

# MEME KANSERİ CERRAHİ TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI

Hasan Karanlık<sup>1</sup>, Vahit Özmen<sup>1</sup>, Oktar Asoğlu<sup>1</sup>, Abdullah İğci<sup>1</sup>, Mustafa Keçer<sup>1</sup>, Sıtkı Tuzlalı<sup>2</sup>, Mahmut Müslümanoğlu<sup>1</sup>, Işık Aslay<sup>3</sup>, Erkan Topuz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fak., Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fak., Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

**GİRİŞ:** Literatürde meme kanserinin uzun dönem sonuçlarını bildiren birçok çalışma bulunmasına karşın ülkemizdeki meme kanseri tedavisinin sonuçlarını irdeleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın amacı, ünitemizde cerrahi tedavisi ve takipleri yapılabilen meme kanseri hastalarının sonuçlarını bildirmektir.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Ocak 1989 - Ocak 2005 tarihleri arasında, kliniğimizde ameliyatı ve ameliyat sonrası takibi yapılabilen evre I ve II meme kanseri olan 1841 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve lokal nüks oranları yapılan cerrahi girişime göre karşılaştırıldı. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda lokal nüks ile ilişkili faktörler belirlendi.

**BULGULAR:** Medyan takip süresi 76 ay (2-192) idi. Hastaların 1209'u (%66) mastektomi, 632'si (%34) meme koruyucu cerrahi (MKC) ile tedavi edildiler. Uygulanan cerrahi yönetime göre hastaların 5 yıllık sağkalım ve hastalısız sağkalım oranları: mastektomi yapılan hastalar için %85 ve %77, MKC uygulanan hastalar için %86 ve %78 olarak bulundu. Lokal nüks oranlarının MKC grubunda daha yüksek bulunduğu saptandı (MKC için %6, mastektomi için %4). Çok değişkenli analizde meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda hastanın  $\leq 40$  yaş olması ( $p=0.02$ ) ve boost radyoterapisinin ( $p=0.03$ ) lokal nüks gelişiminde en önemli faktörler olduğu belirlendi.

**SONUÇLAR:** Mastektomi ve MKC'nin karşılaştırıldığı çalışmamızda, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım oranları açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Son yıllarda MKC'nin kliniğimizde de daha fazla tercih edilen cerrahi tedavi olduğu saptandı. Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda hasta yaşının genç olması ve boost tedavisinin uygulanmamasının lokal nüks gelişimini arttıran bağımsız faktörler olduğu belirlendi.

## LONG TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT FOR BREAST CANCER

**BACKGROUND:** Although many clinical data regarding breast cancer treatment have already been reported in the literature, few clinical data with long term follow up results have been reported from Turkey. The objective of the current study is to determine the long term results of surgical treatment in early stage breast cancer.

**METHODS:** We reviewed the records of 1841 patients with stage I and II invasive breast cancer who underwent mastectomy or breast conserving surgery (BCS) at our institution between January 1989 and January 2005. The association of clinico-pathological features and treatment modalities with overall survival, disease free survival and local recurrences were investigated.

**RESULTS:** The median follow up period was 76 months (2-192 months). The mastectomy group, 1209 patients (66%), was compared with the BCS group, 632 patients (34%). Five year disease free and overall survival rates were 77% and 85% for patients with mastectomy, 78% and 86% for patients with BCS, respectively. The 5 year local recurrence rate was 4% for mastectomy group and 6% for BCS group. Multivariate logistic regression analyses showed that age below 40 years ( $p=0.02$ ) and boost radiation therapy ( $p=0.03$ ) were significant risk factors for local recurrence in BCS.

**CONCLUSIONS:** There are no significant differences in overall or disease free survival rates when comparing the mastectomy and BCS. In recent years, BCS has become the preferred method of treatment for many patients in our clinic. Age and use of boost radiation were important determinants of local recurrence in BCS.

**E**rken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde, uzun yıllar sadece radikal veya modifiye radikal mastektomi (MRM) ameliyatları uygulanmıştır. Günümüzde, bazı hastalar için MRM uygun bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya devam etse de, meme koruyucu cerrahi (MKC) hastaların önemli bir kısmında tercih edilen cerrahi tedavi yöntemi olmaktadır (1,2). Prospektif randomize ve geniş tek merkezli retrospektif randomize olmayan çalışmalar, MKC'nin MRM'ye benzer sağkalım sonuçlarına sahip olduğunu ve güvenle uygulanabileceğini göstermiştir (3-5). Ç-

alışmamızın amacı ünitemizde erken evre meme kanseri tanısı ile ameliyatı yapılan hastalara ait takip ve tedavi sonuçlarını bildirmek, genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve lokal nüks oranlarını etkileyen faktörleri belirleyerek sonuçlarımızı literatür bilgileri ışığında tartışmak ve karşılaştırmaktır. Aynı zamanda meme kanseri tedavisi ile ilgili standartları vurgulayarak ülkemizdeki meme kanseri tedavisinin standardizasyonuna katkıda bulunmak ve çok merkezli geniş çalışmalara zemin oluşturmaktır.

**Tablo 1.** Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Parametreler		MKC (n=632) (%)	Mastektomi (n=1209) (%)	Hasta sayısı (n=1841) (%)
Yaş	≤40	167 (26)	235 (20)	402 (22)
	41-60	371 (59)	620 (51)	991 (54)
	>60	94 (15)	354 (29)	448 (24)
Tümör Boyutu	T1A	10 (2)	12 (1)	22 (1)
	T1B	83 (13)	81 (7)	164 (9)
	T1C	280 (44)	407 (34)	687 (37)
	T2	253 (40)	668 (55)	921 (50)
	T3	6 (1)	41 (3)	47 (3)
Lenf Nodu Tutulumu	N0	434 (69)	796 (66)	1230 (67)
	N1	198 (31)	413 (34)	611 (33)
Evre*	Evre 1	279 (44)	346 (29)	625 (34)
	Evre 2 A	243 (38)	563 (47)	806 (44)
	Evre 2 B	110 (17)	300 (25)	410 (22)
Histolojik Tanı	Duktal	482 (76)	862 (71)	1344 (73)
	Lobuler	47 (7)	96 (8)	143 (8)
	Mikst	47 (7)	112 (9)	159 (9)
	Diğer	20 (3)	64 (5)	84 (5)
Histolojik Grade	HG 1	22 (3)	40 (3)	62 (3)
	HG 2	241 (38)	507 (42)	748 (41)
	HG 3	263 (42)	443 (37)	706 (38)
Nükleer Grade	NG 1	26 (4)	28 (2)	54 (3)
	NG 2	316 (50)	607 (50)	923 (50)
	NG 3	195 (31)	378 (31)	573 (31)
ER	Pozitif	306 (48)	571 (47)	877 (48)
	Negatif	164 (26)	295 (24)	459 (25)
PR	Pozitif	238 (38)	361 (30)	599 (33)
	Negatif	200 (32)	400 (33)	600 (33)
Lenfovasküler invazyon	Pozitif	92 (15)	181 (15)	273 (15)
	Negatif	138 (22)	398 (33)	536 (29)

\*Hastaların evrelemesi, American Joint Committee on Cancer'in (AJCC) 2002 yılında yenilediği sınıflamaya göre yapılmıştır (6).

## Gereç ve yöntem

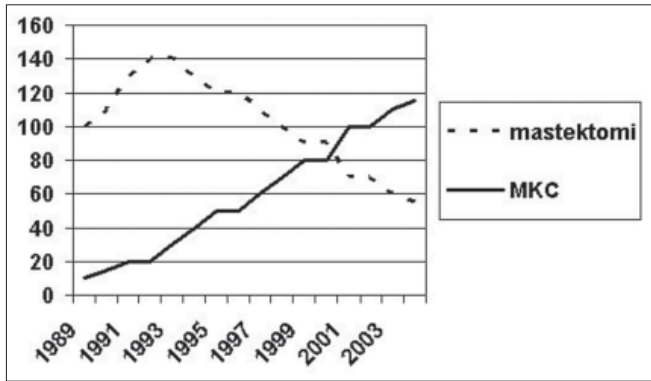
Kliniğimizde Ocak 1989-Ocak 2005 tarihleri arasında ameliyatı yapılan 1841 erken evre invazif meme kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada genel özelliklerinin tanımlanması sonrasında hastalar, başlıca uygulanan cerrahi yöneme göre (MKC / mastektomi) gruplandırıldı. Yaş, tümör çapı, lenf nodülü tutulumu, evre, histopatolojik tip, histolojik ve nükleer grad, östrojen ve progesteron reseptörleri, lenfovasküler invazyon, yaygın intraduktal komponent varlığı açısından yapılan değerlendirmeyi takiben lokal nüks, sistemik nüks ve sağkalım oranları belirlenerek uygulanan cerrahi yöneme göre karşılaştırmalar yapıldı. Hastaların evrelendirilmesinde AJCC'nin 2002 yılında belirlediği sınıflama kullanıldı (6). Meme kanseri dışı nedenlerle kaybedilen hastalar, değerlendirme kapsamına alınmadı.

İstatistiksel analizler, "SPSS for Windows 10.0" (SPSS Inc, Chicago, IL) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Grupların sağ kalım süreleri Kaplan-Meier testi ile hesaplandı, karşılaştırmalar Log Rank testi ile yapıldı. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

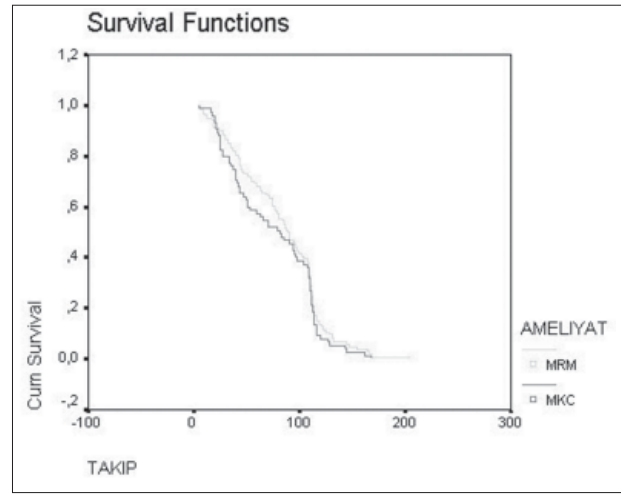
## Bulgular

### Hastalar

Çalışmamızda, erken evre meme kanseri (evre I,II) tanısı ile cerrahi tedavisi ve ameliyat sonrası takipleri yapılabilen 1841 hasta incelendi. Hastaların yaş ortalaması 50 (18-97) idi. Hastaların 1209'u (%66) mastektomi, 632'si (%34) MKC ile tedavi edildiler. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Çalışmanın ilk yıl-



Şekil 1. Yıllara göre uygulanan cerrahi girişimlerin dağılımı



Şekil 2. Hastaların uygulanan cerrahi girişime göre genel sağkalım eğrileri

**Tablo 2.** Uygulanan cerrahi girişim ve evrelere göre hastaların lokal nüks, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları

	<i>Meme koruyucu cerrahi</i>				<i>Mastektomi</i>			
	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Lokal nüks</i>	<i>Hastaliksız sağkalım</i>	<i>Genel sağkalım</i>	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Lokal nüks</i>	<i>Hastaliksız sağkalım</i>	<i>Genel sağkalım</i>
Evre 1	279 (%37)	18 (%6)	0.83	0.91	346 (%29)	16 (%5)	0.83	0.91
Evre 2A	243 (%32)	15 (%6)	0.80	0.89	563 (%46)	27 (%5)	0.82	0.89
Evre 2B	110 (%15)	7 (%6)	0.72	0.82	300 (%25)	11 (%4)	0.77	0.86
Toplam	632 (%100)	40 (%6)	0.78	0.86	1209 (%100)	54 (%4)	0.77	0.85

larında mastektomi tercih edilirken, son yıllarda MKC girişim sıklığının belirgin olarak arttığı ve hastaların çoğunda tercih edilen tedavi yöntemi olarak mastektominin yerini aldığı saptandı (Şekil 1).

#### Sağkalım

Medyan takip süresi 76 ay (2-192 ay) olup, evrelere ve uygulanan cerrahi girişime göre genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal nüks oranları Tablo 2'de görülmektedir. Her evrede uygulanan cerrahi girişime göre sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm hastalar ve uygulanan cerrahi girişim dikkate alındığında gruplar arasında sağkalım oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı saptandı (Şekil 2).

#### Lokal nüks

Meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan hastalarda lokal nüks oranlarının mastektomi grubuna göre daha yüksek olduğu (MKC'de %6, mastektomide %4) belirlendi. Lokal nüks gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde kullanılan tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 3'de görülmektedir. Hasta yaşının ≤40 olması, lenfovasküler invazyon varlığı ve boost tedavisinin lokal nüks gelişiminde etkili faktörler olduğu belirlendi. Çok değişkenli

analizde hasta yaşının ≤40 olması (Hazard ratio=1.841, %95CI=0.8-889-3.712, p=0.02) ve boost tedavisinin yapılmamasının (Hazard ratio=3.786, %95CI=1.633-8.969, p=0.03) lokal nüks gelişiminden sorumlu bağımsız faktörler olduğu saptandı.

#### Tartışma

Meme kanseri kadınların en sık görülen kanseri olup, kadınlar arasındaki kanser ölümlerinin de birinci nedenidir. Günümüzde toplumun bilinçlenmesi, mamografinin daha sık ve tarama yöntemi olarak kullanılması ile erken evre meme kanseri oranının arttığı görülmektedir (7,8). Kliniğimizde 2004 yılında meme kanseri tanısı ile ameliyatı yapılan hastaların %75'inin evre 1-2 ve yaklaşık 2/3'ünün lenf nodu negatif hastalardan oluştuğu saptanmıştır (9). Erken evre meme kanseri, doğru ve uygun tedavi ile mükemmel sağkalım oranına sahiptir. Erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi ve mastektominin karşılaştırıldığı çok sayıda modern prospektif randomize çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genel ve hastaliksız sağkalım oranlarının benzer olması ve tarama mamografisi ile tümör çapının küçülmesi, meme kanserinin tedavisinde MKC'nin tercih edilen cerrahi girişim olmasını sağlamıştır (1,2,10-15). Ülkemizde batı ülkelerine göre MKC'nin geç kabul görmesi, öncelikle bölgesel ve sosyo-ekono-

**Tablo 3.** Meme koruyucu cerrahi hastalarında lokal nüks gelişimini etkileyen faktörler (tek değişkenli analiz sonuçları)

Parametreler		Lokal nüks(-) (n=592)	Lokal nüks (+) (n=40)	p değeri
Yaş	≤40	152 (%91)	15 (%9)	0.02
	>40	440 (%95)	25 (%5)	
Tümör Boyutu	≤2cm	350 (%94)	23 (%6)	0.45
	>2cm	242 (%93)	17 (%7)	
Lenf Nodu Tutulumu	N0	406 (%94)	28 (%6)	0.9
	N1	186 (%94)	12 (%6)	
Evre*	Evre 1	261 (%94)	18 (%6)	0.1
	Evre 2 A	228 (%94)	15 (%6)	
	Evre 2 B	103 (%94)	7 (%6)	
	Duktal	448 (%93)	34 (%7)	
Histolojik Tanı	Lobuler	44(%94)	3 (%6)	0.8
	Mikst	45 (%96)	2 (%4)	
	Diğer	19 (%95)	1 (%5)	
ER	Pozitif	278 (%93)	22 (%7)	0.32
	Negatif	152 (%94)	10 (%6)	
PR	Pozitif	217 (%81)	16 (%9)	0.52
	Negatif	181 (%93)	14 (%7)	
Lenfovasküler invazyon	Pozitif	82 (%89)	10 (11)	0.04
	Negatif	128 (%93)	10 (7)	
Kemoterapi	KT (+)	285 (%94)	18 (%6)	0.72
	KT (-)	327 (%93)	22 (%7)	
	Boost (+)	365 (%96)	15 (%4)	
Radyoterapi	Boost (-)	227 (%90)	25 (%10)	0.03
	HT (+)	308 (%94)	19 (%6)	
Hormonoterapi	HT (-)	234 (%92)	21 (%8)	0.2

mik değişkenlere bağlanmaktadır. Cerrahin tercihini mastektomi yönünde kullanmasında, hastanın tercihi, tanının geç konulması, radyoterapi merkezlerinin yetersizliği ve multidisipliner çalışabilecek ekiplerin oluşturulmaması önemli faktörler olarak görülmektedir. Ünitimizde meme kanseri tanısıyla ameliyatı yapılarak düzenli takip edilebilen hastaların retrospektif analizinde, 1990 öncesinde %10 olan MKC oranının günümüzde %75 düzeylerine ulaştığı saptanmıştır (Şekil 1).

Mastektomi ve MKC'nin karşılaştırıldığı geniş prospektif randomize çalışmaların uzun dönem takip sonuçlarına göre, genel sağkalım oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (3,8,16,17). Çok sayıda retrospektif, randomize olmayan çalışmada da MKC ile mastektominin benzer sağkalım oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (7,12-14). MKC yapılan hastaların evrelere göre on yıllık genel sağkalım ve hastalısız sağkalım oranlarının sırası ile %67-88 ve %70-75 olduğu bildirilmektedir. Bu hastalarda lokal nüks oranları ise %8-19 arasındadır. Negatif cerrahi sınırla rezeksiyon yapılan MKC hastalarında düzeltilmiş 10 yıllık meme lokal nüks oranları %10'un altındadır. Retrospektif çalışmalardan elde edilen genel sağkalım, hastalısız sağkalım ve lokal nüks oranları prospektif çalışmalarla karşılaştırılabilir niteliktedir (10-15,18-22). Çalışmamızda literatür bilgilerine benzer olarak genel sağkalım ve hastalısız sağkalım oranları sırasıyla MKC grubunda %86 ve %78, mastektomi grubunda %85 ve %77 olarak bulunmuştur. Farklı cerrahi girişim uygulanan hastalarda benzer sağkalım oranlarının elde edilmesi, son yıllarda meme kanserinin cerrahi tedavisinde MKC'nin tercih edilen tedavi şekli olmasını beraberinde getirmiştir.

Meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda lokal nüksü etkileyen faktörlerin belirlenmesi, lokal nüks gelişen hastaların yaklaşık yarısının meme kanseri sonucu kaybedilmesi nedeniyle oldukça fazla önem taşır (8). Lokal nüks gelişen meme kanserli hastaların 5 yıllık hastalısız sağkalım oranları %50-60 olarak bildirilmektedir ve bu hastalar genellikle mastektomi ile tedavi edilmektedir (8,23-25). MKC oranlarındaki artış, lokal nüks ile ilişkili olabilecek faktörlerin dikkatle irdelenmesini gerektirmektedir. Meme koruyucu cerrahi sonrasında lokal nüks gelişiminin nedenleri olarak; uygun olmayan hasta seçimi, yetersiz cerrahi girişim, RT'nin doğru uygulanmaması ve hastalığın biyolojik olarak agresif seyri gösterilmektedir (8,26). Bununla birlikte MKC yapılan çalışmalar arasındaki bazı farklılıklar, çalışmaların ayrıntılı irdelenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. NCI çalışmasında MKC + RT yapılan hastaların 18 yıllık takibinde kümülatif lokal nüks oranı %22 olarak bildirilmiştir (3). NSABP çalışmasında lokal nüks oranı %14.3, Milan çalışmasında ise %8.8 dir (16,17). Lokal nüks oranlarının farklılığı çalışmalardaki hasta gruplarının özelliklerine bağlanmıştır. Çalışmaların tümü erken evre meme kanseri hastaları olarak bildirilse de, NCI çalışmasında T1c-T2 hastalarının tümü çalışmaya alınırken, NSABP çalışmasında >4 cm, Milan çalışmasında ise >2 cm tümör çapına sahip hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. NCI çalışmasındaki hastaların yaklaşık %10'unun >4 cm tümörlü hastalardan oluştuğu, tümörün makroskopik olarak çıkarılmasının yeterli görüldüğü ve histopatolojik olarak sınır negatifliğinin sağlanmadığı dikkati çekmektedir. Pozitif veya yakın cerrahi sınır ile eksizyon yapılması, muhtemelen yüksek lokal nüksün en önemli nedeni olmaktadır (27-29). Smith ve arkadaşlarının (26) cerrahi sınırın lokal nüks üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında, cerrahi sınırı pozitif, yakın veya belirlenemeyen hastalar karşılaştırılmış ve sınırın yakın olduğu (≤2mm) hastalarda lokal nüks oranı %22 olarak bildirilmiştir. Cerrahi sınırın negatif veya yakın olmasının lokal nüks üzerine doğrudan etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (22,26,30,31). Çalışmamıza T1-2 tümör çapına sahip evre I-II hastaların tümü dahil edilmekle birlikte her grup için

lokal nüks oranları ayrı ayrı saptanmış ve tümör çapı ile lokal nüks oranları arasında bir ilişki bulunmamıştır (lokal nüks oranları sırasıyla; tümör çapı  $\leq 2$ cm için %6,  $>2$ cm için %7,  $p=0.45$ ). Çalışmamızda MKC yapılan hastalarda göreceli olarak tümör çapı ve evre ile ilişkili olmaksızın düşük lokal nüks oranlarının görülmesi, geniş eksizyon yapılmasına ve sınırın histopatolojik olarak negatif olduğunun belirlenmesine bağlanabilir.

Hasta yaşının genç olması, sınır durumundan bağımsız olarak lokal nüks gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (32,33). Gajdos ve arkadaşları (32), lokal nüks oranını genç hastalarda %13,  $\geq 36$  yaş hastalarda %6 olarak bulmuşlardır ( $p=0.036$ ). Genç yaştaki hastalarda lokal nüks oranının; sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu ve tümör çapından bağımsız olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmada, mastektomi yapılan hastalarda lokal nüks ile hasta yaşının genç olması arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak tümör çapı, lenf nodu tutulumu gibi parametrelerden bağımsız olarak hasta yaşının genç olması ile lokal nüks arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Yaş ve lokal nüks ilişkisinin irdelendiği çalışmalarda, genç hastalarda yaygın intraduktal komponent (EIC) ve lenfovasküler invazyon varlığının daha sık görüldüğü ve bu yüzden cerrahi sınır negatifliğinin daha zor sağlanabildiği ve lokal nüks oranlarının bu yüzden yüksek bulunduğu bildirilmektedir (26,34). Genç hastalarda geniş tümör eksizyonuna ek olarak sınır negatifliğinin mikroskopik olarak sağlanması ve tümör yatağına yapılan RT dozunun artırılması (boost) ile lokal nüks oranları azaltılabilmektedir (33,35). Kurtz ve arkadaşları (36), lenfositik major stromal reaksiyon, cerrahi sınırın yakın olması, yüksek histolojik grade ve EIC varlığını genç hastalardaki yüksek lokal nüks oranlarının nedenleri olarak bildirmişlerdir. Yaşın, tek başına lokal nüks oranını arttırmadığını, genç hastalarda sayılan diğer faktörlerin lokal nüks oranlarındaki artıştan sorumlu tutulması gerektiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Wazer ve arkadaşları (30), genç hasta ile birlikte EIC varlığının sınır pozitifliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu, lokal nüks oranlarındaki artıştan bu iki sebebin sorumlu tutulabileceğini bildirmişlerdir. Bu hastalarda geniş eksizyonun lokal nüks oranlarında ciddi bir azalma ile sonuçlanabileceği saptanmıştır. Çalışmamızda tek değişkenli analiz sonuçlarına göre hasta yaşının genç olması ( $\leq 40$  yaş), lenfovasküler invazyon varlığı ve boost tedavisinin lokal nüks gelişiminde etkili faktörler olduğu saptanmıştır. Buna karşın çok değişkenli analizde  $\leq 40$  yaş hasta grubunda bağımsız olarak lokal nüks oranları yüksek bulunmuştur (lokal nüks oranları sırasıyla;  $\leq 40$  yaş %9,  $>40$  yaş %5,  $p=0.02$ ). Mikroskopik olarak negatif cerrahi sınırın sağlandığı hastalarımızda genç yaşın sayılan etkenlerden bağımsız olarak lokal nüks gelişiminde etkili olduğu ve takip sırasında bu faktörün dikkate alınması gerektiği söylenebilir.

NSABP B13 ve B14 çalışmalarında, KT ve tamoksifenin lokal nüks oranlarını azalttığı bildirilmektedir (37,38). Cerrahi sınırın yakın olduğu veya belirlenemediği hastalarda tamoksifen kullanımı ile lokal nüksün daha az görülebileceği bildirilmiştir (26). ER pozitif, nod negatif hastalarda, 10 yıllık tamoksifen tedavisi ile lokal nüks oranları %14.7'den %4.3'e kadar azaltılmıştır. Bununla birlikte ER

(-) hastalarda hormonoterapinin lokal nüks etkileri bildirilmemiştir. NSABP B23 çalışmasında, ER (-) hastalarda tamoksifenin rolü incelenmiş ve bunun lokal nüks gelişiminde etkin olmadığı bildirilmiştir (39). Çalışmamızda tamoksifen, reseptör pozitif hastalara uygulanmış, çok değişkenli analizde reseptör durumu veya hormonoterapinin lokal nüks ile herhangi bir ilişkisi bulunmamıştır.

MKC yapılan hastalarda RT'nin etkisinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır (10,27,40-46). Bu çalışmalarda; hasta seçimi, uygulanan cerrahi tedavi, adjuvan RT ve kemoterapinin (KT) oldukça heterojen olduğu dikkat çekmektedir. Milan ve İsveç çalışmalarında kadranektomi uygulanırken, NSABP, Milan, İngiliz, ve İskoç çalışmalarında adjuvan KT ve/veya tamoksifen kullanılmıştır. Tüm bu farklılıklara karşın çalışmalarda dikkat çekici özellik, lokal nüks oranlarının RT ile anlamlı bir şekilde azalmasıdır. Randomize 10 çalışmanın meta-analizinin yapıldığı ve MKC ile MKC + RT'nin karşılaştırıldığı çalışmada RT ile lokal nüks oranlarında kesin ve anlamlı bir azalma dikkat çekmiştir (4). Memede görülen lokal nüks oranları; aksilla negatif grupta %17 (%25 den %7.8'e), aksilla pozitif grupta ise %19 (%35.4'den %16.1'e) azalmıştır ( $p=0.002$ ). Mevcut randomize çalışmalar genel olarak analiz edildiğinde, küçük tümör çapına sahip olan ( $<1-2$ cm) ileri yaştaki ( $>55$  yaş), aksiller lenf nodülü tutulumunun olmadığı, yaygın intraduktal komponent ve lenfovasküler invazyonun bulunmadığı hastalarda lokal nüks oranlarının düşük olduğu bu nedenle MKC sonrası RT'nin yapılabileceği düşünülebilir (27,40-42). Ancak İsveç çalışmasında, RT verilen hastalarda lokal nüks oranı %6, verilmeyen grupta ise %11 olarak bulunmuştur. Düşük riskli grup olarak belirlenebilen hasta grubunda bile RT'nin lokal nüks oranlarını anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. NSABP B-21 çalışması da bu konuda yol gösterici özelliktedir. Çalışmada aksilla negatif ve tümör çapı 1 cm'den küçük hastalar; yalnız tamoksifen, yalnız RT veya tamoksifen ve RT olarak randomize edilmişlerdir. Ortalama 6.1 yıllık takip süresinde lokal nüks oranları, yalnız tamoksifen verilen hastalarda %12, yalnız RT verilen hastalarda %6, tamoksifen ve RT grubunda ise %2 olarak bulunmuştur. Tamoksifenin en uygun olabileceği düşünülen hasta grubunda bile RT'nin yerini dolduramayacağı saptanmıştır (43,47).

The British Association of Surgical Oncology (BASO) II çalışmasında, tümör çapı 2 cm'nin altında, histolojik grade 1, aksillası negatif MKC yapılan hastalar, RT verilip verilmemesine göre randomize edilmişlerdir. Medyan 4 yıllık takip süresinde, RT görmeyen grupta aynı taraftaki lokal meme nüksü %5 iken, RT verilen grupta lokal nüks oranı %2 olarak bulunmuştur (44). Çalışmamızda MKC yapılan hastaların tümüne adjuvan RT uygulanmasına karşın ilk yıllarda boost tedavisinin her hastaya uygulanmadığı saptanmıştır. Mikroskopik sınır negatifliğinin ilk yıllardan itibaren dikkate alındığı ünitemizde ilk zamanlarda görülen göreceli yüksek lokal nüks oranları boost tedavisinin lokal nüks oranları üzerine etkisinin yeterince bilinmemesine bağlı olarak her hastaya uygulanmamasına bağlanabilir. Diğer yandan boost tedavisinin rutin uygulanması ile lokal nüks oranlarının belirgin olarak azalması, çalışmamızda çok değişkenli analizde boost tedavisi-

nin lokal nüks gelişiminde bağımsız faktör olarak bulunması (lokal nüks oranları; boost (+) %4, boost (-) %10, p=0.03) MKC yapılan her hasta grubunda boost tedavisinin yararına ve her hasta grubunda uygulanması gerektiğine dikkat çekmektedir. Özetle, erken evre meme kanserinde MKC yapılan her hasta grubunda uygun dozlarda RT'nin belirgin bir yararı olduğu ve her hasta grubuna uygulanması gerektiği söylenebilir.

Son yıllarda mastektomiye benzer genel sağkalım ve hastalısız sağkalım oranları ile meme koruyucu tedavi, erken evre meme kanserinde en fazla tercih edilen yaklaşım haline gelmiştir. Meme koruyucu cerrahide görülen yüksek lokal nüks oranları, özellikle genç hastalarda cerrahi sınır negatifliğine özen gösterilmesi, bu amaçla gerekirse eksizyonun daha geniş tutulması ve uygun dozlarda boost uygulanması ile azaltılabilir.

## Kaynaklar

1. Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy: axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1085-1089.
2. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. *Ann Surg* 1990;211:250-259.
3. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003;98(4):697-702.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1444-1455.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2000;355:1757-1770.
6. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20:3628-3636.
7. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life table analysis. *Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:19-25.
8. Moore MP, Kine DW. Patient selection criteria for conservation surgery versus mastectomy: Memorial hospital breast service experience. *World J Surg* 1999;18:58-62.
9. Müslümanoğlu M, Karanlık H, Kabul E, et al. Meme kanseri cerrahisinde 16 yıllık takip sonuçları (İstanbul Tıp Fakültesi Deneyimi). VIII. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi , S.217, 55-8, 21-24 Eylül 2005, İstanbul.
10. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-1461.
11. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-828.
12. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of Stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:907-911.
13. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-1150.
14. van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM Stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28:801-805.
15. Arrigada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow up data. Institut Gustave Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-1564.
16. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
17. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-1232.
18. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet* 1996;348:708-713.
19. Haffty BG, Goldberg NB, Rose M, et al. Conservative surgery with radiation therapy in clinical stage I and II breast cancer: results of a 20-year experience. *Radiother Oncol* 1986;5:1-10.
20. Morrow M, Strom EA, Basen LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *Cancer J Clin* 2002;52:277-300.
21. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995;75:2328-2336.
22. Vrieling C, Collette L, Hoogenraad WJ, et al. Can patient, treatment and pathology related characteristics explain the high local recurrence rate following breast conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39:932-944.
23. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Spitalier JM. Results of salvage surgery for mamary recurrence following breast conserving therapy. *Ann Surg* 1988;207:347-8.
24. Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;18:87-9.
25. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, et al. Time course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15:255-6.
26. Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(4):979-85.
27. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, et al. Conservation approaches for the management of Stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994;18:70-75.
28. Freedman GM, Hanlon AL, Fowble BL, Anderson PR, Nicolou N. Recursive partitioning identifies patients at high and low risk for ipsilateral tumor recurrence after breast conserving surgery and radiation. *J Clin Oncol*. 2002;20:4015-4021.
29. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of magrin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000;18:1668-1675.

30. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. The influence of age and extensive intraductal component histology upon breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:885-891.
31. Renton SC, Gazer JC, Ford HT, et al. The important of resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:17-22.
32. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000;190:523-529.
33. Ohsumi S, Sakamoto G, Takashima S, et al. Long term results of breast conserving treatment for early stage breast cancer in Japanese women from multicenter investigation. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(2):61-67.
34. Clark RM, McCullough PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:683-689.
35. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with Standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med*. 2001;345:1378-1387.
36. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Why are local recurrences after breast conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990;8:591-598.
37. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-1542.
38. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Wolmark N. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(24):1823-31.
39. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):931-42.
40. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17:2326-2333.
41. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328:1587-1591.
42. Clark RM, Whelan I, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer: An update. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1659-1664.
43. Wolmark N, Dignam J, Margolese R, et al. The role of radiotherapy and tamoxifen in the management of node-negative invasive breast cancer-1.0 cm treated with lumpectomy: Preliminary results of NSABP protocol B-21. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:70a.
44. Blamey RW, on behalf of the BASO breast group trialists. The British Association of Surgical Oncology Trial (BASO II) of the treatment of small differentiated node negative tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1999;47:50-51.
45. Spooner D, Morrison JM, Oates GD, et al. The role of radiotherapy in early breast cancer (Stage I). A West Midlands Breast Group prospective randomized collaborative study (BR 3002). *Breast* 1995; 4:231.
46. Lim M, Nixon AJ, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone without radiotherapy in selected patients with stage I breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:34-36.
47. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; 30:62-6.

---

#### İletişim

Vahit Özmen  
Tel: 0212 6359894  
Faks: 02125340210  
E-posta: vozmen@istanbul.edu.tr