

### MEME KORUYUCU CERRAHİ SONRASI LOKAL NÜKS

### LOCAL RECURRENCE AFTER BREAST CONSERVATIVE SURGERY

G.Selçuk ÖZBALCI, MD;<sup>1</sup> Aysu B. ÖZBALCI, MD;<sup>2</sup> Salih TUNCAL, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>19 Mayıs Üniversitesi Genel Cerrahi A.D., SAMSUN

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, SAMSUN

<sup>3</sup>Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Altındağ/ANKARA

Geliş tarihi: 12/11/2014

Kabul tarihi: 20/11/2014

*Yazarlar herhangi bir finansal destek kullanmamış olup yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.*

#### ÖZ

*Meme koruyucu cerrahi (MKC), tümörle birlikte çevresinden bir miktar sağlam meme dokusunun çıkartılması ve koltuk altı lenf bezlerinin diseksiyonu işlemlerini içerir. Kalan meme dokusuna radyoterapi (RT) verilmesi de bu tedavinin bir parçası olarak uygulanmalıdır. MKC erken evre meme kanserinin tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir seçenektir. MKC ile memenin tümüyle alınması arasında hastanın yaşam süresi bakımından hiçbir fark yoktur. MKC'nin mastektomiye (M) olan üstünlüğü, memenin büyük bir bölümünün korunmasını sağladığı için elde edilen daha iyi kozmetik ve psikolojik sonuçtur. Dezavantajı ise geriye kalan meme dokusunda tümörün tekrar etme riskinin biraz daha yüksek olmasıdır. Nüks gelişimine etki eden; tümöre, hastaya ve tedaviye bağlı çeşitli faktörler vardır. Bu derlemede MKC sonrası lokal nüks gelişimine etki eden risk faktörleri, MKC sonrası takip ve nükse yönelik tedavi seçenekleri gözden geçirildi.*

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, lokal nüks, meme koruyucu cerrahi

#### ABSTRACT

*Breast conservative surgery (BCS) is defined as the excision of tumor with surrounding healthy breast tissue and dissection of axillary lymph nodes. Radiotherapy (RT) to the remaining breast tissue must be given as a part of the treatment protocol. BCS is a commonly used treatment in the early stages of breast cancer. There is no significant difference between the survival rates of patients who had mastectomy (M) and BCS. The advantage of BCS over M is better cosmetic and psychological results. The main disadvantage of BCS is higher risk of recurrence in the remaining breast tissue. There are various factors which contribute to local recurrence related to the tumor, patient and treatment. In this review, risk factors that contribute to local recurrence, follow up after BCS and treatment options for recurrence were analyzed.*

**Keywords:** Breast cancer, local recurrence, breast conservative surgery

**Yazışma adresi / Correspondence Address:** Dr. Salih TUNCAL, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

**Tel:** 0312 5953437

**e-mail:** tuncal@mynet.com

## GİRİŞ

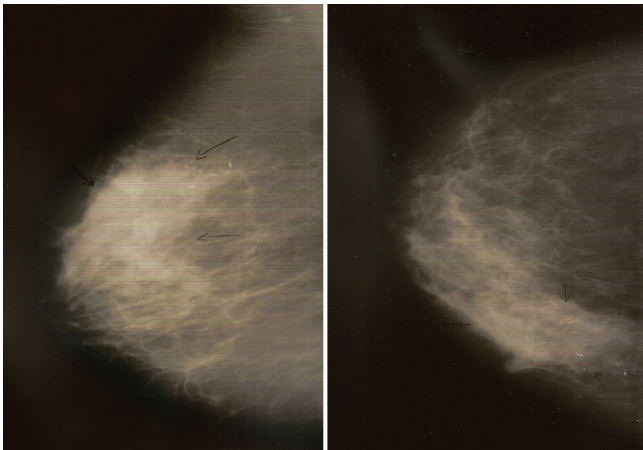
Meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Operabl meme kanserinde tedavi; tek ya da multiple olsun primer tümörü ortadan kaldırmak ve interpektoral grup-takiler de dahil olmak üzere aksilla lenf nodüllerindeki metastazları temizlemek için uygulanır. Cerrahi tedavide mastektomi (M) ve meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanabilir. Pek çok hasta lokal kontrolün etkisini arttırmak için postoperatif radyasyon tedavisi (RT) almaktadır. 1970'lerde östrojen ve progesteron reseptörlerinin tanımlanmasıyla hormon bağımlı meme kanserinin tedavisinde yeni ufuklar açılmıştır (1,2,3).

## MEME KORUYUCU CERRAHİ(MKC):

MKC, erken evre meme kanserlerinde güvenilir ve efektif bir tedavi yöntemidir (Resim 1-2). Prospektif randomize çalışmalar, modifiye radikal mastektomi (MRM) ve MKC ile tedavi edilen hastalarda lokal kontrol ve survival açısından istatistiksel fark olmadığını göstermiştir.

M ile karşılaştırıldığında psikolojik yükü azalttığı, daha iyi kozmetik sonuçlarının olduğu ve yara enfeksiyonu riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir (4,5).

**Resim 1-2:** 55 yaşında MKC uygulanan hastanın cerrahi öncesi mamografileri. RMLO ve RCC grafilerde üst dış kadranda 3-4 cm.lik bir alanda lobüle konturlu, yer yer spikülasyonlar gösteren, içerisinde küme yapan mikrokalsifikasyonlar bulunan kitle lezyonu görülmekte. (Dr. Emine Öztürk'ün arşivinden, izinle)



Veronesi U. ve arkadaşları MRM ve MKC' in uzun dönemdeki sonuçlarını 20 yıl boyunca takip ettikleri hastalar üzerinde karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 1973'ten 1980'e kadar kitle boyutları 2 cm'den büyük olmayan 701 meme kanserli kadına, MRM (349 hasta) veya MKC (kadranektomi) ve takiben aynı taraf meme dokusuna RT (352 hasta) uygulanmıştır. 20 yıl sonunda MKC grubundaki 30 (%8,8) hastada ve MRM grubundaki 8 (%2,3) hastada aynı memede lokal tümör nüksü tespit edilmiştir. Tersine bu iki grupta kontrateral meme kanseri, uzak metastaz ve ikinci primer kanser gelişme oranlarında anlamlı bir bilimsel fark gözlenmemiştir. Ortalama 20 yıllık takip sonunda tüm sebeplerden ölüm oranları MKC grubunda %41,7 ve MRM grubunda %41,2 olmuştur. Meme kanserinden ölüm oranları ise sırayla %26,1 ve %24,3 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak uzun dönem yaşam oranları her iki grupta da benzer çıkmıştır (6).

## LOKAL NÜKS:

MKC' yi izleyen meme tümör nüksü iyi izlem ve agresiv tedaviyi gerektirir. Çünkü takip süresi uzadıkça MKC sonrası ortaya çıkan lokal nüks oranlarında artış olduğu saptanmaktadır (7,8). Genellikle nüksler ilk tedaviden sonraki 5 yıl içinde bildirilmekle birlikte, geç nüksler de olmaktadır. Birçok çalışmada MKC ve RT sonrası görülen lokal nükslerde prognoz M sonrası lokal nükslere göre daha iyi olduğu savunulmaktadır. Tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkan lokal nüksler daha çok metastazla birlikte görülür. Tanı sırasında sistemik metastaz eşlik etsin veya etmesin bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları %35-70 ve hastalısız sağkalım oranları %30-50 arasındadır (9,10). European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1081 numaralı prospektif çalışmasında M ve MKC sonrası lokal nüks gelişen hastalar karşılaştırılmış ve prognoz her iki grupta birbirine yakın bulunmuştur. Ancak MKC grubunda uygulanan RT dozunun 75 Gy gibi yüksek olmasının memede nüks saptanmasını güçleştirdiği, lezyonlar ileri evredeyken tanı konmuş olduğu ve bunun tedavi başarısını düşürdüğü varsayılmaktadır (11,12). Geniş klinik çalışmalar MKC+RT tedavisi sonrası beklenen lokal nüks oranlarının %6-16 olduğunu söylemektedir (5). Yalnız ciltle lokalize yaygın nüks veya inflamatuvar tipte olan nükslerde prognoz kötüdür. Nüks lokalizasyonunun başlangıç tümörden ayrı bir kadranda ve farklı histolojide olması daha iyi

prognostik kriter kabul edilmektedir (13). Voogd A.C. ve arkadaşları Hollanda'da 8 RT, 2 kanser ve 1 cerrahi kliniği olmak üzere 11 merkezde MKC sonrası izole lokal nükle başvuran 266 hastayı incelemişlerdir. Sonuçta nükle lokalizasyonunun 164 hastada (%62) aynı, 37 hastada (%14) farklı kadranda ve 35 hastada (%13) ise diffüz tutulum şeklinde olduğunu görmüşlerdir. 19 hastada ise (%7) meme derisinde nükle tespit edilmiştir. 11 hastada lokal nükle tipi bilinmemiştir. İzlemede uzak metastaz gelişme oranı lokal nükle primer tümörle aynı kadranda olduğu hasta grubunda daha fazla görülmüştür (14).

### **BIYOLOJİK ÖNEM:**

Birçok randomize, prospektif klinik çalışmayla MKC'nin onkolojik güvenilirliği gösterilse de, lokal nükle tümörün biyolojik özelliklerine bağlı gelişen bağımsız bir parametredir. Primer tümör özellikleri, yaş ve nodüllerin durumları benzer olan hastalar mukayese edildiğinde lokal nükle olanlarda olmayanlara göre 3,41 kat uzak metastaz gelişme riski bulunduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen MKC ve M surveyi eşittir. Lokal nükle uzak metastaz için risk faktörüdür; ama kendisi tek başına uzak metastaza neden olmaz (15,16).

### **RİSK FAKTÖRLERİ:**

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde hasta seçimleri, cerrahi ve RT teknikleri ve kullanılan adjuvan tedavilerin farklılıklar gösterdiği görülür. Bu nedenle nükle etkili olduğu söylenen risk faktörleri bu farklı uygulamalardan dolayı değişebilir. Ayrıca istatistik hesaplamaları, lokal nükle zamanı ve sistemik yayılımın zamanını iki ayrı bağımsız faktör kabul ederek yapılmakta, risk faktörleri ayrı ayrı hesaplanmaktadır. Bu ise meme kanserinde geçerli bir yöntem değildir. Çünkü lokal nükle etkili faktörler aynı zamanda sistemik nükle de neden olabilir. Bir diğer dikkat edilmesi gereken husus da farklı tipteki lokal nüklelerin farklı risk faktörleri olabileceğidir. Lokal nükle için risk faktörü belirleyen çalışmalarda uzun zaman dilimi aralıkları bildirilmesi de incelemeleri güçleştiren diğer bir faktördür. Median surviden kısa ve uzun süre içindeki gerçek nükle insidansı olduğundan düşük ya da yüksek olabilir. Bundan kaçınmak için çalışmalarda en kısa takip süresi içinde görülen nükleler dikkate alınmalıdır (8).

Genç yaş, ailevi yatkınlık, ekstensif intraduktal komponent (EİK), memenin radyasyon tedavisinin atlanmı

olması birçok çalışmada lokal nükle için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Nükle invaziv oluşu, grade, nükle tümörün büyüklüğü ve yaygınlığı, başlangıçtaki evre, lenf nodu metastazi, ilk cerrahi nükle intervalinin de prognoza da etkili oldukları kabul edilmektedir (16,17).

### **HASTAYA BAĞLI RİSK FAKTÖRLERİ:**

Genç yaş: Genç yaşın çalışmalarda bazı olumsuz patolojik faktörlerle beraber olduğu gösterilmiştir. Lenfatik invazyon, high grade, ER(östrojen reseptörü) bulunmaması, EİK bulunması bu faktörler arasındadır (18). Yaş grupları ve primer tümöre ait histopatolojik bulgular dikkate alınarak yapılan çalışmalarda da genç yaş, yaşam süresini kısaltan bir faktör olarak saptanmakta, lokal nükle de arttırmaktadır. EORTC çalışmasında ise histopatolojik bulgular ve tümör rezeksiyonunun küçük tutulması genç yaşta yüksek lokal nükle nedeni olarak bildirilmiştir. M çalışmalarında da genç yaş lokal nükle ve yaşam süresi açısından kötü prognoz gösteren bir faktör olarak kabul edilir. Curi Enstitüsü'nde yapılan 1703 premenapozal hasta ile ilgili çalışmada 34 yaşından küçüklerde yaşam süresi lokal tedaviden bağımsız olarak kötüdür. NSABP B-0,6 (National Surgical Adjuvant Breast Project) çalışmasında da 35 yaşından küçük hastalarda sonucun lokal tedaviden bağımsız olduğu gösterilmiştir (19). Erken meme kanserinde prognostik faktörleri inceleyen çeşitli çalışmalarda, MKC ile tedavi edilen 40 yaş altındaki hastalarda lokal nükle oranının 40 yaş üzerinelere göre yaklaşık 2 kat fazla olduğu söylenmektedir (16).

Genetik yük: Hastalardaki hormon reseptör seviyeleri, hücre proliferasyon ölçümleri, primer tümördeki proteaz miktarları nükle riskini değerlendirmede katkıda bulunur (20). BRCA 1 ve 2 gibi genetik mutasyonları taşıyanlarda taşımayanlara göre lokal nükle sonuçları daha kötü olmaktadır. JCRT (Joint Center for Radiation Therapy) grubunun çalışmalarında aile hikayesinin karşı meme kanseri ve lokal nükle açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır (8). MKC sonrası lokal nükle açısından risk faktörleri araştırılırken p53 ve erb B2 pozitif ve negatif alt grupların kıyaslamasında pozitiflerde negatiflere göre p53 için 3,58, erb B2 için 1,93 kat risk tespit edilmiştir (21).

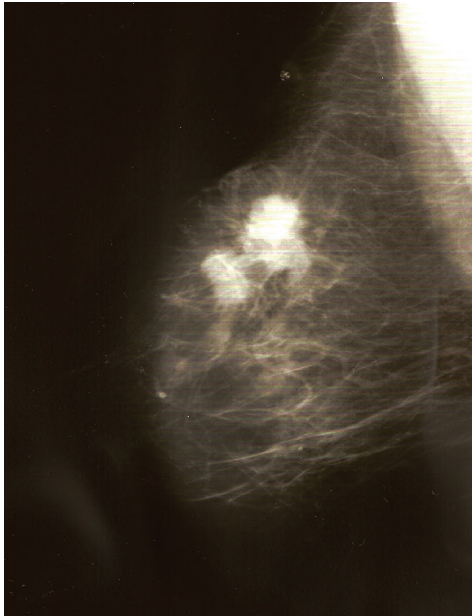
Rayoo MC ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cerrahi + RT 'yi takiben lokal nükle oranları ER(+) olanlarda %4, negatif olanlarda %16, bilinmeyenlerde %6 olarak bulun-

muştur. Progesteron reseptörleri için de benzer sonuçlar elde edilmiş; PR(+)’lerde %5, negatiflerde %9, bilinmeyenlerde %7 olarak nüks riski belirlenmiştir (17). MKC’yi takiben adjuvan terapinin değişik formları için ER (+) hastalarda daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (21).

### TÜMÖRE AİT RİSK FAKTÖRLERİ:

EİK (Ekstensif intraduktal komponent): EİK rezeksiyon sınırlarının incelenmediği hastalarda önemli bir risk faktörüdür. EİK bulunan hastalarda gerçek lokal veya sınır nükslerinin fazla olduğu ancak memenin diğer kadranslarında ve karşı memede nüks artışı olmadığı gösterilmiştir. EİK (+) tümörlerde tümörden 2cm uzakta %30 hastada belirgin DCIS bulunur, EİK (-) lerde ise bu oranın %2 olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre EİK (+) hastalarda geride RT ile eradike edilebilecek minimal tümör bırakmak amaçlandığından daha geniş eksizyon yapılmalıdır, ancak bu şekilde lokal nüks riski azaltılabilir (8,21) (Resim 3).

**Resim 3:** Fizik muayenede tek bir palpable kitle olarak karşımıza çıkan infiltratif duktal karsinoma. Mamografi, kitlenin tanımlandığı yerde spiküle konturlu, ciltte retraksiyona yol açan dansitenin varlığını göstermiştir. Antero-inferiordaki 2. kitlenin varlığı ve aksilladaki kalsifikasyon içeren, tutulum ile uyumlu olduğu düşünülen lenfadenopatinin varlığı birlikte değerlendirildiğinde bu bulgular EİK’yi düşündürmektedir. (Dr. Emine Öztürk’ün arşivinden, izinle)



### MKC’ DE AKSİLLER DİSEKSİYON:

Meme kanserinde aksiller diseksiyon, doğru evreleme yapmak, hastalığın prognozunu doğru değerlendirmek, aksiller lenf nodu (+) hastalarda tedavi amaçlı olarak yapılmaktadır (22). Nükslerde aksiller nodüllerin tutulumu, tümör histolojisinin belirlenmediği durumlarda prognozu etkileyen bir faktördür. Aksiller nodüllerin tutulumu nüks tayini için tam olarak yeterli değildir, çünkü aksiller diseksiyon genellikle hastaların başlangıç tedavilerinin bir parçası olarak kabul edilir (23).

Fourguet A. ve arkadaşlarının erken meme kanserinin konservatif tedavisinde nüksleri inceledikleri çalışmalarında sınırlı meme cerrahisi uygulanan 518 hasta incelenmiştir. Sınırlı cerrahi, genel anestezi altında tümörün geniş eksizyonu ve direkt insizyonunu içermektedir. Bunların 335’inde (%65) sadece sınırlı meme cerrahisi yapılırken, 183’ünde (%35) aksiller lenf nodu diseksiyonu da ilave edilmiştir. 183 hastanın 50’sinde (%27) patolojik aksiller lenf nodülü tutulumu, 15’inde (%8) 3’ten fazla lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Patolojik incelemede N0 olan vakaların %20’sinde, N1a olan vakaların %42’sinde tutulum saptanmıştır. Geniş cerrahi sınır eksizyonunun makroskopik incelemesinde ise; 518 hastanın 71’inde (%13,5) tutulum tespit edilmiş, 444’ü (%86) hastaliksız olarak belirlenmiş, 3’ü de (%0,5) belirlenememiştir (20).

### MKC + RADYOTERAPİ:

Radyoterapinin meme kanserinde lokal nüksü ve hastalığa bağlı mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Günümüzde erken evre meme kanserlerinin çoğu MKC ve takiben uygulanan radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Hatta bazı çalışmalarda tümör yatağına ilave doz radyasyon verildiğini görmekteyiz (24,25).

Cajucom C.C. ve arkadaşlarının çalışmasında MKC ye ilaveten radyasyon tedavisi almayan 128 hasta incelenmiştir. Bunlar biopsi tanıları bulunan, erken evre, infiltratif meme kanserli hastalarda stage I ve II olarak kategorize edilmişlerdi. Bunlara geniş cerrahi eksizyon ve level I ve II aksiller diseksiyon uygulanmış ama radyasyon verilmemiştir. Ortalama 20 aylık takipte 128 hastanın 25 inde (%19,5) lokal nüks tespit edilmiştir (18).

Fisher B. ve arkadaşları ise lumpektomi ve lumpektomi + radyasyon ile tedavi edilen hastaları 20 yıl boyunca izlemişlerdir. Cerrahiden 20 yıl sonra lumpektomi ile tedavi edilen

hastalarda, lumpektomiye ilaveten RT alan gruba göre yaklaşık 3 kat fazla lokal nüks tespit etmişlerdir (26).

Tümör yatağına ilave doz radyasyon (Boost) verilmesi tartışmalıdır. Lyon grubu 1.024 hastada (tümör ≤ 3cm) eksizyon yaptıktan sonra tüm memeyi 50 cGy ile ışınlamışlardır. Daha sonra hastaları 10 cGy Boost alan ve almayanlar olarak randomize etmişlerdir. Hastaların %98' inde sınırlar negatiftir. 3.3 yıllık median takip sonunda lokal nüks Boost yapılan grupta %3.5, yapılmayan grupta %4.5 dur (8).

### MKC+ADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ:

Kemoterapinin M sonrası lokal nükslerde olduğu gibi sınırlı cerrahi ve RT sonrası lokal nükslerde de etkisi açık değildir. Lokal nüks üzerine yararlı olduğunu savunan çalışmalar olduğu gibi katkı sağlamadığını ileri süren çalışmalar da vardır. Kemoterapinin RT'ye eklenmesinin katkı sağlamadığını rapor eden çalışmalarda kemoterapi uygulananların özellikle klinik durumu kötü olan hastalardan seçilmiş olmasının etkili olduğu düşünülmektedir (13).

MKC'de daha önceden adjuvan tedavi almamış premenopozal hastalarda lokal nükste kemoterapi (reseptör (+) ise endokrin tedavi eklenir); postmenopozal, ER (+) hastalarda aromatoz inhibitörü veya tamoksifen; diploid, düşük S-faz fraksiyonlu hastalarda endokrin tedavi; 3 cm' den büyük lokal nüks, erken nüks veya dermal invazyonda ER (-) veya premenapozdaki olgularda KT; yaşlılarda, ER (+) postmenapoze hastalarda aromatoz inhibitörü veya tamoksifen kullanılabilir. Geç nükslerde (> 4-5 yıl) ise tedavi yeni primer hastalıkmiş gibi yapılır (27).

Stotter A. ve arkadaşları meme kanseri için, MKC ve RT sonrası loko-rejyonel nüks gelişen 55 hasta incelenmişlerdir. Bunların 43 tanesinde memede lokalize hastalık, ilaveten 7 hastada da aksiller tutulum varken, 4 hastada memede nüks olmadan aksiller tutulum tespit edilmiş, 8 hastada ise nüksün göğüs duvarına yayıldığı görülmüştür. İlk nükste 41 hastada M başarıyla uygulanmış, 7 hastada ise sınır eksizyonu yapılmıştır. Bu 48 hastanın 21'ine kemoterapi ve/veya hormonal tedavi verilmiştir. Diffüz yumuşak doku tümörü olanlara önce sistemik tedavi verilmiş ve sınır eksizyonu mümkün hale getirilmiştir. İlk nüksün %89' u kontrol altına alınabilmiş ancak 8'inde hastalık tekrarlamıştır. Tüm hastalar düşünüldüğünde ortalama 27 aylık takipte %80 hastada loko-rejyonel nükste başarılı sonuç elde edilmiştir (28).

Buchholz T.A. ve arkadaşlarının MKC ile tedavi edilmiş meme kanserli hastalarda tamoksifen ve KT'nin lokal kontrol üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında 484 MKC+ RT uygulanmış hasta değerlendirilmiştir. Bunlar benzer evreli ve benzer uzak metastaz riskine sahip lenf nodülü negatif hastalardı.

277 hasta sistemik tedavi aldı. (128'i tamoksifen ilaveli veya tamoksifensiz KT; 149'u sadece tamoksifen) 207 hastaya ise herhangi bir sistemik tedavi uygulanmadı. Tüm bu hastaların 5 ve 8 yıllık takipleri sonucu yaşam oranları sırasıyla %92 ve %83 olarak saptanmıştır. Sistemik tedavi alan 277 hastada 8, almayan 207 hastada ise 21 lokal nüks tespit edilmiştir. Lokal kontrol oranları, sistemik tedavi alan ve almayanlarda sırasıyla 5 yıl için %97,5 ve %89,8, 8 yıl için ise %95,6 ve %85,2 olarak bulunmuştur. Bu retrospektif çalışmanın sonucunda, MKC ile tedavi edilen lenf nodülü negatif meme kanserli hastalarda sistemik tedavinin uzun dönemde lokal kontrolü sağlamaya katkıda bulunduğu söylenmiştir (29).

MKC+RT yapılan hastalarda adjuvan tedavinin lokal nüksü azalttığını gösteren 2 randomize çalışma daha vardır. NSABP B-13 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasında nod (-), ER (-) hastalar KT alan ve almayanlar olarak randomize edilmişlerdir. 235 hastada 8 yıllık takip sonucunda KT grubunda lokal nüks %2.6 iken KT almayanlarda %13.4 bulunmuştur. Aynı şekilde NSABP B-14 çalışmasında nod (-), ER(+) 1062 hastada MKC+RT sonrası bir gruba tamoksifen verilmiş diğer gruba verilmemiştir. 10 yıllık takip sonunda tamoksifen alanlarda %4.3, almayanlarda %14.7 lokal nüks saptanmıştır (8).

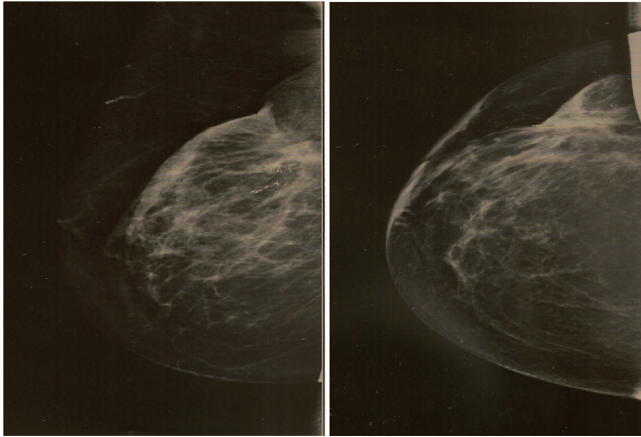
### MEME KORUYUCU CERRAHİ SONRASI TAKİP:

MKC ve RT uygulanan invaziv meme kanserli hastalarda lokal nüks teşhisi mamografi ve/veya fizik muayene bulguları ile konur ve takip de bu yöntemlerle yapılır. Nükslerin %30-50'si mamografi ile izlenir (Resim 4-5). Kalanın yarısı fiziksel gözlem, diğer yarısı ise hem fizik muayene hem mamografi ile izlenir. Nüks tümörlerin fiziksel ve radyolojik özellikleri başlangıç tümörle benzerdir. Genel olarak tedavi sonrası fizik muayenede kitle etkisinden çok hafif bir kalınlaşma tespit edilir. Hem RT hem de cerrahi memede fibrozis benzeri etki oluşturabilir ve bunun da lokal nükle ayrımı zor olabilir. Eğer

primer tümör infiltrate lobüler histolojik tipse hastalık nüksü ile ilişkili bulgular biraz karışık olabilir. Bu lezyonların nüksü genelde minimal kalınlaşma ve retraksiyon yapar ve biyopsi dokusunda kitle bulunmaz (23,30).

Tedavi edilmiş memede beklenen radyolojik değişiklikler çok çeşitlidir. Sıklıkla cilt kalınlaşması, fibroglandüler ve asıcı dokuda dansite artışı, kalsifikasyon artışı ve tümör yatağında kitle, distorsiyon, kontur deformitesi ve keloid görülür (31,32) (Resim4-5).

**Resim 4-5:** 1 ve 2. resimde operasyon öncesi mamografileri görülen hastanın MKC sonrası görüntüleri. Sağ üst-dış kadranda 3 cm.lik bir bölgede görülen, küme oluşturan ve yer yer dallanma gösteren pleomorfik mikrokalsifikasyonlar ve bu alanın dışında retroareolar bölgede yaklaşık 2 cm. lik bir alanda görülen benzer özellikte pleomorfik mikrokalsifikasyonlar nüks lehine değerlendirilmiştir. Bu alanda geçirilmiş operasyona sekonder distorsiyon ve volüm kaybı izlenmektedir. (Dr. Emine Öztürk'ün arşivinden, izinle)



Hassell P.R. ve arkadaşlarının MKC uygulanan, daha sonra da klinik seyir ve seri mamografilerle izlenen 48 kadın üzerindeki incelemelerinde; nüks hastalıkla gelen hastaların 7'sinin sadece mamografik bulgulara, 9'unun sadece fizik muayene bulgularına ve 8'inin de her ikisine birden sahip oldukları görülmüştür. Pozitif mamografik bulgular; yeni kalsifikasyonlar (6 hasta), yeni kitle (5 hasta), kitle ve kalsifikasyonlar (1 hasta), artmış opasite (2 hasta) ve cilt kalınlaşmasıdır (1 hasta)(33).

Brenner R.J. ve Pfaff J.M.' nin MKC ile tedavi edilmiş 158 hastayı kapsayan ve 5 yıl süren çalışmalarında; 152 (%96) hastanın mamografik değişiklikler gösterdikleri görül-

müştür. 110 (%82) hastada yapısal distorsiyon, 106 (%79) hastada dansite artışı ya da skar formasyonu, 73 (%54) hastada ciltte kalınlaşma, 16 (%12) hastada kitle ve 4 (%3) hastada kalsifikasyon tespit edilmiştir. Çalışmanın sonunda kalsifikasyonlar hariç diğer değişikliklerin takipler boyunca gerilediği gözlenmiş ve MKC sonrası mamografik değişikliklerin tedaviyi takiben 1 yıl sonra yaygınlaştığı vurgulanmıştır (34).

Çok az hastada nüksün tek bulgusu retraksiyon olabilir. Dolayısıyla radyasyon tedavisinden itibaren 1-2 seneye kadar olan değişiklikler şüpheli olarak kabul edilmelidir. Erken meme kanserinin konservatif tedavisinden sonra meme başında olan nüks de primer meme başı kanserlerinde olduğu gibi Paget Hastalığı olarak adlandırılır. Meme başının Paget Hastalığı literatürde nadir olarak bildirilir ve tüm meme kanserleri için %1-5 gibi bir insidansı vardır. Markopoulos C. ve Gazet J.C. 1969-1985 arası takip ettikleri MKC uygulanan 2075 hasta için ise bu oranı %0,8 olarak vermişlerdir (23,35)(Resim 6-7).

**Resim 6-7:** Meme başında gelişen Paget Hastalığı ve mamografik görünümü. (Dr. Emine Öztürk'ün arşivinden, izinle)



Tümör yatağında skar gelişmesi genellikle post operatif hematoma gelişen hastalarda olur. Orford J.E. ve arkadaşları lumpektomi ve RT uygulanan 59 hastayı incelemişler; ameliyattan 12 ay sonra 16' sında mamografik skar tespit etmişlerdir. Post-op hematoma ve skar formasyonu arasında bir korelasyon olduğunu ancak tümör boyutu ve skarın ilişkiz olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca uygulanan radyasyon tipinin de skar formasyonu ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (36). Tümör yatağında oluşan kitledeki santral par-

laklığın bir nüksten ziyade cerrahi skarı gösterdiğini öne süren yazarlar da vardır (37).

Malign ve benign lezyonların radyolojik görüntüleri benzer olabilir. Tedavi sonrası oluşan mikrokalsifikasyonlar malign veya benign histolojiye sahip olabilirler. Primer tümörden farklı kadranda olanlar genellikle maligndir. Eğer orijinal lezyon sadece mikrokalsifikasyonlar ile farkedilmiş ise nüks de genellikle benzer şekilde olur. Fakat ilk lezyon radyolojik olarak kitle şeklinde ortaya çıkmışsa nüks sadece kitle şeklinde karşımıza çıkabileceği gibi mikrokalsifikasyonlar halinde de olabilir (23,32).

Takipte ultrason mamografiden sonra en yaygın kullanılan yöntemdir. Ciltte kalınlaşma ve diğer post operatif değişiklikleri izlemek için alternatif bir yöntemdir(38). Dynamic Gadolinium-Enhanced Magnetic Resonance imaging (MRI) de özellikle memeye radyasyon alan hastalarda meydana gelen değişiklikleri ayırt etmede önemlidir(39). Mumtaz H. ve arkadaşları meme kanseri sonrası lokal nüks takibinde, klinik izlem, sitoloji ve mamografiyi içeren üçlü izleme, MRI'yi karşılaştırmışlardır. Bunun için MKC ve RT uygulanan 30 hasta takip etmişler ve bunların 14'ünde lokal nüks tespit etmişlerdir. 7 (%50) hastada mamografi, 11 (%79) hastada sitoloji ve 13(%93) hastada MRI, lokal nüks tespitinde yardımcı olmuştur. Lokal nüksün boyutlarının doğru hesaplanmasında da MRI'nin diğer yöntemlerden duyarlı olduğu ve tedavi sonrası lokal nüks şüphesi olan hastaların takibinde göz ardı edilmemesi gereken bir yöntem olduğu belirtilmiştir (40).

#### PROGNOZ:

Tecrübeler MKC sonrası görülen nükslerin prognozunun M nükslerinden daha iyi olduğunu göstermiştir. JCRT grubunun 90 hastalık serisinde MKC sonrası gelişen lokal nüksten sonra 5 yıl içinde uzak metastaz saptanma oranı %46'dır. Diğer serilerde de 5 yıllık yaşam %35-70, hastaliksız yaşam süresi %30-50'dir. Hastaların %5-10'unda lokal nüks ile beraber sistemik yayılım da mevcuttur. Guy's Hastanesi çalışmasında ise bu oran %30' dur. %5-10'luk diğer bir hasta grubunda da lokal nüks ileri boyuttadır, cerrahi yapılması imkansızdır. Lokal nüks sonrası prognozu etkileyen faktörler çok iyi araştırılmamıştır. Cilt nüksü veya inflamatuvar nükste prognoz daha kötüdür. En önemli faktör nüksün histolojik tipidir. Ayrıca nüksün 2 cmden büyük olması, memenin diffüz tutulumu, dermal lenfatik tutulum diğer kötü prognostik faktörlerdir (8).

#### TEDAVİ:

Mastektomi: MKC sonrası izole lokal nüks gelişen hastalarda M yapıldıktan sonra toraks duvarı nüksü gelişme ihtimali %10'dur. 5 yıllık hastaliksız yaşam %60-75'dir. Cilt tutulumu olan lokal nükslerde ise M sonrası toraks duvarı nüksü erken ve yüksek oranda gerçekleşmektedir. Lokal nüks ile beraber palpabl aksiller adenopatisi olmayan hastalarda aksiller eksplorasyona gerek yoktur(8).

Meme koruyucu cerrahi: Lokal nüks sonrası yapılan M'nin memeyi yerinde bırakarak yapılan tedavilerden daha fazla yaşam sağladığı gösterilmemiştir. 2 cmden küçük, cilt tutulumu olmayan 91 hastada nüksün eksizyonu yapılmış, 10 yıllık yaşam süresi %65 bulunmuştur. Çalışmalar ilk nüks esnasında M yapılan ve nüks eksizyonu yapılan hastalarda benzer sonuçlar elde edildiğini söylemektedir (8,41).

Tekrar RT: Nüks için geniş eksizyon yapılan hastalarda interstisyel implant veya eksternal radyasyon ile tümör yatağı tedavi edilebilir. Bu şekilde daha sonra oluşacak nüks oranı %10 azaltılabilir. Seçilmiş hastalarda lumpektomi ve RT takiben lokal nükste tekrar RT iyi tolere edilebilen ve uzun dönemde etkili kontrol sağlayan bir yöntemdir. Tümör yatağında nekroz görülmesi nadirdir, ancak kozmetik sonuçlar genellikle kötü olmaktadır (42).

Sistemik tedavi: M sonrası gelişen toraks duvarı nükslerinde olduğu gibi MKC sonrası görülen lokal nükslerde verilen kemoterapi veya hormonal tedavinin sonucu iyileştirdiğini gösteren çalışma yoktur. Bazı hastalarda göğüs duvarı nüksü kemoterapi ile küçültülerek M yapılabilir hale gelir. Ancak sadece sistemik tedavi ile uzun süre lokal kontrol sağlanamaz (8).

#### SONUÇ

MKCnin erken dönem invaziv kanserde sürviye etkisi M ile aynı düzeydedir. Dikkatli hasta seçimi ve cerrahi teknik lokal nüksü azaltmakta önemlidir. Son 15 yıl içinde meme kanserinde konservatif tedavi ve lokal nüks için risk faktörleri hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Okkült meme kanseri, lokal gelişmiş meme kanseri, makromasia ve gebelerde meme kanseri gibi birçok durumda MKC'nin güvenle uygulanabileceği gösterilmiştir. Son çalışmalar RT, KT, mamografi, ultrason, MRI gibi tedavi ve izlem yöntemlerinin MKC'nin başarısını arttırdığını ispatlamıştır. MKC'den sonra gelişen lokal nüks agresiv olarak tedavi edilmekle beraber uzun dönemde yeterli yaşam süresi sağlanmaktadır (7).

## KAYNAKLAR

- 1)Robinson J.O. Treatment of breast cancer through the ages. Am J Surg. 1986; 151: 317-33.
- 2)Meric F, Robinson EK, Hunt KK. Noninvasive Breast Cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, eds. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 3rd ed. Houston, Teksas: Lippincott Williams&Wilkins, 2003: 1-13.
- 3)Onat D. Operable Meme Kanseri Tedavisi. Sayek İ, editör. Temel Cerrahi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 1996: 873-80.
- 4)Tebra S, Bouguizene S, Bibi M, Boussen H, Khairi H, Bououina N. Conserving surgery for breast cancer Tunis Med. 2010; 88: 453-8.
- 5)Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2717-30.
- 6)Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E Twenty year follow up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347: 1227-32.
- 7)Newman LA, Washington TA. New Trends in Breast Conservation Therapy. Surg Clin North Am. 2003; 83: 841-83.
- 8)Müslümanoğlu M. Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Görülen Lokal Nükslerde Cerrahi Yaklaşım. Topuz E, Aydın A, Dinçer M, editörler. Meme Kanseri. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2003: 471-5.
- 9)Haffty BG, Carter D, Flynn SD, Fischer DB, Brash DE, Simons J, Ziegler AM, Fischer JJ. Local recurrence versus new primary: Clinical analyses of 82 breast relapses and potential applications for genetic finger printing. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993; 27: 575-83.
- 10)Francis M, Cakir B, Ung O, Gebiski V, Boyages J. Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer. Br J Surg. 1999; 86: 1556-62.
- 11)van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, van der Schueren E, Sylvester R, Tong D, Winter J. Factors influencing lokal relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer. EORCT trial 10801, Breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. Eur J Cancer. 1992; 28A: 801-5.
- 12)van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, Sylvester R, Fentiman IS, van der Schueren E, van Zijl K, Blichert-Toft M, Bartelink H, van Dongen JA. Prognosis after threatment for loco-regional recurrence after mastectomi or breast conserving therapy in two randomised trials(EORTC 10801 and DBCG-82TM) EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer. 1999; 35: 32-8.
- 13)Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, Connolly JL, Schnitt SJ, Silver B, Harris JR. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 1993; 11: 44-8.
- 14)Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJ, van de Velde CJ, van Geel BN, Slot A, Rodrigus PT, Jobsen JJ, von Meyenfeldt ME, Coebergh JW. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). Cancer. 1999; 85: 437-46.
- 15)Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. Lancet. 1991; 338: 327-31.
- 16)Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. Breast Cancer Res. 2006; 8: 44.
- 17)Ryoo MC, Kagan AR, Wollin M, Tomé MA, Tedeschi MA, Rao AR, Hintz BL, Kuruvilla AM, Nussbaum H, Streeter OE Jr. Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma. Radiology. 1989; 172: 555-9.
- 18)Cajucom CC, Tsangaris TN, Nemoto T, Driscoll D, Penetrante RB, Holyoke ED. Results of salvage mastektomi for local recurrence after breast coserving surgery without radiation therapy. Cancer. 1993; 71: 1774-9.
- 19)Osteen RT. Risk factors and managements of local recurrence following breast conservation surgery. World J Surg. 1994; 18: 76-80.
- 20)Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, Vilcoq JR. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: A 25 year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 17: 719-25.
- 21)Noguchi S, Koyama H, Kasugai T, Tsukuma H, Tsuji N, Tsuda H, Akiyama F, Motomura K, Inaji H. A case-control study on risk



- factors for local recurrences or distant metastases in breast cancer patients treated with breast conserving surgery. *Oncology*. 1997; 54: 468-74.
- 22)İğci A. Erken Evre Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi. *T Klin J Surgery*. 2002;7: 67-77.
- 23)Recht A, Hayes DF, Everlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the Breast*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1996: 649-668.
- 24)Deantonio L, Gambaro G, Beldi D, Masini L, Tunesi S, Magnani C, Krengli M. Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: analysis of acute and late toxicity. *Radiat Oncol*. 2010; 23: 112.
- 25)Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, Simunovic M.. Technical factors, surgeon case volume and positive margin rates after breast conservation surgery for early-stage breast cancer. *Can J Chir*. 2010; 53: 305-12.
- 26)Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N.. Twenty- year follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invazive breast cancer. *N Engl. J.Med*, 2002; 347: 1233-41.
- 27)Aydiner A, Topuz E. Lokorejyonel rekürren meme kanserinde sistemik ilaç tedavisi. Topuz E, Aydiner E, Dinçer M, editörler. *Meme Kanseri*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2003: 476-84.
- 28)Stotter A, Kroll S, McNeese M, Holmes F, Oswald MJ, Romsdahl M. Salvage treatment for loco-regional recurrence following breast conservation therapy for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991; 17: 231-6.
- 29)Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, Mathur D, Strom EA, McNeese MD, Hortobagyi GN, Cristofanilli M, Esteva FJ, Newman L, Singletary SE, Buzdar AU, Hunt KK.. Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2240-6.
- 30)Recht A., SadowskyN.L., Cady B. Clinical problems in follow-up of patients after conservative surgery and radiotherapy. *Surg Clin North Am*. 1990; 70: 1179-86.
- 31)Stigers KB, King JG, Davey DD, Stelling CB Abnormalities of the breast caused by biopsy: Spectrum of mammographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156: 287-91.
- 32)Sadowsky NL, Semine A, Harris JR. Breast imaging. A critical aspect of breast conserving treatment. *Cancer*.1990; 65: 2113-8.
- 33)Hassell PR, Olivotto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE.Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology*. 1990; 176: 731-5.
- 34)Brenner RJ, Pfaff JM. Mammographic features after conservation therapy for malignant breast disease: serial findings standardized by regression analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 167: 171-8.
- 35)Markopoulos C., Gazet J.C. Paget's disease of nipple occurring after conservative management of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1988; 14: 77-8.
- 36)Orford JE, Ingram DM, Kaard AO, Sheiner HJ.. Scar formation after breast-conserving surgery for cancer. Sir Charles Gairdner Hospital Breast Cancer Group. *Br J Surg*. 1993; 80: 1003-4.
- 37)Mitnick J, Roses DF, Harris MN. Differentiation of postsurgical changes from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*.1988; 166: 549-50.
- 38)Mendelson E.B. Radiation changes in the breast. *Semin Roentgenol*. 1993; 28: 344-62.
- 39)Dao TH, Rahmouni A, Campana F, Laurent M, Asselain B, Fourquet A. Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: Differentiation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1993; 187: 751-5.
- 40)Mumtaz H., Davidson T., Hall-Craggs M.A., Payley M., Walmesley K., Cowley G., Taylor I. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Bri. J Surg*. 1997; 84: 1147-51.
- 41)McCready DR, Fish EB, Hiraki GY, Ross TM, Wall JL, Lickley HL Total mastectomy is not always mandatory for the treatment of recurrent breast cancer after lumpectomy alone. *Can J Surg*. 1992; 35: 485-8.
- 42)Mullen EE, Deutsch M, Bloomer WD.. Salvage radiotherapy for local failures of lumpectomy and breast irradiation. *Radiother Oncol*. 1997; 42: 25-9.