

Meme Koruyucu Tedavi Uygulanan Olgularda Prognostik Etkenlerin Analizi

THE ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH CONSERVATIVE THERAPY

Dr.Emin YILDIRIM*, Dr.Kaptan GÜLBEN*,
Dr.Uğur BERBEROĞLU*, Dr.Işın PAK**, Dr.Bektaş KAYA***

Ankara Onkoloji Hastanesi , (*) Genel Cerrahi , (**) Patoloji ,
(***) Radyoterapi Bölümleri , ANKARA

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde erken evre meme kanseri nedeni ile meme koruyucu tedavi uygulanan 84 olguda alınan sonuçları değerlendirmek ve rekürens üzerine etkili prognostik etkenleri belirlemek.

Durum Değerlendirmesi: Günümüzde erken evre meme kanserinde meme koruyucu tedavi uygulamaları yaygın kabul görmekte ve bu olgularda prognostik etkenleri araştırarak çalışmalar güncelliğini korumaktadır.

Yöntem: Hastaların kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi. Kaplan-Meier yöntemi ile genel ve hastaliksiz sağkalım analizleri yapıldı. Rekürens üzerine etkili olabileceği düşünülen faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi.

Çıkarımlar: Medyan izlem süresi 37 (13-81) ay olan olguların 47 (%56)'ne kadrantektomi+aksilla disseksiyonu, 20 (%23.8)'ne lumpektomi+aksilla disseksiyonu ve 17 (%20.2)'ne lumpektomi uygulandığı, tümünün radyoterapi aldığı ve ilgili prensipler dahilinde gerekli görülenlere adjuvan kombinasyon kemoterapileri verildiği belirlendi. Olguların 8'inde (%9.5) lokal rekürens geliştiği belirlendi. Beş-yıllık kemoterapileri verildiği belirlendi. Olguların 8'inde (%9.5) lokal rekürens geliştiği belirlendi. Beş-yıllık genel sağkalım olasılığı %92 ve 5-yıllık hastaliksiz sağkalım olasılığı ise %71 idi. Lokal rekürens üzerine etkili prognostik faktörlerin tek değişkenli analizinde "cerrahi sınır" ve uygulanan "cerrahi tedavi tipi" anlamlı bulundu. Benzer parametrelerin uzak metastaz ile ilişkisine bakıldığında "cerrahi sınır", "lokal rekürens varlığı" ve "patolojik aksiller status"un anlamlı olduğu belirlendi. Çok değişkenli analizde ise lokal rekürens ile ilişkili bağımsız tek prognostik faktörün "cerrahi sınır" olduğu; uzak metastaz ile ilişkili bağımsız faktörlerin ise "cerrahi sınır" ve "patolojik aksiller status" olduğu saptandı.

Sonuç: Meme koruyucu tedavi ile sağkalım açısından geleneksel yöntemlerle aynı sonuçların elde edildiği ve uygulamada negatif cerrahi sınır sağlamanın prognoz açısından önemli olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, koruyucu tedavi, prognostik etkenler

SUMMARY

The medical records of 84 patients treated with conservative therapy for early breast cancer were reviewed retrospectively. The median follow-up was 37 (13-81) months. Quadrantectomy plus axillary dissection had been performed in 47(56%) patients , lumpectomy plus axillary dissection in 20(23.8%) and lumpectomy in 17(20.2%) patients. There were 8 (9.5%) local recurrences. The rates of 5-year overall survival and 5-year disease-free survival were 92% and 71% , respectively. In univariate analysis of prognostic factors for local recurrence surgical margins and type of surgery were significant. In univariate analysis of the same parameters for distant recurrence surgical margins , presence of local recurrence and pathological axillary status were significant. Multivariate analysis showed that the most important prognostic factor for local recurrence was status of surgical margins and those for distant recurrence were surgical margins and pathological axillary status. In conclusion breast conserving therapy provides similar survival results to traditional therapy of breast cancer and

negative surgical margins are important in the prognosis of these patients.

Keywords: Breast cancer, conservative therapy, prognostic factors

Erken evre meme kanserinde, meme koruyucu tedavinin (MKT) etkinliği son yıllardaki prospektif randomize çalışmalarla açıkça ortaya konulmuş (1,2) ve bu yöntemler güncel tedavide yerlerini almıştır (3). Diğer yandan bugüne kadar meme koruyucu cerrahi (MKC) kararını vermeye de yardımcı olabileceği düşünülen, gerek lokal gerekse uzak rekürens ile ilişkili birçok klinik ve histopatolojik faktör (4,5) tanımlanmış olmakla birlikte, halen birçoğu tartışmalıdır (6) ve konu güncelliğini korumaktadır. Prognostik faktörlerin net olarak ortaya konulması ve tedavinin buna göre planlanması MKT'deki başarı oranının yükselmesini sağlayacaktır. Sunulan çalışmanın amacı hastanemizin erken evre meme kanserinde MKT konusundaki deneyimini gözden geçirerek prognoz ile ilişkili etkenleri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 1992-1998 tarihleri arasında evre I ve II meme kanseri nedeni ile MKT uygulanan olguların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların klinik, ameliyat ve patoloji raporları gözden geçirilerek hasta ve tümörle ilişkili özellikler elde edildi. Lokal ve uzak rekürensler ile kansere bağlı ölümler kaydedildi.

Evrelendirmede TNM sistemi kullanıldı. Parafin incelemede; çini mürekkebi ile boyanan cerrahi kenarlarda 0-2 mm arasında tümör olmaması "negatif" cerrahi sınır, kenarda küçük büyütmede üçden daha az odakta tümör hücresi varlığı "fokal pozitif" cerrahi sınır, kenarda üçden daha fazla odakta tümör hücreleri veya gross tümör varlığı "pozitif" cerrahi sınır ve kenarda tümör olmayıp 2 mm uzaklığa kadar olan mesafede tümör olması ise "yakın" cerrahi sınır olarak kabul edildi (7). Ancak prognoz analizinde istatistiksel güç açısından pozitif ve fokal pozitif sınırlar tek başlık altında birleştirilerek (pozitif sınır) değerlendirmeye alındı. Belirlenen olgularda östrojen reseptör durumu, parafin-kesitlerde immünohistokimyasal boyama ile ve %10'dan daha fazla boyanma pozitif kabul edilerek, saptandı. Yine belirlenen olgularda histolojik grade'lendirmede Bloom ve Richardson kriterleri temel alındı (8).

Sağkalım olasılıkları ve sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı,

eğriler arasındaki farklılıklar ise log-rank testi ile değerlendirildi. Lokal veya uzak rekürens üzerine etkili prognostik faktörlerin tek değişkenli analizinde ki-kare testi ve burada anlamlı çıkan faktörlerin çok değişkenli analizinde ise backward stepwise işlemi ile Cox regresyon yöntemi kullanıldı. İstatistiksel işlemler "SPSS 7.5® for Windows statistical software" ile gerçekleştirildi.

SONUÇLAR

1992-1998 tarihleri arasında evre I ve II meme kanseri nedeni ile 1203 olgunun opere edildiği; bunlardan 101 (%8.4)'ne meme koruyucu cerrahi (MKC), diğerlerine (%91.6) ise modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulandığı belirlendi. MKC ile tedavi edilenlerde klinik tümör çapı 5 cm'den küçük (T_1 ve T_2) idi. Hiçbirisinde kanser yönünden pozitif aile öyküsü ve görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen multifokal veya multisentrik tümör yoktu. Bu olguların 7'sinde "pozitif cerrahi sınır" (4 olgu) veya "ekstensif intraduktal komponent (EİK)" ve "yakın cerrahi sınır" birlikteliği (3 olgu) nedenleri ile re-eksizyon yapıldığı ancak yine de negatif sınır sağlanamadığı için ikinci seansta MRM uygulandığı saptandı. On olgunun ise MKC'den sonra izleminden çıktığı belirlendi. İzlemleri tam olan, kalan 84 olgu değerlendirmeye alındı.

Medyan yaşı 52.5 (24-69) olan olguların 35'i premenopozal (%41.7) ve 49'u postmenopozal (%58.3) idi. Olguların %79.8'inde tümör üst dış kadran lokalizasyonunda, %86.8'inde invaziv duktal karsinom özelliğindeydi ve %95.2'si klinik evre I ve II-A'da toplanıyordu (Tablo 1). Kirkyedi olguya kadrantektomi + aksilla disseksiyonu (%56), 20 olguya lumpektomi + aksilla disseksiyonu (%23.8) uygulanırken, 17 olguda (%20.2) gerek yandaş hastalık gerekse hastanın ikinci seans ameliyatı kabul etmemesi nedenleri ile aksiller disseksiyon uygulanmadığı ve cerrahi tedavinin sadece lumpektomi olarak kaldığı belirlendi. Aksilla disseksiyonlu olguların 11'inde level I (%16.4), 20'sinde level I+II (%29.9) ve 36'sında da level I+II+III (%53.7) aksiller disseksiyon gerçekleştirildiği ve bu işlemlerde medyan 14 (3-39) lenf nodunun çıkarıldığı saptandı. Olguların patolojik tümör çapı ve

TABLO 1: OLGULARIN TÜMÖR, BİOPSİ ÖZELLİKLERİ VE KLİNİK EVREYE GÖRE DAĞILIMI

	n (%)
Tümör lokalizasyonu	
üst dış kadran	67 (79.8)
alt dış kadran	9 (10.7)
üst iç kadran	3 (3.6)
alt iç kadran	3 (3.6)
santral	2 (2.3)
Biopsi tipi	
eksizyonel	55 (65.5)
ince iğne aspirasyonu	12 (14.3)
insizyonel	10 (11.9)
stereotaktik	7 (8.3)
Histopatolojik tanı	
invaziv duktal Ca	73 (86.8)
inv.duktal + lobuler Ca	5 (6)
lobuler Ca	3 (3.6)
duktal karsinoma insitu	3 (3.6)
Klinik evre	
Evre I	42 (50)
Evre II-A	38 (45.2)
Evre II-B	4 (4.8)

patolojik aksiller statusa göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

TABLO 2: OLGULARIN pT, pN VE pEVRE'YE GÖRE DAĞILIMI

	n	(%)
pT	84	
pT _{is}	3	(3.6)
pT _{1a}	6	(7.1)
pT _{1b}	14	(16.7)
pT _{1c}	43	(51.2)
pT ₂	18	(21.4)
pN	84	
pN ₀	39	(46.4)
pN ₁	28	(33.4)
pN _x	17	(20.2)
pEvre	67	
pEvre 0	2	(3.1)
pEvre I	30	(44.7)
pEvre II-A	30	(44.7)
pEvre II-B	5	(7.5)

Medyan patolojik tümör çapı 2 (0.5-4) cm idi. Aksiller disseksiyon uygulanmayan 17 olgu bu tabloda pN_x olarak ifade edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak patolojik evrelendirme yapılabilen

67 olgunun dağılımı yine aynı tabloda yer almaktadır. Aksilla pozitif olgularda medyan metastatik lenf nodu sayısı 2 (1,2,3,4,5,6,7,8,9) idi. Olguların histopatolojik özelliklerine göre dağılımı ve cerrahi sınırların durumu Tablo 3'de verilmiştir.

TABLO 3: OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMI

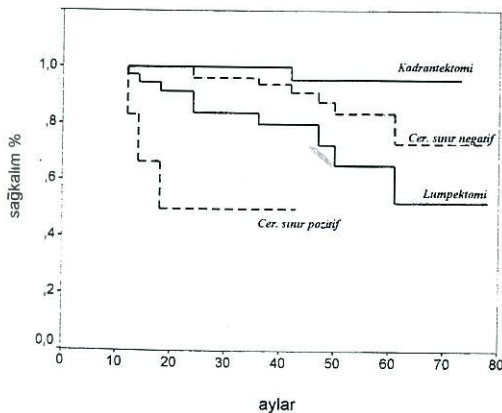
Özellik	olgu sayısı	%
Klinik tümör çapı	84	
T ₁	56	66.7
T ₂	28	33.3
Klinik aksiller status	84	
Negatif	67	79.8
Pozitif	17	20.2
Patolojik tümör çapı	84	
T ₁	66	78.6
T ₂	18	21.4
Patolojik aksiller status	67	
Negatif	39	58.2
Pozitif	28	41.8
Metastatik lenf nodu	28	
≤4	18	64.3
>4	10	35.7
Histolojik grade	25	
Grade 1	8	32
Grade 2/3	17	68
Östrojen reseptör statusu	29	
Negatif	12	41.4
Pozitif	17	58.6
Ekstensif intraduktal komponent	84	
Negatif	80	95.2
Pozitif	4	4.8
Lenfatik-vasküler invazyon	84	
Negatif	72	85.7
Pozitif	12	14.3
Cerrahi sınırların durumu	84	
Negatif	78	92.8
Pozitif	3	3.6
Fokal pozitif	3	3.6

Bu serideki 84 olgudan 5'inde başlangıçta cerrahi sınır "pozitif" idi ancak bunların 2'sinde re-eksizyonla "negatif" cerrahi sınır sağlandı, diğer 3 olgu ise ikincil işlemi reddettiği için

cerrahi sınırlar "pozitif" olarak kaldı. İki olguda saptanan "yakın" cerrahi sınır durumunda, uygulanan re-eksizyonla "negatif" cerrahi sınıra ulaşıldı. Üç olguda ise saptanan fokal pozitifliğe karşın yandaş hastalık nedeni ile re-eksizyon yapılamadı ve seride "fokal pozitif" olarak kaldı. Cerrahi sınırı pozitif veya fokal pozitif olan bu 6 olgunun lumpektomi uygulanan grupta olduğu belirlendi. Negatif cerrahi sınır sağlanan olgularda kenarların tümöre uzaklığı medyan 23 (5-35) mm idi.

Tüm olgularda, ilgili prensiplere uygun olarak, operasyondan sonraki ilk 6 haftada memeye ve tümör yatağına radyoterapi uygulandığı saptandı. Yine ilgili prensiplere uygun olarak 47 olguya kombinasyon kemoterapileri (1. ve 8. günlerde aynı dozlarda verilmek ve her 21 günde bir tekrarlamak kaydı ile; 40 olguda cyclophosphamide 600 mg/m², methotrexate 50 mg/m², fluorouracil 600 mg/m² ve 7 olguda cyclophosphamide 500 mg/m², adriablastine 30 mg/m², fluorouracil 500 mg/m²) ve postmenopozal, östrojen reseptörü pozitif 25 olguya da tamoksifen verildiği belirlendi.

Olguların medyan izlem süresi 37 (13-81) ay olup kanser nedeni ile 3 (%3.6) olgunun kaybedildiği; 8 (%9.5) olguda lokal, 2 (%2.4) olguda aynı anda lokal + uzak ve 6 (%7.1) olguda ise uzak rekürens geliştiği saptandı. Tüm lokal rekürenslerin tümör yatağında olduğu, bu olguların 3'ünde cerrahi sınırın pozitif veya fokal pozitif olduğu, level-I (4 olgu) ya da level I + II (1 olgu) disseksiyon uygulanmış olan beşinde aynı zamanda aksiller rekürens geliştiği saptandı. Hesaplanan 5-yıllık genel sağkalım olasılığının %92 (%95 güven aralığı %89.3-%96.7), 5-yıllık hastalısız sağkalım olasılığının ise %71 (%95



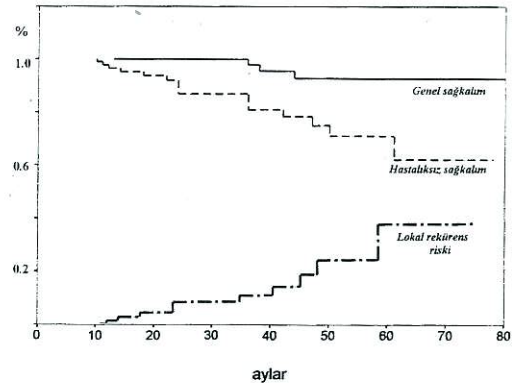
Şekil 1: MKI uygulanan olgularda genel ve hastalısız sağkalım ile lokal rekürens olasılığı

güven aralığı %66-%76) olduğu ve lokal rekürens riskinin geçen süre ile birlikte arttığı belirlendi (Şekil 1). Lokal rekürens gelişen olgularda rekürens kadar geçen süre medyan 33 (12-61) ay idi. Bu olgulardan aynı zamanda uzak rekürens olmayan 8'ine uygulanan kurtarma (salvage) mastektomi ile medyan 23 (6-36) ay hastalısız sağkalım elde edildiği saptandı.

Lokal rekürens üzerine etkili olduğu düşünülen prognostik faktörlerin istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 4'de görülmektedir. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan "cerrahi sınır" ve "cerrahi tipi"ne göre lokal rekürensiz sağkalım eğrileri Şekil 2'de verilmiştir (log-rank $p < 0.05$). Bu faktörlerin çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesinde ise "cerrahi sınır"ın lokal rekürens ile ilişkili bağımsız tek prognostik parametre olduğu belirlendi. Uzak rekürens üzerine etkili olduğu düşünülen faktörlerin istatistiksel değerlendirme sonuçları da Tablo 5'de görülmektedir. Tek değişkenli analizde "cerrahi sınır", "patolojik aksiller status" ve "lokal rekürens" anlamlı bulunurken, çok değişkenli analizde "cerrahi sınır" ve "patolojik aksiller status" uzak rekürens ile ilişkili bağımsız prognostik parametreler olarak saptandı.

TARTIŞMA

Erken evre meme kanserinin lokal tedavisinde en çok MRM'nin seçilmesinin olası nedenleri olarak; MKC'e medikal kontrendikasyonların varlığı, sosyokültürel ve coğrafya bazında bazı nedenler, hastanın tercihi ve cerrahın önyargısı sayılabilir (9,10,11). Yapılan bazı çalışmalar bu seçimde cerrahların önyargılarının en önemli faktör olduğunu ve bunu hastaya hissettirerek



Şekil 2: MKI uygulanan olgularda cerrahi tipine ve cerrahi sınıra göre lokal rekürensiz sağkalım

TABLO 4: LOKAL REKÜRENS İLE İLİŞKİLİ PROGNOZİK FAKTÖRLERİN TEK VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI

Etkenler	tek değişkenli analiz p değeri ¹	çok değişkenli analiz p değeri ²	RR ³	%95 GA ⁴
Cerrahi sınır (pozitif vs negatif)	0.02	0.002	12.9	2.6-64.7
Cerrahi tipi (lumpektomi vs kadrantektomi)	0.04	AD ⁵		
Menopozal status (premenopoz vs postmenopoz)	AD ⁵	-		
Klinik tümör çapı (T ₂ vs T ₁)	AD ⁵	-		
Klinik aksiller status (pozitif vs negatif)	AD ⁵	-		
Patolojik tümör çapı (T ₂ vs T ₁)	AD ⁵	-		
Patolojik aksiller status (pozitif vs negatif)	AD ⁵	-		
Metastatik nod sayısı (≥ 4 vs < 4)	AD ⁵	-		
Histolojik grade (grade 2/3 vs grade 1)	AD ⁵	-		
Östrojen reseptör statusu (pozitif vs negatif)	AD ⁵	-		
Ekstensif intraduktal komponent (var vs yok)	AD ⁵	-		
Lenfatik vasküler invazyon (var vs yok)	AD ⁵	-		

¹Fisher kesin ki-kare testi ; ²Cox regresyonu; ³Relatif risk ; ⁴%95 Güven aralığı ; ⁵Anlamli değil

tercihinin mastektomi lehine dönmesini sağladıklarını ortaya koymuştur (9, 12, 13). Benzer nedenlerle serimizde MKC uygulama oranı kaynak verilerin (14) altındadır. MKC aksiller disseksiyonu ve postoperatif radyoterapiyi içersin veya içermesin meme dokusunun büyük kısmını yerinde bırakan işlemleri ifade etmektedir (15). Günümüzdeki MKT'nin temellerini oluşturan, modern radyoterapi tekniklerinin kullanıldığı prospektif randomize çalışmaların MKT kollarında, mastektomi kollarındakinden farksız olarak %62-%79 genel sağkalım oranları bildirilmiştir (11). Olgularımızda elde edilen genel sağkalım olasılığı, kaynak verilerdeki, benzer retrospektif çalışmalara (16, 17) uygundur. Diğer yandan serimizdeki lokal ve/veya uzak toplam rekürens oranı (%19), kaynak verilerde bildirilen %4-20 arasındaki oranlarla uyumludur (18, 19, 20) ancak izlem süresi gözönüne alındığında bu oranın zaman

içinde yükselmesi beklenebilir. Olgularımızda MKT ile elde edilen hastalık kontrol oranı (%81), yine benzer özellikteki çalışmalara uygundur (16, 21, 22). Diğer yandan kaynak verilerde MKT sonrası %0.3-20 arasında, yani mastektomilerden sonra görülenlere yakın (23), 10-yıllık lokal rekürens oranları verilmektedir (24, 25, 26, 27, 28). Serimizde bu oranın %9.5 olduğu belirlenmiştir ancak izlem süresi uzadıkça artması beklenmelidir çünkü; mastektominin aksine, MKC sonrası lokal rekürens riskinin zamana bağlı olarak arttığı bilinmektedir (22, 26, 28, 29). Nitekim sunulan çalışmanın bulguları da bu eğilimi yansıtmaktadır (Şekil 1). Mastektomi sonrası lokal nüksler ciddi medikal problemlere yol açarken, MKC sonrası lokal nükslerde uygulanacak kurtarma mastektomileri ile, bu seride olduğu gibi, kabul edilebilir hastalısız sağkalım süreleri elde edilebildiği belirtilmektedir (22, 25, 26, 29).

**TABLO 5: UZAK REKÜRENS İLE İLİŞKİLİ PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
TEK VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZ SONUÇLARI**

Özellik	tek değişkenli analiz p değeri ¹	çok değişkenli analiz p değeri ²	RR ³	%95 GA ⁴
Cerrahi sınır (pozitif vs negatif)	0.002	0.003	9.0	2.1-38.2
Patolojik aksiller status (pozitif vs negatif)	0.005	0.04	8.5	1.1-69.4
Lokal rekürens varlığı (var vs yok)	0.003	AD ⁵		
Cerrahi tipi (lumpektomi vs kadrantektomi)	AD ⁵	-		
Menopozal status (premenopoz vs postmenopoz)	AD ⁵	-		
Klinik tümör çapı (T ₂ vs T ₁)	AD ⁵	-		
Klinik aksiller status (pozitif vs negatif)	AD ⁵	-		
Patolojik tümör çapı (T ₂ vs T ₁)	AD ⁵	-		
Metastatik nod sayısı (≥ 4 vs < 4)	AD ⁵	-		
Histolojik grade (grade 2/3 vs grade 1)	AD ⁵	-		
Östrojen reseptör statusu (pozitif vs negatif)	AD ⁵	-		
Ekstensif intraduktal komponent (var vs yok)	AD ⁵	-		
Lenfatik vasküler invazyon (var vs yok)	AD ⁵	-		

¹Fisher kesin ki-kare testi ; ² Cox regresyonu; ³Relatif risk ; ⁴%95 Güven aralığı ; ⁵Anlamli değil

MKT'nin majör hedefi meme kanserini yeterli olarak tedavi ederken organı ve kozmezisi korumaktır (11,30). Kozmetik sonucu etkileyen hasta, tümör ve tedavi ile ilgili bir çok faktör tanımlanmış olmakla birlikte en önemlisi eksize edilen meme dokusu miktarıdır (27,30,31). Ancak iyi kozmezis ile lokal rekürens arasında ters yönde bir ilişki vardır (27). Bu nedenle iyi kozmetik sonuç için, lokal kontrol sağlamaya yetecek minimal dokunun çıkarılması önerilmektedir (32).

Çeşitli çalışmalarda prensip olarak, mastektomi veya MKC seçimini belirleyebilmek ve hatta daha geniş rezeksiyon veya daha yoğun radyoterapi gibi MKT'nin değişik formlarını uygulayabilmek için, MKT sonrası lokal rekürens riskini belirlemeye yönelik prognostik faktörler tanımlanmıştır. Ek olarak bu çalışmalar, genel olarak rekürenslerin özellikle de lokal rekürens-

lerin fizyopatolojisini ve önemini anlamaya yardımcı olmuştur (11). Sunulan çalışmada lokal rekürens üzerine etkili olabileceği düşünülen prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde cerrahi sınır istatistiksel olarak anlamlı, bağımsız, tek parametre olarak bulunmuştur. Kaynak verilerde de MKT'de "güvenilir" cerrahi sınır sağlama çabasının önemi vurgulanmakta ve bunun gerek lokal rekürens gerekse de sağkalım açısından mastektomiye eşdeğer sonuç elde edilmesini sağlayacağı belirtilmektedir (26,27,28,33,34). Çalışmamızda da cerrahi sınır negatif olgularda istatistiksel olarak anlamlı, daha iyi sağkalım elde edildiği bulunmuştur. Bu cerrahi sınır negatif olgularda tümörün kenarlara uzaklığı medyan 2.3 cm olup literatürde önerilen sınırlar içerisindedir (23,35). Serimizde güvenilir sağlam cerrahi sınır sağlanamayan olgular lumpektomi uygula-

nanlardadır çünkü, negatif cerrahi sınır sağlama kadrantektomide çok sorun olmamakla birlikte lumpektomidesıkıntı yaratabilmektedir. Lumpektomi sonrası tümör yatağında %16-38 gibi yüksek oranlarda mikroskopik pozitiflik bildirilmektedir (36,37). Serimizde de tüm lokal rekürensler tümör yatağında ve çoğunluğu lumpektomi uygulananlardadır ve her ne kadar multivariate analizde bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmemişse de, univariate analizde MKC tipi lokal rekürens ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle MKC sonrası mikroskopik rezidü tümör bırakmamak için, spesimenin patolojik incelemesinde geometrik olarak 6 kenarından en az 12 örnekleme yapılması önerilmektedir (23). Cerrahi kenarların patolojik incelemesinin bir diğer hedefi de lokal rekürens ile yakın korelasyon gösterdiği ifade edilen EİK varlığının saptanmasıdır (38). Ancak son çalışmalar EİK varlığında MKC'de geride tümör bırakma ve cerrahi sınır pozitifliği olasılığının yüksek olduğunu dolayısı ile gerçekde lokal rekürensi belirleyen unsurun EİK varlığından daha çok cerrahi sınırın durumu olduğunu göstermektedir (39). Eğer cerrahi sınırlar negatif ise EİK ile lokal rekürens arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (40,41,42,43). Nitekim sunulan seride de EİK'in prognostik önemi saptanmamıştır. Mamografilerde gösterdiği mikrokalsifikasyonlar nedeni ile preoperatif saptanabilen (44) ve MKC için bir kontrendikasyon oluşturmadığı belirtilen EİK (11,38) varlığında cerrahi sınır negatifliği sağlanmak koşulu ile güvenle MKC uygulanabileceği ifade edilmektedir (7,11). Sunulan çalışmada da sadece "pozitif" veya "fokal pozitif" cerrahi sınır durumunda değil, "yakın" cerrahi sınır durumunda da eğer EİK pozitif ise reksizyonla sağlam cerrahi sınır sağlanmaya çalışılmış ve bunda başarılı olunamayanlarda mastektomi uygulanmıştır. MKC sonrası lokal rekürens ile ilişkili olabileceği belirtilen tümör boyutu, aksiller status ve grade gibi diğer faktörler (45), bu seride anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç uygulanan adjuvan tedavilerle ilişkili olabilir.

Kaynak verilerde lokal rekürens ile uzak rekürens arasındaki ilişki çok net değildir (22). Kabul gören bir hipoteze göre meme kanseri başlangıçtan itibaren sistemik hastalık olup uzak rekürenslerin onun biyolojik tavrının sonucudur (46,47,48). Ancak son yıllardaki çalışmalarda lokal rekürenslerin hastalığın sekonder disseminasyonuna neden olabileceği belirtilmektedir (49,50,51,52). MKT'de lokal kontrolün daha iyi sağlanabilmesinin uzak rekürensleri anlamlı ölçüde azalttığı ve daha iyi sağkalım elde

edilebildiği ifade edilmektedir (22,53,54). Sunulan çalışmada uzak rekürens ile ilişkili olabileceği düşünülen faktörlerin tek değişkenli analizinde bilinen "patolojik aksiller status"un yanında "cerrahi sınır" ve "lokal rekürens varlığı" da anlamlı bulunmuştur. Ancak çok değişkenli analizde "lokal rekürens varlığı" anlamlılığını kaybetmekle birlikte, "cerrahi sınır"ın "patolojik aksiller status" ile birlikte uzak rekürens riskini belirleyen bağımsız bir etken olarak anlamlılığını koruması, MKC uygulanan olgularda "yeterli lokal kontrol" için gösterilmesi gereken çabanın önemini göstermektedir.

Sonuç olarak erken evre meme kanserinin meme koruyucu cerrahi ile tedavisinde, cerrahi sınırın durumunun lokal rekürens açısından en önemli bağımsız prognostik etken olduğu, yine aynı parametrenin patolojik aksiller status ile birlikte uzak rekürensi belirlediği ve bu nedenlerle sağlam cerrahi sınır sağlamanın meme koruyucu cerrahi uygulamalarında odak noktası olması gerektiği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305:6-11.
2. Fisher B, Redmond C, Poisson R: Eight-years results of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320:822-829.
3. NIH Consensus Conference: Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265:391-393.
4. Topuzlu C: Meme koruyucu cerrahi endikasyonları ve tekniği. In: Topuz E, ed. *Meme Kanseri*. İstanbul: İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997:255-261.
5. Osteen RT, Smith BL: Results of conservative surgery and radiation therapy for breast cancer. *Surg Clin North Am* 1990;70:1005-1021.
6. Donegan WL: Staging and primary treatment. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the Breast*. Philadelphia: WBSaunders, 1995:419-427.
7. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al: Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78:1921-1928.
8. Bloom HJG, Richardson VW: Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11:359-377.
9. Tarbox BB, Rockwood JK, Abernathy CM: Are

- modified radical mastectomies done for T1 breast cancers because of surgeon's advice or patient's choice? *Am J Surg* 1992; 164:417-422.
10. Voogd AC, van Driel R, Roumen RMH, et al: Changing attitudes towards breast-conserving treatment of early breast cancer in the south-eastern Netherlands: results of a survey among surgeons and a registry-based analysis of patterns of care. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:134-138.
 11. Harris J, Morrow M, Norton L: Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1997:1570-1584.
 12. Morrow M, Quiet C, Hellman S, et al: Treatment selection in breast cancer: are our biases correct? *Proc ASCO* 1994; 13:99.
 13. Tate P, McGee E, Hopkins S, et al: Breast conservation versus mastectomy: patient preferences in a community practice in Kentucky. *J Surg Oncol* 1993; 52:213.
 14. Patton ML, Moss BE, Kraut JD, et al: Underutilization of breast-conservation surgery with radiation therapy for women with stage Tis, I or II breast cancer. *Int Surg* 1996; 81:423-427.
 15. Iglehart JD: The breast. In: Sabiston DC, Lysterly HK, eds. *The Textbook of Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1997:555-593.
 16. Smith RG, Landry JC, Wood WC, et al: Conservative treatment of early-stage breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17:348-352.
 17. Heimann R, Powers C, Halpern HJ, et al: Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. *Cancer* 1996; 78:1722-1730.
 18. Sarrazin D, Le MC, Arriagada R, et al: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14:177-184.
 19. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al: Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term results of a randomized clinical trial. *Eur J Cancer* 1990; 26:668.
 20. Fisher B, Anderson S, Redmond C, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with and without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333:1456-1461.
 21. Veronesi U, Zucali R, Luini A: Local control and survival in early breast cancer: The Milan trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:717-720.
 22. Zissiadis Y, Langlands AO, Barraclough B, Boyages J: Breast conservation: long-term results from Westmead Hospital. *Aust N Z J Surg* 1997; 67:313-319.
 23. Gazet JC: Future prospects in limited surgery for early breast cancer. *Seminars in Surgical Oncol* 1996; 12:39-45.
 24. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al: Conservative treatment of early breast cancer: long-term results of 1232 cases treated with QUART. *Ann Surg* 1990; 211:250-259.
 25. Fowble B, Solin L, Schultz D, et al: Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:833-842.
 26. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al: Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Biol Phys* 1989; 17:719-725.
 27. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S: 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. Kini VR, White JR, Horwitz EM, et al: Long term results with breast-conserving therapy for patients with early stage breast carcinoma in a community hospital setting. *Cancer* 1998; 82:127-133.
 29. Kurtz J, Amalric R, Brandone H, et al: Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy: frequency, time course and prognosis. *Cancer* 1989; 63:1912-1917.
 30. Kurul S, Topuzlu C, Bilge N: Meme koruyucu cerrahi ile aynı seansa da mammoplasti: endikasyon ve teknik. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995; 11:105-111.
 31. Rose AM, Olivetto I, Cady B, et al: Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124:153-157.
 32. Olivetto IA, Rose MA, Osteen RT, et al: Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:747-753.
 33. Solin LJ, Fowble B, Schultz D, et al: The significance of the pathology margins of the tumour excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:279.
 34. Schmitt-Ullrich R, Wazer DE, Tercilla O, et al: Tumour margin assesment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:733-738.
 35. Chinyama CN, Davies JD, Rayter Z, Farndon JR: Factors affecting surgical margin clearance in screen-detected breast cancer and the effect of cavity biopsies on residual disease. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:123-127.
 36. Solin LJ, Fowble BL, Martz K, et al: Results of re-excisional biopsy of the primary tumour in preparation for definitive irradiation of patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:721-725.
 37. Mcmillan RD, Purushotham AD, Mallon E, et al: Breast-conserving surgery and tumour bed posi-

- tivity in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1994; 81:56-58.
38. Fisher B, Redmond C, and others for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Lumpectomy for breast cancer: an update of the NSABP experience. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:7.
 39. DiBiase SJ, Komarnicky LT, Schwarz GF, et al: The number of positive margins influences the outcome of women treated with breast preservation for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1998;82:2212-2220.
 40. Anscher M, Jones P, Prosnitz L, et al: Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993;218:22-28.
 41. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6) II:Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986;57:1717-1724.
 42. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al: The importance of the lumpectomy surgical margin status in long term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76:259-267.
 43. Mansfield CM, Krishnan L, Komarnicky LT, et al: A review of the role of radiation therapy in the treatment of patients with breast cancer. *Semin Oncol* 1991;18:525-535.
 44. Healey E, Osteen R, Schnitt S, et al: Can the clinical and mammographic findings at presentation predict the presence of an extensive intraductal component in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:1217.
 45. Taylor I, Mullee MA, Carpenter R, et al: The significance of involved tumour bed biopsy following wide local excision of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:110-113.
 46. Fisher B, Anderson S, Fisher E, et al: Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338:327-331.
 47. Osteen RT, Connolly JL, Recht A, et al: Identification of patients at high risk for local recurrence after conservation therapy for stage I or II breast cancer. *Arch Surg* 1987;122:1248.
 48. Epstein AH, Connolly JL, Gelman R, et al: The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:755-760.
 49. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, et al: Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995;13:2869-2878.
 50. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-962.
 51. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997;337:949-955.
 52. Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME: The impact of radiation on early breast carcinoma survival. *Cancer* 1996;78:1035-1042.
 53. Arriagada R, Le MC, Rochard F, et al: Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-1564.
 54. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J, et al: Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:101-109.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Emin YILDIRIM
Konutkent-2 A-4 Blok 44
06530, ANKARA