

Dr. Mustafa Tireli

## TANIMLAMA

Bir memesinde kanser gelişen bir kadında diğer memesinde de kanser gelişme olasılığı 2-6 kat artar (.1,2) Memekanserli bir kişide karşı memede yeni bir meme kanseri gelişme riski, her yıl için %0,5-0,8 oranındadır (.3,4) Diğer memede ortaya çıkan kanserler, senkron ve metakron olmak üzere iki ayrı grup olarak incelenmektedir. Bir memede kanser tanısı konduktan sonra 3-6 ay içinde diğer memede saptanan kanser, **senkron kanser** diye tanımlanmaktadır. Ancak pek çok araştırmacı (3,5,6) meme kanseri tanısı konmasından sonraki ilk 6 ay içinde karşı memede yeni bir kanser gelişmesini senkron meme kanseri olarak tanımlamalarına karşılık; bazı araştırmacılar (7-9) bu ara süreyi 3ay; diğerleri (1) 12 ay olarak kabul etmektedirler. **Metakron kanser** ise, senkron kanser için kabul edilen süreden sonraki zaman içinde, bir diğer ifadeyle, hastanın yaşadığı süre boyunca ortaya çıkan kanser olarak tarif edilmektedir (.1-3,5-9 ))

## SIKLIK

Araştırmacılar arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte, senkron kanser görülme sıklığı %0,3-4,8;(1,3,6-11) metakron kanser gelişme olasılığı ise %1,5-10 (1,6,8,9,11) oranları arasında bildirilmektedir.

## RİSK FAKTÖRLERİ

Karşı memede kanser gelişmesinde etkili olduğu önesürülen birçok faktörden söz edilmektedir. Aile öyküsü, ilk meme kanseri tanısının genç yaşta (40 yaş altı) konulması ,premenopoz, invaziv lobüler kanser tipi, ilk meme kanserinin multisentrik oluşu, ilk kanser tedavisi için göğüse radyasyon uygulanması, BRCA 1 ve 2 pozitifliği öne sürülen başlıca risk faktörleridir.(1,5,10,12,13,19 ) Ancak öne sürülen bu risk faktörleri üzerinde de tartışmalar sürüp gitmektedir.Örneğin, ailede kanser bulunma öyküsünü senkron veya metakron kanserli olguların %20-26 'sında pozitif buldukları için önemli sayanlara (7,10,13) karşılık; bazı yazarlar aile öyküsünü risk faktörü olarak görmemektedirler(.2,14) Aynı şekilde ilk meme kanseri tedavisi amacıyla göğüse uygulanan radyoterapinin bir risk faktörü olmadığı da ileri sürülmüştür(.15,16) Bir diğer tartışılan risk faktörü de, ilk meme kanserinde lobüler histolojinin (invaziv ya da insitu) bulunmasıdır. İnvaziv veya insitu lobüler kanserin küçümsenemeyecek bir oranda bilateralite riski taşıdığını pek çok yazar açıkça ifade etmektedir. (7,13,16-18) Lobüler histoloji bulunmasını risk faktörü olarak görmeyenlerde vardır. (15) Bir diğer önemli risk faktörü de BRCA 1-2 geni pozitifliğidir. Bu gen pozitifliği bulunan hastalarda karşı memede kanser gelişme oranının %30-60 arasında olduğu ileri sürülmektedir. (19,20)

## PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Senkron ve metakron meme kanserlerinin bazı özellikleri primer tümörden farklı olabilir. Daha da önemlisi, araştırmacıların bu konuda yaptıkları araştırma sonuçları arasında göz ardı edilemeyecek farklılıkların bulunmasıdır. Intra ve ark (.7) 143 senkron meme kanserli hasta özelliklerini primer tümörünkilerle karşılaştırmışlardır. İnvaziv tümör histolojisi, mültisentrite, aksiler lenfnodu tutulumu, Her-2 ekspresyonu, menapoz durumu yönlerinden arada bir farklılık bulunmamasına karşılık, tümör çapının senkron kanserlerde daha küçük, östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliğinin senkron tümörlerde anlamlı derecede daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Gong ve ark. (5) 14 senkron ve 27 metakron kanserin özelliklerini hastadaki primer meme kanserinkilerle karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, histopatolojik tip yönünden senkron tümörlerin %93; metakron tümörün %59 oranında primer tümörle uyum gösterdiğini bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunduğunu saptadılar. Araştırmacılar ayrıca, tümör evresinin, östrojen-progesteron reseptörü pozitifliğinin, Erb-2 ekspresyonunun da senkron tümörlerde, metakrona göre, daha yüksek oranda primer tümörle uyumlu olduğunu tespit etmişlerdir.

Renz ve ark. (10) 42 senkron tümörün özelliklerini primer tümörle karşılaştırdı ve insitu (lobüler veya duktal) tümör tipinin senkron tümörlerde daha yüksek oranda bulunduğunu; tümörün memedeki yerleşim ( 2 )

yerinin benzer olduğunu; senkron tümörlerde çapın primer tümörünkinden daha küçük olduğunu; östrojen-progesteron reseptörü pozitifliğinin, Her-2 ekspresyonunun ise primer tümörde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Newman ve ark ( 12 ) 70 hastada memedeki ilk kanserle, daha sonra karşı memede oluşan kanserin özelliklerini gözden geçirdiler. Histopatolojik tip, tümör grade, lenfo vasküler invazyon, hormon reseptör pozitifliği, Ki-67 ve Her-2 pozitifliği yönlerinden bir fark bulamadılar. Ancak diğer memede gelişen tümörlerin çapının daha küçük ve tümörün daha sık oranda multisentrik olduğunu da tespit ettiler. Irvine ve ark. (3) 128 unilateral meme kanseri ile 68 senkron meme kanserinin bulgularını karşılaştırdıklarında, yaş, menapoz durumu, tümör çapı, tümörün histolojik tipi, aksiler lenf nodu tutulumu yönünden bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Karşı memede senkron veya metakron kanser gelişmesi tam olarak açıklanamamaktadır. Senkron veya metakron bir tümörün pek çok özelliği yukarıda ifade edildiği gibi, primer tümörünkine benzemektedir. Bu bulgulara ve bazı genetik çalışma verilerine dayanarak, aynı hormonal uyarılar varlığında, aynı genetik yetmezlik ortamında ve daha pek çoğunu bilemediğimiz karsinojenik faktörlerin etkisiyle karşı memede kanser gelişebileceği ileri sürülmektedir. Primer meme kanseri ile sekonder kanserin özellikleri arasındaki farklılıkların, kanserin klonal evoluasyonu sırasında meydana gelen değişikliklerin sonucu olduğu da belirtilmektedir.(7,10 )

## TANI

Pekçok hastada mamografi ve ultrasonografi bulgularıyla karşı memedeki kitle gösterilebilir. Bu kitleden ince iğne biyopsisi veya tru-cat biyopsi ile örnek alınarak patolojik tanı konabilir. Karşı memede bir kitle oluşumu ile kendini gösteren tümörlerde ultrasonografinin doğruluk oranının mamografiden daha yüksek olduğu(21,22); mikrokalsifikasyon bulgularıyla kendini gösteren olgularda(özellikle insitu tümörler) ise mamografinin daha değerli olduğundan söz edilmiştir(21-23). Ozaki ve ark.(23 ) 14'ü senkron,10'u metakron kanserli hastanın 20'sinde mamografi ve ultrasonografi ile patolojik bir bulgu saptayabildiklerini, kalan 4 hastada tanıya meme MR ile ulaştıklarını bildirmişlerdir. Mikrokalsifikasyon, ele gelmeyen kitle bulgularına sahip hastalarda, tel ile işaretleme, vakum biyopsisi, Radioguided Occult Lesion Localization

(ROLL) gibi yöntemlerden yararlanılarak, patolojik yerden doku örnekleme yapılabilir, elde edilen dokunun patolojik incelemesiyle kesin tanıya ulaşılabilir. Bu tür tekniklerin kullanıldığı hastalarda ilk seansta lezyonun cerrahi sınır güvenliği sağlanarak çıkarılmasına özen gösterilmelidir. Son zamanlarda, tanıda meme magnetik rezonans(MR) incelenmesinin önemi üzerinde durulmaktadır (10,21,23,24). Meme MR' ile, mamografi ve ultrasonografi ile ortaya çıkarılmamış senkron kanserlerin kolayca tanınabildiği ileri sürülmüştür. Meme kanserli bir hastanın karşı memesindeki olayın mamografik ve ultrasonografik incelemeyle açıklığa kavuşturulamadığı hallerde, MR tetkikine başvurulmalıdır. Renz ve ark.(10) 42 senkron tümörlü hastanın 20'sinde mamografi ve ultrason bulgularıyla; 22 hastada ise yalnızca MR verileriyle tanıya gidebilmişlerdir. Araştırmacılar, MR ile tanı konan hastalardaki senkron tümör çapının, klasik yöntemle (mamografi, ultrason) gösterilebilen tümörlerinkinden anlamlı farklılıkta, daha küçük olduğunu da bildirmişlerdir. Meme MR incelemesinin kontrolateral memede tümörü göstermede sensitivitesinin %90-100; spesifitesinin %88-94 olduğunda söz edilmektedir(10,21,24).

## TEDAVİ

Senkron veya metakron meme tümörü saptanan hastada cerrahi tedavi yöntemi, tümörün memedeki yerleşim yerine, büyüklüğüne, meme-tümör oranına, hastanın yaşı ve talebine, aksiler lenf nodlarına yayılım bulunup bulunmamasına göre seçilir. Kontrolateral tümörlerin daha agresif seyredeceği düşünüldükçe geçmiş yıllarda daha agresif bir tutum sergilenmiştir. Pek çok cerrahta mastektomi yapılması yönünde bir eğilim vardı. Ancak son yıllarda yayımlanan sonuçlar gösterdi ki, meme koruyucu cerrahide mastektomi kadar iyi sonuç sağlamaktadır(.3,9). Meme kanserli hastaların bilinçli bir izleme alınması ve ultrasonmamografi bulguları kuşkulu vakalarda MR'a başvurulmasıyla, karşı memede gelişen tümörler erkenden yani küçük çapa ulaştıklarında yakalanabilmekte ve bu durum meme koruyucu cerrahi uygulama olanağını arttırmaktadır. Hastalarda aksillayı değerlendirmek amacıyla sentinel lenf nodu örnekleme işlemi yapılabilir. Cerrahi tedavi sonrası patolojik veriler göz önüne alınarak, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi uygulanabilir.

## PROGNOZ

Senkron veya metakron kanserlerin prognozu ile ilgili olarak çok farklı görüşler bildirilmektedir. Bazı yayınlarda (1-3,8,11,12,17,25,26,32,33,) senkron veya metakron kanserin prognozunun, ilk meme tümörününkenden(ünilateral tümör) daha kötü olduğundan söz edilmektedir. Buna karşılık, diğer

(3)

çalışmalarda,(3,6,9,27-31,34) senkron veya metakron kanserlerin prognozunun tek taraflı meme kanserlerinkine benzer olduğu öne sürülmektedir. Ancak son yıllardaki bazı yayınların (3,6,9,34) sonuçlarını göz önüne aldığında, senkron veya metakron kanserlerin sürvi, lokal nüks, uzak metastaz yönündeki verilerinin, unilateral meme kanserinin sonuçlarına benzer olduğu açıkça görülmektedir. Bu çalışmalarda iyi sonuçlar elde edilmesinde, modern tanı yöntemlerinin kullanılmasının ve meme kanserli hastaların bilinçli bir program dahilinde izlenmesinin, önemli bir etkisi olabilir. Bir diğer çelişkili sonuç da, bazı çalışmalarda senkron, bazı yayınlardada metakron kanserlerin prognozunun unilateral meme kanserinden daha kötü olduğunun rapor edilmesidir.

(1,2,8,25,26,32,33,). Bir diğer çelişkili bilgi senkron ve metakron meme

Kanserli hastaların yaşam süreleri konusunda da verilmektedir. Bazı araştırmacılar(35)

Senkron metakron kanserli hastaların yaşam süreleri arasında bir farklılık yoktur derken;

diğerleri(36) senkron tümörlerin sürvisinin metakronlulardan daha kısa olduğunu bildirmektedir. Metakron,sekron , ünilateral meme tümörlerinin yaşam süreleri ile ilgili olarak bildirilen sonuçlardaki bu çelişkili farklılığı tatminkar bir şekilde açıklayacak bir bilgi ne yazık ki bulunmamaktadır. Araştırmacılar, metakron veya senkron meme tümörlerindeki hastalısız yaşam süresine, genel sürviye, lokal nüks oranına, hasta yaşı, tümör çapı, tümör agressifliği, hormon reseptörü pozitifliği, Her 2 pozitifliği, axiller lenf düğümü tutulması gibi faktörlerin etkili olduğunu bildirmektedirler(1,5,12, 15, 19, 23,32,36,37), Uzun yıllar izlenmiş hastaları içeren bazı yayınların sonuçları sürvi konusunda daha güvenilir bilgiler verebilir. Koiliias ve ark.,(2 ) , 16 yıl izledikleri hastalarında senkron kanserlerin yaşam süresinin, metakron ve tek taraflı meme kanserlerinden anlamlı farklılıkta, daha kısa olduğunu saptamışlardır. Irvine ve ark.,(3 ) hastalısız sağ kalımın 5 ve 10 yıl sonunda senkron ve tek taraflı meme kanserleri arasında eşit olduğunu rapor etmiştir. Takahashive ark.,(6) hastalısız sağ kalım yönünden 5. ve 10.yıl sonunda, senkron, metakron ve tek taraflı meme kanserli hastalar arasında bir farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir.Bunlara karşılık, Kuo ve ark.,(25) 15 yıl izlem sonunda,senkron ve tek taraflı meme kanserlerinin genel sürvisinin benzer olmasına karşılık, metakron kanserlerin yaşam süresinin, senkron ve tek taraflı meme kanserli hastalara göre, anlamlı derecede, kısa olduğunu rapor etmişlerdir. Hartman ve ark.,(8), 1970-2000 yılları arasında işveçte tedavi edilmiş 123757 meme kanserli hastayı izlemişler ve 6550 olguda karşı meme de yeni bir kanser (1893 senkron,4657 metakron) geliştiğini saptamışlardır. Bütün hastaların izlemi sonucunda, ilk 5 yıl sonunda senkron ve metakron kanserlerin sürvisinin, ünilateral kanserli hastalarınkinden daha kötü olduğu tespit edilmiştir. 10. yıldan sonra oluşan metakron kanserin sürvisinin tek taraflı kanserinkine benzer olduğu da görülmüştür. 3 yıl ve daha uzun bir zaman diliminden sonra ortaya çıkan metakron meme kanserli hastaların daha iyi bir prognoza sahip oldukları başkaları(1,2,6,8,25 tarafından da zikredilmiştir.

( 4 )

## SONUÇ

Bir memesinde kanser gelişen bir hastanın diğer memesinde yaşadığı müddetçe kanser gelişme riski vardır. İlk meme kanserinden sonra hastaların düzenli bir şekilde izlenmesiyle karşı memede gelişebilecek yeni bir tümör, günümüzde yararlandığımız modern görüntülenme yöntemleriyle, erkenden saptanabilir ve meme koruyucu cerrahi yöntemleriyle başarılı bir şekilde tedavi edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, MansfieldCM. Bilateral breast carcinoma.Risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease.Cancer 2000; 88:2739-2750.
2. Kollias J, Ellis IO, Eiston CW, Blamey RW. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. World J Surg 2001; 25: 117-1124.
3. Irvine T, Allen DS, Gillet C, Hamed H, Fentiman IS. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer. Br J Surg 2009; 96: 376-380.
4. Heston KM, Peoples GE, Singletary SE, Feig BW, RossMI,Ames FC, et al. Feasibility of breast conservation therapyin metachronous or synchronous bilateral breast cancer. Ann Surg Oncol 1999; 6: 102-108.
5. Gong SJ, Rha SY, Jeung HC, Roh JK, Yang WI, ChungHC. Bilateral breast cancer:Differential diagnosis using histologicaland biological parameters. Jpn J Clin Oncol 2007; 37:487-492.
6. Takahashi H, Watanebe K, Takahashi M, Taguchi K, SasakiF, Todo S. The impact of bilateral breast cancer on the prognosisof breast cancer: A comparative study with unilateral breast cancer. Breast Cancer 2005; 12: 196-202.
7. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, MastropasquaMG, et al. Clinicopathologic characteristics of 143patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas

treated in a single institution. *Cancer* 2004; 101:905-912.

8. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adalffsson J, Bergh J, Adami HO, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:4210-4216.

9. Yamauchi C, Mitsumori M, Nagata Y, Kokubo M, Inamoto T, Mise K, et al. Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer: Result and consideration of radiation technique. *Breast Cancer* 2005; 12: 135-139.

10. Renz DM, Böttcher J, Baltzer PA, Dietzel M, Vag T, Gajda M, et al. The contralateral synchronous breast carcinoma: a comparison of histology, and magnetic resonance imaging characteristics with the primary index cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 449-459.

( 5 )

11. Zhang T, Zhang BN. Bilateral primary breast cancer: a report of 217 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2004; 26:756-758.

12. Newman LA, Sahin AA, Bondy ML, Mirza NO, Vlastos GS, Whitman GJ, et al. A case control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 91:1845-1853.

13. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Sharma S, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in-situ analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5534-5541.

14. Matsuo K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Tsuda H. Histological grade, p53, Her-2, and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma. *Breast Cancer* 2002; 9:127-133.

15. Cook LS, White E, Schwartz SM, McKnight B, Daling JR, Weiss NS. A population based study of contralateral breast cancer following a first primary breast cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 382-390.

16. Broet F, Rochefordiere A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand IC, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13:1578-1583.

17. Healey EA, Cook EF, Orav EJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 1993; 11:1545-1552.

18. Hunt KK, Newman LA, Copeland EM, Bland KI. The Breast, in: Brunnicardi CF, eds, *Schwartz's Principles of Surgery*, ninth edition, New York, Mc Graw Hill Medical, 2010, p: 423-474.

19. Szczepka JR, Hutka BU, Grzybowska E, Maka B, Nowicka E, Ragankiewicz AS, et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 15:1373-1376.

20. Weitzel JN, Robson M, Pasini B, Manoukian S, Lyonnet DS, Lynch HT, et al. A comparison of bilateral breast cancer in BRCA carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:1534-1538.

21. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Park BW, Kim SI, Oh KK. Bilateral synchronous breast cancer in an Asian population: mammographic and sonographic characteristics, detection methods, and staging. *AJR* 2008; 190:208-213.

22. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: bilateral whole breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology* 2002; 224:569-576.

23. Ozaki S, Tuzaki M, Fukuma E, Kawano N, Suzuki T, Yamushiro N, et al. Bilateral breast MR imaging: is it superior to conventional methods for the detection of contralateral breast cancer? *Breast Cancer* 2008; 15: 169-174.

( 6 )

24. Lehman CD, Gatsonis C, Kahl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI evaluation of the

contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 365:1295-1303.

25. Kuo WH, Yen AMF, Lee PH, Chen KM, Wang J, Chang KJ, et al. Cumulative survival in early-onset unilateral and bilateral breast cancer: an analysis of 1907 Taiwanese women. *Br J Cancer* 2009; 100: 563-570.

26. Jobsen JJ, Van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Synchronous bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *Breast* 2003; 12:83-88.

27. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie I, Prescott R, Bates T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilaterale tumours. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 388-391.

28. Mose S, Adamietz IA, Thilmann C, Saran F, Bernhard M, Pahnke R, Bottcher H. Bilateral breast carcinoma versus unilaterale disease review of 498 patients. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:541-545.

29. Nomura Y, Tsutsui S, Murakami S, Takenaka Y. Prognostic impact of second cancer on the survival of early breast cancer patients. *Int J Oncol* 1993; 14: 1103-1109.

30. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitwort PW. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 390-396.

31. Gajalakshmi CK, Shanna V, Hakama M. Survival from contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58:115-122.

32. Jobsen JJ, Van Der Palen J, Ong F, Riemersma S. Bilateral breast cancer synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast cancer Res Treat* 2015; 153: 277-283.

33. Nichol AM, Yerushalmir R, tyidesley S, et al. A case match study comparing unilateral with synchronous bilateral breast cancer outcomes. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4763-4768.

34. Schmid SM, Pfefferkon C, Myrick ME, Prognosis of early stage synchronous bilateral invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 623-628.

35. Diaz R, Munarriz B, Santabazlo A et al. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single institution experience. *Med Oncol* 2012; 29:16-24.

36. Tsyhyka DY, Hotko YS, Devinyak OT. Receptor stetus of tumor as prognostic factor in patients with bilateral breast cancer. *Exp Oncol* 2013; 35: 291-294.

37. Baretta Z, Olopade OF, Huo D. Heterogeneity in hormone receptor status and survival outcomes among women with synchronous and metachronous bilateral breast cancers. *Breast* 2015; 24: 131-136.