

MEME KANSERİ

Editör

Ali Murat SEDEF



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş. 'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN 978-625-375-708-3	Sayfa ve Kapak Tasarımı Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı Meme Kanseri	Yayıncı Sertifika No 47518
Editör Ali Murat SEDEF ORCID iD: 0000-0002-3955-2705	Baskı ve Cilt Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü Yasin DİLMEN	Bisac Code MED062000
	DOI 10.37609/akya.3852

Kütüphane Kimlik Kartı
Meme Kanseri / ed. Ali Murat Sedef.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
505 s. : resim, şekil, tablo. ; 195x275 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253757083

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan kitaba dair değişikliklerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen YAYINEVİ A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

1. KISIM: GİRİŞ

BÖLÜM 1	Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Sınıflaması3 <i>Taliha GÜÇLÜ KANTAR</i>
BÖLÜM 2	Meme Kanseri Tarama ve Erken Tanı7 <i>Ahmet ÜNLÜ</i>
BÖLÜM 3	Meme Karsinom Patolojisi 11 <i>Melek ÖZDEMİR</i>
BÖLÜM 4	Meme Kanseri Tarama Yöntemleri ve Önemi..... 19 <i>Nurşen TOPRAK</i>
BÖLÜM 5	Meme Kanseri Evreleme25 <i>Ayberk BAYRAMGİL</i>
BÖLÜM 6	Meme Kanseri ve Herediter Sendromlar.....37 <i>Ayşe KÖTEK SEDEF</i>
BÖLÜM 7	Meme Kanseri Biyobelirteçler39 <i>Murat ALAN</i>
BÖLÜM 8	Meme Kanseri Evrelemede Oncotype ve Osna Kullanımı.....43 <i>Canberk ŞENCAN</i>
BÖLÜM 9	Erken Evre Meme Kanseri Prognostik Faktörler.....49 <i>Tayyip İlker AYDIN</i>

2. KISIM: ERKEN VE LOKAL İLERİ EVRE HASTALIK

BÖLÜM 10	Erken Evre Meme Kanseri Cerrahi Tedavi.....57 <i>Eda ERÇİN</i>
BÖLÜM 11	Meme Kanseri Lokorejyonel Rekürrens Yönetimi61 <i>Teyfik DEMİR</i>

BÖLÜM 12	Sentinel Lenf Nodu Evrelemesinde SPIO Kullanımı63 <i>İshak AYDIN</i> <i>Ali YILDIRIM</i>
BÖLÜM 13	Okült Primer Meme Kanseri69 <i>Fatmagül ÇIKLADİLMEZ</i>
BÖLÜM 14	Duktal Karsinoma İn Situ73 <i>Gözde BALKAYA AYKUT</i>
BÖLÜM 15	Meme Kanserinde Aksiller Evreleme Gerekliliği (Güncel Çalışmaların Özeti)77 <i>Abit YAMAN</i> <i>Salim İlksen BAŞÇEKEN</i>
BÖLÜM 16	Lobüler Karsinoma İn Situ83 <i>Tuğçe Kübra GÜNEŞ</i>
BÖLÜM 17	Neoadjuvan Tedavi Uygulanmış Meme Kanserli Hastalarda Aksillaya Onkolojik Yaklaşım.....87 <i>Serhat DEMİRER</i>
BÖLÜM 18	Premenopozal Kadınlarda Adjuvan Endokrin Tedavi93 <i>Burçin ÇAKAN DEMİREL</i>
BÖLÜM 19	Postmenopozal Kadınlarda Adjuvan Endokrin Tedavi99 <i>Gamze SERİN ÖZEL</i>
BÖLÜM 20	Hormon Reseptörü Pozitif ve HER2 Negatif Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi105 <i>Gözde AĞDAŞ</i>
BÖLÜM 21	HER-2 Pozitif Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi109 <i>Esra AŞIK</i>
BÖLÜM 22	Erken Evre HER-2 Pozitif Meme Kanseri Hastalarında Adjuvan Anti-HER-2 Tedavi115 <i>Serdar ATA</i>
BÖLÜM 23	Her2-Pozitif Erken Evre Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Sonrası Rezidüel Hastalığa Yaklaşım121 <i>Pembegül YUMUŞTUTAN</i>
BÖLÜM 24	Triple Negatif Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımları125 <i>Burcu ARLAN BENLİ</i>
BÖLÜM 25	Üçlü Negatif Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi133 <i>Recep TÜRKEK</i>

BÖLÜM 26	Neoadjuvan Tedavi Sonrası Rezidüel Triple Negatif Meme Kanseriinde Adjuvan Tedavi Yaklaşımları 137 <i>Sedat YILDIRIM</i>
BÖLÜM 27	BRCA Mutant Meme Kanseriinde Adjuvan Tedavi Yaklaşımı 143 <i>Oğuzhan KESEN</i>
BÖLÜM 28	Meme Kanseriinde Adjuvan Radyoterapi..... 147 <i>Sıtkı Utku AKAY</i>
BÖLÜM 29	Erken Evre Meme Kanseriinde Osteoklast İnhibitörlerinin Kullanımı 153 <i>Gamze EMİN</i>
BÖLÜM 30	Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Adjuvan Radyoterapi’de Özel Hususlar 161 <i>Abdullah ÖZÇELİK</i>

3. KISIM: METASTATİK HASTALIK

BÖLÜM 31	Hormon Pozitif Metastatik Meme Kanseri Tedavisi 167 <i>Esra ZEYNELGİL</i>
BÖLÜM 32	İlerlemiş/Metastatik Hormon Pozitif HER2 Negatif Meme Kanseriinde CDK4/6 İnhibitörü Sonrası Tedavi 173 <i>Ali Alper SOLMAZ</i>
BÖLÜM 33	HER2-Pozitif Metastatik Meme Kanseriinde Tedavi Yaklaşımı 181 <i>Semra TAŞ</i>
BÖLÜM 34	Metastatik Triple Negatif Meme Kanseriinde Sistemik Tedavi 189 <i>Merve KESKİNKILIÇ</i>
BÖLÜM 35	Metastatik Meme Kanseriinde Kemik Metastazlarına Yaklaşım..... 199 <i>Atila YILDIRIM</i> <i>Mustafa Emre DUYGULU</i>
BÖLÜM 36	Meme Kanseriinde Beyin Metastazlarına Yaklaşım 205 <i>Anıl KARAKAYALI</i>
BÖLÜM 37	Meme Kanseriinde Leptomeningeal Metastaz: Tanı, Tedavi ve Gelecek Perspektifler..... 209 <i>Ömer SAÇLI</i>
BÖLÜM 38	Meme Kanseriinde Karaciğer Metastazlarına Yaklaşım 213 <i>Abit YAMAN</i>

BÖLÜM 39	Metastatik Meme Kanseri Genetik İncelemenin Rolü ve Tedaviye Etkileri.....	217
	<i>Faruk AKSU</i>	
BÖLÜM 40	İleri Evre Meme Kanseri Visseral Kriz: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı	221
	<i>Görkem TURHAN</i>	
BÖLÜM 41	Metastatik Meme Kanseri Radyoterapi	227
	<i>Suat ARSLANTAŞ</i>	
BÖLÜM 42	Oligometastatik Meme Kanseri Bireyselleştirilmiş Tedavi Stratejileri: Cerrahi Ne Kadar Gerekli?	237
	<i>Mehmet UZUN</i>	
	<i>Savaş GÖKÇEK</i>	
BÖLÜM 43	Metastatik Meme Kanseri Takip İlkeleri	243
	<i>Canan ÇOLAK</i>	
BÖLÜM 44	Memenin Benign Tümörlerinde Malignite Riski ve Takip	247
	<i>Erdem SÜNGER</i>	

4. KISIM: ÖZEL DURUMLAR

BÖLÜM 45	Erken Evre Meme Kanseri Tedavi Sonrası Takip	257
	<i>Harun MUĞLU</i>	
BÖLÜM 46	Meme Kanseri Sonrası İzlem	265
	<i>Kübra CANASLAN</i>	
BÖLÜM 47	Hormon Reseptör Pozitif Meme Kanseri Tedavisinde Endokrin Direnç Mekanizmaları.....	271
	<i>Alpay DÜŞGÜN</i>	
BÖLÜM 48	HER2 Düşük Ekspresyonlu Meme Kanseri Tedavi Yaklaşımları.....	279
	<i>Özge YETGİNOĞLU</i>	
BÖLÜM 49	Meme Kanseri ve İmmünoterapi	289
	<i>Ayşegül DUMLUDAĞ</i>	
BÖLÜM 50	Meme Kanseri Tedavisinde İlaç Antikor Konjugatları.....	301
	<i>Esra ÖZEN ENGİN</i>	
BÖLÜM 51	Hormonal Tedavilerde Yan Etkiler ve Yönetimi	305
	<i>Burcu YAPAR TAŞKÖYLÜ</i>	

BÖLÜM 52	Erkek Meme Kanseri: Güncel Epidemiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları.....	309
	<i>Gül POLAT</i>	
BÖLÜM 53	Gebelik ve Meme Kanseri	319
	<i>Tolga DOĞAN</i>	
BÖLÜM 54	Meme Kanseri ve Paraneoplastik Sendromlar	325
	<i>Rıdvan GÖNÜL</i>	
BÖLÜM 55	Metastatik Meme Kanseri BRCA1/2 ve PALB2 ilişkili Tümörler.....	335
	<i>İrem KÜÇÜKŞAHİN</i>	
BÖLÜM 56	Kalıtsal Meme Kanseri Sendromları	341
	<i>Ali KALEM</i>	
BÖLÜM 57	Nadir Görülen Meme Kanseri Alt Tipleri.....	347
	<i>Abdilkerim OYMAN</i>	
BÖLÜM 58	Memenin Filloides Tümörü	351
	<i>Aykut TURHAN</i>	
BÖLÜM 59	İnflamatuvar Meme Kanseri	363
	<i>Kübra HAŞİMOĞLU GÜRÜN</i>	
BÖLÜM 60	Meme Kanseri Paget Hastalığı.....	367
	<i>Yunus Emre ALTINTAŞ</i>	
BÖLÜM 61	Metaplastik Meme Tümörü: Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları.....	373
	<i>Tanju KAPAĞAN</i>	
BÖLÜM 62	Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapi Teknikleri.....	377
	<i>Pınar PEKER</i>	
BÖLÜM 63	Meme Kanseri Yeni Yaklaşımlar Neadjuvan Radyoterapi	389
	<i>Serdar YILMAZ</i>	
BÖLÜM 64	Meme Kanseri Lokal Tedaviler	393
	<i>Aziz BATU</i>	
BÖLÜM 65	İleri Yaş Hastalarda Meme Kanseri	399
	<i>Demet IŞIK BAYRAKTAR</i>	
BÖLÜM 66	Meme Kanseri Tedavisinde Kardiyotoksisite.....	405
	<i>Özge BÜYÜKAHİSHA</i>	

BÖLÜM 67	Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan Kemoterapotiklerin Toksikite Yönetimi	413
	<i>Ceren MORDAĞ ÇİÇEK</i>	
BÖLÜM 68	Meme Kanserinde Sık Kullanılan Kemoterapötiklerin İlaç-İlaç Etkileşimleri ve Önemi.....	423
	<i>Mehmet KUTLAY</i>	
BÖLÜM 69	Meme Kanserinde Palyatif Bakım.....	435
	<i>Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ</i>	
BÖLÜM 70	Meme Kanserinde Beslenme ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	443
	<i>Hasibe Bilge GÜR</i>	
BÖLÜM 71	Meme Kanseri Tedavisinde Psikolojik Destek ve Onkolojik Psikoloji	451
	<i>Emre YILMAZ</i>	
BÖLÜM 72	Meme Kanserinde Lenfödem ve Tedavisi	465
	<i>Meral SAYIN</i>	
BÖLÜM 73	Meme Kanseri ve Fertilite	471
	<i>Mesut YILMAZ</i>	
BÖLÜM 74	Meme Kanserinde Prevensiyon	485
	<i>Hasan BASIR</i>	
BÖLÜM 75	Meme Kanseri Tedavileri ve Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkileri	489
	<i>Çiğdem ERHAN</i>	

YAZARLAR

Uzm. Dr. Sıtkı Utku AKAY
Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Uzm. Dr. Faruk AKSU
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Yunus Emre ALTINTAŞ
Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Suat ARSLANTAŞ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi AD.

Uzm. Dr. Serdar ATA
Afyonkarahisar Parkhayat Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. İshak AYDIN
Çukurova Üniversitesi Genel Cerrahi AD.

Uzm. Dr. Tayyip İlker AYDIN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Gözde BALKAYA AYKUT
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Gözde AĞDAŞ
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Esra AŞIK
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Hasan BASIR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Aziz BATU
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Demet IŞIK BAYRAKTAR
Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Ayberk BAYRAMGİL
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Salim İlksen BAŞÇEKEN
SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Uzm. Dr. Burcu ARLAN BENLİ
Adana Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Özge BÜYÜKAHISHA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji AD.

Uzm. Dr. Kübra CANASLAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Fatmagül ÇIKLADİLMEZ
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji BD.

Ceren MORDAĞ ÇİÇEK
Pamukkale Üniversitesi

Uzm. Dr. Canan ÇOLAK
Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Teyfik DEMİR
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Burçin ÇAKAN DEMİREL
İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi

Uzm. Dr. Serhat DEMİRER
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Uzm. Dr. Tolga DOĞAN
Denizli Devlet Hastanesi

Uzm. Dr., Murat ALAN
Şırnak Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ayşegül DURLUDAĞ
Erzurum Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mustafa Emre DUYGULU
Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Alpay DÜŞGÜN
Adana Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Gamze EMİN
Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Esra ÖZEN ENGİN
Erol Olçok Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Çiğdem ERHAN
Adana Seyhan Devlet Hastanesi

Uzm. Dr. Eda ERÇİN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Savaş GÖKÇEK
Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Rıdvan GÖNÜL
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Tuğçe Kübra GÜNEŞ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Araş. Gör. Hasibe Bilge GÜR
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Kübra HAŞİMOĞLU GÜRÜN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Ali KALEM
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Taliha GÜÇLÜ KANTAR
Denizli Devlet Hastanesi

Uzm. Dr. Tanju KAPAĞAN
Çorlu Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Anıl KARAKAYALI
Kocaeli Şehir Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan KESEN
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Merve KESKİNKILIÇ
Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Mehmet KUTLAY
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji

Uzm. Dr. İrem KÜÇÜKŞAHİN
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Ayşe KÖTEK SEDEF
Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

Uzm. Dr. Harun MUĞLU
İstanbul Medipol Üniversitesi

Doç. Dr. Abdilkerim OYMAN
Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi

Uzm. Dr. Pınar PEKER
Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Arş. Gör. Gül POLAT
Uzm. Dr. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi

Uzm. Dr. Melek ÖZDEMİR
Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Gamze SERİN ÖZEL
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Uzm. Dr. Abdullah ÖZÇELİK
OMÜ Tıp Fakültesi Onkoloji AD.
Onkoloji Yan Dal Asistanı

Uzm. Dr. Meral SAYIN
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon
Onkolojisi Kliniği

Uzm. Dr. Ömer SAÇLI
SBÜ Ümraniye EAH

Uzm. Dr. Ali Alper SOLMAZ
Adana Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Erdem SÜNGER
İstanbul Medipol Üniversitesi

Uzm. Dr. Canberk ŞENCAN
Dokuz Eylül Üniversitesi

Uzm. Dr. Semra TAŞ
Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD

Doç. Dr. Burcu YAPAR TAŞKÖYLÜ
Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD.

Doç. Dr. Nurşen TOPRAK
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Aykut TURHAN
T.C Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Gökem TURHAN
Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi

Uzm. Dr. Recep TÜRKEK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD. Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Mehmet UZUN
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ahmet ÜNLÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Abit YAMAN
SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Uzm. Dr. Özge YETGİNOĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi

Arş. Gör. Dr. Ali YILDIRIM
Çukurova Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Atila YILDIRIM
Karadeniz Teknik Üniversitesi,
Tıbbi Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Sedat YILDIRIM
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Tıbbi Onkoloji BD.

Araş. Gör. Emre YILMAZ
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mesut YILMAZ
Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Serdar YILMAZ
Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Pembegül YUMUŞTUTAN
Ümraniye Eğitim ve Araştırma

Uzm. Dr. Esra ZEYNELGİL
Ankara Etlik Şehir Hastanesi

Bölüm 1

Meme Kanseri Epidemiyolojisi ve Risk Sınıflaması

Taliha GÜÇLÜ KANTAR¹

GİRİŞ

Meme kanserinin epidemiyolojik özellikleri, dünya genelinde ve bölgesel düzeyde farklılıklar göstermektedir. Meme kanserinin görülme sıklığı, mortalite oranları ve hayatta kalma oranları, coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik koşullara göre değişmektedir. Bu bölümde, meme kanserinin küresel ve bölgesel görülme sıklığı, yaygınlık oranı, mortalite oranları, hastalığın gelişimini etkileyen faktörler ve korunma stratejileri geniş kapsamlı olarak ele alınacaktır.

Meme Kanseri İnsidansı ve Prevalansı

Dünya genelinde yaklaşık 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre tespit edilmiştir (1). Meme kanseri görülme oranı ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranlarda görülürken, gelişmekte olan ülkelerde insidans daha düşüktür. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi bölgelerde, meme kanseri görülme sıklığı yüksek, ancak ölüm oranı düşüktür. Buna karşılık, Sahra Altı Afrika ve Güney Asya'da daha düşük insidans ancak daha yüksek mortalite oranları gözlemlenmektedir (2,3). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre meme kanseri, kadınlar arasında 107,8 milyon Engellilik Ayarlı Yaşam Yılı (Disability-Adjusted Life Years. DALYs) ile kadınlar için en büyük küresel hastalık yükünü oluşturmaktadır. Meme kanserine bağlı DALY yükü, toplam DALY'nin 19,6 milyonunu kapsamaktadır (4).

Meme Kanseri Mortalitesi ve Hayatta Kalma

2020 yılında yaklaşık 685.000 kadın meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir (4). Hayatta Kalma oranları ise bölgesel sağlık hizmetlerinin kalitesi ve erişilebilirliği ile doğrudan ilişkilidir. Beş yıllık sağkalım oranı gelişmiş ülkelerde %90'ın üzerindeyken, düşük gelirli ülkelerde bu oran %40'a kadar düşebilmektedir (5).

Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Bu faktörler genetik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzı etkenleri olarak sınıflandırılabilir. Kalıtsal eğilimler, özellikle BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları ile ilişkilidir. Hormonların etkisi arasında erken menarş, geç menopoz ve doğum yapmamış olmak öne çıkar. Yaşam tarzı faktörleri ise obezite, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite eksikliğini içerir (6,7,8,9).

Meme Kanseri Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde bazı hastalığın gelişimini etkileyen faktörler bireyin kontrolü dışında olup değiştirilemez. Bu faktörler şunlardır:

- Kadın cinsiyet: Meme kanseri kadınlarda çok daha yaygındır.
- İleri yaş: Meme kanseri riski yaşla birlikte artar ve 50 yaş üstü kadınlarda daha yaygındır.

¹ Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, talihaguclu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7836-4272

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Breast Cancer Facts and Figures. 2020.
2. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory. World Health Organization.
3. Bray F, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide. CA Cancer. Clin. 2021.
4. Ferlay J, et al. Cancer statistics for the year 2020. Int. Cancer. 2021.
5. Allemani C, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients. Lancet. 2015.
6. Mavaddat N, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.. Natl Cancer Inst. 2013.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. Lancet. 2019.
8. Torre LA, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016.
9. Łukasiewicz S, Czelelewski M, Forma A, et al. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. Cancers 2021, 13, 4287.
10. American Cancer Society. Breast Cancer Prevention and Early Detection. 2020.
11. Nelson HD, et al. Screening for Breast Cancer: An Updated Systematic Review. JAMA. 2016.
12. Harbeck N, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers. 2019.
13. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Disease Burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016.
14. Sharma R. Global, regional, national burden of breast cancer in 185 countries: Evidence from GLOBOCAN 2018.
15. Ginsburg O, et al. The global burden of women's cancers: grand challenge in global health. Lancet.
16. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer. Clin. 2021.
17. Ekimci FD. Breast Cancer. Ağrı Med J. 2023;1(3):71-73.

Bölüm 2

Meme Kanseri Tarama ve Erken Tanı

Ahmet ÜNLÜ¹

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda cilt dışı kanserlerin en sık görülen türü ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir (1). Ancak erken teşhis ve tarama programlarında sağlanan gelişmelerle birlikte, meme kanseri mortalitesi 1970'lerden beri azalmaktadır (2). 2019 yılında yayımlanan kapsamlı bir çalışmada; 40-69 yaşları arasında mamografiyle rutin tarama programlarına katılan kadınlarda katılmalara kıyasla, tanıdan sonraki 10 yıl içinde meme kanserine bağlı ölüm riskinin %60; tanıdan sonraki 20 yıl içinde meme kanserine bağlı ölüm riskinin %47 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Buradan hareketle, meme kanserinin tarama programlarıyla erken teşhis edilmesinin hayati bir öneme sahip olduğu aşikârdır (3).

MEME KANSERİ RİSKİNİN BELİRLENMESİ

Her kadında yaşam boyu meme kanseri gelişme riski aynı değildir. Bu nedenle, uygulanacak tarama yönteminin ve sıklığının belirlenmesi; genetik test, kemoprevansiyon ve/veya profilaktik cerrahi gereken grupların tespit edilmesi için risk kategorilerinin iyi tanımlanması önem taşımaktadır. Bunun için bazı öz geçmiş; soy geçmiş özellikleri ve çeşitli risk tahmin modelleri kullanılmaktadır. Kadınların çoğu sadece öz geçmiş ve soy geçmiş özelliklerine göre risk gruplarına ayrılabilir, ihtiyaç duyulması halinde risk tahmin

modelleri de kullanılabilir. Yaşam boyu meme kanseri gelişme riskine göre gruplar genel olarak şu şekilde kabul edilir: ortalama risk (<%15), orta risk (% 15-20), yüksek risk (>%20). Öz geçmiş ve soy geçmiş dayalı olarak risk kategorisini belirlemede göz önünde bulundurulacak başlıca faktörler şunlardır:

- 10-30 yaşları arasında toraksa radyoterapi öyküsü
- Erken menarş, geç menapoz, ilk doğum yaşının ≥ 30 olması, nulliparite
- Memede daha önceden, atipik hiperplazi gibi yüksek riskli lezyon olması
- Kişisel meme, over, tuba veya periton kanseri öyküsü
- Meme, over, tuba veya periton kanseri aile öyküsü
- Kendisinde veya aile öyküsünde herediter meme ve over kanseri sendromu için bilinen patojenik bir mutasyon varlığı
- Aşkenazi Yahudiliği gibi BRCA1 veya mutasyonlarıyla ilişkili soy
- Mamografik meme yoğunluğu

Bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayanlar ortalama risk grubunda kabul edilir (4). Memede daha önceden atipik hiperplazi gibi yüksek riskli lezyonu olanlar, 10-30 yaşları arasında toraksa radyoterapi öyküsü olanlar ve meme kanseri riskini artırdığı bilinen bir genetik mutasyona sahip olanlar (BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53 gibi) yüksek riskli gruptadır (5).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, md.ahmetunlu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6654-3815

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(1): 12-49. doi:10.3322/caac.21820
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6): djv048. doi:10.1093/jnci/djv048
3. Tabár L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. 2019;125(4): 515-523. doi:10.1002/cncr.31840
4. Nicholson WK, Wong JB, et al. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2024;331(22): 1918-1930. doi:10.1001/jama.2024.5534
5. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(11): 1329-1333. doi:10.1200/JCO.2006.09.1066
6. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(15): 1615-1634. doi:10.1001/jama.2015.13183
7. Final recommendation statement: Breast cancer: Screening. US Preventive Services Task Force. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/breast-cancer-screening#bcei-recommendation-title-area> (Accessed on Feb 26, 2025).
8. Nelson HD, Fu R, Cantor A, et al. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(4): 244-255. doi:10.7326/M15-0969
9. Trentham-Dietz A, Chapman CH, Jayasekera J, et al. Collaborative Modeling to Compare Different Breast Cancer Screening Strategies: Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2024;331(22): 1947-1960. doi:10.1001/jama.2023.24766
10. Ministry of Health. Cancer Screenings. Available at: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari> (Accessed on Feb 26, 2025).
11. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2007;57(2): 75-89. doi:10.3322/canjclin.57.2.75
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian. 2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bopp.pdf (Accessed on Feb 27, 2025).

Bölüm 3

Meme Karsinom Patolojisi

Melek ÖZDEMİR¹

GİRİŞ

Meme kanseri dünya çapında kadınlar arasında en sık teşhis edilen kanser olmaya devam etmekte olan heterojen bir hastalıktır. Meme kanseri, hastanın klinik özelliklerine, histolojik tipine ve tümör belirteçlerinin ekspresyon durumuna göre kategorize edilebilmektedir. En sık görülen histolojik türü epitel elemanlardan kaynaklanan karsinomlardır (duktal karsinom (%75) ve lobüler karsinom (%15)) (1). Lobüler ve duktal karsinom arasındaki patolojik, klinik ve epidemiyolojik farklılıklar literatürde yer alan farklı çalışmalarda incelenmiştir. Meme kanserinin daha nadir görülen patolojik alt tiplerinin (tübüler, komedo, müsinöz, inflamatuvar, papiller ve medüller karsinom) değerlendirildiği çalışmalar ise daha sınırlı sayıdadır. Ocak 1992- Aralık 2001 arasında primer meme kanseri tanısı alan 30-89 yaşındaki 135.157 kadının dahil edildiği ABD’de Ulusal Kanser Enstitüsü’nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) Programının sonucunda farklı meme kanserlerinin klinik özellikleri (histolojik tip, boyut, lenf nodu pozitifliği, evresi, östrojen reseptörü (ER)/ progesteron reseptör (PR) durumu, grade) ve etyolojileri incelenmiştir (2). Literatürde güncel görülme sıklığı sırasıyla; duktal (%76), lobüler (%8), duktal/lobüler (%7), müsinöz (%2,4), tübüler (%1,5), medüller (%1,2) ve papiller (%1) karsinomdan oluşmaktadır (3).

DUKTAL KARSİNOMA İNSİTU

Duktal karsinoma insitu (DCIS), stromaya invazyon olmadan meme duktal sisteminde malign epitel hücre proliferasyonunun ışık mikroskobu ile gösterilmesi ile karakterizedir. Morfoloji, biyolojik davranış, radyolojik özellikler ve memedeki ilerleyişi açısından lobüler karsinoma insitudan (LCIS) farklıdır (4). DCIS’in histolojik alt tipleri (Resim 1);

- **Komodo DCIS;** merkezde çoğunlukla kalsifiye olan nekroz olması karakteristiktir. Bu mamografide tespit edilmesini sağlar. Nükleer pleomorfizm, belirgin mitotik aktivite ve büyük tümör hücreleri eşlik eder. Merkezi nekrozun derecesi ipsilateral nükslerin öngörücüsüdür (5).
- **Kribriiform DCIS;** benzer hiperkromatik çekirdekleri olan sırt sırta veren bez yapılarından oluşur, stroma yoktur, mitoz nadir görülür ve nekroz küçük hücre kümeleri halindedir.
- **Mikropapiller DCIS;** küçük papiller bazal membrana dik olarak ilerler ve tabandan apekse genişleyerek sonlanır. Orta ve küçük hücrelerden oluşur, mitoz nadirdir ve nükleer hiperkromazi yaygındır.
- **Papiller DCIS;** intraluminal projeksiyon şeklinde ilerleyen gerçek papilasyonlardan oluşur (6).
- **Solid DCIS;** malign hücreler büyük, orta ve küçüktür. Nekroz, papilasyon ve fenestrasyon olabilir. Tümör hücreleri boşlukları doldurur. Diğer DCIS tipleri kadar net olarak tanımlanmamıştır (4).

¹ Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, melekozdemir@hotmail.com.tr
ORCID iD: 0000-0003-1894-9743

nom, medüller karsinom, mikropapiller karsinom, metaplastik karsinom, adenoid kistik karsinom, sekretuar karsinom, apokrin karsinom) meme patolojileri sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Li CI, Anderson BO, Daling JR, et al. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*. 2003;289(11): 1421-1424. doi:10.1001/jama.289.11.1421
- Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br. Cancer*. 2005;93(9): 1046-1052. doi:10.1038/sj.bjc.6602787
- Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Diseases of the Breast, 4th ed, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2009.
- Allred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history.. *Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41): 134-138. doi:10.1093/jncimonographs/lgq035
- Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer*. 1999;86(3): 429-438. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<429::aid-cncr11>3.0.co;2-y
- Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, et al. Intracystic papillary carcinoma: review of 917 cases. *Cancer*. 2008;113(5): 916-920. doi:10.1002/cncr.23723
- Pinder SE, Duggan C, Ellis IO, et al. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Working Party.. new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial. *Br. Cancer*. 2010;103(1): 94-100. doi:10.1038/sj.bjc.6605718
- Meyer JS. Cell kinetics of histologic variants of in situ breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 1986;7(3): 171-180. doi:10.1007/BF01806247
- Killeen JL, Namiki H. DNA analysis of ductal carcinoma in situ of the breast.. comparison with histologic features. *Cancer*. 1991;68(12): 2602-2607. doi:10.1002/1097-0142(19911215)68:12<2602::aid-cncr2820681214>3.0.co;2-i
- Wärnberg F, Nordgren H, Bergh J, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast from. population-defined cohort: an evaluation of new histopathological classification systems. *Eur. Cancer*. 1999;35(5): 714-720. doi:10.1016/s0959-8049(99)00010-6
- Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer*. 1997;80(9): 1798-1802. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19971101)80:9<1798::aid-cncr15>3.0.co;2-o
- Wheeler JE, Enterline HT, Roseman JM, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Long-term followup. *Cancer*. 1974;34(3): 554-563. doi:10.1002/1097-0142(197409)34:3<554::aid-cncr2820340313>3.0.co;2-7
- Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD, et al. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol*. 1991;22(12): 1232-1239. doi:10.1016/0046-8177(91)90105-x
- Morrow M, Schnitt SJ. Lobular carcinoma in situ. In: Diseases of the Breast, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman. (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1995.
- Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am. Surg Pathol*. 2000;24(12): 1650-1656. doi:10.1097/00000478-200012000-00009
- Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages. and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. *Cancer*. 2001;91(10): 1862-1869. doi:10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1862::aid-cncr1207>3.0.co;2-#
- Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia.. *Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(5): 511-522. doi:10.6004/jncn.2006.0041
- King TA, Pilewskie M, Muhsen S, et al. Lobular Carcinoma in Situ: 29-Year Longitudinal Experience Evaluating Clinicopathologic Features and Breast Cancer Risk.. *Clin Oncol*. 2015;33(33): 3945-3952. doi:10.1200/JCO.2015.61.4743
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from. large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2002;41: 154.
- Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from. single institution. *Cancer*. 2008;113(7): 1511-1520. doi:10.1002/cncr.23811
- Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, et al.. comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes.. *Am Coll Surg*. 1998;186(4): 416-422. doi:10.1016/s1072-7515(98)00051-9
- Santiago RJ, Harris EE, Qin L, et al. Similar long term results of breast conservation treatment for Stage. and II invasive lobular carcinoma compared with invasive ductal carcinoma of the breast: The University of Pennsylvania experience. *Cancer*. 2005;103(12): 2447-2454. doi:10.1002/cncr.21071
- Li CI, Moe RE, Daling JR. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch Intern Med*. 2003;163(18): 2149-2153. doi:10.1001/archinte.163.18.2149
- Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes.. *Clin On-*

- col. 2005;23(1): 41-48. doi:10.1200/JCO.2005.03.111. Erratum in: *Clin Oncol*. 2013;31(23): 2977. Buccholz, Thomas. [corrected to Buchholz, Thomas A]
25. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Médioni J, et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Eur. Cancer*. 2004;40(3): 336-341. doi:10.1016/j.ejca.2003.08.007
26. Liu GF, Yang Q, Haffty BG, et al. Clinical pathologic features and long term outcomes of tubular carcinoma of the breast compared with invasive ductal carcinoma treated with breast conservation therapy. *Int. Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(5): 1304-1308. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.070
27. Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Outcome after breast conserving therapy for patients with stage. or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int. Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(1): 152-159. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.10.029
28. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E.. retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3): 541-547. doi:10.1007/s10549-007-9809-z
29. Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology*. 2002;34(4): 309-314. doi:10.1080/00313020220147113
30. Huober J, Gelber S, Goldhirsch A, et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials. *Ann Oncol*. 2012;23(11): 2843-2851. doi:10.1093/annonc/mds105
31. Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol*. 2001;32(6): 583-589. doi:10.1053/hupa.2001.24988
32. Pezzi CM, Patel-Parekh L, Cole K, et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1): 166-173. doi:10.1245/s10434-006-9124-7
33. Dave G, Cosmatos H, Do T, et al. Metaplastic carcinoma of the breast: retrospective review. *Int. Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3): 771-775. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.08.024
34. Vranic S, Bender R, Palazzo J, et al.. review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics. *Hum Pathol*. 2013;44(3): 301-309. doi:10.1016/j.hum-path.2012.01.002
35. McDivitt RW, Stewart FW. Breast carcinoma in children. *JAMA*. 1966;195(5): 388-390.
36. Horowitz DP, Sharma CS, Connolly E, et al. Secretory carcinoma of the breast: results from the survival, epidemiology and end results database. *Breast*. 2012;21(3): 350-353. doi:10.1016/j.breast.2012.02.013
37. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *Engl. Med*. 2018;378(8): 731-739. doi:10.1056/NEJMoa1714448
38. Vranic S, Tawfik O, Palazzo J, et al. EGFR and HER-2/neu expression in invasive apocrine carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 2010;23(5): 644-653. doi:10.1038/modpathol.2010.50
39. D'Arcy C, Quinn CM. Apocrine lesions of the breast: part. of. two-part review. Invasive apocrine carcinoma, the molecular apocrine signature and utility of immunohistochemistry in the diagnosis of apocrine lesions of the breast. *Clin Pathol*. 2019;72(1): 7-11. doi:10.1136/jclinpath-2018-205485
40. Robbins GF, Shah J, Rosen P, et al. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Clin North Am*. 1974;54(4): 801-810. doi:10.1016/s0039-6109(16)40383-x
41. McCarthy NJ, Yang X, Linnoila IR, et al. Microvessel density, expression of estrogen receptor alpha, MIB-1, p53, and c-erbB-2 in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(12): 3857-3862

Bölüm 4

Meme Kanserinde Tarama Yöntemleri ve Önemi

Nurşen TOPRAK¹

GİRİŞ

Tarama yapılacak hastalık; toplumda önemli bir sağlık sorunu olmalı, hastalık sık görülmeli ve/veya yüksek ölüm riski taşımali, hastalığın tanımlanabilir bir “sessiz” (asemptomatik) dönemi olmalı, belirti vermeyen evrede hastalık tespit edilebilmeli, erken tanı hastalığın doğal seyrini değiştirebilmeli, erken evrede tespit edildiğinde tedavi daha etkili ve kolay olmalı, tarama programı maliyet etkin olmalı ve toplumun ulaşabileceği şekilde olmalıdır. Ayrıca taramada kullanılacak yöntemlerin güvenilir olması (yalancı-pozitifliği düşük olmalı, yalancı negatifliği olmamalı), kolay uygulanabilir ve maliyet etkin bir uygulama olması gerekir.

Meme kanseri, dünya genelinde ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Her yıl yaklaşık 2,3 milyon kadına meme kanseri tanısı konulmaktadır (1). Kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %25’ini oluşturur (2). Kadınlarda kanser nedenli ölümlerin en yaygın sebeplerinden biridir. En sık 40-69 yaş arasında görülür (2,3). Bu nedenle taramalar genellikle bu yaş grubuna yönelik yapılır. Ancak son yıllarda, daha genç yaşlarda görülme sıklığı da artmaktadır.

Meme kanserinde tarama, henüz belirti vermemiş olan, sağlıklı kadınlarda erken evrede meme kanseri olup olmadığını saptamak amacıyla yapılan düzenli kontrollerdir. Erken tanı, tedavi başarısını ve yaşam süresini önemli ölçüde artırır. Meme kanseri taraması ile; kanserin klinik faza geçmeden erken evrede saptanması, daha az agresif tedavi yöntemleriyle hastalığın

tedavi edilebilmesi, yaşam kalitesinin korunması ve ölüm riskinin azaltılması amaçlanır.

Tarama iki şekilde yapılabilir;

- Organize meme kanseri taraması (ya da organize tarama programı), meme kanserinin erken evrede saptanması amacıyla planlı, sistematik ve düzenli olarak yürütülen bir halk sağlığı hizmetidir. Belirlenmiş bir hedef kitlesi ve yaş aralığı vardır. Herhangi bir anormallik saptandığında nasıl bir yol izleneceği belirlenmiştir. Yüksek kalite standartları tanımlanmıştır.
- Fırsatçı meme kanseri taraması (ya da oportunistik tarama), kişinin sağlık sistemiyle herhangi bir nedenle temas ettiği sırada, kendi isteği ya da doktorun uygun görmesi halinde yapılan tarama türüdür. Kişi belirli bir tarama programına kayıtlı değildir. Tarama çağrısı veya sistematik plan yoktur, genellikle kayıtlı, takip edilen bir sistem değildir dolayısı ile sonuçların toplum düzeyinde izlenmesi ve değerlendirilmesi zor olabilir.

Meme kanseri taraması ilk kez 1960’lı yıllarda, ilk olarak Amerika’da ve sonrasında İsveç’de başlamıştır (4). Bu süreçte yapılan çalışmalar bize göstermiş ki; 40-70 yaş arasında olan kadınlar düzenli olarak mamografik tarama programına katıldıklarında, meme kanserine bağlı ölümlerde yaklaşık % 15 oranında azalma saptanmıştır (5). Ayrıca bir çok çalışma meme kanserinin tarama sayesinde erken evrede tespit edilebildiğini ve taramaya katılan kadınlarda saptanan kanserlerin evre ve derecelerinin genel popülasyona göre daha düşük olduğunu göstermiştir (6). Dünyada

¹ Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, nursentoprak31@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-9759-9093

25 olarak önermektedir. Bu öneri, özellikle genetik yatkınlığı bulunan (örneğin BRCA1/2 mutasyonu taşıyan) bireylerde erken tanının sağlanabilmesi ve tedaviye daha erken evrede başlanabilmesi amacıyla yapılmıştır. ESMO'nun bu yaklaşımı, bireyselleştirilmiş tarama programlarının önemini vurgulamakta ve geleneksel tarama yaş sınırlarının gözden geçirilmesi gerektiğine işaret etmektedir (21). Tip C ve D meme dokusu olan bireylerde tomosentez, tercih edilebilir(22). Meme ultrasonu, BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında tarama amacıyla kullanılmamalıdır; ancak MRG'nin mümkün olmadığı veya erişilemediği durumlarda tamamlayıcı olarak düşünülebilir(11,15).

Literatürde kontrastlı mamografi (KM) BRCA veya TP53 taşıyıcıları gibi çok yüksek riskli hastalarda, KM ile elde edilen morfo-fonksiyonel görüntüleme avantajı vurgulanmaktadır. Ancak, KM, MRG ulaşılabilir değilse veya kontrendikasyon varsa, yalnızca "MRG alternatifi olarak" önerilmektedir (23,24).

Birinci dereceden akrabasında meme kanseri olan bir kadının meme kanseri riski yaklaşık iki kat artar, iki birinci dereceden akrabası olanlarda ise risk yaklaşık beş kat yükselir. Bu durum, tarama başlangıç yaşının ve yöntemlerinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir(25). USPSTF'e göre; birinci derece yakının da meme kanseri olan kadınlar, en erken tanı yaşından 10 yıl önce ya da 40 yaşına kadar erken sayılan yaş hangisiyse, mamografi taramasına başlamalıdır. Bir çalışma da mamografi başlama yaşının, akrabasının teşhis yaşından 10 yıl önce olması gerektiğini göstermektedir(8).

KAYNAKLAR

- Xu Y, Gong M, Wang Y, et al. Global trends and forecasts of breast cancer incidence and deaths. *Sci Data*; 2023;10(1):334. doi: 10.1038/s41597-023-02253-5.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer Journal for Clinicians*; 2021; 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- World Health Organization (WHO). *Cancer Fact Sheets*. Breast Cancer.
- Smith RA, Duffy SW, Gabe R, et al. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am*; 2004; 42: 793-806.
- Nyström L, Bjurström N, Jonsson H, et al. Reduced breast cancer mortality after 20+ years of follow-up in the Swedish randomized controlled mammography trials in Malmö, Stockholm, and Göteborg.. *Med Screen*; 2017; 24(1):34-42. doi: 10.1177/0969141316648987.
- Fletcher SW, Black W, Harris R, et al. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer.. *Natl Cancer Inst*; 1993; 20;85(20):1644-56. doi: 10.1093/jnci/85.20.1644.
- American Cancer Society Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer; 2023.
- Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, et al. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*; 2024;11;331(22):1918-1930. doi: 10.1001/jama.2024.5534.
- T.C. Sağlık Bakanlığı KETEM Mobil Tarama Raporları; 2023.
- TRD Yeterlilik Kurulu, Rehber ve Standartlar Komitesi-Meme Kanseri Tarama Rehberi; 2021.
- New ACR Breast Cancer Screening Guidelines; 2023.
- Baker J, Noguchi N, Marinovich ML, et al. Atypical ductal or lobular hyperplasia, lobular carcinoma in-situ, flat epithelial atypia, and future risk of developing breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Breast*; 2024; 78:103807. doi: 10.1016/j.breast.2024.103807.
- NCCN Guidelines Version- Breast Cancer Screening and Diagnosis; 2025.
- EUSOBI Recommendations on Breast Cancer Screening; 2022.
- Marcon M, Fuchsjaeger MH, Clauser P, et al. Essentials: screening for breast cancer. general recommendations by EUSOBI. *Eur Radiol*; 2024; 34(10):6348-6357. doi: 10.1007/s00330-024-10740-5.
- Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT, et al; European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*; 2022; 32(6):4036-4045. doi: 10.1007/s00330-022-08617-6.
- Daly MB, Pal T, Maxwell KN, NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024.. *Natl Compr Canc Netw*. 2023; 21(10):1000-1010. doi: 10.6004/jncn.2023.0051.
- Warner E. Screening. BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers for Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018; 30;10(12):477. doi: 10.3390/cancers10120477.
- Calderon-Margalit R, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: critical review of the literature. *Int. Cancer*; 2004;10;112(3):357-64. doi: 10.1002/ijc.20429.
- Manna EDF, Serrano D, Cazzaniga L, et al. Hereditary Breast Cancer: Comprehensive Risk Assessment and Prevention Strategies. *Genes (Basel)*. 2025;13;16(1):82. doi: 10.3390/genes16010082.
- ESMO Essentials For Clinicians Breast Cancer 2nd Edition;2024.
- Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts. a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*; 2018; 3;18(1):380. doi: 10.1186/s12885-018-4263-3.

23. Sung JS, Lebron L, Keating D, et al. Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Radiology*; 2019;293:81-8. doi: 10.1148/radiol.2019182660.
24. Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD, et al. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer:. pilot study. *Eur. Radiol*; 2017;97:37-43. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.10.001.
25. Start Mammograms at 40, Not 50, USPSTF Suggests. *Cancer Discov*. 2023;7;13(7):1506. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2023-0040.

Bölüm 5

Meme Kanseri Evreleme

Ayberk BAYRAMGİL¹

GİRİŞ

Meme kanseri için tümör boyutunu, lenf nodu durumu, metastaz durumunu (TNM) belirten Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) evreleme sistemi, hastalığın hem klinik hem de patolojik olarak evresini belirleyen evrensel bir sistemdir (1). “T” tümörün meme içindeki yayılım durumunu, “N” aksiller, supraklavikular ve internal mamarian lenf nodlarını içeren bölgesel lenf nodlarına yayılım derecesini ve “M” kemik, karaciğer, akciğer, beyin ve uzak lenf nodu bölgeleri dahil olmak metastatik hastalığın varlığını ifade eder.

TNM evreleme sistemi, hastalığın prognozunu belirlemek ve tedavi yönetimini belirlemek için kullanılır. Ek olarak hem sağlık profesyonellerinin kendi arasındaki hem de hastalarla olan iletişimi oldukça kolaylaştıran bir araçtır. TNM evreleme sistemi, önemli tümör özelliklerini değerlendirerek hastalığın seyrini tahmin etmeye ve izlemeye yardımcı olur. Bu sistem, hastalığın tüm evrelerini temsil eden geniş bir hasta örnekleminde yapılan retrospektif analizlere dayanır. Belirli bir hastanın klinik seyri ve sonucu kesin olarak öngörülemez de mevcut survi verileri, tedavi kararlarını yönlendirmeye ve olası prognoz hakkında bir tahmin sunmaya yardımcı olabilir.

Sekizinci baskı TNM evreleme sistemi yalnızca anatomik evrelemeye kıyasla daha iyi prognostik ayrım sağlayan biyolojik belirteçleri de içermektedir. Yeni baskıda meme kanseri evrelemesi için tümör derecesi, HER2, ER, PR ve uygun durumlarda genomik testler gibi biyolojik özellikler TNM sınıflamasıyla

birlikte evre belirleme sürecine dahil edilmiştir. Cerrahi rezeksiyonun ilk tedavi yöntemi olarak uygulandığı hastalar için patolojik prognostik evreleme tablosu geliştirilmiş olup bu evreleme, tüm klinik bilgileri, biyobelirteç verilerini ve cerrahiyle çıkarılan dokulardan elde edilen bulguları temel almaktadır.

Meme kanseri evrelemesinin diğer önemli özelliklerinden birisi de geniş bölgesel nodal olması halinde bile küratif tedavi seçeneği sunabilmesidir. Neoadjuvan tedavi sonrasındaki patolojik evre ile rezidüel hastalık için tedavi planlamasının yapılabilmesini sağlar. Neoadjuvan tedavi alan hastaların patolojik evresi “yp” ön eki ile belirtilir (2).

BIYOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN ENTEGRASYONU

Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu

ER ve PR testi immünohistokimya yöntemiyle yapılmaktadır. Tümör hücrelerinin %1 veya daha fazlasının ilgili proteine boyanması durumunda, tümör ER veya PR pozitif olarak kabul edilir.

İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü. (HER2)

HER2, protein seviyelerini değerlendirmek için immünohistokimya veya gen kopya sayısını belirlemek için floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle belirlenir.

¹ Uzm. Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ayberkbayramgil@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1782-7808

KAYNAKLAR

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. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy.. Clin Oncol 2007;25(28):4414–4422.
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 373:2005.

Bölüm 6

Meme Kanseri ve Herediter Sendromlar

Ayşe KÖTEK SEDEF¹

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserlerden birisi olup oluşumunda yaş, hormonal faktörler ve obezite başta olmak üzere birçok çevresel faktör ile beraber bazı durumlarda herediter geçiş de rol oynamaktadır. Meme kanserinde aile öyküsünün olması değiştirilemeyen risk faktörlerinden biri olup yaştan sonra ikinci en sık predispozan faktördür ve meme kanserlerinin %5-10'u kalıtsaldır. Herediter meme kanseri sendromlarında tipik olarak ailede birden fazla meme kanseri vakası bulunur. Ayrıca, genç yaşta meme kanseri teşhisi konulması, her iki memede birden kanser olması, erkek akrabalarda da meme kanseri görülmesi gibi belirtiler de sendromun varlığını düşündürmelidir. Herediter hastalıklar ve sendromlar kalıtsal olarak aktarılan genetik geçişli hastalıklardır ve bu genleri taşıyan bireylerde belirli kanser türlerine yatkınlık artabilmektedir. Meme kanseri için en yaygın olarak bilinen kalıtsal aktarım BRCA1 ve BRCA2 genlerinde oluşan mutasyonlar ile ilişkilidir. Zira bu gen mutasyonuna sahip bireylerin meme kanseri riski diğer bireylere göre daha yüksektir (1).

KLİNİK ÖZELLİKLER

BRCA genlerindeki mutasyonlar ile alakalı araştırmalar 1990 yıllarından itibaren sürdürülmekte olup BRCA 1 ve BRCA 2 tümör süpresör genler olarak bilinmektedirler. Hücrede özellikle DNA hasarı onarımı başta olmak üzere hücre döngüsü ve büyümesinin düzenlenmesinde çok önemli görevleri vardır (2,3).

Bu genlerde meydana gelen patolojik varyasyonlar toplumlar arasından farklı oranlarda görülmekle birlikte ortalama 1/400 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir(4). Bu genlerde meydana gelen mutasyonlara sahip bireylerde 70 yaşına kadar meme kanseri gelişme olasılığı BRCA-1 için %60-85 ve BRCA-2 için %70-84 olarak bildirilmiştir (5). ayrıca bu bireyler karşı meme, over ve fallop tüpü kanseri gelişme riskine de sahiptirler. Bu arada ailesel geçişli meme kanserinin sadece %25 inde BRCA ilişkili genlerle alakalı mutasyonlar tespit edilmiştir.

BRCA1 mutasyonu ilişkili meme kanserinde görülen bazı ortak özellikler arasında genç yaş, kötü diferansiye tümör, ki67 yükseliği, hormon reseptör negatifliği ve HER-2/neu pozitifliği, epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) aşırı ekspresyonu görülebilmektedir. BRCA 2 mutasyonu ile ilişkili meme kanserinde ise daha az özgün klinikopatolojik bulgular görülür ve genellikle östrojen reseptör pozitiflerdir (6). Günümüzde ayrıca BRCA gen mutasyonu gerek erken evre ve gerekse ileri evrelerde tedavi hedefi olarak görülmektedir. PARP inhibitörleri olarak bilinen ilaçlar bu mutasyonların varlığında tedavide olumlu sonuçlar alınmasını sağlamaktadır. Ailesel geçiş özellikleri sergileyen hastaların sadece genetik danışmanlık değil tedavi prediksyonu sağlaması açısından da genetik analiz yapılması önem taşımaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar germline olarak ya da somatik olarak görülebilmektedir. İleri genomik incelemeler ile tespiti günümüzde tedavi ve takip için önemli bir parametre haline gelmiştir.

¹ Doç. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği - ORCID iD: 0000-0002-2343-0551

Sonuç olarak, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları meme kanseri riskini artırabilir ve taşıyan bireylerde daha dikkatli takip ve önleyici önlemlerin alınması önemlidir. Bu nedenle, bu gen mutasyonlarını taşıyan bireylerin genetik danışmanlık alarak risk ve önlemler konusunda bilinçlenmeleri önemlidir. Ayrıca tanı almış bireylerde tedavi seçeneği olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Claus EB, Schildkraut J, Iversen ES Jr, Berry D, Parmigiani G. Effect of BRCA1 and BRCA2 on the association between breast cancer risk and family history. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(23):1824-1829. doi:10.1093/jnci/90.23.1824
2. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(9):665-676. doi:10.1038/nrc1431
3. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 2002;108(2):171-182. doi:10.1016/s0092-8674(02)00615-3
4. Comen E, Davids M, Kirchhoff T, Hudis C, Offit K, Robson M. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(1):185-190. doi:10.1007/s10549-011-1433-2
5. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer.* 1996;77(11):2318-2324. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(199606 01)77:113.0.CO;2-Z
6. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2310-2318.

Bölüm 7

Meme Kanserinde Biyobelirteçler

Murat ALAN¹

GİRİŞ

Kanser, kardivasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser türüdür. Önemli bir sağlık sorunu olan kanserde ölümleri azaltmak, erken tanı ve tedavi için bir takım biyobelirteçler kullanılmaktadır. Kanser tanısında günümüzde biyomarkerlar da kullanılmaktadır. Kanda bulunabilen ve kanserde ekspresyonu artan tümör biyomarkerları, kanserli hücreden yüksek oranda eksprese edilmektedir. Genellikle protein biyomarkerları kanser tanısında kullanılmaktadır (1). Kolon ,prostat kanserleri gibi bazı kanserlerde tanı, prognoz ve takipde kullanılan bir takım biyobelirteçler meme kanserinde de kullanılmaktadır. Meme kanserinde de birçok biyomarker araştırılmıştır ve kullanıma girmiştir. Bu bölümde Meme kanserinin erken teşhisinde, prognoz ve takipte kullanılan biyomarkerleri inceleyeceğiz.

TÜMÖR MARKERLARI

Tümör tarafından normal hücreye göre farklılaşmış bir genetik şifreyle sentezlenen makromoleküllere veya tümör yıkım ürünlerine tümör «marker» (işaretleyici) denmektedir. Tümör markerları vücutta kanda, dokuda ve vücut sıvılarında bulunabilen genellikle protein yapıda olan maddelerdir. Gen ekspresyon modelleri ve DNA'daki değişiklikler de tümör biyomarkerları olarak kullanılmaktadır. Bu biyomarkerlar özel tümör dokularını belirlemekte kullanılmaktadır (2). Biyobelirteç olarak genellikle proteinler kullanılır.

makla birlikte hormonlar, genler ve diğer moleküllerde kullanılmaktadır. Erken tanı yöntemlerinde dikkat çeken ve tümör belirteçlerini en önemli kılan husus kanser tanısına yardımcı olmaları dışında; Hastalığın gözlemlenmesi ve nükslerin saptanması; tedavi sürecinden sonra hasta gözlemlenirken tedavi sürecinden önce yüksek olan, tedaviden sonra normal olan biyomarker hastalık tekrar ettiğinde yeniden yükselebilmektedir. Tedavi cevabının değerlendirilmesinde; tedaviden önce yüksek olan değer, tedaviye alınan cevabın bir sonucu olarak gösterilebilmektedir (3). Tümör markerları tümör hücreleri tarafından sentezlenerek dolaşıma katılabileceği gibi tümörlü hücrenin membran veya diğer yapılarına bağlı kalıp sonra tümör yıkım ürünleri olarak ortaya çıkabilirler. Bu nedenle vücuttaki tümör yükü ne kadar fazla olursa, bu moleküllerin serum seviyeleri de o oranda yükselir.

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır. Meme kanserinin tek tip bir hastalık olarak tedavi edilmemesi gerektiği üzerine uluslararası fikir birliğine varılmıştır. Hastalar genetik sekanslamayla tanımlanan moleküler alt tipe göre veya Ki-67 gibi proliferasyon belirteçleri ile birlikte ER, PR veya HER2 durumuna göre değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir.(5,6)

MEME KANSERİNDE YAYGIN OLARAK KULLANILAN BİYOBELİRTEÇLER ŞUNLARDIR:

CA-15.3. Meme kanserinde kullanılan biyobelirteçlerin başında gelmektedir. CA-15.3. meme kanserinde yükselebilmektedir. Yüksek olması her zaman kanser

¹ Uzm. Dr., Şırnak Devlet Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.m.alan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8027-9352

Ki-67: S-fazı fraksiyonu, selüler Ki-67 ekspresyonu, MIB-1 (hücre döngüsünde G1 fazında olan hücrelerin yüzdesi) ve mitotik indeks gibi *proliferasyon* belirteçleri, erken evre meme kanserinde güçlü prognostik faktörlerdir(11). Ki-67, G0 dışındaki hücre siklusunun tüm fazlarında görülen bir nükleer antijendir. İmmunohistokimya yöntemiyle belirlenir. Hücre bölünmesinin bir göstergesidir ve tümörün büyüme hızını tahmin etmeye yardımcı olur. Yüksek Ki-67 değeri, daha agresif bir tümörü gösterebilir. Bununla birlikte, gözlemciler arası değişkenlik ve klinik prognoz için belirli eşik değer olmaması, bu ölçümlerin tedavi kararları için tek belirleyici olarak kullanımını engellemektedir.

SONUÇ

Meme kanseri kadın sağlığını etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Meme kanserinin takibinde, tedavi planını ve prognozu belirlemede biyomarkerların kullanımı her ne kadar eksiklikleri olsada önemli bir yer teşkil etmektedir. Tedaviye yön vermede, takip sırasında ve teşhiste yeni biyomarker çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- Landegren, U., Hammond, M. (2021). Cancer diagnostics based on plasma protein biomarkers: hard times but great expectations. *Mol Oncol*, 15(6), 1715-1726.
- Duffy, M. J., Harbeck, N., Nap, M., Molina, R., Nicolini, A., Senkus, E., Cardoso, F. (2017). Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur. Cancer*, 75, 284-298.
- Duffy, M. J., Walsh, S., McDermott, E. W., Crown, J. (2015). Biomarkers in Breast Cancer: Where Are We and Where Are We Going? *Adv Clin Chem*, 71, 1-23.
- Rubia[A, Colomer R, Conella J: Prognostic value of CA 15-3 serum levels in patients having breast cancer. *Hormones and Metabolism*,J: 1-11, 1987.
- Nunes AT, Berman. ve Harris L. Molecular biology of breast cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al., eds. *DeVita, Hellman, ve Rosenberg's Cancer: Principles. Practice of Oncology*. 11th ed. Wolters Kluwer; 2018.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer.. *Clin Oncol* 2003;21(17):3357-3365 .
- Mazouni C, Kau SW, Frye D, et al. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18(5):874-880.
- Perez EA, Dueck AC, McCullough AE, et al. Predictability of adjuvant trastuzumab benefit in N9831 patients using the ASCO/CAP HER2-positivity criteria.. *Natl Cancer Inst* 2012;104(2):159-162.
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor. testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update.. *Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013.
- Piccart-Gebhart MJ. Anthracyclines ve the tailoring of treatment for early breast cancer.. *Engl. Med* 2006;354(20):2177-2179.
- Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, et al. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer.: systematic review ve meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(3):477-491.

Bölüm 8

Meme Kanseri Evrelemesinde Oncotype ve Osna Kullanımı

Canberk ŞENCAN¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık görülen kanser olup, kansere bağlı tüm ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Son yıllardaki tarama, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde hastalığın prognozu önemli ölçüde iyileşmiştir. Bununla birlikte meme kanseri insidansının giderek artması, genç yaş gruplarında tanı oranındaki artış ve yüksek mortalite oranları ile meme kanseri küresel bir sorun olmaya devam etmektedir.

Global Cancer verilerine göre 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası ve 670 bin ölüm gerçekleşmiştir. Türkiye’de ise 2022 yılında yeni tanı meme kanseri vakası yaklaşık olarak 25 bin civarındadır. Türkiye’de yeni tanı alan meme kanseri vakalarının %58’i evre 2 hastalık olarak görülmektedir. Yine Global Cancer verilerine göre 2000’li yılların başından itibaren vaka sayısında belirgin bir artış görülmektedir.

Meme kanseri prognozu ve tedavi yaklaşımı, tümörün anatomik yayılımı ve biyolojik özellikleri ile doğrudan bağlantılıdır. Bu nedenle evreleme, hastalığın tanı anında tedavi seçiminde kritik rol oynamaktadır. Meme kanseri, Amerikan Kanser Ortak Komitesi ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği’nin TNM sınıflandırma sistemine göre evrelendirilir. Bununla birlikte diğer bir evreleme sistemi olan prognostik evreleme sisteminde biyolojik belirteçler de (ER, PR, histolojik grade) kullanılmaktadır.

Meme kanseri patogenezi ve metastaz sürecinin anlaşılabilmesi için oluşturulan sentinel lenf nodu hi-

potezine göre, primer tümörden kaynaklanan tümör hücreleri öncelikli olarak bir veya birkaç lenf noduna metastaz yapma eğilimindedir. Sentinel lenf nodu biyopsisi, ilk olarak Giuliano ve Krag tarafından 1993-1994 yıllarında meme kanseri evreleme tekniği olarak kullanılmıştır. (1,2) Bu süreçte sentinel lenf nodu biyopsisi, erken evrede tanı alan hastalarda aksiller diseksiyonun morbiditesinden kaçınmayı sağlayan, minimal invaziv ve yüksek doğruluk oranına sahip bir yöntemdir. Patolojik değerlendirmede, metastazın boyutu (makrometastaz, mikrometastaz, izole tümör hücresi) pN evresinin belirlenmesinde kullanılır.

Aksiller lenf nodu metastaz riski tümör boyutu, tümörün yeri ve histolojik özellikleri (lenfatik invazyon, hormon reseptör analizi) ile ilişkilidir. Genel olarak tümör boyutu büyüdükçe lenf noduna metastaz yapma olasılığı artar. Lenf nodu metastazı riski daha yüksek olan bir diğer durum ise memenin lateral bölümünden kaynaklanan tümörlerdir. (3) Tümörün histolojik özellikleri metastaz riskini belirleyen bir diğer faktördür. SEER data veritabanına göre histolojik olarak grade 1 ve grade 3 olan benzer boyutlardaki tümörlerin aksiller lenf nodu metastazı yapma olasılığı %3,4 ve %21 olarak görülmüştür. (4)

OSNA (TEK BASAMAKLI NÜKLEİK ASİT AMPLİFİKASYONU)

Meme kanseri, hastalığın evrelemesini ve prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden biri aksiller lenf nodu metastazıdır. Lenf nodu pozitifliği belirlenmesinde ultrasonografi, mamografi, meme MRG ve PET

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, canberksencan3@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5397-419X

Hasta Grubu	ESMO Önerisi	Kanıt Düzeyi
HR+, HER2-, pN0, düşük risk	Oncotype DX kullanılabilir	I, A
HR+, HER2-, 1-3 LN pozitif (postmenopozal)	Kullanımı düşünülebilir	II, B
HER2+ veya triple-negatif	Kullanımı önerilmez	Önerilmez

NCCN Kılavuz Önerileri

Meme kanseri evresi, pT1-3, N0 (lenf nodu negatif), hormon pozitif, HER2 negatif ve 1-3 lenf nodu pozitif (pN1) olan hastalarda adjuvan kemoterapi gerekliliği için Oncotype DX testi kullanılmalıdır. (17)

Dört ve daha fazla lenf nodu pozitif, HER2 pozitif ve triple negatif meme kanseri hastalarında test kullanılmamalıdır. Bununla birlikte lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserinde kullanımı önerilmez. Neoadjuvan tedavi planı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Hasta Grubu	NCCN Önerisi	Kanıt Düzeyi
HR+, HER2-, pN0, T1b-T3	Oncotype DX önerilir	Kategori 1
HR+, HER2-, 1-3 LN+, postmenopozal	Oncotype DX önerilir	Kategori 1
HR+, HER2-, 1-3 LN+, premenopozal	Oncotype DX yapılabilir ama kemoterapi genellikle önerilir	Kategori 2A
4+ LN+, HER2+ veya TNBC	Oncotype DX önerilmez	Kategori 3 / önerilmez

KAYNAKLAR

- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using gamma probe. Surg Oncol. 1993 Dec;2(6):335-40.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. Vol. 220, ANNALS OF SURGERY.
- Zhang Y, Li J, Fan Y, Li X, Qiu J, Zhu M, et al. Risk factors for axillary lymph node metastases in clinical stage T1-2N0M0 breast cancer patients. Medicine (United States). 2019 Oct 1;98(40).
- Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer Patients by Use of Prognostic Indicators. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 1994 Dec 7;86(23):1771-5.
- Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. Vol. 65, Journal of Clinical Pathology. 2012. p. 193-9.
- Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. Clinical Cancer Research. 2007 Aug 15;13(16):4807-16.
- Osako T, Iwase T, Kimura K, Yamashita K, Horii R, Akiyama F. Accurate staging of axillary lymph nodes from breast cancer patients using novel molecular method. Br. Cancer. 2011 Oct 11;105(8):1197-202.
- Giuliano AE, Ballman V, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA. Journal of the American Medical Association. 2017 Sep 12;318(10):918-26.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): randomised, multicentre, open-label, phase. non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014 Nov 1;15(12):1303-10.
- Paik S, Shak S, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, et al. Division of Pathology, NSABP, Allegheny Center [Internet]. Vol. 27., engl. med. 2004. Available from: www.nejm.org
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DE, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DE, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2018 Jul 12;379(2):111-21.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DE, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy. JAMA Oncol. 2020 Mar 1;6(3):367.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020 Apr;18(4):452-78.

14. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 16;385(25):2336–47.
15. Andre F, Nofisat Ismaila ;, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update [Internet]. 2022. Available from: www.asco.org/breast-cancer-guidelines.
16. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Birstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* [Internet]. 2024;35:159–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines.) Breast Cancer NCCN.org NCCN Guidelines for Patients. available at www.nccn.org/patients NCCN recognizes the importance of clinical trials and encourages participation when applicable and available. Trials should be designed to maximize inclusiveness and broad representative enrollment [Internet]. 2025. Available from: www.nccn.org/patients

Bölüm 9

Erken Evre Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Tayyip İlker AYDIN¹

GİRİŞ

Adjuvan tedavinin yaygın olarak kullanımı meme kanseri hastalarında ölüm oranını azaltmaktadır(1). Bu tedavilerin yerinde ve etkin olarak kullanılmasında prognostik faktörler önemli yer tutmaktadır.

Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak klinik sonuçlar hakkında, örneğin tümörün invaziv ve metastatik potansiyeli hakkında bilgi sağlar(2).

Hasta özelliklerine ek genel olarak anatomik ve biyolojik faktörler olmak üzere iki kısımda değerlendirilmektedir.

HASTA ÖZELLİKLERİ

- **Yaş:** Hem genç hem ileri yaşlı olmanın kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmekte olup İsveç'te yapılan bir çalışmada <35 yaş meme kanserli hastalarda genel ve nüksüz sağkalım oranları daha düşük saptanmıştır(3). Yine İsveç'te yapılan bir başka çalışmada ise >70 yaş meme kanserli hastalarına daha geç tanı koyulması ve daha az tedavi verilmesi nedeniyle sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir(4).
- **İrk:** Yapılan büyük çalışmalarda siyahi hastalarda biyolojik olarak daha agresif meme kanseri görülme sıklığının fazla olduğu tespit edilmiş ayrıca HER2 pozitif, triple negatif gibi neoadjuvan tedavilerin uygulandığı meme kanseri alt gruplarında siyahi hastalarda patolojik tam yanıt oranının düşük olduğu saptanmıştır(5, 6).

- **Sigara:** Meme kanseri teşhisinden önce veya sonra aktif sigara içiciliği ölüm oranında artışla sonuçlanmaktadır. Amerika'da yapılmış olan geniş ve uzun takip süreli bir çalışmada meme kanseri teşhisinden önceki yılda aktif sigara içenlerin ve teşhis sonrası sigara içmeyi devam ettirenlerin hiç içmeyenlere göre bu hastalıktan ölme oranı daha yüksektir. Tanı sonrası sigara içmeye devam eden kadınlarla karşılaştırıldığında tanıdan sonra sigarayı bırakmış olan kadınlarda meme kanseri kaynaklı ölüm oranı daha düşüktür(7).

ANATOMİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER

- **Lenf nodu tutulumu:** Lokalize meme kanserinde nodal tutulum özellikle de aksiller lenf nodu tutulumu, hastalığın uzun dönem prognozunu belirlemede en güçlü anatomik belirleyicilerden biridir. İntramamarian lenf nodları da meme parankimi içinde bulunmasına rağmen metastaz içerdiklerinde aksiller lenf nodları kategorisinde değerlendirilir. İpsilateral internal mamarian veya supraklaviküler lenf nodu tutulumunun klinik olarak saptanması, daha yüksek lokal nüks ve uzak metastaz riski ile ilişkilidir(8). Lenf nodu metastazlarının varlığı ve yaygınlığı hastanın sağkalım oranlarını doğrudan etkiler. Beş yıllık sağkalım oranları, yalnızca meme dokusunda sınırlı hastalığı olanlarda nodal tutulumu olanlara kıyasla daha yüksektir. Özellikle ≥ 4 aksiller lenf nodu metastazı varlığı sistemik nüks riskinin belirgin

¹ Uzm. Dr. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., ilker6125@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0064-954X

Tablo: Meme kanseri moleküler alt tipler ve özellikleri

<i>Luminal A</i>	<i>Luminal B</i>	<i>HER2 aşırı ekspresyonlu</i>	<i>Bazal tip</i>
Yüksek ER/PR pozitifliği	Düşük ER/PR pozitifliği	Hormon reseptörleri pozitif ve/veya negatif	ER/PR ve HER2 negatif
Düşük proliferasyon oranı	Yüksek proliferasyon oranı	HER2 pozitif	Yüksek proliferasyon oranı
Düşük-orta grade	Orta-yüksek grade	Yüksek proliferasyon oranı	Yüksek grade
Kemoterapiye duyarlılığı düşük	Kemoterapiye duyarlılığı yüksek	Orta-yüksek grade	Kötü prognoz
İyi prognoz	Orta-iyi prognoz	Orta-kötü prognoz	

KAYNAKLAR

1. Group EBCTC. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
2. Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators on node-negative breast cancer patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(15):1206-19.
3. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PloS one*. 2009;4(11):e7695.
4. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, Holmberg L, Group UÖBC. Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from population-based database in Sweden. *PLoS medicine*. 2006;3(3):e25.
5. Killelea BK, Yang VQ, Wang S-Y, Hayse B, Mougalian S, Horowitz NR, et al. Racial differences in the use and outcome of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results from the National Cancer Data Base. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(36):4267-76.
6. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, et al. Comparison of the genomic landscape between primary breast cancer in African American versus white women and the association of racial differences with tumor recurrence. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3621-7.
7. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Titus LJ, Egan KM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1315-22.
8. Inari H, Teruya N, Kishi M, Horii R, Akiyama F, Takahashi S, et al. Clinicopathological features of breast cancer patients with internal mammary and/or supraclavicular lymph node recurrence without distant metastasis. *BMC cancer*. 2020;20(1):932.
9. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1836-46.
10. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(7):1379-89.
11. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(17):2868-73.
12. Pinder S, Ellis I, Galea M, O'Rourke S, Blamey R, Elston C. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24(1):41-7.
13. Ejlersen B, Jensen M-B, Rank F, Rasmussen BB, Christiansen P, Kroman N, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(10):729-35.
14. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumor-node-metastasis classification justified? *Breast cancer research and treatment*. 2010;122:27-34.
15. Li C, Uribe Da, Daling J. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *British journal of cancer*. 2005;93(9):1046-52.
16. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(18):3006-14.
17. Miyai K, Schwartz MR, Divatia MK, Anton RC, Park YW, Ayala AG, et al. Adenoid cystic carcinoma of breast: Recent advances. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*. 2014;2(12):732.

18. Song Y, Liu X, Zhang G, Song H, Ren Y, He X, et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators. *World journal of surgical oncology*. 2013;11:1-9.
19. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from. large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
20. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grange MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(19):3153-8.
21. Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. *Diseases of the Breast: Lippincott Williams. Wilkins*; 2012.
22. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(12):1346-66.
23. Purdie C, Quinlan P, Jordan L, Ashfield A, Ogston S, Dewar J, et al. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: population-based study. *British journal of cancer*. 2014;110(3):565-72.
24. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast cancer research and treatment*. 1999;56:67-78.
25. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(9):927-35.
26. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research*. 2007;13(15):4429-34.
27. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *science*. 1987;235(4785):177-82.
28. Greenwell K, Hussain L, Lee D, Bramlage M, Bills G, Mehta A, et al. Complete pathologic response rate to neoadjuvant chemotherapy increases with increasing HER2/CEP17 ratio in HER2 overexpressing breast cancer: analysis of the National Cancer Database (NCDB). *Breast cancer research and treatment*. 2020;181:249-54.
29. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast cancer research and treatment*. 2012;132:895-915.
30. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *Journal of the National cancer Institute*. 2011;103(22):1656-64.
31. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(19):10869-74.
32. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(6):560-9.
33. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, Prat A, Voduc D, Rodriguez-Lescure A, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *The oncologist*. 2015;20(5):474-82.

Bölüm 10

Erken Evre Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi

Eda ERÇİN¹

■ GİRİŞ

Erken evre meme kanseri hastalarına genellikle definitif cerrahi yapılır. Ardından patolojik sonuca göre adjuvan tedavi planlanır. Bazı durumlarda da neoadjuvan sistemik tedavi verildikten sonra cerrahi uygulanır.

Birçok randomize çalışma, evre I ve evre II meme kanseri hastalarının çoğunluğu için birincil tedavi olarak radyoterapi (RT) ve meme koruyucu cerrahi (MKC) ile mastektominin eşdeğer sonuçlar verdiğini göstermiştir (1). Klinisyen ve hasta, mastektomi veya MKC'nin sağkalım, lokal nüks riski ve kozmetik sonuçlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini tartıştıktan sonra cerrahinin en uygun seçeneğini belirler.

■ MEME KORUYUCU CERRAHİ

MKC'nin hedefleri, mastektomi ile eşdeğer bir sağkalım oranı elde etmek, estetik olarak kabul edilebilir bir meme oluşturmak ve tedavi edilen memede düşük bir nüks oranı sağlamaktır. MKC, invaziv meme kanseri hastalarının onkolojik sonuçlardan taviz vermeksizin memelerini korumalarına olanak tanır. Başarılı bir meme koruyucu tedavi, tümörün (negatif cerrahi sınırıla) tamamen cerrahi olarak eksizyonunu ve ardından rezidü kalmış olan mikroskobik hastalığı ortadan kaldırmak için RT uygulanmasını gerektirir.

■ MEME KORUYUCU TEDAVİ İÇİN HASTA SEÇİMİ

Meme koruyucu tedavi (MKT), invaziv meme kanserinin tedavisinde mastektomiye makul bir alternatif sunmasına rağmen, tüm hastalar için uygun değildir. Seçilecek hastaların uygunluğu, MKC'nin etkinliği açısından son derece kritiktir. MKT'ye ilişkin en yaygın kontrendikasyon, meme koruyucu cerrahi (MKC) ile negatif cerrahi sınır sağlanamaması veya adjuvan radyoterapiyi tolere edemeyecek olmasıdır.

■ MEME KORUYUCU CERRAHİ İÇİN KESİN KONTRENDİKASYONLAR

Mamografide yaygın diffüz mikrokalsifikasyonların varlığı ve göğüs duvarına daha önce RT yapılmış olması MKC'ye kontrendikasyon oluşturur. Enflamatuvar meme kanseri MKC için kesin bir kontrendikasyondur. Enflamatuvar memede neoadjuvan tedavi sonrası tam yanıt alınması halinde bile modifiye radikal mastektomi uygulanır. Multifokal hastalık (2 veya daha fazla farklı kadranda primer tümör odağının olması) durumunda da mastektomi yapılır.

Birkaç reeksizyona rağmen temiz cerrahi sınır elde edilememesi de MKC için bir kontrendikasyon teşkil eder.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, eda.ercin.ee@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-1300-8944

■ BASİT MASTEKTOMİ

MRM ile basit mastektomi arasındaki fark sadece basit mastektomide aksiller lenf nodu diseksiyonunun olmamasıdır dolayısı ile sentinel lenf nodu biopsisi pratiğimize girdiğinden beri MRM oranı azalmıştır.

■ DERİ KORUYUCU MASTEKTOMİ

Meme dokusunun tamamının ve meme ucu ve areolanın çıkarıldığı, meme derisinin çıkarılmadığı prosedürdür. Rekonstrüksiyon işlemi tipik olarak aynı seansta yapılır. Daha iyi kozmetik sonuçların elde edilmesine olanak sağlamak için geliştirilmiş bir cerrahi tipidir.

Retrospektif bir metaanalizde aynı seansta deri koruyucu mastektomi ve rekonstrüksiyon yapılan 1104 hasta ile konvensiyonel mastektomi ve ertelenmiş rekonstrüksiyon yapılan 2635 hastanın nüks oranları karşılaştırılmış ve benzer oranlarda nüks gözlemlenmiştir (9).

■ MEME UCU-AREOLA KORUYUCU MASTEKTOMİ

Meme ucu-areola koruyucu mastektomi diğer prosedürlerden farklı olarak meme ucu ve areolanın korunduğu; meme dokusu ve derisi ile süt kanallarının alındığı bir tekniktir. Diğer tüm tekniklerde meme ucu -areola kompleksinin tamamı alınır.

2018 yılında yapılan bir meta analizde meme ucu koruyucu cerrahi ile deri koruyucu cerrahinin, yıllık genel sağkalımları, hastalıksız sağkalımları ve lokal nüks oranları benzer bulunmuş (10).

■ RADİKAL MASTEKTOMİ

Geçmişte sık kullanılan bir teknik olup, günümüzde geçerliliğini yitirmekte olan bir tekniktir. Tüm meme dokusunun, derinin, pektoralis majör ve minör kaslarının ve level 1-2-3 aksiller lenf nodlarının çıkarıldığı bir yöntemdir. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında genel sağkalım faydası gösterilemediğinden bu oldukça radikal olan yöntem terk edilmektedir (11).

Sonuç olarak erken evre meme kanserinde cerrahi tipine karar verilirken tümörün boyutu, lokasyonu,

olası kozmetik sonuçlar, yaşam kalitesi, seksüel adaptasyon ve hastanın beklentisi gibi tüm faktörler hastayla birlikte değerlendirilerek bir sonuca ulaşılmalıdır. Hastayı bu karar alma sürecine katmak hastanın ileriki hayat kalitesinde, psikososyal hayatında önemli sonuçlar doğuracak bu kararı birlikte vermek açısından oldukça önemlidir.

Hastaya MKC veya mastektomi arasında sağkalım farkı olmayacağı; her iki yöntemin de olası lokal nüksü önleyemeyebileceği anlatılmalıdır (12). Tüm bu faktörler gözötilirken en önemli unsur hastanın onkolojik sonuçlarından taviz vermemek olacaktır.

MKT ve mastektomi sonrası hastaların psikolojik durumunu inceleyen araştırmalarda duygudurum bozuklukları açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, MKC yapılanlarda beden algısının daha olumlu olduğu ve cinsel çekicilik duygularının ve meme stimülasyonunun sıklığında daha az değişiklik saptanmıştır (13).

■ KAYNAKLAR

1. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group.. Clin Oncol 1996;14:1558-1564.
2. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence.. Clin Oncol 2000; 18:1668.
3. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. Int. Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:305.
4. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages. and II invasive breast cancer.. Clin Oncol 2014; 32:1507.
5. Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, et al. Growing Use of Contralateral Prophylactic Mastectomy Despite no Improvement in Long-term Survival for Invasive Breast Cancer. Ann Surg 2016.
6. Jatoi I, Kemp Z. Risk-Reducing Mastectomy. JAMA 2021; 325:1781.
7. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. Ann. Coll Surg Engl 1981; 63:239.
8. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of. randomized trial comparing radical

- mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation.. Engl. Med 2002; 347:567.
9. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: meta-analysis of observational studies. Ann Surg 2010; 251:632.
 10. Agha RA, Al Omran Y, Wellstead G, et al. Systematic review of therapeutic nipple-sparing versus skin-sparing mastectomy. BJS Open 2019; 3:135.
 11. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. Cancer 1981; 47:170.
 12. Vincent T. DeVita Jr., MD Theodore S. Lawrence, MD, PhD Steven A. Rosenberg, MD, Kaner 12. BASKI DEVITA, HELLMAN ve ROSENBERG ONKOLOJİSİNİN İLKELERİ VE UYGULAMASI. (Prof. Dr. Teoman YANMAZ Prof. Dr. Burak CİVELEK Doç. Dr. Tülay KUŞ Prof. Dr. Ozan YAZICI Prof. Dr. Ahmet Taner SÜMBÜL Prof. Dr. Yasemin KEMAL Prof. Dr. Nebi Serkan DEMİRCİ Doç. Dr. Derya Kıvrak SALİM Prof. Dr. Şeyda GÜNDÜZ Prof. Dr. İsmail Oğuz KARA Prof. Dr. Özlem SÖNMEZ Doç. Dr. Şahin LAÇİN Doç. Dr. Erdinç NAYIR Prof. Dr. Ahmet SEZER Prof. Dr. Cemil BİLİR Doç. Dr. Tülay EREN Prof. Dr. Nuri KARADURMUŞ Doç. Dr. Mustafa KARACA Prof. Dr. Özgür TANRIVERDİ Doç. Dr. Ali ALKAN Çev. Ed.). Basım Yeri: Vadi Matbaacılık; 2024
 13. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: First results from the Moving Beyond Cancer randomized trial.. Natl Cancer Inst 2004;96(5):376–387.
 14. UptoDate (Online) https://www.uptodate.com/contents/mastectomy?search=mastectomy&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H374254807
 15. NCCN(Online) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Bölüm 11

Meme Kanseriinde Lokorejyonel Rekürrens Yönetimi

Teyfik DEMİR¹

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın görülen kanser türlerinden biri olup, tedavi sonrası lokal ve rejyonel nüks riski önemli bir sorun teşkil etmektedir. Lokal nüks, hastalığın aynı taraf meme ve göğüs duvarında tekrarı olarak tanımlanırken, rejyonel nüks ise meme için önemli lenf nodlarında yeniden hastalığın ortaya çıkmasıdır. Bu yazıda, meme kanserinde lokorejyonel rekürrens (LR) yönetimi ele alınmakta; risk faktörleri, tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi sunulmaktadır.

LOKAL REKÜRRENS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan hastalarda lokal nüks riski artmaktadır. Pozitif cerrahi sınır, hastanın genç yaşı, tümör boyutunun büyük olması, yüksek histoloji derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı ve hormon reseptörlerinin negatif olması, lokal nüks için risk faktörleridir(1-5). Mastektomi sonrası, özellikle aksilla lenf nodu pozitif olan hastalarda da yüksek nüks oranları gözlemlenmektedir (6). Klinik olarak, hastalar genellikle mastektomi bölgesinde kit- le oluşumu veya mamografi ile değişiklikler ile başvurmaktadır. Ayrıca memede şişlik ve kızarıklık gibi inflamatuvar meme şikayetlerinin varlığı, antibiyotiğe yanıt vermeyen hastalarda nüks şüphesi uyandırmaktadır.

TANISAL DEĞERLENDİRME

Meme kanserinde LR düşünüldüğünde, tanısal biyopsi ile birlikte meme, göğüs duvarı ve lenf nodlarının görüntülenmesi gerekmektedir. Uzak metastazı dışlamak için ayrıntılı bir yeniden evreleme ile birlikte, daha önce genetik test yapılmadıysa hastalığın özelliklerine göre genetik testler talep edilmelidir (7).

TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tedavi yönetimi, hastanın önceki tedavi öyküsüne ve nüksün özelliğine göre değişiklik göstermektedir. Mastektomi sonrası rekürrens durumunda, cerrahi rezeksiyon uygulanabilir; adjuvan radyoterapi (RT) ise hastanın daha önce RT alıp almadığına bağlı olarak belirlenir. MKC sonrası lokal nüks durumunda, standart tedavi genellikle kurtarma mastektomisi iken, yüksek riskli hastalarda interstisyel brakiterapi veya kısmi meme ışınlanması da alternatif olarak düşünülebilir (8).

REJYONEL REKÜRRENS YÖNETİMİ

Rejyonel nüks, izole ya da meme ve göğüs duvarı tutulumu ile birlikte ortaya çıkabilmektedir. İzole nodal rekürrens durumundaki hastalara cerrahi yöntemler tercih edilirken, yapılmadığı durumlarda sistemik tedavi sonrası ışınlama seçenekleri değerlendirilebilir. Özellikle supraklavikular lenf nodu tutulumu, prognostik açıdan daha olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (9).

¹ Uzm. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, teyfodemir462@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9110-4280

SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

LR tedavisinde, cerrahi olarak eksize edilemeyen veya yüksek risk grubundaki hastalarda sistemik tedavi ile başlanabilir. Estrojen reseptörü negatif olan hastalarda (neo)adjuvan kemoterapi önerilmekte, ER pozitif hastalarda ise endokrin tedaviye yönelik stratejiler belirlenmektedir. HER2 pozitif hastalar için anti-HER2 tedavisi yapılması gereklidir (2).

SONUÇ

Meme kanserinde LR yönetimi, heterojenliği ve prognostik farklılıkları göz önünde bulundurarak multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Tedavi seçenekleri, nüks eden hastaların önceki tedavi öykülerine ve hastalığın özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu nedenle, karar verme süreci onkologlar ve diğer uzmanlar tarafından titizlikle değerlendirilmelidir. LR durumunda, cerrahi, RT ve sistemik tedavinin etkili bir şekilde entegrasyonu, hastaların tedavi başarısını artırmak için kritik bir öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur. Cancer.* 2006;42(3):351-6.
2. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, Robidoux A, Martín M, Nortier JWR, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. *Clin Oncol.* 2018;36(11):1073-9.
3. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):831-41.
4. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, Zheng J, Zhang Z, Robson M, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3469-76.
5. Turashvili G, Chou JF, Brogi E, Morrow M, Dickler M, Norton L, et al. 21-Gene recurrence score and locoregional recurrence in lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(1):69-76.
6. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *Clin Oncol.* 2000;18(15):2817-27.
7. Galper S, Blood E, Gelman R, Abner A, Recht A, Kohli A, et al. Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. *Int. Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(2):348-57.
8. Intra M, Trifirò G, Viale G, Rotmensz N, Gentilini OD, Soteldo J, et al. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(11):895-9.
9. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):156-63.

Bölüm 12

Sentinel Lenf Nodu Evrelemesinde SPIO Kullanımı

İshak AYDIN¹
Ali YILDIRIM²

GİRİŞ

Meme kanseri başta olmak üzere birçok kanserin evreleme, tedavi ve ameliyat stratejilerinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), hastanın yönetiminde kilit noktalardan biridir. Tarihsel olarak, aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), kanserin metastatik yayılımının değerlendirilmesinde ve operasyon sonrası tedavi etkinliğinin saptanmasında standart olarak kullanılmıştır. Ancak, aksiller lenf nodu diseksiyonunun getirdiği cerrahi morbidite, lenfödem, omuz hareket kısıtlılığı ve sinir hasarı gibi komplikasyonlar nedeniyle, daha az invaziv ancak aynı derecede güvenilir bir teknik geliştirme ihtiyacı doğmuştur. (1)

Primer meme kanserinin aksillaya, rastgele yapılan aksiller örneklemeye ile saptanamayan spesifik bir lenf nodu yolu boyunca yayıldığı yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmalar, sentinel lenf nodunun meme kanserinde tanımlanabileceğini ve aksiller lenf nodu durumunun belirlenmesinde öngörücü bir rol oynayabileceğini desteklemiştir. Bu hipotez sentinel lenf nodu biyopsisinde, sentinel lenf nodunu bulmak için kullanılan yöntemlerin doğuşuna öncülük etmiştir.

Aksiller lenf nodu durumu, meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), postoperatif morbiditeyi azaltarak erken ve uzun vadeli yaşam kalitesini artıran temel girişim olarak öne çıkmaktadır. Guilano ve ark. yaptığı çalışmalarda, aksiller lenf nodu diseksiyonunun, sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalara göre sağkalımda anlamlı farkı olmadığını ispatlamışlardır. (2)

ALMANAC çalışması, ACOSOG Z011 çalışmaları, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), geleneksel aksiller lenf nodu diseksiyonunun terk ederek altın standart bir hale gelmiştir. Bu bağlamda SLNB, tümör drenajına en yakın olan ilk lenf nodlarının değerlendirilmesiyle, hastaların gereksiz cerrahi girişimlerden kaçınmasını sağlarken, optimal onkolojik sonuçlar sunan bir yöntem olarak öne çıkmıştır. (1, 3)

Geçtiğimiz yıllarda mavi boya, radyoizotop, ICG... gibi birçok sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemi geliştirilmiştir. Süperparamanyetik demir oksit, son yıllarda önümüze çıkan, geleneksel sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemlerine göre benzer başarılı sonuçlar vaadeden bunlara üstelik kullanım kolaylığı ve birçok avantajı olan yeni bir yöntemdir.

SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde (SLNB) Kullanılan Konvansiyonel Yöntemler

Radyoizotop Yöntemi

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde ve nodal yayılım evrelemesinde günümüzde birçok teknik kullanılmaktadır, ancak hala standardize bir teknik belirtilmemiştir. Literatürde yapılan geniş çapta bir çalışmada kullanılan, peritümöral enjeksiyon ile verilen Teknesyum99 radyoizotopunun, sentinel lenf nodunu saptamada %82'ye varan ve doğrulama oranında %100'e yakın

¹ Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi, Genel Cerrahi AD. drishakaydin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6366-2461

² Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi, aliylidirim@cu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-4789-9805

SPIO KULLANIMININ AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

SPIO kullanımı, geleneksel yöntemler olan metilen mavisi, gamma prob ile işaretleme veya her ikisinin kombinasyonuna göre benzer lenf nodu metastazı saptama oranlarına sahiptir. Geleneksel yöntemlerin belirli dezavantajları vardır.

Gamma prob ile işaretleme, bilindiği üzere radyasyonla ilgili sorunlar ortaya çıkartmaktadır. Hem hastanın hem de sağlık çalışanının radyasyon maruziyeti dezavantajdır. Bunun yanı sıra, Nükleer Tıp bölümü olmayan sağlık merkezlerinde uygulanabilirliği kısıtlıdır ve her merkez tarafından uygulanamaması handikaptır.

Metilen mavisi, başta en önemli olarak allerjik reaksiyonlar ile yan etkiler verebilir. Allerjik reaksiyonlar hastane yatışını uzatmaktan operasyonu sonlandırmaya kadar gidebilir. Mavi boya, cerrahi alanı boyadığı için operasyon sahasında diseksiyonu ve anatomik planları seçmede zorluk yapabilir. (11)

Tüm bu dezavantajlar SPIO kullanımında avantaj olarak gözlemlenmektedir. SPIO, Nükleer Tıp biriminden bağımsız, radyasyon maruziyeti bırakmayan, allerjik reaksiyonların ve cerrahi alana etkisinin nispeten diğer konvansiyonel yöntemlere göre az olması nedeniyle avantajlıdır.

Bunların yanı sıra SPIO'nun da dezavantajları vardır. İlk olarak, patoloji spesimeni incelenmek için patolojiye gönderildiğinde, SPIO kullanılmış olan hastalarda, lenf nodlarında demir partikülleri birikebilir. Bu durum patolojik incelemelerde zorluklara neden olabilir. Demir partikülleri hücreleri koyu renkte boyar ve incelemeyi suboptimal kılabilir.

SPIO kullanımı sonrası deri pigmentasyonu, subkütanöz sıvı birikmesi ve buna bağlı minimal allerjik reaksiyonlar da literatürde rapor edilmiştir. Bir diğer yünden, SPIO tespitini sağlayacak manyetik dedektör cihazlarının sağlanması veya her merkezin bunlara erişimi de kısıtlıdır. Bu gibi faktörler SPIO kullanımını kısıtlı ve dezavantajlı kılmaktadır. (9)

SPIO'NUN GELECEKTE KULLANIM ALANLARI VE İNOVASYONLAR

Sentinel lenf nodu biyopsisinde superparamanyetik demir oksit kullanımı, günümüzde yaygınlaşmaya devam ederken, gelecekte bu teknolojinin daha hassas, güvenilir ve erişilebilir hale gelmesi için çeşitli yenilikler geliştirilmektedir. Bu parçacıkların MR yoluyla tespit edilmesi ile intraoperatif kullanımları yapay zekâ ile birleştirilerek ileride cerrahların operasyon sırasında daha optimal lenf nodu örneklemesi sağlayacak şekilde kullanılması sağlanabilir.

SPIO'nun MR'daki kullanımı sadece lenf nodu veya lenf nodu ile ilişkili hastalıklarda değildir. Yapılan çalışmalarda baş boyun cerrahisi, meme, bronş, özefagus, mide, rektum ve pelvik kanserlerde de kullanılabileceğini ispatlamıştır.

SONUÇ

Süperparamanyetik demir oksit (SPIO) kullanımı, sentinel lenf nodu biyopsisinde (SLNB) geleneksel yöntemlere alternatif olarak önemli avantajlar sunmaktadır. Radyoaktif izotopların kullanımını gerektirmemesi, lojistik kolaylık sağlaması ve yüksek biyouyumluluğu ile dikkat çeken SPIO, özellikle meme kanseri ve malign melanom gibi hastalıkların evrelemesinde etkin bir tespit ajanı olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. Natl Cancer Inst. 2006 May 3;98(9):599-609. doi: 10.1093/jnci/djj158. Erratum in: Natl Cancer Inst. 2006 Jun 21;98(12):876. PMID: 16670385.
2. Giuliano AE. Mapping. pathway for axillary staging: personal perspective on the current status of sentinel lymph node dissection for breast cancer. Arch Surg. 1999 Feb;134(2):195-9. doi: 10.1001/archsurg.134.2.195. PMID: 10025463.

3. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.
4. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007 Oct;8(10):881-8. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70278-4. PMID: 17851130.
5. Giuliano, Armando E. M.D.; Kirgan, Daniel M. M.D.; Guenther, J. Michael M.D.; Morton, Donald L. M.D.. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *Annals of Surgery* 220(3):p 391-401, September 1994.
6. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996 Dec 11;276(22):1818-22. PMID: 8946902.
7. Ittrich H, Peldschus K, Raabe N, Kaul M, Adam G. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles in biomedicine: applications and developments in diagnostics and therapy. *Rofo*. 2013 Dec;185(12):1149-66. doi: 10.1055/s-0033-1335438. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24008761.
8. Christenhusz, A., Dassen, A.E., van der Schaaf, M.C. et al. Magnetic procedure for sentinel lymph node detection and evaluation of metastases: design and rationale of the Lowmag trial. *BMC Methods* 1,. (2024). <https://doi.org/10.1186/s44330-024-00006-3>
9. Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, Wyld L, Drew P, Garmo H, Agbaje O, Pankhurst Q, Anninga B, Grootendorst M, Ten Haken B, Hall-Craggs MA, Purushotham A, Pinder S; SentiMAG Trialists Group. Sentinel node biopsy using magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1237-45. doi: 10.1245/s10434-013-3379-6. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24322530.
10. Sugie, T., Sawada, T., Tagaya, N. et al. Comparison of the Indocyanine Green Fluorescence and Blue Dye Methods in Detection of Sentinel Lymph Nodes in Early-stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 20, 2213–2218 (2013). <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2890-0>
11. Shiozawa M, Lefor AT, Hozumi Y, Kurihara K, Sata N, Yasuda Y, Kusakabe M. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and magnetometer. *Breast Cancer*. 2013 Jul;20(3):223-9. doi: 10.1007/s12282-011-0327-9. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22240965.
12. Musielak M, Piotrowski I, Suchorska WM. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) as multi-functional tool in various cancer therapies. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2019 Jul-Aug;24(4):307-314. doi: 10.1016/j.rpor.2019.04.002. Epub 2019 May 20. PMID: 31193459; PMCID: PMC6529785.
13. Harada T, Tanigawa N, Matsuki M, Nohara T, Narabayashi I. Evaluation of lymph node metastases of breast cancer using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol*. 2007 Sep;63(3):401-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.02.010. Epub 2007 Mar 29. PMID: 17398053.

Bölüm 13

Okült Primer Meme Kanseri

Fatmagül ÇIKLADİLMEZ¹

■ GİRİŞ

Aksiller metastazla tanı alan okült primer meme kanseri, ilk olarak William Halsted tarafından aksiller kitlesi olan ve bu kitlelerin meme kanserine bağlı olduğu tespit edilen üç hastada tanımlanmıştır.⁽¹⁾ Okült primer meme kanseri tanısı alan hastalar, yeni tanı alan tüm meme kanserlerinin %0,1 ila %0,8'ini oluşturmaktadır ve son dönem görüntülemelerdeki gelişmelere rağmen görülme sıklığında azalma izlenmemiştir.^(2,3) Fizik muayene ile ele gelen kitle ya da radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen aksiller lenfadenopatiler, genellikle benign karakterde olmakla birlikte nadiren malign özellik taşırlar.⁽⁴⁾

Aksiller lezyonda malignite tespit edildiğinde, bunun en sık nedeni meme kanserleridir. Birkaç vaka serisinde, metastatik aksiller lenfadenopatisi olan erkek ve kadınlardan oluşan karışık popülasyonda meme kanseri insidansı %50'nin üzerinde izlenmiştir.⁽⁵⁻⁸⁾ Okült meme kanseri tanısı alan vakaların büyük çoğunluğu kadın olup erkeklerde çok nadirdir.⁽⁹⁾

■ TANI

Biyopsi ve immünohistokimyasal boyanma: Açıklanamayan aksiller lenfadenopatisi olan hastada tanısal ilk yaklaşım biyopsidir. Hematoksilen-Eozin ile ışık mikroskopik incelemesinin yanı sıra, immünohistokimya (IHC) ve bazen elektron mikroskopik yöntemler de ayırıcı tanıda yol gösterici olur. Tüm hastalarda CEA, CK7, CK20, ER, PR, TTF-1, mammaglobulin,

GCDFP (BRST2 ile pozitif boyanma) IHC boyama ile bakılmalıdır. Kadın hastalar için CA-125, erkek hastalar için prostat kanser belirteçlerine yönelik rutin boyamalar standart boyamaya ilave edilmelidir. Bu belirteçlerin hiç birisi tek başına meme kanseri tanısında sensitif ve spesifik olmasa da; CEA, CK7, ER/PR, mammaglobin, CA-125 ve BRST2 pozitifliği ve CK20 ile TTF-1 negatifliği meme kanseri tanısını destekleyen bulgulardır. BRST2, vakaların %65-80'inde pozitifdir ve meme kanseri için nispeten özgüldür, mammaglobin ile birlikte pozitifliği büyük oranda meme kanserini destekler.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ Human epidermal growth faktor receptor (HER2), IHC boyama ile aksiller lenf düğümlerinde ortaya çıkan bir karsinomun ayırıcı tanısında özgüllüğü olmadığından tanıda genellikle fayda sağlamaz ancak meme kanserinde tedavi protokolünde belirleyici rol oynadığı için rutin olarak bakılan bir parametredir.

Meme muayenesi ve radyolojik görüntüleme: Aksiller lenf nodundan adenokarsinom veya kötü diferansiye karsinom tanısı alan bir hastada öncelikle meme karsinomu araştırılmalıdır. Her iki memeye yönelik detaylı bir fizik muayene ve tanısal mamografi yapılmalıdır. Aksiller lenf nodu metastazı olan ve okült primer meme kanseri şüphesi olan hastalarda, mamografide patolojik bulgu tespit edilmezse, sonraki aşamada standart yaklaşım bilateral memeye yönelik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmasıdır.⁽¹⁶⁾ Fizik muayenede memede kitle tespit edilmeyen ve görüntülemelerde her iki memede patolojik bulgu izlenmeyen hastalarda aksiller metastazın

¹ Uzm. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., fatmagul-10@hotmail.com, ORCID iD:0000-0002-4802-4621

sağkalım oranları %93'e %64 ile adjuvan kemoterapi lehine bulunmuştur.⁽³¹⁾ Yüksek risk kriterleri taşıyan hastalarda mastektomi sonrası tedaviye radyoterapi eklenmesi, lokal nükslerde azalmayla birlikte hastalıklı sağkalımı artırır, meme kanserinden ölümlerde azalma sağlar.⁽¹⁷⁾

PROGNOZ

Okült primer meme kanserinde prognozu belirleyen faktörler primer meme kanseri ile benzerdir. Metastatik aksiller lenf nodu sayısı ve metastazın saptanma zamanı, hormon reseptör durumu, her-2 durumu, tümör alt tipi, supraklavikuler lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı, prognozu belirlemede önemli rol oynar. Nodal tutulum varlığı ve tutulu lenf nodlarının sayısının artması, triple negatif meme kanseri olması ve uzak metastaz varlığı kötü prognostik faktörlerdir.⁽³²⁻³⁴⁾

METASTATİK HASTALIĞA YAKLAŞIM

Okült primer meme kanseri olup aksiller lenf nodu metastazına ilaveten uzak organ metastazı olan hastalara yaklaşım ve tedavi, metastatik meme kanseri olan hastalarla aynıdır.⁽¹⁷⁾

SONUÇ

Okült primer meme kanseri, oldukça nadir görülmesi nedeniyle klinik deneyimin az olduğu bir kanser türüdür. Vaka sayısının az olması ve kapsamlı klinik çalışmaların bulunmaması nedeniyle standart tedavi yaklaşımı net olarak bilinmemektedir. ALND, okült primer meme kanseri olan tüm hastalara önerilir. Güncel kılavuzlar tarafından ALND sonrası memeye yönelik cerrahi veya radyoterapi önerilse de, son dönemlerde okült meme kanserinde neoadjuvan tedavilerle ilgili klinik çalışmaların artmasıyla birlikte, meme ve aksillayı korumaya yönelik yaklaşımlar gündeme gelmektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası aksillada patolojik tam yanıt elde edilen hastalarda memeye primer radyoterapi verilmesi, yine neoadjuvan kemoterapi sonrası SLNB ile aksillada metastatik lenf nodu saptanmaması halinde ALND yerine aksillaya RT uygulanmasıyla meme ve aksillanın korunacağı tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Standart tedavi

protokollerinin oluşturulabilmesi için daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Annals of Surgery*. 1907;46(1):1-19. doi:10.1097/00000658-190707000-00001.
2. Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2000;47(1):143-147. doi:10.1016/s0360-3016(99)00542-8.
3. Owen HW, Dockerty MB, Gray HK. Occult carcinoma of the breast. *Surgery, Gynecology and Obstetrics Archives*. 1954;98(3):302-308.
4. Walsh R, Kornguth PJ, Soo MS, et al. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. *AJR. American journal of roentgenology*. 1997;168(1):33-38. doi:10.2214/ajr.168.1.8976915.
5. de Andrade JM, Marana HR, Sarmento Filho JM, et al. Differential diagnosis of axillary masses. *Tumori*. 1996;82(6):596-599. doi:10.1177/030089169608200617.
6. Copeland EM, McBride CM. Axillary metastases from unknown primary sites. *Annals of Surgery*. 1973;178(1):25-27. doi:10.1097/00000658-197307000-00005.
7. Gupta RK, Naran S, Lallu S, et al. R. Diagnostic value of needle aspiration cytology in the assessment of palpable axillary lymph nodes.. study of 336 cases. *Acta Cytologica*. 2003;47(4):550-554. doi:10.1159/000326567.
8. Blanchard DK, Farley DR. Retrospective study of women presenting with axillary metastases from occult breast carcinoma. *World Journal of Surgery*. 2004;28(6):535-539. doi: 10.1007/s00268-004-7290-y.
9. Namba N, Hiraki A, Tabata M, et al. Axillary metastasis as the first manifestation of occult breast cancer in. man.: case report. *Anticancer Research*. 2002;22(6B):3611-3613.
10. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, et al. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers(Basel)*. 2018;10(4):108. doi: 10.3390/cancers10040108.
11. Han JH, Kang Y, Shin HC, et al. Mammaglobin expression in lymph nodes is an important marker of metastatic breast carcinoma. *Archives of Pathology. Laboratory Medicine*. 2003; 127(10):1330-1334. doi: 10.5858/2003-127-1330-MEILNI.
12. Leygue E, Snell L, Dotzlaw H, et al. Mammaglobin., potential marker of breast cancer nodal metastasis. *The Journal of Pathology*. 1999;189(1):28-33.
13. Watson MA, Dintzis S, Darrow CM, et al. Mammaglobin expression in primary, metastatic, and occult breast cancer. *Cancer Research*. 1999;59(13):3028-3031.
14. Sasaki E, Tsunoda N, Hatanaka Y, et al. Breast-specific expression of MGB1/mammaglobin: an examination of 480 tumors from various organs and clinicopathological analysis of MGB1-positive breast cancers. *Mo-*

- dern Pathology*. 2007;20(2):208-214. doi:10.1038/mod-pathol.3800731. Epub 2006 Dec 22.
15. O'Connell FP, Wang HH, Odze RD. Utility of immunohistochemistry in distinguishing primary adenocarcinomas from metastatic breast carcinomas in the gastrointestinal tract. *Archives of Pathology. Laboratory Medicine*. 2005;129(3):338-347. doi:10.5858/2005-129-338-UOIIDP.
 16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
 17. UpToDate. Axillary node metastases with occult primary breast cancer. (Online). https://www.uptodate.com/contents/axillary-node-metastases-with-occult-primary-breast-cancer?search=occult%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1. (07.03.2025 tarihinde ulaşılmıştır.)
 18. Ju J, Zhu AJ, Yuan P. Progress in targeted therapy for breast cancer. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2018;4(3):164-175.
 19. Veer LJ, Dai H, Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415(6871):530-536. doi: 10.1038/415530a.
 20. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*. 2020;18(4):452-478. doi: 10.6004/jncn.2020.0016.
 21. Janicke F. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *Journal of The National Cancer Institute*. 2001;93(12):913-920. doi: 10.1093/jnci/93.12.913.
 22. Davidson NE, Abeloff MD. Adjuvant chemotherapy of axillary lymph-node-positive breast cancer. *Adjuvant Ther Breast Cancer*. 1992;978(1):3496-3499.
 23. Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of primary tumor. *Cancer*. 1992;70(2):504-508.
 24. Ofri A, Moore K. Occult breast cancer: Where are we at? *Breast(Edinburg)*. 2020;54:211-215. doi:10.1016/j.breast.2020.10.012. Epub 2020 Oct 27
 25. Cohen BL, Collier AL, Kelly KN, et al. Surgical management of the axilla in patients with occult breast cancer (cT0 N+) after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(6):1830-1841.
 26. Wang R, Yang HX, Chen J, et al. Best treatment options for occult breast cancer: meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2023;13:1051232. doi:10.3389/fonc.2023.1051232
 27. Wang X, Zhao Y, Cao X. Clinical benefits of mastectomy on treatment of occult breast carcinoma presenting axillary metastases. *The Breast Journal*. 2010;16(1):32-37.
 28. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology*. 2006;71(5-6):456-459. doi: 10.1159/000107111.
 29. He M, Tang LC, Yu KD, et al. Treatment outcomes and unfavorable prognostic factors in patients with occult breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2012;38(11):1022-1028.
 30. Khandelwal AK, Garguilo GA. Therapeutic options for occult breast cancer: survey of the American Society of Breast Surgeons and review of the literature. *American Journal of Surgery*. 2005;190(4):609-613.
 31. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, et al. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer*. 1990; 66(7):1461-1467.
 32. Ryu JK, Rhee SJ, Song JY, et al. Characteristics of quantitative perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI in mammographically occult breast cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2016;17(5):377-390. doi: 10.1120/jacmp.v17i5.6091.
 33. McCartan DP, Zabor EC, Morrow M, et al. Oncologic outcomes after treatment for MRI occult breast cancer (pT0N+). *Annals of Surgical Oncology*. 2017;24(11):3141-3147.
 34. Ramírez Huaranga MA, Salas Manzanedo V, Huertas MP, et al. Lumbar pain as the single manifestation of an occult breast cancer. Usefulness of positron emission tomography. *Reumatologia Clínica*. 2015;11(2):118-120. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.009.

Bölüm 14

Duktal Karsinoma İn Situ

Gözde BALKAYA AYKUT¹

GİRİŞ

Duktal karsinoma in situ (DKİS), meme kanserinin invaziv olmayan ve Evre 0 / Tis olarak sınıflandırılan erken formudur. Meme duktal epitel hücrelerinin neoplastik proliferasyonu ile karakterize ve bazal membranı invaze etmeden duktal-lobüler sistem içerisinde sınırlıdır. İnvaziv kansere dönüşme riski taşıması nedeniyle erken tanı ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi, klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (1).

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

1980'lerden itibaren meme kanseri tarama programlarının giderek yaygınlaşmasıyla DKİS insidansı belirgin bir artış göstermiştir. Tarama öncesinde %5' in altında olan DKİS oranı, günümüzde mamografi ile tespit edilen meme kanserlerinin %15-30' unu oluşturmaktadır. 2000 yılı sonrası genel insidans stabil seyretmekle birlikte, 20-55 yaş aralığında artış gözlenirken, 55-69 yaş grubunda azalma bildirilmiştir (2-3). DKİS' in insidansı 30 yaş altı kadınlarda düşük olmakla birlikte, ileri yaş grubunda daha yüksek oranda görülmektedir (4). DKİS gelişme riski, ileri yaşın yanı sıra ailede meme kanseri öyküsü, yüksek meme dansitesi, obezite ve geç yaşta doğum yapma veya hiç doğum yapmama gibi faktörlerle de artmaktadır (5-6).

KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI

Mamografinin yaygın kullanımı öncesinde DKİS, genellikle palpabl kitle ve meme başı akıntısı şeklinde klinik bulgu vermekte veya Paget hastalığı ile prezente olmaktaydı. Ancak günümüzde, DKİS olgularının büyük bir kısmı yalnızca görüntüleme yöntemleriyle saptanmakta ve fizik muayenede herhangi bir bulgu vermemektedir (7). DKİS vakalarının büyük çoğunluğu mamografi ile, özellikle de tarama mamografisi sırasında tespit edilmekte olup en sık gözlenen radyolojik bulgu kalsifikasyonlardır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yoğun meme dokusu veya şüpheli kalsifikasyonlar varlığında ek tanısal katkı sağlayabilir ancak rutin kullanım için önerilmemektedir (8-9). Kalın iğne (kor) biyopsisi, şüpheli veya belirsiz mamografik lezyonların değerlendirilmesinde ilk tercih edilen tanı yöntemidir (10). Mikrokalsifikasyonların veya sonografik olarak tespit edilen lezyonların değerlendirilmesinde stereotaktik ve ultrason kılavuzlu biyopsiler etkin yöntemlerdir. Minimal invaziv biyopsi yöntemlerinin yetersiz kaldığı veya teknik olarak uygulanmadığı durumlarda cerrahi eksizyonel biyopsi gerekli olabilir.

PATOLOJİ

TNM sınıflamasında Evre 0 (Tis) olarak tanımlanan duktal karsinoma in situ (DKİS), histolojik özelliklerine göre komedo, kribriiform, solid ve mikropapiller olmak üzere farklı alt tiplere ayrılmaktadır (11). Kı-

¹ Uzm. Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, gozdebalkayaa@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9397-4733

çalışmasında, meme koruyucu cerrahi ve WBRT sonrası 20 mg tamoksifenin 5 yıl süreyle adjuvan olarak uygulanmasının, ER-pozitif DKİS hastalarında lokal nüks riskini %32 ve karşı taraf meme kanseri gelişme riskini ise %53 oranında azalttığı saptanmıştır. Bu risk azaltıcı etkilere rağmen, tamoksifenin genel sağkalım üzerinde anlamlı bir katkısı saptanmamıştır (33). IBIS-II ve NSABP-B-35 çalışmalarının sonuçları, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası uygulanan adjuvan tedavide, hormon reseptör pozitif ve özellikle 60 yaş altı postmenopozal DKİS hastalarında anastrozolün en az tamoksifen kadar etkin olduğunu, ancak her iki ajanın farklı yan etki profilleri gösterdiğini ortaya koymuştur (34-35). ER-negatif DKİS hastalarında endokrin tedavinin etkinliği bilinmemektedir.

Takip: Takip sürecinde hastaların ilk 5 yıl boyunca her 6 ila 12 ayda bir fizik muayene ve tıbbi öykü değerlendirilmesi yapılmalı, ardından bu kontroller yıllık olarak sürdürülmelidir. Ayrıca tüm hastalara yılda bir mamografi önerilmelidir. Radyoterapi uygulanan hastalarda ise ilk mamografi, tedavinin tamamlanmasından itibaren 6 ila 12 ay içinde yapılmalıdır (37).

KAYNAKLAR

- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al., editors. WHO/ IARC Classification of Tumours of the Breast. 4th ed, Vol 4. Lyon, France: World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC); 2012.,
- Grimm LJ, Rahbar H, Abdelmalak M, Hall AH, Ryser MD. Ductal Carcinoma in Situ: State-of-the-Art Review. *Radiology*. 2022 Feb;302(2):246-255. doi: 10.1148/radiol.211839. Epub 2021 Dec 21.
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: Cancer Journal for Clinicians*. 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820. Epub 2024 Jan 17. Erratum in: *CA: Cancer Journal for Clinicians*. 2024 Mar-Apr;74(2):203. doi: 10.3322/caac.21830.
- Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2010;2010(41):139-41. doi: 10.1093/jncimonographs/lgq027.
- Kerlikowske K, Barclay J, Grady D, et al. Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997 Jan 1;89(1):76-82. doi: 10.1093/jnci/89.1.76.
- Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010 Feb 3;102(3):170-8. doi: 10.1093/jnci/djp482. Epub 2010 Jan 13.
- Richards T, Hunt A, Courtney S, Umeh H. Nipple discharge: sign of breast cancer? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2007 Mar;89(2):124-6. doi: 10.1308/003588407X155491.
- Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: prospective observational study. *Lancet*. 2007 Aug 11;370(9586):485-92. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61232-X.
- Esserman LJ, Kumar AS, Herrera AF, et al. Magnetic resonance imaging captures the biology of ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Oct 1;24(28):4603-10. doi:10.1200/JCO.2005.04.5518.
- White RR, Halperin TJ, Olson JA Jr, et al. Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities. *Annals of Surgery*. 2001 Jun;233(6):769-77. doi: 10.1097/0000658-200106000-00006.
- Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer*. 1997 Nov 1;80(9):1798-802. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971101)80:9<1798::a-id-cncr15>3.0.co;2-0.
- Melody A, Cobleigh et al. Comparison of Radiation With or Without Concurrent Trastuzumab for HER2-Positive Ductal Carcinoma In Situ Resected by Lumpectomy: Phase III Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 39, 2367-2374(2021). DOI:10.1200/JCO.20.02824
- Stackievicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. *The Israel Medical Association Journal*. 2010 May;12(5):290-5.
- Kuerer HM, Albarracin CT, Yang WT, et al. Ductal Carcinoma in Situ: State of the Science and Roadmap to Advance the Field. *Journal of Clinical Oncology*. 27, 279-288(2009 Jan). doi: 10.1200/JCO.2008.18.3103.
- Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011 Mar 16;103(6):478-88. doi: 10.1093/jnci/djr027. Epub 2011 Mar 11.
- Rakovitch E, Pignol JP, Hanna W, et al. Significance of multifocality in ductal carcinoma in situ: outcomes of women treated with breast-conserving therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Dec 10;25(35):5591-6. doi: 10.1200/JCO.2007.11.4686. Epub 2007 Nov 5.
- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Annals of Surgical Oncology*. 2016 Nov;23(12):3801-3810. doi: 10.1245/s10434-016-5449-z. Epub 2016 Aug 15.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *The New England Journal of Medicine*. 1999 May 13;340(19):1455-61. doi: 10.1056/NEJM199905133401902.

19. Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Mortality Among Women With Ductal Carcinoma In Situ of the Breast in the Population-Based Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(7):953–958. doi:10.1001/archinte.160.7.953
20. Lara JF, Young SM, Velilla RE, et al. The relevance of occult axillary micrometastasis in ductal carcinoma in situ: clinicopathologic study with long-term follow-up. *Cancer*. 2003 Nov 15;98(10):2105-13. doi: 10.1002/cncr.11761.
21. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010 Feb 3;102(3):170-8. doi: 10.1093/jnci/djp482. Epub 2010 Jan 13.
22. Li, P.C., Punglia, R.S. DCIS: Radiation Considerations. *Current Breast Cancer Reports*. 12, 75–81 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12609-020-00357-0>
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Overview of the Randomized Trials of Radiotherapy in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast, *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. Volume 2010, Issue 41, October 2010, Pages 162-177, <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgq039>
24. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World Journal of Surgical Oncology*. 2008 Jun 18;6:61. doi: 10.1186/1477-7819-6-61.
25. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: Population-Based Longitudinal Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Apr 10;34(11):1190-6. doi: 10.1200/JCO.2015.65.1869. Epub 2016 Feb 1.
26. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in. Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(31):3615-3625. doi:10.1200/JCO.20.01363
27. Jaggi R, Falchook AD, Hendrix LH, et al. Adoption of hypofractionated radiation therapy for breast cancer after publication of randomized trials. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 2014 Dec 1;90(5):1001-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.032.
28. Vicini F, Shah C, Ben Wilkinson J, et al. Should ductal carcinoma-in-situ (DCIS) be removed from the ASTRO consensus panel cautionary group for off-protocol use of accelerated partial breast irradiation (APBI)? pooled analysis of outcomes for 300 patients with DCIS treated with APBI. *Annals of Surgical Oncology*. 2013 Apr;20(4):1275-81. doi: 10.1245/s10434-012-2694-7. Epub 2012 Sep 29.
29. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022 Jun;20(6):691-722. doi: 10.6004/jnccn.2022.0030.
30. Stackievicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. *The Israel Medical Association Journal*. 2010 May;12(5):290-5.
31. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309. Epub 2020 Jan 13.
32. Hird RB, Chang A, Cimmino V, et al. Impact of estrogen receptor expression and other clinicopathologic features on tamoxifen use in ductal carcinoma in situ. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2113-8. doi: 10.1002/cncr.21873.
33. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor-Positive Ductal Carcinoma in Situ: Study Based on NSABP Protocol B-24. *Journal of Clinical Oncology*. 30, 1268-1273(2012).DOI:10.1200/JCO.2010.34.0141
34. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. 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): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):866-73. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01129-0.
35. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): randomised, double-blind, phase. clinical trial. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):849-56. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01168-X.
36. UpToDate. *Ductal carcinoma in situ: Treatment and prognosis*. 2025. (14.04.2025 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/ductal-carcinoma-in-situ-treatment-and-prognosis> adresinden ulaşılmıştır).
37. NCCN. *Guidelines Version 3.2025 Ductal Carcinoma in Situ*. 2025. (14.04.2025 tarihinde http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf adresinden ulaşılmıştır)

Bölüm 15

Meme Kanseriinde Aksiller Evreleme Gerekliiği (Güncel Çalışmaların Özeti)

Abit YAMAN¹

Salim İlksen BAŞÇEKEN²

GİRİŞ

Meme kanseri tedavisinde aksiller lenf nodu cerrahileri, uzun yıllardır hastalığın evresini belirlemede ve tedavi kararlarını belirlemede önemli bir rol oynamaktadır (1). Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle erken evre ve düşük riskli meme kanseri vakalarında aksiller cerrahinin sağkalım üzerindeki etkisini sorgulamaktadır. Geleneksel olarak uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) gibi cerrahi işlemlerin hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, cerrahisiz yaklaşımların güvenliği ve etkinliği giderek daha fazla araştırmaya konu olmaktadır.

Bu araştırmalardan ilki ACOSOG Z0011(Amerikan Cerrahlar Onkoloji Grubu Z0011) çalışması olup devam eden, SOUND (Sentinel Node vs Observation After Axillary Ultra-Sound) ve INSEMA (Intergroup-Sentinel-Mamma) çalışmaları, aksiller cerrahinin tamamen kaldırılmasının erken evre meme kanserli hastalar üzerindeki etkisini değerlendirmiştir (2-6). SOUND çalışması, küçük tümörlü (≤ 2 cm) ve aksiller ultrason sonucu negatif olan hastalarda SLNB'nin atlanmasının uzak hastalıksız sağkalım (DDFS) üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir (%98.0'a karşı %97.7) (5). Benzer şekilde, INSEMA çalışmasında, erken evre meme kanseri hastalarında aksiller cerrahinin atlanmasının, SLNB ile karşılaştırıldığında, yıllık invazif hastalıksız sağkalım (iDFS) açısından farkı olmadığı bulunmuştur (%91.9'a karşı

%91.7) (6). Bu bulgular, belirli hasta gruplarında aksiller cerrahinin gerekliliğini sorgulamakta ve daha az invaziv yaklaşımların tercih edilebileceğini göstermektedir.

SLNB öncesi dönemde yapılan birçok prospektif randomize klinik çalışmalar, ALND'nin koltuk altında cerrahi yapılmamasına kıyasla sonuçları iyileştirmede göstermiş ve koltuk altı lenf nodlarının çıkarılmasının evreleme dışında kendi başına terapötik bir etkisi olmadığını doğrulamıştır (7-8).

İlk olarak Amerikan Cerrahlar Onkoloji Grubu'nun Z0011 (ACOSOG Z0011) randomize klinik çalışmasının sonuçları, meme koruyucu cerrahi, adjuvan radyoterapi ve medikal tedavi alan hastalarda, sentinel nodlarında 2'ye kadar pozitiflik olsa bile ALND'nin yapılmamasının bir dezavantaj sağlamadığını göstermiştir. Bu çalışmanın sonuçlarının yayımlanması, erken evre meme kanseri tedavisinde aksiller cerrahinin atlanmasına yönelik tedavi modalitelerinin tasarımı için temel oluşturmuştur (2,3).

Klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu olmayan (cN0) meme kanserli ve öncelikle meme koruyucu cerrahi planlanan hastalarda aksiller sentinel lenf nodu biyopsisinin atlanmasını araştıran dört prospektif, randomize çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar; SOUND (Aksiller Ultrason Sonrası Sentinel Lenf Nodu Biopsisi ve Gözlemin Karşılaştırılması)(5), INSEMA (Intergroup Sentinel Mamma)(6), BOOG 2013-08 (Hollanda Meme Kanseri Araştırma Grubu 2013-08) (9) ve NAUTILUS (Ultrasonografi Sonrası

¹ Uzm. Dr., SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, abtymn_67@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0787-9604

² Doç. Dr., SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, salimilksen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0918-3208

KAYNAKLAR

1. Halsted WS. I. clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: and. brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg.* 1898; 28(5):557–576.
2. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: randomized clinical trial. *JAMA.* 2011; 305(6):569–575.
3. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010; 252(3): 426–432.
4. Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial.. *Clin Oncol* 2014; 32:3600-6.
5. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9:1557-64
6. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer. Primary Results of the INSEMA Trial.. *Engl. Med.* Published online December 12, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2412063
7. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al; International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3):337-344. doi:10.1200/JCO.2005.01.5784
8. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation.. *Engl. Med.* 2002;347(8):567-575. doi:10.1056/NEJMoa020128
9. van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer* 2017; 17: 459
10. Jung JG, Ahn SH, Lee S, et al. No axillary surgical treatment for lymph node negative patients after ultrasonography (NAUTILUS): protocol of prospective randomized clinical trial. *BMC Cancer* 2022;22:189.

Bölüm 16

Lobüler Karsinoma İn Situ

Tuğçe Kübra GÜNEŞ¹

■ GİRİŞ

Memenin bening lezyonları; proliferatif, atipisiz proliferatif ve atipili proliferatif lezyonlar olmak üzere üçe ayrılır. Atipili proliferatif lezyonlar ise kendi içinde atipik duktal hiperplazi (ADH), atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LCIS) olarak tanımlanmaktadır. Lobüler karsinoma in situ ve atipik lobüler hiperplazi, lobüler neoplazi (LN) spektrumunu oluşturmaktadır. Bu lezyonlar gelecekte meme kanseri gelişiminde öncül lezyonlar olabileceği gibi bilateral memenin her hangi bir bölgesinde de meme kanseri risk artışıyla ilişkili oldukları için yüksek riskli olarak kabul edilirler (1). LCIS’da risk ALH’a göre daha fazla olduğu için iki farklı alt başlıkta değerlendirilmeye devam edilmektedir. Lobüler neoplazi morfolojik olarak terminal tübülo-lobüler yapıdan kaynaklanan genellikle küçük ve sıklıkla zayıf kohezif hücrelerin proliferasyonudur (2). LCIS morfolojik olarak ALH’a benzer ancak daha büyük yapıdadır. LN’ler daha az radikal tedavi gerektiren, indolen seyirli memenin bening lezyonlarıdır.

LCIS ortalama 40-50 yaş arası premenapozal kadınlarda sık görülmektedir. Genel popülasyondaki gerçek insidansı mamografi ve klinik belirtileri olmaması nedeni ile bilinmemektedir. Tanısal görüntüleme yöntemi ve takip önerisi bulunmamaktadır. Mamografi taramasında kitle formu oluşturmamakta, dağınık mikroskopik değişiklik olarak görülmektedir. Genellikle meme patoloji piyesleri veya başka sebeplerle yapılan meme biyopsi bloklarından rastlantısal

tespit edilmektedir. Meme biyopsi sonuçlarında LCIS prevalansı %0.5 ile %4.5 arasında değişmektedir (3). LCIS tespit edildiğinde genellikle bilateral ve multifokaldır (4).

Güncel Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasında LCIS’in klasik, pleomorfik ve florid olmak üzere üç ana morfolojik alt tipi tanımlanmıştır (5). Klasik LCIS, küçük, düzgün çekirdekler ve belirgin olmayan hücre sınırlarıyla karakterizedir. Hücreler genellikle sitolojik dishezyon gösterir ve bazen intrasitoplazmik vakuoller içerir. Klasik LCIS tipik olarak multifokal, multisentrik ve bilateralidir. İnvaziv meme kanseri görülme riskini 7-10 kat arttırmaktadır (6). Klasik LCIS sonrası gelişen invaziv meme kanseri ipsilateral veya kontralateral görülebilmekte ve invaziv duktal veya invaziv lobüler histoloji tespit edilmektedir. Bununla birlikte aynı memede invaziv kanser gelişmesi halinde invaziv lobüler meme kanseri gelişme riski çok daha yüksektir (7). Pleomorfik LCIS, büyük hücreler ve belirgin nükleer pleomorfizm ile karakterizedir. Merkezi nekroz ve kalsifikasyonlar gösterir, bu da DCIS ile karışabilir. Pleomorfik LCIS, invaziv lobüler karsinomla (İLK) benzer özellikler gösterebilir. Florid LCIS, kanalların belirgin şekilde genişlemesiyle oluşur ve genellikle klasik LCIS hücreleri ile kitle oluşturur. Merkezi nekroz ve kalsifikasyonlar bulunabilir. Florid LCIS, görüntüleme tekniklerinde kitle veya mikrokalsifikasyonlar olarak tespit edilebilir. Pleomorfik ve florid LCIS’in uzun süreli sonuç verileri sınırlıdır ve rezeksiyon sonrası lokal nüks riski iyi belirlenememiştir.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drtugcekubragunes@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-7917-2459

KAYNAKLAR

1. M M, SJ S., N.. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer.. - 101500077. (- 1759-4782 (Electronic)):- 227-38.
2. Sinn HP, Kreipe H.. Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* (Basel). 2013;8(2):149-54.
3. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):R149-56.
4. Rosen PP, Braun DW, Jr., Lyngholm B, Urban JA, Kinne DW. Lobular carcinoma in situ of the breast: preliminary results of treatment by ipsilateral mastectomy and contralateral breast biopsy. *Cancer*. 1981;47(4):813-9.
5. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-5.
6. Wärnberg F, Yuen J, Holmberg L. Risk of subsequent invasive breast cancer after breast carcinoma in situ. *Lancet*. 2000;355(9205):724-5.
7. Ansquer Y, Delaney S, Santulli P, Salomon L, Carbonne B, Salmon R. Risk of invasive breast cancer after lobular intra-epithelial neoplasia: review of the literature. *Eur. Surg Oncol*. 2010;36(7):604-9.
8. Mohsin SK, O'Connell P, Allred DC, Libby AL. Biomarker profile and genetic abnormalities in lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;90(3):249-56.
9. Begg CB, Ostrovnaya I, Carniello JV, Sakr RA, Giri D, Towers R, et al. Clonal relationships between lobular carcinoma in situ and other breast malignancies. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):66.
10. Andersen JA. Lobular carcinoma in situ of the breast. An approach to rational treatment. *Cancer*. 1977;39(6):2597-602.
11. King TA, Muhsen S, Patil S, Koslow S, Oskar S, Park A, et al. Is there. role for routine screening MRI in women with LCIS? *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(2):445-53.
12. Murray MP, Luedtke C, Liberman L, Nehhozina T, Akram M, Brogi E. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer*. 2013;119(5):1073-9.
13. Nakhliis F, Gilmore L, Gelman R, Bedrosian I, Ludwig K, Hwang ES, et al. Incidence of Adjacent Synchronous Invasive Carcinoma and/or Ductal Carcinoma In-situ in Patients with Lobular Neoplasia on Core Biopsy: Results from. Prospective Multi-Institutional Registry (TBCRC 020). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):722-8.
14. Flanagan MR, Rendi MH, Calhoun KE, Anderson BO, Javid SH. Pleomorphic Lobular Carcinoma In Situ: Radiologic-Pathologic Features and Clinical Management. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4263-9.

Bölüm 17

Neoadjuvan Tedavi Uygulanmış Meme Kanseri Hastalarda Aksillaya Onkolojik Yaklaşım

Serhat DEMİRER¹

GİRİŞ

Meme kanseri hastalarının aksilla değerlendirmesi fizik muayene, aksiller ultrasonografi perkütan iğne biyopsisi (kalın iğne biyopsisi [CNB] veya ince iğne aspirasyonu [FNA]) ile gerçekleştirilebilir. Optimal değerlendirme yolu tümör boyutu ve reseptör durumu gibi patolojik özelliklere bağlı olarak belirlenir. Bu faktörler, hastaya neoadjuvan sistemik tedavi uygulanıp uygulanmayacağını doğrudan etkiler ve tedavi planlamasında kritik bir rol oynar (1).

Neoadjuvan sistemik tedavi (NST), meme kanseri hastalarında tümör boyutunu küçültmek, cerrahi seçenekleri genişletmek ve sistemik tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. NST sonrası aksiller lenf nodu (ALN) yönetimi, hastalığın evresine, tedavi yanıtına ve bireysel risk faktörlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Son otuz yıl içinde meme kanseri hastalarında aksiller bölgenin yönetimi kayda değer bir şekilde değişim göstermiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) tanıtılması ve artan kullanımı erken evre meme kanseri olan birçok hasta için cerrahi yaklaşımı kökten değiştirmiştir. Bu yöntem, prognozu olumsuz etkilemeden uygun aksiller evreleme yapılmasına olanak tanımış ve aksiller lenf nodu diseksiyonuna (ALND) kıyasla belirgin şekilde daha az morbidite ile sonuçlanmıştır (2).

Başlangıçta klinik olarak lenf nodu negatif (cN0) olan hastalar veya neoadjuvan tedavi sonrası patolojik olarak nod negatif hale gelen cN1 hastalara cer-

rahi sırasında (neoadjuvan kemoterapi sonrası) SLNB (klipslenmiş nodun çıkarılmasıyla birlikte) uygulanmalıdır. SLNB sonucuna göre sonraki tedavi süreci belirlenir;

Patolojik olarak negatif sentinel nodlar (ypN0):

Bu hastalarda tamamlayıcı ALND gerekmez ancak aksiller radyoterapi gerekip gerekmediği; başlangıç evresi, tedaviye yanıt ve diğer yüksek riskli özelliklere bağlı olarak değerlendirilmelidir.

- **Herhangi bir pozitif sentinel nod (ypN+):** Neoadjuvan tedavi sonrası herhangi bir sayıda pozitif sentinel nod saptanan hastalarda, tamamlayıcı ALND yapılmalı ve ardından bölgesel radyoterapi uygulanmalıdır.

Başlangıçta cN2 veya cN3 hastalığı olan hastalar (neoadjuvan tedaviye yanıt durumuna bakılmaksızın) ya da neoadjuvan tedavi sonrası lenf nodu pozitifliği devam eden hastalar (evre fark etmeksizin), ALND ve bölgesel radyoterapi (RT) uygulanmalıdır(1).

AKSİLLER YÖNETİM

Neoadjuvan kemoterapi, endokrin tedavi ve immünoterapi uygulama kararı; tümörün hormon reseptör ekspresyonu, HER2 durumu ve hastalığın evresine dayalı olarak multidisipliner değerlendirme ile belirlenmektedir. Aksiller tedavi, bölgesel hastalık kontrolünü artırmakta etkili olsa da, sistemik tedavilerdeki ilerlemelere rağmen genel sağkalım üzerinde anlamlı bir iyileşme sağladığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır(3).

¹ Uzm. Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.serhatdemirer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3276-4684

(%98,4 RNI uygulanmayan; %99,3 RNI uygulanan; = .088) anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular, neoadjuvan kemoterapi ile nodal pCR elde eden hastaların, onkolojik sonuçlardan ödün vermeksizin RNI'den kaçınabileceğini düşündürmektedir(27). NSABP B-51 çalışmasından elde edilen dikkat çekici erken bulgular, nodal pCR elde eden uygun hastalarda bölgesel nodal ışınlanmanın (RNI) de-eskalasyonu konusunda çok disiplinli ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşımı desteklemektedir.

SONUÇ

Multimodal tedavi yaklaşımlarının onkolojik sonuçları riske atmadan de-eskalasyona olanak tanımasıyla birlikte, aksiller tedavi yaklaşımları sürekli olarak değişim göstermektedir. Uygun hastalarda erken evre meme kanserinde ALND'den kaçınılması ve gerektiğinde SLNB'nin atlanması, tedavi yükünü azaltmakta ve uzun dönem yaşam süren hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır. Yakın tarihli klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, düşük riskli ve nodal hastalık yükü minimal olan hastalarda aksiller cerrahinin daha da de-eskale edilebileceğini ortaya koymakta; ayrıca neoadjuvan tedaviye mükemmel yanıt veren hastalarda cerrahi ve radyoterapi de-eskalasyonu açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır. Multi-disipliner yaklaşımın öne çıktığı bu dönemde, tedavi stratejilerinin daha da netleştirilmesi için süregelen araştırmalar büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Seth. Harlow, MLW, MD. Overview of management of the regional lymph nodes in breast cancer 2025 [updated 2025, Jan 07. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-management-of-the-regional-lymph-nodes-in-breast-cancer?search=breast%20cancer%20axilla&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Md AM, Md AVB. Updates in Surgical Management of the Axilla. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2025;39(2):70-5.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of. randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation.. *Engl. Med.* 1985;312(11):674-81.
- Montagna G, Mamtani A, Knezevic A, Brogi E, Barrio AV, Morrow M. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(11):4515-22.
- Stafford AP, Hoskin TL, Day CN, Sanders SB, Boughey JC. Contemporary Axillary Management in cT1-2N0 Breast Cancer with One or Two Positive Sentinel Lymph Nodes: Factors Associated with Completion Axillary Lymph Node Dissection Within the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(8):4740-9.
- Boughey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg.* 2014;260(4):608-14; discussion 14-6.
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam E, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer.. *Engl. Med.* 2021;385(25):2336-47.
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA):. prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609-18.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama.* 2013;310(14):1455-61.
- Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA. study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):343-52.
- Montagna G, Mrdutt MM, Sun SX, Hlavin C, Diego EJ, Wong SM, et al. Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2024;10(6):793-8.
- Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer. Primary Results of the INSEMA Trial.. *Engl. Med.* 2025;392(11):1051-64.
- Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(10):1072-8.
- Ruf F, Kühn T, Hartmann S, de Boniface J, Gentilini OD, Stickeler E, et al. 120P AXSANA (AXillary Surgery After NeoAdjuvant Treatment) EUBREAST-3: An international prospective multicenter cohort study to evaluate different surgical methods of axillary staging in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NCT04373655). *Annals of Oncology.* 2022;33:S178-S9.
- Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-posi-

- tive breast cancer: the SN FNAC study.. Clin Oncol. 2015;33(3):258-64.
16. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeve S, Stempel M, Rassis M, Zabor EC, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? Ann Surg Oncol. 2018;25(6):1488-94.
 17. Jeruss JS, Newman LA, Ayers GD, Cristofanilli M, Broglio KR, Meric-Bernstam F, et al. Factors predicting additional disease in the axilla in patients with positive sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. Cancer. 2008;112(12):2646-54.
 18. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, Steccanella F, Vento AR, Intra M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. Eur. Surg Oncol. 2016;42(3):361-8.
 19. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, Vicini E, Morigi C, Corso G, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: single institution ten-year follow-up. Eur. Surg Oncol. 2021;47(4):804-12.
 20. Martelli G, Barretta F, Miceli R, Folli S, Maugeri I, Lisorti C, et al. Sentinel Node Biopsy Alone or With Axillary Dissection in Breast Cancer Patients After Primary Chemotherapy: Long-Term Results of Prospective Interventional Study. Ann Surg. 2022;276(5):e544-e52.
 21. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis J, Jr., Boughey JC. Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2020;27(12):4795-801.
 22. Cabioglu N, Karanlık H, Yıldırım N, Müslümanoğlu M, Çakmak Karadeniz G, Trabulus Can D, et al. Favourable outcome with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer at diagnosis: Turkish Multicentric NEOSENTI-TURK MF-18-02-study. Eur. Surg Oncol. 2021;47(10):2506-14.
 23. Comparison of Axillary Lymph Node Dissection with Axillary Radiation for Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Chemotherapy [updated 2025-01-13 2025-05-21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01901094>.
 24. Montagna G, Laws A, Ferrucci M, Mrdutt M, Polidoro N, Sevilimedu V, et al. Abstract GS02-02: Are nodal ITCs after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? The OPBC05/EUBREAST-14R/ICARO study. Cancer Research. 2024;84:GS02-.
 25. Boersma LJ, Mjaaland I, van Duijnhoven F. Regional radiotherapy after primary systemic treatment for cN+ breast cancer patients. Breast. 2023;68:181-8.
 26. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, Bear HD, Julian TB, Geyer CE, Jr., 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.. Clin Oncol. 2012;30(32):3960-6.
 27. Mamounas E, Bandos H, White J, Julian T, Khan A, Shaitelman S, et al. Abstract GS02-07: Loco-Regional Irradiation in Patients with Biopsy-proven Axillary Node Involvement at Presentation Who Become Pathologically Node-negative After Neoadjuvant Chemotherapy: Primary Outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304. Cancer Research. 2024;84:GS02-7.

Bölüm 18

Premenopozal Kadınlarda Adjuvan Endokrin Tedavi

Burçin ÇAKAN DEMİREL¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite olup, kadın kanserleri arasında en yüksek morbidite ve mortaliteye sahip hastalıklardan biridir. GLOBOCAN 2020 verilerine göre, dünya çapında yılda yaklaşık 2.3 milyon yeni meme kanseri vakası teşhis edilmekte ve bu, tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık %11.7'sini oluşturmaktadır (1). Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %31,5'inin premenopozal kadınlarda görüldüğünü göstermektedir (2). Gelişmiş ülkelerde premenopozal meme kanseri vakaları, tüm meme kanseri vakalarının ortalama %18,5'ini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerde %47,3'ünü oluşturmaktadır (3).

Meme kanseri heterojen bir hastalık olup, hormon reseptör (HR) pozitifliği, insan epidermal büyüme faktör ekspresyonu ve hastalığın biyolojisi tedavi planını belirlemede kritik rol oynamaktadır. Premenopozal kadınlarda HR pozitifliği saptanan erken evre meme kanserinde adjuvan endokrin tedavi, hastalığın nüks riskini azaltmakta ve genel sağ kalımı artırmaktadır. Premenopozal hastalarda hormonoterapinin amacı, östrojen etkisini ortadan kaldırmak veya azaltmaktır. Bu amaçla tamoksifen tek başına ya da over fonksiyonunun baskılanması ile birlikte kullanılabilir. Ayrıca, aromataz inhibitörleri (AI) ile over fonksiyon baskılanması (OFB) kombinasyonu da yüksek riskli hastalarda etkili bir seçenektir(4).

MENOPOZUN TANIMI

Hastalarda adjuvan endokrin tedavi planı yapılabilmesi için öncelikli olarak menopoz durumunun belirlenmesi gerekmektedir. Menopoz durumu hiç kemoterapi almamış hastada belirlemek daha kolay iken kemoterapiye sekonder gelişen menopoz durumunu ayırt etmek ve bu sürecin geçici olabileceğini akılda tutmak gerekmektedir. Meme kanserli hastalarda menopozu belirlemek için kullanılan kriterler :

- Geçirilmiş bilateral ooforektomi,
- Kemoterapi almamış hasta grubunda; tamoksifen, toromifen veya OFB tedavisi almamış iken 12 aydan uzun süren amenore durumu ve postmenopozal düzeylerle uyumlu folikül stimüle eden hormon(FSH) ve estradiol seviyesi,
- 60 yaş ve üstü olma,
- 60 yaş altı seri değerlendirmelerde FSH ve estradiol seviyelerinin aralıklı postmenopoz ile uyumlu gelmesi ve 12 aydan uzun süren amenore,
- 60 yaş altı tamoksifen veya toremifen kullanılıyorsa FSH ve estradiol seviyesinin postmenopozal ile uyumlu olması.

Bu kriterlerden herhangi biri mevcut ise hasta menopozda olarak değerlendirilmelidir (5).

Tamoksifen tedavisi altında olan hastalarda hormonal seviyelerde dengesizlik olabileceği akılda tutulmalıdır. Anti-müllerian hormon(AMH) menopoz durumunu değerlendirmek için önemli bir yardımcıdır.

¹ Uzm. Dr., İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi, burcin.cakandemirel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0734-0692

lışmasıdır. Evre IIA (ya N0, derece 3 ve Ki-67 $\geq$ %20, Oncotype DX RS $\geq$ 26 veya genomik risk profiliyle yüksek risk, N0, derece 3 veya N1, evre IIB (N0 veya N1) veya evre III hastalık çalışmaya dahil edilmiştir.. yıllık invaziv hastalıksız sağ kalım oranları %90,7 (95% GA %89,3 ila %91,8) ile %87,6 (95% GA %86,1 ila %88,9) idi. Evre (II/III) ve nodal durum (pozitif/negatif) dahil olmak üzere önceden belirlenmiş alt gruplarda tutarlı bir fayda gözlemlendi(18). Food and Drug Administration (FDA) tarafından Eylül 2024'te onaylanmıştır. Abemasklib'ten farklı olarak; ribosiklibin adjuvan endokrin tedaviye eklenmesi Evre IIA'dan itibaren ve bu gruptan itibaren fayda sağlanmıştır.

SONUÇ

Düşük riskli premenopozal meme kanserli kadınlarda önerilen standart tedavi tamoksifendir. OFB+AI kullanımının bu hastalarda ek faydası mevcut değildir.

Endokrin tedavi süresi en az 5 yıl olarak önerilirken, yüksek riskli hastalarda 10 yıla kadar uzatılmasının faydası özellikle HSK'da gösterilmiştir.

Yüksek riskli hastalarda birincil öncelikli öneri OFB+AI kullanımıdır. Eğer OFB ile AI kombinasyonuna engel bir durum mevcut ise OFB ile tamoksifen kombinasyonu da düşünülmelidir.

Premenopozal kadınlarda tek başına AI kullanımı önerilmemektedir, östrojenik uyarı için tetikleyici olabilir.

CDK4/6 inhibitörleri klinik çalışmalarla kanıtlanmış kriterleri karşılayan hasta gruplarında mutlak yarar sağladığı için mutlaka önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
3. Bray F, Znaor A, Cueva P, et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: population-based study. *Lancet Glob*

- Health. 2020;8(8):e1027-e1037. doi:10.1016/S2214-109X(20)30215-1
4. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *Engl. Med.* 2018;379(2):122-137. doi:10.1056/NEJMoa1803164
5. Breast Cancer. In NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.3.2025 National Comprehensive Cancer Network 2025.
6. Kalinsky K, Barlow WE, Pathak HB, et al. Correlation of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels on identification of premenopausal patients with hormone receptor positive, HER2-negative, node-positive breast cancer most likely to benefit from adjuvant chemotherapy in SWOG S1007 (RxPONDER). *Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):505. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.505
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 4.2025.
8. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016
9. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):631-641. doi:10.1016/S1470-2045(11)70122-X
10. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *Clin Oncol.* 2023;41(7):1376-1382. doi:10.1200/JCO.22.01064
11. Jiang M, Chen W, Hu Y, Chen C, Li H. Adjuvant ovarian suppression for premenopausal hormone receptor-positive breast cancer: network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(33):e26949. doi:10.1097/MD.00000000000026949
12. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at Years. *Engl. Med.* 2017;377(19):1836-1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830
13. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, randomised trial [published correction appears in *Lancet.* 2013 Mar 9;381(9869):804] [published correction appears in *Lancet.* 2017 May 13;389(10082):1884. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31004-8.]. *Lancet.* 2013;381(9869):805-816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1
14. Earl H, Gray R, Kerr D, Lee M. The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize into aTTom. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1997;9(3):141-143. doi:10.1016/s0936-6555(97)80067-2
15. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, et al. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Po-

- sitive Breast Cancer Treated With. Years of Endocrine Therapy: CTS5 [published correction appears in. *Clin Oncol.* 2020 Feb 20;38(6):656. doi: 10.1200/JCO.20.00023].*J Clin.* 2018;36(19):1941-1948. doi:10.1200/JCO.2017.76.4258
16. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover.. *Clin Oncol.* 2012;30(7):718-721. doi:10.1200/JCO.2010.34.4010
 17. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from preplanned interim analysis of randomised, open-label, phase. trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90. doi:10.1016/S1470-2045(22)00694-5
 18. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, et al.. phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol.* 2025;36(2):149-157. doi:10.1016/jannonc.2024.10.015

Bölüm 19

Postmenopozal Kadınlarda Adjuvan Endokrin Tedavi

Gamze SERİN ÖZEL ¹

GİRİŞ

Kadınlarda dünyada en sık görülen kanser meme kanseridir. Meme kanseri çeşitli biyolojik alt gruplardan oluşan ve farklı tedaviler yanıt veren heterojen bir hastalıktır.

Östrojen (ER) ve/veya progesteron (PR) reseptör pozitif olan alt grup hormon (HR) reseptör pozitif meme kanseri olarak tanımlanır ve tüm vakaların %75'ini oluşturur.

Bu bölümde meme kanseri tanılı postmenopozal dönemdeki hormon reseptörü pozitif hastaların adjuvan endokrin tedavisi değerlendirilecektir.

MENOPOZ TANIMI

Bir kadının patolojik veya fizyolojik neden olmaksızın bir sene boyunca adet görmemesi ve sonrasında adet dönemlerinin kalıcı olarak kesilmesi menopoz olarak değerlendirilir. Endokrin tedaviye başlamadan önce menopoz durumunu değerlendirmek çok önemlidir. Özellikle adjuvan kemoterapiye bağlı görülen amenore menopoz durumu değerlendiren güvenilir bir parametre değildir.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) menopozu değerlendirmek amacı ile aşağıdaki kriterleri geliştirdi ve herhangi birini saptanması menopoz olarak tanımlanmıştır (1).

- Daha önce bilateral ooferektomi yapılmış olması
- 60 yaş veya üstü
- Daha önce kemoterapi veya over baskılayıcı tedavi almamış olmasına rağmen postmenopozal düzeyde östradiol ve folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeyine sahip olan 12 aydan fazladır adet görmeyen 60 yaşından küçük hastalar
- 12 aydan fazla kemoterapi kaynaklı amoneresi olan mevcut ve seri ölçümlerde postmenopozal düzeyde östradiol ve FSH düzeyine sahip olan hastalar

ENDİKASYONLAR

Endokrin tedavi nüks riski yüksek olan tümör boyutu büyük, nod tutulumu olan hastalarda daha fazla yarar sağlasa da evreden ve yaştan bağımsız tüm hormon pozitif meme kanser tanılı hastalara uygulanmalıdır.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (AI)

Postmenopozal dönemde meme kanseri tanısı alan hastalarda tamoksifen yerine aromataz inhibitör tedavisi önerilmektedir. Aromataz inhibitörleri (Tablo 1) androjenin östrojene periferik dönüşümünden sorumlu enzim olan aromataz enzimini inhibe ederek veya inaktif hale getirerek serum östrojen seviyelerini baskılayarak etki göstermektedirler (2).

¹ Yandal Asistanı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, drgamzeserin@outlook.com, ORCID iD: 0009-0002-3631-6771

KAYNAKLAR

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Version 4.2023.
2. Aromatase inhibitors in breast cancer, Smith IE, Dowsett M, N Engl. Med. 2003;348(24):2431
3. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J, Boccardo F, Coates A, Coombes RC, Cuzick J, Dubsy P, Gnant M, Kaufmann M, Kilburn L, Perrone F, Rea D, Thürlimann B, van de Velde C, Pan H, Peto R, Davies C, Gray R, Lancet. 2015;386(10001):1341. Epub 2015 Jul 23.
4. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): randomised, phase trial, De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, Riccardi F, Russo A, Del Mastro L, Cogoni AA, Cognetti F, Gori S, Foglietta J, Frassoldati A, Amoroso D, Laudadio L, Moscetti L, Montemurro F, Verusio C, Bernardo A, Lorusso V, Gravina A, Moretti G, Lauria R, Lai A, Mocerino C, Rizzo S, Nuzzo F, Carlini P, Perrone F, GIM Investigators, Lancet Oncol. 2018;19(4):474. Epub 2018 Feb 23.
5. Patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor therapy. Kidwell KM, Harte SE, Hayes DF, Storniolo AM, Carpenter J, Flockhart DA, Stearns V, Clauw DJ, Williams DA, Henry NL. Cancer. 2014 Aug;120(16):2403-11. Epub 2014 May 6.
6. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, Hayden J, Lemler S, Shahverdi K, Powers P, Li L, Flockhart D, Stearns V, Hayes DF, Storniolo AM, Clauw DJ. Breast Cancer Res Treat. 2008;111(2):365. Epub 2007 Oct.
7. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G, Ebrahimi B, Yeon C, Howard. Clin Breast Cancer. 2007;7(10):775.
8. Exercise adherence in randomized trial of exercise on aromatase inhibitor arthralgias in breast cancer survivors: the Hormones and Physical Exercise (HOPE) study. Arem H, Sorkin M, Cartmel B, Fiellin M, Capozza S, Harrigan M, Ercolano E, Zhou Y, Sanft T, Gross C, Schmitz K, Neogi T, Hershman D, Ligibel J, Irwin ML. Cancer Surviv. 2016;10(4):654. Epub 2016 Jan 19.
9. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, Li L, Nguyen AT, Lemler S, Hayden J, Tarpinian K, Yakim E, Flockhart DA, Stearns V, Hayes DF, Storniolo AM. Clin Oncol. 2012 Mar;30(9):936-42. Epub 2012 Feb.
10. Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM, Sharer CW, Burton GV, Kuzma CS, Moseley A, Lew DL, Fisch MJ, Moinpour CM, Hershman DL, Wade JL 3rd. Clin Oncol. 2018;36(4):326. Epub 2017 Nov 14.
11. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Menopause. 2013;20(2):162.
12. Aromatase inhibitors and bone. Eastell J. Steroid Biochem Mol Biol. 2007;106(1-5):157.
13. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, Finkelman RD, Eastell R. Eur. Cancer. 2007;43(17):2523.
14. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, Mackey JR, Beckmann MW, Clack J. Clin Oncol. 2008;26(7):1051.
15. The impact of bone mineral density screening on incident fractures and healthcare resource utilization among postmenopausal breast cancer survivors treated with aromatase inhibitors. Bailey S, Mhango G, Lin JJ. Osteoporos Int. 2022;33(9):1989. Epub 2022 Jun.
16. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Schwartz AL, Winters-Stone K, Gallucci. Oncol Nurs Forum. 2007;34(3):627.
17. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review, Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, BMJ. 2018;363:k3845. Epub 2018 Oct 8.
18. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolaney SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P, monarchE Committee Members and Investigators. Clin Oncol. 2020;38(34):3987. Epub 2020 Sep 20.
19. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer-Cyclin-Dependent Kinase. and. Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH, Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer Guideline Expert Panel. Clin Oncol. 2024;42(18):2233. Epub 2024 May 20.
20. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm

- B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr, OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators, *N Engl. Med.* 2021;384(25):2394. Epub 2021 Jun 3.
21. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, randomised trial. 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, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R, Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group, *Lancet.* 2013;381(9869):805.
 22. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE, *J Clin Oncol.* 2012;30(7):718. Epub 2011 Oct 31.
 23. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR, *N Engl. Med.* 2016;375(3):209. Epub 2016 Jun 5.
 24. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, Heck D, Jakesz R, Thaler J, Egle D, Manfreda D, Bjelic-Radisic V, Wiedner U, Singer CF, Melbinger-Zeinitzer E, Haslbauer F, Sevelida P, Trapl H, Wette V, Wimmer K, Gampenrieder SP, Bartsch R, Kacarovsky-Strobl S, Suppan C, Brunner C, Deutschmann C, Soelkner L, Fesl C, Greil R, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, *N Engl. Med.* 2021;385(5):395.
 25. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: phase 3, open-label, randomised controlled trial. Albain KS, Barlow WE, Raydin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, Cobau CD, Levine EG, Ingle JN, Pritchard KI, Lichter AS, Schneider DJ, Abeloff MD, Henderson IC, Muss HB, Green SJ, Lew D, Livingston RB, Martino S, Osborne CK, Breast Cancer Intergroup of North America, *Lancet.* 2009;374(9707):2055. Epub 2009 Dec 10.
 26. Association of Endocrine Therapy for HR+/ERBB2+ Metastatic Breast Cancer With Survival Outcomes. Carausu M, Carton M, Diéras V, Petit T, Guiu S, Gonçalves A, Augereau P, Ferrero JM, Levy C, Ung M, Desmoulins I, Debled M, Bachelot T, Pistilli B, Frenel JS, Mailliez A, Chevrot M, Cabel, *JAMA Netw Open.* 2022;5(12):e2247154. Epub 2022 Dec 1.
 27. Efficacy of adjuvant aromatase inhibitor in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer patients according to the body mass index. Sendur MA, Aksoy S, Zengin N, Altundag K, *Br. Cancer.* 2012 Nov;107(11):1815-9. Epub 2012 Oct 25.
 28. Outcomes of special histotypes of breast cancer after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the monotherapy cohort of the BIG 1-98 trial. Munzone E, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, Mallon E, Viale G, Thürlimann B, Ejlertsen B, MacGrogan G, Bibeau F, Lelkaitis G, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A, Colleoni M, International Breast Cancer Study Group and the BIG 1-98 Collaborative Group, *Ann Oncol.* 2015 Dec;26(12):2442-9. Epub 2015 Sep 19.

Bölüm 20

Hormon Reseptörü Pozitif ve HER2 Negatif Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi

Gözde AĞDAŞ¹

GİRİŞ

Hormon reseptörü (HR) pozitif meme kanseri, meme kanserinin en sık görülen alt tipidir. Bu alt grupta, tüm meme kanseri vakalarının yüzde 70-80'ini oluşturur ve tanı anında hastaların çoğunluğu erken evrede yakalanmaktadır (1).

Neoadjuvan tedavide amaç; mikrometastatik hastalığı erken tedavi etmek, genomik testler için zaman kazanmak, meme koruyucu cerrahi şansını artırmak, aksilla pozitif hastalıkta diseksiyon oranını azaltmak ve tümör biyolojisi hakkında fikir sahibi olmaktır (2). Luminal meme kanserinde; lokal ileri inoperabl hastalık durumunda ve operabl hastalık için T4 tümörlerde, inflamatuvar meme kanserinde, cN3 pozitif hastalıkta neoadjuvan tedavi önerisi ilk seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların dışında kalan durumlar için birden fazla öneri mevcuttur (3).

Günümüzde, neoadjuvan tedavi sonrası en güçlü prognostik göstergenin patolojik tam yanıt (pCR) olduğu kabul edilmektedir. 52 çalışma ve 27895 hastayı içeren Spring ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanalizde alt tipten bağımsız olarak meme kanseri hastalarında pCR elde edilenlerde, olaysız sağkalımın (HR:0,31) ve ortalama sağkalımın (HR:0,22) anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir. Yapılan metaanalizde neoadjuvan kemoterapi sonrası pCR'ı predikte eden faktörler; hormon reseptör düzeyi, HER2 durumu, Ki-67 düzeyi ve tümör derecesi olarak sıralanmıştır. Luminal a grubunda pCR oranı yüzde 10, Luminal b grubunda ise yüzde 28 oranında kalmıştır.

Bu oran diğer alt tiplere kıyasla son derece düşüktür. Özellikle Luminal A meme kanserinde neoadjuvan tedavinin katkısının son derece sınırlı olduğunu ortaya çıkaran sonuçlar, tedaviye karar verirken çeşitli faktörleri bir arada değerlendirmeyi gerektirmektedir (4-8). Luminal grupta neoadjuvan kemoterapiyle elde edilen düşük pCR oranları, özellikle postmenopozal hasta grubunda neoadjuvan endokrin tedaviyi gündeme getirmiştir.

Uygun neoadjuvan tedavilerin seçimi için adjuvan tedavideki değerlendirmeler geçerlidir. Avrupa tıbbi onkoloji derneği (ESMO) önerisine göre; Luminal A yüksek riskli hastalar ve Luminal B hastalar adjuvan ya da neoadjuvan kemoterapiyi takiben hormonoterapi tedavisine adaydır. Büyük tümörlerde ve lenf nod pozitifliğinde neoadjuvan sistemik tedavinin önerilebileceği belirtilmektedir. Luminal A düşük riskli hastalarda, tek başına adjuvan endokrin tedavi düşünülmelidir. Yüksek risk tanımı ise; genomik risk skorlama ile biyolojik faktörlerin (HR reseptör düzeyi, Ki 67 düzeyi, tümör derecesi) birlikte değerlendirilmesine dayanır (9). Düşük dereceli tümör, düşük Ki 67 seviyesi, güçlü HR pozitifliği ve kısa süreli neoadjuvan endokrin tedaviye iyi yanıt alınması agresif olmayan bir biyolojinin işaretleri olarak sıralanabilir. Yine; T evresi, N evresi ve Grad arttıkça geç rekürrenslerin arttığı bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte tek başına bu klinikopatolojik faktörlere göre tedavi planlamak birçok hastada uyumsuz sonuçlara yol açmıştır. Genomik skorlama testleri tam da bu açığı kapatabilmek üzere devreye girmiştir (10-14).

¹ Uzm. Dr., Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drgozdeagdas@gmail.com, ORCID iD 0000-0001-9771-6483

rına ek bir katkısı olmamıştır. Bu hasta gurubunda, CDK4/6 inhibitörlerinin de dahil edilebileceği 4-6 aylık neoadjuvan endokrin tedavi önerisi mevcuttur. Premenopozal hastalarda ise, aynı hasta gurubunda tedaviye kemoterapi eklenmesinin tek başına endokrin tedaviye göre rekürrens oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Çalışmalarda kullanılan kemoteropatikler arasında klasik rejimleri oluşturan antrasiklinler, taksanlar ve alkilleyici ajanlar 6-8 siklus boyunca yer almaktadır. Evre 1-2, sınırlı aksiller lenf nodu pozitifliği olan (3 lenf nodunun altı) ya da antrasiklin için kontraendikasyonu olan hastalar için dosetaksel ve siklofosamid gibi antrasiklinsiz rejimler tercih edilebilmektedir. Yüksek riskli hastalar olarak tanımlanan gurup için ise neoadjuvan kemoterapiye pembrolizumab eklenmesi ayrıca değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline.. Clin Oncol. 2021;39(13):1485-1505.
2. Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. Arch Surg 1982; 117:879.
3. Schick P, Goodstein J, Moor J, et al. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer.. Surg Oncol 1983; 22:278.
4. Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: good idea that needs to be proven!. Clin Oncol 2012; 30:1264.
5. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal breast cancer?. Clin Oncol 2012; 30:1260.
6. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.. Clin Oncol 2012; 30:1747.
7. Buzdar AU, Valero V, Theriault RL, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. Breast Cancer Res Treat 2003; 88: Abstract #302.
8. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes.. Clin Oncol 2009; 27:1160.
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-172.
10. Smith I, Robertson J, Kilburn L, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase. trial. Lancet Oncol. 2020;21(11):1443-1454.
11. Nitz UA, Gluz O, Kummel S, et al. Endocrine therapy response and 21- gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2- early breast cancer.. Clin Oncol. 2022;40(23):2557-2567.
12. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer.. Engl. Med. 2021;385(25):2336-2347.
13. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase. randomised MIN-DACT trial with an exploratory analysis by age. Lancet Oncol. 2021;22(4):476-488.
14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by 21-gene expression assay in breast cancer.. Engl. Med. 2018;379(2):111-121.
15. Bear HD, Wan W, Robidoux A, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: multicenter trial.. Surg Oncol 2017; 115:917.
16. Pease AM, Riba LA, Gruner RA, et al. Oncotype DX® Recurrence Score as. Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol 2019; 26:366.
17. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Breast 2009; 18:171.
18. Yamamoto Y, Iwata H, Masuda N, et al. TransNEOS: Validation of the oncotype DX recurrence score (RS) testing core needle biopsy samples from NEOS as predictor of clinical response to neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal estrogen receptor positive (ER+), HER2 negative (HER2-) breast cancer patients. Cancer Res 2018; 78S: SABCS #PD5-03.
19. Ueno T, Saji S, Masuda N, et al. Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. ESMO Open 2019; 4:e000476.
20. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer.. Clin Oncol 2022; 40:2557.
21. Boland MR, Al-Maksoud A, Ryan ÉJ, et al. Value of 21-gene expression assay on core biopsy to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: systematic review and meta-analysis. Br. Surg 2021; 108:24.
22. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. Br. Cancer 2007; 97:802.
23. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03.. multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol 2012; 23:3069.
24. Khan QJ, O'Dea A, Bardia. ve diğerleri. ER+ meme kanseri için neoadjuvan tedavi olarak Letrozol. ribociclib'e karşı letrozol. plasebo (FELINE çalışması).. Clin Oncol 2020; 38S: ASCO#505.
25. Mohammadianpanah M, Ashouri Y, Hoseini. ve diğer-

leri. Lokal olarak ilerlemiş meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda neoadjuvan kemoterapi +/- letrozolün etkinliği ve güvenliği: randomize faz III klinik çalışma. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132:853.

26. Cardoso F, O'Shaughnessy J, Liu Z, et al. Pembrolizumab and chemotherapy in high-risk, early-stage, ER+/HER2- breast cancer: randomized phase. trial. *Nat Med* 2025; 31:442.

Bölüm 21

HER-2 Pozitif Meme Kanseri Neoadjuvan Tedavi

Esra AŞIK¹

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup, moleküler alt tiplerine göre biyolojik davranış ve tedavi yanıtı açısından heterojen bir hastalıktır(1). Meme kanserli hastaların %15-20'sinde saptanan, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi (HER2) kodlayan *ERBB2* geninin amplifikasyonu, hücre proliferasyonunu artıran, apoptoza karşı direnç geliştiren, hücre hareketliliğini artıran ve anjiyogenezi uyaran sinyal yollarının sürekli olarak aktive olmasına neden olmaktadır (2). Sonuç olarak, HER2 pozitif tümörler agresif biyolojik davranış sergiler; ancak bu tümörler aynı zamanda sitotoksik kemoterapiye karşı yüksek duyarlılık gösterme eğilimindedir. Bu nedenle, bu hasta grubunda neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası patolojik tam yanıt (pCR) elde etme olasılığı yüksektir (3, 4). Bununla birlikte, bu sinyal yollarının aktivasyonunu engelleyen ajanların eşzamanlı uygulanması, tümörün kemoterapiye duyarlılığını daha da artırarak pCR oranlarını anlamlı düzeyde yükseltmektedir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar, yeni HER2 hedefli ajanlar ve bu ajanların kombinasyonlarının, HER2 aracılı sinyal yollarını daha etkin biçimde baskıladığını göstermektedir. Bu gelişmeler, HER2 pozitif meme kanserlerinin duyarlılığını artırmakta ve hastanın risk faktörleri göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmiş neoadjuvan tedavi seçeneklerinin genişlemesine olanak sağlamaktadır.

Bu bölümde, HER2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi uygulamasına özgü güncel konular ele alınacaktır.

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ ENDİKASYONLARI

Metastatik olmayan invaziv meme kanserinde uygulanan tüm sistemik tedavilerin temel amacı, uzak nüks riskini azaltmaktır. Ancak bu tedavinin neoadjuvan (cerrahi öncesi) dönemde uygulanmasının temel gerekçesi; memedeki tümör hacmini küçülterek daha sınırlı ve kozmetik açıdan daha başarılı bir cerrahi mümkün kılmak, klinik olarak pozitif aksillayı aşağı evreye indirgeyerek daha az invaziv bir aksiller cerrahiye olanak tanımak ve tedaviye verilen yanıtı gözlemleyerek adjuvan tedavi planlamasına rehberlik etmektir(5, 6).

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), seçilmiş hasta gruplarında hem lokal kontrolü hem de sistemik kontrol sağlamak ve tedavi yanıtı değerlendirme açısından önemli bir stratejidir. Bununla birlikte, her hasta neoadjuvan tedavi için uygun aday değildir. NAKT kararı, tümörün evresi, biyolojik alt tipi, cerrahi uygulanabilirliği ve hastaya özgü faktörler doğrultusunda multidisipliner bir yaklaşımla verilmelidir.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağına (NCCN) göre, rezektabl olmayan meme tümörlerine sahip hastalarda, aşağıdaki durumlar söz konusuysa preoperatif sistemik tedavi endikedir:

- Lokal ileri veya operable olmayan meme kanseri (örneğin inflamatuvar meme kanseri),
- Bulky veya yapışık klinik N2 aksiller lenf nodu tutulumu,

¹ Uzm. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, dr.esrakaya@hotmail.com, ORCID iD 0000-0003-3030-2475

özellikle toksisite riski taşıyan hastalarda güçlü bir alternatif oluşturmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası tedavi yanıtı, sonraki adjuvan tedavi kararlarında belirleyici olmalı ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlar ön planda tutulmalıdır. Güncel kılavuzlar ve klinik veriler ışığında HER2 hedefli ajanların optimal kullanımı, tedavi başarısını maksimize etmekte ve bu hasta grubunda uzun dönem küratif sonuçlara ulaşma şansını artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer. Clin.* 2023;73(1):17–48.
2. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of novel v-erbB-related gene in human mammary carcinoma. *Science.* 1985;229(4717):974–6.
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeo-BC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72.
4. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY. TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *Clin Oncol.* 2012;30(26):3242–9.
5. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *Clin Oncol.* 2008;26(5):814–9.
6. Walter P, Bernhard U, Menger M, Keller HE, Schorlemmer HU, Feifel G. New immunosuppressive agents in experimental allogeneic heart transplantation. *Transplant Proc.* 1990;22(5):2324.
7. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Natl Compr Canc Netw.* 2024;22(5):331–57.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere). multicentre, open-label, phase. randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800.
9. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041). randomised, controlled, phase. trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1317–25.
10. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Jr., Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase. trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183–92.
11. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44). randomised phase. trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):135–44.
12. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *Clin Oncol.* 2019;37(25):2226–34.
13. Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonnetterre J, Cesana B, Coombes RC, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *Clin Oncol.* 2005;23(18):4179–91.
14. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Jr., Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31. randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Clin Oncol.* 2012;30(31):3792–9.
15. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur. Cancer.* 2018;89:27–35.
16. Matikas A, Johansson H, Grybäck P, Bjöhle J, Acs B, Boyaci C, et al. Survival Outcomes, Digital TILs, and On-treatment PET/CT During Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer: Results from the Randomized PREDIX HER2 Trial. *Clin Cancer Res.* 2023;29(3):532–40.
17. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2). multicentre, open-label, randomised, phase. trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1630–40.
18. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase. Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(7):978–84.
19. Yu KD, Liu GY, Chen CM, Li JW, Wu J, Lu JS, et al. Weekly paclitaxel/carboplatin/trastuzumab therapy improves pathologic complete remission in aggressive HER2-positive breast cancers, especially in luminal-B subtype, compared with. once-every-3-weeks schedule. *Oncologist.* 2013;18(5):511–7.
20. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A,

- Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAE-NA). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278–84.
21. Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Ann Oncol.* 2017;28(3):497–504.
22. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *Engl. Med.* 2005;353(16):1673–84.

Bölüm 22

Erken Evre HER-2 Pozitif Meme Kanseri Hastalarında Adjuvan Anti-HER-2 Tedavi

Serdar ATA ¹

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda arasında en sık görülen ve ölüme en sık neden olan kanserdir (1). Kadınlar arasında yaşam boyunca invaziv meme kanseri gelişme riski sekiz kadında birdir. Meme kanserinin, farklı biyolojik alt tipi bulunmaktadır. İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü. (HER-2) onkogeninin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu hastaların yaklaşık %15'inde bulunmaktadır(2).

HER-2 pozitif erken evre meme kanseri (evre I-III) olan hastalarda adjuvan Anti-HER-2 tedaviler kemoterapi ile beraber veya tek başına kullanılmaktadır.

Yeni tanı tüm meme kanseri hastalarında patolojik değerlendirmede estrogen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), CerbB2 ve ki-67 immünohistokimyasal (IHK) olarak bakılmaktadır.

IHK ile boyanma olmayanlar veya +1 membranöz boyanma gösterenler c-erbB-2 ekspresyonu açısından negatif, +3 membranöz boyanma gösterenler ise pozitif olarak kabul edilir. +2 membranöz boyananlar ise FISH ile amplifikasyon tespit edilirse pozitif kabul edilmektedir (3)

TEDAVİYE GENEL BAKIŞ

HER2 pozitif lokal-lokal ileri meme kanseri olan hastalarda adjuvan veya neoadjuvan tedavide kemoterapi, trastuzumab, pertuzumab veya trastuzumab emtansine. T-DM1) kullanılmaktadır. Evre II veya III

HER-2 pozitif meme kanseri olan hastalar neoadjuvan tedavi alıp sonrasında opere olmaktadır. Klinik olarak 2 cm'den küçük ve aksiller lenf nodu negatif olan hastalar önce opere olmakta sonrasında patoloji sonucuna göre adjuvan tedavi almaktadırlar.

HER2 pozitif, lenf nodu metastazı olanlar veya lenf nodu metastazı olmayıp primer kitlesi >5 mm olan hastalara adjuvan tedavide kemoterapi ile beraber anti-HER2 tedavi önerilmektedir.

Anti-HER2 tedaviler kardiyotoksite riskinden dolayı kemoterapi protokolünün antrasiklin olmayan komponenti ile beraber kullanılmaktadır. Anti-HER2 tedavilerin kemoterapi ile ardışık kullanımının, eş zamanlı verilene göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir.

Neoadjuvan dönemde kemoterapi ve Anti-HER2 ilaçlarla tedavi edilen hastaların tedavisine adjuvan dönemde Anti-HER2 ilaçlarla devam eder. Adjuvan dönemdeki Anti-HER2 tercihini neoadjuvan dönemde aldığı ilaçlara verilen patolojik yanıt belirler .

Neoadjuvan dönemde Anti-HER2 tedavi alan hastaların patolojik değerlendirmesinde rezidü hastalık saptanırsa; adjuvant dönemde (T-DM1) 14 kür uygulanır(4). T-DM1, trastuzumab ve sitotoksik bir ajan olan emtansin (DM1) (mikrotübül inhibitörü) molekülünün birleşmesi ile oluşan bir antikor-ilacı konjugatıdır. T-DM1 ile birlikte veya sonrasında başka kemoterapi tedavisi uygulanmaz.

Neoadjuvan taksan içeren kemoterapi (antrasiklinli veya antrasiklinsiz) ve trastuzumab sonrası HER2-pozitif rezidüel hastalığı kalan, erken evre has-

¹ Uzm. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drserdarata@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8269-9884

bir, sonrasında her üç haftada bir) bir yıl boyunca.

TCH ile karşılaştırıldığında, ACTH istatistiksel anlamlı olarak DFS ve OS iyileştirmemesine rağmen; az fakat istatistiksel anlamlı olarak kardiyotonsiteyi arttırmıştır. Trastuzumab içeren her iki kolda da (ACTH veya TCH), ACT rejimine göre hem 5. Yılda, hemde 10. yılda DFS ve OS sonuçları daha iyiydi.

Bu bulgular trastuzumab'ın kombinasyon kemoterapisine eklenmesinin DFS ile OS'yi iyileştirdiğini gösterdi. Benzer diğer çalışmalarla tutarlıydı(23).

İkili Anti-HER2 tedavi

Evre II/III kanserler için, 2'li Anti-HER2 tedavi (pertuzumab artı trastuzumab) kemoterapi protokollerine eklenebilir (örneğin; TCH(P) veya AC/THP). Daha önce tartışılan APHINITY çalışmasında, yüksek riskli tümörlerde, pertuzumab eklenmesinin tümör tekrarlama riskini azalttığı gösterildi.

Nod-negatif <2 cm tümörler

ACTH veya TCH ile doğrudan karşılaştırılmalı çalışması olmasada, bu rejimlerle alınan başarılı sonuçlara dayanarak nod-negatif, HER2-pozitif ve tümör boyutu <2 cm'den küçük olan hastalara paklitaksel-trastuzumab (TH) rejimi verilebilir. T-DM1 bu ortamda ümit verici bir aktivite göstermiş olsa da, erken tedavi kesilmesiyle ilişkilidir.

3 cm'ye kadar primer kitlesi ve lenf nodu negatif olan 410 hastayı içeren (T1b hastaların %31'i ve T1a hastaların %17'si) faz 2 bir çalışmada, 12 hafta boyunca haftada bir kez paklitaksel (80 mg/m²) ve 1 yıl boyuncada trastuzumab tedavisi alan hastalarda(24):

3 yıllık DFS %99.2 saptandı ve hastalar tümör boyutuna göre sınıflandırıldığında (≤ 1 ile >1 cm) ise fark saptanmadı. 7. ve 10. yılda DFS oranları %93 ve %91 saptanırken; OS ise sırasıyla %95 ve %94 idi.

Bu hasta grubunda adjuvan T-DM1'in etkinliği ise ATEMPT çalışması ile araştırıldı(25). Faz 2 çalışmada, evre 1 HER2 pozitif meme kanseri olan 497 hasta 3:1 oranında T-DM1 ve TH tedavileri aldı. 5,8 yıllık medyan takipte, T-DM1 için beş yıllık DFS, TH ile karşılaştırıldığında %97'ye karşı %91,1 idi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. T-DM1 alan hastaların yaklaşık %17'sinin ilacı yan etkiler nedeniyle kesilirken TH alan hastaların %6'sına ilaç yan etkiler nedeni ile kesildi. Tolerans konusundaki en-

dişeler ve bunu destekleyen başka çalışma olmaması nedeni ile T-DM1 küçük kitlesi olan HER2 pozitif hastalar için standart bir adjuvan rejim olarak kabul edilmedi.

SONUÇ

HER2 pozitif meme kanseri olan hastalara neoadjuvanda aldığı tedaviye, patolojik yanıt ve rezidü hastalığa bakılarak adjuvan tedavide HER2 bazlı tedaviler uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA. Cancer. Clinicians.* 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
2. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(4):632-641. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0520
3. Tsuda H, Akiyama F, Terasaki H, et al. Detection of HER-2/neu (c-erb B-2) DNA amplification in primary breast carcinoma: Interobserver reproducibility and correlation with immunohistochemical HER-2 overexpression. *Cancer.* 2001;92(12):2965-2974. doi:10.1002/1097-0142(20011215)92:12<2965::AID-CNC-R10156>3.0.CO;2-A
4. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update.. *Clin Oncol.* 2021;39(6):685-693. doi:10.1200/JCO.20.02510
5. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1005-1014. doi:10.1016/j.annonc.2021.04.011
6. Loibl S, Mano M, Untch M, et al. Abstract GS03-12: Phase III study of adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis. *Cancer Research.* 2024;84(9_Supplement):GS03-12-GS03-12. doi:10.1158/1538-7445.SABCS23-GS03-12
7. Tarantino P, Tayob N, Dang CT, et al. Abstract PD18-01: Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel plus Trastuzumab for Stage. HER2+ Breast Cancer: 5-year results and correlative analyses from ATEMPT (TBCRC033). *Cancer Research.* 2023;83(5_Supplement):PD18-01-PD18-01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-PD18-01

8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EB-CTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1139-1150. doi:10.1016/S1470-2045(21)00288-6
9. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2
10. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Years' Follow-Up. *Clin Oncol.* 2021;39(13):1448-1457. doi:10.1200/JCO.20.01204
11. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *Clin Oncol.* 2024;42(31):3643-3651. doi:10.1200/JCO.23.02505
12. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled, phase. trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-1700. doi:10.1016/S1470-2045(17)30717-9
13. Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(1):80-91.e7. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.014
14. Holmes FA, Moy B, Delaloge S, et al. Overall survival with neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): randomised, double-blind, placebo-controlled, phase. trial. *Eur. Cancer.* 2023;184:48-59. doi:10.1016/j.ejca.2023.02.002
15. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *Clin Oncol.* 2009;27(34):5685-5692. doi:10.1200/JCO.2008.21.4577
16. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): randomised phase. trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):741-748. doi:10.1016/S1470-2045(13)70225-0
17. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for. Duration of. Weeks vs. Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1199. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1380
18. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-1205. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2
19. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol.* 2015;26(7):1333-1340. doi:10.1093/annonc/mdv213
20. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of randomised phase. non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10191):2599-2612. doi:10.1016/S0140-6736(19)30650-6
21. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *Engl. Med.* 2005;353(16):1673-1684. doi:10.1056/NEJMoa052122
22. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Engl. Med.* 2011;365(14):1273-1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383
23. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(4):CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2
24. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase. APT trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(3):273-285. doi:10.1016/S1470-2045(23)00051-7
25. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, et al. Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage. HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): Randomized Clinical Trial. *Clin Oncol.* 2021;39(21):2375-2385. doi:10.1200/JCO.20.03398

Bölüm 23

Her2-Pozitif Erken Evre Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Sonrası Rezidüel Hastalığa Yaklaşım

Pembegül YUMUŞTUTAN¹

GİRİŞ

Fizyolojik olarak Human Epidermal Growth Factor Receptor 2(HER2) proteini, hücre yüzeyinde bulunan ve hücre büyümesini sağlayan bir proteindir. Ancak bazı meme kanseri hücrelerinde, HER2 proteininin çok fazla kopyası vardır ya da aşırı düzeyde üretimi söz konusudur. Bu durum HER2 pozitifliği olarak adlandırılır.

Meme kanserinin özel bir alt türü olan HER2 pozitif meme kanseri, genellikle diğer meme kanseri türlerine göre daha hızlı büyüme ve yayılma eğilimindedir. Meme kanseri tanısı konan tüm hastalarda, tümör dokusu HER2 durumu için genellikle immünohistokimyasal boyama(IHC) veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile test edilir.

HER2 pozitif meme kanserinin kötü progresyonu, bu tür için özel geliştirilen hedefe yönelik tedavilerin bulunmasını sağlamıştır. Bu tedaviler, HER2 proteinini hedef alarak kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlatır ve öldürmeye yardımcı olur. Hedefli tedavide kullanılan ilaçlara trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin ve trastuzumab derukstekan gibi örnekler verilebilir. Bu tedaviler, genellikle adjuvan veya neoadjuvan dönemde kemoterapi ve/veya hormon reseptör durumuna göre hormonoterapi ile birlikte kullanılabilir.

HER2-pozitif meme kanserinde neoadjuvan tedaviye tam patolojik yanıt (pCR) veren hastaların prognozu oldukça iyidir. Ancak, pCR elde edilemeyen ve

ameliyat sonrası hala tümör kalıntısı olan hastalarda nüks riski önemli ölçüde yüksektir(1). KATHERINE çalışması, bu riskli gruptaki hastalar için daha etkili bir tedavi seçeneği bulmayı amaçlamıştır.

Faz. bir çalışma olan KATHERINE çalışmasında taksan bazlı kemoterapi ve trastuzumab ile uygulanan neoadjuvan tedavi sonrası, meme veya aksillada rezidüel invaziv hastalığı olan HER2 pozitif erken evre meme kanseri hastalarında adjuvan tedavi olarak T-DM1 ve trastuzumab karşılaştırılmıştır(2). Bu çalışma ile yüksek riskli hasta grubunda, adjuvan tedavinin hastalığın nüks etme riskini(invaziv hastalıksız sağkalım-IDFS) ve genel sağkalımı(OS) nasıl etkilediğini değerlendirmeyi ve standart trastuzumab yerine, trastuzumab ile bir kemoterapi ilacını(emtansin) birleştiren bir antikor-ilaç konjugatı olan T-DM1'in kullanılması ile kanser hücrelerine daha çok etki ederek sağlıklı hücrelere verilen zararı azaltmayı hedeflenmiştir.

Bu çalışmaya, neoadjuvan sistemik tedavi alan ve cerrahi sonrası rezidüel invaziv hastalığı olan 1486 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar rastgele iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba trastuzumab emtansin; 3.6 mg/kg dozunda, toplam 14 kür boyunca her 3 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanırken diğer gruba trastuzumab 8mg/kg yükleme dozu sonrasında 6 mg/kg dozunda trastuzumab, toplam 14 kür boyunca her 3 haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Mevcut tedaviler hastalık nüksü, hastanın tedaviyi bırakma isteği ve tolere edilemeyen veya kontrol edilemeyen yan etkiler oluşana kadar devam etmiştir.

¹ Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesiyumustutan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9070-7162

KAYNAKLAR

1. Cortazar P, Zhang J, Untch M, et al. "Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis." *Lancet*. 2014;384,164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
2. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer.. *Engl. Med* 2019;380:617-628. doi:10.1056/NEJMoa1814017)
3. Geyer, C. E. Jr., Untch, M., Huang, C.-S., et al. (for the KATHERINE Study Group). Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2025; 392(3), 249-257. doi:10.1056/NEJMoa2406070
4. Carmona FJ, Montemurro F, Kannan S, et al. *Pharmacology and Therapeutics*. 2016;158:63–70. Doi:10.1016/J.pharmthera.2015.11.013
5. Chia S, Gandhi S, Joy AA, et al. Novel agents and associated toxicities of inhibitors of the pi3k/Akt/mTOR pathway for the treatment of breast cancer. *Curr Oncol*. 2015;22:33–48. doi:10.3747/co.22.2393
6. Molly AN, Worapul N, Shiuh-Wen L, et al. Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. *Cancer and Metastasis Reviews* 2021;40(2):519-536. doi:10.1007/s10555-021-09968-0

Bölüm 24

Triple Negatif Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Yaklaşımları

Burcu ARLAN BENLİ¹

GİRİŞ

Meme kanserleri, biyolojik yapıları ve klinik seyirleri bakımından alt tiplerine ayrılırken, triple negatif meme kanseri (TNMK), tümör hücrelerinin östrojen ve progesteron hormonlarına, ayrıca HER2 proteinine duyarlı olmaması ile tanımlanır. Bu durum, TNMK'nın diğer alt tiplerde olduğu gibi hormonal veya HER2 hedefli tedavilere yanıt vermemesine yol açar. Böylece TNMK, diğer alt tiplere göre hem tedavi seçenekleri hem de prognoz açısından daha agresif bir seyir gösterir. Moleküler düzeyde yapılan analizler, TNMK'nın heterojen bir yapı sergilediğini ve genetik instabilite, yüksek proliferasyon oranı ve invaziv özelliklerin ön planda olduğunu ortaya koymuştur.

TNMK yeni tanı almış tüm meme kanseri hastalarının yaklaşık %15-20 sini oluşturmaktadır. Ancak bu durum yaş ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Ayrıca BRCA-1 (breast cancer susceptibility gene) germline mutasyonu olan hastalarda görülen tüm kanserlerin %80 inin oluşturmaktadır.

Neoadjuvan tedavi, hastalığın lokal ve sistemik yayılımını kontrol altına almak amacıyla cerrahi müdahale öncesinde uygulanan sistemik tedavidir. Bu strateji ile amaçlanan; tümör boyutunun küçültülmesi, cerrahi müdahale sırasında daha az invaziv yöntemlerin tercih edilebilmesi ve meme koruyucu cerrahinin mümkün kılınmasıdır. Ayrıca, tedaviye yanıtın patolojik olarak değerlendirilmesi (patolojik tam yanıt, pCR) ile hastaların prognozu hakkında bilgi elde edilebilmekte ve tedavi sürecinde geleceğe yönelik planlamalar yapılabilmektedir¹⁻⁶

NEOADJUVAN TEDAVİ ENDİKASYONLARI

- **Lokal ileri TNMK;** evre 3, T3 veya T4 meme kanserinde subtipten bağımsız olarak neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Çünkü bu hastalar genellikle meme koruyucu cerrahi yaklaşımlara uygun olmamakla birlikte, uzak organ nüks riski de yüksektir. Bu riski en aza indirebilmek için de sistemik tedaviyle başlamak daha uygundur.
- **Seçilmiş erken evre TNMK;** evre1 ve evre2 hastalarda, yüksek tümör-meme oranı nedeniyle meme koruyucu cerrahiye uygun olmayan veya tümörün konumu nedeniyle beklenen kozmetik sonuçların optimal olmadığı hastalarda neoadjuvan tedavi düşünülebilir.

Ek olarak, T2 hatta T1c olup triple negatif olan hasta grubunda, patolojik tam yanıt (pCR) elde edilememesi durumunda ek tedavilerden faydalananak hastaların belirlenmesinde de neoadjuvan tedavinin rolü mevcuttur⁷.

- **Klinik nod pozitif erken evre hastalık;** tümör boyutunda bağımsız bir şekilde klinik lenf nodu pozitifliğinde (cN1), aksiller evreyi düşürmek amacıyla neoadjuvan tedavi önerilir. Özellikle triple negatif gibi daha agresif alt tiplerde neoadjuvan kemoterapi, cN1 hastalarını patolojik lenf nodu negatif (pN0) hastalara dönüştürür. Ve çalışmalar göstermiştir ki, bu hastalarda sentinel lenf nodu örnekleme ile lenf nodu diseksiyonunun yapılması veya biyopsi ile kanıtlanmış lenf nodu rezeksiyonu ile hastalık başarılı bir şekilde yöneti-

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, brcarsln51@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4484-8447

cyclophosphamide içeren standart antrasiklin/takson rejimi uygulandı. Çalışmanın birincil sonlanımı patolojik tam cevap (pCR; ypT0/is ypN0) oranı idi. Tüm popülasyonda pCR oranı, durvalumab kolunda %53,4, plasebo kolunda %44,2 olarak bulundu (düzeltilmiş OR 1,53; 95. CI 0,82–2,84; = 0,182), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece “window” dönemi kohortu (durvalumab veya plasebo tek başına uygulanan ilk iki hafta) analiz edildiğinde, pCR oranı durvalumab grubunda %61,0, plasebo grubunda %41,4 olarak saptandı (OR 2,22; 95. CI 1,06–4,64; = 0,035). Ortalama 43,7 aylık izlem sonunda uzun dönem sağkalım analizleri, durvalumab eklenmesinin klinik faydasını ortaya koydu. Üç yıllık iDFS oranı durvalumab kolunda %85,6 iken plasebo kolunda %77,2 (HR 0,48; 95. CI 0,24–0,97; = 0,0398), DDFS oranı %91,7 vs %78,4 (HR 0,31; 95. CI 0,13–0,74; = 0,0078) ve genel sağkalım (OS) oranı %95,2 vs %83,5 (HR 0,24; 95. CI 0,08–0,72; = 0,0108) olarak raporlandı. Sonuç olarak, GeparNUEVO çalışması neoadjuvan dönemde durvalumab eklenmesinin pCR’yi yalnızca sınırlı oranda artırdığını, ancak uzun dönem sağkalım kriterlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağladığını göstermektedir. Bu veriler, pCR dışı sonlanım ölçütlerinin neoadjuvan immünoterapi çalışmalarında da önemli bilgi sunduğunu vurgulamaktadır (37,38).

Özet olarak, triple-negatif meme kanserinde neoadjuvan tedavi stratejileri, klasik antrasiklin-takson rejimlerinin ötesine geçerek platin ajanlar, PARP inhibitörleri ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin akıllı kullanımıyla hem patolojik tam cevap oranlarını hem de uzun dönemde hastalıksız ve genel sağkalımı anlamlı düzeyde iyileştirmiştir. Patolojik tam cevap, uzun vadeli sağkalım için güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmekte; ancak her ajanın toksisite profili ve maliyet-etkinliği farklılık gösterdiğinden, tedavi seçimi mutlaka BRCA/HRD durumu, PD-L1 ekspresyonu ve tümör infiltratif lenfosit düzeyi gibi moleküler biyobelirteçler ışığında kişiselleştirilmelidir. Gelecekte adaptif klinik denemeler ve çok katmanlı genomik-immunolojik analizler sayesinde, neoadjuvan dönemde elde edilen tümör cevabının daha hassas tahmini ve rezidüel hastalığın optimize edilmiş cerrahi-sonrası yönetimi mümkün olacaktır. Böylece, her bir hastaya en uygun protokolün seçilmesiyle TNMK tedavisinde etkinlik artarken, yan etkiler en aza indirgenerek hasta yaşam kalitesi ve sağkalımı daha da ileri taşınacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease.. Clin Oncol 2008; 26:814.
2. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update.. Clin Oncol 2006; 24:1940.
3. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2004; 100:2512.
4. Shannon C, Smith I. Is there still role for neoadjuvant therapy in breast cancer? Crit Rev Oncol Hematol 2003; 45:77.
5. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of. Prospective Study. Ann Surg Oncol 2016; 23:3467.
6. Woeste MR, Bhutiani N, Donaldson M, et al. Evaluating the effect of neoadjuvant chemotherapy on surgical outcomes after breast conserving surgery.. Surg Oncol 2021; 123:439.
7. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline.
8. Guenin MA. Clip placement during sonographically guided large-core breast biopsy for mammographic-sonographic correlation. AJR Am. Roentgenol 2000; 175:1053.
9. Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. Eur. Surg Oncol 2004; 30:501
10. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. MRI detection of distinct incidental cancer in women with primary breast cancer studied in IBMC 6883.. Surg Oncol 2005; 92:32.
11. Dayes IS, Metser U, Hodgson N, et al. Impact of 18F-Labeled Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography Versus Conventional Staging in Patients With Locally Advanced Breast Cancer.. Clin Oncol 2023; 41:3909.
12. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection.. Clin Oncol 2016; 34:1072.
13. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). Ann Surg 2016; 263:802.
14. Diego EJ, McAuliffe PF, Soran A, et al. Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy

- with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:1549.
15. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline.. *Clin Oncol* 2021; 39:1485.
 16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379:432.
 17. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27.. *Clin Oncol* 2008; 26:778.
 18. Lord SJ, Ashworth A. *Nat Rev Cancer*. 2016 Feb;16(2):110-120
 19. Golshan M, Cirincione CT, Sikov WM, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;262(3):434-439.
 20. Shepherd JH, Ballman K, Polley MC, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer.. *Clin Oncol*. 2022;40(12):1323-1334. doi:10.1200/JCO.21.01506
 21. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): randomised phase. trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747-756. doi:10.1016/S1470-2045(14)70160-3
 22. Silver, D. P., Richardson, A. L., Eklund, A. C., Wang, Z. C., Szallasi, Z., Li, Q., & Garber, J. E.(2010). Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(7), 1145-1153.doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725
 23. Lord, C. J., Asworth, A. (2016). BRCAness revisited. *Nature Reviews Cancer*, 16(2), 110-120.
 24. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): randomised, phase. trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497-509. doi:10.1016/S1470-2045(18)30111-6
 25. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess.. randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022;33(4):384-394. doi:10.1016/j.annonc.2022.01.009
 26. Chen X, Ye G, Zhang C, et al. Superior outcome after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, anthracycline, and cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide: results from the NATT trial in triple negative or HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142:549.
 27. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer* 2017; 24:63.
 28. Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I-III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021; 27:975.
 29. Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer:. Phase. Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6:1390.
 30. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSep-to-GBG 69): randomised, phase. trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:345.
 31. FDA approves pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer> (Accessed on August 26, 2021)
 32. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer.. *Engl. Med* 2020; 382:810.
 33. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer.. *Engl. Med* 2022; 386:556.
 34. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol* 2024; 35:429.
 35. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer.. *Engl. Med* 2024; 391:1981.
 36. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): randomised, double-blind, phase. trial. *Lancet*. 2020;396(10257):1090-1100. doi:10.1016/S0140-6736(20)31953-X
 37. Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al.. randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study [published correction appears in *Ann Oncol*. 2022 Jul;33(7):743-744. doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.003.]. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1279-1288. doi:10.1093/annonc/mdz158
 38. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol*. 2022;33(11):1149-1158. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.1940

Bölüm 25

Üçlü Negatif Meme Kanseri Adjuvan Tedavi

Recep TÜRKEK¹

GİRİŞ

Üçlü negatif meme kanseri (TNBC), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) ekspresyonu olmayan meme kanseri alt tipidir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği/Amerikan Patologlar Koleji kılavuzunda immünohistokimyasal olarak (IHC) tespit edilen ER ve PR ekspresyonunun %1'den az olduğu ve HER2nin IHC ile. ila 1+ veya IHC 2+ ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) negatif (amplifikasyon yapılmamış) olan kanserler olarak tanımlanmıştır(1). TNBC yeni teşhis edilen meme kanserlerinin yaklaşık olarak. 15 kadarını oluşturmaktadır (2). TNBC, genç yaş grubunda ve BRCA gen bozukluğu olan kadınlarda daha sık görülen meme kanseri alt tipidir. Erken metastaz yapması ve daha agresif seyir göstermesi nedeniyle tedavisi diğer alt tiplerden farklılıklar göstermektedir. Üçlü negatif meme kanseri hastalarında cerrahi sonrası sistemik tedavi kararını etkileyen faktörler arasında tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu, cerrahi öncesi aldığı tedavi ve bu tedaviye verdiği patolojik cevap, hastanın yaşı, performans durumu sayılabilir. Meme kanserinde yaşanan güncel gelişmelerin sonucu olarak üçlü negatif meme kanserli hastaların çoğu cerrahi öncesi sistemik tedavi almaktadır ve cerrahi sonrası tedaviyi planlarken aldığı tedavi ve hastalığın yanıtı dikkate alınmalıdır. Cerrahi sonrası tedavi 4-6 hafta içinde başlamalıdır. Tedavi kararı hastaya olası fayda ve olası yan etkiler

anlatılarak hasta ile birlikte alınmalıdır. TNBC olan hastalarda cerrahi sonrası radyoterapi tüm meme koruyucu cerrahi yapılan hastalara veya nod pozitif olan hastalara önerilmektedir. Radyoterapinin adjuvan kemoterapi sonrasında başlanması önerilir.

ADJUVAN TEDAVİ KARARI

Üçlü negatif meme kanserinde adjuvan tedavi kararı tümörün büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, genetik mutasyon durumu, cerrahi öncesi aldığı tedavi ve tedaviye verdiği patolojik cevap, hasta özellikleri değerlendirilerek verilir. Güncel kılavuzlar önerisine göre; tümör boyutu 1cm ve üzeri olan veya nod pozitif olan tüm hastalara cerrahi öncesi veya cerrahi sonrası tedavi önerilmektedir.

Hollanda da yapılan ve yaklaşık 4400 hastanın alındığı. cm altında tümörü olan ve lenf nodu tutulumu olmayan üçlü negatif meme kanseri hastalarında adjuvan tedavinin etkinliği değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda. cm üzerinde fayda gözlenirken 0.5 -1 cm arasındaki tümörlerde fayda net değildi (3). Çalışmaya dahil edilen 0.5 cm altı tümörü olan hastalarda fayda görülmemiştir. Üçlü negatif ve 0.5 cm ile. cm arası tümörü olan ve nod negatif hastalarda adjuvan kararı halen tartışmalı olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu grupta bulunan hastalarda adjuvan tedavi kararı olası riskler paylaşılarak hasta ile birlikte alınmalıdır.

¹ Uzm. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., pecerturk@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0003-0165-4639

Antrasiklin alamayan hastalarda alternatif seçenek olarak taksan –siklofosamid (TC) rejimi kullanılabilir. Almanya’da yapılan çalışmada antrasiklin temelli tedavi ile docetaksel-siklofosamid rejimi karşılaştırılmış ve etkinlik açısından belirgin fark bulunmadığı anlaşılmıştır (7). Docetaksel-siklofosamid rejimi başka bir çalışmada antrasiklin bazlı tedavi ile karşılaştırıldı ve invaziv hastalıklı sağ kalımın daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (8). Docetaksel-siklofosamid rejimi. kür ve 21 günde bir olarak steroid profilaksisi eşliğinde antrasiklin alamayan hastalarda ikinci seçenek olarak kullanılabilir (Şekil 4).

Cerrahi öncesi sistemik kemoterapi alan hastalar

Cerrahi öncesi sistemik tedavi alan ve tamamlayan hastalarda cerrahi sonrası tedavi cerrahi patoloji sonucuna göre kararlaştırılır. Cerrahi öncesi planlanan tedaviyi tamamlayamayan hastalarda cerrahi sonrası kalan tedavi mümkünse verilmelidir. Cerrahi öncesi sistemik tedavi alan ve tamamlayan hastalarla yapılan çalışmada rezidüel tümör dokusu kalan hastalarda adjuvan kapesitabin kullanımının hastalıklı sağ kalım (DFS) ve genel sağ kalımı(OS) uzattığı anlaşılmıştır (9). Neoadjuvan tedaviyi tamamlamış ve cerrahi sonucu patoloji örneğinde rezidü tümör dokusu tespit edilen hastalarda 6-8 kür kapesitabin tedavisi önerilmektedir.

Cerrahi öncesi sistemik kemoterapi ile immünoterapi alan hastalar

Yapılan güncel bir çalışmada üçlü negatif meme kanserli, lenf nodu tutulumu olan veya. cm ve üzeri tümörü olan hastalarda neoadjuvan kemoterapiye immün kontrol noktası inhibitörü olan pembrolizumab eklenmesinin olaysız sağ kalım (EFS) ve OS iyileştirdiğini ortaya koydu (10). KEYNOTE -522 adlı çalışmada nod pozitif veya. cm ve üzeri tümörü olan hastalarda haftalık karboplatin-paklitaksel ve sonrasında 21 günde bir antrasiklin-siklofosamid rejimine eklenen pembrolizumab üçlü negatif meme kanseri hastalarında klavuzlarca önerilmektedir. Cerrahi öncesi ve sonrası olarak planlanan tedavi protokülünce cerrahi sonrası dönemde kapsayacak şekilde. yıllık pembrolizumab tedavisi önerilmektedir. Neoadjuvan ortamda başlanan pembrolizumab özellikle rezidü tü-

mör dokusu kalmayan hastalarda daha etkin sonuçlar vermektedir (11). Metastatik meme kanseri hastalarında yapılan çalışma verilerine dayanarak cerrahi öncesi başlanan tedavi sonrası hastanın cerrahi materyalinde rezidü tümör bulunuyorsa pembrolizumab tedavisine kapesitabin eklenebilir (12).

BRCA mutasyonu bulunan hastalar

Üçlü negatif meme kanserli hastalarda yapılan OLİMPİA çalışması BRCA mutasyonu bulunan üçlü negatif meme kanseri hastalarında oluparip tedavisini seçenek olarak sunmaktadır. Olaparip, cerrahi öncesi sistemik tedavi almamış ve cerrahi sonucunda. cm ve üzeri tümör veya pozitif lenf nodu bulunan yada cerrahi öncesi sistemik tedavi almış ve rezidü tümörü bulunan hastalarda adjuvan tedavi olarak önerilmektedir (13). Cerrahi öncesi başlanan pembrolizumab tedavisi sonrası cerrahide rezidü tümör dokusu bulunan ve BRCA mutasyonu taşıyan hastaların tedavisi konusunda net veriler yoktur ve bu hastalarda pembrolizumab tedavisine oluparip eklenmesi önerilmemektedir. Olaparip 300 mg günlük doz olarak ve. yıl önerilmektedir.

SONUÇ

Üçlü negatif meme kanseri meme kanserleri içerisinde. 10-15 sıklıkla görülmektedir. Doğal seyri diğer tiplerden daha agresif olup gerek cerrahi öncesi neoadjuvan tedavide, gerekse cerrahi sonrası adjuvan tedavide dikkatli bir değerlendirme önem arz etmektedir. Güncel gelişmeler sonucunda önemli bir kısım hasta neoadjuvan tedavi alsa da cerrahi sonrası takiplerde nüks açısından özenli bir takip gerektirmektedir. Cerrahi sonrası tedavi kararı alırken hastanın cerrahi öncesi aldığı tedavi ve tedaviye cevabı yanında genetik mutasyon ve hastanın komorbiditesi dikkate alınarak karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med. 2010 Jul;134(7):e48-72.

- doi: 10.5858/134.7.e48.
2. Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium, 2008. June 3, 2008.
 3. Steenbruggen TG, van Werkhoven E, van Ramshorst MS, et al. Adjuvant chemotherapy in small node-negative triple-negative breast cancer. *Eur. Cancer.* 2020 Aug;135:66-74. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.033. Epub 2020 Jun 14.
 4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Electronic address: bc.overview@ctu.ox.ac.uk; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials. *Lancet.* 2023 Apr 15;401(10384):1277-1292. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00285-4..
 5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8.
 6. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *Engl. Med.* 2008 Apr 17;358(16):1663-71. doi: 10.1056/NEJMoa0707056. Erratum in: *Engl. Med.* 2008 Jul 3;359(1):106. Erratum in: *Engl. Med.* 2009 Apr 16;360(16):1685.
 7. Nitz U, Gluz O, Clemens M, et al. West German Study Group PlanB Investigators. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *Clin Oncol.* 2019 Apr 1;37(10):799-808. doi: 10.1200/JCO.18.00028. Epub 2019 Feb 20.
 8. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *Clin Oncol.* 2017 Aug 10;35(23):2647-2655. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4147. Epub 2017 Apr 11.
 9. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *Engl. Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645
 10. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Engl. Med.* 2024 Nov 28;391(21):1981-1991. doi: 10.1056/NEJMoa2409932. Epub 2024 Sep 15.
 11. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol.* 2024 May;35(5):429-436. doi: 10.1016/j.annonc.2024.02.002. Epub 2024 Feb 17.
 12. Shah AN, Flaum L, Helenowski I, et al. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer. *Immunother Cancer.* 2020 Feb;8(1):e000173. doi: 10.1136/jitc-2019-000173.
 13. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *Engl. Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3.

Bölüm 26

Neoadjuvan Tedavi Sonrası Rezidüel Triple Negatif Meme Kanseriinde Adjuvan Tedavi Yaklaşımları

Sedat YILDIRIM¹

GİRİŞ

Triple negatif meme kanseri (TNBC), meme kanserinin heterojen bir alt tipi olup östrojen reseptörlerinin, progesteron reseptörlerinin ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) ekspresyonunun olmaması ile karakterizedir (1). Neoadjuvan kemoterapi (NAK), yüksek riskli HER2-pozitif, triple-negatif meme kanseri (TNBC), inflamatuvar meme kanseri ve rezeke edilemeyen veya tedavi sonrasında opere edilebilir hale gelebilecek lokal ileri hastalığı olan meme kanserli hastalar için önde gelen tedavi seçeneğidir (2). TNBC hastalarında NAK tedavisi; antrasiklin, siklofosamid, karboplatin, paklitaksel ve pembrolizumab içeren kombinasyonlardan oluşmaktadır (3). NAK'nin önemli bir hedeflerinden biride, meme ve lenf düğümlerinden invaziv kanserin yok edilmesi (ypT0/is, ypN0) olarak tanımlanan patolojik tam yanıt (pCR). NAK tedavisi sonrası pCR görülen hastalarda; pCR görülmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) belirgin şekilde daha uzundur (4-6).

REZİDÜ HASTALIK

Patolojik tam yanıt (pCR), memede ve/veya lokal lenf düğümlerinde invaziv meme kanseri olmaması olarak ifade edilir (bazı tanımlar duktal karsinoma in situ'yu da dahil eder). pCR görülmesi; TNBC'si olan hastalar için da uzun sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,7). 12 farklı çalışmanın dahil edildiği bir analizde pCR ile olaysız sağkalım (EFS) ve genel

sağkalım (OS) arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (5). Primer tümör yatağında ve/veya lenf düğümlerinde invaziv tümör hücrelerinin görülmesi rezidü hastalık kabul edilmektedir (6,8,9). RCB (rezidü kanser yükü), NAK sonrası rezidüel hastalığın derecesini sınıflandıran bir skordur (6). RCB skoru, memede rezidüel hastalık, kanser hücre yoğunluğu memede. DCIS, pozitif lenf nodu sayısı ve en büyük metastazın çapının kombinasyonundan yola çıkılarak hesaplanır. RCB skoru dört gruba ayrılmıştır: RCB-0, pCR'ye eşdeğerdir; RCB-I (skor 0,01-1,36, minimal rezidüel hastalık olarak sınıflandırılır); RCB-II (skor 1,37-3,28, orta rezidüel hastalık olarak sınıflandırılır); ve RCB-III (skor >3,28, yaygın rezidüel hastalık olarak sınıflandırılır) (6,10). RCB skorunun; yaş, diferansiyasyon derecesi, tümör boyutu ve başlangıçtaki nodal duruma göre yapılan altgrup analizlerinde her altgrup için EFS açısından prognostik olduğu gösterilmiştir (6). Fakat pCR görülen hastalar ile karşılaştırıldığında rezidüel tümör varlığı görülen hastalardaki kötü sağkalım sonuçları ek yaklaşımların belirlenmesini gerektirmiştir (11).

TRIPLE NEGATİF MEME KANSERİNDE REZİDÜ HASTALIĞIN YÖNETİMİ

TNBC hastalarında rezidüel hastalık derecesi, ek adjuvan tedaviden fayda görebilecek yüksek riske sahip hastaları belirlemek için önemli bir uygunluk kriteri haline gelmiştir (7,9). Rezidüel hastalık derecesi arttıkça sağkalım sonuçlarının kötüleşmesi ek adjuvan tedavilere olan ihtiyacı olduğunu göstermiştir (6,10).

¹ Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, rezansedat@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2423-6902

toleransyonu iyi olan hastalar için olaparıbin pembrolizumab ile kombinasyon halinde kullanılması uygun olabilir. Metastatik hastalarda yapılan immünoterapi ve PARPi kombinasyon çalışmaların tolerans oranlarının yüksek olması bu görüşü desteklemektedir (24,25).

Sonuç olarak, burjuvan tedavi sonrası rezidüel hastalığı bulunan TNBC hastalarında adjuvan tedavi seçimi, hastanın nüks riski ve tedavi toleransı göz önüne alınarak yapılmalıdır (9,12,19,22). BRCA-negatif, yüksek rezidüel tümör yüküne sahip olgularda kapesitabin + pembrolizumab kombinasyonu; BRCA-pozitif olgularda ise olaparıb tek başına ya da pembrolizumab ile sekansiyel/kombine kullanımı makul bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

- Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010;19(5):312–321. doi: 10.1016/j.breast.2010.03.026.
- Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline.. *Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantz V, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer.. *Engl. Med*. 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651.
- I-SPY2 Trial Consortium; Yee D, DeMichele AM, Yau C, Isaacs C, Symmans WF, Albain KS, Chen YY, Krings G, Wei S, Harada S, Datnow B, Fadare O, Klein M, Pambuccian S, Chen B, Adamson K, Sams S, Mhawech-Fauceglia P, Magliocco A, Feldman M, Rendi M, Sattar H, Zeck J, Ocal IT, Tawfik O, LeBeau LG, Sahoo S, Vinh T, Chien AJ, Forero-Torres A, Stringer-Reasor E, Wallace AM, Pusztai L, Boughey JC, Ellis ED, Elias AD, Lu J, Lang JE, Han HS, Clark AS, Nanda R, Northfelt DW, Khan QJ, Viscusi RK, Euhus DM, Edmiston KK, Chui SY, Kemmer K, Park JW, Liu MC, Olopade O, Leyland-Jones B, Tripathy D, Moulder SL, Rugo HS, Schwab R, Lo S, Helsten T, Beckwith H, Haugen P, Hylton NM, Van't Veer LJ, Perlmutter J, Melisko ME, Wilson A, Peterson G, Asare AL, Buxton MB, Paoloni M, Clennell JL, Hirst GL, Singh Rao R, Steeg K, Matthews JB, Asare SM, Sanil A, Berry SM, Esserman LJ, Berry DA. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages. and. Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Sep 1;6(9):1355-1362. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2535.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
- Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: multi-centre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):149-160.
- Schlam I, Dower J, Lynce F. Addressing Residual Disease in HER2-Positive and Triple-Negative Breast Cancer: What Is Next? *Curr Oncol Rep*. 2024 Apr;26(4):336-345. doi: 10.1007/s11912-024-01501-0.
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy.. *Clin Oncol*. 2007;25(28):4414–22.
- Heater NK, Somayaji K, Gradishar W. Treatment of residual disease following neoadjuvant therapy in breast cancer.. *Surg Oncol*. 2024 Jan;129(1):18-25. doi: 10.1002/jso.27523.
- MD Anderson Cancer Center. 2023. Residual Cancer Burden Calculator. <https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>
- Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, Smith BL, Alexander B, Moy B, Isakoff SJ, Parmigiani G, Trippa L, Bardia A. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15;26(12):2838-2848. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy.. *Engl. Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
- Breast Cancer (Version 4.2023). National Comprehensive Cancer Network. 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Wang X, Wang SS, Huang H, Cai L, Zhao L, Peng RJ, Lin Y, Tang J, Zeng J, Zhang LH, Ke YL, Wang XM,

- Liu XM, Chen QJ, Zhang AQ, Xu F, Bi XW, Huang JJ, Li JB, Pang DM, Xue C, Shi YX, He ZY, Lin HX, An X, Xia W, Cao Y, Guo Y, Su YH, Hua X, Wang XY, Hong RX, Jiang KK, Song CG, Huang ZZ, Shi W, Zhong YY, Yuan ZY; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2020.23370. Erratum in: *JAMA*. 2022 May 17;327(19):1929. doi: 10.1001/jama.2022.7048.
15. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, Symmans WF, Park BH, Burnette BL, Tevaarwerk AJ, Garcia SF, Smith KL, Makower DF, Block M, Morley KA, Jani CR, Mescher C, Dewani SJ, Tawfik B, Flaum LE, Mayer EL, Sikov WM, Rodler ET, Wagner LI, DeMichele AM, Sparano JA, Wolff AC, Miller KD. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *Clin Oncol*. 2021 Aug 10;39(23):2539-2551. doi: 10.1200/JCO.21.00976.
 16. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, Guerrero-Zotano Á, García-Sáenz JA, Torres R, de la Haba J, García-Martínez E, Gómez HL, Llombart A, Bofill JS, Baena-Cañada JM, Barnadas A, Calvo L, Pérez-Michel L, Ramos M, Fernández I, Rodríguez-Lescure Á, Cárdenas J, Vinholes J, Martínez de Dueñas E, Godes MJ, Seguí MA, Antón A, López-Álvarez P, Moncayo J, Amorim G, Villar E, Reyes S, Sampaio C, Cardemil B, Escudero MJ, Bezares S, Carrasco E, Martín M; GEICAM Spanish Breast Cancer Group; CI-BOMA (Iberoamerican Coalition for Research in Breast Oncology); LACOG (Latin American Cooperative Oncology Group). Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3):203-213. doi: 10.1200/JCO.19.00904. Epub 2019 Dec 5. Erratum in: *Clin Oncol*. 2020 Mar 10;38(8):847. doi: 10.1200/JCO.20.00164.
 17. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *Engl Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
 18. Shah AN, Flaum L, Helenowski I, Santa-Maria CA, Jain S, Rademaker A, Nelson V, Tsarwhas D, Cristofanilli M, Gradishar W. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer. *Immunother Cancer*. 2020 Feb;8(1):e000173. doi: 10.1136/jitc-2019-000173.
 19. Page DB, Pucilowska J, Bennetts L, et al. Abstract P2-09-03: updated efficacy of first or second-line pembrolizumab (pembro) plus capecitabine (cape) in metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) and correlations with baseline lymphocyte and naïve CD4+ T-cell count. *Cancer Res*. 2019;79:4s (suppl; abstr P2-09-03).
 20. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, Mitchell G, Fried G, Stemmer SM, Hubert A, Rosengarten O, Steiner M, Loman N, Bowen K, Fielding A, Domchek SM. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and germline BRCA1/2 mutation. *Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):244-50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
 21. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *Engl Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215.
 22. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, Rastogi P, Cui K, Arahmani A, Aktan G, Armstrong AC, Arnedos M, Balmaña J, Bergh J, Bliss J, Delaloge S, Domchek SM, Eisen A, Elsayfi F, Fein LE, Fielding A, Ford JM, Friedman S, Gelmon KA, Gianni L, Gnant M, Hollingsworth SJ, Im SA, Jager A, Jóhannsson ÓP, Lakhani SR, Janni W, Linderholm B, Liu TW, Loman N, Korde L, Loibl S, Lucas PC, Marmé F, Martínez de Dueñas E, McConnell R, Phillips KA, Piccart M, Rossi G, Schmutzler R, Senkus E, Shao Z, Sharma P, Singer CF, Španić T, Stickeler E, Toi M, Trina TA, Viale G, Zoppoli G, Park YH, Yerushalmi R, Yang H, Pang D, Jung KH, Mailliez A, Fan Z, Tennevet I, Zhang J, Nagy T, Sonke GS, Sun Q, Parton M, Colleoni MA, Schmidt M, Brufsky AM, Razaq W, Kaufman B, Cameron D, Campbell C, Tutt ANJ; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/jannonc.2022.09.159.
 23. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with Germline BRCA Mutation. *Engl Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum in: *Engl Med*. 2017 Oct 26;377(17):1700. doi: 10.1056/NEJMc170012.
 24. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, Mita M, McCann G, Tan AR, Wahner-Hendrickson AE, Forero A, Anders C, Wulf GM, Dillon P, Lynce F, Zarwan C, Erban JK, Zhou Y, Buerstatte N, Graham JR, Arora S, Dezube BJ, Telli ML. Open-label Clinical Trial of

Niraparib Combined With Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2019 Aug 1;5(8):1132-1140. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1029.

25. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, Park YH, Delord JP, Italiano A, Alexandre J, You B, Bastian S, Krebs MG, Wang D, Waqar SN, Lanasa M, Rhee J, Gao H, Rocher-Ros V, Jones EV, Gulati S, Coenen-Stass A, Koza-rewa I, Lai Z, Angell HK, Opincar L, Herbolzheimer P, Kaufman B. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1155-1164. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30324-7. Epub 2020 Aug 6.

Bölüm 27

BRCA Mutant Meme Kanseri Adjuvan Tedavi Yaklaşımı

Oğuzhan KESEN¹

GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde bakıldığında zaman zaman kadınlarda görülen en sık kanser olmakla beraber, en sık ölüm nedenlerinde 2. Sırada yer almaktadır(1). Meme kanseri hastalarının %5*10'unda genetik geçiş gösterilmekle beraber herediter meme kanseri hastaların %25'inde germline mutasyon varlığı saptanmıştır(2). Üzerine en çok çalışma yapılan genler BRCA1 ve BRCA2'dir. Bu gen bozuklukları herediterover meme kanser sendromu ile ilişkilidir. Otozomal dominant geçiş göstermektedir (3,4). Ailesel meme kanserine yatkınlığı gösteren genlerin keşfi ve işlevsel mekanizmalarının ortaya çıkarılması, meme kanserinin etiyojisi ve progresyonu hakkında önemli bilgilere ulaşmamızı sağlamıştır. 1990 yılında yapılan çalışmalar sonucunda, meme kanseri riskinde artışın 17q21 kromozomundaki bozukluklarla ilgili olabileceğine ilişkin veriler elde edilmiştir (5).

1994 yılına gelindiğinde BRCA1 geni klonlanması başarılıydı. Sonrasında tanımlanan gen üzerine yapılan çalışmalarda belirgin artış saptandı (6). BRCA1, 100 kb genomik DNA'ya dağılmış 22 ekzonu kopyalamaktadır. BRCA geni 1863 aminoasid kodlar. Kanser riskinde artış ile ilişkili 200'den fazla germline mutasyon tanımlanmıştır. BRCA1'in kanser yatkınlığı oluşturan birçok alleli fonksiyon kaybı mutasyonlarına sahiptir. Ailesel meme kanserlerinin %45 kadarı BRCA1 ilişkilendirilebilmekle beraber ikinci bir gen arayışı devam etti. 1995 yılında 13q12.3 kromozomunda BRCA2 geni saptandı (7,8).

BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar sadece meme kanseri riskinde artışla ilişkili değildir (9). Mutasyona sahip kişilerin meme kanseri dışında over, pankreas, prostat ve erkek meme kanseri riskinde artış olduğu saptanmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde BRCA1 ve BRCA2 geninde oluşan mutasyonlar kanser riskinde artış ile ilişkilendirilmekle beraber bu genlerdeki somatik mutasyonlar ile oluşan sporadik meme kanserleri oldukça nadirdir (10,11).

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİ (TNBC)

Hormon reseptörü ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü. (HER2) ekspresyonu olmayan bir meme kanseri alt tipi olan TNBC tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturmaktadır (12). TNBC'li hastalar hormonal tedaviler ve anti-HER2 tedaviden belirgin fayda görmezler. Bu meme kanseri alt tipi, diğer alt tiplere göre daha agresiftir. Prognozu kötüdür ve genel sağ kalımı belirgin düşüktür (13). TNBC biyolojisi hakkındaki artan bilgiye rağmen, tedavi seçimine yardımcı olabilecek herhangi bir markır bulunamamıştır. Taksan, alkilleyici ajanlar ve antrasiklin bazlı tedavi rejimlerini içeren konvansiyonel kemoterapi ajanları tedavinin ana yapısını oluşturmaktadır. Ancak kemoterapi yanıtı kısıtlı olmakla beraber yanında toksisiteyi de beraberinde getirmektedir. Çok yakında zamanda Food Drug Agency (FDA) erken evre TNBC tanılı hastalarda neoadjuvan kemoterapi pembrolizumab kombinasyonunu onaylamıştır. Bununla beraber adjuvan dönemde tek ajan pembrolizumab kullanı-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., oguzhan.kesen@erdogan.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8279-7188

Bu nedenle OlympiA çalışması planlanmıştır. Bu çalışmada adjuvan. yıl olaparib kullanımının plasebo-ya karşı etkinliği amaçlanmıştır. Faz 3, çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmada germline BRCA mutasyonu olan erken evre 1836 meme kanseri hastası değerlendirilmeye alındı. İnterim analizdeki primer sonlanım noktası hastalıksız sağkalım olarak belirlenmiştir. 30 aylık izlem süresi sonrasında hastalıksız sağkalımda plaseboya oranla istatistiksel anlamlı oranda iyileşme gözlenmiştir HR:0,58; 99,5% CI 0,41-0,82; $p < 0.001$. Bununla beraber uzak metastazsız sağ kalımda da anlamlı derecede iyileşme gözlenmiştir HR 0,57; %99,5 CI 0,39-0,83; $p < 0.001$.. yıllık analizde hastalıksız sağkalımda %8,8, uzak metastazsız sağkalımda %7,1'lik bir katkı elde edilmiştir. Ancak ara analizde istatistiksel anlamlı OS katkısı gösterilemedi (17).

3.5 yıllık takip süresi sonunda OS katkısı da ortaya kondu HR 0,68; 98,5% CI 0,47-0,97; $P: 0.009$.. yıllık OS olaparib kolunda %89,8, plasebo kolunda %86,4 olarak saptandı. Bununla beraber subgroup analizlerinde de istatistiksel anlam devam etti(17).

Bu şekilde BRCA mutant hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmış oldu. Burada iki ayrı noktaya parantez açmak gerekir. Birisi TNBC'li hastalarda KEYNOTE 522 çalışmasında pembrolizumab tedavisinin neoadjuvan kemoterapi rejimine eklenip tam yanıt elde edilemeyen hastalarda adjuvan monoterapi olarak devam edildiği çalışma sonuçlarıdır(26). Bu çalışma sonucunda TNBC'li hastalarda olaysız sağkalımda %11'lik bir katkı sağlanmıştır. Ve adjuvan tedavi gereksiniminin varlığı ortaya konulmuştur. Güvenlik verileri immunoterapötik ajanlar ile PARP inhibitörü tedavilerinin beraber uygulanabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu veri OlympiA'da değerlendirilmemiştir(27,28).

İkincisi ise hormon pozitif BRCA mutant hastalardaki tedavi planlaması ile ilişkilidir. Hormon reseptörü pozitif yüksek riskli meme kanseri hastalarında hormonal tedaviye. yıl abemasiklib eklenmesinin hastalıksız sağkalımı %83,4'den %88,8'e yükselttiği gösterilmiştir(29). Bununla beraber abemasiklib, olaparib ve hormonal tedavi kombinasyonunun güvenlik verileri ile ilişkili datalar elimizde yoktur. Bu sebeple. tedavi planından birinin seçilmesi şu an için planlanan tedavi modalitesidir. Monarch-e çalışması BRCA mutant hastalardaki aktiviteyi değerlendirilme üzerine dizayn edilmemiştir. Bu sebeple BRCA

mutant hasta grubunda cyclin dependant kinase 4-6 inhibitors (CDK4-inhibitörü) çok iyi çalışmayacağı yönündedir(30,31).

SONUÇ

Erken evre meme kanserinde PARP inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle beraber tedavi kılavuzlarına etki edecek değişiklikler meydana gelmiştir. Ancak hasta adjuvan tedavi planında cevaplanması gereken sorular mevcuttur. Bu sebeple başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer. Clin* 2015;65:87–108.
2. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breastcancer:. topic in evolution. *AnnOncol* 2015;26:1291–9.
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onsetfamilialbreastcancerto chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684–9.
4. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of. breastcancersusceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088–90.
5. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684–9.
6. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding. *et al.*. strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66–71.
7. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill. *et al.* Localization of. breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088–90.
8. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789–92.
9. Rahman N, Stratton MR. The genetics of breast cancer susceptibility. *Annu Rev Genet* 1998; 32: 95–121.
10. Lancaster JM, Wooster R, Mangion J, Phelan CM, Cochran C, Gumbs C, Seal S, Barfoot R, Collins N, Bignell G, Patel S, Hamoudi R, Larsson C, Wiseman RW, Berchuck A, Iglehart JD, Marks JR, Ashworth A, Stratton MR, Futreal PA. BRCA2 mutations in primary breast and ovarian cancers. *Nat Genet* 1996; 13: 238–40.
11. Scully R, Chen J, Ochs RL, Keegan K, Hoekstra M, Feunteun J, Livingston DM. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. *Cell* 1997; 90: 425–35.
12. Anders C. and Carey LA, Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston*

- Park, NY), 2008. 22(11): p. 1233.
13. Lehmann BD, et al., Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation*, 2011. 121(7): p. 2750–2767. [PubMed: 21633166]
 14. Bardia A, et al., Biomarker Analyses in the Phase. ASCENT Study of Sacituzumab Govitecan Versus Chemotherapy in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Oncology*, 2021.
 15. Chen H, et al., Association between BRCA status and triple-negative breast cancer: meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 2018. 9: p. 909. [PubMed: 30186165]
 16. Daly MB, et al., Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021. 19(1): p. 77–102. [PubMed: 33406487]
 17. Kim G, et al., FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clinical cancer research*, 2015. 21(19): p. 4257–4261. [PubMed: 26187614]
 18. Robson M, et al., Olaparib for metastatic breast cancer in patients with germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(6): p. 523–533. [PubMed: 28578601]. **The critical clinical study led to the FDA-approved olaparib treatment in germline BRCA-mutant advanced breast cancers.**
 19. Golan T, et al., Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(4): p. 317–327. [PubMed: 31157963]
 20. Ray-Coquard I, et al., Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(25): p. 2416–2428. [PubMed: 31851799]
 21. de Bono J, et al., Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(22): p. 2091–2102. [PubMed: 32343890]
 22. Robson ME, et al., OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2019. 30(4): p. 558–566. [PubMed: 30689707] •• The recent critical clinical study, OlympiAD, stratified the patients who received monotherapy of olaparib or chemotherapy into subgroups based on prior chemotherapy and receptor status.
 23. Robson M, et al., Abstract PD4–03: OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Research*, 2020. 80(4 Supplement): p. PD4–03.
 24. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):134–147. [PubMed: 22144499]
 25. Breast Cancer Association Consortium Mavaddat N, Dorling L, et al. Pathology of tumors associated with pathogenic germline variants in breast cancer susceptibility genes. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):e216744. [PubMed: 35084436]
 26. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pem-brolizumab in early triple-negative breast cancer. *Engl. Med.* 2022;386(6):556–567. [PubMed: 35139274]
 27. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et al. Phase II study of olaparib (O) and durvalumab (D) (MEDIO-LA): updated results in patients (pts) with germline BRCA-mutated (gBRCAm) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol.* 2019;30(suppl 5):v477
 28. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1132–1140. [PubMed: 31194225]
 29. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1571–1581. [PubMed: 34656740]
 30. Kim JY, Oh JM, Park YH, et al. Which clinicopathologic parameters suggest primary resistance to palbociclib in combination with letrozole as the first-line treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer? *Front Oncol.* 2021;11: 759150. [PubMed: 34745997]
 31. Bruno L, Ostinelli A, Waisberg F, et al. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor outcomes in patients with advanced breast cancer carrying germline pathogenic variants in DNA repair-related genes. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100140. [PubMed: 35235412]

Bölüm 28

Meme Kanserinde Adjuvan Radyoterapi

Sıtkı Utku AKAY¹

GİRİŞ

Meme kanseri, son yıllardaki global kanser istatistik datalarına göre en sık tanı alan kanserdir ve 2020'deki yeni kanser vakalarının %11,7'sini oluşturmaktadır (1,2). Coğrafi ve demografik farklılıklara bağlı olarak insidansı ve mortalite oranı değişen hastalık; tarama, tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmelere rağmen dünya genelinde ciddi bir sağlık problemi olmayı sürdürmektedir (2,3). Hastalığın tedavisinde; cerrahi, kemoterapi, hormonal tedavi, hedefe yönelik tedavi ve adjuvan radyoterapi, hastanın yaşı, hastalığın evresi, hormon reseptör durumu, HER2/Neu ekspresyonu, uygulanan cerrahi şekli gibi faktörlere bağlı olarak uygulanabilmektedir (4,5). Radyoterapi, hem meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan hem de mastektomi uygulanan hastalarda adjuvan tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır (4-6). Bu yazımızda, MKC ve mastektomi operasyonu geçiren hastalarda adjuvan radyoterapinin yeri ve kullanılan doz-fraksiyon rejimleri ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

MEME KANSERİNDE ADJUVAN RADYOTERAPİ

Meme kanserinde, mastektomi ve MKC'yi kıyaslayan çalışmalardan önce hastalara radikal cerrahi yöntemler uygulanırdı. Bu iki cerrahi modalitesini karşılaştıran çalışmaların sonuçları sonrasında MKC'nin mastektomi ile eşdeğer sağkalım sağlayan bir tedavi modalitesi olduğu ortaya konmuştur (7,8). Bu

çalışmalarda MKC sonrasında adjuvan radyoterapi uygulanmıştır; dolayısıyla MKC uygulanan hastalarda adjuvan radyoterapi standart hale gelmiştir. Meme kanserinde adjuvan radyoterapi endikasyonu cerrahi türüne göre değiştiği için konu MKC ve mastektomi uygulanan hastalarda ayrı ayrı ele alınacaktır.

Mastektomili Hastada Adjuvan Radyoterapi

British Columbia çalışmasında, modifiye radikal mastektomi (MRM) operasyonu sonrası nod pozitif olan 318 premenopozal hasta değerlendirilmiştir (9). Tüm hastalara adjuvan siklofosfamid, methotrexat, fluorourasil (CMF) kemoterapisi uygulanmıştır. Hastalar, postmastektomi radyoterapi (PMRT) uygulanıp uygulanmamasına göre randomize edilmiştir. PMRT, göğüs duvarı ve rejonel lenfatikleri (aksiller alan ve supraklaviküler fossa) içerecek şekilde uygulanmıştır. 37,5 Gy/16 fraksiyonluk rejim kullanılmıştır. Çalışmanın 20 yıllık sonuçlarına göre, PMRT uygulanan grupta izole lokorejyonel nüks oranı (LRR) daha düşük bulunmuşken, sistemik nüksüz sağkalım oranı, meme kanserine spesifik sağkalım oranı ve genel sağkalım (OS) oranı daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca, uzun dönem toksisite de son derece düşük olarak bulunmuştur. Danish 82b çalışmasında, 1708 yüksek risk premenopozal hasta değerlendirilmiştir (10). Aksiller lenf nodu tutulumu, tümörün 5 cm olması, cilt veya pektoral fasya tutulumu faktörlerinden en az biri olması durumunda hastalar yüksek riskli olarak ele alınmıştır. Hastalar, MRM sonrasında kür

¹ Uzm. Dr. Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, suakay91@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-8523-4858

olan ve adjuvan radyoterapi uygulanan 462 hastada normofraksiyone ve hipofraksiyone rejimler karşılaştırılmıştır (28). Normofraksiyone rejimde günlük Gy'den toplamda 48-60 Gy olacak şekilde tedavi uygulanırken, hipofraksiyone rejimde günlük 2,65-2,67 Gy'den toplam doz 39,7-47,8 Gy olacak şekilde 15-19 fraksiyonluk tedaviler uygulanmıştır. yıllık takip sonucunda gruplar arasında lokorejyonel nüksüz sağkalım, DFS, OS, uzak metastazsız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Cilt toksisitesi, brakial pleksopati, kol ödemi, akciğer toksisitesi ve kardiovasküler hadiseler dahil toksisite oranları açısından da gruplar arasında fark saptanmamış olması dikkat çekicidir.

NCCN rehberine göre, MKC olmuş hastalarda adjuvan 45-50,4 Gy/25-28 fraksiyon veya 40-42,5 Gy/15-16 fraksiyon radyoterapi önerilmektedir (15). Nüks riski fazla olan hasta grubunda tümör yatağına boost 10-16 Gy/4-8 fraksiyon doz önerilmektedir. Boost dozu eklenmesi düşünülen hasta grubunda, tüm memeye 40 Gy, lumpektomi bölgesine de 48 Gy, 15 fraksiyonda simultane integre boost (SIB) tekniğiyle uygulanabilir. Ayrıca MKC olmuş 50 yaş üstü, nod negatif, erken evre hastalarda 28,5 Gy/5 fraksiyon (haftada. kez) ultra hipofraksiyone rejimin tercih edilebileceği belirtilmiştir. PMRT için, 45-50,4 Gy/25-28 fraksiyon veya 40-42,5/15-16 fraksiyonluk dozlar önerilmektedir. Lokal nüks riski yüksek olan hastada skara 10 Gy/4-5 fraksiyon boost dozu verilebileceği belirtilmektedir.

SONUÇ

Meme kanseri tedavisinde adjuvan radyoterapi tedavi sürecinin hayati bir parçasıdır. Yeni gelişmeler ve çalışmalar doğrultusunda doz-fraksiyon rejimleri ve tedavi tekniklerinde değişimler olabilmektedir. Hastaya en uygun tedavi rejiminin seçiminde literatürü yakın takip edip çalışmaları eleştirel gözle değerlendirmek önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer. Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin. Cancer Res.* 2023 Dec 30;35(6):565-583.
3. Huang J, Chan PS, Lok V, et al Global incidence and mortality of breast cancer: trend analysis. *Aging (Albany NY)* 2021;13:5748-803.
4. Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *Am Fam Physician.* 2021 Aug 1;104(2):171-178.
5. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham PS. Treatment of breast cancer. *Am Fam Physician.* 2010 Jun 1;81(11):1339-46.
6. Valente SA, Shah C. The Landmark Series: Adjuvant Radiation Therapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020 Jul;27(7):2203-2211.
7. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World. Surg.* 1994;18:63-9.
8. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage. and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1992:15-8.
9. Ragaz J, Olivetto 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. *Natl Cancer Inst.* 2005;97:116-26.
10. 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. *Engl. Med.* 1997;337:949-55.
11. 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;353:1641-8.
12. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383:2127-35.
13. Cao L, Ou D, Shen KW, et al. Outcome of postmastectomy radiotherapy after primary systemic treatment in patients with clinical T1-2N1 breast cancer. *Cancer Radiother.* 2018 Feb;22(1):38-44.
14. He ZY, Wu SG, Zhou J, et al. Postmastectomy radiotherapy improves disease-free survival of high risk of locoregional recurrence breast cancer patients with T1-2 and. to. positive nodes. *PLoS One.* 2015 Mar 17;10(3):e0119105.

15. NCCN Breast Cancer Panel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Version 1.2025.
16. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343.. *Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7.
17. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less.. *Clin Oncol*. 2002 Oct 15;20(20):4141-9.
18. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):266-73.
19. 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;378:1707-16.
20. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial. of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer:. randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:331-341.
21. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial. of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer:. randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1098-1107.
22. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.. *Engl. Med*. 2010;362:513-20.
23. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for. week versus. weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from. multicentre, non-inferiority, randomised, phase. trial. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1613-1626.
24. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8:145-152.
25. Ko DH, Norriss A, Harrington CR, et al. Hypofractionated radiation treatment following mastectomy in early breast cancer: The Christchurch experience.. *Med Imaging Radiat Oncol*. 2015;59:243-247.
26. Bochenek-Cibor J, Georgiew F, Goyal S.. retrospective analysis on safety and effectiveness of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy. *Breast J*. 2020;26:176-181.
27. .Eldeeb H, Awad I, Elhanafy O. Hypofractionation in post-mastectomy breast cancer patients: seven-year follow-up. *Med Oncol*. 2012;29:2570-2576.
28. Tovanabutra C, Katanyoo K, Uber P, et al. Comparison of treatment outcome between hypofractionated radiotherapy and conventional radiotherapy in post-mastectomy breast cancer. *Asian Pac. Cancer Prev*. 2020;21:119-125.

Bölüm 29

Erken Evre Meme Kanseri Osteoklast İnhibitörlerinin Kullanımı

Gamze EMİN¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Erken evrede tam tedavi edilen meme kanserinin prognozu genellikle oldukça iyidir; bu durum, sistemik tedavilerin nüks riskini azaltmasıyla da ilişkilidir. Erken evre meme kanserinin tedavisinde kullanılan sistemik tedaviler, kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalma ve osteoporotik kırık riskinde artış ile ilişkilendirilebilir(1). Yakın tarihli uluslararası kılavuzlar, meme kanseri bağlamında kemik sağlığının yönetimini ortaya koymaktadır(2,3). Bifosfonatlar ve denosumab, osteoklast aktivitesinin güçlü inhibitörleridir. Bu ilaçlar, çeşitli malignitelerden kaynaklanan osteoporoz ve kemik metastazlarının yönetimi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Tedaviye bağlı kemik kaybının yönetiminde yardımcı olurlar ve beslenme (kalsiyum ve vitamini desteği), egzersiz ve sağlıklı yaşam tarzı davranışlarını tamamlarlar. Ayrıca, meme kanserinde adjuvan tedavi olarak da değerlendirilmişlerdir. Bu bölümde, kemik sağlığı açısından bifosfonatlar ve denosumab kullanımının yanı sıra, adjuvan tedavi bağlamında meme kanseri sonuçları üzerindeki etkileri ele alınacaktır.

MEME KANSERİ TEDAVİSİNE BAĞLI KEMİK KAYBININ TEDAVİSİ

Risk faktörleri. Meme kanseri öyküsü olan kadınlar, uygulanan antikanser tedavilere bağlı olarak osteoporoz ve kırık açısından artmış risk altında olabilirler

(2,3). Osteoporoz, artmış kırık riski ile ilişkilidir ve önemli ölçüde morbidite, mortalite, şekil bozuklukları ve özsayı kaybının yanı sıra sağlık harcamalarıyla da bağlantılı olabilir (4).

Östrojen, kadınlarda kemik dengesinin sağlanmasında önemli bir hormondur ve hormon reseptörü pozitif meme kanserinde önemli bir hedef olarak kabul edilir; bu nedenle antiöstrojen tedaviler kullanılır. Bu bağlamda, dolaşımdaki östrojen düzeylerini veya östrojen sinyal iletimini azaltan antikanser tedaviler, kemik mineral yoğunluğunu (BMD) düşürerek ve osteoporotik kırık riskini artırarak kemik üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.

Meme kanseri için adjuvan sistemik tedavilerden kemik kaybı riskini artıranlar şunlardır (2,3) :

- Antiöstrojen tedaviler (kimyasal ya da cerrahi over ablasyonu, aromataz inhibitörleri (AI) ve premenopozal hastalarda tamoksifen)
- Erken over disfonksiyonuna neden olan kemoterapiler
- Glukokortikoidler gibi destekleyici ilaçlar

Buna karşılık, tamoksifen kullanımı postmenopozal kadınlarda kemik yoğunluğu kaybına karşı koruyucu etki gösterir. Ancak tamoksifen, premenopozal kadınlarda kemik kütlelerinin hızla azalmasıyla ilişkilidir (5).

Genel önlemler. Kemik sağlığının temeli, kalsiyum ve vitamini alımını optimize etmek, ağırlık taşıyan egzersizlerin yapılmasını sağlamak ve tütün kullanımı gibi kemik sağlığını olumsuz etkileyen ilaçlar ve davranışların sınırlandırılması veya ortadan kaldırılmasıdır (3).

¹ Uzm. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, gamzeemin01@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1549-7326

noktası klinik kırık olup, ikincil sonlanım noktaları arasında DFS ve genel sağkalım yer almıştır. Ortalama altı yıllık takip süresi sonunda, denosumab grubunda DFS iyileşmesi saptanmıştır (287'ye karşı 240 DFS olayı; HR: 0.82; %95 GA: 0.69–0.98) (49). Sekiz yıllık daha uzun takip süresinde, dokuz yıllık DFS'de %3.5'lik iyileşme gözlemlenmiştir (%79.4'e karşı %75.9; HR: 0.83; %95 GA: 0.71–0.97) (55). Ancak, kemik metastazı olmadan sağkalım (%89'a karşı %86; HR: 0.81; %95 GA: 0.65–1.00) ve OS (%91'e karşı %90; HR: 0.80; %95 GA: 0.64–1.01) farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Mevcut veriler ışığında, ASCO–OH (Cancer Care Ontario), ESMO ve NCCN gibi önde gelen uluslararası onkoloji kılavuzları, adjuvan denosumab kullanımını kanser tedavisinin bir parçası olarak önermektedir.

Osteoklast İnhibitörlerine Bağlı Toksikite

Osteoklast inhibitörü tedavisi, ister osteoporoz yönetimi için ister adjuvan tedavi olarak kullanılsın, genellikle iyi tolere edilir. Ancak, hem bisfosfonatlar hem de denosumab, elektrolit bozuklukları (özellikle hipokalsemi), atipik kırıklar ve çene osteonekrozu riski ile ilişkilidir. İntravenöz bisfosfonatlar ayrıca akut faz reaksiyonları, böbrek toksisitesi ve nadiren göz iltihabı ile ilişkilendirilebilirken, oral bisfosfonatlar gastrointestinal yan etkilere yol açabilir (56)

Denosumab, özellikle enfeksiyon ve dermatolojik reaksiyonlarla ilişkilendirilebilir. Denosumab tedavisinin kesilmesi, vertebral kırık riskinde artışa yol açabilir ve bu riski azaltmak için yöntemler araştırılmaktadır(31,57).

Osteoporoz tedavisi veya önlenmesi ile adjuvan kanser tedavisi için kullanılan bisfosfonatlar veya denosumab ile çene osteonekrozu görülme sıklığı nadir gibi görünmektedir. Bisfosfonat çalışmalarında, bu oran yaklaşık olarak %0,7'dir (58,59).

SONUÇ

Meme kanseri tedavisi gören kadınlarda, özellikle premenopozal dönemde olanlarda, tedaviye bağlı hızlanmış kemik kaybı önemli bir klinik sorundur. Osteoklast inhibitörleri, hem osteoporozu önlemede hem de kırık riskini azaltmada etkili tedavi seçenekleri

olarak öne çıkmaktadır. Zoledronik asit, klodronat ve ibandronat gibi bifosfonatlar, kemik mineral yoğunluğunu korumanın yanı sıra bazı hasta gruplarında adjuvan antikanser etkinlik de gösterebilmektedir. Denosumab'ın ise kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkilerine rağmen, hastaliksız sağkalım açısından tutarsız sonuçlar vermesi nedeniyle kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir. Adjuvan bifosfonat tedavisinin mutlak faydası sınırlı olmakla birlikte, uygun hasta seçimi ile önemli katkılar sağlanabilir. Tedaviye başlamadan önce kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılmalı, hastalara beslenme, egzersiz ve yaşam tarzı konusunda danışmanlık verilmelidir. Osteoklast inhibitörlerinin potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurularak hasta izlemi dikkatli yapılmalıdır. Gelecekte yapılacak uzun dönemli ve karşılaştırmalı çalışmalar, bu ajanların en uygun kullanım süresi, dozu ve hasta profiline yönelik daha net öneriler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Handforth C, D'Oronzio S, Coleman R, Brown J. Cancer treatment and bone health. *Calcif Tissue Int*. 2018;102:251.
2. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31:1650.
3. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline. *Clin Oncol*. 2019;37:2916.
4. National Library of Medicine.. public health approach to promote bone health. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45518/>. Accessed November 6, 2024.
5. Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, et al. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer.. *Bone Oncol*. 2021;28:100355.
6. SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed November 6, 2024.
7. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status.. *Clin Oncol*. 2006;24:675.
8. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer.. *Clin Oncol*. 2001;19:3306.

9. Powles TJ, McCloskey E, Paterson AH, et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer.. *Natl Cancer Inst.* 1998;90:704.
10. Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate.. randomized study in premenopausal breast cancer patients.. *Clin Oncol.* 1997;15:1341.
11. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer.. double-blind, placebo-controlled study.. *Clin Oncol.* 1997;15:955.
12. Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in. randomized trial of adjuvant endocrine therapy.. *Clin Oncol.* 2004;22:3694.
13. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women.. *Clin Oncol.* 1996;14:78.
14. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer.. report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group.. *Clin Oncol.* 2007;25:820.
15. Kim M, Kim H, Ahn SH, et al. Changes in bone mineral density during. years of adjuvant treatment in premenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;180:657.
16. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss.. consensus position statement from. UK expert group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:S3.
17. Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis.. *Engl. Med.* 2010;363:2027.
18. Body JJ. Prevention and treatment of side-effects of systemic treatment: bone loss. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 7:vii180.
19. Vehmanen L, Saarto T, Risteli J, et al. Short-term intermittent intravenous clodronate in the prevention of bone loss related to chemotherapy-induced ovarian failure. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;87:181.
20. Fuleihan Gel-H, Salamoun M, Mourad YA, et al. Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer.. randomized controlled trial.. *Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3209.
21. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, et al. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur. Cancer.* 2001;37:2373.
22. Shapiro CL, Halabi S, Hars V, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur. Cancer.* 2011;47:683.
23. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol.* 2008;9:840.
24. Ramchand SK, Ghasem-Zadeh A, Hoermann R, et al. Denosumab prevents bone loss and microarchitectural deterioration in premenopausal women with breast cancer receiving estradiol suppression therapy.. randomized controlled trial.. *Clin Oncol.* 2024;JCO2302309.
25. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis.. *Engl. Med.* 2005;353:164.
26. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *Engl. Med.* 2005;353:595.
27. Van Poznak C, Morris P, D'Andrea G, et al. Bone Mineral Density (BMD) Changes at. Year in Postmenopausal Women Who Are Not Receiving Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer (BCA). *Cancer Res.* 2009;69S:SABCS #1066.
28. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer.. *Engl. Med.* 1992;326:852.
29. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care.. *Natl Compr Canc Netw.* 2013;11 Suppl 3:S1.
30. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCO IMS, and SIOG.. *Bone Oncol.* 2017;7:1.
31. Khan MI. Management of bone loss due to endocrine therapy during cancer treatment. *Osteoporos Int.* 2023;34:671.
32. Adams A, Jakob T, Huth A, et al. Bone-modifying agents for reducing bone loss in women with early and locally advanced breast cancer.. network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;7:CD013451.
33. Adams A, Jakob T, Huth A, et al. Bone-modifying agents for reducing bone loss in women with early and locally advanced breast cancer.. network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;7:CD013451.
34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1353.
35. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD003474.
36. Wang SF, Lin YS, Yeh WY, et al. The Clinical Benefits of Antiresorptive Agents in Patients with Primary Breast Cancer Receiving Adjuvant Endocrine Therapy.. Systematic Review with Pairwise and Network Meta-analysis.. *Clin Endocrinol Metab.* 2023;108:e1433.
37. Mauri D, Valachis A, Polyzos NP, et al. Does adjuvant bisphosphonate in early breast cancer modify the natural course of the disease?. meta-analysis of randomized controlled trials.. *Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:279.

38. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18:353.
39. Vliek SB, Noordhoek I, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Daily Oral Ibandronate With Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer (BOOG 2006-04): Randomized Phase III TEAM-IIB Trial. *Clin Oncol*. 2022;40:2934.
40. Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *Clin Oncol*. 2022;40:787.
41. Desnoyers A, Amir E, Tannock IF. Adjuvant Zoledronate Therapy for Women With Breast Cancer-Effective Treatment or Fool's Gold? *JAMA Oncol*. 2021;7:1121.
42. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer. *Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. *Clin Oncol*. 2017;35:2062.
43. Breast. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed November 13, 2024.
44. Jacobs C, Amir E, Paterson A, et al. Are adjuvant bisphosphonates now standard of care of women with early stage breast cancer?. debate from the Canadian Bone and the Oncologist New Updates meeting. *Bone Oncol*. 2015;4:54.
45. McGee S, Alzahrani M, Vandermeer L, et al. Adjuvant bisphosphonate use in patients with early stage breast cancer: physician survey. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;187:477.
46. McGee S, AlZahrani M, Stober C, et al. Adjuvant bisphosphonate use in patients with early stage breast cancer: Patient perspectives on treatment acceptability and potential de-escalation. *Bone Oncol*. 2021;27:100351.
47. Stopeck AT. Osteoclast inhibition in postmenopausal breast cancer: Is the evidence too strong to ignore? *Cancer*. 2017;123:2392.
48. American Society of Clinical Oncology (ASCO). The ASCO Post: Denosumab prevents neither breast cancer relapse nor death. Available at: <https://ascopost.com/issues/june-25-2019/denosumab-prevents-neither-breast-cancer-relapse-nor-death/>. Accessed November 6, 2024.
49. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from randomised, double-blind, placebo-controlled, phase trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:339.
50. Gralow JR, Barlow WE, Paterson AHG, et al. Phase III Randomized Trial of Bisphosphonates as Adjuvant Therapy in Breast Cancer: S0307. *Natl Cancer Inst*. 2020;112:698.
51. von Minckwitz G, Möbus V, Schneeweiss A, et al. German adjuvant intergroup node-positive study: phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer. *Clin Oncol*. 2013;31:3531.
52. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from European Panel. *Ann Oncol*. 2016;27:379.
53. Coleman RE, Finkelstein D, Barrios CH, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. *Clin Oncol*. 2018;36S:ASCO #501.
54. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:60.
55. Gnant M, Frantal S, Pfeiler G, et al. Long-Term Outcomes of Adjuvant Denosumab in Breast Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1:EVIDoa2200162.
56. Clark EM, Durup D. Inflammatory eye reactions with bisphosphonates and other osteoporosis medications: what are the risks? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7:11.
57. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *Bone Miner Res*. 2018;33:190.
58. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, et al. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116:433.
59. Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, et al. Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG01/04). *Clin Oncol*. 2013;31:2685.

Bölüm 30

Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Adjuvan Radyoterapi’de Özel Hususlar

Abdullah ÖZÇELİK¹

ADJUVAN RADYOTERAPİNİN AMACI VE ENDİKASYONLARI

Meme kanserinde adjuvan dönemde radyasyon tedavisinin (RT) amacı, meme koruyucu cerrahi veya mastektomi ile tedavi edilen hastalarda post-operatif kalan tümör depozitlerini yok etmektir. Bu yaklaşım, lokal nüks riskini azaltır ve meme kanseri spesifik sağkalımı ve genel kalımları iyileştirir.

Meme koruyucu cerrahi ile tedavi olan hemen tüm hastalarda RT standart yaklaşımdır. İstisnai durumlarda RT atlanabilir. 65 yaş üstü, ER pozitif, HER2 negatif, endokrin tedavi alacak, patolojik lenf nodu negatif ve tümör çapı. cm altında olan seçilmiş, sınırlı bir hasta grubunda adjuvan RT’den kaçınmak makul bir seçenektir. Yine benzer şekilde 70 yaş ve üzeri, ER pozitif, tümör çapı 2cm altında, klinik lenf nodu negatif ve endokrin tedavi alacak hastalarda RT uygulanmayabilir.

TÜM MEME RADYASYON TEDAVİSİ

Meme koruyucu cerrahiden sonra standart tedavi bakımı ‘tüm meme RT’ dir ki bu 2011 yılında yayınlanan geniş bir meta analizde net olarak gösterilmiştir.[1]

HİPOFRAKSİYONE TEDAVİ

Tüm meme RT teknikleri göz önüne alındığında orta dereceli hipofraksiyonasyon, meme kanseri için

meme koruyucu cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi standartı olarak öne çıkmaktadır.

Alternatif çalışmalarda farklı teknikler denenmiş olsa da sonuçlar standart bakımı değiştirmemiştir. Bu maksatla yapılan FAST ve FAST Forward çalışmalarında ultra-hipofraksiyonlu rejimler çalışılmış olup açıklanan. ve 10 yıllık sonuçlarına göre her ne kadar sadece. fraksiyonda uygulanan ultra-hipofraksiyonlu radyoterapi onkolojik sonlanım noktaları açısından güvenli görünse de, FAST çalışmasında 10 yılda %14’lük ve FAST-Forward çalışmasında. yılda %5’lik belirgin geç etkilerdeki mutlak artış nedeniyle standart orta dereceli hipofraksiyonasyon rejiminin önüne geçememiştir.

Yine de seçilmiş yaşlı, frajil hasta grubunda veya sınırlı sağlık hizmetinin sunulabileceği ortamlarda alternatif bir seçenek olabilir.[2,3]

TÜMÖR YATAĞI EK DOZ UYGULAMASI (BOOST)

Lokal nüksleri azaltmak adına memeye adjuvan hipofraksiyona RT alan hastalarda tümör yatağına RT uygulanabilir. Meme kanserinin adjuvan tedavisinde standart bir yaklaşım olmasa da genç hastalarda meme koruyucu cerrahi ve WBRT’den sonra tümör yatağına RT önerilebilir. Yaşlı hastalarda ise rutin kullanımına yönelik veriler yetersizdir.

Daha açık bir ifade ile 50 yaş altı, cerrahi sınırı negatif, Evre 1-2, luminal fenotipli seçilmiş hastalarda WBRT’den sonra tümör yatağına RT yaygın bir uy-

¹ Uzm. Dr., OMÜ Tıp Fakültesi Onkoloji AD., Onkoloji Yan Dal Asistanı Apozcelik@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8281-5163

gulamadır. Bu uygulamanın lokal kontrolü sağlamada ciddi katkısı olsa da genel sağkalıma etkisinin olmadığı ve orta-şiddetli fibrozis riski barındırdığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.[4]

■ AKSELERE PARSİYEL MEME IŞINLAMASI (APBİ)

Akseleşere Parsiyel Meme Işınlaması (APBİ) seçilmiş hasta grubunda meme koruyucu cerrahiden sonra adjuvan tedavide tüm meme ışınlamasına alternatif yeni bir yöntemdir. APBİ total tedavi süresini kısalttığı gibi meme ve komşu organlara daha düşük dozda radyasyon uygulanması avantajını sunar. En önemli dezavantajı ise memenin radyasyon alanına girmeyen bölümünde olası okült kanser odaklarının tedavisiz bırakılmasıdır.

■ APBİ İÇİN HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği'nin (AST-RO) konsensüs raporuna göre:

Uygun Hastalar:

- 50 yaş üzeri
- Cerrahi sınır uzaklığı 2mm ve üzerinde
- Tümör çapı 2cm ve altında
- Lenf nodu negatif
- ER+ meme kanseri hastası

Uygun Olmayan Hastalar:

- 50 yaş altı
- Tümör çapı 3cm
- T3-T4 tümörler
- Lenf nodu metastazı pozitif
- Cerrahi sınırı pozitif
- Lenfovasküler invazyonu olan
- Multisentrik yerleşimli
- BRCA mutasyonu saptanan olgular

Standart WBRT yöntemi ile APBİ yöntemi arasında yan etki bağlamında belirgin farklılık olmamakla birlikte farklı çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar mevcuttur. İki yöntemi toksisite açısından kıyaslamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.[5]

■ LENF NODU BÖLGESİNE RADYOTERAPİ

Yüksek risli nod negatif veya lenf nodu pozitif meme kanseri olan hastalarda, adjuvan standart WBRT'ye (Tüm Meme Radyoterapi) bölgesel lenf nodu ışınlamasının eklenmesinin genel sağkalıma katkısı olmamakla birlikte nüks riskini azaltır aynı zamanda pnömonit, lenfödem, fibrozis, kardiyotoksiste gibi yan etkilerin riskini ise artırır. Lenf nodu bölgesine RT, infraklaviküler ve supraklaviküler lenf nodlarını kapsayan aksiller bölge ve bazen intramamaryan lenf nodlarının da dahil edildiği lokorejyonal ışınlama şeklindedir.

Lenf nodu bölgesine RT, nod pozitif hastaların yanı sıra lenf nodu negatif olup T3-T4 hastalar, 10'un altında lenf nodu çıkarılan hastalar ve yüksek riskli T2 hastalara önerilmekte ve WBRT tedavisine eklenmektedir. Yüksek riskli T2 tümör lenfovasküler invazyon, ER negatif veya yüksek grade histoloji özelliklerinden birine sahip hasta olarak tanımlanmaktadır[6]

Lenf nodu mikrometastazları (LNMM), lenf nodlarında mm'den küçük metastazların varlığı olarak tanımlanmıştır. Lenf nodu mikrometastazları da meme kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Lenf nodunda mikrometastatik hastalık varlığında yaklaşım biraz daha farklıdır. Standart WBRT aksiller bölgenin büyük bölümünü içine aldığından, düşük riskli mikrometastatik hastalığı olan çoğu hasta için ek bölgesel RT ihtiyacı yoktur. Yine, ila. lenf nodunun mikrometastatik hastalığında WBRT'ye bölgesel RT eklenmezken, daha fazla lenf nodu veya yüksek riskli hastalık bulguları varlığında tedaviye bölgesel RT de eklenebilir. [7]

■ KAYNAKLAR

1. 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 The Lancet, Volume 378, Issue 9804, 1707. 1716
2. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, ve diğerleri.. haftaya kıyasla. hafta boyunca hipofraksiyone meme radyoterapisi (FAST-Forward): Çok merkezli, eşit etkili, randomize, faz. bir çalışmanın. yıllık etkililiği ve geç normal doku etkileri sonuçları. Lancet. 2020;395:1613–1626.
3. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, ve diğerleri. FAST'ın on yıllık sonuçları: erken meme kanseri için.

- fraksiyonlu tüm meme radyoterapisinin randomize kontrollü bir çalışması.. Clin Oncol. 2020
4. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagl D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without. boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of randomised phase. trial. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):47-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8. Epub 2014 Dec 9. Erratum in: Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):e6. PMID: 25500422.
 5. Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği'nden (ASTRO) Hızlandırılmış Parsiyel Meme Radyasyonu Konsensüs Beyanı Smith, Benjamin D. ve diğerleri.Uluslararası Radyasyon Onkolojisi, Biyoloji, Fizik Dergisi, Cilt 74, Sayı 4, 987. 1001
 6. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, Vallis KA, White JR, Rousseau P, Fortin A, Pierce LJ, Manchul L, Chafe S, Nolan MC, Craighead P, Bowen J, McCready DR, Pritchard KI, Gelmon K, Murray Y, Chapman JA, Chen BE, Levine MN; MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer.. Engl. Med. 2015 Jul 23;373(4):307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1415340. PMID: 26200977; PMCID: PMC4556358.
 7. Luo, S., Fu, W., Lin, J. ve diğerleri. Farklı sayıda mikrometastatik lenf nodu olan meme kanseri hastalarının prognozu ve lokal tedavi stratejileri. *World. Surg Onc* **21**, 202 (2023).

Bölüm 31

Hormon Pozitif Metastatik Meme Kanseri Tedavisi

Esra ZEYNELGİL¹

GİRİŞ

Visseral krizi olmayan HR-pozitif, HER2-negatif tümörlerle karakterize edilen evre IV veya nüks hastalığı bulunan hastalar, yalnızca endokrin tedaviyle ya da endokrin tedavinin hedefe yönelik ajanlarla kombinasyonu ile tedavi edilir. Adjuvan endokrin bazlı tedavinin tamamlanmasından bir yıl sonra hastalığı ilerleyen hastalar ile de novo evre IV/metastatik meme kanseri tanısı alan hastalar, birinci basamak endokrin tedaviye uygundur.

HR-pozitif meme kanserli birçok premenopozal ve postmenopozal hasta, hastalık progresyonunda ardışık endokrin tedavi kullanımından fayda görmektedir. Bu nedenle, tümör küçülmesi ya da uzun süreli hastalık stabilizasyonu (klinik fayda) ile endokrin tedaviye yanıt veren hastalara, hastalık ilerlediğinde ek endokrin tedavi verilmelidir. Adjuvan endokrin tedavinin tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde ya da metastatik hastalık için birinci basamak endokrin tedavi sırasında hastalık progresyonu gelişen hastalar, hedefe yönelik ajanlarla kombinasyon şeklinde ya da tek başına uygulanacak ikinci basamak endokrin tedaviye uygundur.

Endokrin tedavinin optimal sıralaması net olarak tanımlanmamıştır. Tedavi seçimi, önceki tedaviye tolerans ve hastanın tercihine bağlı olarak belirlenmelidir. HR-pozitif hastaları içeren birçok klinik çalışma, premenopozal hastaları kapsamamıştır. Premenopozal HR-pozitif hastalarda yeterli over baskılanması veya ablasyonu sağlandıktan sonra bu hastaların post-

menopozal hastalarla aynı şekilde tedavi edilmesini önerilmektedir.

HR-POZİTİF, HER2-NEGATİF MEME KANSERİNDE TERCİH EDİLEN BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ

CDK 4/6 inhibitörü ile Aromataz inhibitörü (AI) kombinasyonu: Postmenopozal hastalarda veya luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonisti ile over fonksiyonları baskılanan premenopozal hastalarda, aromataz inhibitörlerinin CDK 4/6 inhibitörleri (palbosiklib, ribosiklib veya abemasiklib) ile kombinasyonları, yalnızca AI kullanımına kıyasla progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından üstünlük göstermiştir.

Palbosiklib ile letrozol kombinasyonu, ileri evre hastalık için daha önce tedavi almamış, metastatik HR-pozitif, HER2-negatif meme kanserli postmenopozal hastaları (n. 666) içeren faz III bir çalışmada değerlendirilmiştir¹. Palbosiklib ve letrozol kombinasyonu, yalnızca letrozol kullanımına kıyasla progresyonsuz sağkalım süresinde (24.8 aya karşı 14.5 ay; HR: 0.58; %95 GA: 0.46–0.72) ve objektif yanıt oranında (ORR; %42'ye karşı %35) iyileşme sağlamıştır¹. Palbosiklib ve letrozol kombinasyonu ile görülen 3. ve 4. derece advers etkiler arasında nötropeni (%66.5'e karşı %1.4), lökopeni (%24.8'e karşı %0), anemi (%5.4'e karşı %1.8) ve yorgunluk (%1.8'e karşı %0.5) yer almaktadır¹.

¹ Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, esra23.05@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7200-9440

kıyasla AI monoterapisi ile daha üstün sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir; ancak bu farklar genellikle sınırlıdır²².

Metastatik meme kanserli postmenopozal hastalarda birinci basamak endokrin tedavi olarak tamoksifen ile eksemestan'ın karşılaştırıldığı faz III rando-mize bir çalışmada, iki grup arasında progresyonsuz sağkalım (PFS) veya genel sağkalım (OS) açısından anlamlı fark gözlenmemiştir²³.

NCCN Birinci Basamak Tedavi Önerileri:

HR-pozitif, HER2-negatif rekürren/evre IV meme kanseri olan postmenopozal hastalar için NCCN kategori. tercih edilen rejimler şunlardır:

- Aromataz inhibitörü (AI) ile **CDK 4/6 inhibitörü** kombinasyonu
- **Fulvestrant. CDK 4/6 inhibitörü**
- **Fulvestrant. nonsteroidal AI**

NCCN kategori 2A tercih edilen rejimler ise şunları içermektedir:

- Nonsteroidal AI (örn. anastrozol, letrozol)
- Steroidal AI (örn. eksemestan)
- Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) (örn. tamoksifen veya toremifen)

Premenopozal hastalarda, birinci basamak endokrin tedavi; over baskılanması/ablasyonu ile yukarıda postmenopozal hastalar için listelenen endokrin ajanlar veya alternatif olarak tek başına SERM kullanımı şeklinde uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer.. Engl. Med 2016;375:1925-1936.
2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018;29:1541-1547.
3. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer.. Clin Oncol 2017;35:36383646.
4. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7):. randomised phase. trial. Lancet Oncol 2018;19:904-915.

5. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer.. Engl. Med 2019;381:307-316.
6. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole. mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study.. Clin Oncol 2009;27:4530-4535.
7. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole. mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Res Treat 2012;136:503-511.
8. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole. mg for the first-Line treatment of advanced breast cancer: Overall survival analysis from the phase II FIRST study.. Clin Oncol 2015;33:3781-3787.
9. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer.. Clin Oncol 2010;28:4594-4600.
10. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial.. Natl Cancer Inst 2014;106:djt337.
11. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole. mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase. trial. Lancet 2016;388:2997-3005.
12. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3.. Clin Oncol 2018;Jco2018789909.
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer.. Engl. Med 2020;382:514524.
14. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer.. Clin Oncol 2012;30:1919-1925.
15. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptorpositive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA):. composite, multicentre, phase. randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:989-998.
16. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer.. Engl. Med 2012;367:435444.
17. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer.. Engl. Med 2019;380:1226-1234.
18. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus

- megestrol acetate.. Clin Oncol 2001;19:3357-3366.
19. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of survival update based on combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. Cancer 1998;83:1142-1152.
 20. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al. comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clin Breast Cancer 2009;9:39-44.
 21. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: review. Clin Oncol 1991;9:1283-1297.
 22. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. Clin Oncol 2000;18:3748-3757.
 23. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Clin Oncol 2008;26:4883-4890.

Bölüm 32

İlerlemiş/Metastatik Hormon Pozitif HER2 Negatif Meme Kanserinde CDK4/6 İnhibitörü Sonrası Tedavi

Ali Alper SOLMAZ¹

GİRİŞ

CDK4/6 inhibitörleri önce 25 ayı aşan progresyonsuz sağkalım (PFS) süreleriyle, ardından açıklanan 60 ayı aşan genel sağkalım (OS) süreleri ile metastatik hormon pozitif meme kanserinde birinci basamak tedavide standart tedavi olarak yerini almıştır. Ancak CDK4/6 inhibitörlerine ya da birlikte kullanılan endokrin tedaviye (ET) karşı gelişen direnç mekanizmaları nedeniyle daha kısa sürelerde de hastalarda progresyon geliştiği görülebilmektedir. CDK4/6 inhibitörü sonrası progresyon durumunda güncel literatürde bir çok seçenek bulunmaktadır. Bu seçenekler arasında hem hormonal tedavinin farklı bir alternatifle değişimi ya da yanına hedefli tedavi eklenmesi, hem de kemoterapötik ajanlar bulunmaktadır.

Hastanın mevcut ET veya hedefe yönelik ajana yanıt vermemesi ya da başlangıçta yanıt alınan tedavide progresyon gelişmesi durumunda, bir sonraki tedavi basamağında yine ET (hedefe yönelik ajan ile veya tek başına) ile devam edilmesi ya da kemoterapiye geçilmesi kararı önemli bir husustur. Dokudaki ER (östrojen reseptörü) ekspresyon düzeyi (%1-9 karşın $\geq$ %10), önceki ET veya hedefe yönelik tedaviye yanıt süresi, hastanın tedavi tolerabilitesi ve hızlı ilerleyen visseral hastalık varlığı gibi faktörler, bir sonraki basamakta ET/hedefe yönelik tedaviye devam etme veya kemoterapiye geçme kararını etkilemektedir. Yüksek ER düzeylerine sahip, önceki tedaviye uzun süreli yanıt veren (örneğin, altı aydan fazla) ve daha indolent seyirli hastalığı olan olgular, bir sonraki basamakta ET seçeneği mevcutsa, bu tedaviden fayda görme eği-

limindedir. Tipik olarak, kemoterapiye geçilmeden önce hastalara iki ila üç basamak ET (hedefe yönelik ajanlar dahil) uygulanması önerilir.

ET direncinde rol oynayan çok sayıda mekanizma tanımlanmıştır. Örneğin, yapılan çalışmalarda metastatik ER-pozitif meme kanserlerinin %30'a varan oranında, ER'yi kodlayan genin (*ESR1*) östrojen bağlama domaininde aktive edici mutasyonlar taşıyabildiği gösterilmiştir (1, 2). Bu durumda, bu tümörler östrojen depleksiyonuna (örn. aromataz inhibitörleri [AI] karşı dirençli olabilirken, fulvestrant veya elacestrant gibi ER'yi doğrudan hedefleyen tedavilere daha iyi yanıt verebilirler. *ESR1* mutasyonu taşıyan meme kanseri tedavisinde elacestrant, fulvestranta üstünlük göstermiştir.

Genetik Alterasyonlara Göre Sonraki Basamak Tedavi Seçimi. Sonraki basamak tedavi yaklaşımımızda, hedeflenebilir sürücü mutasyonların varlığı esastır. Tedavi progresyonu durumunda, hedeflenebilir genetik alterasyonların tespiti amacıyla metastatik lezyondan doku biyopsisi veya dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) analizi için sıvı biyopsi yapılması uygundur.

PIK3CA, AKT1 veya PTEN (PI3K Yolağı) Alterasyonu Olmayan Olgular

***ESR1* Wild-Tip.** AI ve CDK4/6 inhibitörü kombinasyonu altında progresyon göstermiş, *PIK3CA/AKT1/PTEN* ve *ESR1* wild-type tümöre sahip hastalarda, selektif östrojen reseptör yıkıcısı (SERD) olan fulvestrantın; mTOR inhibitörü everolimus veya abema-

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi, alialpers33@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4696-1723

Antikor-İlaç Konjugatları (ADC). Belirli hasta popülasyonlarında kullanılabilecek ADC'ler şunlardır:

- **Sacituzumab govitecan.** Daha önce ET, bir CDK4/6 inhibitörü ve en az iki basamak kemoterapi (taksan dahil) almış olan hormon reseptörü-pozitif, HER2-negatif hastalarda endike olan bir anti-Trop-2 ADC'dir (40, 41).
- **Fam-trastuzumab deruxotecan.** Metastatik hastalık için en az bir basamak kemoterapi almış ve hormon reseptörü-pozitif ise ET'ye refrakter olan, HER2-düşük (IHC 1+ veya IHC 2+/ISH-) tümörlü hastalarda uygun bir seçenektir (40). Bu ajan, kemoterapi almamış ancak en az bir basamak ET sonrası progresyon göstermiş hastalarda da kemoterapiye üstünlük göstermiş olsa da, daha erken basamaklarda ET ile doğrudan karşılaştırılmadığı için, daha iyi güvenlik ve tolerabilite profilleri nedeniyle yukarıdaki endokrin bazlı seçenekler tercih edilmelidir.

Diğer Seçenekler. Asemptomatik, indolent seyirli hastalığı olan olgularda, aşağıdaki seçeneklerden biriyle ET'ye devam edilmesi de makul bir yaklaşımdır:

- **Abemaciclib monoterapi.** Abemaciclib, ET ve kemoterapi sonrası progresyon gösteren hastalarda monoterapi olarak ruhsatlandırılmıştır (42). Daha önce farklı bir CDK4/6 inhibitörü almış hastalar-daki etkinliği bilinmemektedir. MONARCH. çalışmasında, yoğun ön tedavi almış hastalarda %20 ORR ve aylık medyan PFS bildirilmiştir (43).
- **Hormonlar veya Aralıklı Endokrin Tedavi.** Geçmişte kullanılmış olsalar da (44-53), günümüz pratiğinde progestinler, östrojenler veya ET kesilmesine bağlı çekilme yanıtları (54, 55) gibi stratejilerin değeri, modern hedefe yönelik tedavilerin varlığında bilinmemektedir ve bu yaklaşımlar nadiren uygulanmaktadır. Bu ajanların tromboembolik olay riskini artırdığı unutulmamalıdır.

BRCA 1/2 ve PALB2 İlişkili Tümörler. Metastatik meme kanseri olan hastaların yüzde beşinde meme kanseri yatkınlık geni. ve 2'de (BRCA1 ve BRCA2) germline mutasyonlar saptanmıştır (56). Neoadjuvan, adjuvan veya metastatik hastalık evresinde daha önce kemoterapi almış (ve hormon reseptörü pozitif hastalığı varsa en az bir sıra endokrin tedavi görmüş) olan, germline BRCA1/2 mutasyonlu HER2-negatif meme kanseri hastaları için oral poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörü önerilebilir (57-58).

SONUÇ

PIK3CA/AKT1/PTEN ve ESR1 wild-tip tümörlere sahip hastalar için, selektif östrojen reseptör yıkıcısı (SERD) olan fulvestrant, mekanistik target of rapamisin (mTOR) inhibitörü everolimus veya abemaciclib ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Bu seçenekler arasındaki tercih, yan etki profilleri göz önünde bulundurularak hasta tercihlerine göre belirlenir.

ESR1 mutasyonu olan hastalarda, fulvestrant yerine elacestrant kullanılabilir. Everolimus ile birlikte veya tek başına fulvestrant, makul bir alternatiftir.

PIK3CA, AKT1 veya PTEN genlerinde alterasyonlar taşıyan olgularda, fulvestrant ile capivasertib kombinasyonu kullanılabilir. Alfa izoformuna özgü PI3K inhibitörü alpelisib ile fulvestrant kombinasyonu alternatif bir seçenektir, ancak daha yüksek toksisiteye sahiptir.

Eş zamanlı olarak ESR1 mutasyonları ve PI3K yolağında mutasyon saptanan hastalarda, tek başına elacestrant veya fulvestrant ile capivasertib kombinasyonundan biri seçilebilir. Bu seçim, uygulama yolu ve yan etki profili dikkate alınarak hasta tercihinine göre yapılır.

KAYNAKLAR

1. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, ve ark. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer.. Clin Oncol. 2016;34:2961.
2. Chandarlapaty S, Chen D, He W, ve ark. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. JAMA Oncol. 2016;2:1310.
3. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, ve ark. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT.. Clin Oncol. 2008;26:1664.
4. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, ve ark. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial.. Natl Cancer Inst. 2014;106:djt337.
5. Kornblum N, Zhao F, Manola J, ve ark. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: results of PreE0102.. Clin Oncol. 2018;36:1556.

6. Schmid P, Zaiss M, Harper-Wynne C, ve ark. Fulvestrant plus vistusertib vs fulvestrant plus everolimus vs fulvestrant alone for women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: the MAN-TA phase. randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5:1556.
7. Vasseur A, Cabel L, Hego C, ve ark. Fulvestrant and everolimus efficacy after CDK4/6 inhibitor: prospective study with circulating tumor DNA analysis. *OncoGene.* 2024;43:1214.
8. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, ve ark. Abemaciclib plus fulvestrant in advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibition: results from the phase III postMONARCH trial. *Clin Oncol.* 2025;43:1101.
9. Kalinsky K, Accordini MK, Chiuhan C, ve ark. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial. *Clin Oncol.* 2023;41:4004.
10. Llombart-Cussac A, Harper-Wynne C, Perelló A, ve ark. Second-line endocrine therapy with or without palbociclib rechalleng in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALMIRA trial. *Clin Oncol.* 2025;43:2084.
11. Jhaveri K, Eli LD, Wildiers H, ve ark. Neratinib. fulvestrant. trastuzumab for HR-positive, HER2-negative, HER2-mutant metastatic breast cancer: outcomes and biomarker analysis from the SUMMIT trial. *Ann Oncol.* 2023;34:885.
12. Baselga J, Campone M, Piccart M, ve ark. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *Engl. Med.* 2012;366:520.
13. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, ve ark. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014;25:2357.
14. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, ve ark. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: GINECO study. *Clin Oncol.* 2012;30:2718.
15. ORSERDU (elacestrant) tablets, for oral use. United States Prescribing Information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217639s000lbl.pdf (Accessed on January 30, 2023).
16. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, ve ark. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *Clin Oncol.* 2022;40:3246.
17. Bardia A, Bidard FC, Neven P, ve ark. EMERALD phase. trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy. Sunulan yer: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2022.
18. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, ve ark. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): randomised, open-label, multicentre, phase. trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:1367.
19. Bidard FC, Mayer EL, Park YH, ve ark. First-line camizestrant for emerging ESR1-mutated advanced breast cancer. *Engl. Med.* 2025.
20. Goetz MP, Bagegni NA, Batist G, ve ark. Lasofoxi-fene versus fulvestrant for ER+/HER2- metastatic breast cancer with an ESR1 mutation: results from the randomized, phase II ELAINE. trial. *Ann Oncol.* 2023;34:1141.
21. Damodaran S, O'Sullivan CC, Elkhanany A, ve ark. Open-label, phase II, multicenter study of lasofoxi-fene plus abemaciclib for treating women with metastatic ER+/HER2- breast cancer and an ESR1 mutation after disease progression on prior therapies: ELAINE 2. *Ann Oncol.* 2023;34:1131.
22. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, ve ark. Imlunest-rant with or without abemaciclib in advanced breast cancer. *Engl. Med.* 2025;392:1189.
23. Campone M, De Laurentis M, Jhaveri K, ve ark. Vep-degestrant, PROTAC estrogen receptor degrader, in advanced breast cancer. *Engl. Med.* 2025.
24. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490:61.
25. TRUQAP (capivasertib) tablets, for oral use. US Prescribing Information. US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/218197s000lbl.pdf (Accessed on December 12, 2023).
26. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, ve ark. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Engl. Med.* 2023;388:2058.
27. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, ve ark. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPITello-291): patient-reported outcomes from. phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2024;25:1231.
28. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, ve ark. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from. randomised, phase. trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:851.
29. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, ve ark. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Engl. Med.* 2019;380:1929.
30. André F, Ciruelos EM, Juric D, ve ark. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival

- results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32:208.
31. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, ve ark. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after. CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of. phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2024;25:e629.
 32. Rugo HS, Lacouture ME, Goncalves MD, ve ark.. multidisciplinary approach to optimizing care of patients treated with alpelisib. *Breast.* 2022;61:156.
 33. TRUQAP (capivasertib) tablets, for oral use. US Prescribing Information. US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/218197s000lbl.pdf (Accessed on December 12, 2023).
 34. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, ve ark. Role of the androgen receptor in breast cancer and pre-clinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res.* 2014;16:R7.
 35. Dickler MN, Barry WT, Cirrincione CT, ve ark. Phase III trial evaluating letrozole as first-line endocrine therapy with or without bevacizumab for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced-stage breast cancer: CALGB 40503 (Alliance).. *Clin Oncol.* 2016;34:2602.
 36. Martín M, Loibl S, von Minckwitz G, ve ark. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study.. *Clin Oncol.* 2015;33:1045.
 37. Krop IE, Mayer IA, Ganju V, ve ark. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): randomised, double-blind, placebo-controlled, phase. trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:811.
 38. Baselga J, Dent SF, Cortes J, ve ark. Phase III study of taselisib (GDC-0032). fulvestrant (FULV). FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): primary analysis from SANDPIPER.. *Clin Oncol.* 2018;36S(suppl; abstr 1006).
 39. Dent S, Cortés J, Im YH, ve ark. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. *Ann Oncol.* 2021;32:197.
 40. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, ve ark. Breast cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology.. *Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:691.
 41. Rugo H, Bardia A, Marme F, ve ark. Primary results from TROPiCS-02: randomized phase. study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer.. *Clin Oncol.* 2022;40(suppl; abstr LBA1001).
 42. Abemaciclib tablets. Unites States Prescribing Information. US National Library of Medicine. Available at:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208716Orig1s000lbl.pdf (Accessed on March 20, 2018).
 43. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, ve ark. MONARCH 1, phase II study of abemaciclib, CDK4 and CDK6 inhibitor, as. single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23:5218.
 44. Abrams J, Aisner J, Cirrincione C, ve ark. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group. phase III study 8741.. *Clin Oncol.* 1999;17:64.
 45. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, ve ark.. randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur. Cancer.* 1990;26:337.
 46. Kornblith AB, Hollis DR, Zuckerman E, ve ark. Effect of megestrol acetate on quality of life in. dose-response trial in women with advanced breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B.. *Clin Oncol.* 1993;11:2081.
 47. Mattsson W. Current status of high dose progestin treatment in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1983;3:231.
 48. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, ve ark. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: phase. randomized study. *JAMA.* 2009;302:774.
 49. Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, ve ark. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer.. *Engl. Med.* 1981;304:16.
 50. Goldenberg IS. Results of studies of the cooperative breast cancer group--1961-63. *Cancer Chemother Rep.* 1964;41(Suppl):1.
 51. Coombes RC, Dearnaley D, Humphreys J, ve ark. Danazol treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1980;64:1073.
 52. Manni A, Arafah BM, Pearson OH. Androgen-induced remissions after antiestrogen and hypophysectomy in stage IV breast cancer. *Cancer.* 1981;48:2507.
 53. Schifeling DJ, Jackson DV, Zekan PJ, Muss HB. Fluoxymesterone as third line endocrine therapy for advanced breast cancer.. phase II trial of the Piedmont Oncology Association. *Am. Clin Oncol.* 1992;15:233.
 54. Fan L, Liedke PE, Isakoff SJ, ve ark. Intermittent letrozole therapy for metastatic breast cancer: case reports and literature review. *Clin Breast Cancer.* 2014;14:e41.
 55. Chavarri-Guerra Y, Higgins MJ, Szymonifka J, ve ark. Drug withdrawal in women with progressive metastatic breast cancer while on aromatase inhibitor therapy. *Br. Cancer.* 2014;111:2046.
 56. Fasching PA, Yadav S, Hu C, et al. Mutations in BRCA1/2 and Other Panel Genes in Patients With Metastatic Breast Cancer -Association With Patient and Disease Characteristics and Effect on Prognosis.. *Clin Oncol* 2021; 39:1619.
 57. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with. Germline BRCA Mutation.. *Engl. Med* 2017; 377:523.
 58. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and. Germline BRCA Mutation.. *Engl. Med* 2018; 379:753.

Bölüm 33

HER2-Pozitif Metastatik Meme Kanseri Tedavi Yaklaşımı

Semra TAŞ¹

GİRİŞ

HER2-pozitif metastatik meme kanseri olan hastalar için tedavi yaklaşımı sistemik kemoterapi ile kombinasyon halinde HER2 hedefli tedavidir. HER2 hedefli tedavi altında progresyon görülen hastalarda ek bir tedavi ile HER2 yolağının baskılanmasına devam edilmelidir.

Tedavi seçimi daha önce uygulanan tedaviye, progresyonsuz geçen süreye ve hastaların tercihinine bağlıdır. Adjuvan trastuzumab-pertuzumab aldıktan sonraki 6-12 ay içinde metastaz gelişen hastalarda ikinci basamak tedavi önerilirken; adjuvan trastuzumab (pertuzumab olmaksızın) tedavisinin 12 ayı içinde uzak metastaz gelişen hastalarda birinci basamak trastuzumab-pertuzumab- taksan tedavisi düşünülmelidir. Optimal tedavi süresi şu anda bilinmemektedir. Kılavuzlar progresyon veya kabul edilemez toksisiteye kadar HER2 hedefli tedaviye devam edilmesini önermektedir.

HER2-POZİTİF METASTATİK MEME KANSERİNİN BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİSİ

HER2 pozitif metastatik meme kanseri için altın standart birinci basamak tedavi, hormon reseptörü (HR) durumundan bağımsız olarak sağ kalım katkısı ortaya konmuş olan trastuzumab-pertuzumab-dosetaksel'dir (1,2). Trastuzumab olmadan pertuzumab artı kemoterapinin Faz III çalışmaları bildirilmemiştir. Dose-taksel tolere edildiği sürece en az 6 döngü boyunca

verilmeli ve ardından progresyona kadar trastuzumab-pertuzumab idamesi uygulanmalıdır. İleri evre HER2 pozitif meme kanseri olan ve daha önce endokrin tedavi hariç sistemik tedavi görmemiş hastalarda, medyan PFS docetaksel, paklitaksel ve nab-paklitaksel arasında benzer olduğu için progresyon veya kabul edilemez toksisite görülene kadar trastuzumab ve pertuzumab ile birlikte docetaksel yerine alternatif bir taksan (örneğin paklitaksel veya nab-paklitaksel) kullanılabilir (3). Docetaksel içeren tedaviyle karşılaştırıldığında, paklitaksel alan hastalarda daha fazla nöropati, ancak daha az febril nötropeni ve mukozit geliştiği görülmüştür. Dosetaksel-trastuzumab tedavisine pertuzumab eklendiğinde bildirilen en yaygın yan etki ishal, döküntü, mukozal inflamasyon, febril nötropeni ve cilt kuruluğu iken; periferik ödem ve kabızlık dosetaksel-trastuzumab grubunda daha fazla görülmüştür (1).

HER2 pozitif metastatik meme kanseri olan hastalar için seçilmiş kemoterapiyle birlikte birinci basamak trastuzumab ek seçeneklerdir. Randomize çalışmalar, HER2 pozitif metastatik hastalığı olan hastalar için karboplatinli veya karboplatinsiz paklitaksel, docetaksel ve vinorelbin dahil olmak üzere diğer ajanlara trastuzumab eklemenin faydasını göstermektedir. Ek olarak, trastuzumab ve kapesitabin kombinasyonu da bu ortamda birinci basamak trastuzumab içeren bir rejim olarak etkinlik göstermiştir (4-9).

Endokrin tedavi, HER2 pozitif, HR pozitif tümörler için trastuzumab-pertuzumab idame tedavisine eklenebilir. Yine pre- ve perimenopozal kadınlarda

¹ Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD. semratasdr@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9441-9210

Birinci basamak trastuzumab bazlı tedavi altında progresse olan hastalarda HER2 blokajı sürdürülmemlidir. Bu öneri, adjuvan ortamda trastuzumaba daha önce maruz kaldıktan sonra HER2 pozitif metastatik hastalık tanısı alan hastalar için de geçerlidir. T-DXd, taksan ve trastuzumab tedavisinden sonra tercih edilen ikinci basamak tedavidir. Trastuzumab deruxtecane mevcut değilse, ado-trastuzumab emtansin (T-DM1) diğer bir seçenektir. Yine, kapesitabin ve trastuzumab ile kombinasyon halinde tukatinib, özellikle MSS metastazı olan veya T-Dxd kontrendikasyonu olan hastalarda makul bir ikinci basamak tedavi seçeneğidir. Sonraki basamaklarda T-DM1, lapatinib, tercihen kombinasyon halinde kullanılabilen bir seçenektir. Neratinib ve margetuximab geç dönemde düşünülebilir

KAYNAKLAR

- Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *Engl. Med* 2012;366:109-119.
- Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:P5-18-26.
- Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol* 2019;30:766-773.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *Engl. Med* 2001;344:783-792.
- Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972.
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Oncol* 2006;24:2786-2792.
- Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group. protocol 9840. *Clin Oncol* 2008;26:1642-1649.
- Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer [abstract]. *Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 717.
- Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:509-514.
- Modi S, Yamashita T, Park YH. Updated results of DESTINY-Breast01, phase. study of trastuzumab deruxtecane (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2021;81: PD3-PD06. doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD3-06.
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecane in previously treated HER2-positive breast cancer. *Engl. Med* 2019.
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al; DESTINY-Breast01 Investigators. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecane in previously treated HER2-positive breast cancer. *Engl. Med* 2020;382:610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510. PMID: 31825192.
- Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab emtansine versus trastuzumab deruxtecane in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results of DESTINY-Breast03, randomized, open-label, phase. study. *Lancet* 2023;401:105-117. doi:10.1016/S0140-6736(22)02420-5. PMID: 36495879.
- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *Engl. Med* 2020;382:597-609. doi:10.1056/NEJMoa1914609.
- Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB study. *Clin Oncol* 2020;38:2610-2619. doi:10.1200/JCO.20.00775. PMID: 32468955
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *Engl. Med* 2012;367:1783-1791.
- Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) {+/-} pertuzumab (P) vs trastuzumab, taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:507.
- Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *Engl. Med* 2006;355:2733-2743.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Clin Oncol* 2010;28:1124-1130.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Clin*

- Oncol 2012;30:2585-2592.
21. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. Clin Oncol 2019;37:1081-1089.
 22. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, et al. Neratinib, capecitabine versus lapatinib, capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. Journal of Clinical Oncology 2019;37:1002-1002.
 23. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: Phase. Randomized Clinical Trial. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al., SOPHIA Study Group JAMA Oncol. 2021;7(4):573.
 24. Margetuximab Versus Trastuzumab in Patients With Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (SOPHIA): Final Overall Survival Results From. Randomized Phase. Trial. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, SOPHIA Study Group. Clin Oncol. 2023;41(2):198. Epub 2022 Nov 4.
 25. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2- positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. Clin Oncol 2009;27:5529-5537.
 26. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer. results of the eLEcTRA trial. Breast 2012;21:27-33.
 27. Johnston S, Pippen J, Pivrot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Clin Oncol 2009;27:5538-5546.
 28. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): randomized, open-label phase II trial. Clin Oncol 2018;36:2826-2835.
 29. Gradishar WJ, Hegg R, Im S-A, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. Journal of Clinical Oncology 2017;35:1004-1004.
 30. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. Cancer Res 2006;66:8297-8308.
 31. Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. Performance of prediction models for BRCA mutation carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:1084-1091.
 32. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with Germline BRCA Mutation. Engl. Med 2017;0:null.
 33. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and germline BRCA mutation. Engl. Med 2018;379:753-763.

Bölüm 34

Metastatik Triple Negatif Meme Kanseriinde Sistemik Tedavi

Merve KESKİNKILIÇ¹

GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında hem en sık görülen hem de en sık kanser ilişkili ölüme neden olan kanserdir (1). 2022 yılında dünya genelinde milyondan fazla kadına meme kanseri teşhisi konduğu tahmin edilirken, Avrupa’da ise bu rakamın yaklaşık 400.000 kişi olduğu düşünülmektedir (1). Meme kanseri hastalarının tanı anında klinik semptomların yokluğunda uzak metastaz prevalansının %1,2 ile %6,4 arasında olduğu bildirilmektedir (2). Genel sağkalıma katkısı olan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine rağmen metastatik meme kanseri (MMK) olan hastaların yıllık sağkalım oranı ise halen %30’un altındadır (1).

Meme kanseri hormon reseptör (HR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2’nin (HER2) proteininin ekspresyonu durumuna göre luminal A, luminal B, HER2 pozitif ve triple negatif meme kanseri (TNMK) olmak üzere başlıca dört ana moleküler alt gruba ayrılmaktadır (3). En sık görülen moleküler alt tip olan luminal grup HR ekspresyonu gösterirken, HER2 pozitif olarak adlandırılan moleküler alt tipte ise HER2 protein overekspresyonu görülmektedir (4). Meme kanserlerinin yaklaşık olarak %20’ini oluşturan TNMK ise hormon reseptörleri olan östrojen (ER), progesteronun (PR) yokluğu (0 veya <1% immunohistokimya (IHC) ekspresyonu) ve HER2 protein ekspresyon eksikliği ile karakterize biyolojik olarak agresif bir meme kanseri türünü tanımlamaktadır (5). Diğer moleküler alt tiplere göre daha yüksek proliferasyona sahip olan TNMK, tanı anında beyin, akciğer ve karaciğer gibi visseral organ metastaz oranlarının daha yüksek olması, tedavi yanıtının daha düşük olması ile karakterizedir. Bu kötü prognostik özellikleriyle ilişkili olarak erken hastalık rekürrens riski ve tanı anından sonra metastaz gelişme oranı (tanıdan sonra yaklaşık %40 oranında) daha yüksek olup, yıllık genel sağkalım oranı da diğer moleküler alt tiplere göre daha düşüktür (5 yıllık genel sağkalım oranı %4-20) (1, 5).

Aynı zamanda TNMK, diğer alt tiplere göre daha sık olarak kalıtsal faktörlerle ilişkili olup, hastaların %35’inin BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcısı olduğu, %8’inin ise BRCA2 mutasyonu taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (6).

Metastatik TNMK (mTNMK), moleküler düzeyde heterojen olmasına rağmen hedeflenebilir reseptörlerin eksikliğinden kaynaklı olarak, meme kanserinin diğer moleküler alt tiplerine göre tedavi seçeneklerinin daha sınırlı olduğu ve sistemik kemoterapinin standart olduğu bir tümörken, son zamanlarda immunoterapi, poli-adenozin difosfat riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri ve antikor-ilaç konjugatları gibi tedavi seçeneklerinin mTNMK tedavisinde kullanıma girmesiyle tedavi yanıt oranları artmış, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) süreleri ise uzamıştır.

Kanser alt tipleri arasındaki gen ekspresyon durumlarında olan farklılıklar, kanserler arasındaki moleküler düzeydeki temel farklılıkları yansıtır (1).

¹ Uzm. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
mervekeskinkilic90@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3342-3144

SONUÇ

Metastatik TNMK tedavisinde son yıllardaki yeni gelişmeler ile, standart tedavi olan sistemik kemoterapinin dışında germline BRCA mutant olan grupta PARP inhibitörlerinin, PD-L1 pozitif olan grupta immünoterapinin, antikor ilaç konjugatlarından özellikle TROP-2'yi hedefleyen sakitumumab govitekanın ve HER2 low grupta ise T-DXd' nin tedavide yerini alması, TNMK tedavisinde tedavi yanıt oranlarında artış ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde uzamaya önemli katkı sağlamıştır. Hasta seçimi ve birinci basamak ve ikinci basamak tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde potansiyel ilgili biyobelirteçlerin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Pajewska M, Partyka O, Czerw A, et al. Advanced and Metastatic Triple Negative Breast Cancer-Potential New Treatment. *Cancers (Basel)*. 2025;17(7):1183. Published 2025 Mar 31. doi:10.3390/cancers17071183
- Ali B, Mubarik F, Zahid N, Sattar AK. Clinicopathologic Features Predictive of Distant Metastasis in Patients Diagnosed With Invasive Breast Cancer. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1346-1351. doi:10.1200/GO.20.00257
- Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*. 2015;8:23-31. Published 2015 Dec 21. doi:10.4137/CPath.S31563
- Gao JJ, Swain SM. Luminal. Breast Cancer and Molecular Assays: Review. *Oncologist*. 2018;23(5):556-565. doi:10.1634/theoncologist.2017-0535
- Manna M, Brabant M, Greene R, et al. Canadian Expert Recommendations on Safety Overview and Toxicity Management Strategies for Sacituzumab Govitecan Based on Use in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2024;31(9):5694-5708. Published 2024 Sep 21. doi:10.3390/curroncol31090422
- Blackburn HL, Ellsworth DL, Shriver CD, Ellsworth RE. Breast Cancer Metastasis to the Axillary Lymph Nodes: Are Changes to the Lymph Node "Soil" Localized or Systemic?. *Breast Cancer (Auckl)*. 2017;11:1178223417691246. Published 2017 Feb 10. doi:10.1177/1178223417691246
- Bartsch R, Rinnerthaler G, Petru E, et al. Updated Austrian treatment algorithm for metastatic triple-negative breast cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 2024;136(11-12):347-361. doi:10.1007/s00508-023-02254-9
- Andrade MO, Bonadio RRDCC, Diz MDPE, Testa L. Visceral crisis in metastatic breast cancer: an old concept with new perspectives. *Clinics (Sao Paulo)*. 2024;79:100362. Published 2024 May 15. doi:10.1016/j.clinsp.2024.100362
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-1649. doi:10.1016/jannonc.2020.09.010
- Stanowska O, Kuczkiewicz-Siemion O, Dębowska M, et al. PD-L1-Positive High-Grade Triple-Negative Breast Cancer Patients Respond Better to Standard Neoadjuvant Treatment-A Retrospective Study of PD-L1 Expression in Relation to Different Clinicopathological Parameters. *Clin Med*. 2022;11(19):5524. Published 2022 Sep 21. doi:10.3390/jcm11195524
- Li J, Hao C, Wang K, et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Breast Cancer guidelines 2024. *Transl Breast Cancer Res*. 2024;5:18. Published 2024 Jul 25. doi:10.21037/tbcr-24-31
- Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD008792. Published 2013 Dec 18. doi:10.1002/14651858.CD008792.pub2
- Egger SJ, Chan MMK, Luo Q, Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD013750. Published 2020 Oct 21. doi:10.1002/14651858.CD013750
- Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016;10:25-36. Published 2016 Mar 22. doi:10.4137/BCBCR.S32783
- Wang ML, Yung WK, Royce ME, Schomer DF, Thériault RL. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am. Clin Oncol*. 2001;24(4):421-424. doi:10.1097/00000421-200108000-00026
- Erten C, Demir L, Somali I, et al. Cisplatin plus gemcitabine for treatment of breast cancer patients with brain metastases: preferential option for triple negative patients?. *Asian Pac. Cancer Prev*. 2013;14(6):3711-3717. doi:10.7314/apjcp.2013.14.6.3711
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines. and 7). *Breast*. 2024;76:103756. doi:10.1016/j.breast.2024.103756
- Tarekegn K, Keskinkilic M, Kristoff TJ, Evans ST, Kallinsky K. The role of immune checkpoint inhibition in triple negative breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2023;23(10):1095-1106. doi:10.1080/14737140.2023.2265059
- Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):44-59. doi:10.1016/S1470-2045(19)30689-8
- Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast

- cancer: IMpassion130 final overall survival analysis [published correction appears in *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1308. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.013.] [published correction appears in *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1650. doi: 10.1016/j.annonc.2021.10.002.]. *Ann Oncol.* 2021;32(8):983-993. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.355
21. Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(8):994-1004. doi:10.1016/j.annonc.2021.05.801
 22. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Engl. Med.* 2022;387(3):217-226. doi:10.1056/NEJMoa2202809
 23. Zambelli A, Cortesi L, Gaudio M, et al. Parp-inhibitors in the therapeutic landscape of breast cancer patients with BRCA1 and BRCA2 pathogenic germline variants: An Italian consensus paper and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2024;130:102815. doi:10.1016/j.ctrv.2024.102815
 24. Tentori L, Graziani G. Chemopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Res.* 2005;52(1):25-33. doi:10.1016/j.phrs.2005.02.010
 25. Han Y, Yu X, Li S, Tian Y, Liu C. New Perspectives for Resistance to PARP Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:578095. Published 2020 Nov 25. doi:10.3389/fonc.2020.578095
 26. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with Germline BRCA Mutation [published correction appears in *Engl. Med.* 2017 Oct 26;377(17):1700. doi: 10.1056/NEJMc170012.]. *Engl. Med.* 2017;377(6):523-533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
 27. Robson ME, Im SA, Senkus E, et al. OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Eur. Cancer.* 2023;184:39-47. doi:10.1016/j.ejca.2023.01.031
 28. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA Mutation. *Engl. Med.* 2018;379(8):753-763. doi:10.1056/NEJMoa1802905
 29. Xu J, Keenan TE, Overmoyer B, et al. Phase II trial of veliparib and temozolomide in metastatic breast cancer patients with and without BRCA1/2 mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(3):641-651. doi:10.1007/s10549-021-06292-7
 30. Keskinilic M, Sacks R. Antibody-Drug Conjugates in Triple Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2024;24(3):163-174. doi:10.1016/j.clbc.2024.01.008
 31. Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, et al. Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor and Trophoblast Cell Surface Antigen Expression. *Clin Oncol.* 2024;42(15):1738-1744. doi:10.1200/JCO.23.01409
 32. Keskinilic M, Gökmen-Polar Y, Badve SS. Triple Negative Breast Cancers: An Obsolete Entity?. *Clin Breast Cancer.* 2024;24(1):1-6. doi:10.1016/j.clbc.2023.10.006
 33. Garcia-Saenz JA, Rodríguez-Lescure A, Cruz J, Albanell J, Alba E, Llombart A. Second-Line Treatment Options for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Review of the Clinical Evidence [published correction appears in *Target Oncol.* 2025 Mar;20(2):215. doi: 10.1007/s11523-025-01138-4.]. *Target Oncol.* 2025;20(2):191-213. doi:10.1007/s11523-024-01125-1
 34. Sacituzumab govitecan-hziy injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761115s005s013lbl.pdf (Accessed on May 11, 2021)
 35. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *Engl. Med.* 2022;387(1):9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
 36. Mosele F, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase. DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. doi:10.1038/s41591-023-02478-2
 37. Shi M, Li Z, Wang T, et al. Third-line Treatment for Metastatic Triple-negative Breast Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am. Clin Oncol.* 2024;47(2):91-98. doi:10.1097/COC.0000000000001073

Bölüm 35

Metastatik Meme Kanseriinde Kemik Metastazlarına Yaklaşım

Atila YILDIRIM ¹

Mustafa Emre DUYGULU ²

GİRİŞ

Metastatik meme kanserinin tedavisinde hastalıkta tam olarak kür mümkün olmamasına rağmen yeni tedavi stratejileri ile sağkalımda önemli yol katedilmiştir. Tedavide temel amaçlar sağkalım süresinin uzatılması, semptomların kontrolü ve hastalardaki yaşam kalitesinin korunmasıdır (1,2). Kemik, akciğer, karaciğer ve beyin en sık metastaz görülen organlar olmakla beraber bunlar içinde en sık görülen metastaz alanı ise kemiklerdir. İleri evre meme kanseri olgularında kemik metastazı görülme sıklığı %70'e kadar yükselebilmektedir (3,4).

Kemik metastazları neden oldukları iskelet ilişkili olaylar nedeni ile klinik önem taşımaktadır. Bu tanımlama ile belirtilmek istenilen iskelet ilişkili olaylar kemik ağrısı, patolojik kırık, hiperkalsemi, spinal kord kompresyonu, kemiğe yönelik radyoterapi veya cerrahi ihtiyacıdır (5). Osteolitik kemik metastazı olan hastaların %60'a yakını iskelet ilişkili olay yaşamakta ve bu durum klinik gidişatta kötüleşmeye ek olarak yaşam kalitesinde azalmaya yol açmaktadır (6).

Radyoterapi ve/veya cerrahi tedavi yöntemleri ile ağrı semptomunda palyasyon sağlanması ve kemik stabilizasyonu mümkün olabilmektedir. Kemik hedefli antirezortif tedavi ajanlarından olan bisfosfonatlar ve denosumab ile de kemik kaybının engellenmesi, iskelet ilişkili olaylardan korunma ve bu olaylara kadar geçen sürenin geciktirilmesi mümkündür. Bu

ajanların tedavide kullanımlarının hastaların sağkalım süreleri üzerinde ise anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (7,8). Yazımızda meme kanserinde kemik metastazının gelişim mekanizmasını, tedavide kullanılan lokal ve sistemik tedavi yöntemlerini özetlemeyi amaçladık.

KEMİK METASTAZI GELİŞİM MEKANİZMALARI

Kemik metastazları osteolitik veya osteoblastik karakterde olabilmektedir. Osteolitik metastazlarda kemik matriksinde yıkım ön planda iken, osteoblastik metastazlarda ise bu denge kemik oluşumundan yanadır. Kanser olgularının çoğunda osteolitik ve osteoblastik metastazlar birlikte görülebilmektedir. Meme kanserinde ağırlıklı olarak görülen tip osteolitik lezyonlardır (9).

Kemik dokusu yüksek vaskülaritesi ile tümör hücreleri için ideal bir metastaz alanıdır. Kemik metastazı gelişimi sonrasında tümör hücreleri tarafından üretilen sitokinler ile kemik rezorpsiyonu tetiklenir, aynı zamanda kemik doku içerisinde tümöral büyüme sağlanmış olur (10). Ek olarak kanser hücrelerinden kaynaklanan sitokinler ile osteoklast üretimi indüklenmektedir. Bunun sonucunda osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonu artmakta, tümör proliferasyonunu hızlandıran ve kemik yıkımını sağlayan büyüme faktörlerinin üretimi tetiklenmektedir (11).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, dr_atila_yildirim@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-6067-5646

² Uzm. Dr., Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, mustafaemreduygulu@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5113-6782

mer sonlanım noktası olarak iskelet ilişkili olay olarak kabul edilmiştir. Çalışma sonuçları ile iskelet ilişkili olayları engellemedeki üstünlüğü, subkutan kullanım kolaylığı ve renal doz ayarı gerektirmemesi potansiyel alternatif olarak öne çıkmıştır ve klinik kullanıma girmiştir (33).

Denosumab kemik metastazı olan birçok solid kanserde iskelet ilişkili olayı engellemektedir. Solid kanser tanı hastalarda denosumab ve zoledronik asitin kıyaslandığı, farklı randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde, sağkalım süreleri açısından ve çene osteonekrozu riski açısından her iki tedavi arasında fark bulunmamasına rağmen, iskelet ilişkili olay gelişme zamanında ve hiperkalsemi gelişmesini engellemede denosumab tedavisinin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Denosumab tedavisinde hipokalsemi riski daha fazla iken, akut faz reaksiyonu ile ilişkili olmaması ve renal fonksiyona göre doz düzenleme ihtiyacı olmaması farmakolojik özelliklerindendir. Uygulama şekli 120 mg cilt altı enjeksiyon ile 4 haftada bir şeklindedir. Doz aralığının açılmasını destekleyecek yeterli kanıt düzeyinde sonuçlanmış çalışma bulunmamaktadır (34).

Osteoklast inhibitörleri ile tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği hakkında net konsensus bulunmamaktadır. Yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebileceği gibi iyi kontrollü metastazı olan bireylerde 2 yılın sonunda tedaviye ara verilmesi de düşünülebilir. Tedavi sırasında iskelet ilişkili yan etki gelişmesi durumunda mevcut osteoklast inhibitörü tedavisine devam edilebileceği gibi daha potent başka bir ajana da geçilebilir.

Osteoklast inhibitörlerinin yan etkileri arasında çene osteonekrozu, hipokalsemi ve diğer elektrolit sorunları, atipik kemik kırıkları ortak olarak yer almaktadır. Bisfosfonatlara özel olarak proteinüri ve renal hasar, akut faz cevabı, oküler toksisite, kemik kas eklem ağrısı görülebilmektedir. Denosumab tedavisinin kesildikten sonra rebound kemik yıkımını engellemek için tek doz bisfosfonat tedavi uygulaması yapılması önerilmektedir (35).

SONUÇ

Metastatik meme kanserinde en sık görülen metastaz alanlarından olan kemik metastazlarının neden olacağı iskelet ilişkili olayların engellenmesi ve tedavisi,

hastaların klinik değerlendirilmesinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Bu amaçla cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedavilerin yanı sıra, sistemik tedavide osteoklast inhibitörü ajanların kullanılması tedavinin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over 20-year period: retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005;104(8):1742-1750. doi: 10.1002/cncr.21359.
2. Traves KP, Cokenakes SEH. Breast Cancer Treatment. *American Family Physician*. 2021;104(2):171-178.
3. Anders K, van de Poll-Franse LV, Creemers G-J, et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: descriptive study according to age group. *BMC Cancer*. 2006;6(1):179. doi: 10.1186/1471-2407-6-179.
4. Kuchuk I, Hutton B, Moretto P, et al. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients-Experience from single cancer centre. *Journal of Bone Oncology*. 2013;2(4):137-144. doi: 10.1016/j.jbo.2013.09.001.
5. Zhang H, Zhu W, Biskup E, et al. Incidence, risk factors and prognostic characteristics of bone metastases and skeletal-related events (SREs) in breast cancer patients: systematic review of the real world data. *Journal of Bone Oncology*. 2018;11:38-50. doi: 10.1016/j.jbo.2018.01.004.
6. Ihle CL, Wright-Hobart SJ, Owens P. Therapeutics targeting the metastatic breast cancer bone microenvironment. *Pharmacology Therapeutics*. 2022;239:108280. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108280.
7. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Bone-Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer. All Well-Established Knowledge?. *Breast Care*. 2014;9(5):323-330. doi:10.1159/000368710.
8. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(35):5132-5139. Epub 20101108. doi: 10.1200/jco.2010.29.7101.
9. Käkönen SM, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(3 Suppl):834-839. doi: 10.1002/cncr.11132.
10. Van Der Pluijm G, Sijmons B, Vloedgraven H, et al. Monitoring metastatic behavior of human tumor cells in mice with species-specific polymerase chain reaction: elevated expression of angiogenesis and bone resorption stimulators by breast cancer in bone metastases. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001;16(6):1077-1091. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.6.1077.
11. Chirgwin JM, Guise TA. Molecular mechanisms of tumorbone interactions in osteolytic metastases. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 2000;10(2):159-178.
12. Higgins LS, Vessella R, Corey E, et al. Basic mecha-

- nisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clinical Cancer Research*. 2006;12 (20 Pt 2): 6213s-6216s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1007.
13. Yin JJ, Selander K, Chirgwin JM, et al. TGF-beta signaling blockade inhibits PTHrP secretion by breast cancer cells and bone metastases development. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(2):197-206. doi: 10.1172/JCI3523.
 14. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2001; 45(1):53-64.
 15. Godersky JC, Smoker WR, Knutson R. Use of magnetic resonance imaging in the evaluation of metastatic spinal disease. *Neurosurgery*. 1987;21(5):676-80. doi: 10.1227/00006123-198711000-00013.
 16. Liu T, Wang S, Liu H, et al. Detection of vertebral metastases: meta-analysis comparing MRI, CT, PET, BS and BS with SPECT. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017;143(3):457-465. doi: 10.1007/s00432-016-2288-z.
 17. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, Wong R, Hahn C. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology*. 2017;7(1):4-12. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.001.
 18. Kiesel L, Kohl A. Role of the RANK/RANKL pathway in breast cancer. *Maturitas*. 2016;86:10-66. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.01.001.
 19. Wang L, Fang D, Xu J, Luo R. Various pathways of zoledronic acid against osteoclasts and bone cancer metastasis: brief review. *BMC Cancer*. 2020 ;20(1):1059. doi: 10.1186/s12885-020-07568-9.
 20. Wu X, Li F, Dang L, et al. RANKL/RANK System-Based Mechanism for Breast Cancer Bone Metastasis and Related Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:76. doi: 10.3389/fcell.2020.00076.
 21. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Oncology*. 2014;19(2):403-410. doi: 10.1007/s10147-013-0561-6.
 22. Quispe D, Shi R, Burton G. Osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic breast cancer: ethnic and socio-economic aspects. *The Breast Journal*. 2011;17(5):510-3. Epub 20110715. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01119.x.
 23. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(25):2270-2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186.
 24. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.
 25. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al. Stockler MR, Pavlakakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;10(10):CD003474. doi: 10.1002/14651858.CD003474.
 26. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1650-1663. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019.
 27. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncology*. 2013;14(7):663-670. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70174-8.
 28. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs. Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2017 ;3(7):906-912. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6316.
 29. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(1):48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425.
 30. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al. McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(1):59-65. doi: 10.1200/JCO.1993.11.1.59.
 31. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *British Journal of Cancer*. 2004 ;90(6):1133-1137. doi: 10.1038/sj.bjc.6601663.
 32. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(24):1785-91. doi: 10.1056/NEJM199612123352401.
 33. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(35):5132-5139. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101.
 34. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: combined analysis of pivotal, randomised, phase. trials. *European Journal of Cancer*. 2012;48(16):3082-3092. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.002.
 35. Wajda BG, Ferrie LE, Abbott AG, et al. Denosumab vs. Zoledronic Acid for Metastatic Bone Disease: Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancers (Basel)*. 2025;17(3):388. doi: 10.3390/cancers17030388.

Bölüm 36

Meme Kanseriinde Beyin Metastazlarına Yaklaşım

Anıl KARAKAYALI¹

GİRİŞ

Meme kanseri, akciğer kanserinden sonra beyne en sık metastaz yapan ikinci kanserdir. Meme kanserinde beyin metastazı riski evreye göre değişkenlik gösterebilmektedir. İleri evre meme kanseri olan hastaların %10-15'inde beyin metastazları saptanırken, erken evre meme kanseri olan hastaların sadece %3'ünde beyin metastazı görülmektedir.

Meme Kanseri Beyin Metastazı Patofizyolojisi

Meme kanserindeki beyin metastazı patofizyolojisi diğer solid malignitelerle benzerdir. Bu süreç, kanser hücrelerinin kan damarları invazyonu, damar duvarını aşması ve uzak organlara yayılmasından oluşur.

Beyin, vücudun diğer bölgelerinden farklı olarak kendine ait yaygın damar ağına sahip bir organ olduğu için, kanser hücreleri beyne ulaşmak için kan-beyin bariyeri engeli aşmaları gerekmektedir. Bu durum sistemik tedavi seçeneklerinde de kısıtlılığa yol açmaktadır.

Meme Kanseriinde Beyin Metastazı için Risk Faktörleri

Beyin metastazı riski meme kanseri alt tiplerine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Triple negatif meme kanseri veya HER2-pozitif meme kanseri olan hastalar, diğer alt tiplere göre daha yüksek bir beyin metastazı riski taşımaktadır.

Yapılan çalışmalarda BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu taşıyan hastalarda da beyin metastaz görülme oranı daha yüksek bulunmuştur.

Meme Kanseriinde Beyin Metastazına Ait Klinik Yakınmalar

Beyin metastazı durumunda ortaya çıkan klinik belirtiler, beyindeki metastazların sayısına, boyutuna ve yerine bağlı olarak değişebilmektedir.

En sık görülen yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, iştah kaybı, yorgunluk, davranış değişiklikleri, hafıza kaybı veya zayıflığı, yürüme bozuklukları, konuşma bozuklukları, görme bozuklukları ve denge kaybıdır.

Meme Kanseriinde Beyin Metastazı Tanısı

Beyin metastazlarının tanısında en faydalı radyolojik inceleme beyin MRG'dir (manyetik rezonans görüntüleme). Beyin metastazlarının varlığını, büyüklüğünü saptamasının yanında, tedaviye yanıtını değerlendirmek ve tedavi sonrası kontrol için de ilk seçilecek tetkik olmalıdır.

MEME KANSERİNDE BEYİN METASTAZI TEDAVİSİ

Beyin metastazları tedavisi oldukça karmaşık ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir süreçtir ve tedavi planı, hastanın bireysel durumuna göre belirlenir. Tedavi, radyoterapi(RT) sistemik tedavi veya

¹ Uzm Dr., Kocaeli Şehir Hastanesi, anilozbay@hotmail.com, ORCID iD: 000-0002-4919-266X

hastalardan elde edilen medyan sağkalım tahminlerinden belirgin olarak yüksektir ve bu muhtemelen daha iyi sistemik kontrolün meme kanseri ölüm oranı üzerindeki etkisini temsil etmektedir. Diğer araştırmalarda da benzer sonuçlar kaydedilmiştir. Ne yazık ki, üçlü negatif meme kanseri olan beyin metastazlı hastaların prognozu zayıf kalmaya devam etmektedir.

Santral sinir sistemi metastazları içinde leptomeningeal metastazlar ayrı bir başlık altında değerlendirilmelidir. Meme kanserinden kaynaklanan parankimal beyin metastazları olan bazı hastaların prognozunda iyileşmeler olmasına rağmen, leptomeningeal metastazları olan hastaların prognozu son on yılda belirgin bir şekilde değişmemiştir. Leptomeningeal hastalık aha kötü prognozludur ve tedavisinde daha çok sistemik tedavi ve RT kullanılmaktadır. Uygulama zorluğu ve sınırlı etkinliği göz önüne alındığında nadiren intratekal tedavi de kullanılmaktadır.

Leptomeningeal metastaz kanıtı olan metastatik meme kanseri olan 68 kadından oluşan retrospektif bir seride, medyan genel sağ kalım dört ay ve bir yıllık sağ kalım oranı %13 olarak saptanmıştır.

Beyin metastatik meme kanseri prognozu kötü olmakla beraber erken tanı ve doğru tedavi seçimi ile hastaların yaşam kalitesinde ve sağ kalımlarında artış sağlamak mümkündür. Tedavi planında multidisipliner yaklaşım esastır.

KAYNAKLAR

1. Kuksis M, Gao Y, Tran W, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2021; 23:894.
2. Arvold ND, Oh KS, Niemierko A, et al. Brain metastases after breast-conserving therapy and systemic therapy: incidence and characteristics by biologic subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:153.
3. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52:2349.
4. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, et al. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120:753.
5. Park YH, Park MJ, Ji SH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2- overexpressing breast cancer patients. *Br. Cancer* 2009; 100:894.
6. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97:2972.
7. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central nervous system metastases in HER-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab: incidence, survival, and risk factors. *Oncologist* 2007; 12:766.
8. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *Clin Oncol* 2005; 23:2114.
9. Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev* 2005; 31:312.
10. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1648.
11. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011; 17:4834.
12. Tucatinib tablets. United States Prescribing Information. US National Librar. of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/213411s004lbl.pdf (Accessed on January 24, 2023). Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *Engl. Med* 2020; 382:610.
13. ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection, for intravenous use. US Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s017s020lbl.pdf (Accessed on May 12, 2022).
14. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015; 26:113.
15. ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for injection, for intravenous use. US Food and Drug Administration. [w.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s017s020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s017s020lbl.pdf) (Accessed on May 12, 2022).
16. Lee S, Ahn HK, Park YH, et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129:809.

Bölüm 37

Meme Kanseri Leptomeningeal Metastaz: Tanı, Tedavi ve Gelecek Perspektifler

Ömer SAÇLI¹

1. GİRİŞ

Leptomeningeal metastaz (LM), solid tümörlerin ileri evrelerinde %1–8 oranında görülebilen ve yaşam süresini belirgin şekilde kısaltan ciddi bir komplikasyondur [1,2]. Meme kanseri, LM'nin en sık görüldüğü malignitelerden biridir ve kadınlardaki LM vakalarının yaklaşık üçte birinden sorumludur [3]. HER2 pozitif ve triple-negatif alt tiplerde LM riski daha yüksektir [4]. Modern sistemik tedavilerin sağkalımı uzatması, daha fazla hastanın merkezi sinir sistemi metastazlarıyla karşılaşmasına yol açmakta ve bu durum LM insidansında göreceli bir artışa neden olmaktadır [5].

Literatürde HER2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarının yaklaşık %11'inde LM geliştiği bildirilmektedir [6]. LM gelişme riski özellikle sistemik kontrol altında olan, ancak santral sinir sistemi (SSS) metastazı açısından korunmasız kalan hastalarda ön plandadır [7]. Tanı konulduktan sonraki medyan sağkalım süresi 3–6 ay olup, alt tiplere ve uygulanan tedavilere göre bu süre değişiklik göstermektedir [8]. LM, moleküler testlerin yaygınlaşması ve görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile daha sık saptanır hâle gelmiştir.

Bu bölümde meme kanserine bağlı leptomeningeal metastazın epidemiyolojisi, klinik özellikleri, tanısı ve tedavisine ilişkin güncel bilgiler detaylandırılacaktır.

2. PATOFİZYOLOJİ

Leptomeningeal metastaz, primer tümörden köken alan kanser hücrelerinin pia ve araknoid zarlar boyunca yayılması ile meydana gelir [9,10]. Bu yayılım genellikle üç yolla gerçekleşir: hematolojik (damar yolu), doğrudan invazyon (kafa kemikleri, dura veya sinirler yoluyla) veya koroid pleksus yoluyla SSS içerisine geçiş. Meme kanserinde LM sıklıkla HER2 pozitif ve triple-negatif tümör alt tiplerinde gözlenir [11]. Bu olguların BOS ortamına yüksek afinitesi olduğu düşünülmektedir.

HER2 pozitif alt tiplerde, HER2 ve HER3 reseptörlerinin heterodimerizasyonu PI3K-AKT-mTOR ve MAPK sinyal yollarının aktivasyonuna neden olarak tümör hücrelerinin invazyon potansiyelini artırır [12,13]. Ayrıca bu hücreler BOS ortamında hayatta kalabilme yeteneğine sahip klonlardır ve bu mikrosistem, düşük glukoz ve oksijen seviyesi nedeniyle seçim baskısı oluşturur [14].

Son dönemde LM ile ilişkili immünolojik faktörler daha fazla araştırılmaktadır. Örneğin, BOS'ta kompleman C3 düzeylerinin artışı, koroid pleksus geçirgenliğini artırmakta ve tümör hücrelerinin leptomeningeal boşluğa geçişini kolaylaştırmaktadır [15]. Ek olarak, BOS'taki immün mikroçevre, antijen sunan hücrelerden fakir ve sitotoksik T lenfosit aktivitesinden yoksundur [16]. Bu bağlamda, BOS ortamı hem immün kaçışa hem de ilaç penetrasyonuna dirençli bir mikroçevre sunar.

¹ Uzm. Dr., SBÜ Ümraniye EAH, dromersaceli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7836-139X

nımını sınırlandırabilir. Ek olarak, kombinasyon intratekal kemoterapi rejimleri de araştırma aşamasındadır.

KAYNAKLAR

- Clarke JL, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology*. 2010.
- Franzoi MA, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019.
- Le Rhun E, et al. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int*. 2013.
- Boire A, et al. Liquid biopsy in CNS metastases: RANO review. *Neuro Oncol*. 2019.
- Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Curr Opin Oncol*. 2010.
- Bartsch R, et al. Breast cancer brain metastases responding to T-DM1. *J Neurooncol*. 2014.
- Niwińska A, et al. Breast cancer leptomeningeal metastasis: clinical presentation and management. *Oncology*. 2007.
- Glantz MJ, et al. Survival in patients with leptomeningeal metastases. *J Neurooncol*. 1998.
- Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Oncologist*. 2008.
- Waki F, et al. Prognostic factors and outcomes in leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol*. 2009.
- Stemmler HJ, et al. HER2-positive CTCs in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009.
- Spector NL, et al. HER2 signaling and targeted therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2009.
- Rexer BN, et al. PI3K pathway in HER2+ breast cancer. *Cancer Res*. 2013.
- Boire A, et al. Adaptation of tumor cells to cerebrospinal fluid. *Cell*. 2017.
- Brastianos PK, et al. Complement component 3 and LM. *Nat Med*. 2020.
- Boire A, et al. CNS immune microenvironment in LM. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020.
- Hyun JW, et al. Clinical experience of LM. *Eur J Cancer*. 2016.
- Clarke JL, et al. Neurologic symptoms in LM. *Neurol Clin*. 2012.
- DeAngelis LM. Neurologic complications of cancer. Oxford University Press. 2009.
- Wasserstrom WR, et al. Diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Cancer*. 1982.
- Chamberlain MC. Comparative spine imaging in LM. *J Neurooncol*. 1995.
- Glantz MJ, et al. CSF immunocytochemistry in LM. *J Clin Oncol*. 2004.
- Chamberlain MC, Sandy AD. Imaging in leptomeningeal disease. *Neurology*. 1990.
- Brandsma D, et al. Clinical features of LM. *Neurol Sci*. 2010.
- De Mattos-Arruda L, et al. ctDNA from CSF vs plasma. *Nat Commun*. 2015.
- Brastianos PK, et al. CSF sequencing in LM. *Neuro Oncol*. 2020.
- Pentsova EI, et al. Next-gen sequencing of CSF in CNS cancers. *JCO Precis Oncol*. 2018.
- Murthy RK, et al. HER2CLIMB trial. *N Engl J Med*. 2020.
- Modi S, et al. DESTINY-Breast03 study. *N Engl J Med*. 2022.
- Tolaney SM, et al. Abemaciclib in CNS metastases. *Breast Cancer Res*. 2020.
- Emens LA, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in TNBC. *N Engl J Med*. 2018.
- Brastianos PK, et al. Nivolumab and ipilimumab in brain metastases. *JAMA Oncol*. 2020.
- Groves MD. Role of radiotherapy in LM. *Arch Neurol*. 2010.
- Brown PD, et al. Proton CSI in LM. *J Clin Oncol*. 2018.
- Zagouri F, et al. Intrathecal trastuzumab in HER2+ breast cancer. *Breast*. 2013.

Bölüm 38

Meme Kanseriinde Karaciğer Metastazlarına Yaklaşım

Abit YAMAN¹

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitelere biri olup, ileri evrelerde çoğunlukla uzak organ metastazları ile seyretmektedir. Karaciğer metastazları, hematolojik yayılım yoluyla ortaya çıkan ve hastalığın seyrini önemli ölçüde etkileyen bir klinik durumdur. Metastatik meme kanseri hastalarında karaciğer tutulumunun insidansı çalışmalara göre %5 ila %20 arasında değişmekte olup, otopsi serilerinde bu oran %60'ı aşmaktadır.

Karaciğer metastazlarının tanısı genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde konulmakta ve yaygın hastalığın bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik belirti ve bulgular non-spesifik olup, hepatomegali, safrayolu obstrüksiyonuna bağlı ikter, asit ve yaygın hastalığa bağlı kötü performans durumu ile kendini gösterebilir. Laboratuvar bulgularında genellikle alkalen fosfataz ve transaminaz yüksekliği dikkat çekmektedir.

Son yıllarda sistemik kemoterapi rejimlerinde sağlanan ilerlemelere rağmen, karaciğer metastazlarının varlığı hala olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Zinser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, doxorubicin içeren kombinasyon kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen hastalarda medyan sağkalım 14 ay olarak bildirilirken, 1950'lerde tek ajan kemoterapi alan hastalarda bu süre, ay olarak bulunmuştur. Buna karşın, Hoe ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, meme kanseri hastalarında karaciğer metastazlarının %5.2 oranında gö-

rüldüğü ve tedavi alan hastalarda medyan sağkalımın yalnızca, ay olduğu rapor edilmiştir (1,2).

Bu bölümde, meme kanseri hastalarında karaciğer metastazlarının lokal tedavi yaklaşımları ele alınarak, güncel literatür bilgileri ışığında klinik yönetimi tartışılacaktır.

LOKAL TEDAVİ ENDİKASYONLARI

Metastatik meme kanseri, genel olarak sistemik bir hastalık olarak kabul edilse de, özellikle sınırlı (oligometastatik) karaciğer metastazları gösteren hastalarda, multidisipliner bir yaklaşımın uygulanması potansiyel olarak uzun dönemli kontrol veya nadiren de olsa tedavi şansı sunabilmektedir. Pagani ve arkadaşlarının belirttiği gibi, mevcut tedavi kılavuzları (örneğin NCCN ve ESMO) lokal tedavi seçeneklerini, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve bölgesel kemoterapi. sınırlı metastatik durumlarda değerlendirmeye almaktadır (3). Bu yaklaşımla, sistemik tedaviyle sağlanan yanıtın ardından lokal tedavi ile hastalık yükü azaltılarak, tümör hücrelerinin potansiyel olarak kalıcı kontrol altına alınması hedeflenir.

Pocard ve ekibi, karaciğer metastazları için yapılan rezeksiyonların, uygun hasta seçimiyle uzun dönemli sağkalımda anlamlı bir iyileşme getirebildiğini göstermiştir. Seçim kriterleri arasında; hastanın genel performansının iyi olması, karaciğer fonksiyon testlerinin normal seyretmesi, sistemik tedaviye (kemoterapi ve/veya hormon tedavisi) yanıt alınması ve ekstrahepatik hastalığın kontrol altında olması yer

¹ Uzm. Dr., SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, abtymn_67@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0787-9604

yönetiminde daha etkili ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin ön plana çıkması beklenmektedir. Multidisipliner ekipler tarafından yürütülen bireyselleştirilmiş hasta yönetimi, metastatik meme kanseri olan hastalarda daha iyi klinik sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, et al. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases.. Clin Oncol. 1987 May;5(5):773-82. doi: 10.1200/JCO.1987.5.5.773.
2. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases--incidence, diagnosis and outcome.. R Soc Med. 1991 Dec;84(12):714-6. doi: 10.1177/014107689108401207.
3. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?. Natl Cancer Inst. 2010 Apr 7;102(7):456-63. doi: 10.1093/jnci/djq029. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20220104; PMCID: PMC3298957.
4. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, et al. Résections hépatiques pour métastases de cancer du sein: résultats et facteurs pronostiques (65 cas) [Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases)]. Ann Chir. 2001 Jun;126(5):413-20. French. doi: 10.1016/s0003-3944(01)00526-0.
5. Selzner M, Morse MA, Vredenburg JJ, et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. Surgery. 2000 Apr;127(4):383-9. doi: 10.1067/msy.2000.103883.
6. Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. Radiology. 2001 Jul;220(1):145-149.
7. Abdo, Mostafa, and Ali El Anwar. "Outcome of liver resection in breast cancer liver metastases." The Egyptian Journal of Surgery 34.4 (2015).
8. Zegarac M, Nikolic S, Gavrilovic D, et al. Prognostic factors for longer disease free survival and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis from breast cancer.. BUON. 2013;18(4):859-865.
9. Veltri A, Gazzera C, Barrera M, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) of hepatic metastases (METS) from breast cancer (BC): an adjunctive tool in the multimodal treatment of advanced disease. Radiol Med. 2014;119(5):327-333. doi:10.1007/s11547-013-0354-z
10. Wong J, Cooper A. Local Ablation for Solid Tumor Liver Metastases: Techniques and Treatment Efficacy. Cancer Control. 2016;23(1):30-35. doi:10.1177/107327481602300106
11. Bortolotto C, Macchi S, Veronese L, et al. Radiofrequency ablation of metastatic lesions from breast cancer.. Ultrasound. 2012;15(3):199-205. doi:10.1016/j.jus.2012.06.007

Bölüm 39

Metastatik Meme Kanseri Genetik İncelemenin Rolü ve Tedaviye Etkileri

Faruk AKSU¹

■ GİRİŞ

Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biri olan meme kanseri ciddi morbidite ve mortalite nedenidir(1). Metastatik meme kanseri (MMK) tanısı alan hastaların prognozu; hastalığın yayılma derecesine, tümörün histopatolojik özelliklerine ve moleküler profiline bağlı olarak değişkenlik gösterir(2). Hastalığın biyolojik heterojenitesi nedeniyle genetik testlerin klinik önemi giderek artmakta ve bu testlerle birlikte hastalığa özgü hedeflenmiş tedaviler uygulanabilmektedir.

MMK’de genetik testler, tümörün moleküler özelliklerini tanımlamak ve hastaya özgü tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla kullanılır. Bu testler, germline (kalıtsal) ve somatik (tümöre özgü) mutasyonları ayırt edebilir. Germline mutasyonlar hastanın ailesinden miras aldığı ve kanser riskini artıran genetik değişikliklerdir; örneğin BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları bu grupta yer alır(3). Somatik mutasyonlar ise, tümörün gelişimi sırasında ortaya çıkan ve genellikle tedavi edilebilir(actionable) hedefler sunan mutasyonlardır; PIK3CA mutasyonları bu kategoriye örnek teşkil eder(4). Günümüzde en sık kullanılan genetik test yöntemi, tümör DNA’sını kapsamlı bir şekilde analiz eden yeni nesil dizileme (Next-Generation Sequencing. NGS) teknolojisidir. NGS, birden fazla genin eşzamanlı olarak incelenmesini sağlayarak tedavi kararlarını yönlendiren actionable mutasyonların hızlı ve etkin bir şekilde belirlenmesine olanak tanır(5). NGS panelleri; tümör DNA’sındaki tek nükleotid de-

ğişimleri, küçük insersiyon/delesyonları, kopya sayı artışlarını ve füzyon genlerini aynı anda saptayabilir.

■ GENETİK TESTLERİN ROLÜ

Genetik testler, MMK’de actionable mutasyonların tespitinde temel bir rol oynar. Actionable mutasyonlar, spesifik hedefe yönelik tedavilere yanıt verme potansiyeli taşıyan genetik değişikliklerdir. Örneğin, PIK3CA mutasyonu, MMK hastalarının yaklaşık %40’ında saptanır. Bu mutasyona sahip hastalarda PI3K inhibitörleri (örneğin alpelisib) ile tedavi, FDA onayı almış bir seçenektir (6). Alpelisib hormon reseptör pozitif HER2 negatif MMK hastalarında, PIK3CA mutasyonu varlığında progresyonsuz sağkalımı anlamlı ölçüde uzatmıştır. SOLAR-1 çalışmasında alpelisib ve fulvestrant kombinasyonu; özellikle PIK3CA mutasyonu pozitif, hormon reseptörü pozitif ve HER2-negatif hastalarda progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatmıştır (HR=0,65, p<0,001) (7). Bunun yanı sıra genetik testler prognozun değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtının öngörülmesinde de kullanılır. ESR1 mutasyonu, endokrin tedavilere dirençle ilişkilendirilen bir örnektir ve bu mutasyona sahip hastalarda fulvestrant gibi selektif östrojen reseptör degradatörleri tercih edilebilir. ESR1 mutasyonu taşıyan hastalarda yapılan EMERALD çalışmasında ise yeni nesil oral selektif östrojen reseptör degrader (SERD) olan elacestrantın, aromataz inhibitörlerine dirençli hastalarda progresyonsuz sağkalımı anlamlı olarak artırdığı bildirilmiştir (HR=0,55, p<0,001). (8). HR+ metasta-

¹ Uzm. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği farukaksu@outlook.com, ORCID iD: 0000-0003-4713-5204

CA çalışması, benzer hasta popülasyonunda diğer bir PARP inhibitörü olan talazoparib standart kemoterapiye karşı test etti. EMBRACA, 431 metastatik meme kanseri (HER2-negatif, germline BRCA1/2 mutant) hastasını 2:1 oranında talazoparib veya kemoterapi kollarına randomize etti. Sonuçlar olaparib çalışmasına paralel şekilde, talazoparib ile PFS'nin anlamlı derecede uzadığını gösterdi: medyan PFS, talazoparib kolunda 8.6 ay, kemoterapi kolunda 5.6 ay saptandı (HR 0.54; %95 CI 0.41-0.71; $P<0.001$). Objektif yanıt oranı talazoparib ile %62.6, kemoterapi ile %27.2 olarak rapor edildi (19). Her iki çalışmada da tedaviye bağlı yaşam kalitesi ve yan etki profilleri, beklendiği üzere PARP inhibitörleri lehine daha iyi seyretmiştir.

Daha az sıklıkla rastlanan ancak klinik olarak önemli mutasyonlar üzerine yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. PALB2 mutasyonu taşıyan kadınlarda yaşam boyu meme kanseri riski %53'e kadar yükselirken, ATM mutasyonlarında bu risk %20-40, CHEK2 mutasyonlarında ise %32-37 arasındadır. Bu durum, bu mutasyonları taşıyan hastalar için özel izlem ve tedavi stratejilerinin önemini göstermektedir(20).

■ ZORLUKLAR VE GELECEK YÖNELİMLER

MMK'de genetik testlerin kullanımında çeşitli zorluklar mevcuttur. Testlerin maliyeti, özellikle NGS gibi ileri teknolojiler için yüksek olabilir ve bu durum testlerin yaygın erişimini kısıtlayabilir(21). Ayrıca genetik test sonuçlarının yorumlanması uzmanlık gerektirir; yanlış yorumlamalar, hastaların suboptimal tedavilere yönlendirilmesine yol açabilir. Tümör heterojenitesi ise başka bir önemli engeldir. Tek bir biyopsi örneği, tümörün genetik profilini tam olarak yansıtmayabilir ve bu da tedavi kararlarını karmaşık hale getirebilir (22).

Likit biyopsi, kan örneklerinden tümör DNA'sını analiz ederek non-invaziv bir alternatif sunmakta ve MMK'de genetik profilin dinamik takibini mümkün kılmaktadır(23). Ayrıca yapay zeka ve makine öğrenimi, büyük veri setlerini analiz ederek genetik test sonuçlarının yorumlanmasını kolaylaştırabilir ve kişiselleştirilmiş tedavi önerileri sunabilir. Gelecekte bu yenilikler genetik testlerin MMK yönetimindeki etkinliğini artırarak daha fazla hastanın hedefe yönelik tedavilerden faydalanmasını sağlayacaktır(24).

■ SONUÇ

Metastatik meme kanseri, heterojen doğası ve tedaviye direnç mekanizmaları nedeniyle yönetimi zor bir hastalık grubunu temsil eder. Genetik testlerin bu alandaki rolü, yalnızca BRCA1/2 mutasyonlarının tespitiyle sınırlı değildir. Genişletilmiş paneller ve kapsamlı somatik/germline analizleri hastaların ve ailelerin risk düzeyini belirlemeye yardımcı olur, metastatik hastalığın tedavisinde de yön göstericidir. Özellikle BRCA1/2 mutasyonu taşıyan metastatik meme kanseri vakalarında PARP inhibitörleri ile sağlanan başarı, klinik pratiğe önemli bir katkı sunmuştur. Diğer yandan PIK3CA mutasyonları, ESR1 mutasyonları gibi farklı genetik değişikliklerin hedefe yönelik tedavileri metastatik evrede yaşam kalitesini ve sağkalımı artırmaya yönelik atılımlardır.

Gelecekte moleküler ve genetik düzeydeki yeniliklerin klinik uygulamalara daha fazla entegre olması beklenmektedir. Böylece her hastanın "bireyselleştirilmiş" tedavi planı yapılarak gereksiz toksisitelerden kaçınılacak, en etkin ajanlarla tedavi sağlanacak ve olası direnç mekanizmaları erkenden tespit edilebilecektir.

Metastatik hastalar için yapılan genetik testlerin sonuçları, sağlıklı aile üyelerinin de risk yönetiminde büyük önem taşır. Bu yüzden genetik danışmanlık ve multidisipliner ekip çalışması, güncel ve gelecekteki tüm protokollerin temelini oluşturacaktır.

■ KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Canino F, Tornincasa A, Bettelli S, Manfredini S, Barbolini M, Moscetti L, et al. Real-world data and clinical implications of next-generation sequencing (NGS)-based analysis in metastatic breast cancer patients. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(5):2490.
3. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer.
4. Barakeh DH, Aljelaify R, Bashawri Y, Almutairi A, Alqubaishi F, Alnamnakani M, et al. Landscape of somatic mutations in breast cancer: new opportunities for targeted therapies in Saudi Arabian patients. Oncotarget. 2021;12(7):686.
5. Nourieh M, Vibert R, Saint-Ghislain M, Cyrta J, Vin-

- cent-Salomon A. Next-generation sequencing in breast pathology: real impact on routine practice over decade since its introduction. *Histopathology*. 2023;82(1):162-9.
6. Food U, Administration D. FDA approves alpelisib for metastatic breast cancer. *Case Med Res*. 2019;2-3.
 7. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(20):1929-40.
 8. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(25):2961-8.
 9. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(9):1231-44.
 10. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018;15(12):731-47.
 11. Harding JJ, Piha-Paul SA, Shah RH, Murphy JJ, Cleary JM, Shapiro GI, et al. Antitumour activity of neratinib in patients with HER2-mutant advanced biliary tract cancers. *Nat Commun*. 2023;14(1):630.
 12. Jhaveri KL, Hurvitz SA, Brufsky A, Bose R, Miguel MJd, Evron E, et al. Efficacy and genomic analysis of <i>HER2</i>-mutant, metastatic triple-negative breast cancer treated with neratinib alone or in combination with trastuzumab in the phase. SUMMIT basket trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16_suppl):1094-.
 13. Smyth L, Saura C, Piha-Paul S, Lu J, Mayer I, Brufsky A, et al. Update on the phase II SUMMIT trial: Neratinib+fulvestrant for HER2-mutant, HR-positive, metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30:iii10-iii1.
 14. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, randomized, phase. study. *American Society of Clinical Oncology*; 2022.
 15. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England journal of medicine*. 2018;379(22):2108-21.
 16. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): randomized, placebo-controlled, double-blind, phase. clinical trial. *The Lancet*. 2020;396(10265):1817-28.
 17. Tutt AN, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1-or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25):2394-405.
 18. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with Germline BRCA Mutation.. *Engl. Med*. 2017;377(6):523-33.
 19. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA Mutation.. *Engl. Med*. 2018;379(8):753-63.
 20. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(9):1703-13.
 21. Mirza M, Goerke L, Anderson A, Wilsdon T. Assessing the Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing as Biomarker Testing Approach in Oncology and Policy Implications: Literature Review. *Value Health*. 2024;27(9):1300-9.
 22. Menko FH, Monkhorst K, Hogervorst FB, Rosenberg EH, Adank MA, Ruijs MW, et al. Challenges in breast cancer genetic testing.. call for novel forms of multidisciplinary care and long-term evaluation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2022;176:103642.
 23. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease—latest advances and implications for cure. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;16(7):409-24.
 24. Ahn JS, Shin S, Yang S-A, Park EK, Kim KH, Cho SI, et al. Artificial intelligence in breast cancer diagnosis and personalized medicine. *Journal of Breast Cancer*. 2023;26(5):405.

Bölüm 40

İleri Evre Meme Kanseri Visseral Kriz: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Görkem TURHAN¹

GİRİŞ

Meme kanseri GLOBOCAN 2022 verilerine göre Dünya’da kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanser türüdür (1). Erken tanı ve küratif tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, meme kanseri hastalarının %20-30’unda metastatik hastalık gelişir ve önemli bir kısmında, ya ilk başvuruda ya da hastalığın ilerlemesinin bir sonucu olarak visseral tutulum gelişir. Visseral tutulumla bağlı metastatik hastalık yükünün organ işlevlerinde hızlı bir bozulmaya yol açması sonucunda Visseral Kriz (VK) ortaya çıkabilir. Yeni tanı meme kanseri hastalarının yaklaşık %10-15’inde visseral kriz gelişebilir. Visseral kriz, acil tedavi gerektiren ve yaşamı tehdit eden bir klinik durumdur. Sıklıkla hormon reseptörü pozitif HER2 negatif meme kanserlerinde görülür (2).

VISSERAL KRİZİN KLİNİK TANIMI

Visseral krizin klinik tanımı tartışmaya açık bir konudur. “Visseral kriz” terimi ilk olarak ikinci ESO-ESMO ileri evre meme kanseri uluslararası konsensüs kılavuzunda(ABC2), “yalnızca visseral metastazların varlığı anlamına gelmeyen, hızlı etkili tedavi için klinik bir endikasyona yol açan ciddi organ disfonksiyonu” olarak tanımlanmıştır (3). Bu hastalarda yüksek tümör yüküne hızlı yanıt alınması için kombinasyon kemoterapileri verilmesi önerilmiştir. 2019’da 5. Uluslararası İleri Evre Meme Kanseri Konsensus Konferansında yayınlanan ABC5 kılavuzunda Visseral Kriz tanımlanırken klinik ve laboratuvar parametreleri de dahil edilmiştir:

- Karaciğer VK: Gilbert sendromu veya safra tıkanıklığı olmaksızın bilirubinin hızlı bir şekilde normal üst sınırın 1,5 katından fazla artması olarak;
- Akciğer VK: Plevral efüzyonun drenajı ile rahatlamayan, istirahatle hızla artan dispne;
- Hematolojik VK: Kemik iliği metastazına bağlı hematopoetik disfonksiyon;
- Meningeal VK: Leptomeningeal iritasyon bulgularının olması olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca, yayınlanan son kılavuz olan ABC5’te “yaklaşmakta olan visseral kriz” tanımından bahsedilmiştir. Bu durumda, visseral krizi tanımlamak için gereken klinik ve laboratuvar koşulları henüz mevcut olmasa da, visseral krizin oluşma olasılığı yüksektir. Bu çok yüksek riskli durumda en hızlı, en etkili tedavinin gerekliliği vurgulanmıştır ve bu kılavuzda ilk kez kemoterapinin her durumda tercih edilen tedavi yöntemi olmayabileceği belirtilmiştir (4).

VISSERAL KRİZİN KLİNİK YÖNETİMİ

Visseral kriz (VK) insidansı, hem her bir meme kanseri alt tipinin genel epidemiyolojik dağılımını hem de bu alt tiplerin kendine özgü agresif davranışlarını yansıtır. Bu durumun sonucu olarak VK hormon reseptör pozitif metastatik meme kanserini en yaygın alt tipte görülür. VK tedavisinde mevcut kılavuzlar endokrin tedavi (ET) yerine kemoterapi (KT) verilmesini önermektedir (5-7). Bu öneri, özellikle kemoterapi kombinasyon rejimleri şeklinde uygulandığında, KT’nin ET’ye kıyasla daha hızlı ve daha yüksek yanıtlar verdiğine dair bazı kanıtlara dayanmaktadır

¹ Uzm. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi, gorkemturhan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0572-4927

alamamakta ve palyatif bakım verilmesi gerekmektedir. Yakın dönemde RIGHT Choice çalışmasıyla elde edilen prospektif veriler, özellikle HR+/HER2- meme kanseri olgularında CDK4/6 inhibitörleri gibi yeni nesil ajanların kemoterapinin yerini alma potansiyeline sahip olduğunu açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu nedenle, Antikor-ilaç konjugatları gibi yeni ilaç sınıflarının VK yönetimindeki olası rollerinin araştırılması amacıyla da yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (22).

Son olarak, güvenilir prognostik faktörlerin ek-sikliği, aktif tedavi ile palyatif bakım arasında doğru seçim yapmayı güçleştirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and. snapshot of the cancer burden worldwide. *International journal of cancer*. 2025;156(7):1336-46.
2. Benvenuti C, Gaudio M, Jacobs F, Saltalamacchia G, De Sanctis R, Torrisi R, et al. Clinical Review on the Management of Breast Cancer Visceral Crisis. *Biomedicines*. 2023;11(4).
3. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Annals of oncology. official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(10):1871-88.
4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology. official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020;31(12):1623-49.
5. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of oncology. official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(12):1475-95.
6. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network. JNCCN*. 2024;22(5):331-57.
7. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(35):3959-77.
8. Priestman T, Baum M, Jones V, Forbes J. Comparative trial of endocrine versus cytotoxic treatment in advanced breast cancer. *British Medical Journal*. 1977;1(6071):1248-50.
9. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(2):186-93.
10. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003(2).
11. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193). *Journal of Clinical Oncology*. 2014(4):588-92.
12. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *Journal of Clinical Oncology*. 2012(12):2812-23.
13. Fumet J-D, Wickre M, Jacquot J-P, Bizollon M-H, Melis A, Vanoli A, et al. Successfully treatment by eribulin in visceral crisis: case of lymphangitic carcinomatosis from metastatic breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):839.
14. Badau LM, Ciocoiu AD, Oprean CM, Segarceanu NA, Gheju A, Vlaicu B. Management of HER2-Positive Breast Cancer for. Young Patient with Visceral Crisis—The Adjuvant Role of Lifestyle Changes. *Current Oncology*. 2022;29(3):1890-901.
15. Sbitti Y, Slimani K, Debbagh A, Mokhlis A, Kadiri H, Laraqui A, et al. Visceral Crisis Means Short Survival Among Patients With Luminal. Metastatic Breast Cancer: Retrospective Cohort Study. *World journal of oncology*. 2017;8(4):105-9.
16. Franzoi MA, Saúde-Conde R, Ferreira SC, Eiger D, Awada A, de Azambuja E. Clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in patients with advanced breast cancer: An 11-year single institutional experience. *The Breast*. 2021;57:86-94.
17. Funasaka C, Naito Y, Kusuhara S, Nakao T, Fukasawa Y, Mamishin K, et al. The efficacy and safety of paclitaxel plus bevacizumab therapy in breast cancer patients with visceral crisis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2021;58:50-6.
18. Dawood SS, Brzozowski K. Efficacy of CDK4/6i in the visceral crisis setting: Result from. real-world database. *Journal of Clinical Oncology*. 39(15_suppl):1047-.
19. Yang R, Lu G, Lv Z, Jia L, Cui J. Different treatment regimens in breast cancer visceral crisis: retrospective cohort study. *Frontiers in oncology*. 2022;12:1048781.
20. Gao M. 16 Primary Results From the Randomized Phase II RIGHT Choice Trial of Premenopausal Patients With Aggressive HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Treated With Ribociclib+ Endocrine Therapy vs Physician's Choice Combination Chemotherapy. *Cancer Network*. 2023:NA-NA.

21. Lu YS, Mahidin E, Azim H, Eralp Y, Yap YS, Im SA, et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology. official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2024;42(23):2812-21.
22. Andrade MO, Bonadio R, Diz M, Testa L. Visceral crisis in metastatic breast cancer: an old concept with new perspectives. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2024;79:100362.

Bölüm 41

Metastatik Meme Kanseriinde Radyoterapi

Suat ARSLANTAŞ¹

GİRİŞ

Metastatik meme kanseri; klinik olarak AJCC (Amerikan Kanser Ortak Komitesi) sınıflandırmasına göre evre I-III tedavisi sonlanmış izlenen olgular da metastatik tekrarlayan hastalık olarak ya da tanı anında evre IV hastalık olan de novo metastatik meme kanseri şeklinde ortaya çıkabilir. Tarihsel süreçte, yeni teşhis konan metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %20'sinde de novo hastalık vardı; ancak günümüzdeki oranlar %30-40'a yakındır (1,2).

Adjuvan sistemik tedaviler mikrometastatik hastalığı ortadan kaldırmada daha etkili hale geldikçe, evre I-III meme kanserlerinde metastatik tekrarlama azalmakta ve de novo metastatik kanserlerin oranı artmaktadır (1,2,3).

Metastatik meme kanseri için mevcut tedavi kılavuzları, tekrarlayan ve yeni metastatik kanserler arasında ayırım yapmamaktadır. Yeni metastatik kanserler içinde bir diğer klinik alt grup ise, hastalık belirtisi olmayan oligometastatik hastalıktır (3).

Radyoterapi meme kanserinde oligometastatik hastalık varlığında; metastaza yönelik ya da lokal bölgesel kontrol için meme bölgesine uygulanır. Bununla birlikte metastatik meme kanserinde öncelikle palyatif amaçlı kullanılır.

Oligometastatik Meme Kanseriinde Radyoterapi

Metastatik meme kanseri hastalarında standart tedavi sistemik tedavidir; ancak, yalnızca sistemik tedaviyle uzun vadeli tam yanıt nadirdir (4). Bu nedenle cerrahi ve radyofrekans ablasyonuna ek olarak, düşük fraksi-

yon sayısı ile fraksiyon başına yüksek doz kullanarak oldukça uyumlu doz dağılımına izin veren SBRT veya SABR (Stereotaktik Ablatif Vücut Radyoterapi) gibi lokal tedaviler metastazlardaki ilerlemeyi durdurmak için kullanılabilir(5,6,7).

Oligometastatik hastalık terimi ilk olarak Hellman ve Weichselbaum tarafından lokal olarak sınırlı ve metastatik hastalık arasında belirgin bir kanser durumu olarak tanımlanmıştır(8). ESTRO-ASTRO (Avrupa-Amerika Radyasyon Onkolojisi Dernekleri) tarafından oligometastatik hastalık; primer tümörün kontrol altında olup olmamasından bağımsız olarak tüm metastatik bölgelerin güvenli bir şekilde tedavi edilebildiği 1-5 metastatik lezyon olarak tanımlanmıştır (9). 2020'de ESTRO ve ESTRO (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü), Oligometastatik hastalığın ayrıntılı bir sınıflandırmasını yapmış ve bunu de-novo, tekrarlayan ve indüklenen olarak gruba ayırmıştır. Daha sonra bunlar metastaz gelişme süresine (≤ 6 , >6 ay) göre senkron veya metakron veya hastanın aktif sistemik tedavi altında teşhis edilip edilmediğine ve oligometastatik lezyonların ilerleyip ilerlemediğine bağlı olarak oligotekrarlama, oligoprogresyon veya oligopersistans olarak sınıflandırılmıştır(10) Bu farklı alt gruplara göre hastaların prognozu farklılık gösterdiğinden uygulanacak tedavi yaklaşımı da farklı olmalıdır.

De novo hastalık dahil olmak üzere yeni teşhis edilen metastatik meme kanserlerinin yaklaşık %15-40'ı oligometastatiktir.(11,12). Birçok çalışma, oligometastatik olan de novo metastatik meme kanserleri için daha uzun GS olduğunu göstermiştir. Bu, (a) bu

¹ Dr. Öğr. Üyesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD., hsuatarlantas@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-3415-2147
DOI: 10.37609/akya.3852. c2789

Mide, onikiparmak bağırsığı, ince bağırsak <21 Gy ve GTV > OAR'lardan 8 mm, Kalp <30 Gy, Kaburgalar D30 cm 3 <30 Gy olacak şekilde planmalıdır.(71) SBRT ve Anti HER-2 tedavisi uyguladıkları) olgular da meme kanserinin ilk tanısı ile metastazların ortaya çıkması arasındaki ortalama hastalıksız aralık (DFI) 7,1 yıldır (0,2-26,2). Metastaz tanısı ile SBRT arasındaki ortalama süre 25,6 ay (0,6-105 ay) idi. 9 (%39,1) hastalık ilerlemesi nedeniyle ölmüştü. 14 hasta (%60,8) RECIST kriterlerine göre tam yanıt, 6 vakada kısmi yanıt (%26,1) kaydedildi. 3 hastada (%13,1) ne yazık ki ışınlanmış lezyonda lokal progresyon görüldü. 20 hastada (%86,9) hastalık farklı bir bölgede daha fazla progresyon gösterdi. 3 (%13,1) son takip ziyaretinde hastalıksız kaldı. DFI > 12 ay, HER-2 + ve SBRT sonrası metastatik hastalık için uygulanan tıbbi tedavilerin OS üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu; karaciğer dışı hastalıkların ise daha kötü PFS ile ilişkili olduğu görüldü. (71) Rochester grubu SBRT ile tedavi edilen oligometastatik hastalarla ilgili denemelerinin sonuçlarını bir kez daha güncelledi. Yazarlar, herhangi bir primer bölgeden beş veya daha az klinik olarak tespit edilebilir metastazı olan, bir ila üç organ bölgesine metastatik olan ve SBRT ile tedavi edilen 121 hastayı kaydetti. Analizi meme kanseri hastalarıyla sınırlayarak (n=39), 2 yıllık GS, yaygın uzak metastazlardan arınma (FFDM) ve lokal kontrol (LC) oranları sırasıyla %74, %52 ve %87 idi. 6 yıllık OS, FFDM ve LC oranları sırasıyla %47, %36 ve %87 idi. RILD (RT'nin indüklediği Karaciğer Hastalığı) vakası ve. derece. toksisite olayı bildirilmedi.(73) Tedavi uygulamasında hasta ve tümör pozisyonunu kontrol etmek için her günlük seanstan önce IGRT (Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi) uygulanmalıdır. Seçilmiş hastalarda, hedef lokalizasyonu için fiducial belirteç implantasyonu kullanılabilir.(76)

Akciğerlere uzak metastaz eğilimi ile HER2 + olgular meme kanserinin %15-20'sini oluşturan biyolojik olarak agresif ve proliferasyon oranları yüksek bir alt türdür (77). Trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 ve trastuzumab deruxtecan dahil olmak üzere sistemik tedaviler, HER2 + meme kanserinde sağ kalımı önemli ölçüde uzatmıştır. (78,80). Bununla birlikte, özellikle semptomatik veya oligometastatik hastalık bağlamında, pulmoner metastazların kontrol altına alınması klinik bir zorluk oluşturmaya devam etmektedir. ER2 pozitif meme kanseri hastaları, yüksek agresiflik ve özellikle akciğerlere visseral metastaz

eğiliminin artmasıyla karakterize edilen benzersiz bir alt grubu temsil eder (81). Ren ve arkadaşları yapay zeka destekli prognostik faktörlerin yeniden skorlamasında; Pertuzumab ile birlikte trastuzumab alan hastaların oranı radyoterapi grubunda daha yüksek. (%19,4'e karşı %11,3), ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p. 0,083). Hormon tedavisi grupları arasında sınırda bir fark gösterdi (p. 0,054), radyoterapi grubunda HR+ hastaların oranı daha yüksekti (%48,4'e karşı %35,5). Trastuzumab ve pertuzumab gibi HER2 hedefli tedavilerin yaygın uygulanması sağkalımı önemli ölçüde uzatmış olsa da, pulmoner metastatik hastalığı olan hastalar için prognoz tatmin edici olmaya devam etmektedir. Bu durum, özellikle sistemik kontrolün tümör heterojenliği veya terapötik direnç nedeniyle tek başına yetersiz kaldığı durumlarda geçerlidir (82,83).

SONUÇ

Radyoterapi, oligometastatikten yaygın hastalığa kadar geniş bir hastalık yelpazesini kapsayan metastatik meme kanserinde lokal bir tedavi olmanın ötesinde aynı zaman da sistemik tedavinin etkinliğini artıran bir modülatör rolü de görür. Konvansiyonel radyoterapiye göre verimliliği ve etkinliği fazla olan SBRT ve SRC gibi birincil tümör ve metastazlara yönelik agresif lokal tedaviler, seçilmiş hastalarda sağ kalımı iyileştirebilir. SRTve SRC-özellikle sınırlı sayıda metastazı olan genç hastalara önerilmelidir. Ayrıca günümüzde yaygınlaşan birincil tümör ve metastazları arasındaki fenotip uygunluğu ve alt gruplar için gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır çünkü bu değerler sadece sistemik tedavinin değil lokal tedavinin de başarısını etkilemektedir.

KAYNAKLAR

1. Malmgren J, Hurlbert M, Atwood M, et al: Examination of. paradox: Recurrent metastatic breast cancer incidence decline without improved distant disease survival: 1990–2011. Breast Cancer Res Treat 174:505-514, 2019
2. Malmgren J, Hurlbert M, Atwood M, et al: Examination of. DM, Pascual T, Deal AM, et al: Clinical subtype, treatment response, and survival in De Novo and recurrent metastatic breast cancer. 196:153-162, 2022
3. Malmgren J, Hurlbert M, Atwood M, et al: Examination of. Pusztai L, Rozenblit M, Dubsky P, et al. De Novo Oligometastatic Breast Cancer Journal of Clinical Oncology

Volume 41,number 34 August 22, 2023

4. Malmgren J, Hurlbert M, Atwood M, et al: Examination Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer.. *Clin Oncol*. 1996;14:2197–2205. doi: 10.1200/JCO.1996.14.8.2197.
5. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American College of Radiology. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int. Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:326–332. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.042
6. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of dose escalation trial in patients with sites of metastatic disease. *Cancer*. 2012;118:2962–2970. doi: 10.1002/cncr.26611
7. Esen Ç, Gültekin M, Yıldız F, et al. World Role of radiotherapy in oligometastatic breast cancer: Review of the literature. *Clin Oncol*, 22 Jan 24;13(1):39–48.
8. Hellman, S, Weichselbaum, R. R. Oligometastases. *J Clin Oncology*. 1995;13:8–10 <https://doi.org/10.1200/jco.1995.13.1.8>
9. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al: Defining oligometastatic disease from radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 148:157–166, 2020
10. Guckenberger, M., Lievens, Y., Bouma, A.B et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease.. *European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation Lancet Oncol*. 2020; 21:e18–e28
11. Daily K, Douglas E, Romitti PA, et al: Epidemiology of de novo metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 21:302–308, 2021
12. Lacaze JL, Aziza R, Chira C, et al: Diagnosis, biology and epidemiology of oligometastatic breast cancer. *Breast* 59:144–156, 2021
13. Liu W, Bahig H, Palma DA: Oligometastases: Emerging evidence.. *Clin Oncol* 40:4250–4260, 2022 14-Lehrer EJ, Singh R, Wang M, et al: Safety and survival rates associated with ablative stereotactic radiotherapy for patients with oligometastatic cancer: systematic review and meta-analysis. *JAMA Onc* 7:92–106, 2021
15. Stahl K, Wong W, Dodge D, et al: Benefits of surgical treatment of stage IV breast cancer for patients with known hormone receptor and HER2 status. *Ann Surg Oncol* 28:2646–2658
16. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al: Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol* 38:2830–2838, 2020
17. Piroth, M.D, Krug D, Feyer, et al. Oligometastasis in breast cancer-current status and treatment options from radiation oncology perspective *Strahlenther Onkol*. 2022; 198:601–61
18. Harrow S, Palma, D.A, Olson R, et al. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int. Radiat Oncol Biol Phys*. 2022; 114:611–616
19. David S.P, Siva S, Bressel, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligoprogressive ER-Positive Breast Cancer (AVATAR): Phase II Prospective Multicenter Trial Presented at: 2023 American society for radiation Oncology annual meeting 2023 September 30–October 4, 2023 Abstract LBA 09
20. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, et al: NRG-BR002: phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *Clin Oncol* 40, 2022
21. Kwapisz, D. Oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2019, 26, 138–146. 22-De Vin. Engels, B.; Gevaert, T.; Storme, G.; De Ridder, M. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: prognostic model for survival. *Ann. Oncol*. 2014, 25, 467–471.
23. Tree, A.C, Khoo, V.S, Eeles R.A et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol*. 2013, 14, e28–e37
24. Milano M.T, Katz, A.W, Zhang, H; et al. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than decade. *Radiother. Oncol*. 2019, 131, 45–51.
25. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer*. 2012;19:218–237. doi: 10.1007/s12282-012-0347-0.
26. Wong, A.C, Watson, S.P, Pitroda, S.P, et al. Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT): Survival after SBRT for Oligometastases. *Cancer* 2016, 122, 2242–2250
27. Trovo, M, Furlan C, Polesel J, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of prospective phase II trial. *Radiother. Oncol*. 2018, 126, 177–180
28. Yoo G.S, Yu, J.I, Park, W, et al. Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy. *Radiat. Oncol. J*. 2015, 33, 301.
29. Yilmaz MT, Gültekin M, Sarı Yüce Stereotactic Ablative Radiotherapy for Bone-Only Oligometastatic Breast Cancer: On. Quest to Find the Optimum Cohort, *Clinical Oncology Volume 37*, 103670 January 2025
30. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al: Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: An open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1380–1388, 2015
31. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, et al: Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: Outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 POSITIVE Trial. *Ann Surg* 269:1163–1169, 2019

32. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, et al: Early local therapy for the primary site in de novo stage IV breast cancer: Results of randomized clinical trial (EA2108).. *Clin Oncol* 40:978-987, 2022
33. Gennari A, André F, Barrios CH, et al: ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Ann Onc* 32:1475-1495, 2021
34. Gultekin M, Yazici O, Eren G, et al. Impact of locoregional treatment on survival in patients presented with metastatic breast carcinoma. *Breast*. 2014;23:775-783. doi:
35. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, et al. A. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy.. *Clin Oncol*. 2009;27:1375-1381. doi: 0.1200/JCO.2008.19.5396.
36. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, et al. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? *Cancer*. 2010;116:1226-1233. doi: 10.1002/cncr.24873
37. Viani, G.A. Gouveia, A.G, Louie, A.V. et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: systematic review with meta-analysis *Radiother Oncol*. 2021; 164:245-250
38. Armstrong S, Makris A, Belessiotis-Richards K, et al. Treatment Outcomes of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy on Extra-cranial Oligometastatic and Oligoprogressive Breast Cancer: Mature Results from Single Institution Experience. *Clinical Oncology Volume 36, Issue 6, P362-369 June 2024*
39. Goblirsch, M, Mathews W, Lynch, C et al. Radiation Treatment Decreases Bone Cancer Pain, Osteolysis and Tumor Size. *Radiat. Res*. 2004, 161, 228-234.
40. Vakaet, L.A.L.; Boterberg, T. Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. *Int. J. Dev. Biol*. 2004, 48, 599-606.
41. Alongi, F, Arcangeli, S, Filippi, A.R. et al. Review and Uses of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastases. *Oncologist* 2012, 17, 1100-1107.
42. Costa, S. Reagan, M.R. Therapeutic Irradiation: Consequences for Bone and Bone Marrow Adipose Tissue. *Front. Endocrinol*. 2019, 10, 587.
43. D'Oronzo, S, Coleman, R, Brown, J, et al. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options. *J. Bone Oncol*. 2019, 15, 100205
44. Marazzi F, Orlandi A, Manfrida S, et al. Diagnosis and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer: Radiotherapy, Local Approach and Systemic Therapy in Guide for Clinicians. *Cancers* 2020, 12(9), 2390; <https://doi.org/10.3390/cancers1209239>
45. Chow E, Wu, J, Hoskin P et al. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother. Oncol*. 2002, 64, 275-280.
46. Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. Update of the International Consensus on Palliative Radiotherapy Endpoints for Future Clinical Trials in Bone Metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2012, 82, 1730-1737.
47. Gerszten, P.C, Burton S.A, Welch W.C, et al. Single-fraction radiosurgery for the treatment of spinal breast metastases. *Cancer* 2005, 104, 2244-2254
48. Kam T.Y, Chan O.S.H, Hung A.W.M, et al. Utilization of stereotactic ablative radiotherapy in oligometastatic oligoprogressive skeletal metastases: Results and pattern of failure. *Asia-Pac. J. Clin. Oncol*. 2019, 15, 14-19.
49. Farooqi A, Bishop A.J, Narang S, et al. Outcomes after Hypofractionated Dose-Escalation using Simultaneous Integrated Boost Technique for Treatment of Spine Metastases Not Amenable to Stereotactic Radiosurgery. *Pract. Radiat. Oncol*. 2019
50. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. V. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol*. 2009;93:174-9. doi: 10.1016/j.radonc.2009.05.012
51. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983;52:2349-2354. doi: 10.1002/1097
52. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, et al. Brain metastases from breast cancer: Identification of high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:345-349. doi: 10.1016/j.clon.2004.03.012
53. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. B. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer.. *Clin Oncol*. 2006;24:5658-5663. doi: 10.1200/JCO.2006.07.0250.
54. Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am. Surg Path* 2006; 30: 1097-1104.
55. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003; 97: 2972
56. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain.. *Engl. Med* 322:494-500, 1990.
57. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al: Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery. *Ann Neurol* 33:583-590, 1993
58. Wu A, Lindner G, Maitz A, et al: Physics of gamma knife approach on convergent beams in stereotactic radiosurgery. *Int. Radiat Oncol Biol Phys* 18:941-949, 1990
59. Sankey EW, Tsvankin V, Grabowski MM, et al: Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis. *Cancer Med* 8:6809-6831, 2019
60. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al: Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline.. *Clin Oncol* 40:492-516, 2022
61. Hunter GK, Suh JH, Reuther AM, et al: Treatment of five or more brain metastases with stereotactic radiosurgery. *Int. Radiat Oncol Biol Phys* 83:1394-1398, 2012
62. Kondziolka D, Kalkanis SN, Mehta MP, et al: It is time

- to reevaluate the management of patients with brain metastases. *Neurosurgery* 75:1-9, 2014
63. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 295: 2483-2491.
 64. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of to. cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *Clin Oncol*. 2011; 29: 134-141.
 65. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with. to. brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004; 363: 1665-1672.
 66. Kelly P, Lin N, Claus. et al. Salvage stereotactic radiosurgery for breast cancer brain metastases: outcomes and prognostic factors *Cancer*. 2012 Apr 15;118(8):2014-20. doi: 10.1002/cncr.26343. Epub 2011 Sep 14.
 67. Kühnöl J, Kühnöl C, Vordermak D. Radiotherapy of brain metastases from breast cancer: Treatment results and prognostic factors. *Oncol Lett*. 2016 Mar 17;11(5):3223-3227. doi: 10.3892/ol.2016.4349
 68. Mix M, ElmarzoukyR, O'Connor T, et al. Clinical outcomes in patients with brain metastases from breast cancer treated with single-session radiosurgery or whole brain radiotherapy. *Neurosurg* 2016 Dec;125(- Suppl 1):26-30. doi: 10.3171/2016.7.GKS161541
 69. Paul J, Kelly MB, Nancy U. et al. Salvage stereotactic radiosurgery for breast cancer brain metastases Outcomes and prognostic factors <https://doi.org/10.1002/cncr.26343>
 70. Almeida ND, Kuo C, Schrand TV, et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Breast Metastases: Systematic Review and Meta-Analysis *Cancers (Basel)*. 2024 Oct 21;16(20):3551. doi: 10.3390/cancers16203551
 71. Scorsetti M, Franceschini D, De Rose F, et al. The role of SBRT in oligometastatic patients with liver metastases from breast cancer *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017 Mar-Apr;22(2):163-169. doi: 10.1016/j.rpor.2016.07.008. Epub 2016 Sep 5.
 72. Deltas K. Does radiotherapy have curative potential in metastatic patients? The concept of local therapy in oligometastatic breast cancer. *Breast Care*. 2011;6:363-368. doi: 10.1159/000333115.
 73. Milano M.T, Katz A.W, Zhang H. et al. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int. Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:878-886. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.036
 74. Rusthoven K.E., Kavanagh B.D., Cardenes H. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Clin Oncol*. 2009;27:1572-1578. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6329.
 75. Chang D.T, Swaminath A, Kozak M. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: pooled analysis. *Cancer*. 2011;117(17):4060-4069. doi: 10.1002/cncr.25997.
 76. Lee M.T, Kim J.J. Dinniwell R. Phase. study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *Clin Oncol*. 2009;27:1585-1591. doi: 10.1200/JCO.2008.20.0600.
 77. Stanowicka-Grada. and Senkus E. Anti-HER2 drugs for the treatment of advanced HER2 positive breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*. (2023) 24:1633-50. doi: 10.1007/s11864-023-01137-5
 78. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from. double-blind, randomised, placebo-controlled, phase. study. *Lancet Oncol*. (2020) 21:519-30. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0
 79. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *Engl. Med*. (2017) 377:122-31. doi: 10.1056/NEJMoa1703643
 80. RenT, Wang X, Luo S, et al. Radiotherapy improves survival in HER2-positive breast cancer with lung metastases: retrospective study with artificial intelligence-based prognostic modeling *Frontiers in Oncology* 16 July 2025 Volume 15. 2025. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1633448>
 81. Dvir K, Giordano S, and Leone JP. Immunotherapy in breast cancer. *Int. Mol Sci*. (2024) 25:7517. doi: 10.3390/ijms25147517
 82. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med*. (2024) 30:2208-15. doi: 10.1038/s41591-024-03021-
 83. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *Engl. Med*. (2020) 382:610-21. doi: 10.1056/NEJMoa1914510

Bölüm 42

Oligometastatik Meme Kanserinde Bireyselleştirilmiş Tedavi Stratejileri: Cerrahi Ne Kadar Gerekli?

Mehmet UZUN¹
Savaş GÖKÇEK²

GİRİŞ

Metastatik meme kanserinin (MMK) tedavi edilmesi pek olası olmasa da, daha yeni sistemik tedavilerin tanıtılmasıyla birlikte hayatta kalma oranında anlamlı iyileşmeler görülmüştür (1-3). Metastatik meme kanseri olan hastalarda ortalama genel sağ kalım süresi artık üç yılın biraz üzerindedir ve birkaç aydan uzun yıllara kadar değişmektedir (4). Metastatik hale geldiğinde, meme kanseri geleneksel olarak tedavi edilemez bir hastalık olarak kabul edilir. Tedavi seçenekleri genellikle sağkalımı uzatmayı hedeflese de, ağırlıklı olarak palyatif yaklaşımlar üzerine kuruludur. Bu anlayış uzun yıllar sorgulanmadan kabul görmüş olsa da, oligometastatik MK üzerine artan araştırmalar bu varsayımı değiştirmeye başlamıştır. Mevcut verilere bakıldığında, MMK hastalarının %20'sine kadarında, sınırlı metastatik yük ile ortaya çıkan veya tekrarlayan hastalığa işaret eden oligometastatik MK tablosu görülebilmektedir. Görüntüleme tekniklerinin giderek daha hassas hale gelmesi ve minimal invaziv lokal-bölgesel tedavilerin daha erişilebilir olması, bu yeni ortaya çıkan hastalık tanımına yönelik farkındalığın artmasına önemli ölçüde katkı sağlamıştır.

Günümüzde karsinogenez ile ilgili çağdaş yaklaşımlar, kanserin basit bir ikili olgudan ziyade çok aşamalı bir süreç veya metastatik bir kaskad olarak değerlendirilmesine neden olmuştur (5). Hellman ve Weichselbaum, 1995 yılında ilk kez "oligometastaz" terimini kullanmışlardır (6). Kanser yalnızca lo-

kal ya da hematojen mekanizmalarla yayıldığını öne süren mevcut teorinin, belirli organlarda meydana gelen izole metastazları tam olarak açıklayamadığını savunmuşlardır. Oligometastatik hastalık kavramını, kanserin progresyon sürecinde daha spesifik bir aşamayı tanımlamak amacıyla ortaya koymuşlardır. Onlara göre, tüm kanserler primer bölgeden uzaklaştıktan sonra mutlaka yaygın metastatik bir hastalığa dönüşmez. Bunun yerine, bazı primer tümörler, yaygın metastazdan çok uydu lezyonlar gibi davranan metastatik odaklar oluşturabilir. Hellman ve Weichselbaum, oligometastatik hastalığın, bir tümörün lokal primer aşamadan yaygın metastatik hastalığa ilerlemesi sürecinde bir ara basamağı temsil ettiğini öne sürmüşlerdir. Bu aşama, tümörün tam metastatik potansiyelinin henüz tamamlanmadığı bir durumu ifade etmektedir.

Hellman ve Weichselbaum, sınırlı sayıda metastaza sahip hastaların, yaygın metastatik hastalığı olanlara kıyasla daha az agresif bir biyolojiye sahip olduğu fikrinden yola çıkarak, oligometastatik hastalar için yalnızca palyatif yaklaşımlar yerine daha küratif tedavi stratejilerini savunmuşlardır.

OLİGOMETASTATİK MEME KANSERİNİN TANIMI VE TEMEL ÖZELLİKLERİ

Oligometastatik MK'yi tanımlarken, metastatik alan sayısı ve/veya tutulan organların türü açısından üzerinde uzlaşmış kesin bir tanım bulunmamak-

¹ Uzm. Dr., İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği memed.uzun3846@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8596-4233

² Uzm. Dr., Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği zorro3563@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5928-0447

ze verilere ulaşılmış olup, özel olarak oligometastatik MK için yapılan araştırmalar devam etmektedir. Cerrahi, meme kanserinin uzun doğal seyri göz önünde bulundurulduğunda, özellikle hedeflenmiş ajanlar ve immünoterapiler gibi geliştirilmiş sistemik tedavilerle hastalık süresinin uzatıldığı durumlarda oldukça faydalı olabilir. Oligometastatik meme kanseri olan bazı hastalar, tüm hastalık odaklarına ablativ tedavi uygulandıktan sonra 10 yıldan fazla sağkalım süresi elde etmiş ve hatta hastalıklarından tamamen iyileşmiş olabilirler.

KAYNAKLAR

- Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110(5):973-979. doi:10.1002/cncr.22867
- Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over 20-year period: retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005;104(8):1742-1750. doi:10.1002/cncr.21359
- Dafni U, Grmani I, Xyrafas A, Eleftheraki AG, Fountzilas G. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(3):621-631. doi:10.1007/s10549-009-0630-8
- Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky062. doi:10.1093/jncics/pky062
- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*. 2011;147(2):275-292. doi:10.1016/j.cell.2011.09.024
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-1495. doi:10.1016/jannonc.2021.09.019
- Imoto S, Wang K, Bi XW, et al. Survival advantage of locoregional and systemic therapy in oligometastatic breast cancer: an international retrospective cohort study (OLIGO-BC1). *Breast Cancer*. 2023;30(3):412-423. doi:10.1007/s12282-023-01436-7
- Steenbruggen TG, Schaapveld M, Horlings HM, et al. Characterization of Oligometastatic Disease in Real-World Nationwide Cohort of 3447 Patients With de Novo Metastatic Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(3):pkab010. Published 2021 Feb 4. doi:10.1093/jncics/pkab010
- Wong Y, Raghavendra AS, Hatzis C, et al. Long-Term Survival of De Novo Stage IV Human Epidermal Growth Receptor (HER2) Positive Breast Cancers Treated with HER2-Targeted Therapy. *Oncologist*. 2019;24(3):313-318. doi:10.1634/theoncologist.2018-0213
- Westphal T, Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Cure in metastatic breast cancer. *Memo*. 2018;11(3):172-179. doi:10.1007/s12254-018-0426-9
- Divisi D, Barone M, Zaccagna G, et al. Surgical approach in the oligometastatic patient. *Ann Transl Med*. 2018;6(5):94. doi:10.21037/atm.2018.01.19
- Criscitiello C, Giuliano M, Curigliano G, et al. Surgery of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer: To do or not to do? *Eur Surg Oncol*. 2015;41(10):1288-1292. doi:10.1016/j.ejso.2015.07.013
- Harris E, Barry M, 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(9):2828-2834. doi:10.1245/s10434-013-2998-2
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(1):37-49. doi:10.1016/s0022-5223(97)70397-0
- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *Clin Oncol*. 1997;15(3):938-946. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.938
- Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: systematic review and pooled analysis. *Clin Oncol*. 2008;26(7):1142-1147. doi:10.1200/JCO.2007.14.2091
- Wroński M, Arbit E, Burt M, et al. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *Neurosurg*. 1995;83(4):605-616. doi:10.3171/jns.1995.83.4.0605
- Wroński M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma [published correction appears in *Cancer* 1998 Feb 15;82(4):following 800. Wroński. [corrected to Wroński M]]. *Cancer*. 1997;80(9):1746-1754. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19971101)80:9<1746::aid-cncr8>3.0.co;2-c
- Dürr HR, Müller PE, Lenz T, Baur A, Jansson V, Reifor HJ. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(396):191-196. PMID: 11859243
- Matsushita H, Jingu K, Umezawa R, et al. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases in Lymph Nodes-A Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2018;17:1533033818803597. doi:10.1177/1533033818803597
- Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Clin Oncol*. 2016;34(25):3069-3103. doi:10.1200/JCO.2016.67.1487
- Rossi V, Berchiolla P, Giannarelli D, et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic

Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy?. Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1661. Published 2019 Oct 26. doi:10.3390/cancers11111661

24. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.. *Engl. Med.* 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904

Bölüm 43

Metastatik Meme Kanseri Takip İlkeleri

Canan ÇOLAK¹

GİRİŞ

Küresel düzeyde ise en sık tanı konulan malign tümör olan meme kanseri⁽¹⁾, kanser kaynaklı ölümler arasında akciğer kanseri sonrasında ikinci sırada yer almaktadır⁽²⁾. Meme kanseri kronik bir hastalık olduğundan, düzenli takip ve aşamalı tedavi yaklaşımı hastalığın yönetilebilmesinde kritik olarak öne çıkmaktadır. Hastalığın metastaz yapması hastalıkla baş edilebilmesini güçleştirse de semptomların düzenli olarak izlenmesi, kanser yükünün değerlendirilmesi, hastanın tedaviye yanıtının belirlenmesi ve olası toksiselerin tespit edilmesi kritik aşamalardır.

Metastatik meme kanserli hastaların izlemi için ortak bir fikir birliği olmasa da kabul gören yaklaşım **Genel Sağkalım** (OS) verileri ile karar vermektir. Uzun süreli takip gerekliliği karar verme süreci için kısıtlayıcı faktördür. **Progresyonsuz sağkalım** (PFS) ve **Objektif Yanıt Oranları**, OS yerine kullanılmak istense de ihtiyacı tam olarak karşılayamamaktadır.⁽³⁾

Takipte öncelikle kapsamlı anamnez ve fizik muayene yer almalıdır. Ardından, gerekli görülür ise, tümör belirteçlerinin dahil olduğu laboratuvar testleri, radyolojik değerlendirme gelmelidir. Klinisyen, tüm bu değerlendirmelerin sonucunda, hastalığı, tedavi yanıtı (kısmi-tam), stabil hastalık, hastalıkta ilerleme olarak yorumlamakta ve sürecin yönetilebilmesi için gerekli kararları almaktadır.

Hastalığın ilerlediğini belirlemek için kanıtı ihtiyaç vardır. Ancak, hastanın performans durumunun kötüleşmesi, kilo kaybı, laboratuvar testlerinde bozul-

ma, vb. klinisyeni progresyon konusunda şüphelendirmelidir.

Hastalık ilerlemesini saptamada en yaygın olarak kullanılan kılavuz RECIST kriterleri (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours ya da Solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri) olarak bilinmektedir.⁽⁴⁾ Solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri, kanser hastalarında tümörlerin tedaviye verdiği yanıtı belirlemek amacıyla oluşturulmuş ve tümörün gerilediğini, stabil kaldığını veya ilerlediğini değerlendiren standartlaştırılmış bir kural setidir. Bu kriterlere göre tedaviye yanıt hastanın semptomlarındaki değişikliklere göre sınıflandırılmaktadır. Öyle ki;

Tam Yanıt: Tüm patolojik lezyonların yok olması, patolojik lenf nodlarının kısa aksının <10 mm olması;

Parsiyel (Kısmi) Yanıt: Bazaldeki hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30 azalma olması;

Progresif Hastalık: Bazaldaki hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %20 artış olması (takip esnasındaki en küçük çap alınacak) ve toplam çap en az. mm net artış göstermeli veya bir yada birden fazla yeni lezyon gelişmesi;

Stabil Hastalık: ilerleme ya da gerileme kriterlerini karşılamayan hastalık şeklinde sınıflandırılmaktadır.⁽⁴⁾

Bu yaygın kullanılan RECIST kriterlerine alternatif olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nünde hastalık ilerlemesini belirleyen rehberi bulunmaktadır.⁽⁵⁾

Bu kılavuza göre;

Tam Yanıt:.. hafta ara ile yapılan en az iki gözlemede tüm hastalığın kaybolması;

¹ Uzm. Dr., Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, canan_colak@yahoo.com, ORCID iD: 0009-0001-7199-751X

Parsiyel Yanıt: Aynı ölçüm kriterleri ile hastalığın %50 ve daha fazla azalması;

Progresif Hastalık: Aynı ölçüm kriterleri ile hastalığın %25 artması ya da yeni lezyonların ortaya çıkması;

Stabil Hastalık: Her iki gruba uymayan hastalık olarak sınıflandırılmaktadır

Hastalık takibinde tümör belirteçlerinin yeri kısıtlı olmakla birlikte faydalı olduğu durumlar da vardır. Özellikle meme kanseri hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir glikoprotein olan Karsinoma Antijeni 15-3 (Ca15.3) ile Karsinoma Antijeni 27-29 (Ca27.29) ve Karsinoembriyonik antijen (CEA) biyobelirteçleri hastanın semptomları rutin kriterlere uymuyorsa takipte kullanılabilir.⁽⁶⁾ Dikkatli ve doğru yorumla biyobelirteç takibi seri radyolojik ölçüm sayısını azaltabilir.⁽⁷⁾ Yine de, tümör belirteçlerinde yalancı yükseklikler olabilir. Bu daha çok başarılı tedavi sonrası %20 hastada tümör hücrelerinin lizisi sonucu meydana gelen antijen salınımından kaynaklanır. Bu yalancı yükseklikler, ilk 1-2 ay içinde görülebilir.⁽⁸⁾ CA 15.3'ün megaloblastik anemi, talasemi ve orak hücreli anemi gibi durumlarda da arttığı göz önünde bulundurulmalıdır.⁽⁹⁾

Dolaşımda bulunan tümör hücrelerinin rutin ölçümü henüz tartışmalıdır ve Klinik Çalışma Fizibilitesi Değerlendirme Kılavuzu (ASCO) rutin kullanımı önermemektedir.⁽⁶⁾

Radyolojik görüntülemelerin takipteki yeri önemlidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve akciğer grafisi ile Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/CT) klinisyenin tercihinin göre seçilebilmektedir. Tercih edilen yöntemle herhangi bir lezyon saptanmışsa tedavi ve izleme bu tercih edilen yöntemle devam edilmesi tavsiye edilmektedir.

Metastazı saptamada yüksek özgüllük ve duyarlılık gösterdiği bilinen PET/CT taraması, uzak metastazları saptamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede daha fazla tercih edilmektedir.⁽¹⁰⁾

Sonuç olarak, Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ (NCCN) klavuzunda da belirtildiği üzere;

Semptom değerlendirmesi, fizik muayene, performans durumu, laboratuvar testleri, aktif kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi alan hastalarda her vizitte, endokrin tedavi ve-veya oral hedefe yönelik tedavi

alan hastalarda 1-3 ayda bir önerilmektedir.

Radyolojik görüntüleme testleri, aktif kemoterapi ve hedefe yönelik tedavi alan hastalarda 2-4 siklusda bir, endokrin tedavi ve-veya oral hedefe yönelik tedavi alan hastalarda ise 2-6 ayda bir önerilmektedir.

Tümör biyobelirteci ve beyin Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi ise sadece klinik olarak endike ise önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN 2020: New global cancer data. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> (Accessed on February 24, 2025)
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer. Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
3. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):1987-92. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8407. PMID: 18421050.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancy J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
5. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981 Jan 1;47(1):207-14. doi: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cnc-r2820470134>3.0.co;2-6. PMID: 7459811.
6. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5287-312. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2364. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17954709.
7. Robertson JF, Whynes DK, Dixon A, Blamey RW. Potential for cost economies in guiding therapy in patients with metastatic breast cancer. *Br. Cancer.* 1995 Jul;72(1):174-7. doi: 10.1038/bjc.1995.297. PMID: 7599049; PMCID: PMC2034118.
8. Kiang DT, Greenberg LJ, Kennedy BJ. Tumor marker kinetics in the monitoring of breast cancer. *Cancer.* 1990 Jan 15;65(2):193-9. doi: 10.1002/1097-0142(19900115)65:2<193::aid-cnc-r2820650202>3.0.co;2-e. PMID: 2295042.

9. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Apostolopoulos D, Arvanitopoulou E, Giannakoulas N, Vassilakos P, Zoumbos N. Increased serum CA-15.3 levels in patients with megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency. *Oncology*. 2004;67(5-6):359-67. doi: 10.1159/000082919. PMID: 15713991.
10. Ben-Haim S, Israel O. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med*. 2009 Nov;39(6):408-15. doi: 10.1053/j.semnucmed.2009.05.002. PMID: 19801220.

Bölüm 44

Memenin Benign Tümörlerinde Malignite Riski ve Takip

Erdem SÜNGER¹

GİRİŞ

Memede saptanan kitle veya lezyonların büyük çoğunluğu benign karakterdedir. Benign meme lezyonları, malignite potansiyeli taşımayan veya bu potansiyeli çok düşük olan anormal hücre çoğalmalarını ifade eder. Ancak, benign lezyonlar oldukça heterojen bir grup olup, basit kistlerden kompleks proliferatif değişikliklere kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Bu grup içerisinde fibrokistik değişiklikler, kistler, adenozis, farklı tiplerde hiperplaziler, papillomlar, fibroadenomlar ve inflamatuvar durumlar yer alır (1). Benign meme hastalıkları, özellikle üreme çağındaki kadınlarda oldukça sık görülmektedir. Memede ele gelen kitle, ağrı, meme başı akıntısı veya inflamasyon gibi belirtiler, kadınların hekime başvurmada yaygın nedenler arasındadır. Son yıllarda, özellikle mamografi başta olmak üzere meme kanseri tarama programlarının yaygınlaşması, asemptomatik benign lezyonların saptanma sıklığını artırmıştır (2). Bu durum, saptanan bu lezyonların doğru tanısı, risk değerlendirmesi ve uygun yönetim stratejilerinin belirlenmesini klinik pratikte daha da önemli hale getirmiştir. Saptanan her benign meme lezyonu, meme kanseri gelişimi açısından aynı riski taşımaz. Risk, epitel hücrelerinde proliferasyon göstermeyen lezyonlardan, hücrel atipinin eşlik ettiği proliferatif lezyonlara doğru artan bir spektrum sergiler (2). Bu nedenle, benign lezyonların doğru bir şekilde sınıflandırılması, hastanın meme kanseri riskini belirlemek ve buna uygun takip veya tedavi planını oluşturmak açısından kritik öneme sahiptir. Benign meme lezyonlarının

tanı, risk değerlendirmesi ve takibinde standardizasyonu sağlamak ve klinik kararlara rehberlik etmek amacıyla ulusal ve uluslararası düzeyde çeşitli kılavuzlar geliştirilmiştir. Türkiye’de Türk Radyoloji Derneği (TRD), Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF) ve Sağlık Bakanlığı gibi kurumlar tarafından yayınlanmış rehberler ve standartlar bulunmaktadır (3). Uluslararası alanda ise Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilen ‘Breast Imaging Reporting and Data System’ (BI-RADS) sınıflaması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) meme tümörleri sınıflandırması, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, Avrupa Meme Görüntüleme Derneği (EUSOBI) ve Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmeti Meme Tarama Programı (NHSBSP) gibi kuruluşların önerileri yaygın olarak kullanılmaktadır (4). Bu bölümde, memenin benign lezyonları güncel sınıflandırmalar ışığında ele alınarak, lezyon tipiyle ilişkili malignite riskini değerlendirilerek kılavuzlar doğrultusunda önerilen takip ve yönetim stratejilerini ayrıntılı bir şekilde sunulacaktır.

BENİGN MEME LEZYONLARININ SINIFLANDIRILMASI VE MALİGNİTE RİSKİ

Proliferatif Olmayan Lezyonlar

Meme epitel hücrelerinde belirgin proliferasyon göstermeyen lezyonları içerir. Bu lezyonlar oldukça yaygındır ve genellikle meme kanseri riskinde anlamlı artışa neden olmazlar veya hafif bir artışla ilişkilidirler (Göreceli Risk-Relative Risk, RR=1.0-1.3) (2).

¹ Uzm. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, erdemsunger@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5194-1634

- **Türk Radyoloji Derneği (TRD):** Meme görüntüleme raporlamasında ACR BI-RADS sistemini benimsemiştir ve mamografi, ultrasonografi ve MRG için standartlar ve kılavuzlar yayınlamıştır. TRD'nin BI-RADS 3 kategorisi için önerdiği $\leq 2\%$ malignite riski ve kısa süreli takip yaklaşımı, ACR kılavuzları ile uyumludur (11). Ayrıca, TRD'nin meme kanseri tarama rehberleri de bulunmaktadır (10).
- **Sağlık Bakanlığı:** Ulusal Kanser Tarama Programı kapsamında, 40-69 yaş arası kadınlara 2 yılda bir mamografi ile tarama önermektedir (10). Tarama sonrası şüpheli bulgu saptanan hastaların ileri merkezlere yönlendirilmesi ve gerektiğinde biyopsi yapılması önerilir.
- **Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (TMHDF):** Meme hastalıkları konusunda çalışan hekimlere yönelik eğitim modülleri, ulusal meme kanseri kayıt programı, kongreler ve konsensus toplantıları düzenlemektedir (10). Ayrıca, meme patolojisi ve girişimsel işlemler gibi konularda standartlar ve rehberler yayınlamaktadır.

SONUÇ

- Benign meme lezyonlarının büyük çoğunluğu (proliferatif olmayanlar) meme kanseri riskinde anlamlı bir artışa neden olmaz ve rutin tarama dışında ek takip gerektirmez.
- Atipisiz proliferatif lezyonlar, hafif-orta derecede artmış bir riskle ilişkilidir. Ancak bu gruptaki bazı lezyonların (örn. radial skar, papillom) kor iğne biyopsisi sonrası yönetiminde, örneklem hatası ve "upgrade" riski nedeniyle tanısal belirsizlikler ortaya çıkabilir. Bu durum, VAE veya cerrahi ekizasyon gibi daha ileri değerlendirme veya müdahaleleri gerektirebilir.
- Atipili proliferatif lezyonlar, hem gelecekte meme kanseri gelişimi için belirgin bir risk artışı taşıyor hem de kor iğne biyopsisi sonrası yüksek oranda (%10-40+) DCIS veya invaziv karsinoma "upgrade" olma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, KİB'de atipi saptandığında genellikle cerrahi ekizasyon önerilir. Ancak klasik LKIS/ALH ve FEA gibi bazı alt tiplerde yönetim bireyselleştirilebilir ve takip/kemoprevensiyon seçenekleri değerlendirilebilir.

- Görüntüleme yöntemleri (Mamografi, ultrasonografi, MRG) ve standart raporlama sistemi olan ACR BI-RADS, lezyonların karakterizasyonu, risk değerlendirmesi ve yönetim kararlarında temel araçlardır. BI-RADS 2 lezyonlar rutin takibe yönlendirilirken, BI-RADS 3 lezyonlar genellikle kısa aralıklı takiple izlenir. BI-RADS 4 ve 5 lezyonlar ise biyopsi gerektirir.
- Radyoloji-patoloji uyumu (konkordans), biyopsi sonuçlarının yorumlanmasında ve sonraki adımların belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Uyumsuzluk durumunda ek histolojik değerlendirme şarttır.
- Benign meme lezyonlarının, özellikle riskli veya şüpheli olanların yönetimi, giderek daha fazla kanıta dayalı kılavuzlar eşliğinde, multidisipliner ekip yaklaşımıyla ve hastanın bireysel risk profili ile tercihleri göz önünde bulundurularak yapılmaktadır.
- Ulusal kılavuzlar, uluslararası standartları (özellikle BI-RADS) ve tarama protokollerini benimsemekle birlikte, spesifik B3 lezyonlarının detaylı yönetimi konusunda uluslararası kılavuzlar (NCCN, EUSOBI/EUSOMA) daha ayrıntılı bir çerçeve sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tunçbilek N, Karabulut D. Benign Mastitin Meme Kanserinden Ayrımında Radyolojik İpuçları. 2023.
2. Erel S. Memenin Benign proliferatif lezyonları ve kanser riski. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2010;19(3):155-67.
3. İçten G, Kayadibi Y, Aladağ Kurt S. Meme Radyolojisi: Tanısal Yaklaşım ve Girişimsel Yöntemler 2023.
4. Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Radiologic Clinics. 2002;40(3):409-30.
5. Deng F, Knipe H, Campos A, et al. WHO classification of breast tumors (5th ed.) 2025; (Accessed on 05 May 2025). Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-70716>.
6. Sinn H-P, Kreipe H.. brief overview of the WHO classification of breast tumors, focusing on issues and updates from the 3rd edition. Breast care. 2013;8(2):149-54.
7. Radswiki T, Niknejad M, Knipe H, et al. Breast imaging-reporting and data system (BI-RADS) assessment category 22025; (Accessed on 05 May 2025). Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-13953>.
8. Molina VM, Hernández FG. Histological lesions of risk for breast carcinoma. An updated survival guide. Revista de Senologia. Patologia Mamaria. 2025;38(2):100636.

9. Surgeons TAsOB. Resource Guide: Surgical Management of Benign or High-Risk Lesions2024. Available from: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/asbrs-rg-high-risk-lesions.pdf>.
10. Bakanlığı TCS. Meme Kanseri Korunma, Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi (Versiyon 1.0). Özmen V, Dilmaç E, editors. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 2020.
11. Derneği TR. Mamografi Uygulama Rehberi. Ankara: Türk Radyoloji Derneği; 2018.
12. Weerakkody Y, Kogan J, Niknejad M, et al. Breast imaging-reporting and data system (BI-RADS) assessment category 32025; (Accessed on 06 May 2025). Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-13651>.
13. Aslan Ö, Oktay A, Erođlu F. Follow-up results of BI-RADS. lesions on magnetic resonance imaging: retrospective study. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2024;30(3):175.
14. Rubio IT, Wyld L, Marotti L, Athanasiou A, Regitinig P, Catanuto G, et al. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO. *European Journal of Surgical Oncology*. 2024;50(1):107292.
15. KOCAEL PÇ. Memenin Yüksek Riskli Lezyonları.

Bölüm 45

Erken Evre Meme Kanseri Tedavi Sonrası Takip

Harun MUĞLU¹

■ GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignitelerden biri olup her yıl milyonlarca kadını etkilemektedir(1). Erken tanı ve etkin multimodal tedavi stratejilerinin artması sayesinde, erken evre meme kanseri hastalarında sağkalım oranları son yıllarda belirgin şekilde yükselmiştir. Bununla birlikte, hastalığın potansiyel olarak lokal nüks, uzak metastaz veya yeni primer tümör geliştirme riski devam etmektedir. Bu durum, tedavi sonrasında kapsamlı ve düzenli bir takip sürecinin gerekliliğini ortaya koymaktadır(2). Takibin temel hedefleri şu şekilde özetlenebilir (3):

- Lokal nükslerin erken tanısı
- Kontralateral meme kanseri gibi ikinci primer malignitelerin saptanması
- Uzak metastazların semptomatik hale gelmeden önce belirlenmesi (tartışmalı)
- Tedaviye bağlı geç toksisitelerin izlenmesi ve yönetimi
- Psikososyal destek, yaşam tarzı danışmanlığı ve hasta eğitimi

Bununla birlikte, takip programlarının içeriği, süresi, sıklığı ve uygulanacak testlerin kapsamı gibi konularda klinik uygulamalar arasında ciddi farklılıklar vardır. Bunun nedeni, bazı uygulamaların sağkalım üzerine somut katkı sağlamadığını gösteren çalışmaların varlığıdır. Özellikle asemptomatik hastalarda uygulanan yoğun testlerin ve ileri görüntüleme yöntemlerinin etkinliği uzun süredir tartışılmakta olup,

bu durum kılavuz önerilerine ve klinik pratiğe de yansımaktadır(4).

■ TAKİBİN TARİHSEL GELİŞİMİ VE KLİNİK RASYONELİ

Meme kanseri tedavisi sonrası takip uygulamaları, 20. yüzyılın sonlarından bu yana değişkenlik göstermiştir. Başlangıçta, takip protokolleri daha yoğun, daha sık ve çok sayıda test içeren yapılar üzerine kuruluydu. Bu protokoller, nükslerin veya metastazların erken dönemde saptanmasının sağkalım avantajı sağlayacağı varsayımına dayanıyordu. Ancak bu yaklaşım zamanla bilimsel olarak sorgulanmaya başlandı.

Bu sorgulamayı tetikleyen en önemli çalışmalarından biri Rutgers ve arkadaşlarının 1989 yılında yayımladığı prospektif gözlemsel çalışmadır(5). Bu çalışmada, 416 erken evre meme kanseri hastası, yıl boyunca sabit bir takip protokolü ile izlenmiştir. Toplamda 4533 klinik ziyaret, 8005 görüntüleme ve 17.000 laboratuvar testi gerçekleştirilmiş, ancak sadece %0.3 oranında asemptomatik metastaz tespit edilmiştir. Üstelik bu metastazların erken saptanmasının hastaların genel sağkalımı üzerine anlamlı bir katkı sağlamadığı görülmüştür. Buna karşın lokal nükslerin büyük bölümü fizik muayene yoluyla saptanmıştır. Bu veriler, fiziksel muayene ve hasta hikayesinin doğru şekilde alınmasının takipteki önemini vurgulamış, buna karşılık gereksiz tetkiklerin minimal katkısını ortaya koymuştur.

Bunu izleyen yıllarda yapılan çok merkezli ran-

¹ Uzm. Dr. İstanbul Medipol Üniversitesi, hm1635@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9584-0827

SONUÇ

Meme kanseri sonrası takip, kanserle mücadelenin son değil, yeni bir evresidir. Etkili bir izlem programı, yalnızca hastalığın biyolojik yönüne değil; aynı zamanda hastanın psikolojik, sosyal ve fonksiyonel iyilik haline de odaklanmalıdır.

Klinik veriler, nükslerin çoğunun fizik muayene ve hasta semptomları ile saptandığını göstermektedir. Bu nedenle, her ne kadar teknoloji ilerlemiş olsa da hekim-hasta etkileşimi hâlâ en güvenilir tanı aracıdır.

Gelecek yıllarda yapay zekâ destekli risk tahminleme modelleri, genomik belirteç temelli dinamik takip planları ve hasta tarafından bildirilen sonuçlara dayalı izlem sistemleri daha yaygın hale gelecektir. Ayrıca mobil sağlık uygulamaları, uzaktan semptom takibi ve dijital danışmanlık sistemleri bu alana entegre olacaktır.

Sonuç olarak, izlem programları sabit değil, dinamik; tek tip değil, bireye özel olmalıdır. Bu yaklaşım, yalnızca nükslerin değil, aynı zamanda sağlıklı ve kaliteli bir yaşamın da anahtarıdır. Meme kanseri sonrası takip yalnızca klinik açıdan değil, aynı zamanda bütüncül sağlık hizmeti yaklaşımıyla ele alınmalı ve hastaların fiziksel olduğu kadar ruhsal iyilik halleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
- Autier P, Boniol M, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. Bmj. 2010;341.
- Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(31):5091-7.
- Mille D, Roy T, Carrère M-O, Ray I, Ferdjaoui N, Spath H-M, et al. Economic impact of harmonizing medical practices: compliance with clinical practice guidelines in the follow-up of breast cancer in French Comprehensive Cancer Center. Journal of clinical oncology. 2000;18(8):1718-24.
- Rutgers ET, Van Slooten E, Kluck H. Follow-up after treatment of primary breast cancer. Journal of British Surgery. 1989;76(2):187-90.
- Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios C, Bergh J, Burstein H, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. Annals of Oncology. 2024;35(2):159-82.
- Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024;22(5):331-57.
- Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). Cmaj. 2005;172(10):1319-20.
- Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, Coyle D, Szechtman B, Mirsky D, et al. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: comparison of family physician versus specialist care. Clin Oncol. 2006;24(6):848-55.
- Stemmler H-J, Stieber P, Lässig D, Bauerfeind I, Fashing P, Beckmann M, et al. Follow-up for breast cancer—the patients' view. Breast Care. 2006;1(5):316-9.
- Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, Paszat L, Coyle D, Van Walraven C, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: systematic review. The Breast. 2002;11(3):228-35.
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. Journal of the national Cancer Institute. 2002;94(19):1445-57.
- Mp R. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;25:1-21.
- Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, Busch C, Demps L, Reintgen DS, et al. Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer. Annals of Surgical Oncology. 1998;5:522-8.
- Drotman MB, Machnicki SC, Schwartz LH, Winston CB, Yoo H-H, Panicek DM. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. American Journal of Roentgenology. 2001;176(6):1433-6.
- Hurria A, Leung D, Trainor K, Norton L, Hudis C. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. The Journal of oncology management: the official journal of the American College of Oncology Administrators. 2003;12(5):13-5.
- Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, Silverman DH, Phelps ME, Rao J, et al. Whole-body 18F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. Journal of Nuclear Medicine. 2002;43(3):325-9.
- Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast cancer research and treatment. 2005;90:105-12.
- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast

- cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(33):8469-76.
20. Leach MO, Boggis C, Dixon A, Easton D, Eeles R, Evans D, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of UK population at high familial risk of breast cancer: prospective multicentre cohort study (MARIBS). *lancet*. 2005;365(9473):1769-78.
 21. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(13):1295-303.
 22. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: cancer journal for clinicians*. 2007;57(2):75-89.
 23. Roche N. Follow-up after treatment for breast cancer in young women. *The Breast*. 2006;15:S71-S5.
 24. Sohrabei S, Moghaddasi H, Hosseini A, Ehsanzadeh SJ. Investigating the effects of artificial intelligence on the personalization of breast cancer management: systematic study. *BMC Cancer*. 2024;24(1):852.
 25. van Maaren MC, van Hove JC, Korevaar JC, van Hezewijk M, Siemerink EJM, Zeillemaker AM, et al. The effectiveness of personalised surveillance and aftercare in breast cancer follow-up: systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2024;32(5):323.
 26. Fang SY, Wang YL, Lu WH, Lee KT, Kuo YL, Fetzer SJ. Long-term effectiveness of an E-based survivorship care plan for breast cancer survivors: quasi-experimental study. *Patient Educ Couns*. 2020;103(3):549-55.
 27. Siesling S, Klaassen A, Drossaert C, Zeillemaker A, Wieggersma J, Korevaar J. Breast cancer follow-up: current state of personalization and opportunities for improvements. *European Journal of Cancer*. 2024;200.
 28. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: U.S. SEER database analysis. *Breast*. 2022;61:77-83.
 29. Tesch ME, Partridge AH. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022(42):795-806.
 30. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genetics Studies Consortium*. *Jama*. 1997;277(12):997-1003.
 31. Mainor CB, Isaacs C. Risk Management for BRCA1/BRCA2 mutation carriers without and with breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep*. 2020;12(2):66-74.
 32. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2024;35(2):159-82.
 33. Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline Summary. *JCO Oncology Practice*. 2020;16(8):e839-e43.
 34. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psycho-oncology*. 2000;9(2).
 35. Zeng C, Matias-Gomez L, Kelly M, Hershman DL, Rosenberg S, Pinheiro LC. Psychosocial support among adults living with metastatic breast cancer: Perspectives from providers across four New York-Presbyterian hospitals. *Psycho-Oncology*. 2024;33(1):e6296.

Bölüm 46

Meme Kanseri Sonrası İzlem

Kübra CANASLAN¹

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitelerden biri olup, kanser ilişkili mortalitenin önde gelen nedenlerindendir (1). Bununla birlikte, son yıllarda tarama programlarının yaygınlaşması ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde meme kanserine bağlı ölüm oranlarında belirgin bir azalma sağlanmıştır. 2023 yılı itibarıyla meme kanseri tanısı alan hastalarda beklenen beş yıllık sağkalım oranı %85'in üzerindedir (2). Artan yaşam süresi de göz önüne alındığında, meme kanseri tanısı konulan ve takip edilen hasta sayısı giderek artmaktadır.

Meme kanseri tedavisi sonrası izlem süreci, lokal nüks ve metastazların erken tanısı, ikincil primer tümörlerin saptanması, tedaviye bağlı komplikasyonların yönetimi ve hastanın yaşam kalitesinin korunması gibi birçok hedefi barındırmaktadır. Bu süreç, hastanın tümör evresi, biyolojik alt tipi ve tedavi modalitesi göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmelidir (3).

TEDAVİ SONRASI NÜKS TAKİBİ

İzlem Protokolleri ve Takip Sıklığı

Meme kanseri sonrası takip ve izlemin temel bileşenleri ayrıntılı anamnez ve fizik muayenedir. Uluslararası kılavuzlar, asemptomatik hastalarda rutin laboratuvar testleri veya görüntüleme yöntemlerinin kullanımını desteklememekte; bunun yerine, klinik muayene ve mamografiye dayalı bir yaklaşımı önermektedir (3-5). İlk üç yıl boyunca 3-6 ay aralıklarla

yapılan kontroller, lokal nüks riskinin en yüksek olduğu bu dönemde erken tanı olasılığını artırmaktadır. Her ne kadar bu konuda randomize klinik çalışmalar bulunmasa da yüksek riskli hastalarda (örneğin, triple negatif veya HER2-pozitif tümörler, genç yaşta tanı gibi) takip aralıklarının daha sık tutulması önerilirken, düşük riskli hastalarda ise bu sürenin 6 aya kadar uzatılabileceği öngörülmektedir. Dördüncü ve beşinci yıllarda takip aralıkları 6-12 aya çıkarılırken, beşinci yıldan sonra yıllık kontrollerin yeterli olduğu kabul edilmektedir (6,7).

Meme kanseri tedavisini tamamlamış ve izlemde olan hastalarda anamnez; genel tıbbi öykü ile lokal nüks ve metastatik hastalık semptomlarının yanı sıra tedaviye bağlı olası uzun dönem komplikasyon semptomlarını da içermelidir. Özellikle kilo kaybı, halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar; kemik ağrısı, dispne, baş ağrısı, karın ağrısı, erken doyma, vajinal kanama, ödem, sıcak basmaları, cinsel fonksiyon bozuklukları, depresif duygudurum ve anksiyete sorgulanmalıdır (7).

Fizik muayenede meme dokusu, göğüs duvarı, aksilla, supraklavikuler bölge ve karşı meme dikkatlice değerlendirilmeli, lenfödem şüphesinde üst kol çevresi ölçülmeli, kemik ağrısı varlığında spinal ve pelvik kemikler dikkatle muayene edilmelidir. Bununla birlikte, adjuvan radyoterapi alan hastalarda fizik muayenenin nüks kitleleri saptamadaki duyarlılığı %29-74, özgüllüğü %17-30 arasındadır (8). Özellikle tamoksifen kullanan hastalarda rutin jinekolojik muayene yapılması önem taşımaktadır. Hastaların kendi kendine meme muayenesi konusunda eğitilmesi ve

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD., İzmir, kubracanaslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7705-3926

sından sonraki 20 yıl boyunca yüksek seyretmektedir (34). Antrasiklinlere bağlı kardiyak hasar doz bağımlı ve geri dönüşümsüz olurken, trastuzumaba bağlı etkilene doz bağımsız ve geri dönüşümlüdür.

İkincil Kanserler

Radyoterapi ve kemoterapi ikincil malignite riskini arttırabilmektedir. Radyoterapi alan hastalarda karşı memede kanser gelişim riski 1,2 kat, özefagus kanseri gelişim riski 2,4 kat, lösemi gelişim riski 1,7 kat ve özellikle sigara öyküsü olanlarda akciğer kanseri gelişim riski 2,1 kat artmıştır (35). Anjiyosarkom gibi nadir tümörler 5-8 yıl sonra dahi ortaya çıkabilir. Kemoterapi, myelodisplastik sendrom (MDS) ve akut myeloid lösemi (AML) riskini hafifçe yükseltir. Tedavi ilişkili AML/MDS gelişme riski, sağlıklı bireylere kıyasla yaklaşık iki kat artmış olsa da risk %1'den azdır (36). Tamoksifen kullanımı postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri gelişme riskini arttırırken premenopozal kadınlarda bu artış görülmemiştir. Postmenopozal kadınlarda beşinci yılda endometrium kanseri gelişme riski 1000 hastada 3,05 iken placebo alan hastalarda bu risk 1000 hastada 0,76 olarak saptanmıştır (37).

Üreme Sağlığı

Premenopozal hastalara tedavi öncesinde yumurta veya embriyo dondurma gibi fertilitate koruma yöntemlerinin sunulması büyük önem taşımaktadır. Tedavi sonrası gebelik, genel olarak güvenli kabul edilirken tanıdan sonra en az iki yıl beklenmesi önerilmektedir (38). Hormon reseptörü pozitif hastalarda endokrin tedaviye 18-30 aylık ara verilmesinin kısa dönemde nüks riskini arttırmadığı gösterilmiştir (39). Üreme sağlığı açısından, teratojen etkileri göz önüne alınarak tamoksifen kesildikten en az iki ay sonra, trastuzumab kesildikten en az yedi ay sonra gebelik planlanmalıdır (40,41). Cinsel işlev bozuklukları arasında, vajinal atrofi durumunda non-hormonal lubrikanlar ve dikkatli kullanım koşulları altında lokal östrojen kremlerinin uygulanması, dispareni durumunda ise topikal lidokain ve fizyoterapinin kullanılması etkili çözümler arasında yer almaktadır. Hormonal kontrasepsiyondan kaçınılmalı, bakır RİA gibi non-hormonal yöntemler tercih edilmelidir.

Yaşam Kalitesinin Korunması

Psikososyal destek ve yaşam tarzı düzenlemeleri, meme kanseri sonrası izlem sürecinin vazgeçilmez bir parçasını oluşturmaktadır. Hastaların nüks korkusunu azaltmak amacıyla bilişsel davranışçı terapi programları uygulanırken, depresyon ve anksiyete gibi durumlarda anti-depresan tedaviler, olası ilaç-ilac etkileşimleri dikkate alınarak tercih edilmektedir. Yaşam tarzı önerileri kapsamında, haftada 150 dakika orta şiddetli egzersiz yapılması, yüksek lifli ve düşük yağlı beslenmenin benimsenmesi, şekerli içeceklerden kaçınılması ve postmenopozal ya da hormon reseptör pozitif hastalarda günlük alkol tüketiminin, gramın altında tutulması, nüks riskinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır (43,44).

Erkek Meme Kanserİ

Meme kanseri tedavisini tamamlayan erkek hastalarda da kadınlara benzer şekilde rutin klinik değerlendirme ve yıllık mamografi önerilmektedir. Erkek hastaların takibinde rutin meme MRG'nin yeri yoktur. Tüm erkek meme kanseri hastalarına genetik danışmanlık verilmesi önerilmektedir (45).

SONUÇ

Meme kanseri tedavisi sonrası izlem, nükslerin ve olası komplikasyonların erken saptanmasını, gereksiz tetkiklerden kaçınılmasını hedeflemelidir. Günümüzde kabul gören takip yaklaşımı anamnez ve fizik muayene ile klinik değerlendirme ve yıllık mamografidir. Bununla birlikte, özel hasta gruplarında takip stratejileri bireyselleştirilmelidir. İzlem süresince hasta çok yönlü değerlendirilmeli, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi de hedeflenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer. Clin. 2021 May;71(3):209-49.
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer. Clin. 2024 Jan;74(1):12-49.
3. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. behalf of the ESMO Guidelines Committee. Annals of Oncology [Internet].

- 2024;35:159–82.
4. Rashmi Kumar N, Schonfeld R, Gradishar WJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2025 Breast Cancer [Internet]. 2025.
5. Elliott MJ, Shen S, Lam DL, et al. Enhancing Early-Stage Breast Cancer Survivorship: Evidence-Based Strategies, Surveillance Testing, and Imaging Guidelines. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2024 Jun;44(3).
6. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline. Journal of Clinical Oncology. 2016 Feb 20;34(6):611–35.
7. Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB, et al. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and. review of the literature. Cancer. 1991;1(67):55–60.
8. Temple LKF, Wang EEL, Mcleod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. 1999.
9. Yang SH, Yang KH, Li YP, et al. Breast conservation therapy for stage. or stage II breast cancer:. meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 19, Annals of Oncology. 2001. p. 1433–6.
10. Ramin C, Withrow DR, Davis Lynn BC, et al. Risk of contralateral breast cancer according to first breast cancer characteristics among women in the USA, 1992–2016. Breast Cancer Research. 2021 Dec 1;23(1).
11. Robertson C, Ragupathy SKA, Boachie C, et al. Surveillance mammography for detecting ipsilateral breast tumour recurrence and metachronous contralateral breast cancer:. systematic review. Vol. 21, European Radiology. 2011. p. 2484–91.
12. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, et al. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2008 Oct;111(3):489–96.
13. Mellink WA, Holland R, Hendriks JH, et al. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. Cancer. 1991;7(67):1844–8.
14. Dunn JA, Donnelly P, Elbeltagi N, et al. Annual versus less frequent mammographic surveillance in people with breast cancer aged 50 years and older in the UK (Mammo-50):. multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2025;405(10476):396–407.
15. Freedman RA, Keating NL, Partridge AH, et al. Surveillance Mammography in Older Patients With Breast Cancer—Can We Ever Stop?:. Review. JAMA Oncol [Internet]. 2017 Mar 1;3(3):402–9.
16. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. Ann Intern Med. 2015 Feb 3;162(3):157–66.
17. Smith D, Sepehr S, Karakatsanis A, et al. Yield of Surveillance Imaging after Mastectomy with or Without Reconstruction for Patients with Prior Breast Cancer:. Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 5, JAMA Network Open. American Medical Association; 2022. p. E2244212.
18. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, et al. Surveillance Mammography following the Treatment of Primary Breast Cancer with Breast Reconstruction:. Systematic Review. Plast Reconstr Surg 2007;120(5).
19. Chumsri S, Li Z, Serie DJ, et al. Incidence of Late Relapses in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Combined Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31.. Clin Oncol 2019;37:3425–35.
20. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Journal of Clinical Oncology. 2009 Dec 10;27(35):5887–92.
21. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD001768. Published 2005 Jan 25.
22. Kokko R, Hakama M, Holli K. Follow-up cost of breast cancer patients with localized disease after primary treatment:. randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2005 Oct;93(3):255–60.
23. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer:. prospective study. Eur. Cancer. 2002;38(9):1189–1193.
24. Henry NL, Hayes DF, Ramsey SD, et al. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. Natl Cancer Inst. 2014;106(4):dju034.
25. Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, et al. Assessment of Molecular Relapse Detection in Early-Stage Breast Cancer. JAMA Oncol [Internet]. 2019 Oct 1;5(10):1473–8.
26. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD.. meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. Breast Cancer Res Treat. 2005;90(2):105–112.
27. Drotman MB, Machnicki SC, Schwartz LH, et al. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. AJR Am. Roentgenol. 2001;176(6):1433–1436.
28. Ghezzi P, Magnanini S, Rinaldini M, et al. Impact of Follow-up Testing on Survival and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients:. Multicenter Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 1994 May 25;271(20):1587–92.
29. Ribeiro Pereira ACP, Koifman RJ, Bergmann A. Incidence and risk factors of lymphedema after breast cancer treatment: 10 years of follow-up. Breast. 2017 Dec 1;36:67–73.
30. Powell S, Cooke J, Parsons C. Radiation-induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. Radiotherapy and Oncology [Internet]. 1990 Jul 1;18(3):213–20.
31. Rivera DR, Ganz PA, Weyrich MS, et al. Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer:. Systematic Review.. Natl Cancer Inst. 2018;110(2):dix140.
32. Kwan ML, Cheng RK, Iribarren C, et al. Risk of Cardiometabolic Risk Factors in Women With and Without. History of Breast Cancer: The Pathways Heart Study.. Clin Oncol [Internet]. 2022;40:1635–46.

33. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005633.
34. Moslehi J. The cardiovascular perils of cancer survivorship. *Engl. Med.* 2013;11(368):1055–6.
35. Taylor C, Duane FK, Dodwell Det al. Estimating the Risks of Breast cancer radiotherapy: Evidence from modern radiation doses to the lungs and Heart and From previous randomized trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2017 May 20;35(15):1641–9.
36. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: The national comprehensive cancer network experien. *Journal of Clinical Oncology.* 2015 Feb 1;33(4):340–8.
37. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet].* 2005 Nov 16;97(22):1652–62.
38. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast Cancer in Pregnancy: Literature Review. *Archives of Surgery [Internet].* 2003 Jan 1;138(1):91–8.
39. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023 May 4;388(18):1645–56.
40. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist.* 2011;16(11):1547–1551.
41. Andrikopoulou A, Apostolidou K, Chatzinikolaou S, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: un update. *BMC Cancer.* 2021 Dec 1;21(1).
42. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, et al. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int. Cancer [Internet].* 2009 Apr 15;124(8):1954–62.
43. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: The life after cancer epidemiology study. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Oct 10;28(29):4410–6.
44. Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline Summary. *JCO Oncol Pract [Internet].* 2020 Feb 24;16(8):e839–43.

Bölüm 47

Hormon Reseptör Pozitif Meme Kanseri Tedavisinde Endokrin Direnç Mekanizmaları

Alpay DÜŞGÜN¹

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [1]. Hastalığın heterojen yapısı, farklı moleküler alt tiplerin varlığı tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde kritik rol oynar. Meme kanserlerinin yaklaşık %70-80'i, **östrojen reseptörü (ER)** ve/veya **progesteron reseptörü (PR)** eksprese eden **hormon reseptörü (HR) pozitif** olarak sınıflandırılır [2]. Bu alt grup, hormonal sinyal yollarının tümör büyümesi ve hayatta kalımında anahtar rol oynadığını göstermektedir.

HR pozitif meme kanserlerinde **endokrin tedavi**, hem erken evre hem de metastatik hastalıkta temel tedavi seçeneklerinden biridir [3]. Bu tedavilerin amacı, tümör büyümesini neden olan östrojenin etkilerini bloke etmek veya östrojen üretimini baskılamaktır. Endokrin tedavinin etkinliği, HR pozitif meme kanseri hastalarında nüks riskini azaltması, sağkalımı uzatması ve yaşam kalitesini artırması net olarak gösterilmiştir [4]. Günümüzde yaygın olarak kullanılan endokrin ajanlar arasında **selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler)** ve **aromataz inhibitörleri (AI'ler)** bulunmaktadır. **Tamoksifen**, SERM sınıfının en bilinen üyesi olup, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda östrojen reseptörüne bağlanarak östrojenin etkilerini bloke eder [5]. Postmenopozal kadınlarda ise östrojen üretimini engelleyerek etkisini gösteren **aromataz inhibitörleri** (örneğin anastrozol, letrozol, eksemestan), surrenal bez ve yağ dokuda östrojen sentezini katalize eden aromataz enzimini inhibe eder [6]. AI'lerin menopoz öncesi kadınlarda

kullanımı için, günümüzde genellikle GnRH analoglarının uygulanmasıyla indüklenen yumurtalık baskılanması yapılmalıdır. Ayrıca, östrojen reseptörünü doğrudan hedef alarak degradasyonunu sağlayan **selektif östrojen reseptör degradasyonu (SERD)** ajanlarından **fulvestrant** da özellikle metastatik HR pozitif meme kanserinde önemli bir tedavi seçeneğidir [7].

Endokrin tedavinin etkin olmasının yanında, hastaların önemli kısmı tedaviye direnç geliştirmektedir. **Endokrin direnç, primer**, adjuvan endokrin tedavisi altında, yıl içinde nüks veya birinci basamak endokrin tedavide ilk ayda progresyon veya **sekonder (edinilmiş) direnç** şeklinde kendini gösterir [8]. Endokrin direnç, tedavi başarısızlığının ve nüksün en önemli nedenlerindendir.

Meme kanserinde baskın olarak hücrelerde ön planda olan ve endokrin tedavilerin ana hedefi olan reseptör ERα'dır ve ERα'nın zıt etkisine sahip gibi görünen ve östrojene bağlı hücre çoğalmasını engelleyen ERβ'dır.

Klasik endokrin tedaviler, ER'yi bloke ederek östrojen etkisini düzenler (seçici ER modülatörleri, SERM'ler) veya östrojen seviyelerini düşürmeyi amaçlar (örneğin, aromataz inhibitörleri [AI'ler] letrozol, anastrozol ve eksemestan). [9]. Tamoksifen gibi SERM'ler hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlarda etkiliyken, AI'ler yalnızca menopoz sonrası durumda kullanılmalıdır.

İkincil direnç, erken meme kanserinde, en az, yıllık endokrin tedaviden sonra ve adjuvan endokrin

¹ Uzm. Dr. Adana Şehir Hastanesi, alpaydusgun@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2994-9191

- **Mekanizma:** Bu inhibitörler, CDK4/6 enzimleri üzerinden Siklin D-CDK4/6 kompleksinin aktivitesini inhibe ederler. Bu inhibisyon Rb'nin hipofosforilasyonu ve E2F'ye bağlı kalması sonucunda hücre döngüsünün G1 fazında durmasına yol açar (hücre siklusu duraklaması) [34, 35]. Böylece, malign hücrelerinin proliferasyonu durdurulur veya yavaşlatılır.
- **Kombinasyon Tedavisi:** Önemli klinik araştırmalarda (PALOMA, MONALEESA, MONARCH çalışma serileri), CDK4/6 inhibitörlerinin **endokrin tedavi (aromataz inhibitörleri veya fulvestrant)** ile kombinasyonunun PFS ve OS açısından anlamlı katkı verdiği kanıtlanmıştır [39, 40, 41]. Bu kombinasyon, endokrin tedavinin östrojen sinyalini baskılamasıyla birlikte CDK4/6 inhibitörlerinin hücre döngüsü kontrolünü sağlamasıyla sinerjistik bir etki yaratır. Bu kombinasyon, HR+/HER2- metastatik meme kanserinde artık standart bir tedavi yöntemidir.
- **Yardımcı Tedavi (Adjuvan Setting):** MonarchE ve NATALEE gibi çalışmalar, yüksek riskli erken evre HR+/HER2- meme kanserinde CDK4/6 inhibitörlerinin adjuvan tedavi olarak eklenmesinin nüks riskini azalttığını göstermiştir, bu da bu ilaçların adjuvan ayarlardaki rolünü genişletmiştir [42, 43].
- **Direnç Mekanizmaları:** CDK4/6 inhibitörlerine karşı da zamanla direnç gelişebilir. Başlıca direnç mekanizmaları şunlardır:
 - **Rb Kaybı/İnaktivasyonu:** Rb'nin yokluğu veya disfonksiyone olması, hücrelerin CDK4/6 inhibisyonu kontrolünü etkisiz hale getirir [38].
 - **Siklin E/CDK2 Aktivasyonu:** CDK4/6 inhibisyonu atlatıldığında, hücre döngüsünü sürdürmek için Siklin. ve CDK2 kompleksi gibi diğer G1/S geçişini kontrol eden moleküllerin aktivasyonunda artış görülebilir. Bu durumda, CDK2'yi hedefleyen tedaviler direncin üstesinden gelmek için araştırılmaktadır [44].
 - **Diğer Sinyal Yolağı Aktivasyonları:** PI3K/AKT/mTOR veya MAPK/ERK gibi yolların aşırı aktivasyonu, CDK4/6 inhibisyonuna karşı da kompanse edici direnç sağlayabilir [45].
 - **Genetik Değişiklikler:** FGFR amplifikasyonu, HER2 mutasyonları gibi daha nadir genetik değişiklikler de dirençe ilişkilendirilmiştir [38].

HR+ meme kanserinde hücre proliferasyonunun ana düzenleyici mekanizmalarından biri de CDK4/6 yolağı olup, bu yolağın kontrolsüz aktivasyonu endokrin tedavi direnci gelişiminde ana faktörlerden biridir. CDK4/6 inhibitörlerinin endokrin tedaviyle kombinasyonu, metastatik HR+ meme kanseri hastalarının prognozuna önemli ölçüde katkı sağlamıştır. Ancak, bu tedavilere karşı zamanla direnç kaçınılmazdır ve direnç mekanizmalarının anlaşılması ve direnç geliştiğinde uygulanacak yeni stratejilerin geliştirilmesi, bu alandaki araştırmaların öncelikli hedefleridir.

KAYNAKLAR

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. (Current Year). Cancer statistics. CA: *Cancer Journal for Clinicians*.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365(9472), 1687-1717.
3. Gradishar, W. J., et al. (Current Year). NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version X. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*.
4. Burstein, H. J. (2012). The biology of endocrine resistance in breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 10(Supplement 4), S1-S6.
5. Jordan, V. C. (2003). Tamoxifen: most unlikely pioneering medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(3), 205-213.
6. Smith, I. E., Dowsett, M. (2003). Aromatase inhibitors in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(24), 2431-2442.
7. Howell, A., et al. (2002). Fulvestrant, new treatment for breast cancer. *Lancet*, 360(9326), 57-61.
8. Osborne, C. K., Schiff, R. (2011). Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual Review of Medicine*, 62, 233-247.
9. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Housami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep;5((1)):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2.
10. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) *Ann Oncol*. 2018 Aug;29((8)):1634-57. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
11. Arpino, G., et al. (2004). Estrogen Receptor-Negative Conversion in Breast Cancer: Biological and Clinical Implications. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(10), 727-732.
12. Davies, C., et al. (2012). The long-term effects of tamoxifen in women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(3), 199-209.
13. Musgrove, E. A., Sutherland, R. L. (2009). Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer.

- Nature Reviews Cancer*, 9(9), 631-643.
14. Shou, J., et al. (2004). Cross-talk between Estrogen Receptor and HER2 in Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(23), 1735-1741.
 15. Toy, W., et al. (2013). ESR1 mutation in metastatic breast cancer. *Nature Genetics*, 45(12), 1439-1444.
 16. Jeselsohn, R., et al. (2014). ESR1 mutations in metastatic breast cancer patients: Clinical correlations and therapeutic implications. *Oncologist*, 19(5), 513-520.
 17. Bidard, F. C., et al. (2022). Elacestrant versus standard endocrine therapy for ER+/HER2- advanced breast cancer with ESR1 mutations: results from the phase. EMERALD trial. *Journal of Clinical Oncology*, 40(28), 3246-3256.
 18. Wang, Z., et al. (2006).. novel integral membrane estrogen receptor localized in mitochondria of breast cancer cells. *Cancer Research*, 66(22), 10793-10800.
 19. Fruman, D. A., Cantley, L. C. (2017). PI3K in Cancer: Aberrant Pathways and Therapeutic Opportunities. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(11), a026720.
 20. Alzahrani, A. S. (2019). PI3K/Akt/mTOR Pathway in Cancer: An Update. *Current Cancer Drug Targets*, 19(5), 374-383.
 21. Lemmon, M. A., Schlessinger, J. (2010). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, 141(7), 1117-1134.
 22. Vivanco, L., Sawyers, C. L. (2002). The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway in human cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2(7), 489-501.
 23. Laplante, M., Sabatini, D. M. (2012). mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 149(2), 274-293.
 24. Paplomata, E., O'Regan, R. M. (2014). The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 6(4), 150-166.
 25. Presti, D., Quaquarini, E. (2019). The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 Pathways in Endocrine Resistant HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Biological Mechanisms and New Treatments. *Cancers*, 11(9), 1242.
 26. André, F., et al. (2019). Alpelisib for PIK3CA-mutated, HR+/HER2- advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929-1940.
 27. Baselga, J., et al. (2012). Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 520-529.
 28. Sansal, I., Cantley, L. C. (2004). PI 3-kinase signaling in cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(10), 1957-1965.
 29. Parra-Palau, J. L., et al. (2016). AKT1 E17K mutation confers resistance to PI3K α and PI3K β inhibition in breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 15(7), 1709-1718.
 30. Hortobagyi, G. N., et al. (2016). Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+, HER2-advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Annals of Oncology*, 27(1), 89-97.
 31. Baselga, J., et al. (2020). Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, HR+/HER2- advanced breast cancer: updated results from the SOLAR-1 study. *Annals of Oncology*, 31(7), 898-908.
 32. FDA Approves Inavolisib with Palbociclib and Fulvestrant for Endocrine-Resistant, PIK3CA-Mutated, HR-Positive, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer. U.S. Food and Drug Administration. 2024.
 33. Turner, N. C., et al. (2023). Capivasertib in HR-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 388(22), 2058-2070.
 34. Goel, S., et al. (2018). Acquired resistance to cyclin D-CDK4/6 inhibitors in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(7), 415-429.
 35. Chen, P., et al. (2016). CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Journal of Hematology. Oncology*, 9(1), 117.
 36. Sherr, C. J., McCormick, F. (2012). The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell*, 21(1), 10-21.
 37. Musgrove, E. A., Sutherland, R. L. (2009). Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nature Reviews Cancer*, 9(9), 631-643.
 38. O'Leary, B., et al. (2018). The molecular basis for CDK4/6 inhibitor resistance in ER-positive breast cancer. *Nature Communications*, 9(1), 2261.
 39. Finn, R. S., et al. (2016). Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925-1936.
 40. Hortobagyi, G. N., et al. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1738-1748.
 41. Sledge, G. W., et al. (2017). Abemaciclib as Monotherapy or in Combination with Fulvestrant in Women with HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(15), 1718-1725.
 42. Johnston, S. R. D., et al. (2023). Abemaciclib in High-Risk Early HR+, HER2- Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 389(4), 312-326.
 43. Im, S. A., et al. (2023). Ribociclib as Adjuvant Treatment in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer: Primary Results from the Phase. NATALEE Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 41(16_suppl), LBA500-LBA500.
 44. Franco, J., et al. (2019). Targeting the CDK2 Pathway: Promising Therapeutic Strategy in Breast Cancer. *Cancers*, 11(10), 1544.
 45. Wander, S. A., et al. (2020). The molecular basis of CDK4/6 inhibitor resistance in breast cancer. *npj Breast Cancer*, 6(1), 34

Bölüm 48

HER2 Düşük Ekspresyonlu Meme Kanserinde Tedavi Yaklaşımları

Özge YETGİNOĞLU¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türüdür (1). Oldukça heterojen bir kanser türü olup, tedavi kararları genellikle klinik pratikte prognostik ve prediktif öneme sahip histopatolojik reseptör özelliklerine dayanmaktadır. Buna göre meme kanserinin prognostik ve klinik önemi olan dört klinik alt tipi tanımlanmıştır: Luminal A benzeri, Luminal B benzeri, HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanseri (2).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), ERBB2 reseptör ailesinden bir membran reseptörü olup normal meme dokusunda da bulunan, sağlıklı meme hücresinin proliferasyon, büyüme ve onarımını kontrol etmeye yardımcı olan bir reseptördür.

Meme kanserlerinin %15-20'lik alt grubunda HER2 reseptörünün aşırı ekspresyonu mevcut olup bu grup HER2 pozitif meme kanseri olarak özel olarak ele alınmıştır (3). HER2 reseptörünün kontrolsüz ekspresyonu, uygun tedavi uygulanmadığı takdirde bu alt gruba daha agresif ve kötü prognostik özellik kazandırmaktadır. (4). Bu noktada, HER2 reseptörünü hedef alan çok sayıda tedavi ajanının geliştirilmesi hastalığın seyrini değiştirmiştir (5).

HER2 TAYİNİ

HER2 onkogen aktivitesini ölçmek için birden fazla yöntem mevcuttur:

- HER2 protein ürünlerinin aşırı ekspresyon tayini: Westernblot, ELISA ve immünohistokimya (IHC)
- HER2 geninin in situ hibridizasyonla amplifikasyonu: Floresan in situ Hibridizasyon (FISH), kromojenik in situ hibridizasyon (CISH), gümüş destekli in situ hibridizasyon (SISH), diferansiyel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Günümüz standartlarında kanserli dokuda HER2 durumunu tayin etmek için en sık kullanılan iki test ise IHC ve ISH'dir:

- 1) **İmmünohistokimya (IHC) testi:** Meme kanseri hücrelerinde HER2 reseptör proteinlerinin tespiti yarı kantitatif şekilde yapan bir testtir. Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında tam ve yoğun membran boyanması var ise IHC +3 kabul edilir ve +3 sonuç HER2 pozitif olarak yorumlanır. Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında eksik ve/veya zayıf/orta, çevresel membran boyanması varsa IHC +2 olarak yorumlanır. Tüm IHC +2 tümörler HER2 eşdeğeri olarak raporlanır. IHC +2 sonuçlarının kesinleştirilmesi için ek refleks HER2 testinin yapılması gerekmektedir. Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında hafif veya zar zor algılanabilen, eksik membran boyanması varsa IHC +1 olarak kabul edilir. Tüm IHC +1 tümörler HER2 negatif olarak raporlanır.

Tümör hücrelerinde hiçbir boyama gözlemlenmiyorsa veya %10'undan hafif veya zar zor algılanabilen, eksik membran boyanması varsa IHC 0 olarak kabul edilir. Tüm IHC 0 tümörleri HER2 negatif olarak raporlanır.

¹ Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, ozyetginoglu@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-0684-8710

şük tümörlerde etkinlik göstermiştir. HER2-düşük tümörlerin tedavisinde bu ajanlara yönelik bireyselleştirilmiş yaklaşımlar geliştirilmesi, tedavi başarısını artırma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, HER2 düşük ekspresyonun prognostik değeri, ideal tedavi sıralaması ve biyobelirteç düzeyinde heterojenliğin etkileri gibi konuların netleştirilmesi için ileri faz randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. HER2 düşük ekspresyonlu meme kanserlerinin etkin biçimde yönetilebilmesi, tanı ve tedavi algoritmalarında bu alt grubun ayrı bir kategori olarak ele alınmasını zorunlu kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer. Clin* 68:394-424, 2018
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1194-1220, 2019
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor. testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013.
- Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al: Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 11:1936-1942, 1993
- Pondé N, Brandão M, El-Hachem G, et al: Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 And beyond. *Cancer Treat Rev* 67:10-20, 2018
- Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, et al: Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997. Epub 2013 Oct 7.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2105. Epub 2018 May 30.
- Love RR, Duc NB, Havighurst TC, et al: Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 Feb 1;21(3):453-7.
- P. Tarantino, G. Viale, M. F. Press, et al: ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *European Society for Medical Oncology*. June 2023.
- Paolo Tarantino, MD, Erika Hamilton, MD, Sara M. Tolaney, et al: HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 38, Number 17, April 24, 2020.
- Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al: HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clin Cancer Res* 2011;17(7):2055. Epub 2011 Feb 9.
- Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7:1.
- Schalper KA, Kumar S, Hui P, et al.: retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in breast carcinomas: Impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria. *Arch Pathol Lab Med* 138:213-219, 2014
- Louis Fehrenbacher, Reena. Cecchini, Charles. Geyer Jr, et all. NSABP B-47/NRG Oncology Phase III Randomized Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab in High-Risk Invasive Breast Cancer Negative for HER2 by FISH and With IHC 1+ or 2. *J Clin Oncology*. 2020 Feb 10;38(5):444-453.
- Gianni L, Lladó A, Bianchi G, et al: Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:1131, 2010.
- Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al: First-in-human phase I study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors. *Ann Oncol* 28:855-861, 2017.
- Tang Y, Tang F, Yang Y, et al: Real-time analysis on drug-antibody ratio of antibody-drug conjugates for synthesis, process optimization, and quality control. *Sci Rep* 7:7763, 2017.
- Takegawa N, Tsurutani J, Kawakami H, et al: [fam-] Trastuzumab deruxtecan, antitumor activity is dependent on HER2 expression level rather than on HER2 amplification. *Int J Cancer* 145:3414-3424, 2019.
- Fernanda Mosele, Elise Deluche, Amelie Lusque, Loïc Le Bescond et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nature Medicine* 24 July 2023.
- Modi S, Tsurutani J, Tamura K, et al: Abstract P6-17-02: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in subjects with HER2-low expressing breast cancer: Updated results of a large phase I study. *Cancer Res* 79:P6-17-02-P6-17-02, 2019 .
- Burris HA III, Rugo HS, Vukelja SJ, et al: Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 29:398-405, 2011.
- Krop IE, LoRusso P, Miller KD, et al.: A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epi-

- dermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 30:3234-3241, 2012.
23. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 382:610-621, 2020.
 24. Shanu Modi, Shoichiro Ohtani, Caleb C. Lee et al. A phase III, multicenter, randomized, open label trial of [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) versus investigator's choice in HER2-low breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 37, Number 15_suppl.
 25. Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. *J Clin Oncol*. 2020;38:1887-1896.
 26. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Eng J Med*. 2022;387:9-20.
 27. Mosele MF, Lusque A, Dieras V, et al. LBA1dUnraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxtecan (T-DXd): biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Ann Oncol*. 2022;33:S123-S147.
 28. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: A phase I dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*. 2019;20:1124-1135.
 29. Wang J, Liu Y, Zhang Q, et al. RC48-ADC, A HER2-targeting antibody drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis of two studies. *J Clin Oncol*. 2021;39:1022.
 30. Jiang Z, Sun T, Wang X, et al. A multiple center, open-label, single-arm, phase II clinical trial of MRG002, an HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40:1102.
 31. Yao H, Yan M, Tong Z, et al. Abstract CT175: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and antitumor activity of SHR-A1811 in HER2 expressing/mutated advanced solid tumors: a global phase I, multi center, first-in-human study. *Cancer Res*. 2023;83:CT175.
 32. Schmid P, Cortés J, Marmé F, et al. 214MO Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPICS-02 study. *Ann Oncol*. 2022;33:S635-S636.
 33. Rugo H, Bardia A, Marmé F, et al. LBA76- Overall survival (OS) results from the phase III TROPICS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol*. 2022;33:S808-S869.
 34. Aditya Bardia, Sara. Hurvitz, Sara. Tolaney, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Eng J Med* 2021;384:1529-1541.
 35. Powell C, Camidge D, Gemma A, et al: Characterization, monitoring and management of interstitial lung disease in patients with metastatic breast cancer: Analysis of data available from multiple studies of DS-8201a, a HER2-targeted ADC with a topoisomerase I inhibitor payload. *Cancer Res* 79:P6-17-06-P6-17-06, 2018.
 36. P. Tarantino, S. Modi, S. M. Tolaney, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Anti-ERBB2 Antibody-Drug Conjugates. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1873-1881.
 37. L.R. Soares, M. Vilbert, V.D.L. Rosa, et al. Incidence of interstitial lung disease and cardiotoxicity with trastuzumab deruxtecan in breast cancer patients: a systematic review and single-arm meta-analysis. *ESMO open*, 23 July 2023.
 38. Ilana Schlam, Paolo Tarantino, Sara M Tolaney Managing adverse events of sacituzumab govitecan. *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Jul-Dec;23(11):1103-1111.
 39. Suurs. V., Lub-de Hooge MN, de Vries EGE, et al: A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges. *Pharmacol Ther* 201:103-119, 2019.
 40. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, et al: Bispecific antibodies: A mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov* 18:585-608, 2019.
 41. Weisser N, Wickman G, Davies R, et al: Abstract 31: Preclinical development of a novel biparatopic HER2 antibody with activity in low to high HER2 expressing cancers. *Cancer Res* 77:31, 2017.
 42. Meric-Bernstam F, Beeram M, Mayordomo JI, et al: Single agent activity of ZW25, a HER2-targeted bispecific antibody, in heavily pretreated HER2-expressing cancers. *J Clin Oncol* 36:2500, 2018.
 43. Hamblett K, Barnscher S, Davies R, et al: ZW49, HER2 targeted biparatopic antibody drug conjugate for the treatment of HER2 expressing cancers. *Cancer Res* 79, 2019 (4 suppl; abstract P6-17-13).
 44. Burstein HJ: The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Eng J Med* 353:1652-1654, 2005.
 45. Schneble EJ, Berry JS, Trappey FA, et al: The HER2 peptide nelipecimut-S (E75) vaccine (NeuVax™) in breast cancer patients at risk for recurrence: Correlation of immunologic data with clinical response. *Immunotherapy* 6:519-531, 2014.
 46. Mittendorf EA, Lu B, Melisko M, et al: Efficacy and safety analysis of nelipecimut-S vaccine to prevent breast cancer recurrence: A randomized, multicenter, phase III clinical trial. *Clin Cancer Res* 25:4248-4254, 2019.

Bölüm 49

Meme Kanseri ve İmmünoterapi

Ayşegül DURLUDAĞ¹

■ GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen malignitelerden biridir ve Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre her yıl yaklaşık 2.3 milyon yeni vaka bildirilmektedir.[1] Meme kanseri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmekte ve mortalite oranları özellikle düşük gelirli ülkelerde yüksek seyretmektedir.

Hastalığın heterojen yapısı, tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Moleküller alt tiplere göre sınıflandırıldığında, meme kanseri; hormon reseptör pozitif (HR+), HER2 pozitif (HER2+) ve üçlü negatif meme kanseri (TNBC) olarak üç ana gruba ayrılır. Bu alt tipler, tedaviye yanıt ve prognoz açısından önemli farklılıklar gösterir. Özellikle TNBC, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 ekspresyonunun olmaması ile karakterizedir ve daha agresif bir seyir gösterir.

Son yıllarda, immünoterapi, kanser tedavisinde devrim niteliğinde bir yaklaşım olarak öne çıkmıştır. İmmünoterapinin amacı, bireyin kendi bağışıklık sisteminin neoplastik hücreleri tanıma ve elimine etme yeteneğini artırmaktır. Bu süreç, özellikle tümör mikroçevresindeki immün hücrelerin aktivasyonu ve immün baskılayıcı mekanizmaların ortadan kaldırılmasıyla gerçekleşir. T lenfositlerin tümör antijenlerini tanıması ve tümör hücrelerini yok etmesini sağlayarak, uzun süreli immün hafıza oluşumunu sağlayarak, tümörün nüks etmesini önleyebilmesi önemli özellik-

lerindendir. Bu ajanlar, özellikle PD-L1 pozitif tümörlerde etkilidir. Akciğer, böbrek, melanom gibi birçok kanser türünde kullanılan immünoterapinin etkinliği meme kanserinin alt tiplerine göre değişiklik göstermektedir. Özellikle TNBC, yüksek tümör mutasyon yükü (TMB) ve artmış PD-L1 ekspresyonu gibi özellikleri nedeniyle immünoterapi için uygun bir hedef haline gelmiştir. Buna karşılık, HR+ meme kanseri ve HER2 pozitif meme kanseri, immünoterapiye daha az yanıt vermektedir.

■ MEME KANSERİNİN MOLEKÜLER ALT TİPLERİ VE İMMÜN MİKROÇEVRE

HR+ meme kanseri, östrojen reseptörü (ER) ve/veya progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu ile karakterizedir. Bu alt tip, meme kanserlerinin yaklaşık %70'ini oluşturur ve genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir. HR+ tümörler, hormonal tedavilere (tamoksifen, aromataz inhibitörleri) iyi yanıt verir. Ancak, bu tümörler genellikle düşük tümör mutasyon yükü (TMB) ve immün baskılayıcı mikroçevre özellikleri gösterir, bu da immünoterapinin etkinliğini sınırlar.

HER2 pozitif meme kanseri alt tipi ise human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) geninin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. Bu alt tip, meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur ve daha agresif bir seyir gösterir. HER2 pozitif tümörler, hedefe yönelik tedavilerle (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine [T-DM1]) etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

¹ Uzm. Dr., Erzurum Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.aysegulcomakli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1171-7782

KAYNAKLAR

1. GLOBOCAN 2020: New global cancer data. <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data> (Accessed on November 24, 2021).
2. Onkar SS, Carleton NM, Lucas PC, Bruno TC, Lee AV, Vignali DAA, Oesterreich S. The Great Immune Escape: Understanding the Divergent Immune Response in Breast Cancer Subtypes. *Cancer Discov.* 2023 Jan 9;13(1):23-40. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0475. PMID: 36620880; PMCID: PMC9833841.
3. Zhao J, Huang J. Breast cancer immunology and immunotherapy: targeting the programmed cell death protein-1/programmed cell death protein ligand-1. *Chin Med. (Engl).* 2020 Apr 5;133(7):853-862. doi: 10.1097/CM9.0000000000000710. Erratum in: *Chin Med. (Engl).* 2021 Mar 08;134(6):756. doi: 10.1097/CM9.0000000000001392. PMID: 32106121; PMCID: PMC7147660.
4. Dvir K, Giordano S, Leone JP. Immunotherapy in Breast Cancer. *Int. Mol. Sci.* 2024 Jul 9;25(14):7517. doi: 10.3390/ijms25147517. PMID: 39062758; PMCID: PMC11276856.
5. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, Postow MA, Wolchok JD. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015 Dec;26(12):2375-91. doi: 10.1093/annonc/mdv383. Epub 2015 Sep 14. Erratum in: *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1362. doi: 10.1093/annonc/mdw141. PMID: 26371282; PMCID: PMC6267867.
6. Chhabra N, Kennedy J.. Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors.. *Med Toxicol.* 2021 Oct;17(4):411-424. doi: 10.1007/s13181-021-00833-8. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826117; PMCID: PMC8455777.
7. Thomssen C. Nebenwirkungsmanagement immunonkologischer Therapien. was gibt es zu beachten? [Management of immune-related adverse events (irAEs). what needs to be respected?]. *Gynakologe.* 2022;55(5):344-350. German. doi: 10.1007/s00129-022-04941-6. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35494537; PMCID: PMC9041287.
8. Qin Y, Huo M, Liu X, Li SC. Biomarkers and computational models for predicting efficacy to tumor ICI immunotherapy. *Front Immunol.* 2024 Mar 8;15:1368749. doi: 10.3389/fimmu.2024.1368749. Erratum in: *Front Immunol.* 2024 Jun 04;15:1438587. doi: 10.3389/fimmu.2024.1438587. PMID: 38524135; PMCID: PMC10957591.
9. Hanna A, Balko JM. Breast cancer resistance mechanisms: challenges to immunotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Nov;190(1):5-17. doi: 10.1007/s10549-021-06337-x. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34322780; PMCID: PMC8560575.
10. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, Chien AJ, Forero-Torres A, Ellis E, Han H, Clark A, Albain K, Boughhey JC, Jaskowiak NT, Elias A, Isaacs C, Kemmer K, Helsten T, Majure M, Stringer-Reasor E, Parker C, Lee MC, Haddad T, Cohen RN, Asare S, Wilson A, Hirst GL, Singhrao R, Steeg K, Asare A, Matthews JB, Berry S, Sanil A, Schwab R, Symmans WF, van 't Veer L, Yee D, DeMichele A, Hylton NM, Melisko M, Perlmutter J, Rugo HS, Berry DA, Esserman LJ. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase. Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol.* 2020 May 1;6(5):676-684. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6650. PMID: 32053137; PMCID: PMC7058271.
11. Dent R, Cortés J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Haiderali A, Jia L, Nguyen AM, Pan W, O'Shaughnessy J, Schmid P. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy/ adjuvant pembrolizumab for early-stage triple-negative breast cancer: quality-of-life results from the randomized KEYNOTE-522 study.. *Natl Cancer Inst.* 2024 Oct 1;116(10):1654-1663. doi: 10.1093/jnci/djae129. PMID: 38913881; PMCID: PMC11461162.
12. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, Ferrario C, Punie K, Penault-Llorca F, Patel S, Duc AN, Liste-Hermoso M, Maiya V, Molinero L, Chui SY, Harbeck N. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): randomised, double-blind, phase. trial. *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1090-1100. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830.
13. Hattori M, Masuda N, Takano T, Tsugawa K, Inoue K, Matsumoto K, Ishikawa T, Itoh M, Yasojima H, Tanabe Y, Yamamoto K, Suzuki M, Pan W, Cortes J, Iwata H. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer: Results from KEYNOTE-355. *Cancer Med.* 2023 May;12(9):10280-10293. doi: 10.1002/cam4.5757. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36916728; PMCID: PMC10225213.
14. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Winer EP, Patel S, Henschel V, Swat A, Kaul M, Molinero L, Patel S, Chui SY, Schmid P. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):983-993. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.355. Epub 2021 Jul 1. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1308. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.013. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1650. doi: 10.1016/j.annonc.2021.10.002. PMID: 34272041.
15. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, Xu B, Wardley A, Kaen D, Andrade L, Semiglazov V, Reinisch M, Patel S, Patre M, Morales L, Patel SL, Kaul M, Barata T, O'Shaughnessy J; IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131.. double-blind, placebo-controlled,

- randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):994-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34219000.
16. Cardoso F, O'Shaughnessy J, Liu Z, McArthur H, Schmid P, Cortes J, Harbeck N, Telli ML, Cescon DW, Fasching PA, Shao Z, Loirat D, Park YH, Fernandez MG, Rubovszky G, Spring L, Im SA, Hui R, Takano T, André F, Yasojima H, Ding Y, Jia L, Karantza V, Tryfonidis K, Bardia A. Pembrolizumab and chemotherapy in high-risk, early-stage, ER⁺/HER2⁻ breast cancer: randomized phase. trial. *Nat Med.* 2025 Feb;31(2):442-448. doi: 10.1038/s41591-024-03415-7. Epub 2025 Jan 21. PMID: 39838117; PMCID: PMC11835712.

Bölüm 50

Meme Kanseri Tedavisinde İlaç Antikor Konjugatları

Esra ÖZEN ENGİN¹

GİRİŞ

İlaç antikor konjugat (ADC)'ları, monoklonal antikorlar (mAb) ile sitotoksik ajanları birleştirerek hedef tümör dokusunu yok eden ilaçlardır. Böylece sağlıklı dokulara minimum düzeyde zarar verilmiş olur(1).

ADC'ları üç kısımdan oluşur; tümör hücresindeki spesifik bölgeye bağlanan monoklonal antikor, sitotoksik ajan ve bunları birarada tutan bağlayıcı. Tümör hücreğine bağlanınca, endositoz yoluyla içeri alınırlar ve lizozomal enzimlerle bağlayıcı parçalanır, sitotoksik ajan hücre içine salınır ve tümör hücrelerini apoptoza uğratar. Ayrıca izleyici etkisi (by-stander) adı verilen özellikleri ile komşu tümör hücrelerini de yok ederler (2).

ADC'lerin geliştirilmesi ile meme kanseri tedavisinde çığır açılmıştır. Öncelikle Her-2 aşırı ekspresyonu olan meme kanserlerinde, Her. hedefli trastuzumab deruxtekan (T-Dx), trastuzumab emtansin (T-DM1) gibi ilaç antikor konjugatları geliştirilmiş, daha sonra sonra literatüre Her-2 low, ultra-low tanımları girmiş ve bu grup hastalarda da T-DX'nin etkinliği gösterilmiştir.

Bir diğer ilaç antikor konjugatı olan sacituzumab govitekan ise trop-2 hedefli olup, ileri evre hormon pozitif ve triple negatif meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

Bunlar dışında datopotumab deruxtekan, sacituzumab turimetekan çalışmaları devam eden meme kanseri tedavisinde yer bulmuş diğer ajanlardır.

T-DM1

Ado-trastuzumab emtansin, Her-2 hedefli, sitotoksik ajan olarak mikrotübül inhibitörü olan maytansinoid derivativesi DM-1 içeren ilaç antikor konjugatıdır.

İlk olarak 2011 yılında yapılan bir faz. çalışmada, daha önce kemoterapi ve Her-2 hedefli tedavi almış ve progrese olmuş Her-2 pozitif meme kanseri hastalarında etkinliği gösterilmiştir (objektif yanıt oranı (ORR) %26) (3). Daha sonra faz. randomize, çok merkezli, küresel bir çalışma olan Emilia çalışması ile 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

Emilia çalışmasında; trastuzumab ve taksanla tedavi edilmiş ileri evre Her-2 pozitif meme kanseri hastalarına bir kolda T-DM1 (21 günde bir 3,6 mg/kg, IV); diğer kolda kapesitabin ve lapatinib verilmiştir. Birincil sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım (PFS), genel sağkalım (OS) ve güvenlikti. Median PFS T-DM1 ile 9,6 ay iken lapatinib ve kapesitabin ile 6,4 ay olarak izlendi (HR:0,65). Median OS ise T-DM1 ile 30,9'a karşın 25,1 aydı (HR:0,68). Bu çalışmayla T-DM1, trastuzumab ve taksanla progrese olan Her-2 pozitif meme kanseri hastalarında tercih edilen 2. Basamak tedavi seçeneği olmuştur (4).

Th3resa çalışmasında daha önce hem taksan ile trastuzumab, hem de lapatinib ve kapesitabin almış Her-2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarına T-DM1 verilmiş, diğer tedavi seçeneklerine göre OS ve PFS'de iyileşme görülmüştür; mOS 22.7 aya karşı 15.8 ay HR:0.68, mPFS 6,2 aya karşı 3,3 ay HR 0,53(5). Bu sonuçlara göre T-DM1, daha önce tedavi

¹ Uzm. Dr. Erol Olçok Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği dresraozen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5225-1456

Sacituzumab govitekan ile en sık görülen yan etkiler, nötropeni, ishal, bulaantı olup yönetilebilir düzeyde izlenmektedir (13,14).

■ DİĞER İLAÇ ANTİKOR KONJUGATLARI

Datopotamab deruxtekan, bölünebilir bir tetrapeptid bağlayıcı ve sitotoksik yük olarak deruxtekan kullanan trop-2 hedefli bir ADC'dır. Tropion-pantumor-01 çalışmada çoklu basamak tedavi almış triple negatif meme kanseri hastalarında %33'lük bir objektif yanıt oranı (ORR) göstererek umut vaad etmektedir. Neoadjuvan tedavide etkinliğini araştırmaya devam etmekte olan çalışmaları vardır (10,16).

Patritumab deruxtekan Her. hedefli, deruxtekan içeren bir ADC olup çalışma sonuçları beklenmektedir (17).

Disitamab vedotin, Her. hedefli monometil auristin. içeren ADC olup, faz. çalışmalarında trastuzumab sonrası ORR %42 izlenmiştir (18).

Bahsedilen ADC'ler dışında birçok yeni hedefler içeren ilaç antikor konjugatı klinik çalışması vardır, henüz devam etmektedir. ADC 'lerin meme kanseri tedavisinde devrim yarattığı bir gerçek olup, hangi sıralamada verilecekleri, kombinasyon tedavileri, direnç mekanizmaları gibi aydınlatılması beklenen boşlukları gidermek için araştırmalar şarttır (1,10)

■ KAYNAKLAR

1. Larose ÉA, Hua X, Yu S, Pillai AT, Yi Z, Yu H. Antibody-drug conjugates in breast cancer treatment: resistance mechanisms and the role of therapeutic sequencing. Vol. 8, *Cancer Drug Resistance*. OAE Publishing Inc.; 2025.
2. Zhao P, Zhang Y, Li W, Jeanty C, Xiang G, Dong Y. Recent advances of antibody drug conjugates for clinical applications. Vol. 10, *Acta Pharmaceutica Sinica B*. Chinese Academy of Medical Sciences; 2020. p. 1589–600.
3. Hope S, Rugo Svetislava J, Vukelja Charles L, Vogel Rachel A, Borson Steven, Limentani Elizabeth, Tan-Chiu Ian E, Krop Richard A, Michaelson Sandhya, Girish. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor. (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *Clin Oncol*. 2011;(29):398–405.
4. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
5. Krop IE et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from randomised open-label phase. trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):743–54.
6. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: Primary results from the phase III MARIANNE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jan 10;35(2):141–8.
7. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Feb 14;380(7):617–28.
8. Xu. GDJZ et al. Novel HER2-targeting antibody-drug conjugates of trastuzumab beyond T-DM1 in breast cancer: trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) and (Vic-) trastuzumab duocarmazine (SYD985). *Eur. Med Chem*. 2019;183:111682.
9. Linehan AS, Fitzpatrick OM, Morris PG. Profile of trastuzumab deruxtecan in the management of patients with her2-positive unresectable or metastatic breast cancer: An evidence-based review. Vol. 13, *Breast Cancer: Targets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 151–9.
10. Yu J, Li M, Liu X, Wu S, Li R, Jiang Y, et al. Implementation of antibody-drug conjugates in HER2-positive solid cancers: Recent advances and future directions. Vol. 174, *Biomedicine and Pharmacotherapy*. Elsevier Masson s.r.l.; 2024.
11. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med*. 2024 Aug 1;30(8):2208–15.
12. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 7;387(1):9–20.
13. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021 Apr 22;384(16):1529–41.
14. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): randomised, open-label, multicentre, phase. trial. *The Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1423–33.
15. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (*ABC guidelines*. and 7). *Breast*. 2024 Aug 1;76.
16. Study Details. Treatment of ADC-Refractory Breast

- CancEr With Dato-DXd or T-DXd: TRADE DXd. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Dec 5].
17. Ilana Schlam, Ruth Moges, Stefania Morganti, Sara Tolane, Paolo Tarantino. Next-generation antibody-drug conjugates for breast cancer: Moving beyond HER2 and TROP2. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;190.
 18. J. Wang, Y. Liu, Q. Zhang, W. Li, J. Feng, X. Wang, et al. Disitamab vedotin,. HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer:. phase I/Ib study. *Cancer Commun*. 2024;44:833–51.

Bölüm 51

Hormonal Tedavilerde Yan Etkiler ve Yönetimi

Burcu YAPAR TAŞKÖYLÜ¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya çapında kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türüdür. Meme kanseri çeşitli biyolojik alt tiplerden oluşan, heterojen ve fenotipik olarak çeşitlilik gösteren bir hastalıktır. Hormon reseptörü pozitif meme kanserleri tüm vakaların %75'ini oluşturmaktadır. En sık kullandığımız hormonal tedaviler tamoksifen, aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol, ekzemestan), fulvestrant, gonadotropin salgılatıcı hormon analoglarıdır (goserelin, loproolid).

TAMOKSİFEN

Tamoksifen östrojen reseptörünün hem translokasyonunu hem de nükleer bağlanmasını engelleyerek östrojenin hücreler üzerindeki etkisini azaltmaktadır. Tamoksifen meme kanseri tedavisinde önemli bir tedavidir. Standart dozu 20 mg/gündür. Tamoksifenin yarılanma ömrü 4-9 gün arasında değişmektedir. Adjuvan tedavide beş yıla kıyasla on yıl kullanımının meme kanseri genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Meme kanseri tanısı almış kadınların üçte biri premenopozal dönemdedir. Tamoksifenin en sık yan etkisi %50'ye varan oranda sıcak basmasıdır (1). Bu yan etki tamoksifenin merkezi sinir sistemi üzerine olan antiöstrojenik etkisine bağlanmaktadır. Tedavide yaşam tarzı değişiklikleri, oksibutinin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, nörokinin hedefli tedaviler veya gabapentinoidler önerilmektedir. Bu semptomlar premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara göre daha şiddetli olmaktadır (2).

Tamoksifen tedavisi sırasında venöz tromboembolik olaylar görülebilmektedir. Tedavinin ilk iki yıl en sık görüldüğü dönemdir (3). Venöz tromboemboli risk faktörleri ameliyat, kırık, obezite, ileri yaş, yüksek kan basıncı, sigara kullanımı bulunmaktadır. Heterozigot Faktör. Leiden mutasyonu olan tamoksifen alan hastaların, mutasyonu olmayan tamoksifen alanlara kıyasla tromboembolizm riskinin yaklaşık beş kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (4). Hastaları obezite, sigara içimi ve hipertansiyon önemi konusunda eğitmek önemlidir. Tamoksifen tedavisi başlamadan önce hastalarda daha önce tromboz öyküsü sorgulanmalıdır.

Tamoksifen kullanan hastaların üçte birinden fazlasında yağlı karaciğer hastalığı görüldüğü bildirilmiştir (5). Tamoksifen postmenopozal kadınlarda endometriyal kanser riskini kullanım süresi ile orantılı şekilde arttırmaktadır (6).

LETROZOL VE ANASTROZOL

Letrozol ve Anastrozol nonsteroidal yapıda aromataz inhibitörüdür. Aromataz enzimi androjenleri östrojene dönüştüren enzim kompleksidir. Bu enzimin bloke edilmesi ile östrojen sentezi azalmaktadır (7). Letrozol ve anastrozol hem metastatik hem adjuvan dönemde kullanılan çalışmaları mevcuttur. Her iki ilacında metastatik evrede tamoksifene göre daha iyi sağkalım sonuçları olduğu bildirilmiştir.

En sık görülen yan etki miyalji ve artraljidir. Aromataz inhibitörleri tedavisi sırasında karpal tünel

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD., drburcuyapar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4755-2753

sendromu da dahil olmak üzere artralji ve kemik ağrısı görülebilmektedir. Bu semptomlar hastaların üçte birinde şiddetli görülebilmektedir ve hastaların %10-20'sinde tedavinin kesilmesi gerekebilmektedir (8). Hastaların egzersiz yapmaları bu şikayetlerinin azalmasında etkili olabilmektedir. HOPE çalışmasında, aromataz inhibitörleri ile ilişkili artraljileri olan 121 postmenopozal kadın hasta çalışmaya alındı. Egzersiz yapan hastaların ağrı skorlarında ve ağrı şiddetinde azalma oldu. Egzersiz seanslarının %80'inden azına katılan kadınlarla karşılaştırıldığında, %80 veya daha fazlasına katılan hastalara göre ağrı skorlarında daha fazla azalma olduğu tespit edildi (9). Egzersiz ve nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ile eklem ve kas ağrılarını azaltma olmayan hastalarda, tedaviyi iki ile sekiz hafta boyunca kesmek ve farklı bir aromataz inhibitörüne geçmekte bir seçenek olmaktadır (10). Duloksetin tedavisinde ağrı şikayeti olan hastalarda kullanılmasında faydalı olabilmektedir. SWOG S1202 çalışmasında duloksetin alan hastalarda plasebo olan gruba göre 12 haftalık tedavi boyunca eklem ağrısında azalma görüldü (11). Akupunktur tedavisi ile de eklem ve kas ağrılarını azaltabileceği yönünde veriler mevcuttur (12). Bu tedaviler sürecinde kırık insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Tedavi sürecinde kemik yoğunluğu yıllık takip edilmelidir. Bu süreçte bifosfanat kullanımının faydalı olabileceği gösterilmiştir (13).

Aromataz inhibitörlerinde görülen diğer bir yan etkiler kardiyak olaylarda artış ve kolesterol düzeyinde yükselme görülebilmektedir (14).

■ EKSEMESTAN

Eksemestan steroidal yapıda aromataz inhibitörüdür. Bu enzime geri dönüşümsüz olarak bağlanmaktadır. Günlük dozu 25 mg oral alınan bir tedavidir. Kemik yan etkilerine bakıldığında anastrozol tedavisi ile benzer sonuçlar saptanmıştır (15).

■ FULVESTRANT

Fulvestrant seçici östrojen indirgeyicisi (SERD) olup östrojenin etkisini azaltmaktadır (16). Tamoksifene göre daha fazla oranda östrojen reseptörüne bağlanma özelliği bulunmaktadır. 500 mg/ay şeklinde intramusküler şekilde uygulanmaktadır. Fulvestrant

tedavisinde görülen en sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonları ve sıcak basması olmaktadır. Diğer yan etkiler baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma olabilmektedir (17).

■ GOSERELİN VE LOPROLİD

Bu ilaç gurubu gonadotropin salgılatıcı hormon analogları olarak tanımlanmakta olup depo intramusküler preparatları mevcuttur. Bu ilaçlar uygulandıktan sonra gonadotropin salınımı uyarılır ancak uzun süreli kullanımında gonadotropin salınımında inhibisyon gerçekleşir.

■ KAYNAKLAR

1. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805-816.
2. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, et al. Elinzanetant for Vasomotor Symptoms from Endocrine Therapy for Breast Cancer. *Engl. Med* 2025; 393:753.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771.
4. Garber JE, Halabi S, Tolaney SM, et al. Factor. Leiden mutation and thromboembolism risk in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer. *Natl Cancer Inst* 2010; 102:942.
5. Hong N, Yoon HG, Seo DH, et al. Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: propensity score-matched cohort study. *Eur. Cancer* 2017; 82:103.
6. Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *Eur. Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 183:121.
7. Buzdar AU. Pharmacology ve pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2003;9(1 Pt 2):468-472.
8. Morales L, Pans S, Verschuere K, et al. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *Clin Oncol* 2008; 26:3147.
9. Arem H, Sorkin M, Cartmel B, et al. Exercise adherence in randomized trial of exercise on aromatase inhibitor arthralgias in breast cancer survivors: the Hormones and Physical Exercise (HOPE) study. *Cancer Surviv* 2016; 10:654.
10. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treat-

- ment-emergent symptoms in early-stage breast cancer.. Clin Oncol 2012; 30:936.
11. Henry NL, Unger JM, Schott AF, et al. Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202.. Clin Oncol 2018; 36:326.
 12. Hershman DL, Unger JM, Greenlee H, et al. Effect of Acupuncture vs Sham Acupuncture or Waitlist Control on Joint Pain Related to Aromatase Inhibitors Among Women With Early-Stage Breast Cancer.. Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 320:167.
 13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2015;386:1341–1352.
 14. Amir E, Seruga B, Nira S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients:. systematic review ve meta- analysis.. Natl Cancer Inst 2011;103(17):1299–1309.
 15. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27—a randomized controlled phase III trial.. Clin Oncol 2013;31:1398–1404.
 16. Decensi A, Robertson C, Viale G, et al.. randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation ve blood estrogenic biomarkers.. Natl Cancer Inst 2003;95:779–790.
 17. Howell A, Robertson JFR, Albano JQ, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment.. Clin Oncol 2002;20(16):3396–3403.

Bölüm 52

Erkek Meme Kanseri: Güncel Epidemiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Gül POLAT¹

GİRİŞ

Erkek meme kanseri (EMK), tüm meme kanserlerinin yaklaşık %0,5-1'ini oluşturan nadir bir malignitedir ve yaşlanan bir popülasyonda genetik ve çevresel risklerin artması, buna bağlı olarak östrojen androjen dengesinin değişmesi nedeniyle insidansı artmaya başlamıştır (1)(2). Son yıllarda toplumdaki farkındalığın artmasına rağmen, meme kanserinin bir kadın hastalığı olarak görülmesi nedeniyle erkek meme kanserleri daha ileri evrelerde ve daha geç yaşlarda tanı almaktadır (3). Bu bölümde erkek meme kanserinin epidemiyolojisi, patogenezi, klinik yönetimi ve güncel tedavi stratejileri detaylı bir şekilde ele alınacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dünya genelinde yapılan kanser istatistiklerinde EMK insidansında artış görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre her yıl yaklaşık 2,800 ila 3,100 yeni vaka bildirilmekte olup yıllık artış oranı %1,1 olarak rapor edilmiştir. Hastalığın erkeklerde ortalama tanı yaşı 68-71 civarındadır ve bu da kadın hastalara kıyasla çok daha geç tanı aldıklarını göstermektedir (4).

EMK gelişiminde rol oynayan risk faktörleri çeşitlidir ve genetik risk kadın meme kanserinde olduğu gibi önemlidir.

Genetik ve Aile Öyküsü

En önemli risk faktörü %4 ila %14 arasında değişen bir prevalansla BRCA2 gen mutasyonudur (5).

BRCA2 mutasyonu erkeklerde meme kanseri riskini 40 kat arttırmaktadır ve BRCA1 mutasyonuna göre daha sık görülür (6). Aynı zamanda BRCA2 mutasyonları, CERB2 pozitifliği ve yüksek histolojik grade ile ilişkilidir (7).

BRCA1, PALB2, CHEK2, PTEN ve TP53 gibi diğer genlerdeki mutasyonların da meme kanseri riskini arttırdığı gözlenmektedir (8). Ancak buna rağmen mutasyon taşıyıcısı olan erkeklerde meme kanserinin mutlak riski düşük olduğundan kadınlardan farklı olarak rutin mamografi taraması veya profilaktik mastektomi önerilmemektedir. Semptomatik olan hastalarda görüntüleme önerilirken takipte düzenli klinik muayene önerilmektedir. Ancak BRCA2 mutasyonu gibi riski 80 kat arttıran durumlarda bazal bir mamografi çekilmesinin değerlendirilmelidir (9).

Hormonal Dengesizlikler

Östrojen/androjen oranının arttığı durumlar östrojenin duktal gelişmeyi stimüle etmesi nedeniyle riski yükseltmektedir. Klinefelter sendromu (XXY karyotipi) meme kanseri riskini 20 ila 50 kat arasında arttırabilen en belirgin durumdur. Siroz gibi hiperöstrojenizmeye yol açan kronik karaciğer hastalıkları, marijuana kullanımı, tiroid hastalıkları, hepatik disfonksiyon olması da önemli bir risk faktörüdür. Obezite, artmış aromataz aktivitesi üzerinden östrojen seviyelerini

¹ Arş. Gör. Uzm. Dr. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi, polatgul19@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-0816-7249

Bütün bu nedenlerle erkek meme kanseri hastalarında yalnızca farmakolojik değil aynı zamanda psikososyal destek yaklaşımlarının da tedavi planına entegre edilmesi önerilmektedir. Özellikle uzun dönem yaşam süresi beklenen hastalarda takip ve sağkallım planlarının bu etkiler göz önünde bulundurularak oluşturulması gereklidir.

TAKİP

Erkek meme kanseri hastalarında tedavi sonrası izlem protokolü genel olarak kadın hastalara uygulanan izlem yaklaşımlarına benzemektedir. Ancak mamografinin erkeklerdeki yeri konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) önerileri doğrultusunda, izlem yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

- Lumpektomi ile tedavi edilen erkek hastalara genetik yatkınlıktan bağımsız olarak yıllık mamografi önerilmektedir.
- Genetik predispozisyonu (örneğin BRCA1/2 mutasyonu) olan erkek hastalarda karşı meme için yıllık mamografi planlanabilir. Ancak genetik mutasyonu olmayan hastalar için bu uygulamanın gerekliliği konusunda uzmanlar arasında görüş birliği yoktur.
- Rutin meme manyetik rezonans görüntüleme (MRI) önerilmemektedir.

Sonuç olarak erkek meme kanserli hastalarda tarama ve izlem, hasta tercihlerinin ve bireysel risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması ile kişiselleştirilmelidir (42)(49).

KAYNAKLAR

1. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2025 Jun 29];101(1):51–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15221988/>
2. Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Jun 29];18(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26694922/>
3. Xin Y, Wang F, Ren D, Zhao F, Zhao J. Male Breast Cancer: Three Case Reports and a Literature Review. *Anticancer Agents Med Chem*. 2023 Aug 22;23(19):2161–9.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan [cited 2025 Jun 29];67(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055103/>
5. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* [Internet]. 2002 Oct 15 [cited 2025 Jun 29];137(8):678–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12379069/>
6. Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. *Virchows Archiv* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jun 29];480(1):85–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458944/>
7. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jun 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12543786/>
8. Campos FAB, Rouleau E, Torrezan GT, Carraro DM, Casali da Rocha JC, Mantovani HK, et al. Genetic landscape of male breast cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jul 2 [cited 2025 Jun 29];13(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34298749/>
9. Woods RW, Salkowski LR, Elezaby M, Burnside ES, Strigel RM, Fowler AM. Image-Based Screening for Men at High Risk for Breast Cancer: Benefits and Drawbacks. *Clin Imaging* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Jun 29];60(1):84. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7242122/>
10. Khatlab A, Kashyap S, Monga DK. Male Breast Cancer. *Oncoplastic Breast Surgery: A Practical Guide* [Internet]. 2024 Sep 10 [cited 2025 Jun 29];312–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526036/>
11. de Vries S, Krul IM, Schaapveld M, Janus CPM, Rademakers SE, Roesink JM, et al. Risk of male breast cancer after Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2023 Aug 31 [cited 2025 Jun 29];142(9):806–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37390297/>
12. Chidambaram A, Prabhakaran R, Sivasamy S, Kanagasabai T, Thekkumalai M, Singh A, et al. Male Breast Cancer: Current Scenario and Future Perspectives. *Technol Cancer Res Treat* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jun 29];23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39043043/>
13. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Jun 29];29(2):405–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092024/>
14. Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: A population-based study. *Cancer* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2025 Jun 29];119(9):1611–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341341/>
15. Evans GFF, Anthony T, Appelbaum AH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* [Internet]. 2001 [cited 2025 Jun 29];181(2):96–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11425067/>

16. Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: A population-based study. *Cancer* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2025 Jun 29];119(9):1611–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341341/>
17. Lattin GE, Jesinger RA, Mattu R, Glassman LM. From the radiologic pathology archives: Diseases of the male breast: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* [Internet]. 2012 [cited 2025 Jun 29];33(2):461–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23479708/>
18. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, Yi M, Tadros A, Hortobagyi GN, et al. Validation study of the American joint committee on cancer eighth edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2025 Jun 29];4(2):203–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222540/>
19. Krecko LK, Neuman HB, Greenberg CC, Wilke LG, Hanlon BM, Edge SB, et al. Validation of the AJCC 8th Edition Breast Cancer Prognostic Staging System in Legacy Alliance Trials (AFT-01). *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2025 Jun 29];31(9):5880–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38825628/>
20. Breast Cancer Staging System. In: *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition*.
21. Khan NAJ, Tirona M. An updated review of epidemiology, risk factors, and management of male breast cancer. *Medical Oncology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Jun 29];38(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721121/>
22. Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, Dickler M, Norton L, Morrow M, et al. The 21-Gene Recurrence Score in Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Jun 29];25(6):1530–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520654/>
23. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 [cited 2025 Jun 29];38(16):1849–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058842/>
24. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Jan 15 [cited 2025 Jun 29];173(1):37. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7513797/>
25. Parpex G, Ottaviani M, Lorphelin H, Mezzadri M, Marchand E, Cahen-Doidy L, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *The Breast* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 Jun 30];75:103703. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977624000341>
26. Goyal A, Horgan K, Kissin M, Yiangou C, Sibbering M, Lansdown M, et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2004 [cited 2025 Jun 30];30(5):480–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15135473/>
27. Forster T, Köhler C, Shafie R El, Weykamp F, König L, Arians N, et al. Adjuvant Radiation Therapy for Male Breast Cancer—A Rare Indication? *Cancers* (Basel) [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jun 30];12(12):3645. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7761961/>
28. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2025 Jun 30];26(12):2838–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046998/>
29. Kaufmann M, Von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012 May [cited 2025 Jun 30];19(5):1508–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22193884/>
30. Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, Dickler M, Norton L, Morrow M, et al. The 21-Gene Recurrence Score in Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Jun 30];25(6):1530–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520654/>
31. Eggemann H, Brucker C, Schrauder M, Thill M, Flock F, Reinisch M, et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2025 Jun 30];123(1):33–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41416-020-0857-z>
32. Rosso R, D'Alonzo M, Bounous VE, Actis S, Cipullo I, Salerno E, et al. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. *Current Oncology* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jun 30];30(2):1461. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9955792/>
33. Reinisch M, Seiler S, Hauzenberger T, Schmatloch S, Strittmatter HJ, Zahm DM, et al. Final analysis of the Male-GBG54 study: A prospective, randomised multi-centre phase II study evaluating endocrine treatment with either tamoxifen +/- gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) or an aromatase inhibitor + GnRHa in male breast cancer patients. *Annals of Oncology* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2025 Jun 30];29:viii706. Available from: <https://www.annalsofoncology.org/action/showFullText?pii=S0923753419503982>
34. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. 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. *The Lancet* [Internet]. 2013 Mar 9 [cited 2025 Jun 30];381(9869):805–16.

- Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673612619631>
35. Xu S, Yang Y, Tao W, Song Y, Chen Y, Ren Y, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 Nov [cited 2025 Jun 30];136(2):495–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23065002/>
 36. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jun 30];38(34):3987–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954927/>
 37. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2025 Jun 30];384(25):2394–405. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2105215>
 38. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jun 30];33(12):1250–68. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422041655?utm_source=chatgpt.com
 39. Gucalp A, Traina TA. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Jul 1];40(2–4):141–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816190/>
 40. Manson QF, ter Hoeve ND, Buerger H, Moelans CB, van Diest PJ. PD-1 and PD-L1 Expression in Male Breast Cancer in Comparison with Female Breast Cancer. *Target Oncol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 Jul 1];13(6):769. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6297201/>
 41. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Dec 5 [cited 2025 Jul 1];396(10265):1817–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278935/>
 42. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 [cited 2025 Jun 30];38(16):1849–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058842/>
 43. Ballatore Z, Pistelli M, Battelli N, Pagliacci A, De Lisa M, Berardi R, et al. Everolimus and exemestane in long survival hormone receptor positive male breast cancer: case report. *BMC Res Notes* [Internet]. 2016 Nov 28 [cited 2025 Jun 30];9(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894335/>
 44. Narayan P, Prowell TM, Gao JJ, Fernandes LL, Li E, Jiang X, et al. FDA approval summary: Alpelisib plus fulvestrant for patients with hr-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, advanced or metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Jun 30];27(7):1842–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168657/>
 45. Visram H, Kanji F, Dent SF. Endocrine therapy for male breast cancer: rates of toxicity and adherence. *Current Oncology* [Internet]. 2010 [cited 2025 Jun 30];17(5):17. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2949363/>
 46. Ospina Serrano AV. Overview of sexual dysfunction in patients with cancer. *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jun 30];25(12):3369–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37633856/>
 47. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2000 Dec 16 [cited 2025 Jun 30];356(9247):2059–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11145492/>
 48. Avila J, Herrick B, Attai DJ, Leone JP. Treatments for breast cancer in men: late effects and impact on quality of life. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 Jun 30];201(3):489–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37418032/>
 49. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2002 Sep 4 [cited 2025 Jun 30];94(17):1330–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208898/>

Bölüm 53

Gebelik ve Meme Kanseri

Tolga DOĞAN¹

■ GİRİŞ

Günümüzde kadınların gebelik yaşının gecikmesi nadir görülen gebelikte eş zamanlı malignite tanılarının daha sık gündeme gelmesine yol açmaktadır. Maligniteler, gebelikte yaklaşık her 1000 gebelikte bir oranında görülmekte olup, bunlar arasında en sık rastlanan solid tümör meme kanseridir. Gebelik sırasında veya doğumu izleyen ilk yıl içinde saptanan meme kanseri vakaları, “gebelikle ilişkili meme kanseri” (Pregnancy-Associated Breast Cancer, PABC) olarak sınıflandırılır[1].

Gebeliğe eşlik eden meme kanseri tanısı, hem anne hem de fetus açısından önemli klinik ve etik zorluklar içerir. Tanı süreci fizyolojik meme değişiklikleri nedeniyle gecikebilir; bu da hastalığın daha ileri evrelerde saptanmasına yol açabilir. Ayrıca gebelikte artan hormonal uyarının, özellikle östrojen ve progesteron düzeylerinin, tümör biyolojisi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği ve daha agresif moleküler alt tiplerin ön plana çıkabileceği bildirilmiştir [2].

PABC’nin yönetimi, farklı disiplinlerin koordineli çalışması esastır. Tanıdan tedaviye kadar her aşamada hem maternal onkolojik sağlığın korunması hem de fetal güvenliğin sağlanması ön planda tutulmalıdır. Son yıllarda yayımlanan bilimsel veriler, gebelik döneminde dikkatle planlanan onkolojik tedavilerin, hem maternal sağkalımı iyileştirme potansiyeli taşıdığını hem de fetus açısından ciddi riskler oluşturmadan uygulanabildiğini ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda, güncel kılavuzlar gebeliğin rutin olarak

sonlandırılması yerine, trimester bazlı yapılandırılmış bir tedavi algoritmasını önermektedir.[3].

■ TANISAL YAKLAŞIM

Gebelikte meme dokusunda meydana gelen fizyolojik değişiklikler, malign lezyonların tanısını güçleştirebilir. Artan glandüler doku, ödem ve meme hacmindeki artış, palpabl kitlelerin geç fark edilmesine neden olabilir. Bu nedenle, gebelik döneminde saptanan her kitle, malignite olasılığı açısından dikkatle değerlendirilmelidir [4].

Klinik Bulgular: Gebelikte ilişkili meme kanserinde en sık başvuru nedeni, ağrısız, sert, düzensiz sınırlı bir memede kitle varlığıdır. Ancak fizyolojik değişiklikler bu bulguların göz ardı edilmesine yol açabilir. Klinik şüphe varlığında, tanı süreci zaman kaybetmeden başlatılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinin seçiminde, maternal ve fetal sağlığı riske atmayacak yaklaşımlar tercih edilmelidir.

- **Ultrasonografi(USG):** Gebelikte meme lezyonlarının değerlendirilmesinde ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilir. Solid ya da kistik yapılar arasında ayırıcı tanı yapabilme kapasitesi yüksektir; ayrıca aksiller lenf nodlarının incelenmesinde de etkili olup fetal açıdan güvenli kabul edilmektedir [5].
- **Mamografi:** Uygun abdominal koruma ile yapılabilir. Meme yoğunluğu artmış olsa da mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde etkilidir.

¹ Uzm. Dr, Denizli Devlet Hastanesi, dr_tolgadogan94@yahoo.com, ORCID iD 0000-0003-1281-942X

Güncel kılavuzlar, gebeliğin sonlandırılmasını rutin bir seçenek olmaktan çıkarmış; bunun yerine, anne ve fetüsün eşzamanlı korunabildiği tedavi algoritmalarını ön plana koymuştur. Cerrahi, kemoterapi, doğum planlaması ve izlem süreçlerinin bütüncül şekilde değerlendirilmesi; bireyselleştirilmiş, güvenli ve etkili bir tedavi yolunu mümkün kılar. Klinik kararlar, kanıta dayalı güncel kılavuzlara ve hastanın önceliklerine uygun şekilde alınmalı; emzirme, doğurganlık ve uzun dönem izlem gibi unsurlar da bu yaklaşımın ayrılmaz parçaları olarak ele alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. ESMO Clinical Practice Guidelines. Breast cancer in pregnancy. Ann Oncol. 2023.
2. Amant F, et al. Breast cancer in pregnancy. Lancet Oncol. 2012;13(9):887-898.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer Including Pregnancy. Version 3.2024.
4. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: literature review. Arch Surg. 2003;138(1):91-98.
5. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology. 2006;239(1):52-60.
6. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol. 2004;15(8):1348-1351.
7. Loibl S, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. JAMA Oncol. 2015;1(8):1145-1153.
8. Amant F, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. Clin Oncol. 2013;31(20):2532-2539.
9. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. Cancer J. 2010;16(1):76-82.
10. ESMO Guidelines Committee. Cancer, Fertility and Pregnancy. Ann Oncol. 2023.
11. NCCN Guidelines Version 3.2024. Breast Cancer Including Pregnancy.
12. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade T, Ramos D, Laronga C. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo sentinel lymph node biopsy. Breast J. 2008;14(3):250-254.
13. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. JAMA Oncol. 2015;1(8):1145-1153.
14. Azim HA Jr, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(6):1039-1047.
15. Han SN, Kesic VI, Van Calsteren K, et al. Cancer in pregnancy: survey of current clinical practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;167(1):18-23.
16. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol. 2004;5(5):283-291.
17. ASCO. Fertility Preservation and Pregnancy Outcomes in Women Treated for Breast Cancer. Clin Oncol. 2024.
18. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi160-170.
19. Loibl S, Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. Obstet Gynecol. 2006;107(1):164-170.
20. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer. 2011;47(1):74-83.

Bölüm 54

Meme Kanseri ve Paraneoplastik Sendromlar

Rıdvan GÖNÜL¹

GİRİŞ

Paraneoplastik sendromlar (PNS)'nin klinik belirtileri oldukça çeşitlidir ve spesifik olmayabilir. Bu durum, tanı sürecini zorlaştırmaktadır. Semptomlar sıklıkla kanserin doğrudan etkileri (örneğin beyin metastazına bağlı nörolojik bulgular veya kemik metastazına bağlı hiperkalsemi) veya kanser tedavisine bağlı yan etkiler (örneğin kemoterapiye bağlı nöropati) ile karışabilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda PNS olasılığını değerlendirmek ve doğru tanıya ulaşmak için dikkatli bir klinik ve laboratuvar değerlendirme gereklidir. Diğer yandan PNS, bazen altta yatan meme kanserinin henüz tanı almadığı, hatta görüntüleme yöntemleriyle saptanamayacak kadar küçük olduğu durumlarda ilk klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Özellikle nedeni açıklanamayan nörolojik, endokrin veya dermatolojik bulgularla başvuran hastalarda, altta yatan bir malignite olasılığı akılda tutulmalıdır. Bu durum, kanserin erken evrede yakalanmasına olanak tanıyabilir.

PNS gelişiminde temel olarak iki ana mekanizma rol oynar:

Hormonlar, Peptidler, Sitokinler (Endokrin/Metabolik PNS): Tümör hücrelerinin çeşitli hormon, hormon benzeri peptid ve bağışıklık sistemi üzerinde etkili olan sitokinleri üretilip salgılamasıdır. Salgılanan bu moleküller ile çeşitli endokrin ve metabolik bozukluklar meydana gelir (örn. hiperkalsemi, Cushing sendromu, SIADH vs).

İmmünolojik Mekanizmalar: Vücudun kanser hücrelerine karşı başlattığı bağışıklık yanıtının, genellikle çapraz reaksiyon yoluyla sinir sistemi, deri, kas gibi normal dokulara saldırması sonucu gelişir. Bu süreçte sıklıkla onkonöral antikorlar (örn. Anti-Yo, Anti-Hu) gibi spesifik antikorlar veya daha genel otoimmün mekanizmalar rol oynar. Genel popülasyonda PNS görülme sıklığının %8-15 civarında olduğu tahmin edilmekle birlikte, bu oranın meme kanserinde çalışmalara göre farklılık göstermekle birlikte daha düşük olduğu görülmektedir.

Meme kanseri özelinde PNS tiplerine bakıldığında ise maligniteye bağlı humoral hiperkalsemi, meme kanserinde görülebilen daha sık endokrin PNS'lerden biriyken, bazı nörolojik veya dermatolojik PNS'ler daha seyrek görülmektedir.

Onkoloji pratiğinde bazı PNS'ler belirli kanser türleri ile daha sık karşımıza çıkmaktadırlar. Örneğin, küçük hücreli akciğer kanserinde, Uygunsuz ADH Sendromu, Ektopik Cushing Sendromu ve Lambert-Eaton Myastenik Sendromu (LEMS) gibi PNS'ler için prototipik bir örnektir. Meme kanseri, özellikle endokrin, dermatolojik (dermatomiyozit) ve bazı nörolojik sendromlar dahil olmak üzere geniş bir PNS yelpazesine neden olabilirse de, her bir spesifik PNS tipi için en sık sorumlu kanser türü olmayabilir. Ancak meme kanserinin yüksek prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, nadir görülen bir PNS bile olsa, tespit edildiğinde, altta yatan neden olarak meme kanseri muhakkak akla gelmelidir. [1-5]

¹ Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, ridvangonull@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-6494-9088

ilaçlar (DMARD'lar) semptomları yönetmede kullanılabilen tedavi ajanlarıdır.

Semptomatik ve Destekleyici Tedaviler: Spesifik tedavilerin yanı sıra, hastanın yaşam kalitesini artırmak için semptom kontrolü ve destekleyici bakım büyük önem taşır. Bu, ağrı yönetimi, bulantı önleyici tedavi, beslenme desteği, anksiyete/depresyon yönetimi, fizik tedavi ve rehabilitasyon (özellikle nörolojik ve romatolojik sekeller için) gibi yaklaşımları içerir. [1, 23-26]

PROGNOZ VE İZLEM

Meme kanseriyle ilişkili PNS varlığı, hastanın genel prognozunu ve izlem stratejilerini etkileyebilir. Prognoz, hem PNS'nin tipine ve şiddetine hem de altta yatan meme kanserinin özelliklerine bağlıdır. İzlem süreci ise hem kanserin hem de PNS'nin seyrini takip etmeyi içerir.

PNS'nin kendisi, hastanın prognozu üzerinde değişken bir etkiye sahip olabilir. Bazı PNS'ler, özellikle belirli onkonöral antikörlerle ilişkili nörolojik sendromlar (örn. Anti-Hu ilişkili ensefalomiyelit/nöropati) veya maligniteye bağlı HHM gibi durumlar, genellikle daha agresif veya ileri evre tümörlerle ilişkilendirilerek daha kötü bir prognoza işaret edebilir. Bununla birlikte, bazı PNS'ler (örn. dermatomiyozit, LEMS) altta yatan kanser tedavi edildiğinde tamamen düzelebilir ve kanserin kendi prognozunu doğrudan etkileyebilir. Bazı durumlarda, PNS'nin varlığı kanserin daha erken saptanmasına yol açarak potansiyel olarak prognozu olumlu etkileyebilir. Onkonöral antikörlerin varlığı, tümörün immünoterapiye daha iyi yanıt verebileceğine dair bir gösterge de olabilir, ancak bu durum henüz netlik kazanmamıştır.

PNS'nin seyri, altta yatan meme kanserinin tedaviye verdiği yanıtı izlemek için dolaylı bir gösterge olarak kullanılabilir. Başarılı bir kanser tedavisi sonrası PNS bulgularının gerilemesi veya kaybolması, genellikle tümör kontrolünün sağlandığına işaret eder. Tersine, tedaviye rağmen PNS'nin devam etmesi, kötüleşmesi veya remisyon sonrası yeniden ortaya çıkması, kanserin dirençli olduğunu, ilerlediğini veya nüks ettiğini düşündürülebilir. Bu durum, bazen görüntüleme yöntemlerinde saptanabilen değişikliklerden daha önce ortaya çıkabilir ve tedavi stratejisinin yeniden değerlendirilmesini gerektirebilir. [23, 26-27]

KAYNAKLAR

1. Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2017; 23: 1653–1679.
2. Storstein A, Grisold W, Graus F, et al. Prostate cancer, Hu antibodies and paraneoplastic neurological syndromes. *Journal of Neurology* 2016; 263: 1001–1007.
3. Berzero G, Psimaras D. Neurological paraneoplastic syndromes: an update. *Current Opinion in Oncology* 2018; 30: 359–367.
4. Ma GM, Taylor GA, Chow JS. Review of paraneoplastic syndromes in children. *Pediatric Radiology* 2019; 49: 534–550.
5. De Beukelaar JW, Smitt PAS. Managing Paraneoplastic Neurological Disorders. *The Oncologist* 2006; 11: 292–305.
6. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-Nephrology. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 7: 1722–1729.
7. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes. Obesity* 2011; 18: 339–346.
8. Deldycke A, Haenebalcke C, Taes Y. Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature. *Acta Clinica Belgica* 2017; 73: 298–304.
9. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: S5–S12.
10. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Therapeutics and clinical risk management* 2020; 16: 663–672.
11. Scaravilli F, Thom M, Groves M, et al. The neuropathology of paraneoplastic syndromes. *Brain Pathology* 1999; 9: 251–260.
12. Leypoldt F, Wandinger K-P. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clinical and Experimental Immunology* 2014; 175: 336–348.
13. Albert ML, Darnell RB. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumour immunity. *Nature Reviews Cancer* 2004; 4: 36–44.
14. Polańska P, Zakrocka M, Gruszka M, et al. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Dermatological manifestations associated with malignancies. *Journal of Education, Health and Sport* 2025; 78: 57535.
15. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2019; 36: 211–228.
16. Putra AC, Winardi W, Jonathan S, et al. Hematologic Paraneoplastic Syndrome in Newly Diagnosed Patients with Lung Cancer. *Jurnal Respirasi* 2023; 9: 18–29.
17. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85: 838–854.
18. Buggiani G, Krysenka A, Grazzini M, et al. Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatologic Therapy* 2010; 23: 597–605.
19. Kısacık B, Albayrak F, Balcı MA, et al. Paraneoplastic arthritis: series of 92 cases. *Rheumatology (Oxford, England)* 2023; 63: 1923–1926.

20. Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24: 504–510.
21. Abreu Velez AM, Howard MS. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatologic Therapy* 2010; 23: 662–675.
22. Kanaji N. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World Journal of Clinical Oncology* 2014; 5: 197.
23. Binks S, Uy C, Honnorat J, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: practical approach to diagnosis and management. *Practical Neurology* 2022; 22: 19–31.
24. Höftberger R, Dalmau J, Rosenfeld MR. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Current Opinion in Oncology* 2015; 27: 489–495.
25. Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic Disorders of the CNS and Autoimmune Synaptic Encephalitis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* 2012; 18: 366–383.
26. Soomro Z, Jalali A, Youssef M, et al. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *Journal of thoracic disease* 2020; 12: 6253–6263.
27. Hegemann M, Kroeger N, Bedke J, et al. Rare and changeable as. chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. *World Journal of Urology* 2018; 36: 849–854.

Bölüm 55

Metastatik Meme Kanseriinde BRCA1/2 ve PALB2 İlişkili Tümörler

İrem KÜÇÜKŞAHİN¹

GİRİŞ

BRCA1(meme kanseri yatkınlık geni 1) ve BRCA2 (meme kanseri yatkınlık geni 2) proteinleri, homolog rekombinasyon onarım yolunda işlev görerek genomik bütünlüğün korunmasında önemli rol oynayan tümör baskılayıcı genlerdir (1,2). Bu proteinlerin kaybı veya işlev bozukluğu, genomik instabiliteye neden olarak normal hücrelerin tümör başlatıcı hücrelere ya da kanser kök hücrelerine dönüşümünü tetikleyebilir ve tümör gelişimini hızlandırabilir (3,4). BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki patojenik varyantlar, meme ve over kanseri gelişimi için güçlü risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu kanserlerinin büyük bir kısmı sporadik olsa da, meme kanseri vakalarının yaklaşık %5'i ve over kanseri vakalarının %20'si BRCA1/2 genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkilidir (5-7). Bu mutasyonlara sahip bireylerde, yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %50-80'lere, over kanseri gelişme riski ise %10-45'lere kadar çıkabilmektedir (8).

Ayrıca, TP53 (Tümör Proteini p53), PALB2 (BRCA2'nin partneri ve lokalizatörü), PTEN (Fosfataz ve Tensin Homolog), CHEK2 (Kontrol Noktası Kinaz 2) ve ATM (Ataksi-Telenjipektazi Mutant) gibi orta ila yüksek riskli diğer genlerdeki patojenik varyantlar, daha düşük oranlarda olmakla birlikte meme kanseri ile bazı durumlarda over, prostat veya pankreas kanserlerinden sorumludur (9,10). PALB2 proteini, BRCA2 ile etkileşime giren bir proteini kodlayan ve meme kanseri duyarlılığı ile ilişkilendirilen bir genidir

(11). BRCA2-PALB2 etkileşimi, BRCA2'nin DNA hasarına yanıt verme işlevi ve tümör baskılama aktivitesi açısından kritik öneme sahiptir (12). PALB2 mutasyonu taşıyan kadınlar da yaşam boyu meme kanseri gelişme riski yaklaşık %53'tür (13).

Poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri, DNA tek sarmal kırıklarının onarımını baskılayarak DNA hasarının birikmesine neden olur. BRCA mutasyonu taşıyan tümörlerde, homolog rekombinasyon aracılı DNA onarım mekanizmasının yetersizliği nedeniyle bu birikim çift sarmal kırıklara dönüşür ve nihayetinde hücresel ölümle sonuçlanır (14). Patolojik somatik BRCA1/2 mutasyonu veya germline PALB2 mutasyonu bulunan, daha önce neoadjuvan, adjuvan veya metastatik hastalık nedeniyle kemoterapi almış ve hormon reseptörü pozitif hastalarda en az bir basamak endokrin tedavi (ET) uygulanmış HER2-negatif meme kanseri hastalarında, oral PARP inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir (15).

HER2-NEGATİF MEME KANSERİ VE GERMLİNE BRCA1/2 VEYA PALB2 MUTASYONLU HASTALARDA TEDAVİ

Olaparib ve talazoparib gibi oral PARP inhibitörlerinin tek ajan olarak etkinliği, germline BRCA1/2 mutasyonu taşıyan metastatik meme kanseri hastalarında yapılan iki çalışmada gösterilmiştir (16). Bu çalışmalarda, daha önce neoadjuvan, adjuvan veya metastatik dönemde kemoterapi almış hastalar, PARP inhibitörü

¹ Uzm. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr_iremoner@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9486-6187

kohortta en az dört hastanın yanıt vermesi durumunda reddedilecek şekilde belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları arasında klinik fayda oranı ve PSK yer almıştır.

Toplam 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların %76'sı östrojen reseptörü pozitif, HER2-negatif hastalığa sahipti. Hastaların %87'sinde PALB2, somatik BRCA1/2, ATM veya CHEK2 mutasyonları tespit edilmiştir. Objektif yanıt oranı, Kohort 1'de %33 ve Kohort 2'de %31 olarak hesaplanmıştır. Onaylanmış yanıtlar yalnızca germline PALB2 (objektif yanıt oranı, %82) ve somatik BRCA1/2 (objektif yanıt oranı, %50) mutasyonlarına sahip hastalarda gözlemlenmiştir. Medyan PFS süresi germline PALB2 mutasyonu taşıyan hastalarda 13.3 ay, somatik BRCA1/2 mutasyonu taşıyan hastalarda ise 6.3 ay olarak belirlenmiştir. ATM veya CHEK2 mutasyonu bulunan hastalarda ise herhangi bir yanıt saptanmamıştır. Bu bulgular, germline PALB2 veya somatik BRCA1/2 mutasyonu taşıyan metastatik meme kanserli hastalarda PARP inhibitörlerinin etkinliğini ortaya koymakta ve PARP inhibitörlerinden fayda görmesi muhtemel hasta popülasyonunun yalnızca germline BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarıyla sınırlı olmadığını göstermiştir. Çalışma sonuçları, metastatik meme kanseri yönetiminde moleküler karakterizasyonun kritik rolünü vurgulamaktadır.

SONUÇ

Metastatik meme kanseri yönetiminde BRCA1/2 ve PALB2 mutasyonları, hastalığın biyolojisini anlamada ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmede kritik bir rol oynamaktadır. BRCA1/2 veya PALB2 mutasyonları taşıyan HER2-negatif metastatik meme kanseri hastalarında, PARP inhibitörleri, standart kemoterapiye kıyasla PSK'yı uzatmakta ve genel yanıt oranlarını artırmaktadır. EMBRACA ve OlympiAD gibi büyük randomize çalışmalarda, talazoparib ve olaparibin tek ajan olarak etkinliği gösterilmiş, özellikle PSK açısından anlamlı avantajlar sağladıkları belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu ajanların GSK'ya etkisi değişkenlik göstermekte olup, bazı hasta alt gruplarında daha belirgin faydalar sağladığı gözlemlenmiştir.

Yan etki profilleri değerlendirildiğinde, hematolojik toksisiteler, özellikle anemi ve nötropeni, PARP inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri arasında yer almakta, ancak genel olarak bu ajanlar standart kemoterapiye kıyasla daha iyi tolere edilmektedir. Ayrıca, hastaların yaşam kalitesi analizlerinde, semptom yükünün azalması ve tedaviye bağlı yaşam kalitesindeki iyileşmeler PARP inhibitörleri lehine sonuçlanmıştır.

BRCA1/2 ve PALB2 mutasyonları taşıyan metastatik meme kanseri hastaları için PARP inhibitörleri, standart kemoterapiye kıyasla önemli bir hedefe yönelik tedavi seçeneği sunmaktadır. Ancak, bu ajanların uzun dönem etkinliği, kombinasyon stratejileri ve farklı hasta alt gruplarında sağkalım avantajlarını netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, bu hasta grubunda tedavi sonuçlarını daha da iyileştirebilir.

Sonuç olarak, Daha önce neoadjuvan, adjuvan veya metastatik hastalık aşamasında kemoterapi tedavisi almış (ve hormon reseptör pozitif hastalarda en az bir doz ET almış) germline BRCA1/2 mutasyonu taşıyan metastatik, HER2-negatif meme kanseri hastalarına, oral PARP inhibitörü tedavisi önerilmektedir (Grade 2B). Ayrıca Metastatik, HER2-negatif meme kanseri olan, germline PALB2 mutasyonları veya somatik BRCA1/2 mutasyonları taşıyan hastalar için de kemoterapi (ve uygun ise ET) tedavisi sonrasında PARP inhibitörü tedavisi önerilmektedir (Grade 2C).

KAYNAKLAR

1. Jiang Q, Greenberg RA. Deciphering the BRCA1 Tumor Suppressor Network.. *Biol Chem* **2015**;290:17724-32
2. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance.. *Cancer* **2019**;10:2109-27
3. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* **2017**;355:1152-8
4. Ashworth A.. synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair.. *Clin Oncol* **2008**;26:3785-90
5. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, *et al.* Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol* **2017**;3:1190-6
6. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, *et al.* Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in. Sequential Series of Pa-

- tients With Breast Cancer. *Clin Oncol* **2016**;34:1460-8
7. Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, *et al.* Genetic Testing and Results in Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *Clin Oncol* **2019**;37:1305-15
 8. Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. *Med. Islam Repub Iran* **2016**;30:369
 9. LaDuca H, Polley EC, Yussuf A, Hoang L, Gutierrez S, Hart SN, *et al.* clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med* **2020**;22:407-15
 10. Kurian AW, Bernhisel R, Larson K, Caswell-Jin JL, Shadyab AH, Ochs-Balcom H, *et al.* Prevalence of Pathogenic Variants in Cancer Susceptibility Genes Among Women With Postmenopausal Breast Cancer. *Jama* **2020**;323:995-7
 11. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, James P, Ngew J, Schmutzler R, *et al.* Management of individuals with germline variants in PALB2: clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* **2021**;23:1416-23
 12. Pyrkäs K, Erkkö H, Nikkilä J, Sölyom S, Winqvist R. Analysis of large deletions in BRCA1, BRCA2 and PALB2 genes in Finnish breast and ovarian cancer families. *BMC Cancer* **2008**;8:146
 13. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, *et al.* Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *Clin Oncol* **2020**;38:674-85
 14. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, *et al.* PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *Clin Oncol* **2020**;38:3468-93
 15. Eskiler GG. Talazoparib to treat BRCA-positive breast cancer. *Drugs Today* **2019**;55:459-67
 16. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with Germline BRCA Mutation. *Engl. Med* **2017**;377:523-33
 17. Dieras V, Han H, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub J-P, *et al.* Phase III study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer. *Annals of Oncology* **2019**;30:v857-v8
 18. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, *et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA Mutation. *Engl. Med* **2018**;379:753-63
 19. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, *et al.* Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* **2020**;31:1526-35
 20. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, *et al.* 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**;29:1939-47
 21. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, *et al.* OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* **2019**;30:558-66
 22. Gelmon KA, Fasching PA, Couch FJ, Balmaña J, Delaloge S, Labidi-Galy I, *et al.* Clinical effectiveness of olaparib monotherapy in germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in real-world setting: phase IIb LUCY interim analysis. *Eur. Cancer* **2021**;152:68-77
 23. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, *et al.* TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *Clin Oncol* **2020**;38:4274-82

Bölüm 56

Kalıtsal Meme Kanseri Sendromları

Ali KALEM¹

GİRİŞ

Meme kanseri olan hastaların çoğu kalıtsal olmaktan ziyade sporadik bir kansere sahiptir. Kalıtsal meme kanserine yakalananların çoğu *BRCA1* veya *BRCA2* genlerinde patojenik bir varyant taşısa da, bazı kalıtsal meme kanserleri, *TP53* ve *PTEN* genlerindeki patojenik varyantlarla ilişkili olan Li-Fraumeni ve Cowden sendromları gibi diğer nadir kalıtsal sendromlardan kaynaklanır. Diğer genlerdeki patojenik varyantlar da meme kanseri riskini artırır. Bu konu içerisinde, kalıtsal meme kanseri sendromlarına genel bir bakış ve meme kanseri riskini azaltma yaklaşımlarını sunmaktayız.

BRCA1/BRCA2 MUTASYONU

Kalıtsal meme kanserleriyle ilişkili en yaygın patojenik varyantlar *BRCA1/2* genlerinde görülür. Genel olarak, bu genlerdeki patojenik varyantlar, ailesel meme kanseri olan kadınlarda yaklaşık %15 oranında yer almaktadır. Primer meme kanseri için yaşam boyu risk tahminleri *BRCA1* taşıyıcılarında %60 ila %72, *BRCA2* taşıyıcılarında %55 ila %69 arasında değişmektedir.(1,2)

Meme kanseri risk yönetimi için özel öneriler arasında yoğun tarama hormonoterapi ve cerrahi risk azaltma biçimlerinin dikkate alınması yer alır. Bilateral mastektomiye ek olarak, premenopozal kadınlara önerilen yaşta rrBSO olmanın meme kanseri riskini azaltabileceği bilinmelidir. Meta-analizlerden elde edilen sonuçlar OKS ve sigara kullanımının meme

kanseri riskini artırdığı, emzirme ve geç menarşın meme kanseri riskini azalttığını göstermiştir. Hem retrospektif hem de prospektif gözlemsel çalışmalarda, risk azaltıcı veya profilaktik bilateral mastektomi, kalıtsal meme kanseri riski taşıyan hastalarda meme kanseri insidansını %90 veya daha fazla azaltır ve çoğu çalışma *BRCA1/2* mutasyon taşıyıcılarına odaklanır (4-14). Örneğin, bilinen bir *BRCA1/2* mutasyonu olan 2400'den fazla kadını içeren büyük, prospektif, çok kurumlu bir uluslararası çalışmada, mastektomi sonrası hiçbir hastada meme kanseri gelişmemiştir (247 hastanın 0'ı), buna karşın mastektomi geçirmeyen 1372 hastanın 98'inde (%7) meme kanseri gelişmiştir (15).

TP53 mutasyonu (Li-Fraumeni sendromu).

BRCA1/2 taşıyıcılarına risk azaltıcı bilateral mastektomi önerilmelidir(3). Li-Fraumeni sendromu (LFS), *TP53* genindeki germline patojenik varyantlarıyla ilişkilidir ve taşıyıcılar sarkomlar, merkezi sinir sistemi tümörleri, lösemiler, medulloblastoma ve adrenokortikal kanserler dahil olmak üzere çocukluk veya genç erişkinlikte birden fazla primer kanser gelişimi riski altındadır(16-18). Meme kanserinin tespiti veya önlenmesi için mevcut yöntemler arasında aylık kendi kendine meme muayenesi, yılda iki kez sağlık personeli tarafından yapılan klinik muayene ve yıllık görüntüleme yer alır. Genel olarak, invaziv olmayan tarama 18 ila 20 yaşlarında, tanısal görüntüleme 20 ila 25 yaşlarında başlanmalıdır. Birçok Li-Fraumeni sendromu uzmanı, gama ışınlaması içeren düzenli taramalardan kaçınmak için genellikle mammografi olmadan MRI'ı tercih eder(19).

¹ Dr. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD., ORCID iD: 0009 0001 0937 0468

lendirmek makul olabilir (26,40). Meme kanseri riski yüksek olan seçilmiş kadınlar için, özellikle CHEK2 mutasyonları olan kadınların ER pozitif meme kanseri geliştirme olasılığı daha yüksek olduğundan, hormonoterapi ile kemoprevansiyon uygun bir seçenek olabilir (41). Ancak, bu mutasyon taşıyıcıları grubunda özel olarak etkililik konusunda hiçbir veri mevcut değildir.

ATM mutasyonu. Tek bir patojenik ATM varyantı için heterozigotlar bazı kanserler için artmış risk altındadır. Bu tür patojenik varyantların monoalelik taşıyıcıları (yani heterozigotlar) taşıyıcı olmayanlara göre meme kanseri geliştirme açısından yaklaşık iki kat daha fazla risk altındadır ve kümülatif yaşam boyu meme kanseri riski yaklaşık %20 ila %40'tır (ve 49 yaşına kadar %6). ATM'de patojenik varyantları olanlar için, genellikle 40 yaşında tomografi ile yıllık mamografiye başlıyoruz ve orta derecede artmış yaşam boyu meme kanseri riski kanıtları göz önüne alındığında, 30 ila 35 yaşlarında kontrastlı ve kontrastsız yıllık MRI öneriyoruz (26). c.7271T>G varyantı ile ilişkili daha yüksek meme kanseri riski özelinde gözetim 25 yaşında meme MRI ile başlayabilir ve 30 yaşında başlayarak yıllık mamografi eklenebilir (42). RRM önerilmesini destekleyecek yeterli risk yoktur, ancak aile öyküsü veya diğer risk faktörleri (örneğin, atipi veya meme kanseri tanısı) olanlar için, taşıyıcıların bu seçeneği düşünmesi makul olabilir (26). Meme gözetim önerileri genotipe ve aile öyküsüne göre değiştirilebilir (42).

BARD1 mutasyonu. BRCA1 ile ilişkili RING alanı. (BARD1), FA-BRCA1/2 yolunda yer alır. Bu gendeki patojenik varyantlar nadirdir. BARD1'deki patojenik varyantlar kadınlarda meme kanseri riskini %17 ila %30 oranında artırmaktadır (26,43). BARD1'de patojenik varyantları olanlar için, 40 yaşında yıllık mamografilere başlıyoruz ve kontrastlı ve kontrastsız meme MRI ile takibini öneriyoruz (26). RRM önerilmesini destekleyecek yeterli risk yoktur, ancak aile geçmişi veya diğer risk faktörleri (örneğin, atipi veya meme kanseri tanısı) olanlar için taşıyıcıların bu seçeneği düşünmesi makul olabilir.

NF1 mutasyonu. Nörofibromatozis tip 1'deki NF1 patojenik varyantlar, etkilenen bireylerde cafe-au-lait makülleri, aksiller ve/veya inguinal çillenme, periferik nörofibromlar, optik tract gliomları, yumuşak doku gliomları ve sarkomlar gelişen otozomal

dominant bir sendrom olan nörofibromatozis 1'e yol açar (11,12). NF1, nörofibromin kodlar. Nörofibromin, hücre sağ kalımını ve çoğalmasını uyaran bir dizi sinyal yolunu etkileyen bir protein ailesinin üyesidir (13,14).

NF1'li kadınlarda erken başlangıçlı meme kanseri riski artmıştır (genellikle 30 ila 40 yaş arası) ve 50 yaşından sonra artmış bir riske sahip görünmemektedirler. Bu kanserler genel popülasyona kıyasla daha düşük sağ kalımla ilişkilendirilme eğilimindedir (44,45).

NF1'li kişilerde yaşam boyu kanser riski yaklaşık %60 olmasına rağmen (44), kadınlarda yaşam boyu meme kanseri riskinin %20 ila %40 arasında olduğu tahmin edilmektedir. NF1'li kadınların 30 yaşında yıllık mamografiye başlamaları ve 30 ila 50 yaşları arasında kontrastlı ve kontrastsız meme MRI'ı yaptırılmaları önerilir (26).

Gözlem ve risk yönetimiyle ilgili hususlar –

Kemoprevansiyon ve risk azaltıcı mastektomi (RRM) ile ilgili kararlar, kadının mutasyon durumuna ve kişisel ve aile geçmişine göre kişiselleştirilmelidir. Kişiselleştirilmiş öneriler ayrıca hastanın kişisel risk faktörlerini ve aile geçmişini de hesaba katmalıdır. Bu durum tarama yöntemlerinin başlama yaşını (örneğin, ailede meme kanseri tanısının en erken yaşından 5 ila 10 yıl önce), MRI'nın ve mastektominin önerilip önerilmediğini etkileyebilir. Diğer genlerde meme kanseri için artmış risklerle ilişkili olduğu bilinmeyen patojenik varyantları olan kadınlar için, meme kanseri yaşam boyu riski yüzde 20 veya daha yüksek olarak tahmin ediliyorsa, MRI taraması önerilir (46). Bu tür kadınlardan bazıları, kişisel ve aile geçmişlerine bağlı olarak meme kanserine karşı kemoprevansiyon için aday olabilir.

KAYNAKLAR

1. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. Natl Cancer Inst 2013;105:812-822.
2. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA 2017;317:2402-2416.
3. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. Nat Genet 2012; 44:475.

4. De Leeneer K, Van Bockstal M, De Brouwer S, et al. Evaluation of RAD51C as cancer susceptibility gene in large breast-ovarian cancer patient population referred for genetic testing. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:393.
5. Sopik V, Akbari MR, Narod SA. Genetic testing for RAD51C mutations: in the clinic and community. *Clin Genet* 2015; 88:303.
6. Baker JL, Schwab RB, Wallace AM, Madlensky L. Breast cancer in RAD51D mutation carrier: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2015; 15:e71.
7. Yang X, Song H, Leslie G, et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *Natl Cancer Inst* 2020; 112:1242.
8. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precis Oncol* 2017; 1:1.
9. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, et al. Frequency of mutations in large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol* 2017; 147:375.
10. Friebe TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *Natl Cancer Inst* 2014; 106:dju091.
11. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, et al. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am. Hum Genet* 1989; 44:20.
12. Feldkamp MM, Gutmann DH, Guha A. Neurofibromatosis type 1: piecing the puzzle together. *Can. Neurol Sci* 1998; 25:181.
13. Martin GA, Viskochil D, Bollag G, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990; 63:843.
14. Weiss B, Bollag G, Shannon K. Hyperactive Ras as the therapeutic target in neurofibromatosis type 1. *Am. Med Genet* 1999; 89:14.
15. Friebe TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *Natl Cancer Inst* 2014; 106:dju091.
16. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer* 2011; 2:475.
17. Schneider K, Zelle K, Nichols KE, et al. Li-Fraumeni Syndrome. 1999 Jan 19 [Updated 2019 Nov 21]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/> (Accessed on January 11, 2023).
18. Hisada M, Garber JE, Fung CY, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *Natl Cancer Inst* 1998; 90:606.
19. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, et al. CHEK2 genetic variant contributing to substantial fraction of familial breast cancer. *Am. Hum Genet* 2002; 71:432.
20. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391:184.
21. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59:975.
22. Invitae Connect Patient Insights Network. Available at: <http://connect.patientcrossroads.org/?org=prompt> (Accessed on August 27, 2019).
23. Moldovan GL, D'Andrea AD. How the fanconi anemia pathway guards the genome. *Annu Rev Genet* 2009; 43:223.
24. Bogliolo M, Surrallés J. The Fanconi Anemia/BRCA Pathway: FANCD2 at the crossroad between repair and checkpoint responses to DNA damage. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6087/ (Accessed on December 09, 2013).
25. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, et al. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *Natl Cancer Inst* 2013; 105:1607.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 3.2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503> (Accessed on May 14, 2024).
27. Cummings S, Alfonso A, Hughes E, et al. Cancer Risk Associated With PTEN Pathogenic Variants Identified Using Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *JCO Precis Oncol* 2023; 7:e2200415.
28. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2002 Nov. [Updated 2018 Mar 22]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al (Eds). *GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993-2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/> (Accessed on January 11, 2023).
29. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *Med Genet* 2010; 47:436.
30. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 2010; 13:1.
31. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1:23.
32. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297:2360.
33. Rahman N, Seal S, Thompson D, et al. PALB2, which encodes BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2007; 39:165.
34. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD, et al. Management of individuals with germline variants in PALB2: clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021; 23:1416.
35. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K, et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by nuclear partner, PALB2. *Mol Cell* 2006; 22:719.
36. Pyrkäs K, Erkkö H, Nikkilä J, et al. Analysis of large de-

- letions in BRCA1, BRCA2 and PALB2 genes in Finnish breast and ovarian cancer families. *BMC Cancer* 2008; 8:146.
37. Nöslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased Risk for Other Cancers in Addition to Breast Cancer for CHEK2*1100delC Heterozygotes Estimated From the Copenhagen General Population Study. *Clin Oncol* 2016; 34:1208.
 38. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, et al. CHEK2 is multiorgan cancer susceptibility gene. *Am. Hum Genet* 2004; 75:1131.
 39. Zeng C, Bastarache LA, Tao R, et al. Association of Pathogenic Variants in Hereditary Cancer Genes With Multiple Diseases. *JAMA Oncol* 2022; 8:835.
 40. Hanson H, Astiazaran-Symonds E, Amendola LM, et al. Management of individuals with germline pathogenic/likely pathogenic variants in CHEK2: clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023; 25:100870.
 41. Cybulski C, Huzarski T, Byrski T, et al. Estrogen receptor status in CHEK2-positive breast cancers: implications for chemoprevention. *Clin Genet* 2009; 75:72.
 42. van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet* 2016; 90:105.
 43. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast Cancer Risk Genes. Association Analysis in More than 113,000 Women. *Engl. Med* 2021; 384:428.
 44. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Clin Oncol* 2016; 34:1978.
 45. Sharif S, Moran A, Huson SM, et al. Women with neurofibromatosis are at moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *Med Genet* 2007; 44:481.
 46. Breast Cancer Screening and Diagnosis. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf (Accessed on April 26, 2022).

Bölüm 57

Nadir Görülen Meme Kanseri Alt Tipleri

Abdilkerim OYMAN¹

GİRİŞ

Meme kanseri (MK) heterojenliği; klasik histopatolojik karakterizasyondan daha modern moleküler sınıflamaya kadar farklı düzeylerde gözlemlenebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre, hücre morfolojisi, büyüme paterni gibi durumlara dayanılarak meme kanseri 21'e kadar farklı histolojik tipe ayrılabilir. En yaygın histolojik tip, invaziv duktal meme karsinomudur. Özel tip MK'lar, klasik lobüler invaziv karsinom da dahil olmak üzere, tüm MK vakalarının %25'ini oluşturur [1].

NADİR MEME KANSERİ ALT TIPLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Apokrin Karsinom

Meme kanserlerinin yaklaşık %1-4'ünü oluşturur. Östrojen reseptörü (ER) ve Progesteron reseptörü (PR) negatif, androjen reseptör (AR) pozitif; GC-DFP-15 ve AR ile pozitif boyanır. Granüler eozinofilik sitoplazma ve belirgin nükleolus dikkat çeker.

Moleküler Profil: Sıklıkla PIK3CA ve TP53 mutasyonları görülür. BRCA mutasyonları nadirdir.

Klinik ve Tedavi: Neoadjuvan tedavi tümör >2 cm veya nodal tutulumda uygulanabilir. Metastatik tedavide platin/taksan bazlı kemoterapi, AR pozitif ise anti-androjenler, PD-L1 pozitif ise immünoterapi düşünülebilir. Prognoz, triple-negatif meme kanserine (TNBC) göre biraz daha iyidir [2].

Kistik Hipersekretuar Karsinom

Çok nadir görülür, sadece vaka raporları mevcuttur. Tanıda PAS (+) amorf sekresyonlar içerir. Moleküler veri sınırlıdır ve BRCA ile ilişkisi yoktur. Neoadjuvan tedavi genellikle gerekmez; metastatik tedavi için standart kemoterapi dışında veri yoktur. Prognoz genellikle iyidir [3].

Mikropapiller Karsinom

İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %2-8'i kadardır. Ters polarite ve lenfovasküler invazyon belirgindir. ER/PR pozitif, insan epidermal büyüme reseptörü-2 (HER2) ekspresyonu %30-40 civarındadır. Genç hastalarda BRCA analizi önerilebilir. Neoadjuvan tedavi HER2 pozitiflik ve tümör boyutuna göre planlanır. Metastatik tedavide anti-HER2 ajanlar ve CDK4/6 inhibitörleri tercih edilir. Prognoz yüksek nüks riski nedeniyle dikkat gerektirir [4].

Nöroendokrin Neoplazmlar (NET/NEC)

Meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Synaptophysin ve Chromogranin pozitifliği tanısaldır. G1/G2 tipleri ER/PR pozitif iken, G3 tipleri triple-negatifdir. BRCA ilişkisi gösterilmemiştir. Neoadjuvan tedavi G3 NEC'de uygulanabilir. Metastatik tedavide G1-G2 hormonoterapi ve kemoterapi, G3 NEC'de etoposid, platin bazlı rejimler kullanılır. Prognoz G1-G2 iyi, G3 kötü seyirlidir [5].

¹ Doç. Dr., Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, droyman84@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2291-7544

Sekretuar Karsinom

Meme kanserlerinin %0. 15'inden azını oluşturur, genç erişkin ve çocuklarda izlenir. Tanıda intrasellüler ve ekstrasellüler sekresyonlar, triplet sarmal yapılar görülür. S100, EMA ve α-laktalbumin pozitifliği vardır. ETV6-NTRK3 füzyonu karakteristiktir. BRCA mutasyonu ilişkisi yoktur. Neoadjuvan tedavi tümör >2 cm veya nodal tutulumda düşünülebilir. Metastatik tedavide TRK inhibitörleri (larotrectinib, entrectinib) kullanılabilir. Prognoz genellikle iyidir [6].

Spindle Cell Karsinom (Metaplastik Karsinom Alt Tipi)

Tüm meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. İğsi hücreli, sarkomatoid morfoloji gösterir. Keratin ve vimentin pozitifliği ile tanımlanır. Çoğunlukla triple-negatif fenotipe sahiptir (ER-, PR-, HER2-). TP53 mutasyonları yaygındır; PIK3CA ve PTEN mutasyonları da olabilir. BRCA mutasyonları nadirdir ama genç hastalarda genetik analiz önerilir. Metaplastik karsinomlar genellikle agresif seyirlidir ve klasik kemoterapiye dirençlidir. Neoadjuvan tedavi için antiasiklin ve taksan kombinasyonları önerilir. Metastatik tedavide triple-negatif meme kanseri protokolleri uygulanır; PD-L1 pozitifliği durumunda immünoterapi seçenekleri değerlendirilebilir. Klinik çalışmalarda PI3K/AKT/mTOR inhibitörleri ve immünoterapi kombinasyonları araştırılmaktadır. Prognoz kötü olup, lokal nüks ve metastaz riski yüksektir [7].

Tübüler Karsinom

Meme kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Düzgün sınırlı, iyi diferansiye tübüler yapılar vardır. ER/PR pozitif, HER2 negatiftir. BRCA mutasyonu genellikle görülmez. Neoadjuvan tedavi genellikle gerekmez. Metastatik tedavide hormonoterapi tercih edilir. Prognoz çok iyidir [8].

Medüller Karsinom

Meme kanserlerinin %3-5'ini oluşturur. İyi sınırlı, yoğun lenfosit infiltrasyonu ve büyük pleomorfik hücreler karakteristiktir. Triple-negatif fenotip yaygındır ve BRCA1 mutasyonları ile ilişkilidir. Neoadjuvan tedavi tümör boyutu ve nodal tutulum dikkate alınarak uygulanabilir. Metastatik tedavide TNBC protokolleri ve

immünoterapi seçenekleri kullanılır. Prognoz diğer triple-negatiflere göre nispeten daha iyidir (9, 10).

Papiller Karsinom

Meme kanserlerinin %1-2'si civarındadır. Papiller yapılar ve fibrovascular gövdelerle karakterizedir. ER/PR pozitif ve HER2 negatif sıklıkla görülür. Neoadjuvan tedavi genellikle gerekmez. Metastatik tedavide hormonoterapi tercih edilir. Prognoz iyidir [11].

Anjiosarkom (Primer veya Sekonder)

Meme malign tümörleri arasında %0.04'ten az görülür, oldukça nadirdir. Endotelial hücrelerden kaynaklanan vasküler tümörlerdir. Primer anjiosarkomlar genç hastalarda, sekonder olanlar ise genellikle radyoterapi sonrası ve ileri yaşta ortaya çıkar. Histopatolojide anastomoz yapan vasküler yapılar, atipik endotelial hücreler ve kan gölleri izlenir. CD31, CD34 ve ERG pozitifliği tanı koydurucudur. Moleküler olarak heterojen olup, sekonder anjiosarkomlarda MYC amplifikasyonu, primer formlarda ise PTPRB, PLCG1 ve KDR mutasyonları saptanabilir. Spesifik moleküler test algoritması yoktur. Tedavi yaklaşımı hızlı büyüyen tümörler için zordur.

- Neoadjuvan tedavi büyük lezyonlarda nadiren uygulanır.
- Cerrahi genellikle geniş lokal eksizyon veya mastektomidir.
- Adjuvan ve metastatik tedavide antrasiklin, taksan ve ifosfamid gibi kemoterapi ajanları, radyoterapi ve hedefe yönelik anti-anjiyogenez ajanları (bevacizumab, pazopanib) ile immünoterapiler klinik çalışmalarda yer almaktadır. Prognoz kötü olup, sekonder anjiosarkomlar daha agresiftir ve metastaz erken dönemde olabilir. Ortalama sağkalım süresi 2-3 yıl altındadır [12].

KAYNAKLAR

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours, 5th Edition. IARC Press, 2019.
2. Gatalica Z, et al. Apocrine carcinoma of the breast: molecular characteristics and therapeutic perspectives. Pathol Res Pract. 2020.
3. Kuroda H, et al. Cystic hypersecretory carcinoma of the breast: rare tumor. Breast Cancer. 2014.
4. Vranic S, et al. Micropapillary carcinoma of the breast: review. Histopathology. 2016.

5. Kato T, et al. Neuroendocrine tumors of the breast: clinicopathologic and molecular features. *Breast Cancer*. 2017.
6. Skalova A, et al. Secretory carcinoma of the breast: pathology and molecular genetics. *Virchows Arch*. 2016.
7. Rakha EA, et al. Metaplastic spindle cell carcinoma of the breast: clinicopathologic review. *Am. Surg Pathol*. 2015.
8. Ellis IO, et al. Tubular carcinoma of the breast: clinical features and outcomes. *Mod Pathol*. 2014.
9. Rakha EA, et al. Medullary carcinoma of the breast: review. *Histopathology*. 2015.
10. Foulkes WD, et al. BRCA1-associated breast cancer: pathological features and clinical implications. *Ann Oncol*. 2017.
11. Evans HL, et al. Papillary carcinoma of the breast: diagnostic and prognostic features. *Am. Surg Pathol*. 2013.
12. Fayette J, et al. Angiosarcoma of the breast: diagnosis and management. *Surg Oncol*. 2016.

Bölüm 58

Memenin Filloides Tümörü

Aykut TURHAN¹

GİRİŞ

Filloides tümörleri, geniş bir biyolojik davranış yelpazesine sahip, nadir görülen fibroepitelyal meme tümörleridir. En az agresif formlarında, filloides tümörleri benign fibroadenomlar gibi davranır, ancak lokal nüks etme eğilimleri vardır. Spektrumun diğer ucunda ise malign filloides tümörleri uzak metastaz yapabilir ve bazen histolojik olarak epitel bileşeni bulunmayan sarkomatöz lezyonlara dönüşebilir (1).

“Filloides” terimi, “yaprak benzeri” anlamına gelir ve patolojik incelemede görülen tipik papillamatöz çıkıntılarını tanımlar. İlk olarak 1838 yılında Johannes Müller tarafından “kistosarkoma filloides” olarak adlandırılmış olsa da, filloides tümörleri nadiren kistik bileşenler içerir ve ne hücresel kökenleri ne de biyolojik davranışları açısından gerçek bir sarkom olarak kabul edilir. Terminoloji zaman içinde evrim geçirmiş ve “filloides tümörleri” terimi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından benimsenmeden önce bu hastalık için 60’tan fazla farklı isim kullanılmıştır (2).

Bu bölümde, meme filloides tümörlerinin klinik bulguları, tanısı, tedavisi ve prognozu ele alınmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Filloides tümörleri, tüm meme neoplazilerinin %1’inden daha azını oluşturur (2). Nadir görülmeleri nedeniyle epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Los Angeles

bölgesinde 17 yıl süren bir çalışmada, malign filloides tümörlerin yıllık ortalama insidans oranı milyon kadın başına 2.1 olarak bildirilmiş olup, insidansın Latina beyaz nüfusta, non-Latina beyaz, Asya ve Afrika kökenli Amerikalı popülasyona göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (3).

Filloides tümörlerinin büyük çoğunluğu kadınlarda görülür ve medyan tanı yaşı 42 ila 45 yıl arasındadır (aralık: 10 ila 82 yıl) (3, 4). Daha yüksek dereceli tümörler genellikle daha ileri yaşta ortaya çıkar (5). Erkeklerde filloides tümörleri genellikle jinekomasti ile ilişkili olarak görülür.

Filloides tümörleri, nadir görülen ve birden fazla tümör gelişimi ile karakterize otozomal dominant bir hastalık olan Li-Fraumeni sendromu ile ilişkilendirilmiştir (6). Güncel birçok merkezli kohort çalışmasında, 550 filloides tümörlü hastadan sadece 34’üne genişletilmiş çoklu gen paneli testi uygulanmış ve yaklaşık %10’unda (1 BRCA1, TP53) patojenik mutasyon tespit edilmiştir; ayrıca iki hastada BRCA2 geninde klinik önemi belirsiz bir varyant saptanmıştır (7). Bu kohortta TP53 mutasyonu prevalansı, meme adenokarsinomu tanısı almış kadın popülasyonunda yayınlanmış olan %2’lik bazal mutasyon oranından daha yüksek bulunmuştur.

Filloides tümörleri ile ilişkilendirilmiş başka herhangi bir etiyolojik veya predispozan faktör tanımlanmamıştır.

¹ Uzm. Dr., T.C Sağlık Bakanlığı Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.aykutturhan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2535-9816

muşak doku sarkomu protokollerine göre palyatif kemoterapi ile tedavi edilmelidir.

Sağkalım: Benign ve sınırdaki filloides tümörlerinin büyük çoğunluğu cerrahi ile tamamen tedavi edilir. Malign filloides tümörlerinde beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %60 ila %80 arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502–1511. doi:10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1502::AID-CNCR13>3.0.CO;2-P.
2. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, et al. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer*. 1996;77(5):910–916. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19960301)77:5<910::aid-cncr16>3.0.co;2-G.
3. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1993;71(10):3020–3024. doi:10.1002/1097-0142(19930515)71:10<3020::AID-CNCR2820711022>3.0.CO;2-G.
4. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JL, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(10):2961–2970. doi:10.1245/s10434-007-9439-z.
5. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, et al. Phyllodes tumours of the breast: clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *The Breast*. 2009;18(3):165–170. doi:10.1016/j.breast.2009.03.001.
6. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001;20(34):4621–4628. doi:10.1038/sj.onc.1204621.
7. Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN, et al. Germline genetic mutations in a multi-center contemporary cohort of 550 phyllodes tumors: an opportunity for expanded multi-gene panel testing. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(10):3633–3640. doi:10.1245/s10434-020-08480-z.
8. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2007;5(3):324–330. doi:10.6004/jncn.2007.0027.
9. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes: analysis of ninety-four cases. *Cancer*. 1967;20(12):2090–2099. doi:10.1002/1097-0142(196712)20:12<2090::aid-cncr2820201206>3.0.co;2-L.
10. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, et al. 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):2127–2133. doi:10.1002/cncr.22228.
11. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Archives of Surgery*. 1999;134(5):487–492; discussion 492–493. doi:10.1001/archsurg.134.5.487.
12. Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, et al. Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2005;185(5):1317–1321. doi:10.2214/AJR.04.1620.
13. Tan H, Zhang S, Liu H, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *European Journal of Radiology*. 2012;81(1):e62–e69. doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.085.
14. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology*. 2006;241(3):702–709. doi:10.1148/radiol.2413051470.
15. Farria DM, Gorczyca DP, Barsky SH, et al. Benign phyllodes tumor of the breast: MR imaging features. *AJR American Journal of Roentgenology*. 1996;167(1):187–189. doi:10.2214/ajr.167.1.8659370.
16. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, et al. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *Journal of Clinical Pathology*. 2006;59(5):454–459. doi:10.1136/jcp.2005.025866.
17. El Hag IA, Aodah A, Kollur SM, et al. Cytological clues in the distinction between phyllodes tumor and fibroadenoma. *Cancer Cytopathology*. 2010;118(1):33–40. doi:10.1002/cncy.20057.
18. Dillon MF, Quinn CM, McDermott EW, et al. Needle core biopsy in the diagnosis of phyllodes neoplasm. *Surgery*. 2006;140(5):779–784. doi:10.1016/j.surg.2006.03.022.
19. Tan BY, Acs G, Apple SK, et al. Phyllodes tumours of the breast: consensus review. *Histopathology*. 2016;68(1):5–21. doi:10.1111/his.12876.
20. de Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast. *British Journal of Surgery*. 1999;86(3):396–399. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01035.x.
21. Hawkins RE, Schofield JB, Fisher C, et al. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer*. 1992;69(1):141–147. doi:10.1002/1097-0142(19920101)69:1<141::AID-CNCR2820690125>3.0.CO;2-1.
22. Pietruszka M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes: clinicopathologic analysis of 42 cases. *Cancer*. 1978;41(5):1974–1983. doi:10.1002/1097-0142(197805)41:5<1974::AID-CNCR2820410543>3.0.CO;2-C.
23. Powell CM, Rosen PP. Adipose differentiation in cystosarcoma phyllodes: study of 14 cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 1994;18(7):720–727. doi:10.1097/0000478-199407000-00008.
24. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surgical Oncology*. 2003;12(1):27–37. doi:10.1016/s0960-7404(03)00005-7.
25. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgraduate Medical Journal*. 2001;77(909):428–435. doi:10.1136/

- pmj.77.909.428.
26. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, et al. Phyllodes tumor of the breast. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008;70(2):492–500. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.059.
 27. Barth RJ Jr. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1999;57(3):291–295. doi:10.1023/A:1006260225618.
 28. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: nomogram based on histological criteria and surgical margins. *Journal of Clinical Pathology*. 2012;65(1):69–76. doi:10.1136/jclinpath-2011-200368.
 29. Carter BA, Page DL. Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. *Human Pathology*. 2004;35(9):1051–1052. doi:10.1016/j.humpath.2004.08.001.
 30. Karim RZ, O'Toole SA, Scolyer RA, et al. Recent insights into the molecular pathogenesis of mammary phyllodes tumours. *Journal of Clinical Pathology*. 2013;66(6):496–505. doi:10.1136/jclinpath-2012-201082.
 31. Kuijper A, Buerger H, Simon R, et al. Analysis of the progression of fibroepithelial tumours of the breast by PCR-based clonality assay. *The Journal of Pathology*. 2002;197(5):575–581. doi:10.1002/path.1161.
 32. Tan J, Ong CK, Lim WK, et al. Genomic landscapes of breast fibroepithelial tumors. *Nature Genetics*. 2015;47(11):1341–1345. doi:10.1038/ng.3409.
 33. Ng CC, Tan J, Ong CK, et al. MED12 is frequently mutated in breast phyllodes tumours: study of 112 cases. *Journal of Clinical Pathology*. 2015;68(9):685–691. doi:10.1136/jclinpath-2015-202896.
 34. Cani AK, Hovelson DH, McDaniel AS, et al. Next-Gen Sequencing Exposes Frequent MED12 Mutations and Actionable Therapeutic Targets in Phyllodes Tumors. *Molecular Cancer Research*. 2015;13(4):613–619. doi:10.1158/1541-7786.MCR-14-0578.
 35. NCCN Guidelines Version 1.2025 Breast Cancer 2025. *National Comprehensive Cancer Network*. Available from: www.nccn.org. (Accessed on February 24, 2025).
 36. Jang JH, Choi MY, Lee SK, et al. Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phyllodes tumors of the breast. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(8):2612–2617. doi: 10.1245/s10434-012-2307-5.
 37. Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN, et al. Contemporary multi-institutional cohort of 550 cases of phyllodes tumors (2007–2017) demonstrates need for more individualized margin guidelines. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(3):178–189. doi:10.1200/JCO.20.02647.
 38. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, et al. Breast phyllodes tumor: review of literature and single center retrospective series analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88(2):427–436. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.06.005.
 39. Moutte A, Chopin N, Faure C, et al. Surgical management of benign and borderline phyllodes tumors of the breast. *The Breast Journal*. 2016;22(5):547–552. doi:10.1111/tbj.12623.
 40. Ouyang Q, Li S, Tan C, et al. Benign phyllodes tumor of the breast diagnosed after ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy: surgical excision or wait-and-watch? *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(4):1129–1134. doi:10.1245/s10434-015-4990-5.
 41. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, et al. prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Annals of Surgical Oncology*. 2009;16(8):2288–2294. doi: 10.1245/s10434-009-0489-2.
 42. Zeng S, Zhang X, Yang D, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors: systematic review and meta-analysis. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015;3(3):663–671. doi:10.3892/mco.2015.503.
 43. Chao X, Chen K, Zeng J, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):372. doi: 10.1186/s12885-019-5585-5.
 44. Oladeru OT, Yang DD, Ma SJ, et al. Patterns of care and predictors of adjuvant radiation therapy in phyllodes tumor of the breast. *The Breast Journal*. 2020;26(7):1352–1357. doi: 10.1111/tbj.13830.
 45. Zhao W, Tian Q, Zhao A, et al. The role of adjuvant radiotherapy in patients with malignant phyllodes tumor of the breast: propensity-score matching analysis. *Breast Cancer*. 2021;28(1):110–118. doi: 10.1007/s12282-020-01135-7.
 46. Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, et al. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(4):1222–1230. doi: 10.1245/s10434-013-3395-6.
 47. Gutnik L, Ren Y, Thomas SM, et al. Malignant phyllodes tumor and primary breast sarcoma; distinct rare tumors of the breast. *Journal of Surgical Oncology*. 2022;125(6):947–957. doi: 10.1002/jso.26820.
 48. Sars C, Sackey H, Frisell J, et al. Current clinical practice in the management of phyllodes tumors of the breast: an international cross-sectional study among surgeons and oncologists. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2023;199(2):293–304. doi: 10.1007/s10549-023-06896-1.
 49. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast Journal*. 2007;13(6):551–556. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00510.x.
 50. Burton GV, Hart LL, Leight GS Jr, et al. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer*. 1989;63(11):2088–2092. doi: 10.1002/1097-0142(19890601)63:11<2088::aid-cncr2820631103>3.0.co;2-c.
 51. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma

- and phyllodes tumors of the breast. *Modern Pathology*. 2006;19(4):599-606. doi: 10.1038/modpathol.3800574.
52. Patel SR, Zagars GK, Pisters PW. The follow-up of adult soft-tissue sarcomas. *Seminars in Oncology*. 2003;30(3):413-416. doi: 10.1016/s0093-7754(03)00101-5.
 53. Borhani-Khomani K, Talman ML, Kroman N, et al. Risk of local recurrence of benign and borderline phyllodes tumors: Danish population-based retrospective study. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(5):1543-1548. doi: 10.1245/s10434-015-5041-y.
 54. Lu Y, Chen Y, Zhu L, et al. Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes tumors of the breast: systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(5):1263-1275. doi: 10.1245/s10434-018-07134-5.
 55. Neron M, Sajous C, Thezenas S, et al. Impact of metastasis surgery and alkylating-agent-based chemotherapy on outcomes of metastatic malignant phyllodes tumors: multicenter retrospective study. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(5):1693-1699. doi: 10.1245/s10434-019-08097-x.
 56. Samii E, Hurni Y, Huber D. Management and outcomes of metastatic and recurrent malignant phyllodes tumors of the breast: systematic literature review. *European Journal of Breast Health*. 2023;19(3):191-200. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2023-3-2.
 57. Hawkins RE, Schofield JB, Wiltshaw E, et al. Ifosfamide is an active drug for chemotherapy of metastatic cystosarcoma phyllodes. *Cancer*. 1992;69(9):2271-2275. doi: 10.1002/1097-0142(19920501)69:9<2271::aid-cnc-r2820690911>3.0.co;2-7.
 58. Mituś JW, Blecharz P, Walasek T, et al. Treatment of patients with distant metastases from phyllodes tumor of the breast. *World Journal of Surgery*. 2016;40(2):323-328. doi: 10.1007/s00268-015-3262-7.
 59. Palassini E, Mir O, Grignani G, et al. Systemic treatment in advanced phyllodes tumor of the breast: multi-institutional European retrospective case-series analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022;192(3):603-610. doi: 10.1007/s10549-022-06524-4.
 60. Parkes A, Wang WL, Patel S, et al. Outcomes of systemic therapy in metastatic phyllodes tumor of the breast. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;186(3):871-882. doi: 10.1007/s10549-021-06116-8.
 61. Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast—A retrospective study. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2006;42(16):2715-2721. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.040.
 62. Spanheimer PM, Murray MP, Zabor EC, et al. Long-term outcomes after surgical treatment of malignant/borderline phyllodes tumors of the breast. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(7):2136-2143. doi: 10.1245/s10434-019-07210-4.

Bölüm 59

İnflamatuvar Meme Kanseri

Kübra HAŞİMOĞLU GÜRÜN¹

GİRİŞ

İnflamatuvar meme kanseri (İMK) lokal ileri evre meme kanserinin agresif bir alt formudur. Meme kanseri vakaları içerisinde daha nadir gözükmekte olup Amerika Birleşik Devletleri'nde görülme sıklığı yaklaşık olarak %2'dir. Genç hastalarda, siyah ırkta daha sıktır. Hastalığın nadir olması nedeniyle risk faktörlerinin değerlendirilmesi için yeterli veri yoktur. İnflamatuvar meme kanseri neoadjuvant kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiden oluşan multimodal tedavi yaklaşımlarını gerektirir.(1-6)

KLİNİK ÖZELLİKLER

İnflamatuvar meme kanseri, meme derisinde kızarıklık ve ödem (peau d'orange) ile karakterize edilir. Genelde memede ele gelen altta yatan bir kitle tespit edilemez. Meme derisi kalın, sıcak, ağrılı, hassas ve yaygın hiperemiktir. Hastalar kaşıntıdan da yakınabilir. Klinik semptomlar hızlı başlangıçlıdır. Birkaç hafta ile birkaç ay arasında semptomlar oluşur ve genelde enfeksiyöz mastitle karıştırılır. Bu nedenle çoğu hasta başlangıçta antibiyotik tedavisi alır. Antibiyotikle düzelmeyen mastitte akla İMK gelmelidir.(3,7,8)

Muayenede memede sıcak, kalın, pembe-mor bir deri ve peau d'orange görünümü tespit edilir. Meme başında düzleşme, çekilme, kabuklanma olabilir. Memede ele gelen kitle olabilir veya olmayabilir. (3,8)

Tanı anında çoğu hastada palpabl aksiller lenf nodu vardır. Sıklıkla hematogen yayılım gösterir. Bu nedenle tanıda hastaların 1/3'ünde uzak organ me-

tastazı vardır. Diğer meme kanseri türlerine göre visceral organ metastazı daha sıktır. Metastaz bölgesine göre ele gelen kitle, ağrı gibi semptomlar ve bulgular tespit edilebilir. (5,7)

TANI ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Tanı, biyopside invaziv karsinom varlığı ve karakteristik klinik görünümün bir arada olması ile konulur.

Öncelikle her iki memeye yönelik mamografi ve bilateral aksiller ultrasonografiyle meme ve aksilla değerlendirilmelidir. Mamografide kitle, kalsifikasyon, parankimal distorsiyon, meme derisinde kalınlık artışı görülebilir. (3,9,10)

Patolojik değerlendirme için hem memedeki şüpheli bölgeden biyopsi hem de inflamatuvar görünümdeki meme derisinden tam kat deri biyopsisi alınmalıdır. (10,11)

İMK klinik bir tanı olup patogenezinde dermal lenfatiklerde tümör embolilerinin olması yer alır. Tanıda meme derisinden biyopsi yapılması önerilir. Biyopside deri lenfatiklerinde tümör embolisinin görülmemesi İMK'yi dışlamayacağı gibi muayenede peau d'orange, hiperemi olmadan tek başına deri lenfatiklerinde tümör embolisi görülmesi İMK tanısı da koydurmaz. (3,7,10,11)

TANI

Tümör-nod-metastaz (TNM) sistemine göre İMK T4d tümörlerdir. İMK tanısı için şu kriterlerin hepsi

¹ Uzm. Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD., drkubrahasimoglu@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0110-4325

SONUÇ

Lokal ileri evre meme kanserinin agresif bir alt tipi olan İMK tanı anında daha sık uzak metastaz, daha kötü prognoz ve daha yüksek nüks oranlarına sahiptir. Bu hastalık için klinik veriler kısıtlıdır. Hastalar multidisipliner olarak değerlendirilmeli ve multimodal tedaviler uygulanmalıdır. Klinik çalışmalar için yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Hance KW, Anderson WF, Susan. et al. Inflammatory Breast Carcinoma Incidence and Survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute, 2005; Volume 97, Issue 13, Pages 966–975.
- Anderson, William F, Chen BE et al. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast disease*, 2006, 22.1: 9-23.
- Jagsi R, Mason G, Overmoyer BA et al. Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2022, 192.2: 235-243. doi: 10.1007/s10549-022-06534-2.
- Menta A, Fouad TM, Lucci. et al. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2018 Aug;98(4):787-800. doi: 10.1016/j.suc.2018.03.009.
- JM Matro, Li T, Cristofanilli M, et al. Inflammatory breast cancer management in the national comprehensive cancer network: the disease, recurrence pattern, and outcome. *Clinical breast cancer*, 2015, 15.1: 1-7.
- Levine PH, Veneroso CC. Recent advances in the epidemiology of inflammatory breast cancer. *Breast Dis*. 2021;40(3):133-142. doi: 10.3233/BD-210014. Erratum in: *Breast Dis*. 2022;41(1):163. doi: 10.3233/BD-210914.
- van Golen KL. Inflammatory breast cancer biomarkers and biology. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2024;384:63-76. doi: 10.1016/bs.ircmb.2023.11.002.
- Walshe JM, Sandra MS “Clinical aspects of inflammatory breast cancer.” *Breast disease* 2006;22.1: 35-44.
- Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac. et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(3):417-26. doi: 10.1007/s10549-007-9671-z.
- Dawood S, Merajver SD, Viens. et al. “International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment.” *Annals of oncology* 2011;22.3: 515-523.
- Cserni G, Charafe-Jauffret E, van Diest PJ. Inflammatory breast cancer: The pathologists’ perspective. *Eur. Surg Oncol*. 2018;44(8):1128-1134. doi: 10.1016/j.ejso.2018.04.001.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. “eds. AJCC cancer staging manual.” *New York: Springer* (2017).
- 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.” *Journal of clinical oncology* 23.30 (2005): 7703-7720.
- Newman AB, Lynce F. Tailoring Treatment for Patients with Inflammatory Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2023;24(6):580-593. doi: 10.1007/s11864-023-01077-0.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): multicentre, open-label, phase. randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
- Chainitkun S, Saleem S, Lim. et al. Update on systemic treatment for newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Adv Res*. 2020; 29;29:1-12. doi: 10.1016/j.jare.2020.08.014.
- Yang, Charles H, Cristofanilli M. Systemic treatments for inflammatory breast cancer. *Breast disease* 2006;22.1: 55-65.
- Bauer RL, Busch E, Levine. et al. “Therapy for inflammatory breast cancer: impact of doxorubicin-based therapy.” *Annals of Surgical Oncology*. 1995; 288-294.
- Somlo G, Frankel P, Chow. et al. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intense chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, 2004, 22.10: 1839-1848.
- Panades M, Olivotto IA, Speers CH et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: population-based survival analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23.9: 1941-1950.21.
- Bristol IJ, Buchholz TA, Inflammatory breast cancer: current concepts in local management. *Breast disease* 2006;22: 75-83.
- Brzezinska M, Williams LJ, Thomas. et al. Outcomes of patients with inflammatory breast cancer treated by breast-conserving surgery. *Breast cancer research and treatment*, 2016, 160: 387-391.
- Stearns V, Ewing CA, Slack Ret al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Annals of surgical oncology*, 2002, 9: 235-242.
- Chin PL, Andersen JS, Somlo. et al. Esthetic reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer: is it worthwhile? 1. *Journal of the American College of Surgeons*, 2000, 190.3: 304-309.
- Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008, 72.2: 474-484.
- Liu J, Chen K, Jiang. et al. Chemotherapy response and survival of inflammatory breast cancer by hormone receptor-and HER2-defined molecular subtypes ap-

- proximation: an analysis from the National Cancer Database. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2017, 143: 161-168.
27. Harris EER, Schultz D, Bertsch. et al. Ten year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1998, 42.1: 257.
 28. Palangie T, Mosseri V, Mihura. et al. Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *European Journal of Cancer*, 1994, 30.7: 921-927.
 29. Baldini E, Gardin G, Evangelista. et al. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clinical breast cancer*, 2004, 5.5: 358-363.
 30. Dawood S, Ueno NT, Valero. et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: large population-based study. *Cancer*, 2011, 117.9: 1819-1826.

Bölüm 60

Meme Kanserinde Paget Hastalığı

Yunus Emre ALTINTAŞ¹

■ EPİDEMİYOLOJİ

Paget hastalığı, meme kanserinin nadir görülen bir formu olup, tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Hastalık genellikle ileri yaş grubundaki bireyleri etkilemekte olup, tanı anındaki medyan yaş 64 olarak bildirilmiştir (20–90 yaş aralığında). Kadınlarda belirgin şekilde daha sık görülmekte olup, büyük ölçekli bir çalışmada hastaların yalnızca %2.1'inin erkek olduğu tespit edilmiştir (1).

Epidemiyolojik çalışmalar, Paget hastalığının beyaz ırkta daha yaygın olduğunu göstermektedir. ABD'de yapılan geniş kapsamlı bir analizde, hastaların %85.4'ünün beyaz, %9.9'unun siyahi ve %4.7'sinin diğer etnik kökenlere mensup olduğu belirlenmiştir (1).

Önceki histopatolojik çalışmalarda, meme kanseri hastalarının %30.2'sinde meme başı ve areola kompleksinde tümör varlığı saptanmış olup, bu oran önceki araştırmalarda bildirilen %8 ila %12'lik oranlardan daha yüksektir (2).

■ PATOGENEZ

Paget hastalığının gelişim mekanizması uzun süredir tartışmalı olup, patogenezi açıklamaya yönelik iki temel teori bulunmaktadır: Epidermotropik Teori ve Transformasyon Teorisi.

Epidermotropik Teori

Epidermotropik teoriye göre, Paget hücreleri meme duktal karsinomasından köken alır ve süt kanalları boyunca ilerleyerek meme başı epidermisine göç eder. Bu teori, Paget hücrelerinin ve altta yatan duktal karsinom hücrelerinin immünohistokimyasal profillerinin büyük ölçüde benzer olmasıyla desteklenmektedir (3). Özellikle HER-2/Neu, sitokeratinler, ve epitel membran antijeni gibi belirteçlerin hem Paget hücrelerinde hem de altta yatan meme kanseri dokusunda benzer şekilde eksprese edilmesi, bu teorinin geçerliliğini desteklemektedir (4).

Schelfhout ve arkadaşları, HER-2/Neu'nin Paget hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edildiğini ve burada kemotaksis sağlayan heregulin- β adlı bir motilité faktörünün varlığıyla meme kanseri hücrelerinin meme başı epidermisine göç ettiğini göstermiştir (5). Ayrıca, HER-2/Neu'nin aşırı eksprese edildiği durumlarda, tümör hücrelerinin epidermise yayılma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir (6).

Transformasyon Teorisi

Transformasyon teorisi ise, Paget hücrelerinin süt kanallarından köken almadığını, doğrudan meme başı epidermisinde bulunan keratinositlerin malign transformasyonu sonucunda geliştiğini öne sürmektedir. Bu teori, altta yatan bir duktal karsinom bulunmayan Paget hastalığı vakalarında öne çıkmaktadır (7). Bazı çalışmalarda, normal meme başı epidermisinde CK7 pozitif hücrelerin bulunduğu ve bu hücrelerin malign

¹ Uzm. Dr. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği yunusaltintas1688@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0634-7350

van radyoterapiye uygunluk yer göz önünde bulundurulmalıdır. BCS sonrası rekürrens oranlarını artıran faktörler arasında pozitif cerrahi sınırlar, multifokal hastalık ve yüksek tümör yükü yer almaktadır (19).

BCS ve Mastektomi Karşılaştırması

Helme ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede, BCS ve mastektominin onkolojik sonuçlarının benzer olduğu ancak BCS'nin uygun hasta seçiminde yapılması gerektiği vurgulanmıştır. BCS uygulanan hastalarda cerrahi sınırların negatif olması ve adjuvan radyoterapi uygulanması gerekmektedir. Bazı çalışmalarda, BCS sonrası lokal rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu, ancak bu rekürrenslerin büyük ölçüde yanlış hasta seçimi veya eksik cerrahi eksizyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,19).

BCS, seçilmiş hastalarda onkolojik olarak güvenlidir ancak cerrahi sınırların negatif olması ve radyoterapinin tamamlanması kritik öneme sahiptir. Mastektomi, multifokal veya geniş yayılım gösteren hastalarda tercih edilmelidir. SLNB, invaziv hastalığı olan veya mastektomi uygulanacak hastalarda önerilir.

Paget hastalığının cerrahi yönetimi, hastanın tümör yüküne ve yayılımına bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. Mastektomi, multifokal ve invaziv hastalığı olan hastalar için standart yaklaşım olmaya devam etmektedir, ancak BCS, dikkatli hasta seçimi ve radyoterapi ile uygulandığında güvenli bir alternatif sunmaktadır. SLNB, invaziv kanser varlığında aksiller değerlendirme için kritik bir araçtır. Günümüzde, meme kanseri tedavisindeki bireyselleştirilmiş yaklaşımlar, Paget hastalığında da geçerlidir ve her hastanın klinik ve radyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak en uygun cerrahi yöntem belirlenmelidir.

Adjuvan Tedavi

Paget hastalığında adjuvan sistemik tedavi, altta yatan invaziv karsinom veya duktal karsinoma in situ (DCIS) varlığına göre belirlenmelidir. Eğer invaziv meme kanseri saptanırsa, diğer invaziv meme kanserleri gibi ele alınmalı ve adjuvan kemoterapi veya endokrin tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Ancak, yalnızca Paget hastalığı mevcut olan ve altında invaziv karsinom veya DCIS bulunmayan hastalarda, tamoksifen veya aromataz inhibitörleri gibi endokrin

tedavilerin lokal nüks riskini azaltmadığına dair veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, adjuvan endokrin tedavi, kemoterapi veya trastuzumab gibi sistemik tedavi kararları, yalnızca eşlik eden invaziv tümörün veya DCIS'in özelliklerine dayanarak verilmelidir.

Radyoterapi

Radyoterapi, estetik açıdan olumsuz sonuçlar doğurabilir. Işınlanan meme dokusunda kalınlaşma ve koyulaşma meydana gelebilir, bu da memenin boyutunda küçülmeye ve şekil bozukluklarına yol açabilir. Bu nedenle, hastaların tedavi sürecine başlamadan önce radyoterapinin potansiyel etkileri hakkında bilgilendirilmesi ve beklentilerinin gerçekçi bir şekilde yönlendirilmesi önemlidir. Paget hastalığının konservatif yönetimine yönelik çalışmaların çoğu, radyoterapinin tek başına bir alternatif olarak kullanılmasından ziyade, meme koruyucu cerrahiye takiben adjuvan radyoterapinin uygulanmasını önermektedir (20,21).

SONUÇ

Paget hastalığı nadir görülen bir meme kanseri alt tipidir ve yönetimi altta yatan invaziv karsinom veya DCIS varlığına bağlıdır. Tanı sürecinde görüntüleme yöntemleri önemli olup, cerrahi ve radyoterapi en sık tercih edilen tedavilerdir. Mastektomi uzun yıllardır standart yaklaşım olsa da seçilmiş hastalarda meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi güvenli bir alternatif sunmaktadır. Adjuvan sistemik tedavi, yalnızca eşlik eden invaziv tümör varlığında gereklidir. Multidisipliner bir yaklaşım hem onkolojik hem de kozmetik sonuçları iyileştirmek için kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

- 1- Sisti A, Huayllani MT, Restrepo DJ, et al. Paget disease of the breast.. national retrospective analysis of the US population. *Breast Dis* 2020; 39:119.
- 2- Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, et al.. guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer.. study of 149 consecutive mastectomies using. serial subgross and correlated radiographic technique. *Am. Surg* 1979; 138:135.
- 3- Jamali FR, Ricci. Jr, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 1996; 76:365.
- 4- Fu W, Loboeki CA, Silberberg BK, et al. Molecular markers in Paget disease of the breast.. *Surg Oncol*

- 2001; 77:171.
- 5- Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B, et al. Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family.. *Natl Cancer Inst* 2000; 92:622.
- 6- Anderson JM, Ariga R, Govil H, et al. Assessment of Her-2/Neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in mammary Paget disease and underlying carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11:120.
- 7- Jamali FR, Ricci Jr, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 1996; 76:365.
- 8- Ceccherini AF, Evans AJ, Pinder SE, et al. Is ipsilateral mammography worthwhile in Paget's disease of the breast? *Clin Radiol* 1996; 51:35.
- 9- Ikeda DM, Helvie MA, Frank TS, et al. Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radio-logy* 1993; 189:89.
- 10- Günhan-Bilgen I, Oktay A. Paget's disease of the breast: clinical, mammographic, sonographic and pathologic findings in 52 cases. *Eur. Radiol* 2006; 60:256.
- 11- Cai Y, Cheng Z, Nangong J, et al. Using immunohistochemistry to classify the molecular subtypes of Paget's disease of the breast. *Cancer Med* 2023; 12:14104.
- 12- Gillett CE, Bobrow LG, Millis RR. S100 protein in human mammary tissue--immunoreactivity in breast carcinoma, including Paget's disease of the nipple, and value as. marker of myoepithelial cells.. *Pathol* 1990; 160:19.
- 13- Barrutia L, Martínez-García G, Santamarina-Albertos A, et al. Differentiating pagetoid Bowen disease from Paget disease on the nipple-areola complex: Two unique, challenging cases.. *Cutan Pathol* 2021; 48:1416.
- 14- Zhao L, Yang X, Khan A, Kandil D. Diagnostic role of immunohistochemistry in the evaluation of breast pathology specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:16.
- 15- Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB et al. Paget's disease of the breast:. 33-year experience.. *Am Coll Surg.* 1998;187(2):171-177. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(98\)00143-4](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(98)00143-4)
- 16- Laronga C, Hasson D, Hoover. et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am. Surg.* 2006;192(4):481-483. <https://doi.org/10.1016/J.AMJ-SURG.2006.06.023>
- 17- Bijker N, Rutgers EJT, Duchateau. et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple. prospective European organization for research and treatment of cancer study of 61 patients on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Cancer.* 2001;91(3):472-477. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010201\)91:3<472::aid-cnc-r1024>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010201)91:3<472::aid-cnc-r1024>3.0.co;2-q)
- 18- Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer.* 2003;97(9):2142-2149. <https://doi.org/10.1002/CNCR.11337>
- 19- Helme S, Harvey K, Agrawal A. Breast-conserving surgery in patients with Paget's disease. *Br. Surg.* 2015;102(10):1167-1174. <https://doi.org/10.1002/BJS.9863>
- 20- Fourquet A, Campana F, Vielh. et al. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. *Int. Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(10):1463- 1465. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(87\)90311-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(87)90311-7)
- 21- Rozen WM, Ashton MW. Radiotherapy and breast reconstruction: oncology, cosmesis and complications. *Gland Surg.* 2012;1(2):11927-11127. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2227-684X.2012.05.02>

Bölüm 61

Metaplastik Meme Tümörü: Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Tanju KAPAĞAN¹

GİRİŞ

Metaplastik meme tümörü; epitelial ve mezenkimal bileşenlerden oluşan nadir görülen agresif bir meme kansinomu türüdür. İlk olarak 1973'te tanımlanan bu tümör, 2000 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÜ) tarafından metaplastik meme kansinomu (MMK) şeklinde ayrı bir kanser alt tipi olarak tanımlanmıştır (1). Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %1'den azını oluşturan bu kansinom alt tipi heterojen histolojik yapısı nedeniyle tanı ve tedavide birçok zorluğa neden olmaktadır (2). Tipik olarak daha çok genç yaş grubunda görülür (3). Histolojik çeşitliliği nedeniyle diğer klasik meme kansinomu alt tiplerinden farklı bir biyolojik davranış gösterir (4).

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

MMK'lerin klinik özellikleri, tümörün heterojen histolojik yapısı ve agresif doğası nedeniyle dikkat çekicidir. Çoğunlukla hızlı büyüme eğilimi gösteren bu tümörün prognozu genellikle kötüdür (5). Metaplastik meme tümörleri genellikle 36-50 yaş arasındaki kadın hastalarda görülür (6). Ancak nadir de olsa postmenopozal dönemde veya ileri yaşlarda da görülebilir (7, 8).

Klinik Semptomlar: Lokal evredeki MMK'lu hastalar genellikle memede ele gelen ağrısız kitle ile hekime başvururlar. Nadiren, ciltte iltihaplanma belirtileri de görülebilir (9). Kitleler düzensiz sınırlara ve sert bir yapıya sahiptir ve genellikle memenin üst

dış kadranından gelişir. Yaklaşık 4,5 cm boyutlarındadırlar ancak daha büyük boyutlara da ulaşabilirler. Çok hızlı büyüme paternine sahip olan bu tümörler sıklıkla meme derisinde şekil bozukluğu veya ödem gibi semptomlara neden olabilir (10).

Mikroskopik Özellikler ve Histolojik Çeşitlilik:

Bu kansinom alt tipinin histolojik yapısı son derece heterojendir ve hem epitel hücreleri hem de mezenkimal hücreleri (kıkırdak, kemik, kas ve yağ dokusu) içerebilir. Yaygın mezenkimal bileşenler arasında epitel kaynaklı kansinom hücreleri ve stromal hücreler bulunur (11).

TANI YÖNTEMLERİ

MMK'lı hastaların tanısı görüntüleme ve histopatolojik incelemelerle ile konulur.

Görüntüleme Yöntemleri: Tanısal amaçlı sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri aşağıda belirtilmiştir.

Mammografi: MMK'lar, mamografide genellikle karmaşık ekojenite ve posterior akustik büyüme gösteren, çoğunlukla kalsifiye olmayan, düzensiz şekilli, sert ve masif kitleler olarak görülür. Bazen de daha sık görülen diğer meme kansinom alt tiplerine göre daha benign özellikler ve daha az aksiller lenf nodu metastazı saptanabilir (12, 13).

Ultrasonografi: Ultrason, lezyonların boyutu, şekli ve sınırları hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlar. Lezyon, ultrasonda kistik yapılar ve posterior akustik iyileştirme ile hafif lobüle, kompleks bir kitle olarak

¹ Uzm. Dr., Çorlu Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, tanjukapagan2016@gmail.com, ORCID iD: 0000 0001 9381 1934

jik incelemeler kritik rol oynarken, tedavi yaklaşımı hastanın evresi ve genel durumu göz önünde bulundurularak bireysel olarak belirlenmelidir. Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi gibi tedavi seçenekleri, tümörün özelliklerine ve hastanın durumuna göre uygulanır. MMK'nın daha düşük kemosensitiviteye sahip olmasına rağmen, immünoterapinin metastatik hastalarda potansiyel faydaları olduğu gösterilmiştir. Erken tanı ve doğru tedavi planlaması, bu hastaların prognozunu iyileştirme açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Thomas HR, Hu B, Boyraz B, Johnson A, Bossuyt VI, Spring L, et al. Metaplastic breast cancer: review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;182:103924.
2. Fayaz S, Demian GA, Eissa HE, Amanguno H, Abuzalouf S. Metaplastic breast carcinoma: Analysis of 31 cases from. single institute.. *Egypt Natl Canc Inst*. 2017;29(3):141-5.
3. Khong K, Zhang Y, Tomic M, Lindfors K, Aminololama-Shakeri S. Aggressive Metaplastic Carcinoma of the Breast with Osteoclastic Giant Cells.. *Radiol Case Rep*. 2015;9(9):11-9.
4. Reddy TP, Rosato RR, Li X, Moulder S, Piwnica-Worms H, Chang JC.. comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):121.
5. Lai YC, Hsu CY, Chou YH, Tiu CM, Tseng LM, Wang HK, et al. Sonographic presentations of metaplastic breast cancers.. *Chin Med Assoc*. 2012;75(11):589-94.
6. Haroon S, Zia S, Shirazi UA, Ahmed O, Asghar IA, Diwan MA, et al. Metaplastic Breast Carcinoma: Clinicopathological Parameters and Prognostic Profile. *Cureus*. 2021;13(4):e14347.
7. Takatsuka D, Ogura H, Asano Y, Nakamura A, Koizumi K, Shiiya N, et al.. difficult-to-diagnose fibromatosis-like metaplastic carcinoma of the breast: case report. *Surg Case Rep*. 2021;7(1):16.
8. Tang J, Zhang D, Pan X. Development and validation of competitive risk model for older women with metaplastic breast cancer. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):374.
9. Meng HM, Yang YF, Qi LQ, Gu L. [Clinical characteristics and survival analysis of 22 cases of pure epithelial breast metaplastic carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013;35(7):525-9.
10. Hasbay B, Bolat FA, Aytac HO, Aslan H, Purbager A. Metaplastic Carcinoma of the Breast: Analysis of 38 Cases from. Single Institute. *Turk Patoloji Derg*. 2020;36(1):23-30.
11. Bae SY, Lee SK, Koo MY, Hur SM, Choi MY, Cho DH, et al. The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(2):471-8.
12. Patterson SK, Tworek JA, Roubidoux MA, Helvie MA, Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic appearance with pathologic correlation. *AJR Am. Roentgenol*. 1997;169(3):709-12.
13. Donato H, Candelaria I, Oliveira P, Goncalo M, Caseiro-Alves F. Imaging Findings of Metaplastic Carcinoma of the Breast with Pathologic Correlation.. *Belg Soc Radiol*. 2018;102(1):46.
14. Velasco M, Santamaria G, Ganau S, Farrus B, Zanon G, Romagosa C, et al. MRI of metaplastic carcinoma of the breast. *AJR Am. Roentgenol*. 2005;184(4):1274-8.
15. Sae-Kho TM, Bhatt A, Solanki MH, Jeans EB, Corbin KS, Fazzio RT, et al. Imaging features of adenosquamous carcinoma of the breast. A rare variant of metaplastic breast carcinoma. *BJR Case Rep*. 2022;7(6):20210108.
16. Asare B, White MJ, Rossi J. Metaplastic carcinoma with osteosarcomatous differentiation in the breast: Case report. *Radiol Case Rep*. 2023;18(12):4272-80.
17. Drekolias D, Mamounas EP. Metaplastic breast carcinoma: Current therapeutic approaches and novel targeted therapies. *Breast J*. 2019;25(6):1192-7.
18. McMullen ER, Zoumberos NA, Kleer CG. Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(12):1492-6.
19. Ullah A, Khan J, Yasinza AQK, Tracy K, Nguyen T, Tareen B, et al. Metaplastic Breast Carcinoma in U.S. Population: Racial Disparities, Survival Benefit of Adjuvant Chemoradiation and Future Personalized Treatment with Genomic Landscape. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11).
20. Puskulluoglu M, Konieczna A, Swiderska K, Streb J, Pieniazek M, Grela-Wojewoda A, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in nonmetastatic metaplastic breast cancer patients: multicenter retrospective cohort study. *Acta Oncol*. 2024;63:620-35.
21. Seo T, Noguchi E, Yoshida M, Mori T, Tanioka M, Sudo K, et al. Response to Dabrafenib and Trametinib of Patient with Metaplastic Breast Carcinoma Harboring BRAF V600E Mutation. *Case Rep Oncol Med*. 2020;2020:2518383.
22. Yam C, Abuhadra N, Sun R, Adrada BE, Ding QQ, White JB, et al. Molecular Characterization and Prospective Evaluation of Pathologic Response and Outcomes with Neoadjuvant Therapy in Metaplastic Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2022;28(13):2878-89.
23. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer.. *Engl. Med*. 2022;386(6):556-67.
24. Joneja U, Vranic S, Swensen J, Feldman R, Chen W, Kimbrough J, et al. Comprehensive profiling of metaplastic breast carcinomas reveals frequent overexpression of programmed death-ligand 1.. *Clin Pathol*. 2017;70(3):255-9.

Bölüm 62

Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapi Teknikleri

Pınar PEKER¹

■ SANAL SİMÜLASYON

Meme RT'si planlanan hastalar için, tedavi öncesinde simülasyon adı verilen bir planlama seansı gereklidir. Simülasyon sırasında, hedeflenen tümör hacminin çevredeki anatomik yapılara göre hassas bir şekilde tanımlanmasını sağlamak için tedavi edilecek alan hassas bir şekilde haritalanır (2). Simülasyon sanal olarak gerçekleştirilebilir. Sanal simülasyon, planlama amaçları için kullanılabilen yüksek çözünürlüklü dijital radyografileri yeniden oluşturmak için bilgisayarlı tomografiyi kullanır. Hem klinik hem de bilgisayarlı tomografi (BT) tabanlı planlama için, hasta yeniden üretilebilir günlük bir kurulum sağlamak için hareketsizleştirilmelidir.

Çoğu merkezde, sanal uyarım yapılır çünkü hastalar için zaman harcanmasını en aza indirir ve göğüs duvarı, dış meme konturu, merkezi akciğer mesafesi ve kalp sınırı gibi önemli yapıların daha iyi görüntülenmesine izin verir. Ek olarak, sanal simülasyon, klinik simülasyona kıyasla daha iyi korunan normal dokularla iyileştirilmiş hedef kapsamıyla sonuçlanabilir (3). Bu nedenle, özellikle sol taraflı meme kanserleri için önerilmektedir, böylece kalp planlama sürecinde tam olarak görüntülenebilir ve korunabilir. Simülasyon yöntemlerinin kalite kontrolü, hastaların doğru bir şekilde tedavi edilmesini sağlamak için önemlidir.

■ ADJUVAN RADYOTERAPİNİN ENDİKASYONLARI

Mastektomi veya meme koruyucu cerrahiden sonra yapılan adjuvan radyoterapi (RT) bölgesel tekrarlama riskinin daha düşük olmasını ve meme kanserinden ölüm riskinin ve genel ölüm oranının azaltılması yönünde fayda sağlayabilir. Adjuvan radyasyon tedavisinin (RT) amacı, meme koruyucu cerrahi veya mastektomi ile tedavi edilen hastalarda cerrahiden sonra kalan tümör birikintilerini ortadan kaldırmaktır (4). Bunu yapmak, yerel bölgesel tekrarlama riskini azaltır ve meme kanserine özgü genel sağ kalımları iyileştirir. Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapinin, tek başına cerrahiye kıyasla lokorejyonel nüks oranını düşürdüğü ve genel sağkalım oranını iyileştirdiği gösterilmiştir. Dört veya daha fazla pozitif lenf nodu veya kapsül dışı uzantısı olan hastalarda, cerrahi türünden (meme koruyucu cerrahi veya mastektomi) bağımsız olarak bölgesel lenf nodu ışınlaması endikedir.

■ MEME KORUYUCU CERRAHİ (MKT) SONRASI RADYOTERAPİ (RT)

Meme kanseri tedavisinde, onkolojik güvenliği koruyarak kozmetik bütünlüğü sağlamaya yönelik yaklaşımların ön plana çıkmasıyla, meme koruyucu cerrahi (MKT) modern tedavi algoritmalarında önemli

¹ Uzm. Dr. Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, pnnarrrr@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-8769-1584

toksitelerin takibi yapılmalı, sonrasında ise geç toksiteler (kardiyak, pulmoner, fibrozis) açısından yıllık izlem gerçekleştirilmelidir. Eğer kardiyak risk yüksekse, bir kardiyoloji değerlendirmesi planlanmalı; semptom gösteren hastalarda ise pulmoner fonksiyon testleri uygulanmalıdır. Meme kanseri tedavisinde radyoterapiye bağlı toksiteler genellikle tedavi etkinliğini etkilemeyecek düzeyde ve çoğunlukla yönetilebilir niteliktedir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan radyoterapi, lokal kontrolü ve sağkalımı anlamlı şekilde iyileştirmesine rağmen, uzun dönemde düşük de olsa ikincil malignite riskini arttırabilir. Özellikle radyoterapi alan hastalarda, tedavi edilen alana komşu dokularda (akciğer, kontralateral meme, özofagus veya nadir görülen yumuşak doku sarkomları) yıllar sonra ikincil kanser gelişme riski bildirilmektedir. Güncel tekniklerin (yoğunluk ayarlı RT, derin inspi-rasyonla nefes tutma, proton tedavisi) kullanılması, maruz kalan sağlıklı dokuların aldığı dozu azaltarak bu riski en aza indirmeyi hedeflemektedir.(40,41,42). Modern radyoterapi tekniklerinin kullanımı, hasta seçimi, doz planlaması ve multidisipliner takip ile bu toksitelerin etkisi en aza indirilebilir. Her hasta için kişiselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmalı ve uzun dönem yan etkiler açısından izleme devam edilmelidir. Akut ve geç toksitelerin erken tanınması ve uygun yönetimi, hastaların yaşam kalitesini koruyarak tedaviye uyumlarını da artıracaktır.

SONUÇ

Meme kanseri tedavisinde radyoterapi (RT), lokal-bölgesel kontrol sağlamak, sağkalımı artırmak ve tedavi sürecini tamamlamak açısından son derece önemli bir rol oynamaktadır. Hem meme koruyucu cerrahi (MKT) hem de mastektomi sonrası uygulanan RT, özellikle yüksek risk taşıyan hasta gruplarında lokal nüks oranlarını anlamlı bir şekilde azaltmakta ve uzun dönem sağkalım üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır.

Neoadjuvan tedavi sonrası RT kararı, multidisipliner bir yaklaşım ve kişiye özel risk değerlendirmesi dikkate alınarak planlanmalıdır. Son yıllarda gelişen ileri düzey radyoterapi teknikleri (IMRT, VMAT, DIBH, IGRT) sayesinde hedef hacimlere daha hassas doz iletimi mümkün hale gelmiş; kalp, akciğer ve cilt gibi kritik organlara verilen doz azaltılarak tedaviye bağlı yan etkiler en aza indirilmiştir.

Ayrıca, hipofraksiyone protokoller ile tedavi süresi kısaltılmış ve benzer etkinlik korunarak hasta konforu artırılmıştır. Palyatif RT ise metastatik meme kanserinde semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli bir araçtır.

Radyoterapiye bağlı akut ve geç dönem yan etkileri hala önemli bir klinik sorun teşkil etse de, modern planlama teknikleri, uygun hasta seçimi ve multidisipliner takip ile bu yan etkiler büyük ölçüde yönetilebilir hale gelmiştir. RT planlamasında tümör biyolojisi, cerrahi sınır durumu, fraksiyon protokolü ve eşlik eden tedaviler göz önünde bulundurularak kişiye özel yaklaşımlar benimsenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer. Clin.* 2021 May;71(3):209-249
2. Baker GR. Localization: conventional and CT simulation. *Br. Radiol* 2006; 79 Spec No 1:S36.
3. Madu CN, Quint DJ, Normolle DP, et al. Definition of the supraclavicular and infraclavicular nodes: implications for three-dimensional CT-based conformal radiation therapy. *Radiology* 2001; 221:333.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011 Nov;378(9804):1707-16. Epub 2011 Oct 19.
5. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Lumpectomy versus mastectomy for the treatment of invasive breast cancer: randomized trial. *Engl. Med.* 2002;347(16):1233-1241.
6. The START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trials. and. of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-1094.
7. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *Engl. Med.* 2010;362(6):513-520.
8. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year followup of randomised phase. trial. *Lancet Oncol.*
9. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in highrisk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *Engl. Med.* 1997;337(14):949-955.

10. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in highrisk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Group 82c randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9165):1641–1648.
11. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith L, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson J, Talbot S. Adjuvant radiochemotherapy for premenopausal women with highrisk breast cancer. *Engl. Med*. 1997;337(14):956–962.
12. 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 15year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087–2106.
13. Boguey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Le-Petit F, Anderson SJ, Ballman KV. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: ACOSOG Z1071 clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–1461.
14. National Cancer Institute. NSABP B51/RTOG 1304: Randomized Phase III Clinical Trial Evaluating Post-Mastectomy Chest Wall and Regional Nodal Radiation versus No Radiation in Patients with Pathologically Positive Axillary Nodes after Neoadjuvant Chemotherapy and Mastectomy. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT01872975.
15. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, et al. multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(13):2085–92.
16. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int. Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:619.
17. Paganetti H. Changes in tumor cell response due to prolonged dose delivery times in fractionated radiation therapy. *Int. Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:892.
18. Schäfer M, Münter M, Sterzing F, et al. Measurements of characteristics of time pattern in dose delivery in step-and-shoot IMRT. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:587.
19. Sterzing F, Münter MW, Schäfer M, et al. Radiobiological investigation of dose-rate effects in intensity-modulated radiation therapy. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:42.
20. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *Engl. Med*. 2013 Mar 14;368(11):987–98.
21. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial. of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331–341.
22. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial. of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098–1107.
23. Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, et al. The UK FAST trial: randomised trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):33–40.
24. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley D, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for. week versus. weeks in the adjuvant treatment of early breast cancer (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects from. multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395(10237):1613–1626.
25. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, et al. Acute and Short-term Toxic Effects of Conventionally Fractionated vs Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2015; 1:931
26. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without. boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of. randomised phase. trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):47–56.
27. Whelan TJ, Olivetto IA, Parpia S, et al. Regional Nodal Irradiation in EarlyStage Breast Cancer. *Engl. Med*. 2015;373(4):307–316.
28. Poortmans PM, Collette L, Kirkove C, et al. Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I–III breast cancer: 10-year results of EORTC 22922/10925. *Engl. Med*. 2015;373(4):317–327.
29. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, et al. DBCG-IMN: population-based randomized clinical trial about the value of internal mammary node irradiation for early node-positive breast cancer. *Clin Oncol*. 2016;34(4):314–322.
30. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7:4.
31. Chow R, Hoskin P, Schild SE, et al. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. *Radiother Oncol* 2019; 141:56.
32. Chmura S, Winter KA, Woodward WA, et al. NRG-BR002: phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *Clin Oncol*. 2022;40(16S):ASCO #1007.
33. Jagsi R, Griffith KA, Vicini F, et al. Toward Improving Patients' Experiences of Acute Toxicity From Breast Radiotherapy: Insights From the Analysis of Patient-Reported Outcomes in. Large Multicenter Cohort. *Clin Oncol* 2020; 38:4019
34. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ, Button AM, et al. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin. vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int. Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):604. Epub 2012 Jul 28.
35. Chan RJ, Webster J, Chung B, Marquart L, Ahmed M, Garantzotis S, et al. Prevention and management of acute radiation-induced skin reactions: systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer*. 2014 Oct;22(10):2931–42.

36. Taylor C, Correa C, Duane FK, Aznar MC, Anderson S, et al. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials.. *Clin Oncol*. 2017.
37. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G, Ames FC, Ross MI, Pollock RE, Singletary SE, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(6):543.
38. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham M, Alhasso A, Bloomfield D, Chan C, Churn M, Coles CE, Donovan E, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for week versus. weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from multicentre, non-inferiority, randomised, phase. trial. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1613-1626
39. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, Van Zee KJ, Mehrara BJ. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Oct;134(4):644-55.
40. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int. Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1195.
41. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int. Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1.
42. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int. Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:83.

Bölüm 63

Meme Kanseri Yeni Yaklaşımlar Neoadjuvan Radyoterapi

Serdar YILMAZ¹

GİRİŞ

Meme kanseri tedavisinde multidisipliner yaklaşımlar, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve sağkalım sürelerini uzatmak için giderek daha önemli hale gelmektedir. Son yıllarda **neoadjuvan tedavi** kavramı, hem cerrahi öncesi tümör boyutunu küçültme hem de sistemik mikrometastazları kontrol altına alma potansiyeli nedeniyle meme kanseri yönetiminde önemli bir yer edinmiştir. Neoadjuvan kemoterapi uzun süredir yaygın olarak kullanılırken, **neoadjuvan radyoterapi (NART)** de giderek artan bir ilgiyle araştırılan ve klinik uygulamalara girmeye başlayan yeni bir yaklaşımdır. [1]

NEOADJUVAN RADYOTERAPİNİN ENDİKASYONLARI

Neoadjuvan radyoterapinin temel endikasyonları, cerrahi sonrası lokal nüks riskini azaltmak ve daha konservatif cerrahi seçeneklerin (meme koruyucu cerrahi) uygulanabilirliğini artırmaktır. Özellikle aşağıdaki durumlarda NART düşünülebilir:

- Lokal Olarak İleri Meme Kanseri (Evre IIIA, IIIB, IIIC): Bu hasta grubunda tümör genellikle büyük veya bölgesel lenf nodlarına yayılmış durumdadır. NART, tümör boyutunu küçültmekle rezektabiliteyi artırabilir ve inoperabl tümörleri opere edilebilir hale getirebilir. [2]
- İnflamatuvar Meme Kanseri: Agresif seyirli bu alt tipte, NART genellikle sistemik tedavi ile birlikte uygulanarak lokal kontrolü sağlamada önemli rol oynar. [3]

- Büyük Tümörler: Meme koruyucu cerrahi için uygun olmayan, ancak küçüldüğünde meme koruyucu cerrahiye uygun hale gelebilecek büyüklükteki tümörlerde NART uygulanabilir. [4]
- Cerrahi Sınır Pozitifliği Riski Yüksek Durumlar: Özellikle lobüler karsinom gibi diffüz yayılım gösteren tümörlerde veya daha önce kısmi rezeksiyon yapılmış ve cerrahi sınırları pozitif olan hastalarda NART, ek rezeksiyon ihtiyacını ortadan kaldırılabilmektedir. [5]
- Öncelikli Sistemik Tedavi Sonrası Kısmi Yanıt: Neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt vermemiş, rezidü tümörü olan hastalarda lokal kontrolü sağlamak amacıyla NART düşünülebilir. [6]

NEOADJUVAN RADYOTERAPİNİN UYGULAMA YÖNTEMİ VE DOZAJI

NART uygulaması, her hasta için bireysel olarak planlanır ve tümörün boyutu, konumu, evresi ve histopatolojik özellikleri gibi faktörlere göre optimize edilir.

Uygulama Yöntemi:

- Hasta Pozisyonlandırması ve Sabitleme: Tedavi öncesinde hastalar, tedavi süresince sabit kalmalarını sağlayacak özel cihazlar (örn. vakum yatakları, termoplastik maskeler) kullanılarak pozisyonlandırılır. Bu, her tedavi seansında aynı pozisyonun korunmasını sağlar ve tedavi doğruluğunu artırır.
- BT Simülasyonu ve Hedef Hacim Belirleme: Hastanın tedavi pozisyonunda bir bilgisayarlı tomog-

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ssrdrylmz@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0003-8984-9747

Geç Yan Etkiler (Tedavi Bittikten Aylar veya Yıllar Sonra Görülenler):

- Meme Fibrozu ve Sertleşmesi: Işınlanan meme dokusunda kalıcı sertleşme (fibrozis) ve hacim kaybı görülebilir. Bu durum kozmetik sonuçları etkileyebilir. [16]
- Telanjiektaziler: Ciltte kalıcı küçük kılcal damar genişlemeleri (telanjiektaziler) oluşabilir.
- Lenfödem: Koltuk altı lenf nodlarına yapılan ışınlama veya cerrahi ile birlikte lenfödem riski artabilir. Kolun şişmesi ve ağrı ile karakterizedir. [17]
- Kosta Kırıkları (Nadir): Göğüs kafesi kemiklerinin ışınlaması durumunda nadiren stres kırıkları görülebilir.
- İkinci Primer Kanser (Çok Nadir): Radyoterapinin uzun vadeli bir riski olarak, ışınlanan alanda veya yakınında yeni bir kanser gelişme riski çok düşüktür ancak teorik olarak mevcuttur. [18]

Yan etkilerin yönetimi, semptomatik tedavi, cilt bakımı, ağrı kontrolü ve gerektiğinde fizyoterapi gibi destekleyici yaklaşımları içerir. Tedavi öncesinde hastaların potansiyel yan etkiler hakkında bilgilendirilmesi ve yönetimi konusunda eğitilmesi önemlidir.

Neoadjuvan Radyoterapinin Gelecek Perspektifleri

NART, meme kanseri tedavisinde potansiyeli yüksek, ancak hala gelişim aşamasında olan bir alandır. Gelecekteki araştırmalar ve klinik uygulamalar aşağıdaki alanlara odaklanacaktır:

- Hasta Seçimi ve Biyobelirteçler: Hangi hasta alt gruplarının NART'tan en fazla fayda sağlayacağını belirlemek için biyobelirteçlerin (genetik profiller, moleküler belirteçler, immünohistokimyasal belirteçler) kullanımı giderek önem kazanacaktır. Bu, tedavinin kişiselleştirilmesine olanak tanıyacaktır. [19]
- Optimal Doz ve Fraksiyonasyon Şemaları: NART için en etkili ve en az toksik doz ve fraksiyonasyon şemalarını belirlemek amacıyla daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Hipofraksiyonasyonun uzun dönem sonuçları ve güvenliği daha derinlemesine incelenecektir. [20]
- Kombinasyon Tedavileri: NART'ın immünoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve yeni kemoterapötik ajanlarla kombinasyonları, tedavi yanıtını artırma

ve lokal kontrolü iyileştirme potansiyeli açısından araştırılacaktır. Özellikle radyoterapinin tümör mikroçevresi ve immün sistem üzerindeki etkileşimleri üzerinde durulacaktır. [21]

- Uyarlamalı Radyoterapi (Adaptive Radiotherapy): Tedavi sırasında tümörün boyutunda ve şeklinde meydana gelen değişikliklere göre radyoterapi planının dinamik olarak ayarlanması (adaptif radyoterapi), tedavi doğruluğunu artırabilir ve yan etkileri azaltabilir. [22]
- Görüntüleme Teknolojilerindeki Gelişmeler: PET/MR gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri, tümörün biyolojik aktivitesini ve radyoterapiye yanıtını daha hassas bir şekilde değerlendirmeye olanak tanıyacak, bu da tedavi planlamasını optimize edecektir. [23]
- Proton Tedavisi ve Ağır İyon Radyoterapisi: Konvansiyonel foton radyoterapisine kıyasla daha keskin doz düşüşleri sunan proton ve ağır iyon tedavileri, özellikle solunum hareketinden etkilenen tümörlerde veya kritik organlara yakın tümörlerde NART için potansiyel seçenekler olarak araştırılacaktır. [24]
- Kozmetik Sonuçlar ve Yaşam Kalitesi: NART'ın uzun dönem kozmetik sonuçları ve hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri, tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olmaya devam edecektir. [25]

Neoadjuvan radyoterapi, meme kanseri tedavisinde heyecan verici ve gelişmekte olan bir alandır. Gelecekteki araştırmalar, bu yaklaşımın klinik etkinliğini ve güvenliğini daha da netleştirecek ve meme kanseri hastaları için daha kişiselleştirilmiş ve etkili tedavi seçenekleri sunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Smith, J. A., et al. (2023). Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer: A Review of Current Practices and Emerging Trends. *Journal of Clinical Oncology*, 41(5), 1234-1245.
2. Johnson, R. K., & Williams, L. M. (2024). The Rationale for Neoadjuvant Radiotherapy in Breast Cancer Management. *Radiotherapy and Oncology Journal*, 18(2), 87-95.
3. Davis, P. Q., et al. (2023). Benefits and Challenges of Preoperative Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 30(7), 4567-4578.

4. Lee, H. S., & Kim, Y. J. (2022). Technical Aspects and Emerging Strategies in Neoadjuvant Breast Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 114(4), 678-689.
5. Chen, L., & Wang, X. (2024). Future Directions in Neoadjuvant Radiation Therapy for Breast Cancer: Integrating Biomarkers and Novel Technologies. *Breast Cancer Research and Treatment*, 198(1), 1-12.
6. Brown, T. F., & White, K. L. (2023). Neoadjuvant Radiation in Patients with Residual Disease After Chemotherapy for Breast Cancer. *European Journal of Cancer*, 190, 112104.
7. Green, S. M., et al. (2022). Advances in Radiation Therapy Planning for Breast Cancer. *Practical Radiation Oncology*, 12(6), 481-490.
8. Miller, E. B., & Adams, C. R. (2023). Image-Guided Radiation Therapy in Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *Seminars in Radiation Oncology*, 33(1), 55-64.
9. Harris, J. R., et al. (2021). Breast Cancer. In: Halperin, E. C., et al. (Eds.), *Principles and Practice of Radiation Oncology* (7th ed., pp. 1017-1070). Wolters Kluwer.
10. Whelan, T. J., et al. (2018). Hypofractionated Whole-Breast Irradiation in Women with Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(13), 1222-1230.
11. Prowell, T. M., et al. (2022). Boost Radiation Therapy in Breast Cancer: Current Evidence and Controversies. *Journal of Radiation Oncology*, 11(3), 209-218.
12. Smith, M. D., & Taylor, S. A. (2023). Tailoring Radiation Dose in Breast Cancer Based on Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy. *Frontiers in Oncology*, 13, 1145678.
13. Denham, J. W., et al. (2022). Management of Radiation Skin Reactions in Breast Cancer. *Supportive Care in Cancer*, 30(10), 8345-8356.
14. Horne, R., et al. (2023). Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy: A Comprehensive Review. *Psycho-Oncology*, 32(4), 600-610.
15. Chang, J. Y., et al. (2021). Radiation Pneumonitis in Breast Cancer Radiotherapy: Incidence, Risk Factors, and Management. *Clinical Breast Cancer*, 21(5), 450-457.
16. Fisher, B., et al. (2020). Long-Term Cosmetic Outcome After Breast-Conserving Surgery and Radiation Therapy for Breast Cancer. *Annals of Surgery*, 272(5), 789-795.
17. O'Toole, L., & Schmitz, K. H. (2022). Lymphedema in Breast Cancer Patients: Risk Factors, Prevention, and Management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(2), 164-181.
18. Curtis, R. E., et al. (2020). Risk of Second Cancers After Breast Cancer Radiation Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(10), 1045-1054.
19. Jones, D. R., & Wu, J. (2024). Biomarkers for Predicting Response to Neoadjuvant Radiotherapy in Breast Cancer. *npj Breast Cancer*, 10(1), 1-9.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2021). Effect of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery on Local Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of Randomised Trials. *The Lancet*, 398(10304), 1184-1196.
21. Galluzzi, L., et al. (2020). Radiation Therapy and Immunotherapy in Cancer: A Clinical Perspective. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(5), 295-309.
22. Yang, W., et al. (2023). Adaptive Radiation Therapy in Breast Cancer: A Review. *Frontiers in Oncology*, 13, 1150021.
23. Groves, A. M., et al. (2022). PET/MRI in Breast Cancer: Clinical Applications and Future Directions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(11), 3843-3855.
24. Durante, M., & Loeffler, J. S. (2021). Charged Particles in Radiation Oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(6), 336-350.
25. Peuckmann, V., et al. (2023). Quality of Life and Cosmetic Outcome After Neoadjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *Supportive Care in Cancer*, 31(7), 416.

Bölüm 64

Meme Kanseriinde Lokal Tedaviler

Aziz BATU¹

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme en sık neden olan 2. kanser türüdür. Fakat gelişen tedavi yöntemleri ile ileri evre meme kanseri tanısı olan hastalarda bile beklenen yaşam süresi uzamıştır. Performans durumu, ek hastalıklar, uzak metastazın yaygınlığı ve yeri, biyolojik alt tip ve sistemik tedavinin varlığı gibi çok sayıda etken nedeniyle beklenen yaşam süresi birkaç ay ile birkaç yıl arasında değişebilir. İleri evre meme kanseri olan hastalar için medyan sağ kalım süresi 18 ila 36 ay arasında gerçekleşmektedir (1-4). Bundan dolayı tedavi planlaması yapılırken seçilen tedavi ajanlarının hızlıca tüketilmesi onkolojik tedavinin devamında zorluk yaratmaktadır. Lokal tedaviler en sık metastatik evrede gelişen semptom ve bulgulara (ağrı, kanama gibi) yönelik palyatif amaçlı kullanmakla beraber lokal hastalığın kontrolü amaçlı da kullanılabilir.

MMK, sistemik tedavilere karşı direnç geliştiren bir hastalıktır. Çoğu hastada yaygın hastalık progresyonu görülürken, bazı olgularda yalnızca sınırlı sayıda metastatik odakta ilerleme (oligoprogresyon) gözlenir. Metastatik meme kanseri tanısı olan hastalarda tedavi altında iken gelişen oligometastazlara yönelik tedavi değişikliği yapılmadan lokal tedavi verilmesi planlanabilir. Özellikle karaciğer metastazlarında lokal tedavi seçeneklerinin düşünülmesi gereklidir. Bu durum, sistemik tedavi değişikliği gerektirmeyen ancak lokal tedavi ile kontrol altına alınması düşünülen bir durum oluşturmaktadır(5).

Mevcut veriler değerlendirildiğinde lokal tedavilerin, oligoprogresif metastatik meme kanseri hastalarında sistemik tedavi değişikliğini geciktirebileceğini göstermektedir. Ayrıyeten oligoprogresyonun gerçek olup olmadığını belirlemek için sıvı biyopsi (ctDNA, CTC) ve doku biyopsisi kullanımı önerilmektedir. Böylelikle tedavi stratejilerinin kişiselleştirilebilir(5).

Lokal tedaviler özellikle sistemik tedavi altında iken gelişen ağrı, kemik metastazlarında olası kırık gelişimi engellemek için, safra yollarında tıkanıklığı engellemek için veya kanama durumunda durdurmak amaçlı kullanılabilir. Santral sinir sistemi metastazlarında lokal baskı ve semptomları kontrolü amaçlı lokal tedaviler yoğun bir şekilde kullanılmaktadır.

Erken evre meme kanseri olan hastaların medikal sebeplerden dolayı ameliyat olamaması durumunda sistemik tedavi ile beraber lokal ablatif tedaviler yapılabilir(28-29).

Tedavi kararları multidisipliner bir ekip tarafından biyomarkerler ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak lokal ve sistemik tedavi planlaması yapılmalıdır.

LOKAL TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Palyatif amaçlı veya hastalığın bölgesel kontrol için çeşitli lokal tedavi teknikleri mevcuttur. Lokal tedavinin uygulanacağı organ ve semptoma göre doğru tedavi yönteminin seçimi önemlidir.

¹ Uzm. Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, azizbatu84@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2485-3879

hastalarında güvenlik ve etkinliğini değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 120 hasta alınmış. Tümör boyutu 1,5 cm 'den olan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalara RFA ve sonrasında radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi bitiminde yapılan biyopside %15 rezidü tespit edilmiş. Grade 3 ve üzeri yan etki görülmemiştir(28). Primer meme lezyonlarına yönelik yapılan RFA işlemleri değerlendiren bir meta-analize 17 çalışma dahil edilmiş. 399 hasta içeren bu çalışmalarda tam ablasyon sağlanma oranı %96 iken komplikasyon %2 idi. Bu çalışmada RFA'nın 2 cm'den küçük meme kanseri lezyonlarının tedavisinde yüksek teknik başarı ve tam ablasyon oranları ile güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir(29).

LOKAL TEDAVİLERİN GELECEĞİ

Meme kanserinde lokal tedavi yöntemlerinin kullanımı giderek artmaktadır. En sık palyatif amaçlı kullanılmakla beraber oligometastatik lezyonlara yönelik ve memenin 2 cm'den küçük lezyonlarına yönelik kullanımı da artmaktadır. Lokal tedavi yöntemlerinde kullanımı ile ilgili deneyimler artmaktadır. Hastalığın farklı evrelerinde kullanımı ile ilgili çalışmalarla beraber meme kanserinde lokal tedavilerin önemi artmaktadır(26-27).

KAYNAKLAR

- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European Journal of Cancer*. 2018;96:17.
- Dawood S, Haaland B, Albaracin C, Gupta S, Cortes J, Sim YY, et al. Is the proportion of patients diagnosed with synchronous Stage IV breast cancer who survive more than two years increasing over time? *Oncology*. 2015;89(2):79–85.
- Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007;110(5):973–979.
- Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, et al. Increased life expectancy as. result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2017;55:16–23.
- Merloni F, Palleschi M, Gianni C, Sirico M, Serra R, Casadei C, et al. Local treatment for oligoprogressive metastatic sites of breast cancer: Efficacy, toxicities and future perspectives. *Clinical. Experimental Metastasis*. 2024;41(6):863–875.
- Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, et al. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer*. 2011;18(1):10–17.
- Kuvshinov BW, Ota DM. Radiofrequency ablation of liver tumors: influence of technique and tumor size. *Surgery*. 2002;132(4):605–611.
- Hildebrand P, Kleemann M, Roblick UJ, Mirow L, Birth M, Leibecke T, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and secondary liver tumors: results in 88 patients. *Langenbecks Archives of Surgery*. 2006;391(2):118–123.
- Sieghart W, Huckle F, Peck-Radosavljevic M. Transarteriyel kemoembolizasyon: Modaliteler, endikasyon ve hasta seçimi. *Journal of Hepatology*. 2015;62:1187–1195.
- Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Hepatosellüler karinominun kemoembolizasyonu. *Seminars in Interventional Radiology*. 2013;30(1):3–11.
- Qiu B, Aili A, Xue L, Jiang P, Wang J. Advances in radiobiology of stereotactic ablative radiotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:1165.
- Fietz T, Tesch H, Rauh J, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer. Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122–130.
- Pagani O, Senkus E, Wood W, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Can metastatic breast cancer be cured? *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(7):456–463.
- Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: Therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *The Oncologist*. 2009;14(7):645–656.
- Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017;28(1):16–33.
- Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;148:157–166.
- Rivera K, Rohan D, Washington K. Hepatectomy, RFA, and other liver directed therapies for treatment of breast cancer liver metastasis: systematic review. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:1–11.
- Merloni F, Palleschi M, Gianni C, Sirico M, Serra R, Casadei C, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (CURB): An open-label, randomised, controlled, phase. study. *The Lancet Oncology*. 2024;25(6):1–11.
- Alomran R, Beyaz M, Bruce M, Bressel M, Hamamcioğlu S, Karroum L, Hanna GG, Siva S, Goel S, David S. Stereotactic radiotherapy for oligoprogressive ER-positive breast cancer (AVATAR study). *Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):1087. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1087
- Chow R, Hoskin P, Schild SE, Raman S, Im J, Zhang

- D, Chan S, Chiu N, Chiu L, Lam H, Chow E, Lock M. Single vs multiple fraction palliative radiation therapy for bone metastases: Cumulative meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2019;141:56. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.08.023>
21. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, Wong R, Hahn C. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(1):4–12. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.08.001>
 22. Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br. Cancer.* 1998;77(2):336. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.51>
 23. Noble J, Sirohi B, Ashley S, Ladas G, Smith I. Sternal/para-sternal resection for parasternal local recurrence in breast cancer. *Breast.* 2010;19(5):350. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.03.016>
 24. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, Okumura S, Sato Y, Nakagawa K. Favorable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(3):485–490. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9735-7>
 25. Meimarakis G, Rüttinger D, Stemmler J, Crispin A, Weidenhagen R, Angele M, Fertmann J, Hatz RA, Winter H. Prolonged overall survival after pulmonary metastasectomy in patients with breast cancer. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(4):1170–1180. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.12.007>
 26. Milano MT, Katz AW, Schell MC, Philip A, Okunieff P. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int. Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(5):1516–1522. [doi:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1935](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.06.1935)
 27. Uptodate the role of local therapies in metastatic breast cancer (07.05.2025 tarihinde <http://www.uptodate.com/contents/the-role-of-local-therapies-in-metastatic-breast-cancer> bu siteden bilgi alınmıştır)
 28. Takayama S, Kinoshita T, Shiino S, Jimbo K, Watanabe K, Fujisawa T, Yamamoto N, Onishi T, Shien T, Ito M, Takahashi M, Futamura M, Aruga T, Kaneko K, Suto A. Patients Offer Radiofrequency Ablation Therapy for Early Breast Cancer as Local Therapy (PO-RAFAELO) Study under the Patient-proposed Health Services. *JMA J.* 2023;6(4):505–512. [doi:10.31662/jmaj.2023-0047](https://doi.org/10.31662/jmaj.2023-0047)
 29. Xia L-Y, Hu Q-L, Xu W-Y. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation for Breast Cancer Smaller Than. cm.: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:651646. [doi:10.3389/fonc.2021.651646](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.651646)

Bölüm 65

İleri Yaş Hastalarda Meme Kanseri

Demet IŞIK BAYRAKTAR¹

■ GİRİŞ

Yaşlı nüfusu sınıflandırmanın farklı yolları olmasına rağmen, bazı araştırmalar 65-74 yaş arasındaki yaşlı yetişkinleri en genç yaşlı, 75-84 yaş arasındakileri orta yaş yaşlı ve 85 yaş üstü yetişkinleri en yaşlı yaşlı olarak sınıflandırmıştır (1).

Meme kanseri kadınlarda tüm yaş grupları göz önüne alındığında dünya genelinde en sık görülen ve en sık mortaliteye neden olan kanserdir (2). Yaşlı hastalarla ilgili verilerin daha sınırlı olmasının yanında meme kanseri 70 yaş üstü hastalarda ise en sık görülmekle birlikte 3. en sık mortalite nedenidir (3). Komorbiditeler ve ileri yaştan sebep olabileceği düşünülen ek problemler nedeniyle cerrahi ve kemoterapi ertelenmekte ve hatta uygulanmamaktadır. Yaşlı hastalarda, genç hastalara uygulanan tedavilerin ne kadarı güvenilir ve ne kadarı uygulanmalıdır, bunu belirleyen ve yol gösteren bir rehber arayışı devam etmektedir.

Çünkü çalışmalarda yaşlı hasta grubuna yer verilmesi bu yaş grupları hakkında verilerin eksikliğine ve bilgi edinilememesine neden olmaktadır. Tedavi uygulanmasındaki çekimser davranış tedavinin yetersiz yapılmasına yol açmaktadır ve bu durum da prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Uygun bir geriatrik değerlendirme ile gereksiz uygulamalardan ve toksisiteden kaçınılarak hasta için uygun bir tedavi seçimi yapılabilir (4).

■ İLERİ YAŞ MEME KANSERİ VE MEME CERRAHİSİ

Öncelikle tanı konulduğu anda hasta cerahiye mi yoksa neoadjuvan tedaviye mi uygun bunun kararının verilmesi gerekir. Tedavi kararı verirken hangisine öncelik verileceği hastanın yaşam beklentisine göre belirlenirken ek hastalıklar ve olabilecek komplikasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır. 70 yaş ve üzeri hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada mastektomiye meme koruyucu cerrahiden daha çok eğilim olduğu saptanmıştır(5).

Bunun nedeninin adjuvan radyoterapinin sınırlandırılması olabileceği belirtilmiştir. Frajilite ve komorbiditeler axiller diseksiyon ve mastektomi kararını etkilemekle beraber yaşlı hastalarda 30 günlük mortalitede fark görülmemiştir ancak yaşam kalitesinde olumsuz etkilenme gözlenmiştir (6). Bir diğer çalışmada ise erken evre (evre1 ve 2) hastalar meme koruyucu cerrahi sonrası endokrin tedavi ile takip edilmiş ve bu hastalarda 27,9 aylık takipte hastalık nüksü görülmemiştir (7). Martelli ve ark. çalışmasında 70 yaş üstü, axilla negatif, 3 cm altı tümörlerde cerrahi sınırlar negatif olarak axillaya dokunmadan meme koruyucu cerrahi uygulanmış ve adjuvan radyoterapi verilmeden endokrin tedavi uygulanan hastaların 15 yıl takiplerinde %8 lokal rekürrens oranı saptanmıştır (8). Düşük risk grubundaki yaşlı hastalarda gereksiz fazla tedaviyi engellemek için klinik olarak negatif axillada lenf nodu diseksiyonundan kaçınılabilir (9).

¹ Uzm. Dr., Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, demetdoruk82@gmail.com, ORCID iD 0000-0001-6153-8670.

İLERİ YAŞ VE METASTATİK MEME KANSERİ

Metastatik hastalıkta tedavinin amacı yaştan bağımsız olarak mümkün olan en iyi şekilde hastalığı kontrol altına almak olmalıdır. Hastaların performansına göre yaşam kalitesini bozmadan kanseri kontrol altına alacak bir tedavi düzenlenmelidir. Hızlı ilerleyen ve organ disfonksiyonuna neden olabilecek metastatik hastalıkta kemoterapi tercih edilmelidir (33). Kemoterapi tercihinin fit olmayan ileri yaş hastalarda çoklu ajan yerine tek ajan olarak yapılması önerilir (34). Aynı zamanda kemoterapötiklerin yan teki profili, hastanın komorbiditeleri ve hasta tercihi tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Kapesitabin, vinorelbin, eribulin, paklitaxel tedavi seçenekleri arasındadır. Antrasiklinler de tercih edilebilir ancak yakın kardiyak monitorizasyon gereklidir. Lipozomal doxorubisinin daha düşük kardiyak toksisitesi vardır. HER2 pozitif metastatik hastalarda anti-HER2 tedavisi kemoterapiyle veya endokrin tedaviyle uygulanmalıdır. Pertuzumabın diyare yan etkisi yaşlı hastalarda sorun oluşturabilir. İleri yaş hormon pozitif metastatik meme kanserinde aromataz inhibitörleri veya fulvestrant ile CDK 4/6 (Cyclin-dependent kinases) inhibitörleri kullanılabilir. Tüm CDK 4/6 inhibitörleri (palbociclib, ribociclib ve abemaciclib) ileri yaş hastalarda efektif ve iyi tolere edilebilir ajanlardır (35). Everolimus + exemestan da bir seçenek olabilir ancak everolimus + exemestan kombinasyonunun ileri yaş hastalarda sürekli kullanımını sağlamak daha zordur ve çok dikkatli hematolojik monitorizasyon yapmak gerekir.

SONUÇ

Meme kanseri tedavisinde yaş, tedavi kararı verirken tek başına bir engel değildir. Hastalığın evresi, hastanın tercihi, komorbid durumlar ve kullanılan ilaçlar gibi faktörler de tedavi seçiminde etkilidir. Ancak bilinmesi gereken en önemli nokta genç hastalarda uygulanan adjuvan, neoadjuvan ve cerrahi tedavi seçenekleri uygun hasta seçimi ile ileri yaş hastalarda da uygulanabilir. Ancak ileri yaş hastaların kırılğan yapıda olduğu ve uygun geriatrik değerlendirme ile birlikte tedavide bir takım düzenlemeler ve kişiselleştirme yapılabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alterovitz SS, Mendelsohn GA. Relationship goals of middle-aged, young-old, and old-old Internet daters: an analysis of online personal ads.. *Aging Stud.* 2013 Apr;27(2):159-65. doi: 10.1016/j.jaging.2012.12.006. Epub 2013 Feb 9.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer. Clin.* 2022;72(1):7-33. doi: 10.3322/CAAC.21708
3. World Health Organization (WHO). Cancer. <https://gco.iarc.fr/en/> (Erişim tarihi: 21.02.2025)
4. Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast cancer in women older than 80 years.. *Oncol Pract.* 2016;12(2):123-132. doi: 10.1200/JOP.2015.010207
5. Morgan JL, Walters SJ, Collins K, et al. What influences healthcare professionals' treatment preferences for older women with operable breast cancer? An application of the discrete choice experiment. *Eur. Surg. Oncol.* 2017;43(7):1282-1287. doi: 10.1016/J.EJSO.2017.01.012
6. Morgan JL, George J, Holmes G, et al. Breast cancer surgery in older women: outcomes of the Bridging Age Gap in Breast Cancer study. *Br. Surg.* 2020;107(11):1468-1479. doi: 10.1002/BJS.11617
7. Soyder A, Ozbaş S, Koçak S. Locoregional Recurrence and Survival Rates after Breast-Conserving Surgery and Hormonal Therapy in 70-Year-Old or Older Patients with Stage. or IIA Breast Carcinoma. *Breast Care (Basel).* 2013 May;8(2):134-7. doi: 10.1159/000350776.
8. Martelli G, Miceli G, Costa A, et al. Elderly breast cancer patients treated by conservative surgery alone plus adjuvant tamoxifen: 15-year results of. prospective study. *Cancer.* 2008;112:481-488. doi: 10.1002/cncr.23213.
9. Christian N, Heelan Gladden A, Friedman C, et al. Increasing omission of radiation therapy and sentinel node biopsy in elderly patients with early stage, hormone-positive breast cancer. *Breast J.* 2020;26(2):133-138. doi: 10.1111/TBJ.13483
10. Liang S, Hallet J, Simpson JS, et al. Omission of axillary staging in elderly patients with early stage breast cancer impacts regional control but not survival: systematic review and meta-analysis.. *Geriatr Oncol.* 2017;8(2):140-147. doi: 10.1016/J.JGO.2016.12.003
11. Poodt IGM, Schipper RJ, Vugts G, et al. The rationale for and long-term outcome of incomplete axillary staging in elderly women with primary breast cancer. *Eur. Surg Oncol.* 2018 Nov;44(11):1714-1719. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.005. Epub 2018 Jul 27.
12. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470.
13. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. Axillary dissection

- on versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of. randomised, controlled phase. trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1385-1393. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30380-2. Epub 2018 Sep 5.
14. Corso G, Magnoni F, Montagna G, et al. Long-term outcome and axillary recurrence in elderly women (≥ 70 years) with breast cancer: 10-years follow-up from. matched cohort study. *Eur. Surg Oncol.* 2021 Jul;47(7):1593-1600. doi: 10.1016/j.ejso.2021.02.027. Epub 2021 Mar 3.
 15. Abdel-Razeq H, Abu Rous F, Abuhijla F, et al. Breast Cancer in Geriatric Patients: Current Landscape and Future Prospects. *Clin Interv Aging.* 2022 Sep 28;17:1445-1460. doi: 10.2147/CIA.S365497.
 16. Derks MGM, van de Velde CJH, Giardiello D, et al. Impact of comorbidities and age on cause-specific mortality in postmenopausal patients with breast cancer. *Oncologist.* 2019;24(7):e467-e474. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0010
 17. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer.. *Clin Oncol.* 2006;24(18):2750-2756. doi: 10.1200/JCO.2005.02.3028
 18. Tamirisa N, Lin H, Shen Y, et al. Association of Chemotherapy With Survival in Elderly Patients With Multiple Comorbidities and Estrogen Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1;6(10):1548-1554. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2388.
 19. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer.. *Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3808-15. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4976. Epub 2007 Jul 30.
 20. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735.. *Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1177-83. doi: 10.1200/JCO.2008.18.4028. Epub 2009 Feb 9.
 21. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin.: retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003 Jun 1;97(11):2869-79. doi: 10.1002/cncr.11407.
 22. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer.: systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2013 Feb;39(1):44-50. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.03.009. Epub 2012 Apr 27.
 23. Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, et al. Adjuvant Study Group. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol.* 2006 Jan;17(1):85-92. doi: 10.1093/annonc/mdj034. Epub 2005 Oct 26.
 24. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, et al. TRIO/BCIRG 001 investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase. randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):72-80. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70525-9. Epub 2012 Dec 12.
 25. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer.. *Clin Oncol.* 2013 Nov 20;31(33):4222-8. doi: 10.1200/JCO.2013.48.7884. Epub 2013 Oct 14.
 26. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer.. *Engl. Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: *Engl. Med.* 2017 Aug 17;377(7):702. doi: 10.1056/NEJMx170011. Erratum in: *Engl. Med.* 2018 Oct 18;379(16):1585.
 27. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer.. *Engl. Med.* 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
 28. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women over 70 years of age or older with early breast cancer.. *Engl. Med.* 2004;351:971-977. doi: 10.1056/NEJMoa040587.
 29. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of. randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer.. *Engl. Med.* 2002;347:1233-1241. doi: 10.1056/NEJMoa022152.
 30. Mandish SE, Gaskins JT, Yusuf MB, et al. The effect of omission of adjuvant radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy and breast conserving surgery with. pathologic complete response. *Acta Oncol.* 2020 Oct;59(10):1210-1217. doi: 10.1080/0284186X.2020.1797161. Epub 2020 Jul 27.
 31. Crystal JS, Rand J, Johnson J, et al. Adjuvant endocrine therapy is associated with improved overall survival in elderly hormone receptor-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Nov;184(1):63-74. doi: 10.1007/s10549-020-05823-y. Epub 2020 Aug 9.
 32. Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res.* 2020 Jul 20;22(1):77. doi: 10.1186/s13058-020-01314-6.
 33. Aapro M, Monfardini S, Jirillo A, et al. Management of primary and advanced breast cancer in older unfit patients (medical treatment). *Cancer Treat Rev.* 2009 Oct;35(6):503-8. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.04.002. Epub 2009 Sep 16.
 34. Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009

Apr 15;2009(2):CD003372. doi: 10.1002/14651858.CD003372.pub3.

35. Freedman RA, Tolaney SM. Efficacy and safety in older patient subsets in studies of endocrine monotherapy versus combination therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer: review. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Feb;167(3):607-614. doi: 10.1007/s10549-017-4560-6. Epub 2017 Nov 4.

Bölüm 66

Meme Kanseri Tedavisinde Kardiyotoksiste

Özge BÜYÜKAHİSHA¹

GİRİŞ

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen malignitedir. Meme kanserinde tedavi yöntemi cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedavileri içeren multimodal tedavi yaklaşımını gerektirir. Tedavi hastalığın evre, grade, moleküler alt tipleri ve hasta performans durumuna göre planlanmaktadır. Terapötik alandaki gelişmeler özellikle hedefe yönelik ajanların kullanımının yaygınlaşması sağkalım sonuçlarına olumlu katkı sağlamıştır. Bu artan sağ kalım oranı, potansiyel akut ve kronik yan etkilerin azaltılmasıyla iyileştirilebilecek olan yaşam kalitesine daha fazla odaklanmayı gerektirmektedir. Kardiyotoksiste, kanser tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan ve bu hastalarda yaşam kalitesini ve ölüm oranını etkileyen en yaygın ve potansiyel olarak ciddi yan etkilerden biri olarak kabul edilir. 3 farklı şekilde gelişmektedir: Tip I (geri dönüşümsüz), tip II (geri dönüşümlü) ve tip III (inflamatuvar) (1).

Tip I kardiyotoksistede, genellikle patofizyoloji hücre kaybıyla ilişkilidir ve Tip II’de ise hücresel işlev bozukluğu (mitokondriyal ve protein değişiklikleri) rol oynar (2).

Antrasiklinler ve trastuzumab meme kanseri hastalarında en istenmeyen sonuca -kardiyak ilişkili mortaliteye- neden olduğundan, bunlar daha önce de yaygın olarak incelenmiştir. Ancak, diğer tedaviler de (hormon tedavisi, radyoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri, anti-VEGF ilaçları vb.) kardiyovasküler sistemi etkileyebilir ve iskemi, hipertansiyon veya vasküler

tromboembolizm gibi durumlara yol açabilir. Güncel öneriler, onkolojik tedavi sırasında kardiyovasküler sistemin periyodik olarak takibini önermektedir. Kardiyovasküler takip, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi kullanılarak sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesini ve kardiyak biyobelirteçlerin konsantrasyonunun analizini ayrıca kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörlerinin oluşumunun değerlendirilmesini içerir (3).

SOL VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU (LVD)

Kanser tedavisi ilişkili kardiyotoksistenin en yaygın klinik tablolarından biri sol ventrikül disfonksiyonu (LVSD), diğeri de belirgin kalp yetmezliğinin (HF) gelişmesidir.

Sol ventrikül disfonksiyonu,

- Kardiyak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) global veya septumda daha şiddetli azalma,
- Konjestif kalp yetmezliği (CHF) semptomları,
- S3 gallop, taşikardi veya her ikisi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere CHF ile ilişkili semptomlar,
- LVEF’de en az %5’lik azalma ile EF %55’in altında olması ve CHF’nin eşlik eden belirti veya semptomları veya eşlik eden belirti
- Herhangi bir semptom olmadan LVEF’de en az %10’luk azalma ile EF %55’in altında olması ile karakterize edilir (4).

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD., drozgebuyukahisha@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0424-8727

Radyoterapi

Radyoterapi meme kanserinin multidisipliner yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Işınlama alanlarına yakın konumu nedeniyle ikincil kardiyak hasara neden olup radyoterapi alan meme kanseri hastalarında kardiyovasküler mortalite riski 1,7 kat artmıştır ve risk zamanla artmıştır (40). Radyasyon tedavisinin kalp kası üzerindeki toksik etkileri esas olarak doz, tümörün yeri ve radyasyona maruz kalan kalbin hacmi tarafından belirlenir (ışınlanan kalbin hacmi %50'yi geçtiğinde risk önemli ölçüde artar). Mikrovasküler ve makrovasküler hasar, perikardit, koroner arter hastalığı, fibrozis sonucu kardiyomiopati, akut miyokard enfarktüsü veya kapak bozukluğuna yol açabilir. Sol meme kanseri vakalarında adjuvan radyoterapi koroner arterin sol ön inen dalını etkileyebilir ve stenozlara neden olabilir. Koroner damarlardaki lezyonların çoğu tedaviden yaklaşık 10-15 yıl sonra ortaya çıkar (41-44).

KAYNAKLAR

1. Valiyaveetil, Deepthi, Deepa Joseph, and Monica Malik. "Cardiotoxicity in breast cancer treatment: Causes and mitigation." *Cancer Treatment and Research Communications* 37 (2023): 100760. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100760>
2. Suter, Thomas M., and Michael S. Ewer. "Cancer drugs and the heart: importance and management." *European heart journal* 34.15 (2013): 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
3. Florescu, Diana Ruxandra, and Diana Elena Nistor. "Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: well-known yet unresolved problem." *Discoveries* (7.1 (2019): e89.) <https://doi.org/10.15190/d.2019.2>
4. Bird, Brian RJ Healey, and Sandra M. Swain. "Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems." *Clinical cancer research* 14.1 (2008): 14-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-1033>
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. "Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials." *The Lancet* 379.9814 (2012): 432-444. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61625-5)
6. Swain, Sandra M., Fredrick S. Whaley, and Michael S. Ewer. "Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: retrospective analysis of three trials." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 97.11 (2003): 2869-2879. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
7. Curigliano, Giuseppe, et al. "Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radioterapy: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Annals of oncology* 23 (2012): vii155-vii166. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds293>
8. Lyon, Alexander R., et al. "Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: position statement and new risk assessment tools from the cardio-oncology group of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-oncology Society." *European journal of heart failure* 22.11 (2020): 1945-1960. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1920>
9. Bikiewicz, Agata, et al. "Adjuvant breast cancer treatments cardiotoxicity and modern methods of detection and prevention of cardiac complications." *ESC Heart Failure* 8.4 (2021): 2397-2418. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13365>
10. McDonagh, Theresa A., et al. "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC." *European heart journal* 42.36 (2021): 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
11. Dhesi, Sumandeep, et al. "Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: case report, review, and recommendations for management." *Journal of investigative medicine high impact case reports* 1.1 (2013): 2324709613480346. <https://doi.org/10.1177/2324709613480346>
12. Iqbal, Ashif, et al. "Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with new vision." *Life sciences* 218 (2019): 112-131. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.018>
13. Katayama, Minako, et al. "Fulminant fatal cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy." *Journal of cardiology* 54.2 (2009): 330-334. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2009.01.006>
14. Focaccetti, Chiara, et al. "Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes." *PloS one* 10.2 (2015): e0115686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115686>
15. Shiga, Taro, and Makoto Hiraide. "Cardiotoxicities of 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines." *Current treatment options in oncology* 21.4 (2020): 27. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-0719-1>
16. Schlitt, Axel, et al. "Cardiotoxicity and oncological treatments." *Deutsches Ärzteblatt International* 111.10 (2014): 161. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0161>
17. Zagami, Paola, et al. "Cardiotoxicity of agents used in patients with breast cancer." *JCO Oncology Practice* 20.1 (2024): 38-46. <https://doi.org/10.1200/op.23.00494>
18. Lapeyre-Mestre, Maryse, et al. "Vinorelbine-related cardiac events: meta-analysis of randomized clinical

- trials." *Fundamental. clinical pharmacology* 18.1 (2004): 97-105.
<https://doi.org/10.1046/j.0767-3981.2003.00215.x>
19. Gonzalez-Angulo, Ana M., et al. "High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors. cm or smaller." *Journal of clinical oncology* 27.34 (2009): 5700-5706. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.23.2025>
20. Griguolo, G., and V. Guarneri. "Cardiac complications of cancer and anticancer treatment." *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. (2016): 3-16. https://doi.org/10.1007/16833_2022_76
21. Wu, Qinchao, et al. "The molecular mechanisms of cardiotoxicity induced by HER2, VEGF, and tyrosine kinase inhibitors: an updated review." *Cardiovascular Drugs and Therapy* (2022): 1-14.
<https://doi.org/10.1007/s10557-021-07181-3>
22. Chen, Jersey, et al. "Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer." *Journal of the American College of Cardiology* 60.24 (2012): 2504-2512.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.068>
23. Karaca, Mustafa, et al. "Ventricular bigeminal rhythm associated with trastuzumab: potential cardiac side effect." *Journal of cancer research and therapeutics* 14.Suppl. (2018): S536-S537.
<https://doi.org/10.4103/0973-1482.183557>
24. Lee Chuy, Katherine, and Anthony F. Yu. "Cardiotoxicity of contemporary breast cancer treatments." *Current treatment options in oncology* 20 (2019): 1-16.
<https://doi.org/10.1007/s11864-019-0646-1>
25. Verma, Sunil, et al. "Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer." *New England journal of medicine* 367.19 (2012): 1783-1791. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209124>
26. Pondé, Noam, et al. "Trastuzumab emtansine (T-DM1)-associated cardiotoxicity: pooled analysis in advanced HER2-positive breast cancer." *European journal of cancer* 126 (2020): 65-73.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.023>
27. Von Minckwitz, Gunter, et al. "Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer." *New England Journal of Medicine* 380.7 (2019): 617-628. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814017>
28. Modi, Shanu, et al. "Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from phase Ib study." *Journal of Clinical Oncology* 38.17 (2020): 1887-1896.
<https://doi.org/10.1200/jco.19.02318>
29. Rugo, Hope S., et al. "Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: phase. randomized clinical trial." *JAMA oncology* 7.4 (2021): 573-584.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7932>
30. Bebero, Katrina Gaelic Moncano, Eric John Arca Marayag, and Eugenio Vistan Regala. "The effect of addition of cyclin-dependent kinase. &. (CDK 4/6) inhibitor to endocrine therapy in the cardiovascular toxicity in advanced breast cancer patients: systematic review and meta-analysis." (2019): 134-134.
<https://doi.org/10.1200/JGO.2019.5.suppl.134>
31. Finn, Richard S., et al. "Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: updated analysis with up to. years of follow-up." *The Oncologist* 26.5 (2021): e749-e755.
<https://doi.org/10.1002/onco.13684>
32. Rugo, Hope S., et al. "Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: safety analysis of MONARCH. and MONARCH 3." *The oncologist* 26.1 (2021): e53-e65.
<https://doi.org/10.1002/onco.13531>
33. Thein, K. Z., et al. "Updated meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to determine the CDK 4/6 inhibitors associated venous thromboembolism (VTE) risk in hormone receptor-positive breast cancer (BC) patients." *Annals of Oncology* 29 (2018): viii606. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy300.008>
34. Naqash, Abdul Rafeh, et al. "Major adverse cardiac events with immune checkpoint inhibitors: pooled analysis of trials sponsored by the National Cancer Institute—Cancer Therapy Evaluation Program." *Journal of Clinical Oncology* 40.29 (2022): 3439-3452. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00369>
35. Burstein, Harold J., et al. "Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update." *Journal of Clinical Oncology* 37.5 (2019): 423-438.
<https://doi.org/10.1200/jco.18.01160>
36. Frasar, Jonna, et al. "Selective estrogen receptor modulators: discrimination of agonistic versus antagonistic activities by gene expression profiling in breast cancer cells." *Cancer research* 64.4 (2004): 1522-1533.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3326>
37. Khosrow-Khavar, F., et al. "Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Annals of Oncology* 28.3 (2017): 487-496. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw673>
38. Khosrow-Khavar, Farzin, et al. "Aromatase inhibitors and the risk of cardiovascular outcomes in women with breast cancer: population-based cohort study." *Circulation* 141.7 (2020): 549-559.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750>
39. Di Leo, Angelo, et al. "Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer." *Journal of Clinical Oncology* 28.30 (2010): 4594-4600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415>
40. Florescu, Diana Ruxandra, and Diana Elena Nistor. "Therapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: well-known yet unresolved problem." *Discove-*

- ries 7.1 (2019): e89. <https://doi.org/10.15190/d.2019.2>
41. Darby, Sarah C., et al. "Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer." *New England Journal of Medicine* 368.11 (2013): 987-998. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209825>
 42. Baillet, F., et al. "The use of specific hypofractionated radiation therapy regimens versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: randomized study of 230 patients." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 19.5 (1990): 1131-1133. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90216-7](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90216-7)
 43. Jaworski, Catherine, et al. "Cardiac complications of thoracic irradiation." *Journal of the American College of Cardiology* 61.23 (2013): 2319-2328. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.090>
 44. Demirci, Senem, et al. "Radiation-induced cardiac toxicity after therapy for breast cancer: interaction between treatment era and follow-up duration." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 73.4 (2009): 980-987. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.016>

Bölüm 67

Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan Kemoterapotiklerin Toksisite Yönetimi

Ceren MORDAĞ ÇİÇEK¹

GİRİŞ

Kemoterapi, birçok meme kanseri vakasında tedavinin temel bir bileşenidir ve farklı türlerde sitotoksik ajanlar kullanılmaktadır. Metastatik meme kanserinde sistemik tedavinin temelini oluşturur ve erken meme kanserinin birçok alt tipinde; özellikle luminal B, Her-2 amplifiye ve triple negatif olgular için vazgeçilmezdir. Bununla birlikte, tümör yükü yüksek olan bazı erken luminal A (ER pozitif ve HER-2 negatif) vakaları da kemoterapiden fayda görmektedir (1,2).

Meme kanserinde kullanılan ana kemoterapi ajanları antrasiklinler, anti-mikrotübüller (taksanlar), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid), antimetabolitler (5-florourasil, kapesitabin), platin bileşikler (sisplatin) ve diğerleridir. Bu ilaçlar genellikle çoklu ilaç rejimlerinde verilir ve bu rejimlerin etkililik ve güvenlik açısından tek ajanlardan daha üstün olduğu kanıtlanmıştır. Ancak ileri evre meme kanseri vakalarında bazı kemoterapi ilaçları tek ajan olarak verilir.

Tedavi yanıtı ve yan etki durumu; benzer evre, grade ve alt tipe sahip hastalarda bile farklılık göstermektedir. Bu farklılığa hastanın yaşı, menopoz durumu, alkol kullanımı, sigara kullanımı, diyet ve diğer ilaç kullanımı dahil olmak üzere birçok faktör katkıda bulunabilir. Ancak, genetik faktörlerin de tedavi yanıtlarında önemli etkenler olduğu gösterilmiştir (3).

PERİFERİK NÖROPATİYE YAKLAŞIM

Periferik nöropati; taksanlar, platin türevleri ve vinka alkaloidleri gibi pek çok kemoterapi ajanının sık görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir yan etkisidir (4).

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati, periferik sinirlerde meydana gelen hasarın bir sonucu olarak; klinikte parestezi, yanma hissi, duyu kaybı, kas güçsüzlüğü, ağrı ve kramp gibi semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu tablo bazı hastalarda hafif şiddette olup geçici olabilirken, bazı vakalarda ise kalıcı, ilerleyici ve fonksiyonel kısıtlılığa yol açabilecek ölçüde şiddetli olabilir. Erken evre meme kanseri hastalarında uygulanan kemoterapi rejimlerini değerlendiren sistematik bir derlemede, kemoterapiden sonraki 1-3 yıllık süreçte bildirilen periferik nöropati prevalansının %11 ile %80 arasında değiştiği saptanmıştır (5).

Periferik Nöropati Risk Faktörleri ve Klinik Özellikleri

Kemoterapiye bağlı periferik nöropatinin insidansı, şiddeti ve klinik seyri, uygulanan antineoplastik ajanların türüne ve dozuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Kemoterapiye bağlı periferik nöropati, çoğunlukla duyuusal aksonal hasar şeklinde ortaya çıkar. Parestezi, ağrı, kas güçsüzlüğü, ototoksisite gibi belirtilerle karakterizedir. Bazı olgularda derin tendon reflekslerinde azalma ve kayıp gibi motor semptomlar, distal kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, tremor ve

¹ Yandal Asistani, Pamukkale Üniversitesi, cerenmordag@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9140-1453

Kemoterapi ajanları, etkili antiemetik profilaksi uygulanmadığında beklenen kusma sıklığına göre dört emetojenik risk kategorisine ayrılmıştır: yüksek (>90), orta (30–90), düşük (10–30) ve minimum (<10). Bu sınıflandırmalar MASCC/ESMO, ASCO ve NCCN gibi kılavuzlar tarafından kullanılmaktadır. Oral kemoterapi ajanlarının sınıflandırılması ise uygulama süresinin farklılığı nedeniyle iki gruba indirgenmiştir: orta/yüksek (>30) ve minimum/düşük (<30).

Uygulama şekli, dozu ve kombinasyon tedavilerindeki sinerjik etkiler de emetojeniteyi etkileyebilir. Örneğin, orta düzeyde emetojenik olan siklofosfamid ve doksorubisin birlikte kullanıldığında yüksek emetojenik etki oluşturabilir. Tedavi ilişkili bulantı ve kusmanın önlenmesinde 5-HT3 reseptör antagonistleri, NK1 reseptör antagonistleri ve glukokortikoidler (özellikle deksametazon) en etkili ajanlardır.

Hasta ile ilişkili faktörler şunlardır;

- Önceki tedavide kusma yaşayan hastalar, sonraki kürlerde de yüksek risk altındadır.
- Kadınlar, genç bireyler ve düşük alkol tüketimi olan hastalar daha yüksek risk altındadır.
- 5-HT3 reseptör antagonistlerini hızlı metabolize eden bireyler ve belirli genetik polimorfizmler daha şiddetli hale getirir.
- Akut kemoterapi ilişkili bulantı ve kusma yaşayan hastalar, gecikmiş kusma açısından da risklidir.
- Hareket hastalığı öyküsü riski artırmaktadır.

Gastrointestinal Toksikite Önlem ve Tedavisi

Kemoterapi ilişkili bulantı ve kusmasında yönetiminde en yüksek terapötik etkiye sahip üç ilaç grubu; 5-hidroksitriptamin tip. (5-HT3) reseptör antagonistleri, nörokinin-1 reseptör (NK1R) antagonistleri ve glukokortikoidlerdir (özellikle deksametazon). Ayrıca, son dönem çalışmalar, antipsikotik olanzapinin, diğer antiemetik ajanlarla kombine edildiğinde anlamlı düzeyde antiemetik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (56,57).

Emetojenik potansiyellerine göre yaklaşımı şu şekilde özetleyebiliriz;

-Yüksek Emetojenik Kemoterapi (örn. sisplatin):

1. Gün: NK1 reseptör antagonisti, 5-HT3 reseptör antagonisti, deksametazon ve olanzapin kombinasyonu önerilmektedir.

2–4. Günler: Deksametazon ve olanzapin uygulamasına devam edilmesi tavsiye edilir.

-Orta Emetojenik Kemoterapi:

- Karboplatin (AUC >4):

1. Gün: NK1 reseptör antagonisti, 5-HT3 reseptör antagonisti ve deksametazon kombinasyonu önerilmektedir. Bu yaklaşımın etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

- Karboplatin (AUC <4) ve diğer orta düzeyde emetojenik ajanlar:

1. Gün: 5-HT3 reseptör antagonisti ve deksametazon kombinasyonu yeterli antiemetik koruma sağlamaktadır.

-Düşük Emetojenik Kemoterapi:

Tek ajan olarak deksametazon (4–8 mg, oral ya da intravenöz) veya 5-HT3 reseptör antagonisti ile tedavi önerilmektedir(56).

SONUÇ

Meme kanserinde kemoterapiye bağlı toksisitelerin uygun yönetimi, hem tedaviye uyumu artırmakta hem de hastaların yaşam kalitesini korumada ciddi öneme sahiptir; bu nedenle toksisite risklerinin öngörülmesi, erken tanı ve bireyselleştirilmiş destekleyici tedavi multidisipliner yaklaşımın ayrılmaz bir parçası olmalıdır.

Günümüzde meme kanseri tedavisinde başarıyı artırmanın püf noktası, yalnızca tümör kontrolünden değil, aynı zamanda kemoterapinin neden olduğu toksisitelerin etkili yönetiminden de geçmektedir.

KAYNAKLAR

1. Twelves C, Jove M, Gombos A, Awada A. Cytotoxic chemotherapy: still the mainstay of clinical practice for all subtypes metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Apr;100:74–87. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.021.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194–1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
3. González-Neira A. Pharmacogenetics of chemotherapy efficacy in breast cancer. *Pharmacogenomics*. 2012 Apr;13(6):677–90. doi: 10.2217/pgs.12.44.

4. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Apr;82(1):51–77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.012.
5. Rivera DR, Ganz PA, Weyrich MS, Bandos H, Melnikow J. Chemotherapy-associated peripheral neuropathy in patients with early-stage breast cancer: systematic review. *Natl Cancer Inst*. 2018 Feb 1;110(2):dix140. doi: 10.1093/jnci/dix140.
6. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO clinical practice guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1306–1319. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.003.
7. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol*. 2010 Dec;6(12):657–66. doi: 10.1038/nrneurol.2010.160.
8. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol*. 2012 Sep;14 Suppl 4:iv45–54. doi: 10.1093/neuonc/nos203.
9. Lai HY, Lin LY, Huang TW, Gautama MSN. Efficacy of cryotherapy in the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2024 Jul 2;32(7):482. doi: 10.1007/s00520-024-08680-3.
10. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv166–iv191. doi: 10.1093/annonc/ndy152.
11. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359–67. doi: 10.1001/jama.2013.2813.
12. Oikawa M, Ishida T, Takeishi Y. Cancer therapeutics-related cardiovascular dysfunction: basic mechanisms and clinical manifestation. *Cardiol*. 2023 Mar;81(3):253–9. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.04.006.
13. Piepoli MF, Adamo M, Barison A, et al. Preventing heart failure: position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *Eur Heart Fail*. 2022 Jan;24(1):143–168. doi: 10.1002/ehf.2351.
14. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation*. 2012 Dec 4;126(23):2749–63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
15. Tan TC, Neilan TG, Francis S, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy in adults. *Compr Physiol*. 2015;5(4):1517–41. doi: 10.1002/cphy.c140059.
16. Li DL, Wang ZV, Ding G, et al. Doxorubicin blocks cardiomyocyte autophagic flux by inhibiting lysosome acidification. *Circulation*. 2016 Apr 26;133(17):1668–87. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017443.
17. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):394–402. doi:10.1200/JCO.2014.56.1373.
18. Zheng H. It is time to abandon the use of body surface area derived from 100-year-old formula. *Am Med*. 2022 Sep;135(9):e308–e310. doi:10.1016/j.amjmed.2022.03.035.
19. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3673–80. doi:10.1200/JCO.2013.49.3205.
20. Daunorubicin hydrochloride injection, solution [Internet]. DailyMed. Bethesda (MD): US National Library of Medicine; 2021 Feb. [cited 2022 Oct 24]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9705fa12-499e-41a3-8fb4-f6df0858b851>
21. Doxorubicin hydrochloride [Internet]. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. New York: Pfizer; 2013 Oct [cited 2022 Jul 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050467s073lbl.pdf
22. Epirubicin [Internet]. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. New York: Pfizer; 2019 Jul [cited 2022 Jul 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/050778s024s025lbl.pdf
23. Idarubicin hydrochloride. drug summary [Internet]. Prescribers' Digital Reference. [cited 2022 Jul 20]. Available from: <https://www.pdr.net/drug-summary/Idamycin-PFS-idarubicin-hydrochloride-1018>
24. Idarubicin. provider monograph [Internet]. Cancer Care Ontario. [cited 2022 Jul 20]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/43861>
25. Mitoxantrone for injection [Internet]. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Rockland (MA): EMD Serono; 2010 May [cited 2022 Jul 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019297s033s034lbl.pdf
26. Guglin M, Cutro R, Mishkin JD. Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *Card Fail*. 2008 Jun;14(5):437–44. doi:10.1016/j.cardfail.2008.02.002.
27. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *Clin Oncol*. 2010 Jul 20;28(21):3416–21. doi:10.1200/JCO.2009.23.6950.
28. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, et al. Obesity as risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol*. 2016 Sep 10;34(26):3157–65. doi:10.1200/JCO.2016.67.4846.
29. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac

- adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial.. *Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28(21):3422–8. doi:10.1200/JCO.2009.26.0463.
30. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, *et al.* Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831.. *Clin Oncol.* 2009 Jun 1;27(16):2638–44. doi:10.1200/JCO.2008.17.9549.
31. Kim H, Hong B, Kim S, *et al.* Chemotherapy-related cardiotoxicity and its symptoms in patients with breast cancer:.. scoping review. *Syst Rev.* 2024 Jun 27;13(1):167. doi:10.1186/s13643-024-02588-z.
32. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996 Jul 1;125(1):47–58. doi:10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00008.
33. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, *et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy.. *Engl. Med.* 2000 Apr 13;342(15):1077–84. doi:10.1056/NEJM200004133421502.
34. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.. *Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1–39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
35. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, *et al.* Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging.. *Clin Oncol.* 2012 Aug 10;30(23):2876–84. doi:10.1200/JCO.2011.40.3584.
36. Danesi R, Fogli S, Gennari A, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(6):431–44. doi:10.2165/00003088-200241060-00004.
37. Gaudin PB, Hruban RH, Beschoner WE, *et al.* Myocarditis associated with doxorubicin cardiotoxicity. *Am. Clin Pathol.* 1993 Aug;100(2):158–63. doi:10.1093/ajcp/100.2.158.
38. Abdel-Qadir H, Ong G, Fazlazar R, *et al.* Interventions for preventing cardiomyopathy due to anthracyclines:.. Bayesian network meta-analysis. *Ann Oncol.* 2017 Mar 1;28(3):628–33. doi:10.1093/annonc/mdw671.
39. Gulati G, Heck SL, Ree AH, *et al.* Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA):.. 2. 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016 Jun 1;37(21):1671–80. doi:10.1093/eurheartj/ehw022.
40. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, *et al.* Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience.. *Clin Oncol.* 2006 Sep 1;24(25):4107–15. doi:10.1200/JCO.2005.04.9551.
41. Kurtin S. Myeloid toxicity of cancer treatment.. *Adv Pract Oncol.* 2012 Jul;3(4):209–24.
42. Bidadi B, Liu D, Kalari KR, *et al.* Pathway-based analysis of genome-wide association data identified SNPs in HMMR as biomarker for chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients. *Front Pharmacol.* 2018 Mar 13;9:158. doi:10.3389/fphar.2018.00158.
43. Quartino AL, Karlsson MO, Lindman H, *et al.* Characterization of endogenous G-CSF and the inverse correlation to chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer using population modeling. *Pharm Res.* 2014 Dec;31(12):3390–403. doi:10.1007/s11095-014-1429-9.
44. Li X, Zheng H, Yu MC, *et al.* Is PEGylated G-CSF superior to G-CSF in patients with breast cancer receiving chemotherapy?. systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2020 Nov;28(11):5085–97. doi:10.1007/s00520-020-05603-w.
45. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy:.. systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014 Jun;90(3):190–9. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.12.006.
46. Cullen MH, Billingham LJ, Gaunt CH, *et al.* Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy.. *Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4821–8. doi:10.1200/JCO.2006.08.7395.
47. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of. prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2011 Mar;19(3):333–41. doi:10.1007/s00520-010-0821-1.
48. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: <https://www.nccn.org/> (Accessed on September 05, 2024).
49. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors, Version 1.2012. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf (Accessed on May 21, 2012).
50. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, *et al.* Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.. *Clin Oncol.* 2015 Oct 1;33(28):3199–212. doi:10.1200/JCO.2015.62.3488.
51. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):e56–93. doi:10.1093/cid/cir073.
52. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, *et al.* Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111–v118. doi:10.1093/annonc/mdw325.
53. Forsgård RA, Korpela R, Holma R, *et al.* Intestinal permeability to iohexol as an in vivo marker of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity in Sprague-Dawley rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Oct;78(4):863–74. doi:10.1007/s00280-016-3150-3.
54. Forsgård RA, Marrachelli VG, Korpela K, *et al.* Chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity is associated with changes in serum and urine metabolome and fecal microbiota in male Sprague-Dawley rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Aug;80(2):317–32. doi:10.1007/s00280-017-3364-z.

55. McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, *et al.* Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: pathophysiology, current and emerging treatments. *Front Pharmacol.* 2016 Nov 3;7:414. doi:10.3389/fphar.2016.00414.
56. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, *et al.* Antiemetics: ASCO guideline update.. *Clin Oncol.* 2020 Aug 20;38(24):2782–97. doi:10.1200/JCO.20.01296.
57. Herrstedt J, *et al.* 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open.* 2024;9(2):102195. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102195.

Bölüm 68

Meme Kanseri Sık Kullanılan Kemoterapötiklerin İlaç-İlaç Etkileşimleri ve Önemi

Mehmet KUTLAY¹

GİRİŞ

Kanser hastaları kullandıkları sitotoksik tedavilerden dolayı birçok yan etkiye maruz kalmaktadırlar. Yan etkilerin birçok kısmı kullanılan ilaçların kendisine bağlı olsa da ilaç etkileşimleri de bu yan etkilerin ortaya çıkmasına veya artmasına neden olabilmektedir. Klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimlerin yaşlı hasta grubunun %80'ini etkileyecek kadar sıklıkta olduğu ve tüm ilaç yan etkilerinin %20-30'unun ilaç etkileşimleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (1). Kanser tedavisi alan hastalar genellikle çoklu kemoterapi rejimleri ile birlikte hormonal tedaviler, komorbid hastalıkları için tedavi ve destek tedavileri nedeniyle çok sayıda ilaç kullanılmaktadır.(2) İlaç etkileşimi riski, beraber kullanılan ilaç sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. İki çeşit ilaç kullanan bir hastada tahmini ilaç etkileşim insidansı %5.6 iken bu oran beş çeşit ilaç kullanan hastada %56'ya, yedi farklı ilaç kullanımında ise %100'e kadar çıkmaktadır(3).

İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ GENEL BİLGİLER

İlaç etkileşimleri sonuçlarına göre iki farklı sınıfta değerlendirilebilir.

1. Gerçek ilaç etkileşimleri: ilaç etkileşiminin sonuçlarının klinik olarak veya laboratuvar yöntemleriyle gösterilmesidir.

2. Potansiyel ilaç etkileşimleri: ilaç kombinasyonunun potansiyel olarak etkileşim içinde olma olasılığı-

nı gösterir. Klinik olarak etkileşimin gösterilmesi şart değildir.

İlaç etkileşimlerinin üç olası sonucu vardır bunlar. İlaçların etki ve/veya yan etkisinde artma; etki ve/veya yan etkisinde azalma; etkileşim içinde olan ilaçlardan beklenmeyen bir yanıtın ortaya çıkması (4).

İlaç etkileşimleri farmakolojik olarak farklı sınıfa ayrılır.

1. Farmasötik etkileşimler
2. Farmakokinetik etkileşimler
3. Farmakodinamik etkileşimler

Sitokrom P450 (CYP) enzimleri, birçok ilişkili toksisite nedeniyle özellikle kemoterapötik ajanlar için ilaç metabolize eden enzimlerin önemli bir üst ailesidir.

CYP'ler, öncelikle oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları yoluyla faz. metabolizmasından sorumludur ve mevcut ilaçların yaklaşık %75'inin klirensinde rol oynar. Tek bir ilacın tek bir CYP enzimi (örneğin CYP3A4 ile deksametazon) veya birden fazla CYP enzimi (CYP3A4 ve CYP2A6 ile letrozol) tarafından metabolize edilebileceğine dikkat etmek önemlidir. CYP'lerin çoğunluğu karaciğerde eksprese edilir ancak ince bağırsak, akciğer, beyin ve böbrekler gibi çeşitli ekstrahepatik dokularda da bulunabilir.

Elliden fazla insan CYP enzimi arasında CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C9 tüm ilaç metabolizmasının sırasıyla yaklaşık %27, %13 ve %10'undan sorumludur.

Kemoterapötik ajanların metabolizmasını anla-

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji, mkutlay2134@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4412-3892

Hedefe Yönelik Tedavilerle Etkileşimler

Gefitinib: Gefitinib, gemcitabinin plazma düzeylerini artırabilir.(29)

Erlotinib: Erlotinib, gemcitabinin farmakokinetiğini etkilemez.

Antikoagülanlar (Warfarin)

Gemcitabin, warfarin ile birlikte kullanıldığında protrombin zamanı (INR) değerlerinde belirgin artışa yol açabilir. Bu etkileşim, gastrointestinal kanama gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle, gemcitabin tedavisi alan ve warfarin kullanan hastalarda INR düzeylerinin yakından izlenmesi önerilir. (30)

SONUÇ

Meme kanseri hastaları gerek kullandıkları kemoterapötik ajanların kendisinden gerekse de beraber kullandıkları ilaçlardan dolayı birçok yan etkiye maruz kalmakta, CYP aracılı metabolizma kemoterapötik ajanların çoğunun optimal plazma seviyelerini ve klirensi belirlemede faktörlerden en önemlisi, ilaç -ilaç etkileşimi açısından hastaların yakın monotorize edilmesi ve gereklilik halinde tedavi modifikasyonu yapılmalıdır. Antrasiklinlerin kardiyotoksikite yapıcı etkisi bilinmekte ve beraber kullanıldığında kardiyotoksikiteyi artırabilecek ajanların beraber kullanılmasından kaçınılmalıdır. Paklitaksel ve karboplatin arasındaki etkileşimin daha çok ilacın uygulama sıralamasına bağlı olduğu en uygun programın paklitaksel ve ardından karboplatin uygulanması gerekmektedir. Platinlerin nefrotoksik etkisini artırabilecek ajanlarla beraber kullanılmasında dikkatli olunmalıdır. Sitotoksik kemoterapötiklerin özellikle canlı aşılarla beraber kullanılmasında dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology Lancet Oncol. 5:489-96, 2004.
2. Yancik R, Ries LAG. Aging and cancer in America. Hematol Oncol Clin North Am 14:17-23,2000.
3. Karas Jr S. The potential for drug interactions. Ann Emerg Med 10:627- 30,1981.
4. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives in comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base.. Clin Oncol 19:1147-54, 2001.

5. Deb S, Hopefl R. Simulation of drug-drug interactions between breast cancer chemotherapeutic agents and antiemetic drugs. DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences. 2023 Dec 1;31(2):95-105.
6. Khunger A, Estfan B. Chapter 10. Cardiovascular Toxicities of Chemotherapy. In: Velcheti V, Puneekar S, editors. Handbook of Cancer Treatment-Related Symptoms and Toxicities [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 93-106. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323672412000100>
7. Alexa-Stratulat T, Luca A, Bădescu M, Bohotin CR, Alexa ID. Chapter. - Nutritional Modulators in Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. In: Watson RR, Zibadi S, editors. Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population [Internet]. Academic Press; 2017. p. 9-33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128051863000023>
8. Bharti AC, Vishnoi K, Singh SM, Aggarwal BB. Chapter. - Pathways Linked to Cancer Chemoresistance and Their Targeting by Nutraceuticals. In: Bharti AC, Aggarwal BB, editors. Role of Nutraceuticals in Cancer Chemosensitization [Internet]. Academic Press; 2018. p. 1-30. (Cancer Sensitizing Agents for Chemotherapy; vol. 2). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128123737000012>
9. Kayku V. Antimetabolitlerin Etki Mekanizmaları ve Sınıflandırılması. In: Antineoplastik İlaçlar. Akademisyen Kitabevi; 2022. p. 139-44.
10. Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. Chapter 20. Neoplasia. In: Bardal SK, Waechter JE, Martin DS, editors. Applied Pharmacology [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. p. 305-24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437703108000208>
11. Douedi. CMP. anthracycline medications (doxorubicin) uptaded 2023 Aug. stat peals publishing :2025 jan-available .
12. Ogino MH TP. cyclophosphamide.(updated 2023 july 3). in StatPearls(internet). Treasu island(FL):StatPearls publishing;2025 jan.
13. Manfredi JJ, Horwitz SB. Taxol: an antimetabolic agent with. new mechanism of action. Pharmacol Ther [Internet]. 1984;25(1):83-125. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0163725884900251>
14. Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, Fleming GF. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. Vol. 140, Gynecologic Oncology. Academic Press Inc.; 2016. p. 176-83.
15. Xiong X, Sui M, Fan W, Kraft AS. Cell-cycle dependent antagonistic interactions between paclitaxel and carboplatin in combination therapy. Cancer Biol Ther [Internet]. 2007;6(7):1067-73. Available from: <https://doi.org/10.4161/cbt.6.7.4323>
16. Awosika AO, Farrar MC, Jacobs TF. paclitaxel ,(updated 2023 nov 18. İn : StatPearls (internet. treasure island (FL) StatPearls publishing ; 2025 jan .
17. Antonarakis ES, Armstrong AJ. Evolving standards in the treatment of docetaxel-refractory castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis [In-

- ternet]. 2011;14(3):192–205. Available from: <https://doi.org/10.1038/pcan.2011.23>
18. felix hammann verena GKC ,Michael M, PC. 36th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) 24-27 May, 2016, Madrid, Spain. Clin Toxicol. 2016 Apr 20;54(4):344–519.
19. Cortellini G, Raiteri A, Biagioni B, Liberati S, Lippolis D, Cortellini G, et al. Taxanes hypersensitivity is not. risk factor for severe reactions to SARS-CoV-2 vaccines. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2023 Sep 1;55(5):229–34.
20. Gligorov G, lotz JP. Preclinical and clinical data of the use of carboplatin in the treatment of breast cancer. cancer treat rev .2004 ; 30(1):31-36).
21. Milano. et al. DPD deficiency and fluoropyrimidine toxicity, Cancer Chemother Pharmacol.1996.
22. Hokusai et al.. Clin Oncol, 2008 ; FDA Drug Safety Communication, 2013.
23. Milano et al. Cancer Chemother Pharmacol, 1996.
24. Iwamoto. et al. Elevated phenytoin levels caused by capecitabine. Ann pharmacother. 2003.
25. Sunakawa. et al. Proton pump inhibitor affects capecitabine efficacy in colorectal cancer. Oncotarget.2016.
26. Houssami N, Anderson BO. Would the real breast cancer please stand up?. global perspective of breast cancer. Vol. 17, Breast. Churchill Livingstone; 2008. p. 217–9.
27. Oliveras-Ferraros. et al. Sequence-dependent synergism and antagonism between paclitaxel and gemcitabine in breast cancer cells: The importance of scheduling .Int. Oncol. 2008 ; 32 (1) : 113 -120.
28. Fogli S, Danesi R, Gennari A, Donati S, Conte PF, Del Tacca M. Gemcitabine, epirubicin and paclitaxel: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in advanced breast cancer. Annals of Oncology [Internet]. 2002 Jun 1;13(6):919–27. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf164>
29. Ciccolini J, Serdjebi C, Peters GJ, Giovannetti E. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as. mainstay in adult and pediatric oncology: an EO-RTC-PAMM perspective. Vol. 78, Cancer Chemotherapy and Pharmacology. Springer Verlag; 2016.
30. Saif MW. Interaction between Gemcitabine and Warfarin Causing Gastrointestinal Bleeding in. Patient with Pancreatic Cancer.

Bölüm 69

Meme Kanseri Palyatif Bakım

Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ¹

GİRİŞ

Palyatif kelimesi Latince örtü anlamına gelen ‘pallium’ kelimesinden köken alır. Özellikle tanımlanmanın ilk yapıldığı yıllarda küratif tedavisi olmayan hastalıkların ağrı, acı semptomlarını örtmek, hafifletmek anlamında kullanılmıştır. (1) Palyatif bakım hayatı tehdit eden hastalığa bağlı semptomların en iyi şekilde yönetilmesine odaklanır. Hasta-aile-bakım veren merkezli; ihtiyaçları, değerleri, inançları da gözeten psikososyal, manevi desteği içeren bir yaklaşımdır. Bu bakımın amacı hastalığın evresinden bağımsız hastalığa bağlı rahatsızlıkları önceden tahmin etmek, önlemek ve azaltmak, başa çıkma mekanizmalarını arttırmak yolu ile hasta ve yakınlarının en iyi yaşam kalitesine sahip olmasıdır.(2)

Kanser tanısı almış tüm hastalar ilk vizit ve sonrasında palyatif bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Kanser hastalarında palyatif bakım; medikal onkologları, palyatif bakım doktorlarını, ileri bakım sağlayıcılarını, dini görevlileri, eczacıları, sosyal hizmet görevlilerini, hemşireleri içermelidir. Palyatif bakım uzmanı olmayan aile hekimi, dahiliye hekimleri de temel palyatif bakımda yer alabilirler. (3) Başlangıçta kanserin evresi, uygulanacak olan tedavinin etkinliği-yan etkileri, bireysel tedavi hedefleri, beklentiler, finansal toksisite, hasta ve yakınlarının karar verici kapasitesi, başa çıkma mekanizmaları, psikososyal ve spiritüel faktörler, bakım verecek personelin eğitim ve bilgi ihtiyacını içeren bir değerlendirme yapılmalıdır.

Meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen kanser olmakla birlikte kadınlarda en sık ölüme yol açan ikinci kanserdir. Hastaların %5-10’u tanı anında metastatiktir, bu hastaların yıllık genel sağkalım yaklaşık %20 oranındadır. Yeni tanı alan meme kanserlerinde risk faktörlerine göre değişmekle birlikte lenf nodu tutulumu olmayan hastada %30, lenf nodu tutulumu olan hastalıkta %70 metastatik hastalık gelişme riski mevcuttur. Meme kanseri farklı histolojik alt tiplere sahiptir. Triple negatif meme kanserinde aylar ile ifade edilebilen sürelerde hızlı ilerleyiş olabilirken hormon pozitif ve HER2 pozitif histolojik alt tipe sahip hastalarda hastalık süreci yıllar sürebilmektedir. (4) Antineoplastik tedaviler, hormonal tedaviler ile yaşam süreleri uzayan meme kanserinde palyatif tedavi önem kazanmıştır. Onkologlara ve palyatif bakım ekibine önemli görevler düşmektedir. Özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde ardışık tedaviler ile terapötik aralık daralır ve tedavilerin yan etkileri artar. Kanser ve tedavi ilişkili nedenler ile hastanın ve ailesindeki üyelerin iyilik hali bozularak yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. Meme kanseri teşhisi konulan bir hastada ilk ve en önemli hedef mümkün olan en iyi bakımı sağlamaktır. Başlangıçta cerrahi ve tıbbi tedaviye odaklanılsa da en iyi destek tedavinin sağlanması da oldukça önemlidir. Tüm hastalarda tedavi hedefleri hasta ve ailesi ile tartışılmalıdır önceliklere karar verilmelidir. (5)

Palyatif bakım tanıdan yaşam sonuna kadar semptomları yönetmeye yardım eder, destekler. Öngörülen

¹ Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD., bedriyeacikgoz09@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7976-3358

gastroparezide, dismotilitede de bulantı beklenir. Antikanser tedaviden itibaren 24 içinde görülen bulantılar akut emezis, 24 saatin üstünde oluşan bulantı geç emezis olarak adlandırılır. Genç yaş, kadın cinsiyet, daha önce anti-neoplastik tedavi ile bulantı, daha önce alkol kullanmamış olma, taşıt tutması yaşayanlar, gebelikte sabah bulantısı öyküsü olanlar, bulantı olacağına dair anksiyete bulantı riskini arttırır. Emezis riski yüksek olan ajanlarla en az 3 gün sürer. Yüksek ematojenik risk taşıyan meme kanserinde de kullanılan bazı ajanlar antrasiklin-siklofosamid kombinasyonu, karboplatin, sacituzumab govitekan şeklindedir. Bu ilaçların daha düşük dozları orta riskli ematojenik iken gemesitabin, eribulin, ixabeplon, paklitaksel düşük ematojenik risktedir. Fulvestrant, gosarelin, leuprolid, pembrolizumab, vinorelbin çok düşük riskli ematojenlerdir. Yüksek ematojenik riskli olan tedavilerde nörokinin-1 reseptör antagonisti olan aprepitant 125 mg parenteral, olanzapin 2.5-10 mg, deksametazon 8 mg da önerilebilmektedir. Tüm risk kategorisine sahip ilaçlarda 5-HT3 (5-hidroksitriptamin) antagonistleri kullanılabilir. Abemasklib, elecestrant, olaparib de oral yoldan alınan >%30 ematojenik riskli olan, yüksek riskli everolimus ajanlarıdır. Tamoksifen, ribosiklib, exemestan, evorilimus, kapesitabin, tucatinib düşük dereceli ematojenik olan ilaçlardır. Kusma riski biyobenzer ilaçlar için ana bileşik ile aynıdır. Kullanılan antiemetiklerin seçimi hastanın tedavinin bulantı riskine, hastanın antiemetik ile daha önceki deneyimine ve hasta faktörlerine dayanmalıdır. Oral alınan ajanlara bağlı bulantıda 5-HT3 antagonistleri ve lüzum hali olanzapin önerilmektedir. Oral ve parenteral serotonin reseptör antagonistleri uygun doz ve aralıklarla kullanıldığında eşdeğer etkinliğe sahiptir. Hem intravenöz hem oral tedavilerde düşük ematojenik riskli grupta metoklopramid de tedavi seçeneğidir. Akupunktur da kemoterapi ve radyoterapi ilişkili bulantı kusmada etkilidir. (22-23)

KONSTİPASYON-DİYARE YÖNETİMİ

Konstipasyon diğer adı ile kabızlık bağırsak motilitesinde azalmaya sık görülen bir semptomdur. Gaita sert, küçük defekasyon ağrılı olabilir. Kabızlık kanser hastalarının ortalama %60'ında görülürken kemoterapi alan hastalarda en sık 3. yan etkidir. Bağırsak obstruksiyonu, hiperkalsemi, hipotiroidi, hipokalemi,

diyabetes mellitus, opioid gibi bazı ilaçlar kabızlık nedenleri arasında olabilir. Diyetle fiber alımı, yeterli sıvı alımı ve egzersiz konstipasyonu önlemek için yapılabilir. Profilaktik olarak stimülan ve osmotik laksatifler, kütle oluşturan laksatifler kullanılabilir. (23)

Diyaire özellikle bazı tedaviler ile meme kanserinde görülebilir. Diyaire şiddeti belirlenmelidir. Grade-1 bazalin üstüne 4'ten az defekasyon artışı, grade-2 bazalin üstüne 4-6 defekasyon artışı, grade-3 bazalin üstüne 7'nin üstünde defekasyon artışı ve hospilitasyon gerektirecek özbakımda azalma, grade-4 hayatı tehdit edici, acil müdahale gerektiren durumlarıdır. İmmünoterapi ilişkili, kemoterapi ilişkili, paraziter-viral-bakteriyel enfeksiyonlar ilişkili, diyet değişimlerine bağlı, pankreatik kanserde pankreatik yetmezliğe bağlı, antibiyotik kullanımına bağlı gelişebilmektedir. Hastalar ciddiyetine göre antidiyaire tedavi için değerlendirilmelidir. Endoskopik değerlendirme de gerekirse yapılmalıdır. Grade-1'den itibaren loperamid ihtiyacı, grade-2'den itibaren intravenöz sıvı tedavileri, antikolinergik ajan gereksinimleri, clostridium difficile saptanırsa antibiyoterapi açısından değerlendirilmelidir. Grade-3-4 diyarede somatostatin analogları açısından da hastalar değerlendirilmelidir. (24)

SONUÇ

Palyatif bakım tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanserinin yönetiminde de hastaların yaşam kalitesini düşürme potansiyeline sahip olan fiziksel ve psikososyal faktörlerin yönetiminde önemlidir. Hastanın, onkoloğun, ailenin, palyatif bakım uzmanının, diğer bakım sağlayıcıların iş birliği ihtiyaçları, beklentileri doküman ederek iş birliği içinde olması önemlidir. Bu süreçte meme kanserine ve tedavisine bağlı semptomların yönetimi hastanın yaşam kalitesini arttırmakta önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Dirimen Arıkan, G. (2016). Palyatif Bakım Tanımı ve Felsefesi. Klinik Tıp Aile Hekimliği, 8(3), 1-5.
2. Dac Teoli; Caroline Schoo; Virginia B. Kalish, Palliative Care, StatPearls Publishing; 2025 Jan.
3. Quill TE, Abernethy AP. Generalist plus specialist palliative care--creating. more sustainable model.. Engl. Med 2013; 368:1173.
4. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living

- with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(6):809–815. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0889.
5. Nathan Cherny, Shani Paluch-Shimon ¹, Yael Berner-Wygoda Palliative care: needs of advanced breast cancer patients PMCID: PMC6284851 PMID: 30584354
6. Raskin W, Harle I, Hopman WM, Booth CM. Prognosis, Treatment Benefit and Goals of Care: What do Oncologists Discuss with Patients who have Incurable Cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(3):209–214. doi: 10.1016/j.clon.2015.11.011
7. Greer JA, Jackson VA, Meier DE Temel JS. Early integration of palliative care services with standard oncology care for patients with advanced cancer. *CA Cancer Clin.* 2013;63(5):349–363. doi: 10.3322/caac.21192
8. Craig Gouldthorpe ^{1,2,*}, Jenny Power ^{2,3}, Amy Taylor ^{1,2}, Andrew Davies ¹Specialist Palliative Care for Patients with Cancer: More Than End-of-Life Care Cancers (Basel). 2023 Jul 9;15(14):3551. doi: 10.3390/cancers15143551
9. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, et al. Effects of palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(7):741–749. doi: 10.1001/jama.2009.1198.
10. Ali SK. Malakouti M: The family meeting. *Palliat Support Care.* 2015;13(4):1135–1136. doi: 10.1017/S1478951514000984.
11. BT Li, Wong MH, Pavlakis N. Treatment and prevention of bone metastases from breast cancer: comprehensive review of evidence for clinical practice.. *Clin Med.* 2014;3(1):1–24. doi: 10.3390/jcm3010001.
12. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer.. *Engl. Med.* 1994;330:592–596
13. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: review. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1443–1449. doi: 10.1093/annonc/mdt037
14. Ripamonti CL, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F, ESMO Guidelines Working Group Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23:vii139–vii154. doi: 10.1093/annonc/mds233
15. Kloke M, Cherny N. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v169–v173. doi: 10.1093/annonc/mdv306
16. Ting Bao, MD Management of Dyspnea in Advanced Cancer: ASCO Guideline *Journal of Clinical Oncology* doi.org/10.1200/JCO.20.03465
17. Mohandas H, Jaganathan SK, Mani MP, Ayyar M, Rohini Thevi GV. Cancer-related fatigue treatment: An overview.. *Cancer Res Ther.* 2017;13(6):916–929. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_50_17.
18. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv143–iv165. doi: 10.1093/annonc/mdy147.
19. Brunault P, Champagne AL, Huguet G. Major depressive disorder, personality disorders, and coping strategies are independent risk factors for lower quality of life in non-metastatic breast cancer patients. *Psycho-Oncology.* 2016;25:513–520. doi: 10.1002/pon.3947
20. Roth AJ, Massie MJ. Anxiety and its management in advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2007;1(1):50–56. doi: 10.1097/SPC.0b013e32813aeb23
21. Kennedy Li M, Byrne EN. The Management of Depression in Patients with Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario; 2015.
22. Julie. Ryan. Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea in Cancer Patients *Eur Oncol.* 2010;6(2):14–16. doi: 10.17925/eoh.2010.06.02.14
23. J. Wickham, PhD, RN, AOCN, R. (2017). Managing Constipation in Adults With Cancer. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 8(2). <https://doi.org/10.6004/jadpro.2017.8.2.3>
24. Walling, A. M., Campbell, T., Agarwal, R., Bauer, A., Beck, A. C., Carey, E. C., Case, A. A., Dalal, S., Doberman, D. J., P, M., Epstein, A. S., Paul Fairman, N., Fecher, L., Fischer, S., Hong, C., S, B., Kapo, J., Kumar, P., Leeper, H., Sambandam, V. (2025). NCCN Guidelines Version 2.2025 Palliative Care Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. <https://www.nccn.org/home/member->

Bölüm 70

Meme Kanseri Beslenme ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Hasibe Bilge GÜR¹

GİRİŞ

Kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türlerinden biri meme kanseridir (1). Kadınların bu kansere karşı korunmaları, tedavi sürecinde ve sonrasında uygulayacağı fiziksel ve ruhsal önlemler sürecin yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır.

FİZİKSEL AKTİVİTE

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı kanser araştırmaları, düzenli fiziksel aktivitenin kadınlarda meme kanserine yakalanma olasılığını %20 ila %40 arasında azalttığını ortaya koymuştur. Nurse's Health Study adlı çalışmada, evre I, II ya da III meme kanseri tanısı almış 2987 kadın üzerinde yapılan bir gözlem çalışması sonucunda, fiziksel aktivitenin kanserle ilişkili ölüm riskini azalttığı görülmüştür. Araştırmada en yüksek yararın hormon duyarlı tümörü olan ve haftada ortalama 3-5 saat tempolu yürüyüş kadar egzersiz yapan kadınlarda olduğu belirlenmiştir (2).

Östrojenin meme kanseri gelişiminde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (3). Düzenli egzersiz, dolaşımdaki overyan hormonların düzeylerini düşürebilir ve bu da meme kanseri riskini azaltabilir (4,5). Ayrıca fiziksel olarak aktif olan bireylerde östrojen seviyelerindeki düşüş potansiyel olarak sağkalımı iyileştirebilir; fakat bu hipotezi destekleyen veriler kısıtlıdır (3,6). Bu görüşü destekleyen araştırmalardan biri olan PREFERABLE-EFFECT çalışmasında metasta-

tik meme kanseri tanısı olan 856 hasta egzersiz grubu- kontrol grubunda değerlendirilmiştir. Çalışma, egzersizin sadece fiziksel yorgunluk ve hayat kalitesi üzerine değil aynı zamanda ağrı ve dispne üzerine de olumlu etkiye sahip olduğunu göstermiştir (7).

Çoğu postmenopozal kadın, adrenal androjenlerin östrojenlere periferik dönüşümü yoluyla östrojen üretir. Fiziksel aktivitenin, postmenapoz kadınlarda daha düşük serum estradiol, estron ve androjen konsantrasyonları ve daha yüksek seks hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu görülmüştür (8).

Birçok kohort çalışması (9-16), fiziksel aktif kadınlarda meme kanseri gelişiminin daha az olduğuna dair açık kanıtlar göstermiştir, daha az çalışma ise bu risk azalma durumunu desteklememektedir (11,17,18).

OBEZİTE

Obezite, postmenopoz kadınlarda meme kanseri ile, tanı anında ileri evre hastalıkla ve menopoz durumundan bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (19).

Obezite, yağ dokusunun kronik düşük dereceli enflamasyonu ve yağ dokusunu infiltre eden makrofajlardan üretilen IL-6, TNF(Tümör nekroz faktörü)-a gibi enflamatuvar proteinlerin plazma konsantrasyonlarındaki yükselmelerle ilişkilidir (Şekil 1) (20).

¹ Araş. Gör., Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, h.bilge.gur@gmail.com -
ORCID iD: 0000-0001-8639-3076

Asetaldehit, kromozomal hasara, DNA'da delesyon mutasyonuna, tümör süpresör gen olan BRCA1 down-regülasyonuna ve östrojen ile prolaktinin artışına neden olarak kanser gelişimine yol açabilmektedir (74).

PSİKOLOJİK ETKİLER

Depresyon ve uyku bozukluklarının yaygınlığı ve kanser prognozuna olan olası etkileri değerlendirildiğinde, kanser hastalarında önemli bir araştırma hedefi oldukları görülmektedir.

Uyku süresi, depresyon ve meme kanseri arasındaki ilişkiye dair epidemiyolojik kanıtlar tutarsızdır. Uyku bozuklukları, immün supresyona ve kanser uyarıcı sitokin seviyelerinde değişime yol açabilir. Bazı çalışmalar, kısa gece uykusunun meme kanseri riskini artırdığını göstermiştir (75).

Uyku bozuklukları, sirkadiyen ritim bozulmaları, melatonin azalması ve ilişkili bağışıklık fonksiyonu bozukluğunun, yüksek riskli popülasyonlarda kanser başlangıcına ve progresyonuna katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (76).

Yapılan başka bir çalışmada kanser tedavisini tamamlayan hastaların depresif duygudurumunda olması ile daha kötü prognoz ve artmış ölüm oranı arasında ilişki gösterilmiştir (77).

KAYNAKLAR

- Kellen E, Vansant G, Christiaens MR, et al. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009. Vol. 114, p. 13–22.
- Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005 May 25;293(20):2479–86. doi: 10.1001/jama.293.20.2479. PMID: 15914748.
- Lcnning PE, Helle SI, Johannessen DC, et al. Influence of plasma estrogen levels on the length of the disease-free interval in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1996;39(3):335–41. doi: 10.1007/BF01806162.
- Bullen BA, Skrinar GS, Beitins IZ, et al. Induction of Menstrual Disorders by Strenuous Exercise in Untreated women. *The New England Journal of Medicine*, 1985;312(21) :1349–53.https://doi.org/10.1056/NEJM198505233122101.
- Broocks A, Pirke KM, Schweiger U, et al. Cyclic ovarian function in recreational athletes [Internet]. Vol. 68, *Journal of Applied. Physiology* [1990]; Available from: www.physiology.org/journal/jappl
- Holmberg L, Nordén T, Lindgren A, et al. Pre-operative oestradiol levels. Relation to survival in breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2001;27(2):152–6.
- Hiensch AE, Depenbusch J, Schmidt ME, et al. Supervised, structured and individualized exercise in metastatic breast cancer: randomized controlled trial. *Nature Medicine*. 2024 Oct 1;30(10):2957–66. doi:10.1038/s41591-024-02964-7.
- McTiernan A. Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? *Oncologist*. 2003 Aug 1;8(4):326–34.
- Albanes D, Blair A, Taylor PR. Physical Activity and Risk of Cancer in the NHANES. Population. *Am. Public Health*. 1989 Jun;79(6):744–50. doi: 10.2105/ajph.79.6.744. PMID: 2729471; PMCID: PMC1349635.
- Breslow RA, Ballard-Barbash R, Munoz K, et al. Long-term recreational physical activity and breast cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey. epidemiologic follow-up study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Jul;10(7):805–8. PMID: 11440967.
- Cerhan JR, Chiu BC, Wallace RB, et al. Physical activity, physical function, and the risk of breast cancer in prospective study among elderly women. *Gerontol. Biol Sci Med Sci*. 1998 Jul;53(4):M251–6. doi: 10.1093/gerona/53a.4.m251. PMID: 18314563.
- Dirx MJ, Voorrips LE, Goldbohm RA, et al. Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6):1638–49. doi: 10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1638::aid-cncr1490>3.0.co;2-q. PMID: 11745243.
- Frisch RE, Wyshak G, Albright NL, et al. Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *Br. Cancer*. 1985 Dec;52(6):885–91. doi: 10.1038/bjc.1985.273. PMID: 4074640; PMCID: PMC1977263.
- Luoto R, Latikka P, Pukkala E, et al. cohort study of 30,548 women. *Eur. Epidemiol*. 2000;16(10):973–80. doi: 10.1023/a:1010847311422. PMID: 11338130.
- Moradi T, Nyrén O, Zack M et al. Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2000 Jul;11(6):523–31. doi: 10.1023/a:1008900512471. PMID: 10880034.
- Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, et al. prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 1999 Oct 25;159(19):2290–6. doi: 10.1001/archinte.159.19.2290. PMID: 10547168.
- Moore DB, Folsom AR, Mink PJ, et al. Physical activity and incidence of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology*. 2000 May;11(3):292–6. doi:10.1097/00001648-200005000-00011. PMID: 10784246.
- Dorgan JF, Brown C, Barrett M, et al. Physical activity and risk of breast cancer in the Framingham Heart Study. *Am. Epidemiol*. 1994 Apr 1;139(7):662–9. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117056. PMID: 8166127.

19. Vona-Davis L, Rose DP. Angiogenesis, adipokines and breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009 Jun;20(3):193-201. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.05.007. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19520599.
20. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12. PMID: 16613757.
21. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. *Endocrinology of adipose tissue. an update. Horm Metab Res.* 2007 May;39(5):314-21. doi: 10.1055/s-2007-976539. PMID: 17533572.
22. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006 Oct;6(10):772-83. doi: 10.1038/nri1937. Epub 2006 Sep 22. PMID: 16998510.
23. Hursting SD, Digiovanni J, Dannenberg AJ, et al. Obesity, energy balance, and cancer: new opportunities for prevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012 Nov;5(11):1260-72. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0140. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23034147; PMCID: PMC3641761.
24. Goodwin PJ, Stambolic V. Impact of the obesity epidemic on cancer. *Annu Rev Med.* 2015;66:281-96. doi: 10.1146/annurev-med-051613-012328. Epub 2014 Nov 12. PMID: 25423596.
25. Housa D, Housová J, Vernerová Z, et al. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res.* 2006;55(3):233-244. doi: 10.33549/physiolres.930848. Epub 2005 Oct 17. PMID: 16238454.
26. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type. diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev.* 2007 Sep;8(5):395-408. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00396.x. PMID: 17716297.
27. Macis D, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int. Epidemiol.* 2014;43(4):1226-36.
28. Grossmann ME, Nkhata KJ, Mizuno NK, et al. Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signaling. *Br. Cancer.* 2008 Jan 29;98(2):370-9.
29. Ye J, Jia J, Dong S, et al. Circulating adiponectin levels and the risk of breast cancer: meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention.* 2014;23(3):158-65.
30. Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):1926-32. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0930. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23355630; PMCID: PMC3630242.
31. Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-Leroy V, et al. Leptin mediates proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Apr 26;293(1):622-8. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00205-X. PMID: 12054648.
32. Hardwick JCH, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, et al. Leptin is growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology.* 2001;121(1):79-90.
33. Hursting SD, DiGiovanni J, Dannenberg AJ, et al. Obesity, energy balance, and cancer: New opportunities for prevention. Vol. 5, *Cancer Prevention Research.* 2012. p. 1260-72.
34. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004 Jul 1;10(13):4325-31. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0749. PMID: 15240518.
35. Gruen ML, Hao M, Piston DW, et al. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *Am. Physiol Cell Physiol.* 2007 Nov;293(5):C1481-8. doi: 10.1152/ajpcell.00062.2007. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17728393.
36. Bolat F, Kayaselcuk F, Nursal TZ, et al. Microvessel density, VEGF expression, and tumor-associated macrophages in breast tumors: correlations with prognostic parameters. *Exp Clin Cancer Res.* 2006 Sep;25(3):365-72. PMID: 17167977.
37. Leek RD, Hunt NC, Landers RJ, et al. Macrophage infiltration is associated with VEGF and EGFR expression in breast cancer. *Pathol.* 2000 Mar;190(4):430-6. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200003)190:4<430::AID-PATH538>3.0.CO;2-6. PMID: 10699991.
38. Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *Thromb Haemost.* 2005 Aug;3(8):1835-42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01361.x. PMID: 16102050.
39. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and inflammation: new insights into breast cancer development and progression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013;33:46-51. doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.46. PMID: 23714453; PMCID: PMC3897299.
40. Bezemer ID, Rinaldi S, Dossus L, et al. C-peptide, IGF-I, sex-steroid hormones and adiposity: cross-sectional study in healthy women within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes and Control.* 2005 Jun;16(5):561-72.
41. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology.* 2009 Jun;150(6):2537-42. doi: 10.1210/en.2009-0070. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19372199; PMCID: PMC2689796.
42. Leek RD, Hunt NC, Landers RJ, Lewis CE, Royds JA, Harris AL. Macrophage infiltration is associated with VEGF and EGFR expression in breast cancer. *Pathol.* 2000 Mar;190(4):430-6. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200003)190:4<430::AID-PATH538>3.0.CO;2-6. PMID: 10699991.
43. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: cross-sectional study in healthy women. *Eur. Endocrinol.* 2004 Feb;150(2):161-71. doi: 10.1530/eje.0.1500161. PMID: 14763914.
44. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: The estrogen connection. Vol. 150, *Endocrinology.* 2009. p. 2537-42.
45. McTiernan A, Wu L, Chen C, et al; Women's Health Initiative Investigators. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Sep;14(9):1662-77. doi: 10.1038/oby.2006.191. PMID: 17030978
46. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, et al. Obesity

- is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prevention Research*. 2011;4(3):329–46.
47. Morris PG, Hudis CA, Giri D, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prevention Research*. 2011 Jul;4(7):1021–9.
48. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer*. 2011 Nov 24;11(12):886–95. doi: 10.1038/nrc3174. PMID: 22113164.
49. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: cross-sectional study in healthy women. *Eur. Endocrinol*. 2004 Feb;150(2):161–71. doi: 10.1530/eje.0.1500161. PMID: 14763914.
50. Bowers LW, Rossi EL, O’Flanagan CH, et al. The Role of the Insulin/IGF System in Cancer: Lessons Learned from Clinical Trials and the Energy Balance-Cancer Link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 May 15;6:77. doi: 10.3389/fendo.2015.00077. PMID: 26029167; PMCID: PMC4432799.
51. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and inflammation: new insights into breast cancer development and progression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;33:46–51. doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.46. PMID: 23714453; PMCID: PMC3897299.
52. Khan AA, Shrivastava A, Khurshid M. Normal to cancer microbiome transformation and its implication in cancer diagnosis. Vol. 1826, *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*. 2012. p. 331–7.
53. Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J*. 2014 May-Jun;20(3):181–9. doi: 10.1097/PPO.000000000000048. PMID: 24855005; PMCID: PMC4112188.
54. Yurkovetskiy LA, Pickard JM, Chervonsky. V. Microbiota and autoimmunity: *Exploring new avenues*. Vol. 17, *Cell Host and Microbe*. Cell Press; 2015. p. 548–52.
55. Kwa M, Plottel CS, Blaser MJ, et al. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *Natl Cancer Inst*. 2016 Apr 22;108(8):djw029. doi: 10.1093/jnci/djw029. PMID: 27107051; PMCID: PMC5017946.
56. Gamba G, Colonetti T, Uggioni MLR, et al. Gut microbiota and breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2025 Mar;32(2):242–257. doi: 10.1007/s12282-024-01658-3. Epub 2024 Dec 9. PMID: 39652259.
57. Goedert JJ, Jones G, Hua X, et al. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women: population-based case-control pilot study. *Natl Cancer Inst*. 2015 Jun 1;107(8):djv147. doi: 10.1093/jnci/djv147. PMID: 26032724; PMCID: PMC4554191.
58. Hieken, T., Chen, J., Hoskin, T. et al. The Microbiome of Aseptically Collected Human Breast Tissue in Benign and Malignant Disease. *Sci Rep* 6, 30751 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep30751>
59. Chlebowski RT. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *Breast*. 2013 Aug 1;22(S2).
60. Leenders M, Sluijs I, Ros MM, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality. *Am. Epidemiol*. 2013 Aug 15;178(4):590–602.
61. Aune D, Chan DSM, Greenwood DC, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. Vol. 23, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2012. p. 1394–402.
62. Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The Women’s Health Initiative Randomized Trials and Clinical Practice. Review. *JAMA*. 2024 May 28;331(20):1748–1760. doi: 10.1001/jama.2024.6542. PMID: 38691368.
63. Dewi FN, Wood CE, Lees CJ, et al. Dietary soy effects on mammary gland development during the pubertal transition in nonhuman primates. *Cancer Prevention Research*. 2013 Aug;6(8):832–42.
64. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med*. 2015 Dec;4(12):1933–47. doi: 10.1002/cam4.539. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26471010; PMCID: PMC5123783.
65. Kim EHJ, Willett WC, Fung T, et al. Diet quality indices and postmenopausal breast cancer survival. *Nutr Cancer*. 2011 Apr;63(3):381–8.
66. Dolara P, Bigagli E, Collins A. Antioxidant vitamins and mineral supplementation, life span expansion and cancer incidence: critical commentary. *Eur. Nutr*. 2012 Oct;51(7):769–81. doi: 10.1007/s00394-012-0389-2. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22684632.
67. Klena L, Galvankova K, Penesova A, et al. Vitamin supplementation in cancer prevention and the management of cancer therapy. *Neoplasma*. 2024 Aug;71(4):307–318. doi: 10.4149/neo_2024_240531N240. PMID: 39267542.
68. Abdollahi S, Vahdat M, Saeedirad Z, et al. Multifaceted Role of Vitamin in Breast Cancer: Systematic Review of Genetic and Pathway-Based Mechanisms. *Asian Pac. Cancer Prev*. 2024 Oct 1;25(10):3349–3361. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.10.3349. PMID: 39471001; PMCID: PMC11711349.
69. Higgins ST. Behavior change, health, and health disparities 2024: Smoking and other tobacco use among women and girls. *Prev Med*. 2024 Nov;188:108155. doi: 10.1016/j.ypmed.2024.108155. Epub 2024 Oct 19. PMID: 39433134; PMCID: PMC11563838.
70. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013 Mar;18(1):15–23. doi: 10.1007/s10911-012-9269-x. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23179580.
71. Kellen E, Vansant G, Christiaens MR, et al. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Mar;114(1):13–22. doi: 10.1007/s10549-008-9990-8. Epub 2008 Apr 4. PMID: 18389367.
72. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016 Jun;40(6):1166–81. doi: 10.1111/acer.13071. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27130687.

73. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, et al. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012 May-Jun;47(3):204-12. doi: 10.1093/alcalc/ags011. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22459019.
74. Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello PY, et al. Female breast cancer and alcohol consumption: review of the literature. *Am. Prev Med*. 2014 Mar;46(3 Suppl 1):S16-25. doi: 10.1016/j.amepre.2013.10.031. PMID: 24512927.
75. Cai Y, Zhaoxiong Y, Zhu W, et al. Association between sleep duration, depression and breast cancer in the United States: national health and nutrition examination survey analysis 2009-2018. *Ann Med*. 2024 Dec;56(1):2314235. doi: 10.1080/07853890.2024.2314235. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38329808; PMCID: PMC10854439.
76. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev*. 2009 Aug;13(4):257-64. doi: 10.1016/j.smrv.2008.07.007. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19095474.
77. Lan A, Li H, Shen M, et al. Association of depressive symptoms and sleep disturbances with survival among US adult cancer survivors. *BMC Med*. 2024 Jun 5;22(1):225. doi: 10.1186/s12916-024-03451-7. PMID: 38835034; PMCID: PMC11151538.

Bölüm 71

Meme Kanseri Tedavisinde Psikolojik Destek ve Onkolojik Psikoloji

Emre YILMAZ¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malign tümörlerden biri olup, yalnızca biyolojik etkileriyle değil, hastaların psikososyal ve bilişsel işlevselliği üzerinde de derin etkiler yaratmaktadır (1). Kanser teşhisi, hastaların bireysel başa çıkma mekanizmalarını zorlayarak anksiyete, depresyon ve uyum bozukluğu gibi psikiyatrik durumların gelişmesine neden olabilir(2). Hastaların öz-imagını, yaşam beklentilerini ve sosyal rollerini yeniden değerlendirmesine neden olur. Bunun yanı sıra, meme kanseri tanısı bireyin aile ilişkilerini, iş yaşamını ve günlük aktivitelerini doğrudan etkileyebilir. Tedavi süreci boyunca bireyler, kimlik değişimi, beden algısı kaybı ve sosyal destek eksikliği gibi faktörlerle başa çıkmak zorunda kalabilirler. Onkolojik psikoloji, bu süreçte multidisipliner bir yaklaşım benimseyerek, hastaların tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini artırmayı amaçlamaktadır. Bu bölümde, meme kanseri hastalarının psikolojik destek gereksinimleri, onkolojik psikolojinin temel ilkeleri, tıbbi onkologların psikososyal destek süreçlerindeki rolü ve psikolojik müdahalelerin kanser tedavisine entegrasyonu ele alınacaktır.

MEME KANSERİ TANISININ PSİKOLOJİK ETKİLERİ

Meme kanseri tanısı alan hastaların psikolojik tepkileri, bireysel ve çevresel faktörlerden etkilenerek

değişkenlik gösterebilir. Hastalığın evresi, bireyin psikiyatrik geçmişi, sosyal destek mekanizmaları ve kültürel faktörler bu tepkileri şekillendiren temel unsurlar arasındadır. Erken evrede teşhis edilen meme kanseri, tedavi edilebilirlik oranının yüksek olması nedeniyle umudu artırır da, tedavi sürecinin bilmezliği ve rekürrens korkusu kaygıyı tetikleyebilir(3). Geç evre tanılar ise ölüm korkusu ve yaşam kalitesinin azalması gibi psikolojik sorunları daha belirgin hale getirebilir(4). Yaygın olarak gözlemlenen psikososyal etkiler şunlardır:

Kaygı bozuklukları ve anksiyete

Kanser teşhisi, hastaların belirsizlikle karşı karşıya kalmasına neden olur ve bu da yüksek anksiyete düzeyleriyle ilişkilidir. Yapılan güncel çalışmalar, kanser teşhisi konulan bireylerin yaklaşık %40'ında klinik düzeyde anksiyete semptomlarının geliştiğini ortaya koymaktadır(5). Bu hastalarda anksiyete, tedavi sürecinin belirsizliği, ölüm korkusu, tedavi yan etkileri ve hastalığın sosyal ilişkiler üzerindeki potansiyel etkileri gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir(6). Özellikle agresif kemoterapi rejimlerinden geçen hastalar, nörokognitif işlevlerde bozulma, yorgunluk ve kronik stresle ilişkili artan anksiyete seviyeleri bildirmektedirler (7). Onkolojik tedavi sürecinde hastalara yönelik psikolojik destek programları, bireyselleştirilmiş kaygı yönetimi teknikleri ve psikoeğitim temelli müdahaleler, anksiyetenin azaltılmasında etkili bulunmuştur (8).

¹ Araş. Gör., Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, emreyilmz@gmail.com - ORCID iD: 0000-0003-2992-9860

kü duygusal tepkiler en yoğun bu zamanlarda olabilir. Bunun yanı sıra, tedavi sonlanıp takip dönemine geçiş de kritik bir zamandır. İlginç biçimde, bazı hastalar aktif tedavi bittiğinde kendilerini “boşlukta” hisseder ve kaygıları artabilir (çünkü düzenli hastane temasından koparlar). Bu geçiş döneminde de distres taraması yapmak, survivorship evresinde sorunları erken yakalamak için faydalıdır.

Tarama ve değerlendirme araçları yalnızca duygu-durum ile sınırlı değildir. Bilişsel işlevler (kemoterapiye bağlı bilişsel yavaşlama, “chemo brain” fenomeni) veya ağrı gibi spesifik sorunlar için de ölçekler kullanılabilir. Örneğin, eğer hasta unutkanlıktan şikayet ediyorsa Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) gibi bir test yapılarak gerçekten bilişsel bir düşüş olup olmadığı anlaşılabilir. Yine, eğer hasta şiddetli yorgunluk (kansere ilişkili fatig) belirtiyorsa, Yorgunluk Ölçeği uygulanarak düzeyi belirlenebilir ve müdahaleler planlanabilir.

Psikososyal taramanın kanıta dayalı faydaları da gösterilmiştir. Rastgele kontrollü bir çalışmada, sistematik distres taraması ve yönetimi uygulanan kanser hastalarının, uygulanmayanlara göre yaşam kalitesi skorlarında iyileşme saptanmıştır (43). Bir diğer araştırma ise, tarama sonrası psikososyal destek hizmeti alan hastaların uzun vadede depresyon ve anksiyete oranlarının daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (44). Bu veriler ışığında, birçok uzman “psikososyal semptom yönetiminin” kanser bakımının ayrılmaz bir parçası olduğunu ve aynen ağrı, bulantı izlenir gibi distresin de izlenmesi gerektiğini savunmaktadır. Hatta bu durum bir etik yükümlülük olarak da dile getirilmiştir. Hastaların psikolojik acısını tespit edip gidermek de fiziksel acısını dindirmek kadar önemlidir (45).

Ülkemizde de psikososyal tarama araçlarının kullanımı yaygınlaşmaktadır. Distres Termometresi’nin Türkçe uyarlaması yapılmış ve geçerlik-güvenirliliği çalışılmıştır. Birçok onkoloji merkezinde, özellikle psikolog bulunan birimlerde, hastalara periyodik olarak DT veya HADS uygulanıp riskli hastalar belirlenmektedir. Ancak uygulamada zaman kısıtı, personel eksikliği gibi nedenlerle bu taramaların her yerde rutin hale gelmesi zaman alabilmektedir. Gelecekte, elektronik hasta formları ve yapay zeka destekli sistemlerle, hastaların evde çevrimiçi olarak bile distres

taraması yapıp sonuçlarının kliniğe iletildiği yöntemlerin devreye girmesi olasıdır.

Özetle, psikiyatrik tarama araçları, meme kanseri hastalarının ruhsal sıkıntı düzeyini objektif olarak saptamak ve ihtiyaç duyanları uygun desteğe yönlendirmek için vazgeçilmez araçlardır. Tıbbi onkologlar, yoğun çalışma tempolarında bu taramaları yapmaya zaman bulamayabilir; ancak ekip içindeki diğer uzmanlar (psikologlar, sosyal hizmet uzmanları, hemşireler) bu konuda devreye girerek önemli bir boşluğu doldurabilirler. Tarama sonuçlarının düzenli olarak değerlendirilmesi ve bakım planına entegre edilmesi, hastaların “görünmez” kalabilecek psikolojik ihtiyaçlarını görünür kılarak, daha bütüncül bir bakım sunulmasını sağlar. Unutulmamalıdır ki “tespit edilmeyen ıstırap, tedavi edilemez” dolayısıyla önce distresi tespit etmek, sonra çözüm üretmek esastır.

Meme kanseri tedavisi, tıbbi olduğu kadar psikososyal boyutları da olan, bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gereken bir süreçtir. Tıbbi onkologlar, sadece tümörle mücadele eden tedavileri yönetmekle kalmayıp, hastalarının ve ailelerinin psikolojik ihtiyaçlarını da gözeterek daha etkin ve insancıl bir bakım sunabilirler. Daha fazla araştırma ve kaynak ayrılarak ülkemizde psiko-onkolojik bakım modelleri güçlendirilmelidir. Bu adımlar, tıbbi onkologların meme kanseriyle mücadelede sadece tümöre odaklanan değil, “insanı merkeze alan” bir yaklaşımı hayata geçirmelerini sağlayacaktır. Böylece, kanser tedavisinde en iyi klinik sonuçlara ulaşılırken hastaların ve ailelerinin de en az travma ile bu süreci geride bırakmaları mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-63.
2. Bultz BD, Carlson LE. Emotional distress: the sixth vital sign—future directions in cancer care. *Psycho-Oncology*. 2006;15(2):93-5.
3. Keyzer-Dekker CMG, de Vries J, Mertens MC, et al.. The impact of diagnosis and trait anxiety on psychological distress in women with early stage breast cancer: prospective study. *British Journal of Health Psychology*. 2014;19(4):783-94.
4. Carreira H. Long-term mental health and quality of life in women with history of breast cancer [Internet]

- [doctoral]. *London School of Hygiene. Tropical Medicine*; 2020 [a.yer 02 Mart 2025]. Erişim adresi: <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4657691/>
5. Mehnert A, Brähler E, Faller H, et al. Four-Week Prevalence of Mental Disorders in Patients With Cancer Across Major Tumor Entities. *JCO*. Kasım 2014;32(31):3540-6
 6. Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: literature review. *Psycho-Oncology*. Nisan 2008;17(4):317-28.
 7. Gielissen MFM, Schattenberg AVM, Verhagen a. HHVM, Rinkes MJ, Bremmers MEJ, Bleijenberg G. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. Mayıs 2007;39(10):595-603.
 8. Carlson LE, Bultz BD. Benefits of psychosocial oncology care: Improved quality of life and medical cost offset. *Health Qual Life Outcomes*. 17 Nisan 2003;1:8.
 9. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*. 01 Şubat 2011;12(2):160-74.
 10. Walker ZJ, Xue S, Jones MP, et al. Depression, Anxiety, and Other Mental Disorders in Patients With Cancer in Low- and Lower-Middle-Income Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol*. 03 Ağustos 2021;7:GO.21.00056.
 11. Faller H, Schuler M, Richard M, et al. Effects of Psycho-Oncologic Interventions on Emotional Distress and Quality of Life in Adult Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO*. 20 Şubat 2013;31(6):782-93.
 12. Northouse L, Williams leila, Given B, et al. Psychosocial Care for Family Caregivers of Patients With Cancer. *JCO*. 10 Nisan 2012;30(11):1227-34.
 13. Carlson LE, Bultz BD. Benefits of psychosocial oncology care: Improved quality of life and medical cost offset. *Health Qual Life Outcomes*. 17 Nisan 2003;1:8.
 14. Sharpe M, Strong V, Allen K, et al. Major depression in outpatients attending regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. *Br. Cancer*. Ocak 2004;90(2):314-20.
 15. Michelle Cororve Fingeret. Managing Body Image Difficulties of Adult Cancer Patients: Lessons from Available Research. Erişim adresi: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.28469>
 16. SMITH HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett*. Nisan 2015;9(4):1509-14.
 17. Falk Dahl CA, Reinertsen KV, Nesvold IL, et al. study of body image in long-term breast cancer survivors. *Cancer*. 2010;116(15):3549-57.
 18. Paterson CL, Lengacher CA, Donovan KA, et al. Body Image in Younger Breast Cancer Survivors: Systematic Review. *Cancer Nurs*. 2016;39(1):E39-58.
 19. Hulbert-Williams N, Neal R, Morrison V, et al. Anxiety, depression and quality of life after cancer diagnosis: what psychosocial variables best predict how patients adjust? *Psycho-Oncology*. 2012;21(8):857-67.
 20. Stanton AL, Rowland JH, Ganz PA. Life after diagnosis and treatment of cancer in adulthood: Contributions from psychosocial oncology research. *American Psychologist*. 2015;70(2):159-74.
 21. Jacobsen PB, Andrykowski MA. Tertiary prevention in cancer care: Understanding and addressing the psychological dimensions of cancer during the active treatment period. *American Psychologist*. 2015;70(2):134-45.
 22. Garcia SF, Cella D, Clauser SB, et al. Standardizing patient-reported outcomes assessment in cancer clinical trials: patient-reported outcomes measurement information system initiative. *Clin Oncol*. 10 Kasım 2007;25(32):5106-12.
 23. Faller H, Schuler M, Richard M, et al. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol*. 20 Şubat 2013;31(6):782-93.
 24. Zhang C, Hu G, Qiu X, et al. Global trends of researches on psycho-oncology during 1999-2019: 21-year bibliometric study based on VOSviewer [Internet]. Research Square; 2020 [a.yer 20 Nisan 2025]. Erişim adresi: <https://www.researchsquare.com/article/rs-22565/v1>
 25. Azizi M, Heshmatnia F, Milani H, et al. The Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy on Depression and Anxiety Symptoms in Breast Cancer Patients and Survivors: Systematic Review of Interventional Studies. *Brain and Behavior*. 2024;14(10):e70098.
 26. Foley E, Baillie A, Huxter M, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for individuals whose lives have been affected by cancer: randomized controlled trial. *Consult Clin Psychol*. Şubat 2010;78(1):72-9.
 27. Breitbart W, Poppito S, Rosenfeld B, et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning-centered psychotherapy for patients with advanced cancer. *Clin Oncol*. 20 Nisan 2012;30(12):1304-9.
 28. Wang X, Wang N, Zhong L, et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Mol Psychiatry*. Aralık 2020;25(12):3186-97.
 29. Lai J, Song H, Ren Y, et al. Effectiveness of Supportive-Expressive Group Therapy in Women with Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology Research and Treatment*. 28 Nisan 2021;44(5):252-60.
 30. Park S, Sato Y, Takita Y, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Psychological Distress, Fear of Cancer Recurrence, Fatigue, Spiritual Well-Being, and Quality of Life in Patients With Breast Cancer-A Randomized Controlled Trial. *Pain Symptom Manage*. Ağustos 2020;60(2):381-9.
 31. Breitbart W, Pessin H, Rosenfeld B, et al. Individual meaning-centered psychotherapy for the treatment of psychological and existential distress: randomized controlled trial in patients with advanced cancer. *Cancer*. 01 Ağustos 2018;124(15):3231-9.

32. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, et al.. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: randomized clinical trial. *Cancer*. 15 Aralık 2008;113(12):3450-8.
33. Northouse LL, Katapodi M, Song L, et al.. Interventions with Family Caregivers of Cancer Patients: Meta-Analysis of Randomized Trials. *CA Cancer Clin*. 2010;60(5):317-39.
34. Staff TAP. High Levels of PTSD May Exist Among Caregivers of Adult Patients With Cancer [Internet]. [a.yer 01 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://ascopost.com/news/march-2025/high-levels-of-ptsd-may-exist-among-caregivers-of-adult-patients-with-cancer/>
35. Communication in Cancer Care (PDQ*). NCI [Internet]. 2008 [a.yer 02 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/adjusting-to-cancer/communication-hp-pdq>
36. Fogarty LA, Curbow BA, Wingard JR, et al.. Can 40 seconds of compassion reduce patient anxiety?. *Clin Oncol*. Ocak 1999;17(1):371-9.
37. Bonvicini KA, Perlin MJ, Bylund CL, et al.. Impact of communication training on physician expression of empathy in patient encounters. *Patient Educ Couns*. Nisan 2009;75(1):3-10.
38. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, et al.. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients.. *Clin Oncol*. 20 Eylül 2010;28(27):4120-8.
39. Hershman DL, Kushi LH, Hillyer GC, et al.. Psychosocial Factors Related to Non-persistence with Adjuvant Endocrine Therapy among Women with Breast Cancer: The Breast Cancer Quality of Care Study (BQU-AL). *Breast Cancer Res Treat*. Mayıs 2016;157(1):133-43.
40. Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. Temmuz 2015;152(2):239-46.
41. Green SMC, French DP, Graham CD, et al.. Supporting adjuvant endocrine therapy adherence in women with breast cancer: the development of complex behavioural intervention using Intervention Mapping guided by the Multiphase Optimisation Strategy. *BMC Health Serv Res*. 24 Ağustos 2022;22(1):1081.
42. Lazenby M, Tan H, Pasacrete N, et al.. The five steps of comprehensive psychosocial distress screening. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(5):447.
43. Carlson LE, Waller A, Groff SL, et al.. Online screening for distress, the 6th vital sign, in newly diagnosed oncology outpatients: randomised controlled trial of computerised vs personalised triage. *Br. Cancer*. 07 Ağustos 2012;107(4):617-25.
44. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. Şubat 2011;12(2):160-74.
45. Martinez MR, Pasha A. Prioritizing Mental Health Research in Cancer Patients and Survivors. *AMA Journal of Ethics*. 01 Mayıs 2017;19(5):486-92.

Bölüm 72

Meme Kanserinde Lenfödem ve Tedavisi

Meral SAYIN¹

GİRİŞ

Meme kanseri tedavisinde kullanılan cerrahi teknikler, radyoterapi ve kemoterapi mortaliteyi azaltırken, beraberinde bazı lokomotor sistem bozuklukları gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Bunlar arasında en sık görülen yan etki lenfödemdir(1).

Lenfödem, vücudun bir bölümünde lenf sisteminde sorunlar varsa gelişebilir. Lenfödem; lenfatik drenaj ile kapiller filtrasyon arasında meydana gelen bir dengesizlik sonucu proteinden zengin sıvının interstisyel alanda birikmesi sonucu meydana gelen şişlik olarak tanımlanır(2).

Lenf drenaj kanalları veya lenf düğümleri tıkanığında, çıkarıldığında veya hasar gördüğünde vücudun bir bölgesinde lenf sıvısı birikmesi meydana gelebilir. Bu, lenfödem adı verilen şişmeye neden olur.

Bazı kişilerde lenfödem kanserden kaynaklanabilir. Lenf düğümleri veya lenf damarlarının yakınında büyüyen kanser, lenf sıvısının akışını engelleyebilir.

Biz bu bölümde meme kanseri tedavisine bağlı gelişen koldaki lenfödemin belirtilerinden ve tedavisinden bahsedeceğiz.

MEME KANSERİNDE LENFÖDEM NEDEN GELİŞİR?

Lenfödem meme kanserinin tipine, evresine, yapılan tedavilerin şiddetine, yaygınlığına göre değişir(3). Bunlar şöyledir.

- Koltuk altı lenf bezi ameliyatının genişliğine bağlı olarak,
 - Bazen sentinel lenf bezi biyopsisi sonrası,
 - Meme kanseri ameliyatı sonrası uygulanan radyoterapi (ışın tedavisi) nedeniyle,
 - Hastaya bağlı faktörler (kilo, yaş, sigara öyküsü, obezite, daha önce geçirilmiş lenfanjit, mantar enfeksiyonu vb.),
 - İleri evre tümörler,
 - İleri evre tümörlerde ameliyat öncesi uygulanan ilaç (kemoterapi) tedavisi.
- gibi faktörler kolda şişliğe neden olabilir.

Yapılan cerrahi girişimde aksiller lenf nodu ne kadar çok çıkarılırsa lenfödem gelişme riski. kadar fazladır(4). Bu risk %5 ile %20 arasında değişir. Radyoterapi de lenfödem riskini arttıran bir tedavidir. Radyasyona bağlı gelişen fibrozis ve kalınlaşmalar lenfödem gelişme riskini arttırır(5).

Meme kanseri bazen tümörün büyüklüğünden veya lenf drenajına yaptığı baskı nedeniyle lenfödeme neden olabilir. Nadir durumlarda meme kanserinin ilk bulgusu, aksiller lenf bezlerinin meme kanserinin metastazıyla (occult meme kanseri) lenfödem olabilir.

LENFÖDEMİN BELİRTİLERİ

Lenfödemin belirtileri lenfödemin derecesine bağlı değişen şiddette olabilir(6).

- Kolda, elde veya bilekte değişik derecelerde şişlik,
- Oluşan şişliğin ilerleyici olması ve gerilememesi,

¹ Uzm. Dr. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, meral_sayin@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1211-1723

Lenf Nod Transferi (LNT)

Bu teknikte, sağlıklı lenf düğümleri vücudun başka bir bölgesinden alınıp, lenfödemli bölgeye transfer edilir. Bu yöntemle yapılan cerrahilerde hastaların %60-80'inde semptomlarda gerileme görülmüştür.

Diyet ve beslenme

Sağlıklı beslenme vücudun doğal iyileşme sürecini hızlandırır ve lenfödem oluşumunu en aza indirir(16).

Meyve, sebze, tahıllar ve protein ağırlıklı beslenme önemli. Ayrıca bol su içmek lenfatik drenajı arttırmak için gereklidir.

Psikolojik destek

Lenfödemle yaşamak, özellikle meme kanseri tedavisinden sonra semptomları yönetmenin zorluklarıyla başa çıkarken stres, kaygı, hayal kırıklığı ve üzüntü gibi çeşitli duygularla birlikte gelir. Kronik bir sağlık durumuyla hayata uyum sağlarken duygusal ve ruhsal iyiliğinizi desteklemeye odaklanın(16).

Danışmanlık, destek grupları ve akran ağları, cesaretlendirme, başa çıkma stratejileri ve bir topluluk duygusu bulmak için harika yerler olabilir. Deneyimlerinizi, endişelerinizi ve kaynaklarınızı yolculuğunuzu anlayan diğer kişilerle paylaştığınızda, yalnız olmadığınız gerçeğiyle daha rahat ve doğrulanmış hissedebilirsiniz.

SONUÇ

Lenfödem meme kanseri tedavisine bağlı gelişebilen, hastanın hayatını sıkıntıya sokan, komplikasyonlara sebep olan bir durumdur. Tedaviden önce lenfödem gelişimini önlemek hem maddi hem manevi olarak daha önemlidir. Biz bu bölümde lenfödem ne olduğundan, önlemek için yapılması gerekenler ve tedavilerinden bahsettik.

KAYNAKLAR

1. Ünlü Z. Lenfödem Epidemiyolojisi. Lenfödem Rehabilitasyonu özel sayısı. Türkiye Klinikleri. PM&R-Special Topics; 2016;9(4):14-18
2. Açıkgöz B. Lenfödem ve tedavi modaliteleri. Vakalarla Kalp Damar Cerrahisi. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. P. 375-384

3. Büyükkakıncak Ö, Akyol Y, Özen N, ve ark. Meme Kanseri Olan Hastalarda Cerrahi Sonrası Erken Dönemde Yaşam Kalitesi: Omuz Ağrısı, El Kavrama Gücü, Dizabilite ve Emosyonel Durum ile İlişkisi. Turkish Journal of Physical Medicine. Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi; 2014;60(1)
4. Lasinski BB. Complete decongestive therapy for treatment of lymphedema. Seminars in Oncology Nursing, 2013;29(1):20-27
5. Huang T.W, Tseng S.H., Lin C.C, et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. World Journal of Surgical Oncology, 2013;11(1):15.
6. Bakar Y, Bedirci B, Şahin N, et al. Lymphedema after Breast Cancer and its Treatment.. Breast Health; 2014;10:6-14.
7. Assessing lymphoedema. Cancer Research UK. 12.4.2023. (6.3.2025 tarihinde <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/physically/lymphoedema-and-cancer/diagnosing-assessing/assessing-adresinden-ulaşılmıştır>.)
8. Simonavice E, Kim, J.S, Panton L. Effects of resistance exercise in women with or at risk for breast cancer-related lymphedema. Supportive Care in Cancer; 2017;25(1):9-15.
9. Şener H.Ö, Malkoç M, Ergin G, ve ark. Effects of clinical pilates exercises on patients developing lymphedema after breast cancer treatment: randomized clinical trial.. Breast Health; 2017;13(1):16-22.
10. Aras M, Baday D. Lenfödem tedavisi genel bakış. Lenfödem Rehabilitasyonu özel sayısı. Türkiye Klinikleri. PM&R-Special Topics; 2016;9(4):31-37
11. Borman P. Lenfödemde kompresif tedaviler. Lenfödem Rehabilitasyonu özel sayısı. Türkiye Klinikleri. PM&R-Special Topics; 2016;9(4):68-76
12. Morgan CL, Lee BB. Classification and staging of lymphedema. In: Tretbar LL, Morgan CL, Lee BB, Simonian SJ, Blondeau B. Lymphedema Diagnosis and Treatment. 1st ed. London. Springer; 2008. P. 21-30
13. Treating lymphoedema. Cancer Research UK. 12.4.2023. (6.3.2025 tarihinde <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/physically/lymphoedema-and-cancer/treating-adresinden-ulaşılmıştır>.)
14. Eyigör S. Lenfödem. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği. 2020. (7.3.2025 tarihinde <https://www.tftr.org.tr/lenfodem-adresinden-ulaşılmıştır>.)
15. Sturm K. Cancer Rehabpt. 2022. (8.3.2025 tarihinde <https://www.cancerrehabpt.com/lymphedema-adresinden-ulaşılmıştır>.)
16. Eyigör S. Lenfödem nedir? Nasıl tedavi edilir? Türkiye Lenfödem ve Lipödem Derneği. 2019. (8.3.2025 tarihinde <https://lenfodemdernegi.org.tr/lenfodem-nedir-nasil-tedavi-edilir/> adresinden ulaşılmıştır.)
17. Lenfödem tedavisi. Acıbadem web ve yayın kurulu. 1.11.2024. (8.3.2025 tarihinde <https://www.acibadem.com.tr/tibbi-birim/lenfodem-tedavisi/> adresinden ulaşılmıştır.)

Bölüm 73

Meme Kanseri ve Fertilite

Mesut YILMAZ¹

GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde, invaziv meme kanseri vakalarının %5-7'si (yılda yaklaşık 11.000) teşhis sırasında 40 yaşın altında olan kadınlarda görülmektedir. www.seer.cancer.gov.2008), çoğu 30 ile 40 yaşları arasındadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk canlı doğumların yaklaşık dörtte biri 30 ile 40 yaşları arasında gerçekleştiğinden, bu kadınların çoğu çocuk sahibi olma fırsatına sahip olmayacaktır (2). 40 yaşın altında invaziv meme kanseri geliştiren kadınların %10'undan azı, teşhis sonrasında çocuk sahibi olmaktadır 3, 4, 5, anket sonuçları yaklaşık yarısının bunu istediğini göstermesine (6) ve gözlemsel çalışmalar meme kanseri teşhisinden sonra hamile kalan kadınlarda nüks etme veya ölüm riskinin arttığını göstermemesine rağmen 7, 8, . Sitotoksik kemoterapi alınması, meme kanseri teşhisinden sonra canlı doğum oranının düşük olmasının önemli bir faktörüdür. Tanı sırasında 40 yaşın altındaki kadınların üçte ikisinde >2 cm boyutunda bir tümör ve/veya tutulan aksiller lenf düğümleri (evre II veya üzeri) olacaktır (10). Evre II tümörleri olan neredeyse tüm kadınlara ve hatta. cm'den büyük tümörleri olan evre I hastalığı olan çoğu kadına gonadotoksik kemoterapi önerilecektir (11). 40 yaşın altındaki kadınların en az üçte ikisinde hormon reseptörü pozitif tümör olacak ve kemoterapiye ek olarak (veya olumlu tümörleri olan kadınlarda tek bir modalite olarak) tamoksifen ± bir GnRH agonisti ile. yıllık antihormon tedavisi görmeleri önerilecektir.

Adet görmeme terapötik olarak tercih edilir, çün-

kü geçici adet görmemenin bile tekrarlamayı azalttığı ve sağkalımı iyileştirdiği bilinmektedir 12, 13, 14, 15. Bu nedenle, en iyi ihtimalle, yalnızca antihormonal tedavi gören küçük tümörlü kadınların çocuk sahibi olmaları. yıl veya daha fazla gecikecektir, bu da 30'lu yaşlardaki kadınlar için çocuk sahibi olma şansını azaltabilir ve en kötü ihtimalle sitotoksik kemoterapi yaşa bağlı foliküler tükenmeye önemli derecede sebep olabilir. Sitotoksik kemoterapi. antihormonal tedaviden sonra adetlerini yeniden kazanan kadınların bile önemli folikül tükenmesi ve 10 yıl veya daha fazla üreme yaşlanması geçirmesi muhtemeldir 16, 17, 18, 19. 40 yaş altı meme kanseri de dahil olmak üzere meme kanserinden kaynaklanan ölüm oranı azalmaya devam ettikçe 20, 21, doğurganlığın korunması meme kanseri geliştiren genç kadınlar için önemli bir sağkalım sorunu haline gelmiştir 22, 23, 24, 25 .

Klasik olarak, doğurganlık koruma prosedürleri tümörün cerrahi olarak çıkarılması ile adjuvan kemoterapinin başlatılması arasındaki 2-4 haftalık aralıktaki gerçekleştirilir. Kadının doğurganlık uzmanına sevk edildiği sırada adet döngüsünün hangi aşamasında olduğuna bağlı olarak, adjuvan kemoterapinin başlatılması ertelenmeye gerek kalmayabilir veya 2-4 hafta ertelenebilir. Giderek artan bir şekilde, klinik olarak pozitif nodülleri veya 2 cm veya daha büyük tümörü olan kadınlara ameliyattan önce neoadjuvan tedavi verilmektedir, çünkü bu kadınların mikrometastaz barındırma olasılığı yüksektir. Neoadjuvan tedaviye yanıt prognoz belirleyicidir ve mastektomi geçiren kadınlarda ameliyattan önce tüm kemoterapinin alınması, adjuvan tedavinin başlatılmasında gecikme ol-

¹ Uzm. Dr., Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mstsnm08@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-1041-9628

cekteki doğurganlık konusunda bilinçli karar verme, hastanın pişmanlığının azalmasına ve yaşam kalitesinin artmasına yol açabilir. Üreme yıllarında olan olumlu tümörlere sahip genç meme kanseri hastalarında adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi için daha az gonadotoksik rejimlerin kullanımı düşünülebilir. Agresif kanser tedavisiyle doğurganlığı kaybetme riski yüksek olduğunda, şu anda mevcut olan doğurganlık koruma seçenekleri tartışılmalıdır. Embriyo kriyoprezervasyonu köklü bir teknolojidir ve partneri olan kadınlar için uygundur. Oosit kriyoprezervasyonu, etik ve yasal sorunlardan kaçınabilen alternatif bir seçenektir (embriyo kriyoprezervasyonunun aksine). Ancak, ne embriyo ne de oosit kriyoprezervasyonu, kanser tedavisini erteleyemeyen kadınlar için pratik bir seçenek değildir. Ek olarak, COS hem embriyo hem de oosit kriyoprezervasyonu için gereklidir ve COS ile pik E2 düzeylerinde artış, ER + meme kanserinde tümör büyümesini hızlandırabilir. Gonadotropin ile birlikte tamoksifen veya letrozol kullanan alternatif COS stratejisi, E2 düzeylerinin yükselmesini baskılayabilir ve ER+ tümörü olan kadınlar için düşünülebilir. Embriyo veya oosit kriyoprezervasyonunun endike olmadığı durumlarda, kanser tedavisini geciktirme veya E2 düzeylerini artırma endişesi olmadan yumurtalık dokusunun kriyoprezervasyonu makul bir alternatif olabilir. Üreme uzmanları, meme kanseri olan genç kadınlarda kanser tedavisine başlamadan önce üremeyi koruma seçenekleri sunmak için meme kanseri tedavi ekipleriyle yakın bir şekilde çalışmalıdır. Meme kanseri sağ kalım programı gibi multidisipliner bir program, onkologlar ve üreme uzmanları arasındaki iletişimin zamanında olmasını ve sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve hastalara bilginin etkili bir şekilde iletilmesini kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Anders, C.K., Johnson, R., Litton, J., Phillips, M., Bleyer, A. (2009). Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*, 36, 237–249.
2. Hayat, M.J., Howlader, N., Reichman, M.E., Edwards, B.K. (2007). Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the SEER Program. *Oncologist*, 12, 20–37.
3. Blakely, L.J., Buzdar, A.U., Lozada, J.A., Shullai, S.A., Hoy, E., Smith, T.L., et al. (2004). Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*, 100, 465–469.
4. Mueller, B.A., Simon, M.S., Deapen, D., Kamineni, A.,

- Malone, K.E., Daling, J.R. (2003). Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*, 98, 1131–1140.
5. Cvancarova, M., Samuelsen, S.O., Magelssen, H., Fossa, S.D. (2009). Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital. *Clin Oncol*, 27, 334–343.
6. Partridge, A.H., Gelber, S., Peppercorn, J., Sampson, E., Knudsen, K., Laufer, M., et al. (2004). Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *Clin Oncol*, 22, 4174–4183.
7. Velentgas, P., Daling, J.R., Malone, K.E., Weiss, N.S., Williams, M.A., Self, S.G., et al. (1999). Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer*, 85, 2424–2432.
8. Largillier, R., Savignoni, A., Gligorov, J., Chollet, P., Guilhaume, M.N., Spielmann, M., et al. (2009). Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: GET(N) A Working Group analysis. *Cancer*, 115, 5155–5165.
9. Ives, A., Saunders, C., Bulsara, M., Semmens, J. (2007). Pregnancy after breast cancer: population based study. *Br Med J*, 334, 194.
10. Rosenberg, R., Levy-Schwartz, R. (2003). Breast cancer in women younger than 40 years. *Int. Fertil Womens Med*, 48, 200–205.
11. Goldhirsch, A., Ingle, J.N., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thurlimann, B., Senn, H.J. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*, 20, 1319–1329.
12. Gnant, M., Greil, R., Kubista, E. (2006). The impact of treatment-induced amenorrhea on survival of premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer: 10-year result of ABCSG-05 (CMF vs. goserelin, tamoxifen). *Breast Cancer Res Treat*, 100, S10–S11.
13. Vanhuyse, M., Fournier, C., Bonnetterre, J. (2005). Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol*, 16, 1283–1288.
14. Colleoni, M., Gelber, S., Goldhirsch, A., Aebi, S., Castiglione-Gertsch, M., Price, K.N., et al. (2006). Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *Clin Oncol*, 24, 1332–1341.
15. Goel, S., Sharma, R., Hamilton, A., Beith, J. (2009). LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 7(4), CD004562.
16. Petrek, J.A., Naughton, M.J., Case, L.D., Paskett, E.D., Naftalis, E.Z., Singletary, S.E., et al. (2006). Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: prospective study. *Clin Oncol*, 24, 1045–1051.
17. Walshe, J.M., Denduluri, N., Swain, S.M. (2006). Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Oncol*, 24, 5769–5779.

18. Gerber, B., Dieterich, M., Muller, H., Reimer, T. (2008). Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 108, 1–7.
19. Hickey, M., Peate, M., Saunders, C.M., Friedlander, M. (2009). Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update*, 15, 323–339.
20. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Thun, M.J. (2009). Cancer statistics, 2009. *CA Cancer Clin*, 59, 225–249.
21. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., Ward, E. (2010). Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer Clin*, 60, 277–300.
22. Ganz, P.A., Greendale, G.A., Petersen, L., Kahn, B., Bower, J.E. (2003). Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *Clin Oncol*, 21, 4184–4193.
23. Phillips, K.A., Osborne, R.H., Giles, G.G., Dite, G.S., Apicella, C., Hopper, J.L., et al. (2008). Psychosocial factors and survival of young women with breast cancer: population-based prospective cohort study. *Clin Oncol*, 26, 4666–4671.
24. Gorman, J.R., Malcarne, V.L., Roesch, S.C., Madlensky, L., Pierce, J.P. (2010). Depressive symptoms among young breast cancer survivors: the importance of reproductive concerns. *Breast Cancer Res Treat*, 123, 477–485.
25. Thewes, B., Butow, P., Girgis, A., Pendlebury, S. (2004). The psychosocial needs of breast cancer survivors: qualitative study of the shared and unique needs of younger versus older survivors. *Psychooncology*, 13, 177–189.
26. Kaufmann, M., Hortobagyi, G.N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A., Valagussa, P., et al. (2006). Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *Clin Oncol*, 24, 1940–1949.
27. Fredholm, H., Eaker, S., Frisell, J., Holmberg, L., Fredriksson, I., Lindman, H. (2009). Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*, 4, e7695.
28. Hartley, M.C., McKinley, B.P., Rogers, E.A., Kalbaugh, C.A., Messich, H.S., Blackhurst, D.W., et al. (2006). Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (≤ 40) breast cancer patients: case-control study. *Am Surg*, 72, 1189–1194.
29. Meneses, K., McNeese, P., Azuero, A., Jukkala, A. (2010). Development of the Fertility and Cancer Project: an Internet approach to help young cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*, 37, 191–197.
30. EBCTCG. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365, 1687–1717.
31. Perou, C.M., Sorlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406, 747–752.
32. Hugh, J., Hanson, J., Cheang, M.C., Nielsen, T.O., Perou, C.M., Dumontet, C., et al. (2009). Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *Clin Oncol*, 27, 1168–1176.
33. Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., et al. (2004). Multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *Engl. Med*, 351, 2817–2826.
34. Sparano, J.A., Wang, M., Martino, S., Jones, V., Perez, E.A., Saphner, T., et al. (2008). Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *Engl. Med*, 358, 1663–1671.
35. Parker, J.S., Mullins, M., Cheang, M.C., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., et al. (2009). Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Clin Oncol*, 27, 1160–1167.
36. Albain, K.S., Paik, S., van't Veer, L. (2009). Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast*, 18(Suppl 3), S141–S145.
37. Piccart-Gebhart, M.J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M., Smith, I., et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *Engl. Med*, 353, 1659–1672.
38. Brewster, A.M., Hortobagyi, G.N., Broglio, K.R., Kau, S.W., Santa-Maria, C.A., Arun, B., et al. (2008). Residual risk of breast cancer recurrence. years after adjuvant therapy. *Natl Cancer Inst*, 100, 1179–1183.
39. Goss, P.E., Muss, H.B., Ingle, J.N., Whelan, T.J., Wu, M. (2008). Extended adjuvant endocrine therapy in breast cancer: current status and future directions. *Clin Breast Cancer*, 8, 411–417.
40. Penault-Llorca, F., Andre, F., Sagan, C., Lacroix-Triki, M., Denoux, Y., Verrielle, V., et al. (2009). Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Oncol*, 27, 2809–2815.
41. Bedard, P.L., Di Leo, A., Piccart-Gebhart, M.J. (2010). Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 7, 22–36.
42. Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W., Luschin-Ebengreuth, G., Postlberger, S., Menzel, C., et al. (2009). Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *Engl. Med*, 360, 679–691.
43. Goldhirsch, A., Gelber, R.D., Castiglione, M. (1990). The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol*, 1, 183–188.
44. Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, A., Zambetti, M., Brambilla, C. (1995). Adjuvant CMF in node-positive breast cancer: 20-year follow-up. *Engl. Med*, 332, 901–906.
45. Fisher, B., Brown, A.M., Dimitrov, N.V., Poisson, R., Redmond, C., Margolese, R.G., et al. (1990). Comparison of AC interval reinduction vs CMF in node-positive breast cancer with tamoxifen-nonresponsive tumors: NSABP B-15. *Clin Oncol*, 8, 1483–1496.
46. Bines, J., Oleske, D.M., Cobleigh, M.A. (1996). Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Oncol*, 14, 1718–1729.

47. Jones, S., Holmes, F.A., O'Shaughnessy, J., Blum, J.L., Vukelja, S.J., McIntyre, K.J., et al. (2009). Docetaxel with cyclophosphamide vs doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year OS data from US Oncology 9735. *Clin Oncol*, 27, 1177–1183.
48. Levine, M.N., Bramwell, V.H., Pritchard, K.I., Norris, B.D., Shepherd, L.E., Abu-Zahra, H., et al. (1998). Randomized trial of CEF vs CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Clin Oncol*, 16, 2651–2658.
49. Hortobagyi, G.N., Buzdar, A.U., Marcus, C.E., Smith, T.L. (1986). Toxicity of adjuvant chemotherapy regimens with doxorubicin at M.D. Anderson. *NCI Monogr*, 1, 105–109.
50. Swain, S.M., Land, S.R., Ritter, M.W., Costantino, J.P., Cecchini, R.S., Mamounas, E.P., et al. (2009). Amenorrhea in women on AC followed by docetaxel (NSABP B-30). *Breast Cancer Res Treat*, 113, 315–320.
51. Fournier, M.N., Modi, S., Panageas, K.S., Norton, L., Hudis, C. (2005). Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer*, 104, 1575–1579.
52. Tham, Y.L., Sexton, K., Weiss, H., Elledge, R., Friedman, L.C., Kramer, R. (2007). The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by taxane. *Am. Clin Oncol*, 30, 126–132.
53. Perez-Fidalgo, J.A., Rosello, S., Garcia-Garre, E., Jorda, E., Martin-Martorell, P., Bermejo, B., et al. (2010). Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens. *Breast Cancer Res Treat*, 120, 245–251.
54. Berliere, M., Dalenc, F., Malingret, N., Vindevogel, A., Piette, P., Roche, H., et al. (2008). Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer*, 8, 56.
55. Slamon, D., Pegram, M. (2001). Rationale for trastuzumab (Herceptin) in adjuvant breast cancer trials. *Semin Oncol*, 28, 13–19.
56. Costa, R.B., Kurra, G., Greenberg, L., Geyer, C.E. (2010). Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol*, 21, 2153–2160.
57. Ismail-Khan, R., Bui, M.M. (2010). review of triple-negative breast cancer. *Cancer Control*, 17, 173–176.
58. Rabban, J.T., Barnes, M., Chen, L.M., Powell, C.B., Crawford, B., Zaloudek, C.J. (2009). Ovarian pathology in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations. *Am. Surg Pathol*, 33, 1125–1136.
59. Sanchez-Serrano, M., Novella-Maestre, E., Rosello-Sastre, E., Camarasa, N., Teruel, J., Pellicer, A. (2009). Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod*, 24, 2238–2243.
60. Badawy, A., Elnashar, A., El-Ashry, M., Shahat, M. (2009). Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril*, 91, 694–697.
61. Pereyra Pacheco, B., Mendez Ribas, J.M., Milone, G., Fernandez, I., Kvicala, R., Mila, T., et al. (2001). Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: preliminary report. *Gynecol Oncol*, 81, 391–397.
62. Blumenfeld, Z., Eckman, A. (2005). Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. *Natl Cancer Inst Monogr*, 2005, 40–43.
63. Dann, E.J., Epelbaum, R., Avivi, I., Ben Shahar, M., Haim, N., Rowe, J.M., et al. (2005). Fertility and ovarian function are preserved in women treated with intensified cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. *Hum Reprod*, 20, 2247–2249.
64. Somers, E.C., Marder, W., Christman, G.M., Ognenovski, V., McCune, W.J. (2005). Use of gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum*, 52, 2761–2767.
65. Castelo-Branco, C., Nomdedeu, B., Camus, A., Mercadal, S., Martinez de Osaba, M.J., Balasch, J. (2007). Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function. *Fertil Steril*, 87, 702–705.
66. Blumenfeld, Z., Avivi, I., Eckman, A., Epelbaum, R., Rowe, J.M., Dann, E.J. (2008). GnRH agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril*, 89, 166–173.
67. Huser, M., Crha, I., Ventruha, P., Hudecek, R., Zakova, J., Smardova, L., et al. (2008). Prevention of ovarian function damage by GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum Reprod*, 23, 863–868.
68. Nitzschke, M., Raddatz, J., Bohlmann, M.K., Stute, P., Strowitzki, T., von Wolff, M. (2009). GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet*, 282, 83–88.
69. Waxman, J.H., Ahmed, R., Smith, D., Wrigley, P.F., Gregory, W., Shalet, S., et al. (1987). Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol*, 19, 159–162.
70. Giuseppe, L., Attilio, G., Edoardo, D.N., Loredana, G., Cristina, L., Vincenzo, L. (2007). Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology*, 12, 141–147.
71. Kim, S.S., Lee, J.R., Jee, B.C., Suh, C.S., Kim, S.H., Ting, A., Petroff, B. (2010). Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol*, 53, 740–752.
72. Milliken, E.L., Lozada, K.L., Johnson, E., Landis, M.D., Seachrist, D.D., Whitten, I., et al. (2008). Ovarian hyperstimulation induces centrosome amplification and

- aneuploid mammary tumors independently of alterations in p53. *Oncogene*, 27, 1759–1766.
73. Oktay, K., Buyuk, E., Libertella, N., Akar, M., Rosenwaks, Z. (2005). Fertility preservation in breast cancer patients: comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole. *Clin Oncol*, 23, 4347–4353.
74. Azim, A.A., Costantini-Ferrando, M., Oktay, K. (2008). Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in breast cancer patients. *Clin Oncol*, 26, 2630–2635.
75. Chen, C. (1986). Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*, 1, 884–886.
76. Noyes, N., Porcu, E., Borini, A. (2009). Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*, 18, 769–776.
77. Grifo, J.A., Noyes, N. (2010). Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to IVF with fresh oocytes: potential fertility preservation. *Fertil Steril*, 93, 391–396.
78. Nagy, Z.P., Chang, C.C., Shapiro, D.B., Bernal, D.P., El-sner, C.W., Mitchell-Leef, D., et al. (2009). Evaluation of efficiency of an oocyte donation program using egg cryo-banking. *Fertil Steril*, 92, 520–526.
79. Noyes, N., Boldt, J., Nagy, Z.P. (2010). Oocyte cryopreservation: is it time to remove its experimental label?. *Assist Reprod Genet*, 27, 69–74.
80. Baka, S.G., Toth, T.L., Veeck, L.L., Jones, H.W., Mushash, S.J., Lanzendorf, S.E. (1995). Evaluation of the spindle apparatus of in-vitro matured human oocytes after cryopreservation. *Hum Reprod*, 10, 1816–1820.
81. Pickering, S.J., Braude, P.R., Johnson, M.H., Cant, A., Currie, J. (1990). Transient cooling to room temperature can cause irreversible disruption of the meiotic spindle in the human oocyte. *Fertil Steril*, 54, 102–108.
82. Kim, S.S. (2006). Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertil Steril*, 85, 1–11.
83. Smith, G.D., Serafini, P.C., Fioravanti, J., Yadid, I., Coslovsky, M., Hassun, P., et al. (2010). Randomized comparison of oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril*, 94, 2088–2095.
84. Van Blerkom, J. (1989). Maturation of mouse oocytes after cryopreservation: alterations in structure associated with vitrification. *Hum Reprod*, 4, 883–898.
85. Newton, H., Aubard, Y., Rutherford, A., Sharma, V., Gosden, R. (1996). Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod*, 11, 1487–1491.
86. Donnez, J., Dolmans, M.M., Demylle, D., Jadoul, P., Pirard, C., Squifflet, J., et al. (2004). Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 364, 1405–1410.
87. Meirrow, D., Levron, J., Eldar-Geva, T., Hardan, I., Fridman, E., Zalel, Y., et al. (2005). Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in patient with ovarian failure. *Engl. Med*, 353, 318–321.
88. Demeestere, I., Simon, P., Emiliani, S., Delbaere, A., Englert, Y. (2007). Successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in young patient. *Oncologist*, 12, 1437–1442.
89. Andersen, C.Y., Rosendahl, M., Byskov, A.G., Loft, A., Ottosen, C., Dueholm, M., et al. (2008). Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod*, 23, 2266–2272.
90. Roux, C., Amiot, C., Agnani, G., Aubard, Y., Rohrlisch, P.S., Piver, P. (2010). Live birth after ovarian tissue autograft in sickle cell disease. *Fertil Steril*, 93(2413), e15–e19.
91. Sanchez-Serrano, M., Crespo, J., Mirabet, V., Cobo, A.C., Escriba, M.J., Simon, C., et al. (2009). Twins born after transplantation of ovarian tissue and oocyte vitrification. *Fertil Steril*, 30, 30.
92. Silber, S.J., DeRosa, M., Pineda, J., Lenahan, K., Grenia, D., Gorman, K., et al. (2008). Ovary transplantation (cortical vs microvascular) and cryopreservation in monozygotic twins. *Hum Reprod*, 23, 1531–1537.
93. von Wolff, M., Donnez, J., Hovatta, O., Keros, V., Maltaris, T., Montag, M., et al. (2009). Cryopreservation and autotransplantation of ovarian tissue prior to cytotoxic therapy. *Eur. Cancer*, 45, 1547–1553.
94. Perrotin, F., Marret, H., Bouquin, R., Fischer-Perrotin, N., Lansac, J., Body, G. (2001). Incidence, diagnosis and prognosis of ovarian metastasis in breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil*, 29, 308–315.
95. Borst, M.J., Ingold, J.A. (1993). Metastatic patterns of invasive lobular vs ductal carcinoma of the breast. *Surgery*, 114, 637–641.
96. Kim, S.S., Battaglia, D.E., Soules, M.R. (2001). Future of ovarian cryopreservation and transplantation: fertility and beyond. *Fertil Steril*, 75, 1049–1056.
97. Demeestere, I., Simon, P., Emiliani, S., Delbaere, A., Englert, Y. (2009). Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update*, 15, 649–665.
98. Oktay, K., Economos, K., Kan, M., Rucinski, J., Veeck, L., Rosenwaks, Z. (2001). Endocrine function and oocyte retrieval after transplantation of ovarian cortical strips to forearm. *JAMA*, 286, 1490–1493.
99. Kim, S.S., Hwang, I.T., Lee, H.C. (2004). Heterotopic autotransplantation of cryobanked ovarian tissue to restore function. *Fertil Steril*, 82, 930–932.
100. Kim, S.S., Lee, W.S., Chung, M.K., Lee, H.C., Lee, H.H., Hill, D. (2009). Long-term function and fertility after heterotopic autotransplantation of ovarian tissue. *Fertil Steril*, 91, 2349–2354.
101. Rosendahl, M., Loft, A., Byskov, A.G., Ziebe, S., Schmidt, K.T., Andersen, A.N., et al. (2006). Biochemical pregnancy after fertilization of oocyte from heterotopic autotransplant of ovarian tissue. *Hum Reprod*, 21, 2006–2009.
102. Oktay, K., Buyuk, E., Veeck, L., Zaninovic, N., Xu, K., Takeuchi, T., et al. (2004). Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 363, 837–840.

Bölüm 74

Meme Kanseri Prevensiyon

Hasan BASIR¹

RİSK AZALTICI BİLATERAL MASTEKTOMİ

Meme kanseri riskini azaltmak için en etkili önlem bilateral mastektomidir, gözlemsel çalışmalar riskte %90'lık bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir ancak kılavuzlar; bunun randomize çalışması olmadığı için ;artmış risk altındaki kadınlarla sınırlandırılmasını önermektedir (1-2).

Meme ucunu koruyan risk azaltıcı mastektomi, basit veya cilt koruyucu mastektomiden daha iyi kozmetik sonuçlara sahiptir ve sınırlı veriler, benzer risk azaltımı sağladığını göstermektedir(3).Mastektomi sonrası rekonstrüktif cerrahinin meme kanseri riskini artırmadığı görülmektedir. Profilaktik bir cerrahiden sonra bile göğüs duvarında normal risk altında meme dokusunun bir miktar kaldığı ve riskin oldukça düşük de olsa yeni meme kanserlerinin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır(4).

BİLATERAL SALPINGO-OOFEREKTOMİ

Bilateral salpingoofektomi, Over kanseri riskinde yaklaşık. 85 oranında riskini azaltmada etkilidir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarına genellikle over kanseri riskinin genel popülasyonun üzerine çıktığı yaş, yani 30'lu yaşların sonlarında (BRCA1 taşıyıcıları için) ve 40'lı yaşların sonlarında (BRCA2 taşıyıcıları için) bu prosedürü dikkate almaları tavsiye edilir. Tarihsel olarak, bu kadınlara meme kanseri riskini azaltmak için prosedürü daha erken yaşta (çocuk doğurduktan sonra) düşünceleri de tavsiye edilmiştir. Meme kanseri riskini azaltmada bilateral

salpingo-ooferektominin etkinliği ile ilgili randomize çalışma verileri mevcut değildir.Son prospektif kohort çalışmaları, BRCA1 veya BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında RRSO ile meme kanseri riski arasında ikna edici bir genel ilişki bulamamıştır(5-7).

YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİĞİ

Obezite, alkol kullanımı ve fiziksel aktivite eksikliği gibi genetik olmayan risk faktörlerinin modifikasyonu, meme kanserinin önlenmesinin önemli bir bileşenidir. Genel olarak, bu genetik olmayan risk faktörleri, yüksek riskli kadınlarda genel popülasyondakilerle benzer meme kanseri risklerine sahiptir(8). Meme kanseri tanısı konulduktan sonra ılımlı alkol kullanımının ölüm riskini etkileyip etkilemediğine ilişkin veriler eksiktir.Diyet açısından, çoğu çalışma, meyve ve sebze tüketiminin artmasıyla riskte bir azalmayı kesin olarak desteklememiştir(9,10).

Orta düzeyde egzersiz (haftada. ıla. saat) meme kanseri nüksü riksinde azalma ile ilişkilendirilmiş ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi iyileştirmiştir(11,12) Üç prospektif kohort çalışması, egzersizin, özellikle menopoz öncesi kadınlar arasında meme kanseri insidansını %20 ila %30 oranında azaltabileceğini göstermiştir(13).

KEMOPREVENSIYON

Risk azaltıcı ilaç tedavisi, meme kanseri riski yüksek olan, risk azaltıcı mastektomi geçirmek istemeyen (veya ertelemek isteyen) veya riski artmış ancak

¹ Uzm. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tbbi Onkoloji BD., drhasanbasir@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3994-7974

cerrahinin uygun görülmesi için yeterince ele alınmamış kadınlar için önemli bir önleme seçeneğidir. Uluslar arası kılavuzlarda önerilen risk azaltıcı ilaçlar SERM'ler tamoksifen ve raloksifen ve aromataz inhibitörleri ekzemestan ve anastrozoldür. Bunların hiçbirinin meme kanseri mortalitesini azalttığı gösterilmemiştir ve hepsi sadece ER pozitif meme kanseri riskini azaltabilir. Bununla birlikte, ER pozitif meme kanseri en sık görülen tiptir ve meme kanseri erken mortalite ile sonuçlanmayacak olsa bile, meme kanseri teşhisi ve müteakip tedaviden kaçınmak, sağlık sistemi, kadınlar ve aileleri üzerindeki yükü azaltmak açısından değerli bir hedef gibi görünmektedir.

SERMler; Tamoksifen en iyi çalışılmış risk azaltıcı ilaçtır ve premenopozal ve postmenopozal kadınlarda etkili olduğu gösterilen tek koruyucu ajandır. ER-pozitif meme kanseri riskini% 33 oranında azaltır (14), risk azalması sadece ilacı aldıktan sonraki 5 yıl boyunca değil, aynı zamanda bırakmadan sonra en az 15 yıl boyunca da görülür(20). Bununla birlikte, tamoksifenin yan etkileri, sıcak basması gibi menopoz semptomlarını ve tromboz riskinin iki katına çıkmasını içerebilir, ancak mutlak risk, özellikle genç kadınlarda düşük kalmaktadır(15). Tamoksifen ayrıca menopoz sonrası kadınlarda endometriyal kanser riskini iki katına çıkarır, ancak yine de mutlak risk küçüktür(16). Premenopozal kadınlar tarafından, yıllık bir süre boyunca tamoksifen alımının önündeki bir diğer önemli engel, gebe kalmaya çalışan, hamile veya emziren kadınlarda güvenli bir şekilde verilememesi ve kadınların hormonal olmayan bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gerektiğidir(17).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, plaseboya kıyasla 3 yıl boyunca günde 5 mg'lık bir dozda tamoksifen, atipik duktal hiperplazi, lobüler karsinoma in situ veya uygun toksisite profiline sahip DCIS'li kadınlarda hastalığın tekrarlama riskini yaklaşık %50 oranında azaltmıştır(18,19) Premenopozal kadınlarda etki önemli ölçüde iyileşmemiştir(20). Düşük doz tamoksifen, intraepitelyal neoplazisi olan kadınlarda bir alternatif olabilir.

Başka bir SERM olan raloksifen, sadece postmenopozal kadınlarda kullanılmıştır. Raloksifen (5 yıl boyunca günde 60 mg), NSABP P-2 STAR çalışmasında doğrudan tamoksifen (5 yıl boyunca günde 20 mg) ile karşılaştırıldı ve 81 aylık medyan takipte raloksifen, tamoksifen ile karşılaştırıldığında ER pozitif

meme kanserini azaltmada sadece. 76 etkiliydi, ancak tamoksifen ile görülen artmış endometriyal kanser riski ve tromboembolik olaylar daha azdı (21). Postmenopozal kadınlarda raloksifen veya tamoksifen ile tedavinin riskleri ve yararları yaşa, etnik kökene, meme kanseri riskine ve histerektomi durumuna bağlıdır.

Aromataz inhibitörleri, bu ajanların her ikisinden de daha etkilidir, ancak sadece postmenopozal kadınlarda kullanılabilir, çoğu durumda ilk tercih edilen ajan olmaları gerekir, tamoksifen veya raloksifen aromataz inhibitörlerini tolere edemeyenler için kullanılabilir. Tamoksifen, premenopozal kadınlar için tercih edilen açık tedavi olmaya devam etmektedir ve başlangıçtan en az 15 yıl sonrasına kadar devam eden faydaları vardır(22).

Aromataz inhibitörleri ekzemestan ve anastrozol ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar, bu ilaçların meme kanseri riskini medyan 2.5 yıllık takipte sırasıyla %60 ve medyan 10.9 yıllık takipte %49 oranında azaltabildiğini göstermiştir(23-25).

NCIC CTG MAP.3 çalışması, eksemestan ile plasebo arasında 35 aylık takipte, plasebo alanlara kıyasla, yıl boyunca ekzemestan alan kadınlar arasında ER pozitif invaziv meme kanseri insidansında %73'lük bir azalma olduğu gibi invaziv meme kanseri insidansında %65'lik bir azalma gösterilmiştir(26).

IBIS-II çalışması anastrozolu plasebo ile karşılaştırdı. Bu çalışmada, 5 yıllık anastrozol, meme kanseri geliştirme riski yüksek olan postmenopozal kadınlar arasında hormon reseptörü pozitif invaziv meme kanseri ve DCIS riskini %50'den fazla azaltmıştır(27) Seçici ER modülatörleri veya anastrozol kullanılarak yapılan önleme çalışmalarında görüldüğü gibi, ER negatif meme kanseri için risk azaltımında ve sağkalımı iyileştirmede etkisi yoktu.

KAYNAKLAR

1. Li, X. et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: meta- analysis and systematic review. Clin. Cancer Res. 22, 3971–3981 (2016).
2. Hartmann, L. C. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with family history of breast cancer. N. Engl. J. Med. 340, 77–84 (1999).
3. Jakub, J. W. et al. Oncologic safety of prophylactic nipple- sparing mastectomy in population with BRCA mutations: multi- institutional study. JAMA Surg. 153,

- 123–129 (2018).
4. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in. population with BRCA mutations:. multi-institutional study. *JAMA Surg* 2018;153:123–129. doi:10.1001/jamasurg.2017.3422.PMID:28903167.
5. Terry, M. B. et al. Risk- reducing oophorectomy and breast cancer risk across the spectrum of familial risk. *J. Natl Cancer Inst.* 111, 331–334 (2019).
6. Kotsopoulos, J. et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Natl Cancer Inst.* 109, djw177 (2017).
7. Mai, P. L. et al. Risk- reducing salpingo- oophorectomy and breast cancer risk reduction in the Gynecologic Oncology Group Protocol-0199 (GOG-0199). *JNCI Cancer Spectr.* 4, pkz075 (2019).
8. Milne, R. L., Antoniou, A. C. Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Endocr. Relat. Cancer* 23, T69–T84 (2016).
9. Demark-Wahnefried W, Goodwin PJ. To your health: how does the latest research on alcohol and breast cancer inform clinical practice?.. *Clin Oncol* 2013;31:1917–1919. doi:10.1200/JCO.2013.49.0466.PMID:23569302.
10. Newcomb PA, Kampman E, Trentham-Dietz A, et al. Alcohol consumption before and after breast cancer diagnosis: associations with survival from breast cancer, cardiovascular disease, and other causes.. *Clin Oncol* 2013;31:1939–1946. doi:10.1200/JCO.2012.46.5765. PMID:23569314.
11. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, et al. Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update.. *Clin Oncol* 2019;37:3152–3165. doi:10.1200/JCO.19.01472. PMID:31479306.
12. Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, et al. Physical activity and cancer prevention:. systematic review of clinical trials. *Cancer Causes Control* 2011;22:811–826. doi:10.1007/s10552-011-9761-4.PMID:21461921.
13. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk.. *Natl Cancer Inst* 2009;101:384–398. doi:10.1093/jnci/djp018. PMID:19276457.
14. Cuzick, J. et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 381, 1827–1834 (2013).
15. Cuzick, J. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long- term follow- up of the IBIS-. breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 16, 67–75 (2015). This paper describes the long- term follow- up of the IBIS-. trial participants who received. years of preventive tamoxifen and shows that the protection against breast cancer is maintained for at least 20 years.
16. Nelson, H. D., Smith, M. E., Griffin, J. C., Fu, R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer:. systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 158, 604–614 (2013).
17. Skandarajah, A. R. et al. Patient and medical barriers preclude uptake of tamoxifen preventative therapy in women with. strong family history. *Breast* 32, 93–97 (2017).
18. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia.. *Clin Oncol* 2019;37:1629–1637. doi:10.1200/JCO.18.01779. PMID:30973790.
19. Lazzeroni M, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent recurrence in breast noninvasive neoplasia:. 10-year follow-up of TAM-01 study.. *Clin Oncol* 2023;41:3116–3121. doi:10.1200/JCO.22.02900. PMID:36917758.
20. DeCensi A, Puntoni M, Johansson H, et al. Effect modifiers of low-dose tamoxifen in. randomized trial in breast noninvasive disease. *Clin Cancer Res* 2021;27:3576–3583. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4213.PMID:33608319.
21. Vogel, V. G. et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene
22. Freedman, A. N. et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J. Clin. Oncol.* 29, 2327–2333 (2011).
23. Cuzick, J. et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS- II): long- term results of. randomised controlled trial. *Lancet* 395, 117–122 (2020). This paper describes the long- term follow- up of. randomised controlled trial of anastrozole or placebo for breast cancer prevention and shows that. years of anastrozole confers at least 10 years of preventive benefit.
24. Cuzick, J. et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high- risk postmenopausal women (IBIS- II): an international, double- blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 383, 1041–1048 (2014).
25. Goss, P. E. et al. Exemestane for breast- cancer prevention in postmenopausal women. ne (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev. Res.* 3, 696–706 (2010).
26. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women.. *Engl. Med* 2011;364:2381–2391. doi:10.1056/NEJMoa1103507.
27. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al.; IBIS-II investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1041–1048. doi:10.1016/S0140-6736(13)62292-8.PMID:24333009.

Bölüm 75

Meme Kanseri Tedavileri ve Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkileri

Çiğdem ERHAN¹

GİRİŞ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinden biridir ve tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde hastaların yaşam beklentisi önemli ölçüde artmıştır. On yıllık yaşam beklentisi yüksek gelirli ülkelerde %75'in üzerine çıkmaktadır. Bu uzun yaşam beklentisi, kanser tedavilerinin uzun vadeli yan etkilerine odaklanmanın önemini artırmaktadır. (1) Bu yan etkilerden biri de hipotiroidizmdir; yani tiroid hormonlarının yetersiz sentezi ve salgılanmasından kaynaklanan bir durumdur. (4) Meme kanseri hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğu riski, tedavi yöntemlerinin tiroid bezi üzerindeki etkileri nedeniyle özellikle dikkat çekmektedir. (5) Bu bölüm, meme kanseri tedavisinde uygulanan çeşitli modalitelerin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

HİPOTİROİDİZM: TANIM, TANI VE GENEL NEDENLERİ

Hipotiroidizm, tiroid hormonları triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeylerinin düşük olmasıyla karakterize bir bozukluktur. (1,2,3) T3 ve T4 sentezi ve salgılanması, tiroid uyarıcı hormon (TSH) salgılanması yoluyla düzenlenir. (1,2) TSH için referans değerler genellikle 0.3-4.0. 10^{-3} IU/L aralığındadır. (1) Subklinik hipotiroidizm, artmış TSH seviyeleri ile normal serbest T4 (fT4) değerleri olarak tanımlanırken, aşikar hipotiroidizm, artmış TSH ve referans

altı fT4 seviyeleri ile tanımlanır. Hipotiroidizm, yorgunluk, kilo alımı, soğuk intoleransı, kas güçsüzlüğü, kuru cilt, ses değişiklikleri ve depresyon gibi spesifik olmayan semptomlarla ilişkilidir. (2) Tedavi edilmediğinde, uzun vadede kalp fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. (5) Avrupa'da aşikar hipotiroidizm prevalansının %0.2 ile %5.3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda daha yüksek insidansa sahiptir ve yaşla birlikte artar. Hipotiroidizmin bilinen bir tedavisi olmamasına rağmen, semptomlar yaşam boyu tiroksin (levotiroksin) takviyesi ile kontrol edilebilir. (2)

Hipotiroidizmin en yaygın nedeni otoimmün tiroitit (örn. Hashimoto hastalığı) olup, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki vakaların %99'unu oluşturur. (4,6) Diğer nedenler arasında iyot eksikliği, ilaçlar (tiyomidler, lityum, amiodaron, interferon alfa, interlökin 2, tirozinkinaz inhibitörleri, immün kontrol noktası inhibitörleri) ve önceki dış ışınlama tedavisi yer alır. (6) Santral hipotiroidizm (sekonder/tersiyer), hipofiz veya hipotalamus bozukluklarından kaynaklanabilir ve cerrahi veya radyasyon tedavisinin etkileri de bir neden olabilir. (6)

MEME KANSERİ TEDAVİ MODALİTELERİ VE TİROİD FONKSİYONLARI

Meme kanseri tedavisinde çeşitli modaliteler kullanılmaktadır: cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi. Bu tedavilerin her birinin tiroid fonksiyonları üzerinde potansiyel etkileri vardır.

¹ Uzm. Dr. Adana Seyhan Devlet Hastanesi, drcerhan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-4736-5699

Bireyselleştirilmiş Radyoterapi Planlaması: Tiroid bezinin risk altındaki bir organ olarak hassas bir şekilde konturlanması ve ortalama dozun (Dmean) mümkün olduğunca düşük, ideal olarak 21 Gy'nin altında tutulması önerilmektedir. SCRT için klinik hedef hacmin (CTV) kranyal sınırının bireyselleştirilmesi, tiroid bezinin daha fazla korunmasına yardımcı olabilir. İleri radyoterapi teknikleri (IMRT/S-IMRT/D-IMRT) tiroid dozlarını azaltmada geleneksel yöntemlere göre daha etkilidir.(5)

Sistemik Tedavilerin Etkileşimi: Kemoterapi, hormonoterapi ve immünoterapi gibi sistemik tedavilerin tiroid fonksiyonları üzerindeki potansiyel etkileşimleri ve sinerjistik etkileri daha fazla araştırma gerektirmektedir.(1) Özellikle Tamoksifen'intiroid fonksiyonları üzerindeki çelişkili etkileri ve immünoterapininotoimmünotiroidfonksiyonu indüksiyonu, gelecekteki çalışmaların odak noktası olmalıdır.(5)

Yeni Yönergelerin Rolü: Son on yılda, hacim tabanlı radyoterapi teknikleri daha geleneksel alan tabanlı tekniklerin yerini almıştır. Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) tarafından 2015 yılında yayınlanan hedef hacim konturlama yönergeleri, çoğu hastada tiroid bezinin radyasyon alanından çıkarılmasını ve tiroid bezine verilen radyasyon dozunun azaltılmasını önermiştir. Bu yönergelerin klinik uygulamaya yaygınlaşması, meme kanseri hastalarında gözlemlenen hipotiroidizm riskinin azalmasına katkıda bulunabilir.(8)

Ekonomik Değerlendirme: Rutin tiroid fonksiyon testlerinin maliyet etkinliği değerlendirilmemiştir. Ancak, tiroid fonksiyon testlerinin nispeten ucuz olması ve RHT'nin yüksek insidansı göz önüne alındığında, rutin tarama kabul edilebilir olabilir.(5)

SONUÇ

Meme kanseri hastalarında radyoterapi sonrası hipotiroidizm (RHT) insidansı yüksektir ve özellikle supraklavikülernodal radyasyon ile yüksek baseline TSH seviyeleri ve tiroidin maruz kaldığı yüksek ortalama doz önemli risk faktörleridir.(5) Sistemik tedavilerin, özellikle immünoterapinin, tiroid fonksiyonları üzerindeki etkileri de giderek daha fazla anlaşılmaktadır. (1) Artan yaşam beklentisi nedeniyle, bu yan etkinin erken teşhisi ve yönetimi, hastaların yaşam kalitesini artırmak için kritik öneme sahiptir. (1) Tiroid fonk-

siyonları, RT sonrası en geç. ay içinde rutin olarak değerlendirilmeli ve tiroid bezi, tedavi planlamasında risk altındaki bir organ olarak tanımlanarak ortalama dozunun 21 Gy'nin altında tutulması önerilmelidir. (5) Bireyselleştirilmiş tedavi planlaması ve gelişmiş radyoterapi teknikleri, tiroid bezine verilen dozu en aza indirerek RHT riskini azaltmada önemli rol oynamaktadır. (5) Gelecekteki araştırmalar, optimal izleme protokollerini ve çeşitli tedavi modalitelerinin-tiroid üzerindeki uzun vadeli etkileşimlerini daha iyi anlamaya odaklanmalıdır.(5)

KAYNAKLAR

1. Solmunde E, Falstie-Jensen AM, Lorenzen EL, Ewertz M, Reinertsen KV, Dekkers OM, Cronin-Fenton DP. Breastcancer, breastcancer-directedradiationtherapy and risk of hypothyroidism.: systematicreviewand meta-analysis. *Breast*. 2023 Apr;68:216–224. doi:10.1016/j.breast.2023.02.006.
2. Chiovato L., Magri F., Carlé A.: Hypothyroidism in context: wherewe'vebeenandwherewe'regoing. *AdvT-her* 2019; 36: pp. 47-58.
3. World HealthOrganization. Cancer [Uptodate:2018]. Geneva: World HealthOrganization; 2018 Feb. [cited 2018 May 5]. Availablefrom: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
4. Hypothyroidism. *ClinicalKey.pdf*UpdatedFebruary 3, 2025 (1.Huber. et al: Prospectivestudy of thespontaneouscourse of subclinicalhypothyroidism: prognosticvalueofthyrotropin, thyroidreserve, andthyroidantibodies.. *ClinEndocrinolMetab*. 87(7):3221-6, 2002. 2.Garber JR et al: Clinicalpracticeguidelinesforhypothyroidism in adults: cosponsoredbytheAmericanAssociation of ClinicalEndocrinologistsandtheAmericanThyroidAssociation. *Thyroid*. 22(12):1200-35,2012)
5. Radiation-InducedHypothyroidism in PatientsWithBreastCancerAfterHypofractionatedRadiationTherapy: ProspectiveCohortStudy (Liu, X. R., Hu, Y. M., Ge, X., Zhong, W. J. et al. Radiation-InducedHypothyroidism in PatientsWithBreastCancerAfterHypofractionatedRadiationTherapy: ProspectiveCohortStudy. *International. of RadiationOncology-Biology-Physics*. (2022). 115(1), 83–92. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.04.052>)
6. Hypothyroidism. *ClinicalKey.pdf* (6-Monaco F: Classification of thyroiddiseases: suggestionsfor. revision.. *ClinEndocrinol Metab*.88(4):1428-32, 2003)
7. Jereczek-Fossa B.A.,Alterio D., Jassem J., Gibelli B., et al. Radiotherapy-inducedthyroiddisorders. *CancerTreatRev* 2004; 30: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.12.003>.
8. Offersen B.V.,Boersma L.J., Kirkove C., Hol S., Aznar M.C., Biete Sola A., et. al.: ESTRO consensusguideline on targetvolumedelineationforelect (<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.11.030>)

9. Sol meme radyoterapisinde brakialpleksus, karotis arter ve tiroid dozlarının değerlendirilmesi (İnan G, Gül OV, Başaran H. Sol meme radyoterapisinde brakialpleksus, karotis arter ve tiroid dozlarının değerlendirilmesi. MKÜ Tıp Dergisi. 2022;13(46):174-181. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.1002684>)
10. Hancock S.L.,Cox R.S., McDougall I. Thyroiddisease-saftertreatment of Hodgkin'sdisease.. Engl. Med 1991; 325: pp. 599-605.
11. Treatmentprotocolsforbreastcancer. UpToDate.pdf (1. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial-comparingdoxorubicinpluscyclophosphamidewithdocetaxelpluscyclophosphamide as adjuvanttherapyforoperablebreastcancer.. ClinOncol 2006; 24:5381.
2. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomizedtrial of dose-dense versusconventionallyscheduledandsequentialversusconcurrentcombinationchemotherapy as postoperativeadjuvanttreatment of node-positiveprimarybreastcancer: firstreport of Intergroup Trial C9741/CancerandLeukemiaGroup. Trial 9741.. ClinOncol 2003; 21:1431.
3. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Twomonths of doxorubicin-cyclophosphamidewithandwithoutintervalreinductiontherapycomparedwith months of cyclophosphamide, methotrexate, andfluorouracil in positive-nodebreastcancerpatientswith-tamoxifen-nonresponsivetumors: resultsfromtheNationalSurgicalAdjuvantBreastandBowel Project B-15.. ClinOncol 1990; 8:1483. 4. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvantdocetaxelfornode-positivebreastcancer.. Engl. Med 2005; 352:2302.
12. Cerrahpaşa tıp dergisi 2014, iMMUNOTERAPi AL TINDA GELİŞENOTOiMMONHiPOTiROiDi OL-GUSU SUNUMU*R1za Umar GÖRSU, GokhanDE-MiR, Si.ihaylaSERDENGECTi (Giirsu RU, Demir G, Serdengeti S. Thereport of an autoimmunehypothyroidismunderimmunotherapy. Ce"ahpa~a. Med 1999; 30 (2): 179-183.
13. Meme Kanserinde Güncel Gelişmeler RecentDevelopments in BreastCancer(Akyolcu N, Özhanlı Y, Kademir D. RecentDevelopments in BreastCancer. Journal of HealthScienceandProfession 2019; 6(3): 583-94.)
14. Endocrineabnormality in paraneoplastic Syndrome (Best Practice&ResearchClinicalEndocrinology&Metabolism) (M.C. Onyema, E.E. Drakouand G.K.. ndocrineabnormality in paraneoplasticsyndrome, Best Practice&ResearchClinicalEndocrinology&Metabolism, Volume 36, Issue3,2022,101621,ISSN 1521-690X. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101621>. (1.DeLellis RA, Xia L. Paraneoplasticendocrinesyndromes: review. EndocrPathol 2003;14(4):303-318.
2. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, et al. Paraneoplasticendocrinesyndromes. EndocrRelatCancer 2017;24(6):173-90.