ise derece 3 olarak rapor edildi. ER ve PR immunohistokimyasal yöntemle belirlendi. Nükleer boyanma gösteren hücreler pozitif olarak değerlendirildi. C-erb B2 immünohistokimyasal olarak çalışıldı. İnvaziv alanda % 10'un üzerinde kuvvetli ve tam membran boyanma +++, tama yakın zayıf boyanma ++, parsiyel boyanma ise + olarak değerlendirildi.

4. İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz SPSS 11.0 versiyonu (SPSS Scrence,Chicago,IL,USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz öncesi verilerin doğru girilip girilmediği kontrol edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak ifade edildi. p değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmada ER, PR ve c-erb B-2 onkoproteininin kemik metastaz süresiyle olan ilişkisini araştırmak için Mann Whitney U testi, lenf damar invazyonu ile kemik metastaz zamanı için students' t testi, tümör tipi, klinik evre, mitotik indeks, nükleer derece ile kemik metastaz zamanı arasındaki ilişki için Kruskal-Wallis testi uygulandı. Grup 1 ile grup 2 arasında ve grup 3 ve grup 4 arasında ER, PR, c-erb-B2 onkojeni varlığı, lenf damar invazyonu, tümör tipi, klinik evre, mitotik indeks, nükleer derece ve ortalama kemik metastazı ortaya çıkma süreleri arasında fark olup olmadığı ki-kare testi kullanılarak araştırıldı.

BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşı: 53.5 ± 12.0 yıldır. Ortalama kemik metastazı ortaya çıkma süresi 26.4 ± 34.7 ay olarak bulundu.

Hastaların tümör tipine göre dağılımları ve tümör tipine göre ortalama kemik metastazı ortaya çıkma süreleri tablo 2’de gösterilmiştir. Tümör tipine göre kemik metastazı ortaya çıkma sürelerinde fark izlenmemiştir.

Tümör tipi (n = 87)	Hasta sayısı	% dağılımı	Kemik metastazı ortaya çıkma süresi (ay)
İnvaziv duktal	57	65.5	29.9 ± 38.7
İnvaziv lobuler	19	21.8	19.1 ± 24.1
Diğer*	11	9.2	22.0 ± 30.04

Tablo 2. Hastaların tümör tipine göre dağılımı ve tümör tipine göre kemik metastazı ortaya çıkma süreleri gösterilmiştir.

* İnvaziv duktal ve lobuler miks (8 hasta), infiltratif (2 hasta) ve malign epitelyal meme kanseri (1 hasta) alt tiplerini içeren gruptur. Vaka sayılarının az olması nedeniyle 3. bir alt grup olarak “diğer” başlığı altında toplanmıştır.

Hastaların klinik evrelere göre dağılımı ve klinik evrelere göre kemik metastazı ortaya çıkma süreleri tablo 3’de verilmiştir. Evre 4 meme kanseri olan hastalarda ortalama metastaz ortaya çıkma süresi (17.8 ± 32.1 ay), evre 1 (39.1 ± 19.4 ay), evre 2 (32.9 ± 31.0 ay) ve evre 3 (47.0 ± 48.1 ay) olan hastalardan yüksek olarak bulundu ($p = 0.009$).

Klinik evre (n=76)	Hasta sayısı	% değeri	Kemik metastazı ortaya çıkma süresi (ay)
1	6	7.9	39.1 ± 19.4
2	18	23.7	32.9 ± 31.0
3	2	2.6	47.0 ± 48.1
4	50	65.8	17.8 ± 32.1

Tablo 3. Hastaların klinik evrelere göre dağılımı ve klinik evrelere ayrıldığında ortalama kemik metastazı ortaya çıkma süreleri gösterilmiştir.

Hastaların histopatolojik özelliklerine değerlendirilmesi ER, PR, c-erb-B2, mitotik indeks, nükleer derece ve lenf damar invazyonu tablo 4’de özetlenmiştir. Hastalar histopatolojik olarak ER, PR, c-erb-B2, mitotik indeks, nükleer derece ve lenf damar invazyonu durumuna göre ayrıldıklarında ortalama kemik metastazı ortaya çıkma sürelerinde fark bulunmamıştır.

Histopatolojik inceleme (hasta sayısı)	Hasta sayısı	% değeri	Ortalama kemik metastazı ortaya çıkma süresi (ay)	p değeri*
ER (n = 79)				0.534
Pozitif	51	64.6	25.4 ± 34.2	
Negatif	28	35.4	26.6 ± 25.5	
PR (n = 63)				0.782
Pozitif	47	74.6	23.1 ± 29.2	
Negatif	16	25.4	25.0 ± 27.1	
Cerb B-2 (n = 53)				0.496
Pozitif	31	58.5	20.7 ± 24.1	
Negatif	22	41.5	27.9 ± 30.1	
Mitoz (n = 31)				0.305
1	8	25.8	9 ± 17.8	
2	9	29.0	31.8 ± 49.5	
3	14	45.2	18.4 ± 18.5	
Nükleer derece (n = 47)				0.948
1	1	2.1	12	
2	27	57.4	22.1 ± 31.8	
3	19	40.4	29.4 ± 34.0	
Lenf damar invazyonu (n = 87)				0.205
Pozitif	32	36.8	19.2 ± 27.5	
Negatif	55	63.2	30.5 ± 37.9	

Tablo 4. Hastaların histopatolojik özelliklere göre dağılımı, ortalama kemik metastazı ortaya çıkma süreleri ve aralarında fark izlenip izlenmediği gösterilmiştir.

* p değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların histopatolojik tanı ile kemik sintigrafisinde kemik metastazı saptanma süresi arasındaki zaman aralıklarına göre gruplandırılması tablo 5’de gösterilmiştir.

Metastaz zamanı (ay)	Hasta sayısı	% değeri
0	34	39.1
1 - 12	12	13.6
13 - 24	7	7.8
25 - 36	7	7.8
> 36	7	31.7

Tablo 5. Hastaların kemik metastazı zaman aralıklarına göre dağılımı

Hastalar tanı anında çekilen ilk kemik sintigrafisinde kemik metastazı saptanan (grup 1) ve saptanmayan (grup 2) olgular olarak ayrılıp, iki grup arasında histopatolojik özellikler açısından fark araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 6).

Histopatolojik inceleme (hasta sayısı)	Kemik metastazı zamanına göre				ki-kare (Yates)	p**
	Tanı anında (+) Grup 1		Tanı anında (-) Grup 2			
	Hasta sayısı	% değeri	Hasta sayısı	% değeri		
Lenf damar invazyonu (n = 87)					0.651	0.486
Pozitif	14	43.7	18	56.3		
Negatif	20	36.3	35	63.7		
Tümör tipi (n = 87)					0.782	0.685
İnvaziv duktal	23	40.3	34	59.7		
İnvaziv lobuler	6	31.5	13	68.5		
Diğer***	6	54.5	45.5	50		
ER (n = 79)					0.583	0.429
Pozitif	21	41.1	30	58.9		
Negatif	9	32.1	19	67.9		
PR (n = 63)					1.00	0.955
Pozitif	18	38.2	29	61.8		
Negatif	6	37.5	10	62.5		
c-erb-B2 (n = 53)					1.00	0.781
Pozitif	11	35.4	20	64.6		
Negatif	7	31.8	15	68.2		
Mitoz (n = 31)					Yapılmadı ***	
1	6	75	2	25		
2	5	55	4	45		
3	4	28.5	10	31.5		
Nükleer derece (n = 47)					Yapılmadı ***	
1	0	0	1	100		
2	9	33.3	18	66.7		
3	9	47.3	10	52.7		

Tablo 6. Grup 1 ve grup 2 arasında histopatolojik özellikler açısından fark olup olmadığı gösterilmiştir.

* İnvaziv duktal ve lobuler miks (8 hasta), infiltratif (2 hasta) ve malign epitelyal meme kanseri (1 hasta) alt tiplerini içeren gruptur. Vaka sayılarının az olması nedeniyle 3. bir alt grup olarak “diğer” başlığı altında toplanmıştır.

** p değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

***Sayılar uygun istatistiksel değerlendirme için yeterli büyüklükte olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılmadı

Hastalar kemik metastazı tanısı aldığı kemik sigrafisinde saptanan lezyon sayısına göre grup 3 (lezyon sayısı 5 ve üzerinde olanlar) ve grup 4 (lezyon sayısı 5'in altında) olarak ayrılarak histopatolojik özellikler ile kemik sintigrafisindeki lezyon sayısı arasında fark olup olmadığı araştırıldı ve lezyon sayısına göre fark bulunmadı (Tablo 7). Grup 3'teki hastalarda kemik metastazı ortaya çıkma süresi : 23.5 ± 33.3 iken, Grup 4'teki hastalarda 31.5 ± 37.0 olarak bulundu. Kemik metastazı ortaya çıkma sürelerinde fark izlenmedi.

Histopatolojik inceleme (Hasta sayısı)	Lezyon sayısına göre				ki-kare (Yates)	p**
	5'den fazla		5'den az			
	Hasta sayısı	% değeri	Hasta sayısı	% değeri		
Lenf damar invazyonu (n = 87)					0.679	0.410
Pozitif	16	50.0	16	50.0		
Negatif	34	61.8	21	38.2		
Tümör tipi (n = 87)					0.330	0.850
İnvaziv duktal	32	56.0	25	44.0		
İnvaziv lobuler	12	63.0	7	37.0		
Diğer*	6	54.5	5	45.5		
ER (n = 79)					0.201	0.654
Pozitif	15	53.0	13	47.0		
Negatif	31	60.0	20	40.0		
PR (n = 63)					0.216	0.642
Pozitif	29	61.0	18	39.0		
Negatif	8	50.0	8	50.0		
c-erb-B2 (n = 53)					0.000	1.000
Pozitif	19	61.2	12	38.8		
Negatif	13	59.0	9	41.0		
Mitoz (n = 31)						
1	8	100	0	0	Yapılmadı ***	
2	5	55	4	45		
3	6	42.8	57.2	62		
Nükleer derece (n = 45)					Yapılmadı ***	
1	0	100	1	0		
2	16	59.2	11	40.8		
3	12	63.1	7	36.9		

Tablo 7. Hastaların metastatik lezyon sayısına göre metastaz saptanma durumu

* İnvaziv duktal ve lobuler miks (8 hasta), infiltratif (2 hasta) ve malign epitelyal meme kanseri (1 hasta) alt tiplerini içeren gruptur. Vaka sayılarının az olması nedeniyle 3. bir alt grup olarak “diğer” başlığı altında toplanmıştır.

** p değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

***Sayılar uygun istatistiksel değerlendirme için yeterli büyüklükte olmadığından istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

TARTIŞMA:

Kadınlar arasında birinci sıklıkta rastlanan kanser haline gelen meme kanserinin en sık uzak metastaz yaptığı yer kemiklerdir. Kemiğe metastazın hangi faktörler ile ilişkili olduğu, tümör hücrelerinin nasıl bir yol izlediği halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Kemik metastazı oluşumunu hızlandıran ya da kemik metastazı ile birlikteliği olan faktörlerin bilinmesi, tümör hücrelerinin kemik metastazını oluşturmada izlediği yolu anlamada bize bazı fikirler verebilir. Kemik metastazı olan hastalarda metastazının erken saptanması ve palyatif tedavinin zamanında yapılması bu hastaların ileri evrelerde en azından daha konforlu ve daha ağrısız zaman geçirmesini sağlayabilir.

Yüksek duyarlılığı ve tüm vücut görüntüleme avantajı nedeniyle meme kanserinin kemik metastazı taramasında kemik sintigrafisi günümüzde halen önemli bir yere sahiptir. Çalışmamızda erken dönemde kemik sintigrafisinde saptanan lezyonların kemik metastazı olup olmadığının belirlenmesinde, bazı prognostik faktörlerin katkıda bulunup bulunmadığını, kemik metastazı ile birlikteliği olan histopatolojik faktörlerin varlığında asemptomatik vakalarda kemik sintigrafisinin önerilebileceği düşüncesiyle yola çıktık. Meme kanserli hastalarda metastatik hastalığın erken dönemde gösterilmesi için yapılan rutin görüntüleme yöntemlerinin uzun dönem sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (54, 55). Yine de asemptomatik hastalarda metastatik hastalığı gösterdikleri için göğüs radyografisi, kemik sintigrafisi gibi periyodik değerlendirmeler hastaların rutin takip programlarına katılmaktadır (56, 57). Evre I-III meme kanseri olan hastalarda metastatik hastalığın araştırılmasında rutin takip olarak görüntüleme yöntemlerinin kullanımı konusu tartışmalıdır, asemptomatik hastalarda kemik metastazının gösterilmesinin hastaya klinik bir yararı gösterilememiştir. Bu, pratiğe rutin sintigrafik takip yerine semptom varlığı ve laboratuvar veya radyografik olarak kemik metastazı şüphesinde kemik sintigrafisine hastaların yönlendirilmesi şeklinde yansımıştır (56, 58, 59).

Metastatik meme kanserli hastalarda prognostik faktörler primer kansere oranla daha az çalışılmıştır. Bunun nedeni ise bu faktörlerin varlığının metastatik hastalığa bağlı olarak mı yoksa tedaviye cevap olarak mı oluştuğunun ayırt edilememesidir. Yine de özellikle kemik metastazlı hastalarda prognostik faktörleri araştırarak çalışmalar vardır. Histopatolojik olarak değerlendirilen prognostik faktörler arasında en sık çalışılanı ER varlığıdır. Düşük grade'li ve ER pozitif tümörlerde kemik metastazı daha sık görülmektedir. Koanders ve arkadaşları

tarafından benzer bulgular bildirilmiştir. Aynı faktörler kemik metastazlı hastalarda sağkalımı da etkileyebilir (60). Düşük grade ve ER pozitif olanlarda sağkalım, yüksek grade ve ER negatif olan tümörlere göre daha uzundur. Kemik metastazlı hastalarda, metastaz oluşmadan geçen dönem ne kadar kısa ise tümör o kadar agresif davranmakta ve hızlı büyüme eğilimi göstermektedir (61). Metastatik hastalıkta hormon tedavisi uygulanması kararının verilmesinde özellikle ER varlığı önem taşımaktadır. Yüksek ER miktarı hormonal tedavinin etkin olabileceği görüşünü desteklemektedir (62). Williams ve arkadaşları iyi diferansiye tümörlerde ER aktivitesi ile histolojik grade arasındaki ilişkiyi tanımlamışlardır (63). ER durumu ile sağkalım arasındaki ilişkinin nedeni gerçekte bu hastaların endokrin tedaviden fayda sağlamasıdır. ER pozitifliği ile iyi diferansiyasyon arasında güçlü bir korelasyon da gösterilmiştir (63).

Histopatolojik olarak değerlendirilen prognostik faktörlerden tümör tipi ile kemik metastazı arasında bir ilişkinin varlığını araştıran çalışmalar da vardır. Miks tubüler tümörlerde kemik metastazı gelişme olasılığı daha sıktır. Bu bulgu daha az agresif tümörlerin daha sık metastaz yaptığı fikrini desteklemektedir (64). Yine lobuler karsinomun kemiğe metastaz yapma eğiliminde olduğu bildirilmektedir (65, 66).

Molina ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada c-erb B-2 onkoproteini varlığının meme kanseri hastalarında kemik metastazının erken saptanmasında oldukça duyarlı olduğunu bulmuşlardır. Metastaz tanısı konan hastaların % 83'ünde c-erb B-2 pozitif olarak bulunmuştur (60,63,67). Meme kanseri olan bir hastada c-erb B-2 varlığı kötü prognoz anlamına gelmektedir.

Biz çalışmamızı planlarken kemik metastazı varlığına eşlik eden prognostik bir faktörün gösterilmesinin, kemik metastazı ile birlikteliği gösterilmiş prognostik faktör pozitif olan bir hastada, hasta asemptomatik bile olsa kemik metastazı açısından rutin takibin bu hasta grubunda faydalı olabileceğini düşündük. Bizim hasta grubumuzda sadece klinik evre 4 olan hastalarda kemik metastazı ortaya çıkma süresi diğer evrelerden daha kısa olarak bulundu. Bunun dışında kemik metastazı oluşumuyla tümör tipi, ER ve PR, c-erb B-2 onkoproteini, tümörün mitoz, nükleer derecesi ve lenf damar invazyonu arasında ilişki saptanmadı. Literatürde özellikle kemik metastazı varlığı ile ER ve c-erb B-2 onkoproteini arasında bir ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (68). Literatürdeki benzer çalışmalar ile kıyaslandığında en azından ER varlığı ile kemik metastazı oluşumu arasında bir ilişki bulmayı beklerdik. Böyle bir bağlantının bulunmamış olması, çalışmaya dahil edilen

hasta sayısının az olması ve tüm hasta gruplarında standart deviyasyonların oldukça yüksek olmasına bağlı olabilir ya da bunlar olası nedenlerden birkaçı olabilir.

Literatürde kemik sintigrafisinde izlenen lezyon sayısı ile sağ kalım arasında ilişki bildiren çalışmalar bulunmaktaydı (67). Primeri belli olan bir hastada kemik metastazı araştırıldığında kemik sintigrafisinde 5'in üzerinde tipik lezyon izlendiğinde sadece sintigrafik olarak bunun kemik metastazına bağlı olduğu söylenebildiğinden, çalışmamızdaki hastalar; lezyon sayısı 5 ve üzeri olanlar ile lezyon sayısı 5'den az olanlar olarak gruplandırıldı. Bu iki grup arasında ise kemik metastazı ortaya çıkma süreleri arasında fark izlenmemesi ve yine lezyon sayısı ile tümör tipi, klinik evre, ER, PR, c-erb B-2 onkoproteini, tümörün mitoz, nükleer derecesi ve lenf damar invazyonu arasında ilişki de saptanmaması düşük hasta sayısı ve yüksek standart deviyasyon ile ilgili olabilir. Ancak literatürde özellikle tek lezyonu olan hastalarda daha iyi bir klinik gidiş olması, tek lezyon olarak ayırt edilmiş hastaların bir kısmının kemik metastazından ziyade benign etiyolojilere bağlı olmasından da kaynaklanmış olabilir (69). Literatürde meme kanseri tanısı konduktan sonra ilk metastaz zamanı 12-18 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama süresi 26.4 ± 34.7 olarak bulunmuştur (70).

Uzak organ metastazı yapmış meme kanserli hastalarda, bugün uygulanan tedavi yaklaşımları ile kür elde etme şansı yoktur. Bu nedenle tedavide hedef, yaşam süresini ve progresyona kadar geçen süreyi uzatmaktır. Kemik metastazı meme kanserinde en sık izlenen uzak metastaz olması nedeniyle erken saptanması ve tedavisi meme kanseri olan bir hasta klinik olarak önem kazanmıştır. Klinik takipte asemptomatik hasta grubunda kemik metastazı açısından rutin kemik sintigrafisiyle takip konusu tartışmalıdır. Kemik metastazı ile herhangi bir prognostik faktör arasında ilişki gösterilmiş olması, en azından bu prognostik faktörü pozitif olan hasta grubunda hasta asemptomatik de olsa kemik sintigrafi ile takip önerilebilirdi. Biz çalışmamızda böyle bir ilişki gösteremedik ancak bu konuyu araştıran daha geniş seriler yapılması ve metastatik hastalarda da prognostik faktörleri araştıran çalışmaların artması rutin takipte kemik sintigrafisinin yerinin aydınlatılmasına faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Moyak D. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. in: Perez CA, Brady LW (eds), Principles and Practice of Radiation Oncology. 2 nd ed. J.B Lippincrott Company, Philadelphia 1992, 877-969.
2. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology. 2 nd ed. Churchill Livingstone Inc., Edinburgh 1993, 383-394.
3. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut 1994, 417-434.
4. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, et al. Manuel of Clinical Oncology. 5 th ed. UICC, Genova 1990, 236-248.
5. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the Breast. in: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), Cancer, Principles and Practice of Oncology. J. B. Lippincrott Company, Philadelphia 1993, 1264-1265.
- 6 Willet WC, Stampfer MJ, Calditz GA, et al. Moderate alcohol consumption and risk of breast cancer. N Engl J Med 1987; 315:1174-1180.
7. Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. Cancer 1989; 63: 731-741.
8. Epstein AH, Conolly JL, Gelman R, et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:755-760.
9. Schnitt SJ, Connolly JL, Recht A, et al. Breast relaps following primary radiation for early breast cancer. II. Detection of pathologic features and prognostic significance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:1277-1284.
10. Meyer JS, Friedman MS, McCrate MM, et al. Prediction of early course of breast carcinoma by thymidine labeling. Cancer 1983; 51: 1819-1886.
11. Ellis CN, Frey ES, Burnette JJ, et al. The content of tumour DNA as an indicator of prognosis in patients with T1N0M0 and T2N0M0 carcinoma of the breast. Surgery 1989; 106:133-138.
12. Keyhani-Rofagha S, O' Toole RV, Farrar WB, et al. Is DNA ploidy an independent prognostic indicator in infiltrative node-negative breast adenocarcinoma? Cancer 1990; 65:1577-1582.

13. Fallenius AG, Franzen SA, Auer GU. Predictive value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to clinical and morphological factors. *Cancer* 1988; 62:521-523.
14. Wittliff J. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53(Suppl): 630-643.
15. Tavassoli F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stanford, Connecticut: Appleton & Lange, 1999; pp:52-53.
16. Jakesz R, Reiner A, Bieglmaier C, et al. Tumor histology and steroid receptors in breast carcinoma. *Oncologic* 1981; 4: 73-78.
17. Slamon DJ, Godolphin W, James CA, et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712.
18. Paik S, Byant J, Park C, et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Cancer Inst* 1998; 1361-1370.
19. Hafty BG, Brown F, Carter D, et al. Evaluation indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 751-757.
20. Garcia I, Dietrich P-Y, Aapro M, et al. Genetic alterations of c-myc, c-erb B-2, and c-Ha-ras protooncogenes and clinical associations human breast carcinomas. *Cancer Res* 1989; 49:6675-6679.
21. Conner GE, Cathepsin D. In: Barrett AJ, Rawlings ND, Woessner JF, editors. *Handbook of Proteolytic Enzymes*, New York: Academic Press 2002, pp:746 -751.
22. Recht A, Connolly JL, Schmitt SJ, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:3-10.
23. Ravitch MM. Carcinoma of the breast: the place of the Halsted radical mastectomy. *John Hopkins Med J* 129:202-211.
24. McWhirter R. Simple mastectomy and radiotherapy in treatment of breast cancer. *British Journal of Radiology*. 1955; 28:128-139.
25. Wilson JF. The Breast. In: Cox JD (eds), *Moss' Radiation Oncology*. Mosby-Year Book, Missouri 1994, pp:355-401.
26. Tryciecky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nuc Med* 1997; 27:142-145.
27. Elgazzar A. The pathophysiologic basis of Nuclear Medicine. 1st ed., Springer-

Verlag, New York 2001, pp:88-90.

28. Cook GJR and Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. *Seminars Nuclear Medicine* 1999; 7:1-11.

29. Martin TJ, Moseley JM. Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000; 7:271-284.

30. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:2038-2044.

31. Cook RJ, Major P. Methodology for treatment evaluation in patients with cancer metastatic to bone. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:534-538.

32. Mundy G. Metastatic bone disease. In: Fogelman I, ed. *Bone remodelling and its disorders*. London: Martin Dunitz; 1995, 104-122,

33. Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, et al. Solitary abnormalities in bone scans of patients with extraosseous malignancies. *Radiology* 1976; 121:663-667.

34. Batson OV. Function of vertebral veins and their role in spread and metastases. *Ann Surg* 1940; 112:138-149.

35. Morgan-Parkes JH. Metastases: mechanism, pathways, and cases. *AJR* 1995; 164:1075-1082.

36. O'Sullivan JM, Cook GJR. A review of the efficacy of bone scanning in prostate and breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002; 46:152-159.

37. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978; 41:1170-1178.

38. Coleman SJ, Rubens RD. The clinical course of bone metastasis from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55:61-66.

39. Harvey A, Ziessman, Janis P.O'Malley, et al. *The Requisites Nuclear Medicine* (3 rd ed) Mosby-Elsevier, Boston, 2006, pp:120-121.

40. Wilson MA. *Textbook of Nuclear Medicine*. (1st ed), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998, pp:3-20.

41. Nomura Y, Kondo H, Yamagata J, et al. Evaluation of liver and bone scanning in patients with early breast cancer based on results obtained from more advanced patients. *Eur J Cancer* 1978;14: 1129-1136.

42. Campbell DJ, Banks AJ, Davis GD. The value of preliminary bone scanning in staging and assessing the prognosis of breast cancer. *Br J Surg* 1976; 63:811-816.

43. Coleman RE, Rubens RD, Fogelman I. Reappraisal of the baseline bone scan in

breast cancer. J Nucl Med 1988; 29:1045- 1049.

44. Kunkler IH, Merrick MV, Rodger A. Bone scintigraphy in breast cancer: a nine year follow up. Clin Radiol 1985; 36:279-282.

45. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow up after treatment of primary breast cancer. A randomised trial (National Research Council Project on BreastCancer Follow UP). JAMA 1994; 271:1593-1597.

46. Coleman RE, Fogelman I, HabiboUahi E, et al: Selection of patients with breast cancer for routine follow up bone scans. Clin Oncol 1990; 2:328-332.

47. Haywood JL, Carbone PP, Heuson JC, et al: Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. Eur J Cancer 1977; 13:89-94.

48 Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. J Nucl Med 1988; 29:1354-1359.

49. Crippa F, Seregini E, Agresti R, et al. Bone scintigraphy in breast cancer: a ten years follow up study. J Nucl Biol Med 1993; 37:57-61.

50. Maki DD and Grossman RI. Patterns of disease spread in metastatic breast carcinoma: influence of estrogen of progesterone receptor status. American Journal of Neuroradiology 2000; 21:1064-1066.

51. Avril N, Menzel M, Dose J, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. J Nucl Med 2001; 42:9-16.

52. Eubank WB, Mankoff DA, Vesselle HJ, et al. Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET. Radiographic 2002;22:5-17.

53. Hathaway PB, Mankoff DA, Maravilla KR, et al: Value of combined FDG PET and MR imaging in the evaluation of suspected recurrent local-regional breast cancer: preliminary experience. Radiology 1999; 210:807-814.

54. Blair JSG. Does early detection of bone metastases by scanning improve prognosis in breast cancer? Clin Oncol 1975; 1:185–190.

55. GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. JAMA 1994; 271:1587-1592.

56. Solomayer E-F, Diel IJ, Meyberg GC, et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. Breast Cancer Res Treat 2000; 59: 271-278

57. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. Cancer 1997;80:1595–1607.

58. Wikenheiser KA, Silberstein EB. Bone scintigraphy screening in stage I-II breast cancer: is it cost-effective? *Cleve Clin J Med* 1996; 63:43-47.
59. Coleman RE, Fogelman I, Habibollahi F, et al. Selection of patients with breast cancer for routine follow-up bone scans. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1990; 2:328-332.
60. Koenders PG, Beex LVAM, Langens R, et al. Steroid hormone receptor activity of primary human breast cancer and pattern of first metastases. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18:27-32.
61. Mc Clelland RA, Berger U, Miller LS, et al. Immunocytochemical assay for estrogen receptor in patients with breast cancer: relationship to a biochemical assay and to outcome of therapy. *J Clin Oncol* 1986; 4:1171-1176.
62. Blarney RW, Bishop HM, Blake IRS, et al. Relationship between primary breast tumor receptor status and patient survival. *Cancer* 1980; 46:2765-2769.
63. Williams MR, Todd JH, Ellis IO, et al. Estrogen receptors in primary and advanced breast cancer: an eight year review of 704 cases. *Br J Cancer* 1987; 55: 67-73.
64. Dixon AR, Ellis IO, Elston CW, et al. A comparison of the clinical metastatic patterns of invasive lobular and ductal carcinomas of the breast. *Br J Cancer* 1991; 63:634-635.
65. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114: 637- 642.
66. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Cancer* 1996; 77:113-120.
67. Jacobson AF, Shapiro CL, Van den Abbeele AD, et al. Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91:17-24.
68. Molina R, Jo J, Fillella X, Zanon G, et al C-erbB-2 oncoprotein, CEA and CA 15.3 in patients with breast cancer: prognostic value. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51:109-119.
69. Perez DJ, Powles TJ, Milan J, et al. Detection of breast carcinoma metastases in bone: relative merits of x-rays and skeletal scintigraphy. *Lancet* 1983; 8350:613-616.
70. McNeil BJ. Rationale for the use of bone scans in selected metastatic and primary bone tumors. *Seminars in nuclear medicine* 1976; 4: 336-45.