



Okült Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi: Bir Olgu Sunumu

Neoadjuvant Chemotherapy in Occult Breast Cancer: A Case Report

Cem Karaali^{1,2} , Hüseyin Esin¹ , Emel Ebru Pala^{3,4} , Enver İlhan^{2,5} 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Okült meme kanseri (OMK), memede saptanabilen bir tümör olmaksızın meme kanserinin aksillaya (nadiren de uzak organlara) metastazı ile saptanan klinik bir durumdur. Okült meme kanserli hastalara en sık uygulanan tedavi modifiye radikal mastektomi olmasına rağmen son zamanlarda hem memenin hem de aksillanın korunmasını sağlayan tedavi seçenekleri popülerlik kazanmıştır. Sunduğumuz olguda güncel literatür eşliğinde OMK'lerinin tanı, tedavi ve takip seçeneklerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu: Otuzsekiz yaşında kadın hasta, sağ koltuk altında kitle farketmesi üzerine yapılan tetkiklerde sağ aksillada metastatik lenf nodları (LN) saptandı. Bununla beraber yapılan ayrıntılı meme incelemesi ve sistemik taramalarında metastatik LN'larının primeri bulunamadığından OMK tanısı kondu. Hastaya neoadjuvan kemoterapi verildi. Neoadjuvan kemoterapi sonrası memeye cerrahi bir müdahale yapılmaksızın sağ aksillaya LN diseksiyonu uygulandı. Postoperatif dönemde sağ meme ve aksiller bölgeye radyoterapi verildi. Hastada 36 aylık takip süresince rekürrens veya uzak organ metastazı görülmedi.

Sonuçlar: Okült meme kanseri tanısının dışlanabilmesi için hastalara ultrason ve mammografi gibi klasik görüntüleme yöntemlerine ek olarak mutlaka meme manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Bu hastaların multidisipliner konseylerde değerlendirilmesi, hastalara modifiye radikal mastektomi dışında meme ve aksillanın korunabileceği daha konservatif tedavilerin de olduğu anlatılarak tedavi seçimine hastanın da dahil edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Okült meme kanseri; aksilla; neoadjuvan kemoterapi.

Abstract

Aim: Occult breast cancer (OBC) is a clinical condition that is detected by metastasis of breast cancer to the axilla (rarely to distant organs) without a detectable tumor in the breast. Although modified radical mastectomy is the most common treatment for patients with OBC, treatment options that preserve both the breast and the axilla have gained popularity recently.

In this case report, it is aimed to discuss the options for diagnosis, treatment, and follow-up for OBCs in the light of current literature.

Case: In the physical examination of a 38-year-old female patient who noticed a mass in the right armpit metastatic lymph nodes (LNs) were detected in the right axilla. However, OBC was diagnosed because the primary of metastatic LNs could not be found with the clinical examination of the breast and breast cancer screening. Neoadjuvant chemotherapy was given to the patient. Axillary lymph node dissection was performed to the right axilla without any surgical intervention to the breast after neoadjuvant chemotherapy.

Radiotherapy was used to the right breast and axillary region postoperatively. No tumor recurrence and distant metastases was reported during the 36 months of follow-up.

Conclusion: In order to exclude the diagnosis of OBC, breast magnetic resonance imaging methods should be applied in addition to classical imaging methods such as ultrasound and mammography. These patients should be discussed in a multidisciplinary committee. It may be an appropriate approach to engage the patients in treatment choices by telling that apart from modified radical mastectomy, there are more conservative treatments that protect the breast and axilla with the application of neoadjuvant chemotherapy beforehand.

Keywords: Occult breast cancer; axilla; neoadjuvant chemotherapy.

Giriş

Okült meme kanseri (OMK), memede saptanabilen bir tümör olmaksızın meme kanserinin aksillaya, nadiren de uzak organlara, metastazı ile saptanan klinik bir durumdur. Memede saptanabilen bir kanser olmadığını söyleyebilmek için hastanın eksiksiz bir fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile araştırılmış olması gerekmektedir. Okült meme kanseri görülme oranı yaklaşık %0,3-1 arasında değişmektedir (1). Okült meme kanseri insidansının az olması ve bu hastalar ile ilgili verilerin genellikle retrospektif olmasından dolayı tanı, tedavi ve takipleri konusunda standart bir yaklaşım tanımlanamamıştır. Okült meme kanserli hastalara en sık uygulanan tedavi modifiye radikal mastektomi (MRM) olmasına rağmen memenin korunması ve sadece takip edilmesi ile memeye cerrahi (mastektomi/üst dış kadran eksizyonu) ve/veya radyoterapi (RT) uygulaması yapan farklı yaklaşımlar da bulunmaktadır (2). Benzer karmaşa aksillaya uygulanacak tedavi için de mevcuttur. Okült meme kanserli hastaların tedavisinde aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) neredeyse standart olarak kabul edilmiş olmasına rağmen literatürde son zamanlarda OMK'li hastalara neoadjuvan kemoterapi (NAK) uygulandığını bildiren makalelerin sayısı artmaya başlamış ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzunda da fikse ya da konglomere metastatik lenf nodu olan OMK'li hastalara NAK verilmesi gerektiği belirtilmiştir (3-5).

Günümüzde meme kanseri hastaları estetik ve fonksiyonel kaygılar nedeni ile meme ve aksillanın korunmasını istemektedir. Son yıllarda OMK'li hastalara mastektomi yapılmadan, memeye RT, ek olarak NAK ile patolojik tam yanıt (pCR) elde edilebileceği bildirilmekte olup bu tip hastalarda memenin ve aksillanın korunabileceği tedavi yöntemlerine yönelinmektedir (6). Bu olgumuzda hastanın yaşının genç olması ve hastanın da tercihi nedeni ile hastamıza mastektomi planlanmadı. Ayrıca ALND'dan kaçınabilmek için başlangıç tedavisi olarak NAK uygulandı. Sunduğumuz olguda güncel literatür eşliğinde OMK'lerinin tanı, tedavi ve takip seçeneklerini tartışılması amaçlanmıştır.

OLGU

Otuz sekiz yaşında kadın hasta, sağ koltuk altında kitle şikâyeti ile polikliniğe başvurdu. Hastanın özgeçmişinde premenopozal olduğu, polikistik over nedeni ile 14 yıl siproteron asetat ve etinilestradiol kullandığı, sol koldan dev hücreli kemik tümörü nedeni ile ameliyat olduğu ve ayrıca kolesistektomi ameliyatı hikayesinin bulunduğu öğrenildi. Hastanın soy geçmişinde 48 yaşındaki kuzeninde bilateral meme kanseri öyküsü mevcuttu.

Hastanın fizik muayenesinde; sağ aksiller bölgede, yaklaşık 2 cm çapında, sert, fikse olmayan kitle saptandı. Ultrasonografik (USG) görüntülemeye; sol memede, <1cm basit ve septasyonlu kistler, sağ memede 6x3 mm çapında, düzgün sınırlı, santrali hiperekojen nodüler oluşum (İntermamarian lenf nodu?, yağ lobülü?) ve subareolar alanda, üst kadran yerleşimli, boyutları 8 mm'ye ulaşan mikrokist kümeleri saptandı. Sol aksillada özellik saptanmazken sağ aksillada 14x11 mm ve 10x7 mm çaplarında, yağlı hilusu gözlenmeyen, patolojik

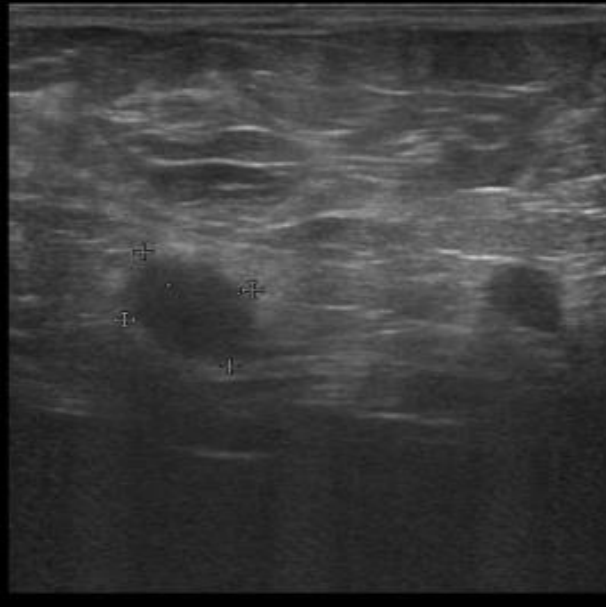
görünümlü, iki adet lenfadenopati (LAP) saptandı (Resim 1). Daha sonra yapılan mamografik görüntülemeye, sol meme üst dış kadran parankiminin, simetriğine göre, dens izlendiği ve aksiller alanların görüntülemeye girmediği belirtildi. Bu aşamada hastaya USG eşliğinde, 21 gauge iğne ile aspirasyon biyopsisi yapıldı. Patolojik inceleme sonucu, lenf nodunda, 'karsinom metastazı' olarak raporlandı. Memede saptanabilen bir tümör olmaması üzerine primer tümörün saptanmasına yönelik olarak toraks bilgisayarlı tomografisi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çekildi. Bu görüntülemelerde, sağ aksilladaki patolojik LAP'lara ek olarak polikistik overe bağlı her iki overde kistik oluşumlar saptandı. Sonrasında aksiller LAP'tan tru-cut biyopsi alındı. Patolojik incelemeler sonrasında olgu; invaziv duktal karsinom metastazı (ER; %90, PR%80, Cerb B2 (-), p53 (-), Ki67 %80) olarak raporlandı. Okült meme kanserini dışlayabilmek için memeye manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istemi yapıldı (Resim 2). Manyetik rezonans görüntüleme raporunda; tipik malign nitelikte olmamakla beraber, sağ memede, primer odak açısından kuşkulu, iki adet lezyon ve sağ aksillada multipl metastatik LAP saptandı. Memedeki iki lezyona da tru-cut biyopsi yapıldı. Patoloji sonucu, fibrokistik değişiklikler (fibrozis, mikrokist, sklerozan adenozis, apokrin metaplazi) olarak raporlandı. Serumda CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125 ve AFP değerleri normal sınırlardaydı.

Hasta multidisipliner meme kanseri konseyinde tartışıldı ve 4 kür NAK (Siklofosamid ve Doksorobucin) verilmesi kararlaştırıldı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası hasta yeniden değerlendirildi. Fizik muayenede; sağ aksillada yaklaşık 1,5-2 cm çapında bir adet LN saptandı. Yeniden evrelendirme amacı ile çekilen MRG'de; sağ aksiller bölgede bir adet 1,5 cm çaplı LAP izlendi, PET görüntülemeye ise sağ aksiller fossadaki lenf bezlerinin boyutsal, sayısal ve metabolik regresyon göstermiş olduğu belirtildi. Hasta yeniden meme kanseri konseyinde görüşüldü. Hastanın aksillasının klinik ve radyolojik olarak halen pozitif olması nedeni ile hastaya sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmadan ALND'ü yapılması önerildi. Ek olarak memesi ile ilgili tedavi seçenekleri arasında mastektomi veya memeye cerrahi müdahale uygulanmaksızın sadece RT uygulanabileceği belirtildi. Hastanın da isteği doğrultusunda cerrahi olarak memeye müdahale edilmedi. Aksiller lenf nodu disseksiyonu sonucunda diseke edilen 15 lenf nodunun, dördünde karsinom metastazı saptandı. Postoperatif dönemde sağ meme ve aksiller bölgeye RT verildi. Ek olarak hastaya adjuvan hormonoterapi ve gonadotropin serbestleştirici hormon (GNRH) agonisti başlandı. Hastada RT'ye bağlı yanık ve ödem komplikasyonu dışında ek bir sorun yaşanmadı (Resim 3). Hastanın 36 aylık takip süresince rekürrens ve uzak organ metastazı saptanmadı.

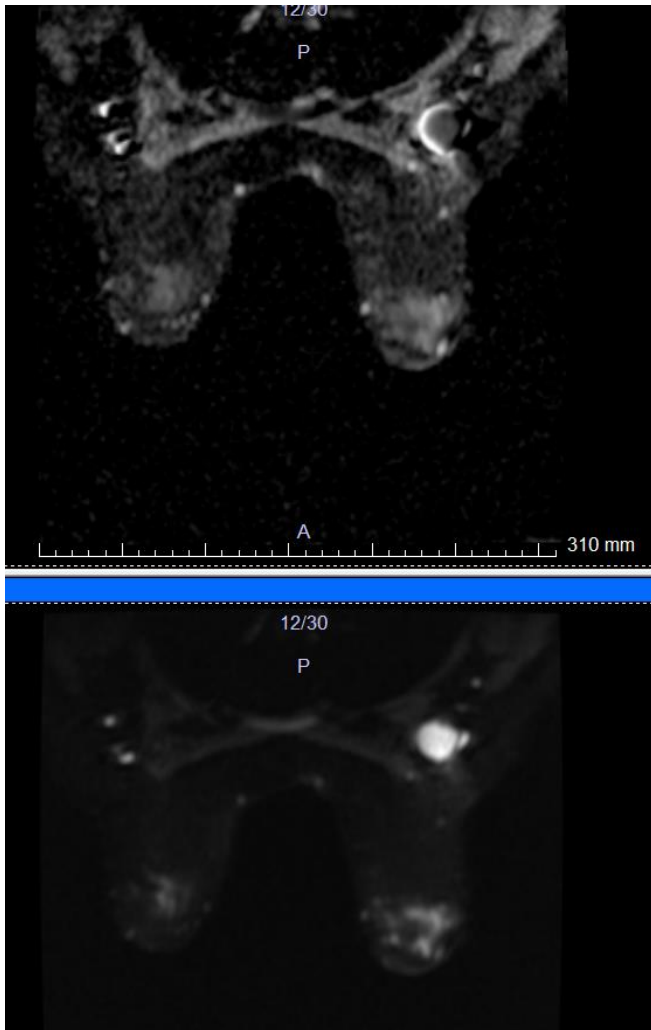
TARTIŞMA

Primer meme kanserinin tanı anında aksillaya metastazı sık karşılaşılan klinik bir durumdur. Aksillada tümör metastazı olmasına rağmen, klinik ve görüntüleme yöntemleri ile memesinde tümör odağı saptanamayan

olgular ile çok nadir de olsa karşılaşılabilmektedir. Bu nedenle klinisyenler OMK'lerinin tanı, tedavi ve takiplerinde zorluk yaşayabilmektedir.



Resim 1. Sağ aksillada yağlı hilusu gözlenmeyen patolojik görünümü iki adet lenfadenopati



Resim 2. Meme MRG görüntüleri

Bir hastada aksillada metastaz saptandığında bunun en sık nedeninin aynı taraf meme kanseri olduğu bilinmektedir. Ancak ayırıcı tanıda; karşı taraf meme kanseri, uzak organ metastazları, lenfoma, malign

melanom ya da aksillanın primer tümörü gibi hastalıklar yer almaktadır (7). Bu nedenle aksilla metastazını açıklayacak bir meme kanseri bulunamaz ise tanıyı kesinleştirmek için diğer olası vücut bölgeleri ayrıntılı olarak araştırılır. Bununla beraber yapılan tüm tetkiklere rağmen çoğu vakada primer tümör bulunamaz.

Kemeny ve ark. aksilla metastazlı kadın hastalarda meme kanseri dışındaki araştırmaların gereksiz olduğunu bildirmektedir (8). Brill ve Brenin'in çalışmasında da OMK'nin meme dışı primerlerini araştırmaya yönelik başlangıç araştırması için akciğer grafisi ve karaciğer fonksiyon testlerinin yeterli olduğunu belirtmektedir (7). Bizim vakamızda öncelikle meme USG ve mamografi çekilmiş sonrasında aksilladan ince iğne aspirasyon biopsisi uygulandı. Bu tetkiklerin sonucunda memede primer tümör lehine bir bulgu bulunamaz iken aksiller kitlenin karsinom metastazı olduğu ortaya kondu.



Resim 3. Radyoterapiye bağlı yanık ve ödem komplikasyonu

Kemeny ve ark'ı aksilla metastazlı kadın hastalarda meme kanseri dışındaki araştırmaların gereksiz olduğunu bildirmektedir (8). Brill ve Brenin'in çalışmasında da OMK'nin meme dışı primerlerini araştırmaya yönelik başlangıç araştırması için akciğer grafisi ve karaciğer fonksiyon testlerinin yeterli olduğunu belirtmektedir (7). Bizim vakamızda öncelikle meme USG ve mamografi çekilmiş sonrasında aksilladan ince iğne aspirasyon biopsisi uygulanmıştır. Bu tetkiklerin sonucunda memede primer tümör lehine bir bulgu bulunamaz iken aksiller kitlenin karsinom metastazı olduğu ortaya konmuştur.

Bu tip olgularda sistemik taramalara geçmeden önce, OMK tanısını dışlayabilmek amacı ile bilateral meme MRG çekilmesi gerekmektedir. Memedeki okült tümörü bulma konusunda yüksek bir spesifite ve sensitiviteye sahip olan MRG, mamografi ve USG ile gösterilemeyen tümörleri, vakaların %72'sinde saptayabilmektedir (9). Bizim hastamızda ise meme MRG ile okült tümör araştırılması yapılmadan önce Toraks BT ve PET-BT ile sistemik tarama yapıldı ve primer tümör lehine bir bulgu saptanmadı. Hastamıza daha sonra yapılan meme MRG'da öncelikle malignite kriterleri taşımayan ancak şüpheli olan iki adet lezyon saptandı. Bu lezyonlara yönelik yapılan tru-cut biyopsi sonucunda şüpheli kitlelerin benign meme lezyonları olduklarının ortaya konulması ile hasta OMK olarak kabul edildi.

Aksillada metastatik bir kitle bulunduğunda, bu dokudan biyopsi yapılması, primer tümör kaynağının bulunması açısından oldukça değerlidir. Hastamıza da öncelikle iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı ve karsinom metastazı tanısı koyuldu. Ancak yaptığımız lokal ve sistemik taramalar sonucunda, primer tümör bulunmadığı için, aksilladan tru-cut biyopsi yapıldı ve ER, PR pozitif, Cerb B2 (-), invaziv duktal karsinom metastazı tanısı verildi.

Tru-cut biyopsi örnekleme, ER, PR ve Her-2 gibi tümör belirteçlerini göstererek metastazın meme kaynaklı olduğunu göstermesi açısından oldukça değerlidir ve tru-cut biyopsi bu özellikleri ile iğne biyopsiye üstündür. Ayrıca tru-cut biyopsi, tümörün moleküler tipinin belirlenmesini sağlayarak tedavinin yönlendirilmesine de yardımcı olur. Bununla beraber kolon, endometrium, böbrek, over ve akciğer kanserlerinde de ER, PR reseptörlerinin bulunabileceği ayrıca reseptör durumu negatif meme kanserlerinin (ER-, PR-,Her2+ / ER-, PR-, Her2-) aksilla metastazlarının da olabileceği unutulmamalıdır (10, 11).

Okült meme kanserlerinin tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur. American Society of Breast Surgeons'ın (ASBrS) yaptığı bir ankette, bu tip olgularda, cerrahların yaklaşık yarısının modifiye radikal mastektomiye, yaklaşık üçte birinin ise ALND ve memeye RT'yi tercih ettiği bildirilmiştir (5). Yapılan çalışmalarda yukarıda bahsedilen her iki yöntemin de OMK'li hastaların tedavisinde uygun yaklaşımlar olduğu gösterilmiştir (12). Bununla beraber ALND'na ek olarak memenin sadece izlenmesi ya da üst dış kadranın eksizyonu şeklinde tedavi yaklaşımları da vardır. Ancak bu yaklaşımlar onkolojik olarak istenilen sonuçları verememiştir (2).

Görüldüğü gibi memeye uygulanacak tedaviler konusunda her ne kadar tartışmalar devam etse de ALND uygulanmaktadır. Bununla beraber uzak metastazı olmayan OMK'li hastalar (TON1-3), evre 2-3 lenf nodu pozitif meme kanserine denk gelmektedir. Benzer evreye sahip primer tümörü saptanabilen, lokal ileri hastalığa sahip hastalara, moleküler alt tiplerine göre, genellikle sistemik tedavi başlanmaktadır. Çalışmalarda NAK verilen OMK'li hastalarda %26-80 arasında değişen oranlarda pCR bildirilmektedir (3,4). Cohen ve ark. nin çalışmasında, NAK verilen ve aksillası klinik olarak negatif olan hastalara, sentinal lenf nodu biopsisinin (SLNB) negatif olması durumunda, aksillaya RT verilmesinin NAK sonrası aksiler diseksiyon uygulamasına benzer sağkalım süresi sağladığını bulmuşlardır (3). Ancak aynı çalışmada NAK uygulanan ve aksillası negatif olan hastalara, RT vermeden sadece SLNB uygulandığında sağkalım oranlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada NAK uygulanan ve klinik olarak negatif olan hastalarda, SLNB negatif olması durumunda, ALND'dan kaçınılabileceği belirtilmiştir. Bizim hastamızda ise NAK verimesine rağmen metastatik aksiller lenf nodu hem klinik muayenede hem de görüntülemelerde devam etmekteydi. Bu nedenle hastaya SLNB yapmadan direkt olarak ALND yapıldı.

Okült meme kanserli hastaların postoperatif tedavisi, diğer aksilla pozitif hastaların tedavisi ile benzer olarak yapıldığından, hastamıza postoperatif dönemde meme

ve aksillaya RT, sistemik olarak ise adjuvan hormonoterapi ve GNRH agonisti başlandı. Bu hastaların izleminde hangi görüntüleme yöntemlerinin, ne sıklıkta kullanılması gerektiği ile ilgili NCCN kılavuzunda da net bir bilgiye ulaşılamadığından hastamızın takibi benzer evredeki meme kanseri hastalarının takibinde kullanılan kriterlere uyarak devam edildi. Hastamızda 36 aylık takip süresinde rekürrens veya uzak metastaz görülmedi.

SONUÇ

Sonuç olarak; OMK tanısının dışlanabilmesi için hastalara, USG ve mammografi gibi klasik görüntüleme yöntemlerine ek olarak mutlaka meme MRG yapılmalıdır. Okült meme kanseri tanısı koyulan hastaların tanı ve tedavisinde standart bir yaklaşım olmadığından bu hastaların multidisipliner konseylerde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ek olarak OMK tanısı konan hastalara modifiye radikal mastektomi dışında meme ve aksillanın korunduğu daha konservatif tedavilerin de olduğu anlatılarak tedavi seçimine hastanın da dahil edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Hiçbir hibe veya destek kullanılmamıştır. Bu makale yazımı için hastadan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Tüm yazarlar, çalışmanın tüm aşamalarında katkıda olduklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Zhang Y, Di Wu BZ, Tian X-L, Yao T-C, Li F, Liu W-F et al. Application of neoadjuvant chemotherapy combined with anlotinib in occult breast cancer: a case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2021;9:919.
- 2.Kebudi A. Occult breast cancer. *J Breast Health*. 2013;9:118-24.
- 3.Cohen BL, Collier AL, Kelly KN, Goel N, Kesmodel SB, Yakoub D et al. Surgical management of the axilla in patients with occult breast cancer (cT0 N+) after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:1830-41.
- 4.Rueth NM, Black DM, Limmer AR, Gabriel E, Huo L, Fornage BD et al. Breast conservation in the setting of contemporary multimodality treatment provides excellent outcomes for patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:90-5.
- 5.Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:691-722.
- 6.Ofri A, Moore K. Occult breast cancer: Where are we at? *Breast J*. 2020;54:211-5.
- 7.Brill KL, Brenin DR. Occult breast cancer and axillary mass. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2:149-55.
- 8.Kemeny MM, Rivera DE, Terz JJ, Benfield JR. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. *Am J Surg*. 1986;152:43-7.
- 9.De Bresser J, De Vos B, Van der Ent F, Hulsewe K. Breast MRI in clinically and mammographically occult

breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:114-9.

10.Haupt HM, Rosen PP, Kinne DW. Breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. An analysis of specific histopathologic features. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:165-75.

11.Grundfest S, Steiger E, Sebek B. Metastatic axillary adenopathy: use of estrogen receptor protein as an aid in diagnosis. *Arch Surg.* 1978;113:1108-9.

12.Macedo FIB, Eid JJ, Flynn J, Jacobs MJ, Mittal VK. Optimal surgical management for occult breast carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1838-44.