

TREATMENT APPROACHES FOR BREAST CANCER IN NETHERLAND CANCER INSTITUTE HOLLANDA KANSER ENSTİTÜSÜ MEME KANSERİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hasan Karanlık

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Cerrahi Onkoloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

The care of patients with breast cancer has become increasingly complex with advancements in diagnostic modalities, surgical approaches, and adjuvant treatments. A multidisciplinary approach to breast cancer care is essential to the successful integration of available therapies. This article addresses the key components of multidisciplinary breast cancer care in Netherland Cancer Institute, with a special emphasis on new and emerging approaches in the fields of diagnosis and treatment.

Key words: Multidisciplinary, treatment, breast cancer, Netherlands, Cancer Institute

ÖZET

Meme kanserinin tedavisi, tanı, cerrahi yaklaşım ve adjuvan tedavilerdeki gelişmeler nedeniyle giderek daha karmaşık hale gelmektedir. Başarılı bir tedavi multidisipliner yaklaşım ile gerçekleştirilebilir. Çalışmamızda meme kanserinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler ışığında Hollanda Kanser Enstitüsü'nün multidisipliner tedavi yaklaşımlarına dikkat çekilmektedir.

Anahtar sözcükler: Multidisipliner, tedavi, meme kanseri, Hollanda, Kanser Enstitüsü

Meme kanseri tedavi yaklaşımlarını ve klinik işleyişlerini gözlemek amacıyla Netherland Cancer Institute/Antoni van Leeuwenhoek Hospital (NKI/AVL)'de kısa bir süre bulunma fırsatı elde ettim. Çok sayıda meslektaşımızın yakından bildiği üzere Avrupa'da devam eden çok sayıda çalışmaya aktif katılım gösteren bu merkezin klinik uygulamalarını yakından izledim. Meme kanserinde multidisipliner tedavi yaklaşımının önemine dikkat çeken bu merkezin tanı ve tedavi yaklaşımları ile güncel çalışmalarının özetini bulacağınız makalenin yararlı olmasını dilerim.

Neoadjuvan tedavi yaklaşımları

Neoadjuvan tedavi indikasyonları lokal ileri evre meme kanseri (LİMK) ile sınırlı değil. Tarama programları nedeniyle LİMK hasta oranlarının oldukça düşük olması dikkat çekici (1-5). Neoadjuvan tedavi çalışmalarının meme kanseri tedavi geleceğinde ve özgün çalışma üretiminde önemine inanmalarından dolayı hemen her aksilla pozitif veya T2 hastada tedaviye neoadjuvan kemoterapi (KT) ile başlanıyor (6-9).

Enstitüde çeşitli ilaç kombinasyonlarının kullanıldığı birçok neoadjuvan çalışması devam ediyor. Neoadjuvan KT başlanma kararı verilen her hastada hem tümör yatağına hem de aksiler ultrasonografi

(US) ile saptanan ve korteks kalınlığı en fazla olan nod içerisine yarılanma ömrü 60-90 gün olan I-125 ile işaretli seed yerleştiriliyor (10-12). Klinikte tanı amaçlı ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tercih edilse de neoadjuvan KT adayı hastalarda US altında trucut biyopsi ve I-125 seed yerleştirilmesi genellikle eş zamanlı olarak yapılıyor. Aksillada şüpheli lenfadenopati varlığında İİAB yapılıyor, yine aksilla pozitif hastalarda saptanan korteksi en kalın ve patolojik olduğu düşünülen lenf noduna seed yerleştiriliyor. Aksillası İİAB ile negatif olup neoadjuvan tedavi adayı olan hastalarda neoadjuvan tedavi öncesinde sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) yapılıyor. SLNB sonucu pozitif olan hastalarda, neoadjuvan tedavi sonrasında her durumda aksiller diseksiyon uygulanıyor. Neoadjuvan tedavi öncesi SLNB ile aksillası negatif hastalarda KT sonrasında aksiller girişim yapılmıyor (13). Neoadjuvan KT öncesinde İİAB ile aksiller metastaz saptanan ve seed yerleştirilen hastalara ise KT sonunda cerrahi sırasında, önce aksiler küçük bir kesi ile seed in bulunduğu nod çıkarılıyor, arkasından diseksiyon yapılıyor (10). Özetle, aksillası neoadjuvan KT öncesinde İİAB veya SLNB ile pozitif olduğu saptanan her hastaya neoadjuvan KT sonunda aksiler diseksiyon (AD) yapılıyor. Neoadjuvan KT sonrasında SLNB, kemoterapi başında pozitron emisyon tomografi (PET) ile aksillası negatif hastalarda yapılabilir.

Klinikte tel ile işaretleme kullanılmıyor. Neoadjuvan KT başında yerleştirilen seed'in yarı ömrü uzun olduğundan, ameliyat günü yeniden işaretleme yapılmasına gerek kalmıyor. Benzer şekilde palpe edilemeyen lezyonların eksizyonunda da ROLL eksizyon yapılıyor (10-12). Neoadjuvan tedavi uygulanan tüm hastalarda manyetik rezonans inceleme (MRI) isteniyor. En başta tüm hastaların mamografisi var, ancak radyolojik yanıt değerlendirmesi ve takibi MR ile yapılıyor (7-9).

Sentinel nod yaklaşımları

Üst diş kadrana lokalize tümörler ve cilt koruyucu mastektomi yapılan hastalar dahil, SLNB aksillaya yapılan ayrı bir kesi ile yapılıyor, tek kesi veya mastektomi/lumpektomi kesisinden SLNB tercih edilmiyor. Meme koruyucu cerrahi hastalarında SLNB de frozen değerlendirilmesi yapılıyor. Ameliyat öncesi fizik muayene ve radyolojik değerlendirmelerle aksillası negatif olan hastalarda sentinel nod metastazı saptansa bile bu hastalara disseksiyon yapılıyor, RT alanları genişletiliyor. Mastektomi yapılacak hastalarda SLN frozen değerlendirilmesi yapılıyor (touch imprint değeril, frozen yapılıyor). Mastektomi yapılacak hastanın RT alacağı kesinse yine frozen yapılıyor (13,14).

SLNB için lenfosintigrafi ve gama prob kullanılıyor. Lenfosintigrafide SLN'nin net görüntülenemediği hastalarda patent mavisi de kullanılarak kombine yöntemle SLN bulunuyor. Kullanılan mavi boya miktarı 1ml. lenfosintigrafide mamaria interna (MI) drenajı varsa ve biyopsi sonucunun RT tedavi planını değerştirebileceği düşünölen olgularda MI biyopsisi yapılıyor. Drenaj olmayan hastalarda tümör lokalizasyonuna göre Mİ biyopsisi yapılıyor (15).

Duktal karsinoma in situ (DCIS)'de izole lenf nodu metastazının yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların da gösterdiği gibi %1-3 oranında olduğu (16,17), bu düşük orana karşın birçok merkezin DCIS de SLN biyopsisini rutin olarak yaptığına dikkat çekiyorlar (18). Trucut biyopsi ile tanı konulan DCIS hastalarında sentinel lenf nodülü biyopsisi kararı, olası invaziv kanser ihtimaline uygun olarak %20-38 oranında bildiriliyor (19). İnvaziv tümör saptanma oranı, palpe edilebilir kitle, mamografi dansitesinin fazla olması, kötü diferansiye DCIS, genç yaş ve yaygın mikrokalsifikasyon saptanan hastalarda artıyor (19-21). Trucut biyopsi ile DCIS tanılı hastalarda MR incelemesinde geç fazda tip I kontrast tutulumu saptanması ile invazyon arasında korelasyon olduğunu ve bu hastalarda SLN biyopsisi yapılması gerektiği bildiriliyor (21,22). Ayrıca genç DCIS hastalarında (<40yaş) lokal nüks oranlarının ileri yaştaki hastalara göre daha yüksek olduğunu, lokal nüks riski yüksek genç hastalarda tercih edilebilecek cerrahi yaklaşımın sadece bu nedenle mastektomi olabileceğini bildiriyorlar (23).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında proflaktik mastektomi ile meme kanseri gelişme riski her kadın için %0.2 oranına düşüyor, bu nedenle asemptomatik taşıyıcı kadınların takibi önerilmiyor Bu hastaların ameliyat öncesinde MR ile değerlendirilmesi, şayet lezyon varsa o lezyona yönelik ileri tetkik yapılması, MR da patolojik bulgu saptanmayan hastalarda SLN biyopsisi yapılmaması öneriliyor (24).

Nüks meme kanseri tanısıyla cerrahi girişim planlanan hastalarda lenfosintigrafi ve SLN biyopsisi öneriliyor. Daha önce AD yapılmış

hastalarda lenfosintigrafi ile mamaria interna veya aksillaya alternatif drenaj saptanabiliyor. Aksiller disseksiyon yapılan hastalarda daha yüksek olmakla birlikte sıra dişi drenaj, hastaların %59'unda görölebiliyor. Nüks meme kanserinde SLN biyopsisi ile her 6 hastanın 1'inde adjuvan tedavinin değerliğini bildiriyorlar (25).

Rekonstrüksiyon yaklaşımları

Eş zamanlı rekonstrüksiyonda protez veya geleneksel ekspander kullanılıyor, Becker ekspander tercih edilmiyor. Ekspander kullanılan hastalarda şişirme işlemine 10. Gün başlanıyor ve bir hafta arayla şişiriliyor. Latissimus dorsi, transversus rektus abdominus flep (TRAM), derin inferior epigastrik perforator flep (DIEP) benzeri girişimler eş zamanlı rekonstrüksiyonda kesinlikle yapılmıyor, yapılmasına sıcak bakılmıyor. Ancak, her hastaya eş zamanlı rekonstrüksiyon seğeneği sunulmuyor. Ameliyat öncesinde her hasta konye de tartılıyor. Hastanın mastektomi sonrasında RT alma şansı %50 ve üzerinde ise, geç rekonstrüksiyon yapılmasını öneriyorlar. Adjuvan RT şansı %50'nin altında olan hastalarda eş zamanlı protezle rekonstrüksiyon yapılıyor. Protez olarak anatomik protez tercih ediliyor (26). Ayrıca neoadjuvan KT sonrasında RT görme-yecek hastalarda da protezle eş zamanlı rekonstrüksiyon yapılıyor. Neoadjuvan KT sonrasında rekonstrüksiyon yapılan hastalarda komplikasyon oranlarının artmadığı ifade ediliyor (27). Nipple areola koruyucu mastektomide retroareolar biyopsi sonucunun negatif olması durumunda areola kompleksinin ışınlanmasının gerekli olmadığı düşünölmüyor.

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda meme glandını serbestleştirerek kaviteyi kapama eğilimleri mevcut. Meme koruyucu cerrahi ile birlikte en sık glandüler yer değerştirme ile rekonstrüksiyon yapılıyor. Ayrıca rotasyon flepleri, dermoglandüler flepler, lezyon lokalizasyonuna göre inferior pediküllü veya superior pediküllü mastopeksi sık kullanılan yöntemler. Eş zamanlı rekonstrüksiyonda çok nadiren Latissimus dorsi (LD) kas/deri flebi kullanılıyor (28). Bu girişimde ameliyata yan pozisyonda başlanıyor, cerrahi onkolog mastektomi yaparken, plastik cerrah LD flebini hazırlıyor. Latissimus dorsi ile rekonstrüksiyon yapılan hastalarda sinir mutlaka izole ediliyor ve rutin sakrifiye ediliyor. Latissimus dorsi de donör alanı kapatılırken, en sık görölen komplikasyon olan seromay azaltmak için, flep tabana tespit ediliyor. Mastektomi sonrası geç rekonstrüksiyon amacıyla LD planlanan hastalarda preop Doppler US yapılmıyor. Muayene sırasında şüphelenildiği durumlarda hasta BT anjio ile değerlendiriliyor.

Güncel yaklaşımdan dikkat çekici örneklemeleler

Preoperatif parsiyel RT ön çalışmaları tamamlanmış, bu konuda faz 2 çalışma sonuçları bekleniyor. Preoperatif RT ile peritümöral alanın daha net belirlenebileceği RT planlamasının daha doğru yapılabileceği belirtiliyor (29). Çalışmanın ön sonuçlarının cesaretlendirici olduğu söylenebilir. Ayrıca PET ve MR altında RT planlaması yapılıyor. Evreleme amaçlı yapılan PET incelemede görölen lenf nodu sayısına göre lenfatik bölge RT planlamasının irdelendiği devam eden çalışmaları mevcut. Özellikle neoadjuvan kemoterapi planlanan hastalarda, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve tahmin edilmesinde histopatolojik subtipler ile MR ve PET-BT'nin karşılaştırıldığı çok sayıda devam eden çalışma dikkat çekiyor (30-33).

Kuzey Avrupa ölkelerinde beklenen yaşam süresinin uzun olması nedeniyle hasta yaşının meme koruyucu cerrahi sonrasında RT

kararında dikkate alınmayabileceği yönünde bir görüş hakim (34). Lokal nüks oranlarının yaş ile azalmadığının gösterildiği Erken Evre Meme Kanseri Çalışma Grubunun (EBCTCG) çalışması referans olarak gösteriliyor (35). Bu nedenle adjuvan RT kararının hasta yaşına göre değil, genel sağlık durumuna ve komorbid faktörlere göre verilmesinin uygun olacağı vurgulanıyor.

Aksiller diseksiyon standart level 1-2 olarak yapılıyor. Neoadjuvan kemoterapi sonrası tam yanıtta aksiller RT yapılmıyor. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda, apeks yerleşimli lenf nodları ayrıca işaretleiliyor, bu bölgedeki lenf nodlarının patolojik değerlendirme sonuçları aksiller RT kararını etkileyebiliyor (36).

Cilt koruyucu mastektomi veya mastektomi hastalarında trucut biyopsi yerinin mutlaka eksize edilmesi gerektiği belirtiliyor. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalar ile adjuvan RT uygulanacak mastektomi hastalarında trucut yerinin eksizyonu uygulanmıyor. Biyopsi yerinin eksizyonu ile olası lokal nükslerin önlenebileceği bildiriliyor (37). Pektoral fasya rutin olarak eksize ediliyor, böylece konseyde posterior sınır tartışmasının da önüne geçiliyor. Pektoral fasya eksizyonunun rekonstrüksiyon yapılacak hastalarda olumsuz bir etkisi olmadığı belirtiliyor.

Meme koruyucu cerrahi yapılacak her hastaya ameliyatın başında göğüs duvarına spinal iğne ile derin subkutan %0.5lik ropivacain uygulanıyor. Mastektomi hastalarında US altında pektoralis minör ve major kasları arasından pektoral blok uygulanıyor. Rekonstrüksiyon yapılacak hastalarda ise subkutan veya pektoral blok uygulamasının yeterli olmayacağı, paravertebral blok uygulamasının

tercih edilmesi gerektiği belirtiliyor. Lokal anestezi uygulamaları ile ameliyat sonrasında opioid ihtiyacının azaldığı bildiriliyor (38).

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda intraoperatif sınır değerlendirmesi yapılmıyor, sınır pozitiflere reeksizyon yapılıyor, fokal pozitif az bir hasta grubu konsey kararı ile daha yüksek boost dozu almak kaydı ile RT'ye bırakılabiliyor. Enstitünün meme koruyucu cerrahi sonrasında sınır pozitifliğine bağlı reeksizyon oranları %3. Bu oranın düşük olması, ameliyat öncesinde hasta değerlendirmesinin dikkatli yapılmasına bağlanıyor (39). Sınır pozitifliğinin önemli nedenlerinden biri olan DCIS (high grade) hakkında MR ile ek bilgi sağlanabildiğini bu nedenle MR indikasyonları konusunda rahat davrandıklarını belirtiyorlar (20-22). Ayrıca 5 kişiden oluşan ve kendini meme rekonstrüksiyonuna adanmış plastik cerrahi ekiplerinin olması, meme koruyucu cerrahi sonrası onkoplastik cerrahi tekniklerin uygulanabilme imkanı, düşük reeksizyon oranlarının nedenlerini açıklayan en önemli faktörler gibi görülüyor.

Teşekkür

Ziyaretim sırasında NKI/AVL'in tüm imkanlarından yararlanma fırsatı sunan ve kıymetli vaktini esirgemeyerek benimle yakından ilgilenen Prof. Emiel JT Rutgers'e, uluslararası bağlantıların oluşturulmasındaki yardımları ve her aşamadaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Bahadır Güllüoğlu ve Prof. Dr. Savaş Koçak'a, elde ettiğim deneyimleri meslektaşlarımızla paylaşma imkanı sağlayan kıymetli hocam Meme Sağlığı Dergisi Editörü Prof. Dr. Vahit Özmen'e teşekkür ediyorum.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Kriege M, Brekelmans CT, Peterse H, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, et al. Tumor characteristics and detection method in the MRISC screening program for the early detection of hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102: 357-63. (PMID:17051427) [\[CrossRef\]](#)
2. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Muller SH, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Differences between first and subsequent rounds of the MRISC breast cancer screening program for women with a familial or genetic predisposition. *Cancer* 2006; 106: 2318-26. (PMID: 16615112) [\[CrossRef\]](#)
3. Saadatmand S, Rutgers EJ, Tollenaar RA, Zonderland HM, Ausems MG, Keymeulen KB, et al. Breast density as indicator for the use of mammography or MRI to screen women with familial risk for breast cancer (FaMRisc): a multicentre randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2012; 12: 440. (PMID: 23031619) [\[CrossRef\]](#)
4. Kaas R, Kroger R, Peterse JL, Hart AA, Muller SH. The correlation of mammographic-and histologic patterns of breast cancers in BRCA1 gene mutation carriers, compared to age-matched sporadic controls. *Eur Radiol* 2006; 16: 2842-8. (PMID:16924440) [\[CrossRef\]](#)
5. Kaas R, Kroger R, Hendriks JH, Besnard AP, Koops W, Pameijer FA, et al. The significance of circumscribed malignant mammographic masses in the surveillance of BRCA 1/2 gene mutation carriers. *Eur Radiol* 2004; 14: 1647-53. (PMID: 15083333) [\[CrossRef\]](#)
6. Straver ME, van Adrichem JC, Rutgers EJ, Rodenhuis S, Linn SC, Loo CE, et al. Neoadjuvant systemic therapy in patients with operable primary breast cancer: more benefits than breast-conserving therapy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 2519-25. (PMID: 19055260)
7. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2010; 251: 701-7. (PMID: 20224378) [\[CrossRef\]](#)
8. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2011; 29: 660-6. (PMID: 21220595) [\[CrossRef\]](#)
9. Straver ME, Loo CE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. MRI-model to guide the surgical treatment in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2010; 251: 701-7. (PMID: 20224378) [\[CrossRef\]](#)
10. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MT. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1226-31. (PMID: 20602508) [\[CrossRef\]](#)
11. Donker M, Drukker CA, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Loo CE, Sonke GS, et al. Guiding Breast-Conserving Surgery in Patients After Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer: A Comparison of Radioactive Seed Localization with the ROLL Technique. *Ann Surg Oncol* 2013 Mar 6. [Epub ahead of print] (PMID: 23463088)
12. Alderliesten T, Loo CE, Pengel KE, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Vrancken Peeters MJ. Radioactive seed localization of breast lesions: an adequate localization method without seed migration. *Breast J* 2011; 17: 594-601. (PMID: 21906208) [\[CrossRef\]](#)

13. Caudle AS, Hunt KK, Tucker SL, Hoffman K, Gainer SM, Lucci A, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3144-51. (PMID: 22847123) [\[CrossRef\]](#)
14. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumentranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-75. (PMID: 21304082) [\[CrossRef\]](#)
15. Edge SB. Advances in breast surgery, 2002-2012. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 53-9. (PMID: 23307981)
16. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, Sandelin K, Arnesson LG, Nordgren H, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006; 45: 536-43. (PMID: 16864166) [\[CrossRef\]](#)
17. EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3381-7. (PMID: 16801628) [\[CrossRef\]](#)
18. Zujewski JA, Harlan LC, Morrell DM, Stevens JL. Ductal carcinoma in situ: trends in treatment over time in the US. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 251-7. (PMID: 20931276) [\[CrossRef\]](#)
19. Bijker N, Donker M, Wesseling J, den Heeten GJ, Rutgers EJ. Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14: 75-87. (PMID: 23239193) [\[CrossRef\]](#)
20. Meijnen P, Gilhuijs KG, Rutgers EJ. The effect of margins on the clinical management of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Surg Oncol* 2008; 98: 579-84. (PMID: 19072848) [\[CrossRef\]](#)
21. Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, Besnard AP, Muller SH, Gilhuijs KG. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41:1393-401. (PMID: 15913987) [\[CrossRef\]](#)
22. Deurloo EE, Sriram JD, Teertstra HJ, Loo CE, Wesseling J, Rutgers EJ, et al. MRI of the breast in patients with DCIS to exclude the presence of invasive disease. *Eur Radiol* 2012; 22: 1504-11. (PMID: 22367470) [\[CrossRef\]](#)
23. Meijnen P, Oldenburg HS, Peterse JL, Bartelink H, Rutgers EJ. Clinical outcome after selective treatment of patients diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 235-43. (PMID: 17987342) [\[CrossRef\]](#)
24. Kaas R, Verhoef S, Wesseling J, Rookus MA, Oldenburg HS, Peeters MJ, et al. Prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: very low risk for subsequent breast cancer. *Ann Surg* 2010; 251: 488-92. (PMID: 20134318) [\[CrossRef\]](#)
25. Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, Pijpers R, Luiten EJ, Rutgers EJ, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): Results of a Nationwide Registration Study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 620-6. (PMID: 22941173) [\[CrossRef\]](#)
26. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 455-63. (PMID: 17230076) [\[CrossRef\]](#)
27. Donker M, Hage JJ, Woerdeman LA, Rutgers EJ, Sonke GS, Vrancken Peeters MJ. Surgical complications of skin sparing mastectomy and immediate prosthetic reconstruction after neoadjuvant chemotherapy for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 25-30. (PMID: 21963981) [\[CrossRef\]](#)
28. Woerdeman LA, Hage JJ, Thio EA, Zoetmulder FA, Rutgers EJ. Breast-conserving therapy in patients with a relatively large (T2 or T3) breast cancer: long-term local control and cosmetic outcome of a feasibility study. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 1607-16. (PMID: 15114120) [\[CrossRef\]](#)
29. Bartelink H, Bourgie C, Elkhuizen P. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic? *Radiother Oncol* 2012; 104: 139-42. (PMID: 22857804) [\[CrossRef\]](#)
30. Koolen BB, Valdés Olmos RA, Wesseling J, Vogel WV, Vincent AD, Gilhuijs KG, et al. Early Assessment of Axillary Response with 18F-FDG PET/CT during Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II-III Breast Cancer: Implications for Surgical Management of the Axilla. *Ann Surg Oncol* 2013 Mar 1. [Epub ahead of print] (PMID: 23456316)
31. Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Vincent AD, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast* 2013 Feb 12. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.020. [Epub ahead of print]. (PMID: 23414930) [\[CrossRef\]](#)
32. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, Lips EH, Vogel WV, Aukema TS, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1830-8. (PMID: 22895862) [\[CrossRef\]](#)
33. Koolen BB, Valdés Olmos RA, Elkhuizen PH, Vogel WV, Vrancken Peeters MJ, Rodenhuis S, et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 231-40. (PMID: 22872522) [\[CrossRef\]](#)
34. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1101-15. [\[CrossRef\]](#)
35. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-106. (PMID: 16360786)
36. Daveau C, Stevens D, Brain E, Berges O, Villette S, Moisson P, et al. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 337-42. [\[CrossRef\]](#)
37. Brouwer OR, Donker M, Woerdeman LA, Vrancken Peeters MJ. Local recurrence after skin-sparing mastectomy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156: A4692. (PMID: 22853767)
38. Albi-Feldzer A, Mouret-Fourme E E, Hamouda S, Motamed C, Dubois PY, Jouanneau L, et al. A double-blind randomized trial of wound and intercostal space infiltration with ropivacaine during breast cancer surgery: effects on chronic postoperative pain. *Anesthesiology* 2013; 118: 318-26. (PMID: 23340351) [\[CrossRef\]](#)
39. van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Visser O, Westenend PJ, van Dalen T, Menke MB, et al. Variation between hospitals in surgical margins after first breast-conserving surgery in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 691-8. (PMID: 21987038) [\[CrossRef\]](#)

Correspondence / Yazışma Adresi

Hasan Karanlık
Phone : +90 (532) 402 53 54
E-Mail : hasankaranlik@yahoo.com