



İZMİR
MEME HASTALIKLARI
DERNEĐİ
KURULUŐ 1992



MEMENİN SELİM PREKANSERÖZ HASTALIKLARININ YÖNETİMİ

Op. Dr. Gülden BALLI
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi KliniĐi

PROLİFERATİF LEZYONLAR

- Meme kanseri için risk artışı yapan lezyonlar(prekanseröz)
- Meme kanseri için risk artışı yapmayan lezyonlar

PROLİFERATİF LEZYONLAR

- Atipik Duktal Hiperplazi (ADH)
- Lobuler Neoplazi (LN)
 - Atipik Lobuler Hiperplazi (ALH)
 - Lobuler Karsinoma İn situ (LCIS)
- Papiller Lezyonlar
- Radyal Skar

Yakın geçmişe dek cerrahi gereken tek biyopsi sonucu “invaziv meme kanseri” idi.

1998 NSABP P-1

- Bazı proliferatif lezyonlarda meme kanseri riski artmıştır.
- Riskli grupta Tamoksifen, meme kanseri sıklığını azaltmıştır.

Meme taramasında amaç;

- nonpalpable lezyonun tespiti
- histopatolojik tanı

İşaretle biyopsi ve açık biyopsi ile tanı %80 benign

Minimal İnvaziv yöntemlerle %95 doğruluk

Ancak bazı patolojik tanılarda daha geniş örnekleme ihtiyacı duyulmaktadır.

ATİPİK DUKTAL HİPERPLAZİ(ADH)

- Duktus duvarında hücre çoğalmasına bağlı kalınlaşma ve hücresel atipi olması.

Page DL, Rogers LW.
Hum Pathol 1992;23:1095–1097.

- Benign nedenlerle yapılan biyopsilerin %10'u.

Simpson JF. Pathology 2009;41:36-9.

- Meme kanseri için artmış RR: 2,8-5,3.

Hutchinson WB et al. J Natl Cancer Inst 1980;65:13–20.

Dupont WD, Page DL. N Engl J Med
1985;312:146–151.

- 25 yıllık takipte kümülatif kanser insidansı %30.

Hartmann LC et al. Cancer Prev Res (Phila) 2014;7:211-7.

Author	N	Selection criteria	Median f/u	% Atypia	Breast Cancer RR, (95% CI)
Dupont et al ⁴³	9494	Vanderbilt University patients with biopsy-proven benign breast disease	20 years	3.0%	3.58 (2.6–5.0)
Bodian et al ⁴⁴	1799	Haagensen patient population from Columbia-Presbyterian Medical Center with biopsy-proven benign breast disease	20.6 years	19%	3.0 (1.5–6.0) (moderate/severe atypia) 2.3 (1.6–3.4) (mild atypia)
Hutchinson et al ⁶	1053	Private practice patient population with biopsy-proven benign breast disease	12.9 years	3.1%	2.85 (0.34–10.28)
Carter et al ⁴⁵	16,692	BCDDP participants with history of biopsy-proven benign breast disease	8.3 years	7.8%	3.0 (2.1–4.1)
Dupont and Page ⁷	3303	History of biopsy-proven benign breast disease	17 years	3.6%	All: 5.3 (3.1–8.8) With FH of Breast CA: 8.9 (4.8–17) Without FH of Breast CA: 3.5 (2.3–5.5)
London et al ⁴⁶	121 breast cancer cases 488 controls	Nurses Health Study participants with either cancer or biopsy-proven benign breast disease	9 years	22.3% (cases) 9.6% (controls)	All: 3.7 (2.1–6.8) With FH of Breast CA: 7.3 (1.1–50.1) Without FH of Breast CA: 3.7 (1.9–7.0)
McDivitt et al ⁴⁷	433 breast cancer cases 261 controls	Cancer and Steroid Hormone Study participants with either cancer or biopsy-proven benign breast disease	N/A	15.9% (cases) 10.0% (controls)	Odds Ratio 2.6 (1.6–4.1)
Palli et al ⁴⁸	62 breast cancer cases 315 controls	Women from Florence, Italy breast cancer screening program	N/A	17.7% (cases) 2.2% (controls)	Odds Ratio 13.0 (4.1–41.7)
Krieger and Hiatt ⁴⁹	2731	San Francisco Bay, California women with biopsy-proven benign breast disease	16 years		Rate Ratio 7.2 (Black-Chabon Score 5/severe atypia)
Dupont et al ⁵⁰	95 breast cancer cases 227 controls	Breast Cancer Detection and Demonstration Project mammography screening program participants	N/A	14.7% (cases) 4.4% (controls)	Odds Ratio 4.3 (1.7–11)
Byrne et al ⁵¹	133 breast cancer cases 610 controls	Nurses Health Study participants with either cancer or biopsy-proven benign breast disease	N/A	25.6% (cases) 11.8% (controls)	Odds Ratio 3.6 (2.0–6.4)

Study and Study Group	No. of Patients	Standardized Incidence Ratio (95% CI)	P Value
Nashville Breast Cohort, 1985 ^{2†}			
All atypical hyperplasia	232	4.4 (3.1–6.3)	
Family history of breast cancer			
Yes	39	8.9 (4.8–17)	
No	193	3.5 (2.3–5.5)	
Mayo Clinic, 2005, 2014 ^{3,3‡}			
All atypical hyperplasia	698	4.34 (3.66–5.12)	
Type of atypical hyperplasia			
Atypical ductal hyperplasia	300	3.93 (3.00–5.06)	0.54
Atypical lobular hyperplasia	327	4.76 (3.74–5.97)	
Atypical ductal and lobular hyperplasia	32	4.36 (1.75–8.96)	
Age			
<45 yr	100	5.45 (3.17–8.73)	0.04
45–55 yr	233	5.43 (4.13–7.01)	
>55 yr	365	3.54 (2.74–4.49)	
Family history of breast cancer [§]			
None	372	3.91 (3.05–4.94)	0.23
Weak	151	5.54 (3.94–7.57)	
Strong	106	4.19 (2.68–6.23)	
Foci of atypical hyperplasia			
1	410	3.19 (2.46–4.07)	<0.001
2	161	5.53 (3.95–7.53)	
3	113	7.61 (5.36–10.49)	
Extent of involution			
None	75	7.66 (4.74–11.72)	<0.001
Partial	428	4.63 (3.76–5.65)	
Complete	153	1.91 (1.04–3.20)	
Henry Ford, 2007 ^{5¶}			
Atypical ductal hyperplasia	179	5.0 (2.3–11.0)	
Atypical lobular hyperplasia	67	3.2 (0.83–12.4)	
Nurses' Health Study, 1992 ⁷			
All atypical hyperplasia	74	3.7 (2.1–6.8)	
Menopause status			
Premenopausal	34	5.9 (2.6–13.2)	
Postmenopausal	35	2.3 (0.9–5.9)	
Nurses' Health Study, 2006 ^{8***}			
Family history of breast cancer			
Present	62	5.37 (3.01–9.58)	0.57
Absent	194	4.38 (2.93–6.55)	

ATİPİK DUKTAL HİPERPLAZİ(ADH)

- ADH sonrası gelişen kanser ipsilateral memede ortaya çıkmaktadır (prekürsör).
- Aynı zamanda karşı meme de risk altındadır(belirteç).

Dupont WD, Page DL. N Engl J Med
1985;312:146–151.

Song M et al. Chin Med J (Engl)
2002;115:1221– 1225.

Kor biyopside ADH...

- Olası yanlış örnekleme?
- Odağın eksizyonu
- Eksizyonel biyopsi sonrası
 - %15-30 “UPGRADING”
 - %50’ si DCIS veya İnvaziv kanser

Deshaies I et al.Breast 2011;20:50-5.
Kohr JR et al.Radiology 2010;255:723-30.

Kor biyopside ADH...

Komşu dokuda kanseröz patoloji saptanması için güçlü bir belirteç.

Margenthaler JA., et al. Am J Surg 2006; 192; 534-537

Liberman L., et al. AJR Am J Roentgenol 2007; 188; 684-690.

- Biyopsi yöntemi
- İğnenin kalınlığı
- Görüntülemeye saptanan patolojinin niteliği
- ADH saptanan odak sayısı

SON DURUM...

Herhangi bir şekilde kor ya da vakum yardımlı biyopsi sonucu ADH saptanan her lezyon eksizyonel biyopsi ile geniş olarak örneklenmelidir.

MR?

- American Cancer Society (ACS): risk %20-25 ve herediter risk varsa,
- NCCN: risk %20 ve herediter risk varsa,
- American College of Radiology: ?? “still in question”

ADH için prospektif data yok...

Kemoprevensiyon

- Nerede ise tüm ADH ler östrojen reseptörü ekspresyonu içeriyor.

Shoker BS et al. J Pathol 1999;188:237–244.

- NSABP P-1 çalışmasında Tamoksifen ile en dramatik risk azalması ADH grubunda
- Plasebo koluna göre kanser görülmeinsidansında %86 azalma saptanmış.

Fisher B et al. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371.

Profilaktik Mastektomi

- Bilateral profilaktik mastektomi için klinik gereklilik yok.
- Meme kanseri tanısı olan kadında, kontrateral memede saptanmış olması profilaktik mastektomi için bir endikasyon.

LOBULER NEOPLAZİ

Terminal duktulobuler üniteye genişlemeye neden olan monomorfik, diskoheziv hücre çoğalması

Etkilenen üniteye göre;

- Atipik Lobuler Hiperplazi
- Lobuler Karsinoma in Situ(LCIS)

Benign nedenlerle yapılan biyopsilerde %0,3-4

Tavassoli F, et al, Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs; 2003.

LOBULER NEOPLAZI

İnvaziv kanser riski:

- Atipik Lobuler Hiperplazi risk 4-5 kat
- Lobuler Karsinoma in Situ(LCIS) risk 8-10 kat

Eksizyonel biyopside “upgrade” %0-27

Lobuler neoplazi hem “marker” hem prekürsör

Lakhani SR. Lancet 361;96,2003

Atipik Lobuler Hiperplazi

- ALH için risk (RR=3) ADH ile LCIS arasında,
- Aile öyküsü riski iki kat artırıyor
- %66-75 aynı memede kanser

Kor biyopside LN?

- Eksizyonel biyopsi gereksiz

Bassett L, et al. *CA Cancer J Clin* 47;171,1997

Page DL, et al. *Lancet* 361;125,2003

Nakhlis, Faina, et al. *Annals of surgical oncology* 23.3 (2016): 722-728.

- Eksizyonel biyopsi gerekli

Lakhani SR. *Lancet* 361;96,2003

Arpino G, et al. *Cancer* 101;242,2004

Elsheikh TM ve Silverman JF. *Am J Surg Pathol* 29;534;2005

Margenthaler JA., et al. *Am J Surg* 192;534,2006

Kor biyopsi yeterli...

- Yalnız LN (ALH veya LCIS) olması
- DCIS ile örtüşen histolojik bulgunun olmaması
- Beraberinde ADH olmaması
- Mamografik-patolojik uyumsuzluk olmaması

Lobuler Karsinoma in Situ (LCIS)

LCIS, 12 yıllık takip

n=180 hasta

Eksizyonel biyopsi sonrası takip:

- Genel nüks: 36 hasta (%20)
- İpsilateral nüks: 26 hasta (%14.4)
- Kontrlateral nüks: 14 hasta (%7.8)

Fisher, E. R., et al, Cancer, 2004, 100(2), 238-244.

Lobuler Karsinoma in Situ (LCIS)

- Eksizyonel biyopsi sonrası invaziv kanser nüksü %5 ve daha az
- Tüm neoplazilerde nüks ipsilateral memede daha fazla
- Ipsilateral invaziv nüksler çoğunlukla lobüler tip
- Ipsilateral memede nüksler kontrateral nükslere göre daha çok ilk 5 yılda

İnvaziv lobuler kanser için prekürsör bir patolojidir????

Kor biyopside LCIS...



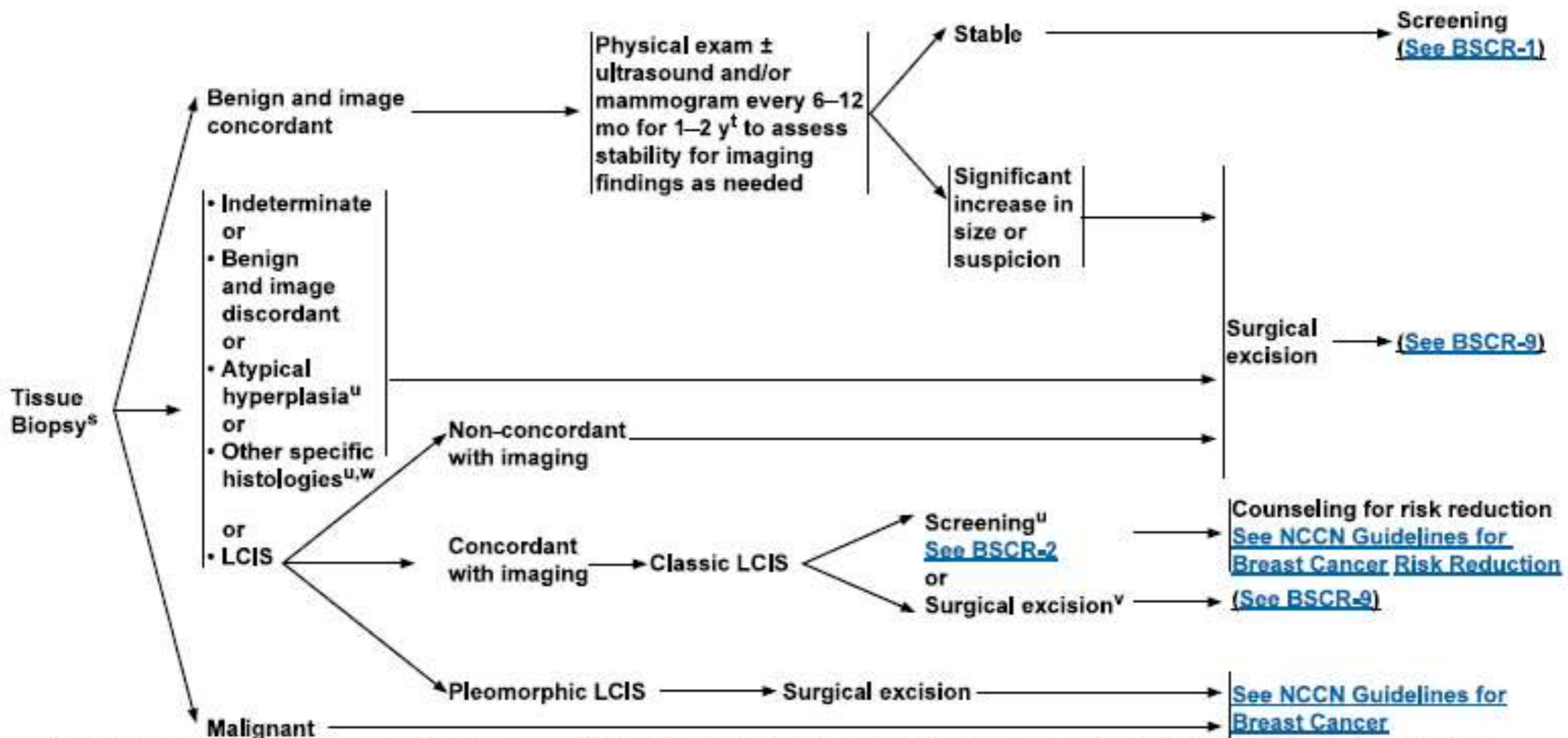
National
Comprehensive
Cancer
Network*

NCCN Guidelines Version 1.2016 Breast Cancer Screening and Diagnosis

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PALPABLE MASS

FOLLOW-UP EVALUATION



*FNA and core (needle or vacuum-assisted) biopsy are both valuable. FNA requires cytologic expertise. Surgical excision is appropriate if unable to perform core needle biopsy or if strongly desired by patient.

^tThere may be variability on the follow-up interval based on the level of suspicion.

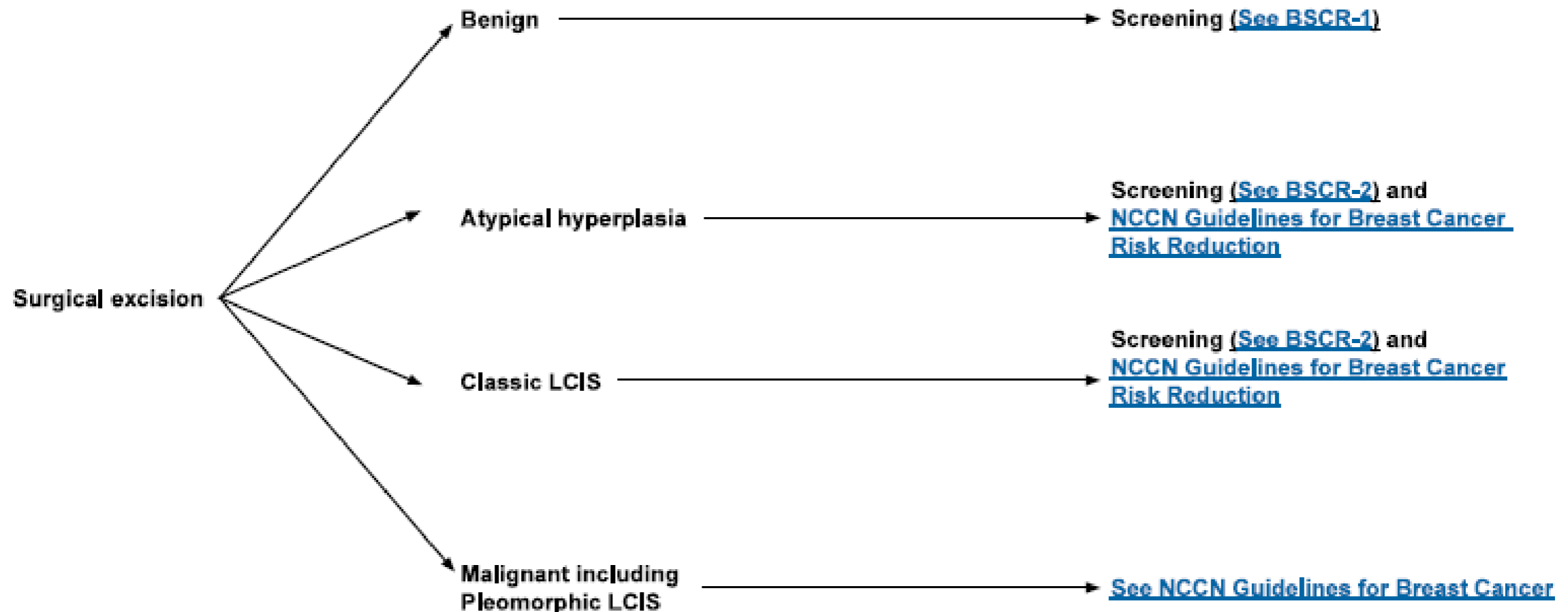
^uSelect patients may be suitable for monitoring in lieu of surgical excision (eg, ALH, LCIS, FEA, papillomas, fibroepithelial lesions, radial scars).

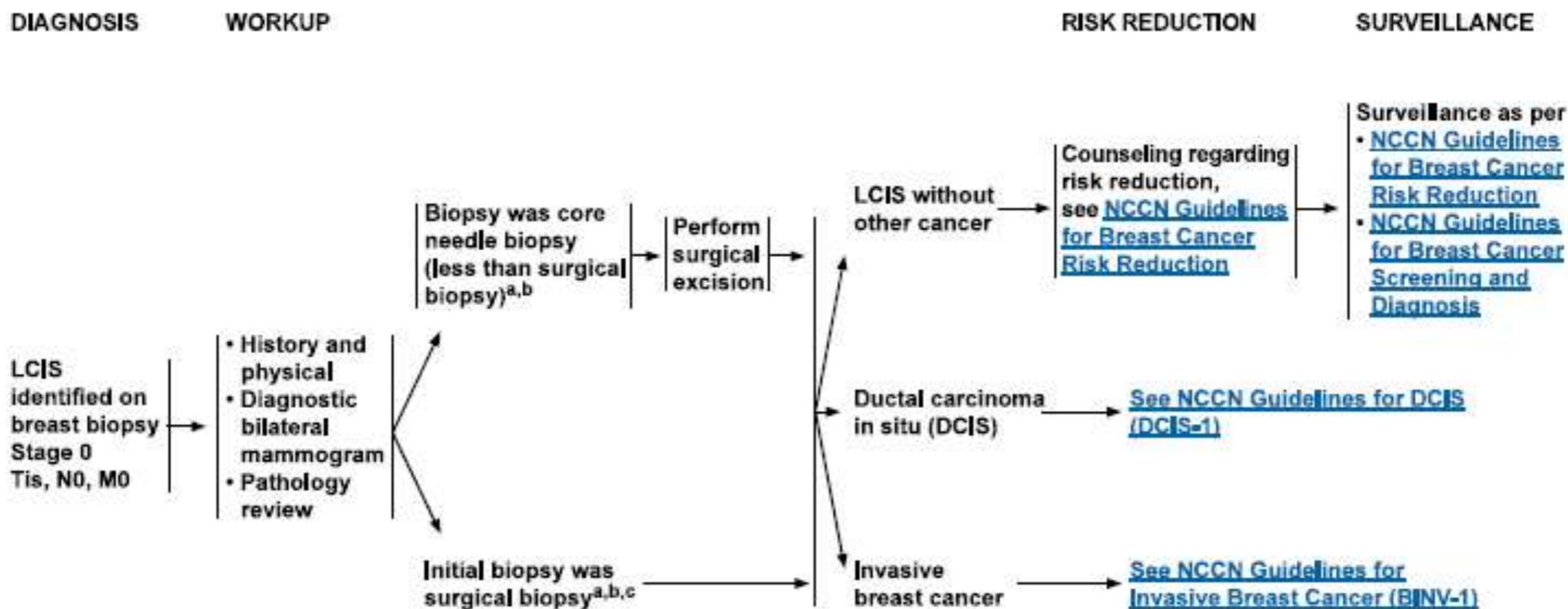
^vMultifocal/extensive LCIS involving >4 terminal ductal lobular units on a core biopsy may be associated with increased risk for invasive cancer on surgical excision.

^wOther histologies that may require additional tissue: mucin-producing lesions, potential phyllodes tumor, papillary lesions, radial scar, or histologies of concern to pathologist.

Eksizyon materyalinde LCIS...

FOLLOW-UP EVALUATION





^aLCIS is present on initial biopsy (needle or surgical) or on final excision with or without other proliferative changes (atypical ductal or lobular hyperplasia).

^bSome variants of LCIS (pleomorphic LCIS) may have a similar biological behavior to that of DCIS. Clinicians may consider complete excision with negative margins for pleomorphic LCIS, but outcomes data regarding the efficacy of surgical excision to negative margins are lacking. There are no data to support using radiotherapy in this setting.

^cMultifocal/extensive LCIS involving >4 terminal ductal lobular units on a core biopsy may be associated with increased risk for invasive cancer on surgical excision.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

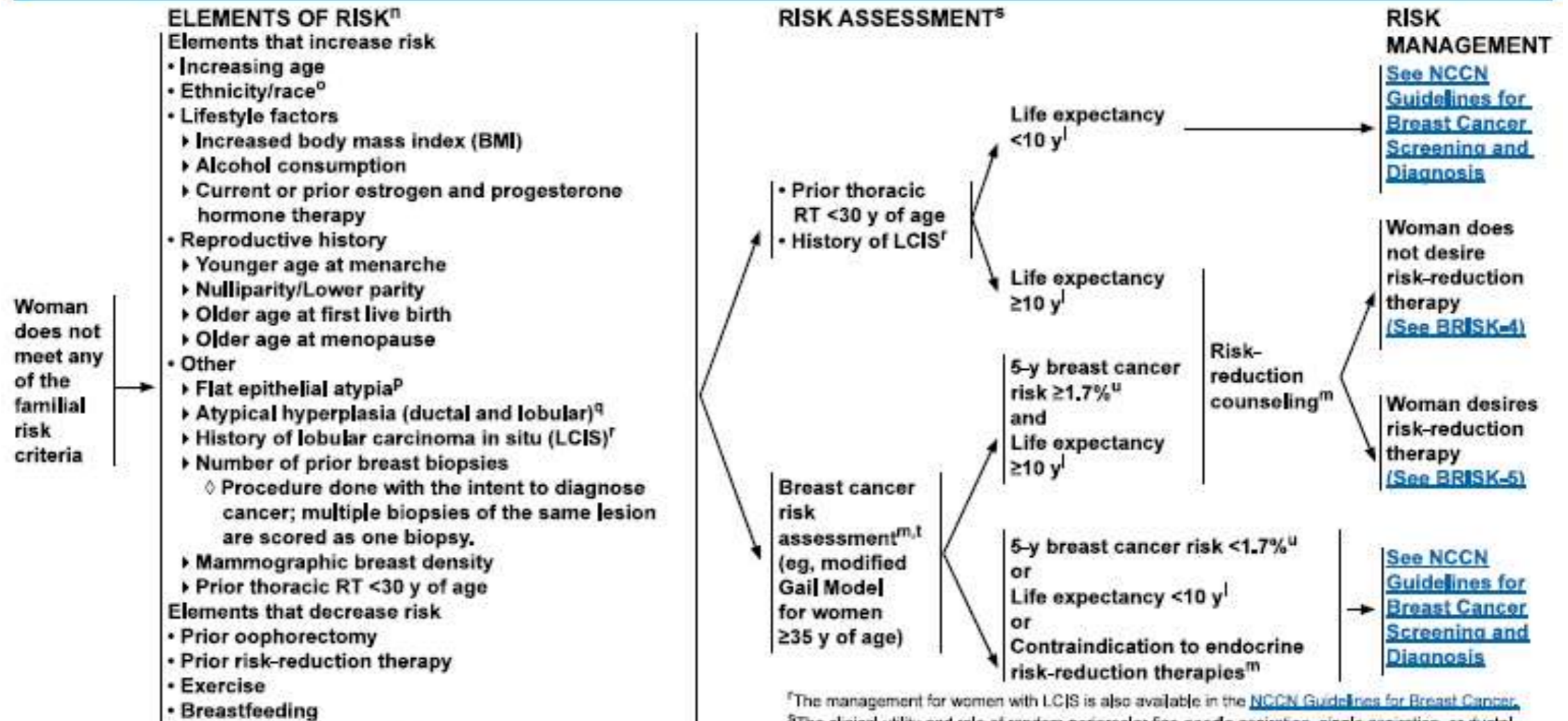
LCIS

- İnvaziv kanser için cerrahi eksizyon yapıldığında cerrahi sınırdaki LCIS var; ancak invaziv tümör tamamı ile çıkarılmış ise temiz cerrahi sınır için reeksizyona gerek yok.
- LCIS de radyoterapinin yeri yok.
- Kemoprevensiyon ile risk azalması % 56.

LCIS, risk azaltıcı tedavi...

Women with LCIS: A diagnosis of LCIS is associated with estimated risks of 10%-20% for the subsequent development of cancer in either breast over the next 15 years, although it is not in itself considered to be a site of origin for cancer.^{31,32}

For women with LCIS, the NCCN Panel encourages breast awareness and recommends CBE every 6 to 12 months and annual mammography beginning at diagnosis. In addition, according to the NCCN Panel, women in these groups should be asked to consider risk reduction strategies in accordance with the [NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction](#).



^lSee life expectancy calculator (www.oncoapsis.com). For a reference point, the life expectancy of the average 78-year-old woman in the United States is 10.2 years. (See NCCN Guidelines for Older Adults.)

^rThe management for women with LCIS is also available in the [NCCN Guidelines for Breast Cancer](#).
^oThe clinical utility and role of random periareolar fine-needle aspiration, nipple aspiration, or ductal lavage are still being evaluated and should only be used in the context of a clinical trial.
^tThe modified Gail Model (NCCN Breast Cancer Risk Assessment Tool) is a computer-based version and

Ulusal öneriler

1. Meme kanseri açısından yüksek risk grubundaki kadınlar şu şekilde sınıflandırılabilir:
 - a. Genetik test yapılmışsa; BRCA 1 ve/veya BRCA 2, p53, PTEN ve meme kanseri ile ilişkili diğer gen mutasyonlarının pozitifliği olanlar
 - b. Genetik test yapılmamışsa veya yapılmış (-) bulunmuş olsa da;
 - i. Kuvvetli aile öyküsü nedeniyle "genetik riski" olduğu düşünülen kadınlar (2 adet birinci derece akrabada veya 1 adet birinci derece ve 2 adet ikinci derece akrabada meme veya over kanser öyküsü, özellikle ailede premenapozal, bilateral meme kanseri, erkek meme kanseri öyküsü varsa)
 - ii. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
 - iii. Lobüler karsinoma in situ varlığı
 - iv. Atipik duktal hiperplazi ile birlikte kuvvetli aile öyküsü varlığı
2. Meme kanseri riskini azaltmaya yönelik "yaşam biçimi değişiklikleri" yüksek risk grubundaki kadınlarda bir risk azaltıcı tedavi değildir.
 - a. Yaşam biçimi değişiklikleri (obeziteden kaçınmak, alkol tüketiminin fazla olmaması, D vitamini eksikliğinin önlenmesi, düzenli egzersiz yapılması) ile meme kanseri riskinde azalma sağlanabilir.
 - b. Bu yaşam tarzı değişiklikleri yalnızca yüksek risk grubuna değil, tüm kadınlara önerilmelidir.
3. Meme kanseri açısından yüksek risk grubundaki kadınlara, kişisel değerlendirme yapılmadan ve meme hastalıkları konusunda uzman bir doktor görüşü alınmadan, fertil dönemde uzun süreli oral kontraseptif veya menopoz sonrası uzun süreli hormon replasman tedavisi önerilmemelidir.
4. BRCA 1 ve/veya 2 gen mutasyonu taşıyıcısı olduğu güvenilir bir şekilde saptanan kadınlarda;
 - a. Gelişecek meme kanserleri genellikle ER/PR (-)'tir ve kemoprevansiyon ile amaçlanan risk azaltımı sağlanamayabilir.
 - b. Bu gruba yakın izleme alternatif olarak bilateral profilaktik mastektomi önerilebilir.
5. Meme kanseri riskini azaltmak için profilaktik ooferektomi, BRCA 1 ve/veya 2 gen mutasyonu taşıyıcıları arasında çocuk doğurma sürecini tamamlamış olanlarda ve tercihen 40 yaşından önce (sağkalım avantajı sağlayabilmek için), birincil olarak over kanseri, ikincil olarak meme kanseri riskinin azaltılması için önerilebilir.
6. Bilateral profilaktik mastektomi BRCA 1 ve/veya BRCA 2, p53, PTEN ve meme kanseri ile ilişkili diğer gen mutasyonları olanlara ve aşağıdaki risk faktörlerinden birden fazlasına sahip olanlara önerilmelidir:
 - a. Lobüler karsinoma in situ varlığı
 - b. Kuvvetli aile öyküsü olanlar
 - c. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
 - d. Atipik duktal hiperplazi varlığı
7. Kontralateral (meme kanserli hastada karşı memeye) profilaktik mastektomi meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılmış veya yapılması gereken, erken evre meme kanserli genç hastalar arasında ancak aşağıdaki koşulları taşıyanlara önerilmelidir (Kontralateral meme kanseri riskinin yüksek olduğu durumlar):
 - a. Ailede veya hastada bilinen genetik mutasyon varlığı
 - b. Kuvvetli aile öyküsü
 - c. LKIS varlığı (herhangi bir memede)
 - d. Atipik hiperplazi varlığı (kontralateral memede)
8. Meme kanseri riskinin azalması için 5 yıl süreyle Tamoksifen ile kemoprevansiyon, 35 yaşından sonra olmak koşuluyla aşağıdaki risk faktörlerinden biri veya birden fazlasına sahip olanlara önerilebilir:
 - a. LKIS varlığı
 - b. Genç yaşta toraks bölgesine radyoterapi yapılanlar
 - c. Atipik duktal hiperplazi varlığı ve kuvvetli aile öyküsü
9. Türkiye'de meme kanseri prevansiyonu için ruhsatlı tek ürün tamoksifendir. Postmenopozal ve osteoporoz tedavisi için raloksifen planlanan hastalarda ikincil kazanım olarak meme kanseri riski azalmaktadır.
10. Yüksek risk grubundaki kadınlarda izlem, risk azaltıcı tedavi uygulansın / uygulanmasın, "yüksek riskli hastada izlem" protokolü deneyimli bir merkez tarafından uygulanır:
 - a. Yıllık radyolojik takip yapılmalıdır, her kontrolde bir dahaki kontrolün zamanı ve içeriği (hangi görüntüleme yöntemleri olacağı) belirlenir.
 - b. Tarama mamografilerine genç yaşta başlanır.
 - i. Ailedeki ilk kanser yaşından 10 yıl önce (BRCA pozitifliği varsa 25, diğer durumlarda 30 yaşından önce olmak koşuluyla)
 - c. Rutin taramada mamografi ve gerekirse ultrasonografi çok önemlidir. Taramada gerekli durumlarda, olanak varsa MRG yapılabilir.

PAPİLLER LEZYONLAR

- İnvaziv papiller karsinom
- Papiller DCIS
- Atipik papillom
- Multiple papillomatozis
- Soliter benign papillom

PAPİLLER LEZYONLAR

- Santral benign papillom atipi içermiyor ise meme kanser riski yok
- Periferik yerleşimli papillomlarda daha fazla atipi
- Atipi içeren papiller lezyonlarda $RR=7,5$

Page, David L., et al. *Cancer* 78.2 (1996): 258-266.

Kor Biyopside Papiller Lezyon?

- Kanser saptanma riski %0-50 (%36)
- Ardısıra eksizyonel biyopsi önerilir.

Jacobs TW, et al. Am J Surg Pathol 26;1095,2002.

Gendler LS et al, The American journal of surgery 188.4; 365-370,2004.

RADYAL SKAR

- Malignite ile karışır
- Malignite ile birlikteliği vardır
- Risk faktörü???

RADYAL SKAR

- Radyolojik görüntü BIRADS 4-5
- Kanser saptama oranı %0-43
- DCIS saptama oranı %0-27
- ADH saptama oranı %12-57
- Kanser saptama oranı lezyonun çapı ve atipi ile direkt orantılı

RADYAL SKAR

Prospektif Çalışma; n=74

Beraberinde invaziv kanser saptama oranı %0

Beraberinde DCIS saptama oranı %7

Beraberinde ADH saptama oranı %57

Cawson JN, et al. Cancer 97;345,2003

RADYAL SKAR

- Beş veya daha fazla örnek alınıyor ise ve beraberinde ADH yok ise ileri eksizyona ihtiyaç olmadan hastalar takip edilebilir
- Kendi başına bağımsız bir risk faktörü değil.

TEŞEKKÜRLER...