

OCCULT BREAST CANCER OKULT MEME KANSERİ

Abut Kebudi

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Breast carcinoma is the most common malignancy in women after skin cancer and, after lung cancer, the most frequent cause of cancer death in females. With advances in screening over the past 25 years, fewer than 10% of patients will present with metastatic breast carcinoma at the time of diagnosis. Occult breast carcinoma presenting axillary metastases is uncommon and accounts for less than 1% of newly diagnosed breast carcinoma. However, it continues to be a challenging diagnostic and therapeutic problem. In this review, the current approach to diagnosis and treatment of occult breast cancer is discussed.

Key words: Breast, cancer, occult

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir. Kadınlardaki kansere bağlı ölüm nedenleri arasında cilt kanseri ve akciğer kanserinden sonra gelir. Son 25 yılda tarama modalitelerindeki gelişmeler sayesinde, tanı esnasında %10'dan az oranda hastada metastatik meme kanseri saptanacaktır. Aksiller metastaz ile ortaya çıkan okult meme kanseri nadirdir ve yeni meme kanseri tanısı almış hastaların %1'inden azını oluşturur. Buna rağmen tanı ve tedavide zorlu bir problem olmaya devam etmektedir. Bu derleme, okult meme kanserinin tanı ve tedavisindeki güncel yaklaşımı ele almaktadır.

Anahtar sözcükler: Meme, kanser, okult

Meme kanseri bazen palpasyon veya radyolojik muayene ile saptanabilir bir lezyon olmadan sadece izole aksiller adenopati şeklinde görülebilir. Bu durum tanı ve tedavi bakımından problemdir. Bu nadir tablo ilk olarak 1907 yılında Halsted tarafından iki hastada tanımlanmıştır (1).

Okult primer meme kanserleri (OMK), T0N1 (evre II) olarak sınıflandırılmaktadır. Aksiller metastazı olan OMK insidansı düşüktür. Mamografi öncesi döneme ait üç geniş seride, bu oran tüm meme kanserleri içinde %0,30-1 (2-4) iken, mamografi döneminde dört geniş seride bu oran %0,34-0,88 olarak bulunmuştur (5-8) (Tablo 1).

Mamografi, ultrasonografi (US) ve Manyetik Rezonanstaki (MR) gelişmelerle birlikte aksiller metastazlı OMK tanısında azalma söz konusudur. Curie Enstitüsü'nde 1960-1997 yılları arasında 59 hasta tedavi edilmiştir (9). Hastalarda medyan yaş 57 (36-79) idi. Otuz beş hasta (%58) postmenopozal dönemde ve iki hasta hormon replasman tedavisi görmekteydi. On beş hastada (%25) meme kanseri aile öyküsü saptandı. Ayrıca diğer çalışmalarda da, bu hasta grubunda ailesel meme kanseri öyküsü yüksek oranda bulunmuştur (6-8). Yirmi sekiz hastada (%47,5) sol aksiller nodlar ve 31 hastada da (%52,5) sağ aksiller nodlar ön plandaydı.

Tanı

Klinik Muayene: OMK tanılı kadınların yaş ortalaması 45-55 arasındadır (10). Lenf nodlarının ortalama çapını Haagensen ve ekibi (11) ile Andrade ve ekibi (12) 4,7 cm, Curie Enstitüsü ise 3 cm olarak vermiştir (13). Nadiren, karşı memede kanser hikayesi olan hastalarda aksiller metastaz görülebilir (14, 15). Bu durumda aksilladaki tutulumun nedeninin karşı taraftaki meme kanserinden mi, yoksa aynı taraftaki memedeki yeni, okult bir kanserden mi olduğunu söylemek zordur.

Büyümüş aksiller lenf nodları genellikle selimdir, %70 oranında nonspesifik inflamatuvar veya hiperplastik değişikliklere bağlı, %7 oranında da granülomlara bağlı olarak gelişmektedir (16, 17). Geriye kalan olgularda malign bir neden vardır. Kadınlarda en sık primer kanser, memenin adenokarsinomudur. Lenfoma ve metastatik kanserler de diğer sebeplerdir. Cilt melanomu, tiroid, akciğer, over, gastrointestinal ve böbrek hücreli kanserler, prostat kanseri meme bölgesine metastaz yapan kanserler olarak sayılabilir (18-20).

Aksiller adenopatisi olan bir kadında tanı amacıyla yapılacak ilk iş, dikkatli bir anamnez alma ve iyi bir fizik muayenedir. Örneğin diğer lenf nodu bulunan bölgelerde yaygın lenfadenopati viral etyoloji

veya lenfomayı düşündürmelidir. Dikkatli bir meme, tiroid, karın ve pelvik bölge muayenesi ve pigmente cilt lezyonlarının iyi bir şekil- de değerlendirilmesi çok önemlidir.

Aksiller adenopati genellikle bir veya iki tutulmuş noddan oluşur. Tanıda, bu nodların radyolojik görünüşleri ve uygulanabilecek de- ğişik biyopsiler (ince iğne aspirasyon biyopsisi: İİAB, tru-cut, eksiz- yonel) önemli rol oynamaktadır.

Memenin aksiller kuyruğunda gelişebilen bir primer meme kanseri de aksiller nod ile karıştırılabilmektedir. Ayırıcı tanıda böyle bir olasılığı da düşünmek ve tedavi planını buna göre yapmak daha doğru olacaktır.

Aksilladaki patolojik lenf nodunun değerlendirilmesinde yapılacak bir İİAB öncelikle sitolojik bir bilgi verecektir. Ayrıca İİAB materyalinin farklı biyobelirteçlerle immünohistokimyasal olarak tetkiki, bilinme- yen primer tümörün ayırıcı tanısında yararlı olacaktır (Tablo 2). Ayrıca gen ekspresyon profillerini inceleyen farklı tanısal yöntemler de bu konuda yardımcıdır (AviaraDx- San Diego firmasının ürünleri gibi).

Tablo 1. Aksiller adenopati ile seyreden okult primer meme kansinomu.

Yazar / Yıl	Sayı	Oran
Premamografik çalışmalar		
Owen ve ark. /1954	25/5451	0,45
Fitts ve ark. /1963	13/1300	1
Haagensen ve ark./1971	18/6000	0,30
Mamografik Çalışmalar		
Vilcoq ve ark./1982	11/1250	0,88
Baron ve ark./1990	35/10,014	0,35
Galimberti ve ark. /2004	50/14,896	0,34
Varadarajan ve ark./2007	10/2150	0,47

Tablo 2. Primeri bilinmeyen tümörlerde ayırıcı tanıda kullanılan belirteçler.

Belirteç	Yararlanım	Ekspresyon
GCDFP-15	Apokrin diferansiasyon belirteçidir	%62-77 meme kanseri, tükrük bezi tümörleri, cilt ve adneks tümörleri; %10 prostat kanseri, <%10 akciğer, mide, over ve genitouriner kanserler
Sitokeratinler	CK20 ile eşleştirilmiş CK7 pozitifliği primer	CK7+/CK20- : Meme kanserinde %82-96, tümör tespitinde yararlıdır akciğer kanseri, non müsinöz over kanseri ve endometrium kanserinde %74-90; CK7+/CK20+ : pankreas kanseri ve müsinöz over kanserinde
Östrojen reseptörü	Hormon reseptörü	Çoğunlukla meme ve jinekolojik malignitelerde pozitif, nadiren pulmoner tümörlerde pozitif
Androjen reseptör	Östrojen ve progesteron reseptörü negatif meme kanserlerinin çoğunluğunda	Östrojen ve progesteron reseptör negatif meme kanserlerinin %87'sinde
WT-1	Jinekolojik ve meme maligniteleri arasındaki ayırıcıdır	Seröz karsinomlarda %80-100, over ayırıcıda kanserinde %9-100, non müsinöz meme kanserinde negatif
TTF-1	Pulmoner ve tiroid kanseri belirteçidir	Pulmoner adenokarsinomlarda %57- 76 pozitif, meme kanserinde negatif
HMB-45 ve Mart 1	Melanom	Melanomda pozitif, meme kanserinde negatif

Görüntüleme Yöntemleri

Mamografi: Aksillada palpabl lenf nodları saptandığında yapı- lacak ilk görüntüleme bilateral mamografidir. Lezyonun küçük çapta olması veya memenin yoğun yapıda olması, ayrıca memede silikonlu bir meme büyütme ameliyatı yapılmış olması gibi nedenlerle mamografinin hassasiyeti azalmaktadır (16, 21-23). Mamografi tekniğindeki gelişmeler saptanamayan lezyonların oranını azaltmaktadır.

US: Mamografide bazı lezyonların atlanabilir olması, başta US olmak üzere ek görüntüleme yöntemleri ile aşımaya çalışılmaktadır (24). Çalışmaların çoğunda US tetkikinin çok az sayıda klinik ve mamografik olarak okult olan lezyonu yakalarken, oldukça yüksek oranda hatalı pozitif ve hatalı negatif sonuçlara yol açtığını göstermiştir (24, 25). US'de "fokal dilate duktus" görünümü tıkayıcı bir okult meme kanserinin belirtisi olarak değerlendirilebilmektedir. Ayrıca, Doppler US ve Renkli Doppler US tekniği ile lezyonun kanlanması incelenmekte, bu yolla hem malignite hakkında ve hem de lezyonun sınırları hakkında bilgi sahibi olunabilmekte, bu yolla meme koruyucu cerrahi uygulamasına da yardımcı olunabilmektedir (26, 27). US, güvenli meme biyopsisi yapmak bakımından da değerli bir yöntemdir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Meme kanseri saptanmasında meme için BT çok kullanılan bir yöntem değildir. Chang ve ekibi intrave- nüöz iyotlu kontrast ajan verilerek meme kanserinin saptanabile- ceğini ileri sürmüşlerdir(28). Ancak çok çekim gerektirmesi ve do- layısıyla tüm toraks dahil hastanın yüksek doz radyasyona maruz kalması bir sorundur (29). Ayrıca, son çalışmalarda ameliyat öncesi lezyon işaretlemeye "MR kılavuzluğunda" meme BT kullanımı gün- demdedir (30, 31).

MR: Mamografi ve US ile gösterilemeyen lezyonlar, %85- 100'e va- ran oranlarda kontrastlı MR ile gösterilebilmektedir (32, 33). Aksilla- da metastaz olup memede mamografi ve US ile bir lezyon saptana- mıyorsa, okult meme kanseri demeden önce tetkik olarak mutlaka MR eklenmeli ve tedavi ona göre yönlendirilmelidir (34, 35). Meme

MR'ı her ne kadar yüksek derecede sensitif bir yöntem ise de, maliyetinin yüksek olması, hastaların bu yönteme uyumunda sorun olabilmesi ve spesifitesinin düşük olması (%30-95) gibi dezavantajları vardır (32, 36). Dolayısıyla hatalı pozitif durumları azaltmak için biyopsi yapılması şarttır (30). Bu yolla, gereksiz mastektomilerin önüne geçmek ve meme koruyucu cerrahiyi daha fazla kullanmak mümkün olabilecektir.

MR tetkikinde hem lezyonun morfolojik yapısı ve hem de gadolinium bazlı kontrast verilerek elde edilen kinetik sonuç değerlendirilmektedir. Altı geniş prospektif çalışma sonucuna göre, kontrastlı MR ile invazif meme kanseri %71-100 oranında bir sensitivite ile saptanmış iken, aynı grupta mamografi ile %16-40 ve US ile de %16-33 oranında bir başarı söz konusudur (37-40).

MR ile yaşanan bir başka problem, MR'da görülen lezyondan biyopsi alma işlemidir. Bu lezyondan MR kılavuzluğunda biyopsi almak ideal işlemdir. Ancak, birçok merkezde uygun aletin olmaması, maliyet ve deneyim eksikliği gibi nedenlerle bu işlemi yapmak mümkün olmamaktadır. MR işleminden sonra yeniden US yapıp lezyonu bulmaya çalışmak bir çözüm olabilir, ayrıca "MR kılavuzluğunda meme US" preoperatif işaretlemeye yararlı bir yöntem olarak tanımlanmıştır (41-43). "MR kılavuzluğunda kontrastla güçlendirilmiş BT" yöntemi de preoperatif işaretleme amacıyla geliştirilmiş bir başka yöntemdir (30).

PET: Bu teknikle canlı hücrelerdeki metabolik ve fizyolojik fonksiyonlar üzerinden elde edilen görüntüler söz konusudur. Bir pozitron yayan bir parça bir moleküle (glukoz veya florodeoksiglukoz'a) yapılmaktadır. Bu yolla bu molekülün hücre içine alınma veya metabolize olma hızı ölçülmektedir. Bu olay tümör hücrelerinde normal hücrelere göre daha hızlıdır. Tüm vücut PET'inin meme kanseri saptanmasında çok spesifik olduğu birçok çalışmada söylenmekteyse de, küçük lezyonların zor saptanabilmesi gibi bir problem vardır (44, 45). Bu bakımdan sadece memeye uygun büyüklükte cihazlarla daha iyi sonuçlar alınabilmektedir (46, 47).

PET-BT: PET çekiminin bir diğer sorunlu kısmı, anatomik bölge bilgisinin yeterli olmamasıdır. Bu sorun, aynı anda BT çekilmesi ve BT ile PET görüntülerinin üst üste bindirilmesiyle çözülmüştür (45, 48, 49). PET-BT nonpalpabl olan ve diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan, okült olarak değerlendirilen lezyonların saptanmasında yararlı bir yöntemdir. Bu yöntemle hem primer ve hem de metastatik meme kanseri odakları aynı anda saptanabilmektedir.

PEM (Pozitron Emisyon Mamografisi): İntravenöz florodeoksiglikoz injeksiyonu ve mamografinin birleştirilmesi ile elde edilen PEM, yakın zamanda gündeme gelmiş ve az sayıda merkezde kullanılan bir yöntemdir. Memedeki tümörün metabolik aktivitesini yansıtan bu yöntemin MR çekilmesi gereken ancak renal yetersizlik, metalik implant ya da kontrast reaksiyonu nedeni ile MR çekilemeyen hastalarda iyi bir alternatif olduğu belirtilmektedir. Biyopsiye imkan verir ve neoadjuvant tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde sensitivitesi yüksektir. Bu görüntüleme yöntemi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir ancak görünen odur ki deneyimin artması ve maliyetlerin azalması durumunda tanı algoritmasında yerini alacaktır (50).

Sintimamografi: Bu yöntemde radyoaktif madde ile işaretlenmiş moleküllerin kanser hücreleri tarafından tutulması incelenir. ⁹⁹Tc-tetrofosmin sintimamografisi, ¹¹¹In-pentetreotid sintimamografisi, ^{99m}Tc-sestamibi sintimamografi ve ²⁰¹Tl-sintimamografisi kullanılan yöntemlerdir (51, 52). Sintimamografi, okült meme kanserli hastaların değerlendirilmesinde yararlı, pahalı olmayan ve pratik bir tanı aracı olarak tanımlanmaktadır (53, 54). Ancak, deneyim halen sınırlıdır.

Patolojik Tetkik: Okült olarak adlandırılan meme lezyonları mamografi ve US tetkiki ile saptanamamaktadırlar. Çekilecek bir MR ile saptanmaları halinde izlenebilecek iki yol olabilir. Ya MR görüntüsünün arkasından yeniden US yapıp lezyon saptanırsa bu yolla biyopsi alınmalı veya MR kılavuzluğunda biyopsi yapılmalıdır (55, 56).

Okült meme kanserinde aksilladaki metastatik noddan biyopsi yapmak tanı ve tedaviyi belirlemek açısından şarttır. Aksilladaki metastazlar genellikle meme kanseri kökenlidir. Metastatik aksiller nodlarda östrojen ve progesteron reseptör seviyelerinin yüksek bulunması, öncelikle primer meme kanserini düşündürür (57-59). Ancak bunun tersi halinde de okült bir primer meme kanseri dışlanamaz.

Aksilladaki kanser odağı metastatik olabileceği gibi, memenin aksiller kuyruğundaki lokal primer bir kanser de söz konusu olabilir. İncelenen dokuda lenf nodu yapısı olması ayırıcı tanıda önemlidir. Ayrıca memenin aksiller kuyruğunda primer bir meme kanseri ve aksillada metastatik lenf nodu birlikteliği de mümkündür. Çok nadir başka bir olasılık ta, lenf nodu içinde heterotopik meme epiteli olması ve bundan kanser gelişmesidir (59).

Mastektomi yapılan hastalarda olguların çoğunda meme içinde makroskopik bakışla tümör saptanabilir, fakat ince enfiltran tümörler ve diffüz enfiltratif lobüler tip kanserler saptanamayabilmektedirler (60). Lobüler karsinoma insitu ve duktal karsinoma insitu birlikte, klinik olarak benign görünen ve aksiller metastazı olan tümörlerin %8-10'unu oluşturmaktadırlar (11, 59, 61). Bu durumlarda invazif odağın bulunamaması, bu odağın çok küçük olması ve meme dokusunu incelerken patoloğun çok daha fazla kesit yapmasının gerekmesi ve pratik olarak bunun mümkün olmamasıyla açıklanabilir.

Doğal Seyir

Literatürde, aksilladaki adenopatinin ekzisyonundan sonra, tedavi edilmeyen memede %42 oranında (76 hastanın 32'sinde) meme kanseri geliştiği bildirilmiştir ve bu durum 5-67 ay sonra gelişmiştir (Tablo 3). Bu rakamlar MR'ın memede yaygın kullanımı öncesine dayanmaktadır.

Aksiller disseksiyon sonrası metastatik lenf nodu sayısı değişik serilerde en az 3 adet olarak bulunmuştur (59, 62). Ayrıca değişen oranlarda uzak metastaz saptanmıştır (beyin, karaciğer, servikal nodlar, kemik, kontrateral meme ve aksiller nodlarda).

Tedavi

Okült meme kanserinde tedavi, meme kanserinde uygulanan aksilla ve memeye yönelik lokal tedavi ve sistemik tedaviyi kapsayan aynı kurallar rehberliğinde yapılmaktadır.

Lokal Tedavi

Aksilla: Aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) yapılır. OMK'li hastalarda ALND işleminin prognozu, aksiller radyasyondan daha iyi bulunmuştur (62). Atake lenf nodlarının sayısı, kanserin görünümü ve cerrahi tedavisine bakılmaksızın sağkalımda en önemli faktör olarak ifade edilmektedir (63, 64).

Meme: Cameron (65) 1909'da OMK'lerinde aynı tarafa mastektomi yapılmasını önermiştir. OMK lokal tedavisinde halen mastektomi ve ALND yine çok sık kullanılan tedavi yöntemidir. Basılmış 13 hasta serisinin birlikte analizinde mastektomi yapılan 221 hastanın 156'sında (%71) meme piyesinde kanser saptanabilmiştir (9) (Tablo 4). Ayrıca, bu hastaların 145'inde invazif tümör saptanmıştır (%66).

Mastektomi dışında üç tedavi seçeneği tanımlanmıştır

1. ALND ve memeyi sadece takip etme
2. ALND ve kadrantektomi (üst dış kadrantektomi) meme kanserinin en sık rastlandığı bölge)
3. ALND ve memeye RT uygulanması

İlk iki seçenek zaman içinde değer kaybetmiştir. Tedavi uygulanmayan ve sadece takip uygulanan memede oldukça yüksek sayıda kanser gelişmiştir (58, 59, 66). Ayrıca meme kanserlerinin yarısına yakını üst dış kadrantektomi dışında gelişebilmektedir, dolayısıyla sadece bu kadrantektomiye dayanan tedavide bazı kanserler atlatabilmektedir (67-69).

Memeye sadece RT uygulandığı üçüncü seçenekte mastektomiye benzer sonuçlar açıklanmaktadır (6, 8, 70-73) (Tablo 5).

Yukarıdaki tablo dışında T0 N1 olarak kabul ettiğimiz OMK olgularında memeye cerrahi uygulanmaması ile ilgili sonuçları veren üç önemli çalışma şöyle özetlenebilir:

1. MD Anderson Kanser Merkezi'nde 42 hastanın 29'u meme korunarak tedavi edilmiştir. Bu hastaların 16'sına RT uygulanmış, 13'üne de ek bir tedavi uygulanmamıştır. Meme kanseri nüksü, RT uygulanan grupta %18, uygulanmayan grupta ise %54 oranında gerçekleşmiştir. Mastektomi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sağkalım farkı bulunmamıştır (58).
2. Memorial Sloan-Kettering serisinde 35 hastanın 7'sinde meme korunmuş ve bunun 6'sına RT uygulanmıştır. Beş yıllık sağkalım oranları bu grup ve mastektomi uygulanan grup arasında farklı olmamıştır (56).
3. Curie Enstitüsü'nde 1960-1997 yılları arasında 59 hasta tedavi edilmiştir (9) 3 hastaya mastektomi yapılmış, 54 hastaya RT uygulanmış ve 2 hastaya da sadece takip uygulanmıştır. Takip uygulanan 2 hastada 9. ve 67. aylarda meme kanseri gelişmiştir. RT uygulanan 54 hastada 13 meme kanseri nüksü gelişmiştir. Bu grupta 5 ve 10 yıllık meme kanseri nüks oranları sırasıyla %7,5 ve %20 olup, karşı memede kanser gelişme oranı ise %15 oranında olmuştur. Tüm nüksler mastektomi ile tedavi edilmişlerdir. Elli dokuz hastada memenin 10 yıl korunma oranı %85'tir ve bu sonuçlar memeye RT uygulanmasının mastektomiye ciddi bir alternatif olabileceğini göstermiştir.

Tablo 3. Tedavi edilmemiş memede kanser gelişimi.

Araştırmacı	Memede kanser/ Tedavisiz meme	Oluşum zamanı (ay)
Atkins ve Wolf	5/9	9-17
Ellerbroek ve ark.	7/13	11-47
Feigenberg ve ark.	0/4	--
Feuerman ve ark.	0/1	--
Haagensen	3/5	5-64
Halsted	2/3	Bilgi yok
Kemeny ve ark.	0/7	--
Klopp	1/1	48
Merson ve ark.	9/17	2-34
Van Ooijen ve ark.	3/14	16-56
Curie Enstitüsü serisi	2/2	9-67

Tablo 4. Mastektomi sonrası patolojik sonuçlar.

Araştırmacı	Yıllar	Mastektomili hasta sayısı	İnsitu kanser	İnvazif kanser	Karsinom (%)
Ashikari ve ark.	1946-1975	34	3	20	67
Baron ve ark.	1975-1978	28	4	16	71
Ellerbroek ve ark.	1944-1987	13	0	1	8
Feigenberg ve ark.	1971-1974	4	0	3	80
Feuerman ve ark.	1949-1961	2	0	1	50
Fitts ve ark.	1948-1963	11	0	7	70
Haagensen	1916-1966	13	0	12	66
Kemeny ve ark.	1973-1985	11	2	3	45
Merson ve ark.	1945-1987	33	0	27	82
Owen ve ark.	1907-1950	27	0	25	92
Patel ve ark.	1952-1979	29	0	16	60
Weigenberg ve Stetten	1937-1948	5	0	5	100

ALND sonrası RT, aksilladaki tutulumun 4 veya daha fazla lenf nodunda olması veya lenf nodu dışı yayılma olması gibi durumlarda düşünülebilir (17, 74).

Sistemik Tedavi: T0N1 diye tarif ettiğimiz bu grup hastada sistemik tedavi ile ilgili olarak kesin bir şey söylemek kolay değildir. Aksiller nod tutulumu olan bu grupta, evre II nod pozitif bir hasta olarak düşünüldüğünde genel eğilim kemoterapi veya hormonoterapi kullanımı yönündedir. Curie Enstitüsü'ndeki çalışmalarda, en azından yüksek derecede hormon reseptörleri pozitif olan hastalarda olmak üzere HT çok etkili bulunmuştur (72).

Prognoz: Aksiller metastazlı OMK'li hastalarda tedavi sonrası sağkalım değişik serilerde %36- 79 arasında oynamaktadır (Tablo 6). Curie Enstitüsü'nde tedavi edilen 59 hastanın 5 ve 10 yıllık sağkalım oran-

Tablo 5. Aksiller tutulumlu primer okült meme kanserinde radyoterapinin uygulandığı ya da uygulanmadığı hastalarda mastektomi ile meme koruyucu cerrahinin karşılaştırılması

Yazar/yıl/klinik	Hasta Sayısı	Medyan takip	Tedavi	Sonuç
Kemeny/1986/City of Hope	20	57	11 M, 7 MKC(2 RT, 4 KT)	Fark yok (TS)
Vlastos ve ark/2001/MD ACC	45	84	13 M (7 RT + 6 KT) 32 MKC (25 RT, 27 KT)	Fark yok (LRN, UM, KLK, 10 yıl HS/TS)
Medina Franco ve Urist/2002 Alabama Üniv.	9	48	3 M+KT, 6 MKC+KT+RT	Fark yok
Blanchard ve Farley/2004 Mayo Klinik	34	42	18 M, 16 MKC (8 KT+RT, 8 ek tedavisiz)	M vs MKC için TS, HS anlamli farklı
Varadarajan, ve ark/2006	10	57	1 M + KT, 9 MKC +RT+KT	Fark yok (LN, UM)

M: Mastektomi, MKC: Meme koruyucu cerrahi, RT:Radyoterapi, KT: Kemoterapi, TS: Tüm sağkalım, LRN: Lokorejyonel nüks, UM: Uzak metastaz, HS: Hastaliksız sağkalım, LN: Lokal nüks

ları sırasıyla %84,5 ve %74 şeklinde. Bu oranlar saptanabilir tümörü olan evre II nod pozitif olan hastalardan daha iyidir. Birçok yazar bunun önemi üzerinde durmuşlardır (2, 3, 59, 71). Rosen ve Kimmel'in (62) 48 hastalık serisinde de, istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber genel sağkalım ve tümör çapı veya lenf nodu durumuna göre sağkalım oranları OMK'li hastalarda palpabl meme kanseri olan evre II lenf nod pozitif (T1N1 veya T2N1) hastalara göre daha iyi bulunmuştur.

Güvenilir prognostik faktörler neler olabilir? Rosen ve Kimmel'in (62) çalışmalarında atake lenf nodu sayısı önemli bulunmuş ve sağkalım aksillada 4 lenf nodundan daha az tutulum olan olgularda, daha fazla tutulum olanlardan daha uzun bulunmuştur. Fourquet ve ekibinin (63) sonuçları da bu yöndedir. Bu ekibin çalışmasında 10 yıllık sağkalım atake lenf nodu kıstasına göre %88 ve %60 şeklinde. Baron ve ekibinin (57) çalışmalarında da, sağkalım östrojen reseptör pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha uzundur.

Sonuç

TON1 (evre II) olarak sınıflandırılan ve kendini aksillada lenf nodu tutulumu ile gösteren OMK, nadir bir durumdur ve klinik olarak saptanabilir meme tümörü ve aksillada tutulumu olan hastalara göre daha iyi bir beklentiye sahiptirler.

Aksillada lenfadenopati saptandığında, selim ve malign nedenler düşünölmeli, iyi bir sistemik muayene, kan tetkikleri (enfeksiyon, romatoid hastalıklar, lenfoma ile ilgili, tümör belirteçleri gibi) ve tüm vücudu ilgilendiren görüntöleme yöntemleri gündeme gelmelidir.

Aksilladaki adenopatinin İİAB, tru-cut veya tercihen eksizyonel biyopsi ile patolojik değerlendirilmesi tanıda çok önemlidir. Adenokarsinom saptanması halinde birinci primer kaynak olarak aynı taraf meme dokusu düşünölmelidir. Ayrıca bu doku aksillaya uzanmış meme dokusuna veya nadiren lenf nodu içindeki bir heterotopik meme dokusuna ait te olabilmektedir.

Meme için bilateral mamografi, US yapılmalı ve bunlarla görüntölenemeyen OMK olguları için meme MR'ı mutlaka çekilmelidir.

BT, PET, PET-BT, PEM, sintimamografi kullanılabilecek diğer görüntöleme yöntemleridir.

Tablo 6. Okült meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları.

Araştırıcı	Hastalar	Takip (ay)	Sağkalım (%)
Ashikari ve ark.	42	Bilinmiyor	79
Baron ve ark.	35	58 (ort.)	75
Ellerbroek ve ark.	42	131 (medyan)	72
Feuerman ve ark.	47	Bilinmiyor	36
Kemeny ve ark.	18	Bilinmiyor	57
Merson ve ark.	56	123 (medyan)	76,5
Curie enstitüsü	59	151 (medyan)	84,5

MR ile bir lezyon saptandığında MR ile veya lezyonun yeri MR ile görüntülediği için yeniden yapılacak US ile veya MR kılavuzluğunda BT ile işaretleme yapılarak biyopsi alınabilir.

OMK'nin tedavisinde heterojenite olması ve yayınlanmış olgu serilerindeki sayıların sınırlı olması, tedavinin standartlaştırılmasını güçleştirmektedir.

Aksiller diseksiyon, ek prognostik bilgiler edinmek ve aksillada lokal kontrolü sağlamak bakımından genellikle yapılır.

Memenin de bir şekilde tedavi edilmesi gereklidir. Bu noktada mastektomi, memenin üst diş kadrının eksizyonu ve RT uygulanması, memeye cerrahi uygulamadan sadece RT uygulanması ve memenin bir tedavi uygulanmadan sadece takibi gibi seçenekler söz konusudur. Bunlar arasında memeye cerrahi uygulanmadan sadece RT uygulanması, mastektomi ile benzer sağkalım sonuçlarına sahiptir.

Üçten fazla lenf nodunda tutulum saptanırsa üst aksilla ve supraklaviküler bölgeye RT önerilmektedir. 1-3 lenf nodu tutulumunda RT uygulanması tartışmalıdır. Aksiller diseksiyon yapılmaması durumunda tüm aksilla ışınlanmalıdır.

Sistemik tedavi endikasyonu, östrojen ve progesteron reseptörü ve cErbB2 sonucuna göre nod pozitif evre II meme kanserinde olduğu gibidir. Ancak, OMK'inde beklenti belirgin derecede daha iyidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Kaynaklar

1. Halsted W. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1-19. (PMID: 17861990) [CrossRef]
2. Owen HW, Dockerty MB, Gray HK. Occult carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98: 302-8. (PMID: 13146478)
3. Fits WT, Steiner GC, Enterline HT. Prognosis of occult carcinoma of the breast. *Am J Surg* 1963; 106: 460-3. [CrossRef]
4. Haagensen CD, Bodian CD, Haagensen DE: Breast carcinoma, risk and detection. In Haagensen CD (ed): Diseases of the breast. Philadelphia, WB Saunders, 1971.
5. Vilcoq JR, Calle R, Ferme F, Veith F. Conservative treatment of axillary adenopathy due to probable subclinical breast cancer. *Arch Surg* 1982; 117: 1136-8. (PMID: 7115059) [CrossRef]
6. Baron PL, Moore MP, Kinne DW, Candela FC, Osborne MP, Petrek JA. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. *Arch Surg* 1990; 125: 210-4. (PMID: 2302061) [CrossRef]
7. Galimberti V, Bassani G, Monti S, Simsek S, Villa G, Renne G, Luini A.. Clinical experience with axillary presentation breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 43-7. (PMID: 15538044) [CrossRef]
8. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, Watroba N, Janarthanan BR. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastases. *Oncology* 2006; 71: 456-9. (PMID: 17690561) [CrossRef]
9. Fourquet A, Kirova YM, Campana F. Occult Primary Cancer with axillary metastases. Chapter 69. *Disease of the Breast 4th Ed.* Jay R. Harris. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2010.p.817-21.
10. Scoggins CR, Vitola JV, Sandler MP, Atkinson JB, Frexes-Steed M. Occult breast carcinoma presenting as an axillary mass. *Am Surg* 1999; 65: 1-5. (PMID: 9915521)
11. Haagensen CD. Diseases of the breast, 3rd ed. Saunders. Philadelphia: 1986.p.516-45.
12. de Andrade JM, Marana HR, Sarmento Filho JM, Murta EF, Velludo MA, Bighetti S. Differential diagnosis of axillary masses. *Tumori* 1996; 82: 596-9. (PMID: 9061072)
13. Campana F, Fourquet A, Ashby MA, Sastre X, Jullien D, Schlienger P, et al. Presentation of axillary lymphadenopathy without detectable breast primary (T0, N1b breast cancer): experience at Institute Curie. *Radiother Oncol* 1989; 15: 321-5. (PMID: 2552505) [CrossRef]
14. Baron PL, Moore MP, Kinne DW, Candela FC, Osborne MP, Petrek JA. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. Updated management. *Arch Surg* 1990; 125: 210-4. (PMID: 2302061) [CrossRef]
15. Ashikari R, Rosen PP, Urban JA, Senoo T. Breast cancer presenting as an axillary mass. *Ann Surg* 1976; 183: 415-7. (PMID: 1267497) [CrossRef]
16. Singletary SE, Middleton LP, Le-Petros HT. Unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. Chapter 85. *The Breast 4th ed.* Volume 2. Bland & Copeland. Saunders Elsevier 2009.p.1373-80.
17. Tench DW, Page DL. The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. In Bland KI, Copeland EM III, editors. *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases.* London: Saunders, 1991.p.1041-5.
18. Chaignaud B, Hall TJ, Powers C, Subramony C, Scott-Conner CE. Diagnosis and natural history of extramammary tumors metastatic to the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 49-53. (PMID: 8019724)
19. Copeland EM, McBride CM. Axillary metastases from unknown primary sites. *Ann Surg* 1973; 178: 25-7. (PMID: 4352233) [CrossRef]
20. Knapper WH. Management of occult breast cancer presenting as axillary metastasis. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 311-33. (PMID: 1775818) [CrossRef]
21. Edeiken S. Mammography in the symptomatic woman. *Cancer* 1989; 63: 1412-4. (PMID: 2537680) [CrossRef]
22. Anderson ED, Muir BB, Walsch JS, Kirkpatrick AE. The efficacy of double reading mammograms in breast screening. *Clin Radiol* 1994; 49: 248-51. (PMID: 8162681) [CrossRef]
23. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207: 191-9. (PMID: 9530316)
24. Jackson VP. What is the role of sonographic breast imaging for detecting occult cancer in a patient with a strong family history of breast cancer and mammographically dense breasts without obvious masses? *AJR Am J of Roentgenol* 1995; 165: 1004. (PMID: 7676945) [CrossRef]
25. Jackson VP. The role of US in breast imaging. *Radiology* 1990; 177: 305-11. (PMID: 2217759)
26. Cosgrove DO, Kedar RP, Bamber JC, al-Murrani B, Davey JB, Fisher C, et al. Breast diseases: color Doppler US in differential diagnosis. *Radiology* 1993; 189: 99-104. (PMID: 8372225)
27. Lee WJ, Chu JS, Chang KJ, Chen KM. Occult breast carcinoma--use of color Doppler in localization. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37: 299-302. (PMID: 8825141) [CrossRef]
28. Chang CH, Nesbit DE, Fisher DR, Fritz SL, Dwyer SJ 3rd, Templeton AW, et al. Computed tomographic mammography using a conventional body scanner. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 138: 553-8. (PMID: 6978009) [CrossRef]
29. Kopans DB. "Early" breast cancer detection using techniques other than mammography. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 143: 465-8. (PMID: 6331722) [CrossRef]
30. Slanetz PJ, Jain R, Kline JL, McCarthy KA, Goldenberg JL, Edmister WB, et al. CT-guided preoperative needle localization of MR imaging-detected mammographically occult lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 160-2. (PMID: 9888760) [CrossRef]
31. Kopans DB, Meyer JE. Computed tomography guided localization of clinically occult breast carcinoma--the "N" skin guide. *Radiology* 1982; 145: 211-2. (PMID: 7122883)
32. Harms SE, Flaming DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation of resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187: 493-501. (PMID: 8475297)
33. Orel SG, Hochman MG, Schnall MD, Reynolds C, Sullivan DC. High-resolution MR imaging of the breast: clinical context. *Radiographics* 1996; 16: 1385-401. (PMID: 8946543)
34. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn AI, Bontenbal M, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastasis of occult breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 44: 179-82. (PMID: 9232276) [CrossRef]
35. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulswé 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. (PMID: 19822403) [CrossRef]
36. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, et al. Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology* 1995; 197: 387-95. (PMID: 7480682)
37. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427-37. (PMID: 15282350) [CrossRef]
38. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic

- resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-25. (PMID: 15367553) [CrossRef]
39. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 1769-78. (PMID: 15910949) [CrossRef]
40. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000; 215: 267-79. (PMID: 10751498)
41. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997; 205: 437-40. (PMID: 9356625)
42. Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1079-84. (PMID: 10749254) [CrossRef]
43. Lee WJ, Chu JS, Chang KJ, Chen KM. Occult breast carcinoma--use of color Doppler in localization. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37: 299-302. (PMID: 8825141) [CrossRef]
44. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, Zinner MJ, Dahlbom M, Choi Y, et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluoro-deoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216: 27-34. (PMID: 1632699) [CrossRef]
45. Görres GW, Steinert HC, von Schulthess GK. PET and functional anatomic fusion imaging in lung and breast cancers. *Cancer J* 2004; 10: 251-61. (PMID: 15383206) [CrossRef]
46. Levine EA, Freimanis RI, Perrier ND, Morton K, Lesko NM, Bergman S, et al. Positron emission mammography: initial clinical results. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 86-91. (PMID: 12513966) [CrossRef]
47. Rosen EL, Turkington TG, Soo MS, Baker JA, Coleman RE. Detection of primary breast carcinoma with a dedicated, large-field-of-view FDG PET mammography device: initial experience. *Radiology* 2005; 234: 527-34. (PMID: 15671006) [CrossRef]
48. Haid A, Knauer M, Dunzinger S, Jasarevic Z, Köberle-Wührer R, Schuster A, et al. Intra-operative sonography: a valuable aid during breast-conserving surgery for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3090-101. (PMID: 17593330)
49. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanón G, Roé N, Rubí S, Lafuente S, et al. Radioguided occult lesion localisation in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera: first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 230-5. (PMID: 18043918) [CrossRef]
50. Narayanan D, Madsen KS, Kalinyak JE, Berg WA. Interpretation of positron emission mammography and MRI by experienced breast imaging radiologists: performance and observer reproducibility. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 971-81. (PMID: 21427351) [CrossRef]
51. Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, Picardi V, Tavaloro R, Cannas P, et al. Scintimammography with 99.Tc-tetrofosmin in suspected breast cancer. *Anticancer Res* 1997; 17: 1623-6. (PMID: 9179206)
52. Waxman AD, Ramanna L, Memscic LD, Foster CE, Silberman AW, Gleichman SH, et al. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med* 1993; 34: 18-23. (PMID: 8418263)
53. Lenzi R, Kim EE, Raber MN, Abbruzzese JL. Detection of primary breast cancer presenting as metastatic carcinoma of unknown primary origin by 111In-pentetreotide scan. *Ann Oncol* 1998; 9: 213-6. (PMID: 9553668) [CrossRef]
54. Obwegeser R, Obruca A, Auerbach L, Kubista E, Sinzinger H. Axillary metastases of an occult primary carcinoma of the breast}discovered only by 99.Tc-tetrofosmin scintigraphy. *Gynecology Oncol* 1999; 72: 418-20. (PMID: 10053116) [CrossRef]
55. Bedrosian I, Schlenker J, Spitz FR, Orel SG, Fraker DL, Callans LS, et al. Magnetic resonance imaging-guided biopsy of mammographically and clinically occult breast lesions. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 457-61. (PMID: 12052756) [CrossRef]
56. Floery D, Helbich TH. MRI-Guided percutaneous biopsy of breast lesions: materials, techniques, success rates, and management in patients with suspected radiologic-pathologic mismatch. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14: 411-25. (PMID: 17098182) [CrossRef]
57. Baron PL, Moore MP, Kinne DW, Candela FC, Osborne MP, Petrek JA. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. Updated management. *Arch Surg* 1990; 125: 210-4. (PMID: 2302061) [CrossRef]
58. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M, McNeese M. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer* 1990; 66: 1461-7. (PMID: 2207996) [CrossRef]
59. Merson M, Andreola S, Galimberti V, Bufalino R, Marchini S, Veronesi U. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1992; 70: 504-8. (PMID: 1617600) [CrossRef]
60. Bevers TB. Clinical management of the patients at increased or high risk. Chapter 86. *The Breast , Comprehensive management of benign and malignant diseases 4th ed.* Bland & Copeland Volume 2. Saunders Elsevier 2010, Canada.p.1381-96.
61. Owen HW, Dockerty MB, Gray HK. Occult carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 98: 302-8. (PMID: 13146478)
62. Rosen PP, Kimmel M. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases: a follow-up study of 48 patients. *Hum Pathol* 1990; 21: 518-23. (PMID: 2338331) [CrossRef]
63. Fourquet A, Rochefordiere A, Campana F. Occult breast cancer with axillary metastasis. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S (editors): *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996: p.892-6.
64. Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, Mirza NQ, Kuerer HM, Ames FC, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastasis. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 425-31. (PMID: 11407517) [CrossRef]
65. Cameron HC. An Address Entitled Some Clinical Facts Regarding Mammary Cancer. *Br Med J* 1909; 1: 577-82. (PMID: 20764337) [CrossRef]
66. Van Ooijen B, Bontenbal M, Henzen-Logmans SC, Koper PC. Axillary nodal metastases from an occult primary consistent with breast carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1299-300. (PMID: 8242304) [CrossRef]
67. Tench DW, Page DL. The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborn C (eds): *Disease of the breast*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.p.817-21.
68. Tench DW, Page DL. The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy. In: Bland KI, Copeland EM III (editors). *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease*. London: Saunders; 1991: p.1041-5.
69. Feigenberg Z, Zer M, Dintsman M. Axillary metastasis metastases from an unknown primary source. *Isr J Med Sci* 1976; 12: 1153- 8. (PMID: 803204)
70. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, Borgen PI, Van Zee KJ. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1045-53. (PMID: 16244803) [CrossRef]
71. Kemeny MM, Rivera DE, Terz JJ, Benfield JR. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. *Am J Surg* 1986; 152: 43-7. (PMID: 3728816) [CrossRef]
72. Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, Mirza NQ, Kuerer HM, Ames FC, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 425-431. (PMID: 11407517) [CrossRef]
73. Medina Franco H, Urist MM. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 204-8. (PMID: 12183889)
74. Harris JR, Recht A. Conservative surgery and radiotherapy. In: Harris JR, Hellman S, Henderson CI, et al., eds. *Breast diseases*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991.p.413-18.

Correspondence / Yazışma Adresi

Abut Kebudi
Phone : +90 (532) 267 02 60
E-mail : abutkebudi@yahoo.com