



# Meme Koruyucu Cerrahinin Genişleyen Endikasyonları ve Güncel Cerrahi Sınır Değerlendirilmesi

DR. MURAT AKIN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD

- Evre I ve II meme kanserinde Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)
  - 1991'de American Joint Committee on Cancer
  - 1994'de National Cancer Institute
  - Güncel rehberler (NCCN-2013)

National Comprehensive Cancer Network) erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde, MKC ile adjuvant radyoterapi, ve mastektomidir.

- Operable meme kanserlerinin % 50-75' inin MKC ile tedavi edilebileceği tahmin edilmektedir.

*NIH Consensus Conference- JAMA 1991*

*Abraham JS, Natl Cancer Inst 1995*

*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines*

- NSABP B-06 çalışmasında tümör boyutu 4 cm'nin altında olan 1851 kadın mastektomi, lumpektomi veya lumpektomi ile RT kollarına prospektif olarak randomize edilerek, 20 yıllık takip.
- Tüm hastalara ALND uygulanmış ve sağlam cerrahi sınır koşulu tüm hastalarda sağlanmıştır.
- Hastalıksız sağkalım, uzak organ tutulumu olmaksızın sağkalım ve genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.
- Lumpektomiye RT eklenmesi lokal nüksü anlamı düzeyde azalmaktadır.

• Fisher B. N Engl J Med 2002;347:1233-41.

# MKC'de Kesin Kontrendikasyonlar

- Multisentrik hastalık (memede birden çok kadranda tümör mevcudiyeti),
- Diffüz malign görünümlü kalsifikasyonlar,
- İnflammatuar meme kanseri,
- Daha önceden göğüs duvarı veya memeye radyasyon tatbiki olması veya radyoterapi alamayacak hastalar,
- Gebelik esnasında radyoterapi gerekliliği
- Erkek hasta
- Tüm çabalara rağmen pozitif cerrahi sınır

# Rölatif Kontrendikasyonlar

- Genel eğilim MKC'de tümör boyutu 5 cm'nin altında olan ve kabul edilebilir kozmetik sonuçla negatif cerrahi sınır elde edilebilen hastalara uygulanması yönündedir.
- Daha da önemlisi gerçek tümör boyutu ile meme boyutu arasındaki orandır.
- Büyük boyutlu bir memede üst dış kadrana yerleşmiş >5 cm. boyutlu bir tümör kolaylıkla uygun kozmetik sonuçla eksize edilebilirken, küçük boyutlu bir memede alt iç kadrana yerleşmiş 2 cm. boyutlu bir tümör eksizyonu istenmeyen kozmetik sonuçlar doğurabilmektedir.
- MKC'de sorun oluşturabilecek diğer bir durum ise multifokal lezyonların (aynı kadranda iki kanserli kitle) eksizyonu olup, bu hastalar bireysel olarak ele alınmalı ve tedavi kararı hasta bazlı verilmelidir.

# Kollojen doku hastalıkları

- Bildirimler anekdotal
- Chen bir ön çalışmada skleroderma dışında diğer kollajen doku hastalıklarında RT'ye bağlı komplikasyonlarda fark gösterememiştir.
- Skleroderma ve aktif lupus dışındaki durumlar relatif kontraendikasyon kabul edilmektedir.

Chen et al. Cancer J 2001, 7:480-91.

- Fokal olarak pozitif cerrahi sınır varlığı MKC açısından uzun yıllar kontrendikasyon olarak kabul edilmiş olmakla birlikte,
- 
- 2013 NCCN rehberi, bu vakalarda tümör yatağına yüksek doz boost radyoterapi uygulanması koşuluyla MKC düşünülebileceğini bildirmektedir.
- Deri çekintisi, memebaşı ve areola retraksiyonu veya tümör lokalizasyonu MKC' ye kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, ameliyat öncesi değerlendirmede göz önünde bulundurulmalı ve negatif cerrahi sınır açısından dikkatle değerlendirilmelidir.
- Hastanın genç olması ise meme koruyucu cerrahi açısından kontrendikasyon yaratmamaktadır.

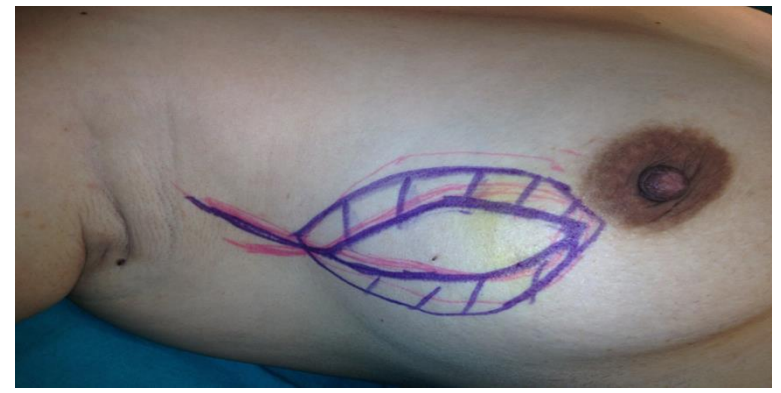
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines [www.nccn.com](http://www.nccn.com)  
McLaughlin SA. Surg Clin North Am. 2013;93:411-28.

- MKC tanım olarak tümörün çıkarılması esnasında sağlam meme dokusunun en az kayıpla korunmasını amaçlayan
- Kadrantektomi, lumpektomi, tümörektomi, parsiyel mastektomi, segmenter mastektomi v.b. işlemleri kapsar.
- Kadrantektomi, MKC 'nin mimarı olarak bilinen Veronesi ve ark. tarafından popularize edilen bir yöntem olup, deri ile birlikte tümör çevresinden 2-3 cm.'lik meme parankim sınırı ve pektoral fasyanın bir bütün olarak eksizyonunu tanımlar
- Eksizyon sonrası meme konturu ve/veya deride minimal distorsiyon ile dokunun yaklaşabilmesi amacıyla geriye kalan meme dokusu sıklıkla pektoral kas ve deriden serbestleştirilmek zorunda kalınır.

Veronesi U. Eur J Cancer 1990;26:671-3.



# Lumpektomi



Meme kanseri kitlesinin normal sağlıklı meme dokusu sınırı ile birlikte çıkarılması şeklindeki tekniğe verilen isimdir.

Lumpektomi daha az doku eksizyonunu tanımlar ve lokalize edilmiş veya ele gelen lezyon yaklaşık 1 cm.'lik sağlam cerrahi sınırla çıkarılır.

Lumpektomi, sentinel lenf nodu biyopsisi ve adjuvan radyoterapiyi içeren MKC, günümüzde erken evre meme kanseri için standart tedavi olarak tanımlanmaya başlamıştır.

MKC'nin amacı, memenin kozmetiğini mümkün olan en iyi şekilde korurken, kanseri tamamen çıkarmak ve negatif cerrahi sınır elde etmektir.

**Fisher B. N Engl J Med 2002;347:567-75.**



- Lokal eksizyon yapılan hastaların önemli bir kısmına yeterli tümörsüz patolojik cerrahi sınır elde etmek için reeksizyon yapılması gerekmektedir.
- Ayrıca, ikinci ameliyat morbiditeyi, hastanın anksiyetesini, yara enfeksiyonu oranlarını, kozmetik aç dan kötü sonuçları ve bütün bunların sonucunda mali açıdan sağlık giderlerini artırmaktadır.
- Farklı yaklaşımlara bağlı reeksizyon oranları geçmiş yıllarda %4,2 ile %59 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiş olsa da
- Mamografi görüntüleme kalitesindeki ve patolojik cerrahi sınır değerlendirmedeki gelişmelerle birlikte adjuvan sistemik tedavinin rutin bir şekilde kullanılmasıyla son 5 yılda bu oran bazı kliniklerde %3 ve aşağısına kadar inmiştir.

Corsi F, Am J Surg. 2015;209: 950-58.

Morrow M. N Engl J Med 2012;367:79-82.

Guth U, Eur J Surg Oncol 2012;38:296-301.

- Gerçek nüks olarak tanımlanan durum primer tümör yatağında gelişir.
- Gelişim alanından bağımsız olarak nükslerin %75'inden fazlası ilk 5 yıl içinde bildirilmektedir.
- Lokal nüks için risk faktörleri içinde sınır pozitifliği, genç yaş, östrojen reseptör durumunun negatifliği, büyük tümör boyutu, lenf nodu pozitifliği ve lenfovasküler invazyon , triple (-) durumu sayılabilir.

Wapnir IL et al. J Natl Cancer Inst 2011;103:478-88.

Hassani A, Breast. 2013 : S0960-9776(12) 253-6.

Russo AL, Breast Cancer Res Treat 2013;140:353-61. 32

- Randomize gözlemsel ve retrospektif olmak üzere, en uygun tümörsüz sınır mesafesini araştıran yeterli sayıda çalışma yapılmıştır.
- Gerekli sınırın 1, 2'den 5 mm'e kadar olması gerektiğini belirten yazılar olduğu gibi, gerekli sınır en az 10 mm olduğunda nüks riskinin çok düşük olacağını hatta bu sağlanırsa belki adjuvan tedaviye bile gerek kalmayabileceği belirtilmiştir.

Dunne C. J Clin Oncol 2009;27:1615-20. 68.

Wang SY. J Natl Cancer Inst 2012;104:507-16

Jones V et al. Ann Surg Oncol. 2016;23:456-464.

- 13 çalışma içeren meta analizde:
- 1mm, 2mm, 5mm ve "mikroskopik" cerrahi sınır negatifliğinde lokal nüks açısından fark yok

Singletary ,Advanced Therapy of Breast Disease 2nd ed.

- Keskek ve arkadaşları yaptıkları çok değişkenli istatistikî değerlendirmede büyük tümör çapı ve intraduktal karsinom ve invazif lobüler karsinom gibi histolojik tipin meme kanseri için MKC uygulanan hastalarda kavite sınırının pozitifliği açısından risk oluşturduğunu rapor etmişlerdir.

Keskek M et al. Eur J Surg Oncol 2004;30:1058-64.

- Horiguchi ve Chi-Chang çalışmalarında klinik ve patolojik faktörlerin hiçbirinin pozitif sınır açısından risk teşkil etmediğini belirtmişlerdir.

Horiguchi J et al. Oncol Rep 1999;6:135-8.

- 2010 yılında 21 çalışmanın dahil edildiği cerrahi sınır genişliğini inceleyen bir meta-analizde sınır aralığındaki artışın (1mm-10 mm ve 10 mm üstü) lokal nükste herhangi bir düşüş sağlayamadığı görülmüştür.

Houssami N, et al. Metaanalysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer 2010;46(18): 3219-32.

- Sınır genişliği halen klinik bir ikilem olsa da **NSABB Project B17 ve B24** çalışmalarında "yeterli cerrahi sınır" olarak tümörün sınırdaki **boyaya temas etmiyor** olması şeklinde kabul edilmiş
  - Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in **NSABP B-17 and B-24** randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst 2011;103(6):478-88.



- Pozitif cerrahi sınır oranını en aza indirmek amacıyla rezeksiyonun genişliğine karar vermek için preoperatif görüntüleme mutlaka yapılmış olmalıdır.
- Mamografi mikrokalsifikasyonların genişliğini, mültifokalite ve mültisentrite varlığını tespit ettiği gibi, tümör boyutu ve kenarlarını da tasvir edebilir. Ayrıca, karşı memenin değerlendirilmesine de imkân verir.
- US özellikle genç hastalar ve yoğun memede mamografiye kıyasla tümör boyutu ve sınırları hakkında daha doğru bilgi verir.
- MRI ise mamografi ve US'da saptanamayan ilave odakları da gösterebilen daha duyarlı bir görüntüleme yöntemidir.

# MKC de MRI

DCIS, invazif lobüler karsinom, fokal adenozis ve fibrokistik hastalıklar kendilerini MRI'da kitlesel olmayan benzeri lezyon şeklinde gösterebilir

ER negatif invazif duktal kanser hastalarının yaklaşık %20'sinde MRI da malignite kendini kitlesel olmayan benzeri lezyon şeklinde gösterebilir.

Dua SM et al. Breast 2011;20:246-53. 48

- Geniş tümör boyutu,
  - Küçük meme,
  - Lobüler histolojik tip,
  - Pozitif nod,
  - Mültifokalite,
  - Lenfovasküler invazyon,
  - DCIS'in eşlik etmesi,
  - Mamografide mikrokalsifikasyonların bulunması
  - Genç yaş gibi lumpektomi sonrası pozitif cerrahi sınır açısından risk teşkil ettiği geçmiş çalışmalarla gösterilmiş olan bu bağımsız risk faktörlerini aynı anda hesaba katarak, klinik pratikte kişiye özel olarak hastalığın seyrini ve nüks olasılığını hesaplayabilmek için nomogram adı verilen araçlar kullanılabilir.
- 
- Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2008;26: 1364-70.
  - Peintinger F. Clinical use of nomograms for breast cancer. *J Surg Oncol* 2011;103:745.

# Çareler

- Peroperatif ultrason rehberliğinde cerrahlar tümörü daha iyi ve doğru bir şekilde lokalize edebilir ve böylece daha düşük sınır pozitifliği söz konusu olabilir
- Ultrasonografik olarak görüntülenebilen lezyonlarda intraoperatif ultrason uygulamalarının telle işaretlemeye göre cerrahi sınır güvenliğini yükselttiği, sınır pozitifliğini **%45**'lerden **%11**'lere düşürdüğü gösterilmiştir.

Dua SM et al. Breast 2011;20:246-53.

Houssami N et al. Eur J Cancer 2010;46: 3219-32.

Abe SE et al. J Surg Oncol. 2015;112:443-48.

# MKC'de pozitif sınırı önlemek amacıyla cerrahi sınırı ameliyat sırasında değerlendirmede

Donuk kesit incelemesi,

Barthelmes L, Eur J Surg Oncol 2003;29:644-8.

Kavite çevresinden tıraşlama şeklinde doku çıkarılması (cavity shaving margin),

Chagpar AB et al. N Engl J Med. 2015;373:503-10.

Dokundurma sitolojisi (touch preperation cytology),

Morrow M, et al. N Engl J Med. 2012;367:79-82.

İntraoperatif spesimen radyografisi,  
İntraoperatif sonografi

Olsha O, Ann Surg Oncol 2011;18:447-52.

Makroskopik inceleme (gross examination)

Harness JK. Ann Surg Oncol. 2014;21:3192-7

CAL (Cryoprobe-assisted localization) yöntemi de lezyonu kolayca palpe edilebilir ve US'da görülebilir hale gelmesini sağlayarak peroperatif US'un kullanıldığı diğer bir yöntemdir.

Corsi F., Int J Surg Oncol. 2013;2013:793-819.

Diğer bir yöntem olan ROLL sayesinde de reoperasyon oranlarında olduğu gibi sınır durumunda da iyileşme sağlanmıştır.

Tel, ROLL ve intraoperatif US'u kıyaslayan bir çalışmada en düşük pozitif cerrahi sınır oranı US ile sağlanmıştır.

Clough Kb et al. Eur J Surg Oncol 2011;37:109-15.

Margin-probe denilen cihaz ameliyat sırasında lumpektomi spesimenin sınırlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş diğer bir cihazdır. (%12,7'den %5,6'ya)

Corsi F, Am J Surg. 2015;209: 950-58

Yeterli cerrahi sınır sağlamak için önerilen diğer bir yöntem ise duktoskopi eşliğinde lumpektomidir.

Dooley W., Int J Breast Cancer 2011;2011:726384.

- Meme patolojisinde deneyimli bir cerrah ve patoloğun işbirliğinden daha fazla bir alt yapıya gereksinimi olmayan **intraoperatuvar patolojik cerrahi materyal değerlendirmesi** en yaygın, ucuz, kolay ulaşılabilir ve güvenilirliği oldukça yüksek bir yöntem olmayı sürdürmektedir

# DCIS ve MKC

Dunne ve Morrow'un 2009 yayınladıkları metaanalizde ise DCIS için 2 mm'lik bir cerrahi sınırın RT ile kombine edildiğinde daha geniş sınırla aynı sonucu verdiği belirtilmiştir

Dunne C et al. J Clin Oncol 2009;27:1615-20. 68

2012'de yayınlanmış 21 çalışmayı içine alan Wang ve ark.nın yaptığı meta analiz de sonuç olarak DCIS için MKC'yi takiben 1 cm temiz cerrahi sınır tavsiye edilmiştir

Wang SY et al. J Natl Cancer Inst 2012;104:507-16.

Komedonekroz varlığı, tümörün 10 mm'den büyük olması, palpabl olması, ameliyat öncesi biyopsinin olmaması DCIS'da cerrahi sınır pozitifliği açısından risk oluşturmaktadır



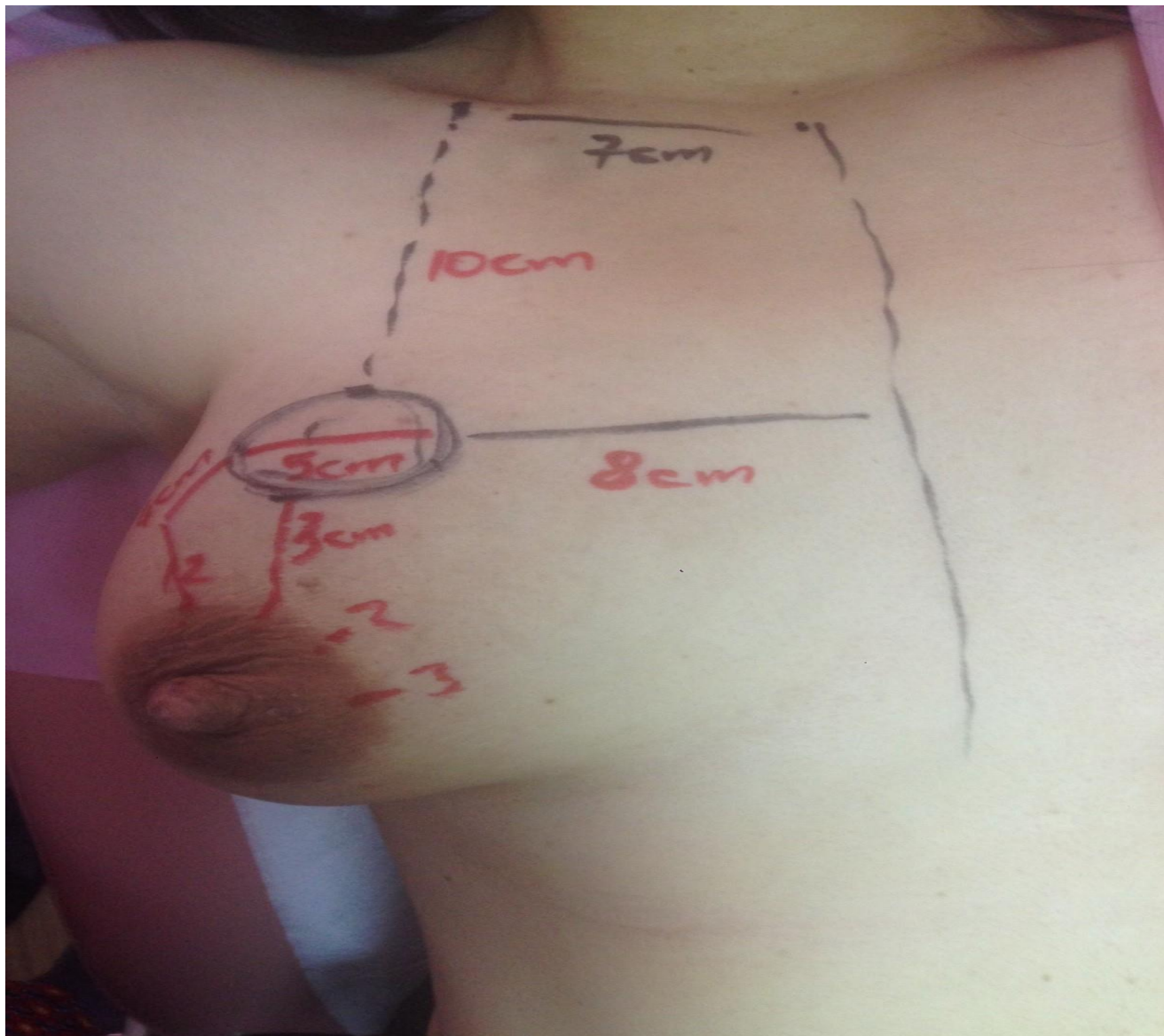
# Onkoplastik Cerrahide Sınır

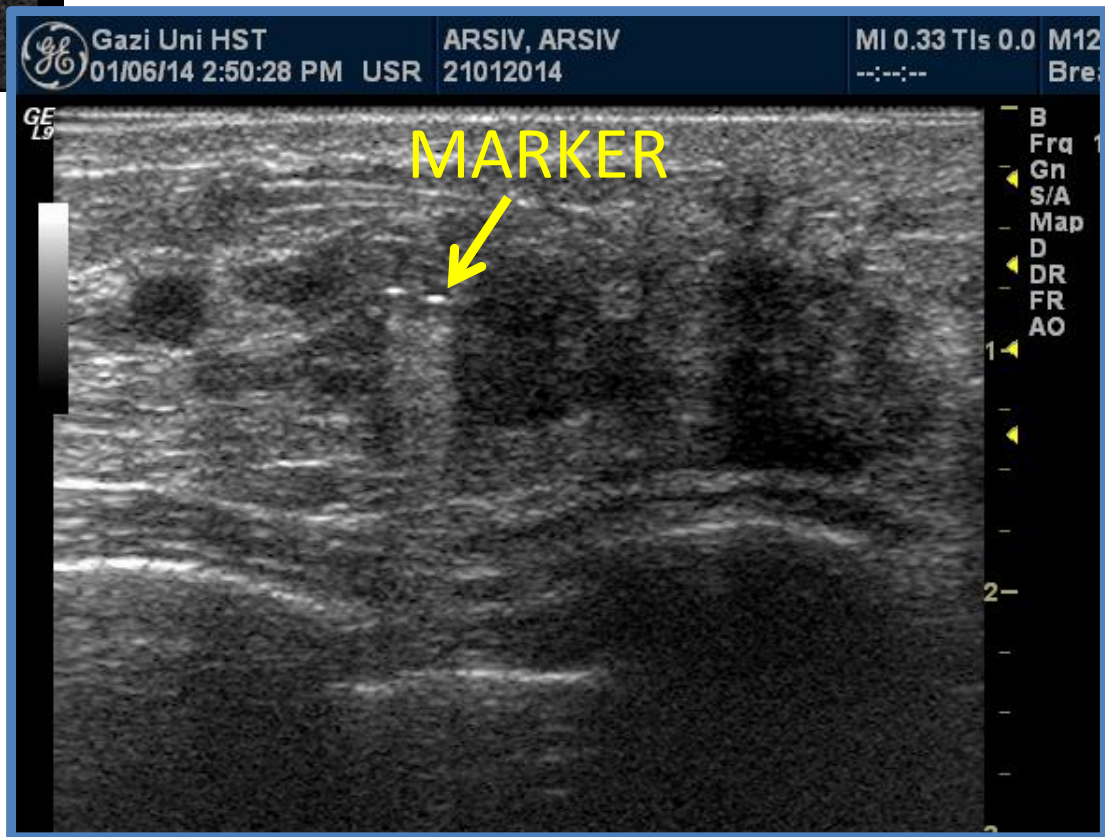
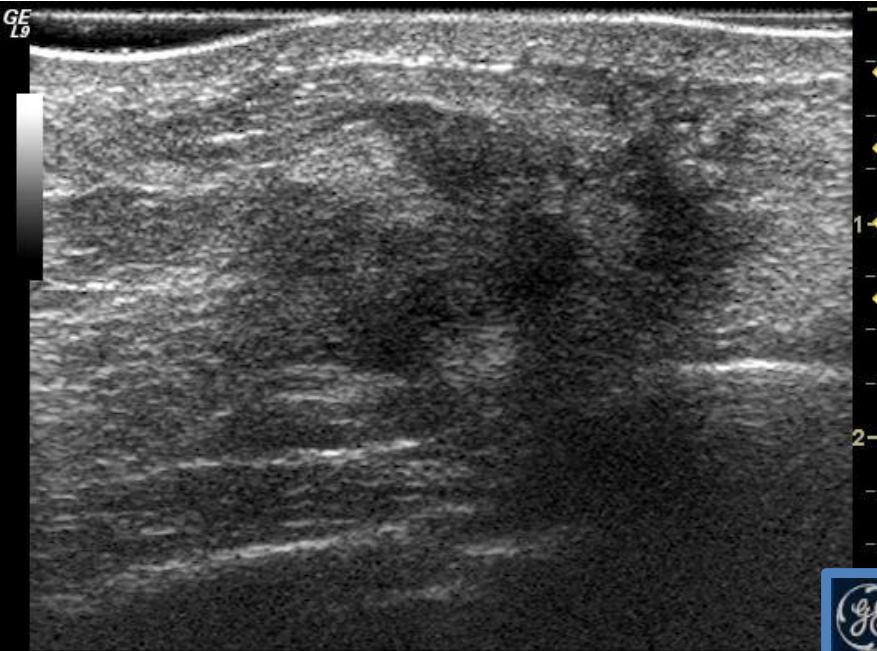


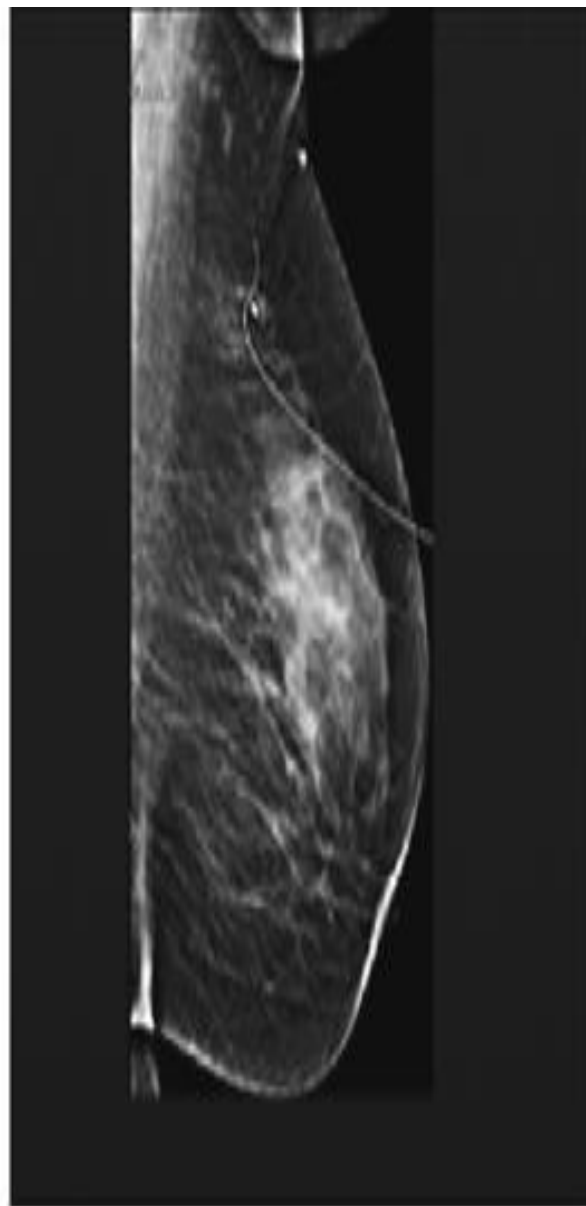
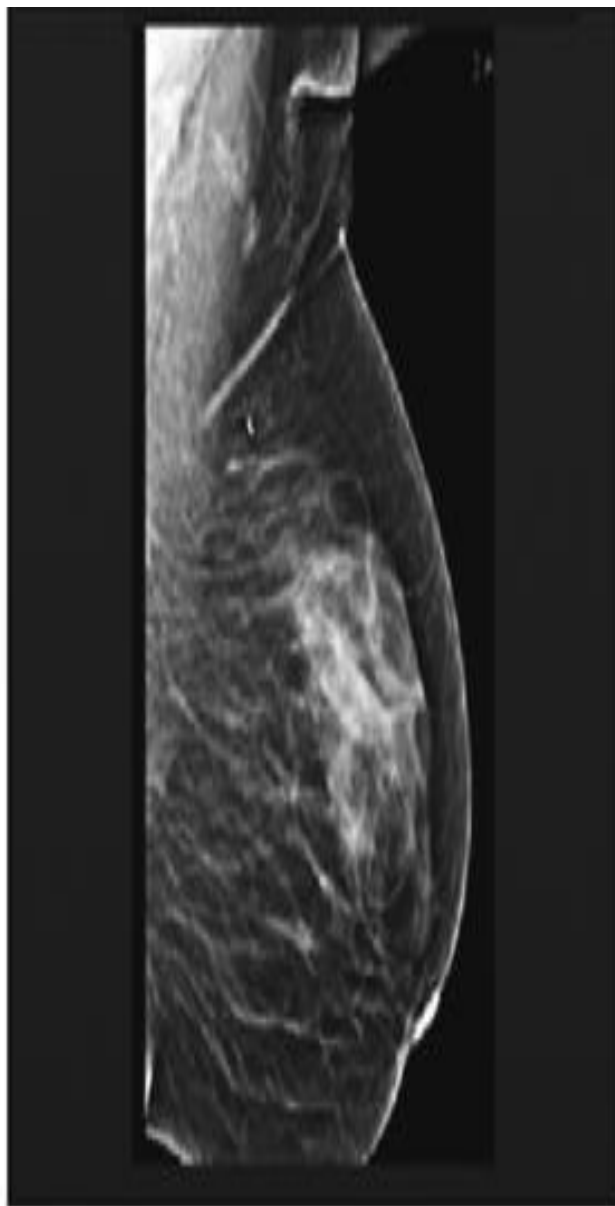
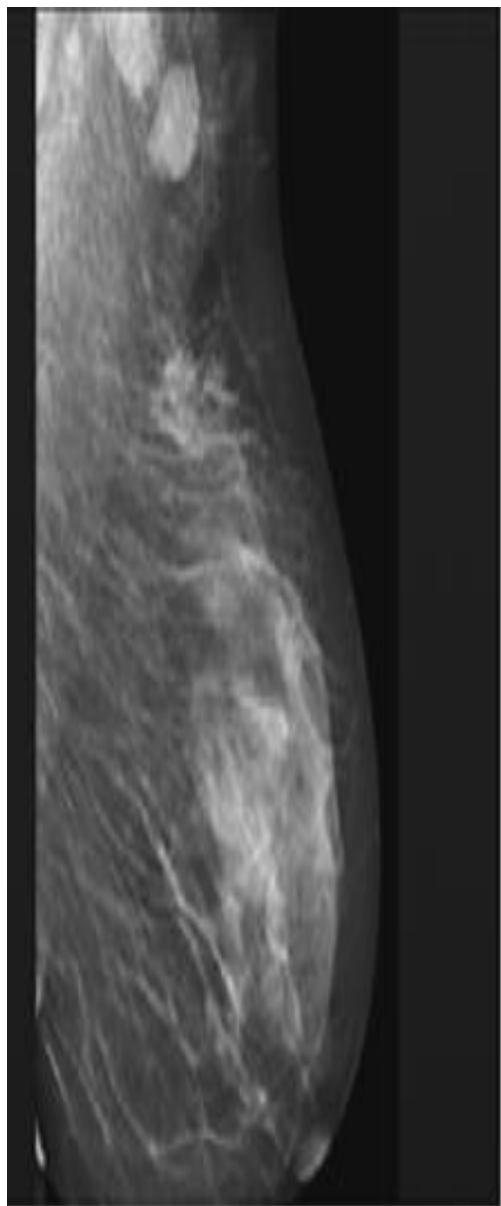
- Onkoplastik cerrahi MKC sonrası estetik problemleri azaltmakla birlikte, küçük memede büyük tümör olması, santral ya da inferior yerleşimli tümörler veya multifokalite gibi MKC'e uygun olmayan hastalarda da MKC uygulayabilme olasılığını arttırır
- Son zamanlarda onkoplastik tekniklerin daha geniş rezeksiyona imkan verdiği bildirilmesine rağmen 5 yıllık takiplerde %9 nüks bildirilmiş  
*Giaccalone PL et al, Ann Chir 2006;131:25661. 84.*
- Meretoja'nın çalışmasında da ise %16 reeksizyon yapıldığı belirtilmiştir  
*Meretoja TJ et al. Am J Surg 2010;200:224-8.*

# Lokal İleri Meme Kanseri(LİMK) ve MKC

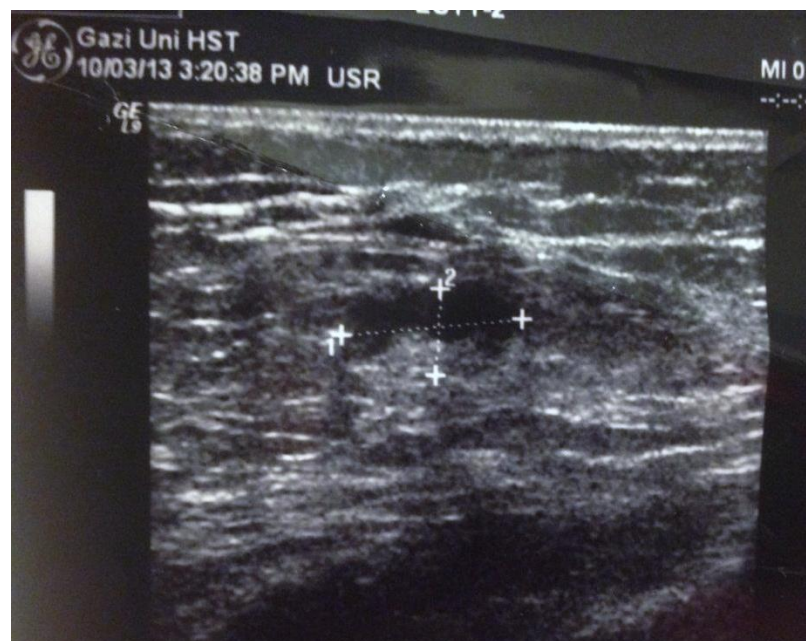
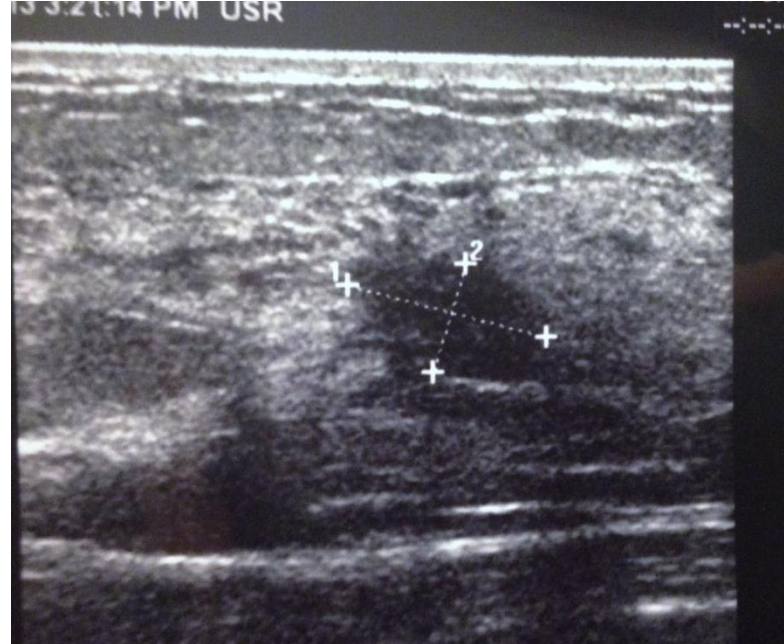
- NAK öncesi ve KT arasında resim ve görüntüleme
- Hastanın isteği ve hekim tarafından planlanıyor ise NAK öncesi tm yatağının işaretlenmesi
- Multisentrik odak açısından ve tm boyutunun küçülmesini takibi için tip 1-2 memelerde USG+MG anacak Tip 3-4 memelerde MRI











# Response Evolution Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1)

- Tam yanıt: Tüm hedef lezyonlar ortadan kalkması
- Parsiyel yanıt: Tümörün en uzun çapındaki %30 ve üzerinde küçülme
- Progresif hastalık: Tümörün en uzun çapında %20 ve üzerindeki artış, yeni lezyon ortaya çıkması
- Stabil hastalık: Tümör çapında %20'den az artış veya %30'dan az küçülme

# NSABP-B27

- 2411 hasta 2006

|                         | pTY  | MKC % |
|-------------------------|------|-------|
| • NAK 4AC+ Cerrahi      | 9.2  | 85    |
| • NAK 4AC+4D+cerrahi    | 18.9 | 90.7  |
| • NAK 4AC + Cerrahi+4AD | 10.1 | 85.4  |



# Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center Experience

*Allen M. Chen, Funda Meric-Bernstam, Kelly K. Hunt, Howard D. Thames, Mary Jane Oswald, Elesya D. Outlaw, Eric A. Strom, Marsha D. McNeese, Henry M. Kuerer, Merrick I. Ross, S. Eva Singletary, Fredrick C. Ames, Barry W. Feig, Aysegul A. Sahin, George H. Perkins, Naomi R. Schechter, Gabriel N. Hortobagyi, and Thomas A. Buchholz*

- NAK sonrası 340 MKC
- 29 hasta LR %8.52
- 16 hasta IBTR %4.70

ORIGINAL ARTICLE – BREAST ONCOLOGY

**Breast-Conserving Surgery After Tumor Downstaging  
by Neoadjuvant Chemotherapy is Oncologically Safe for Stage III  
Breast Cancer Patients**

Hee-Chul Shin, MD<sup>1</sup>, Wonshik Han, MD, PhD<sup>2</sup>, Hyeong-Gon Moon, MD<sup>2</sup>, Seock-Ah Im, MD, PhD<sup>3</sup>,

- 166 hasta NAK
- 72 hasta MKC (%43.4) LR % 6.94
- 94 hasta MRM (%56.6) LR % 5.21

## **Neoadjuvan kemoterapi sonrası meme koruyucu cerrahide lokal nüksü etkileyen faktörler: Uzun dönem sonuçlarımız**

Predictive factors for local recurrence after breast conservative surgery following neoadjuvant chemotherapy: our long-term results

Neslihan CABIOĞLU,<sup>1</sup> Mahmut MÜSLÜMANOĞLU,<sup>1</sup> Abdullah İĞCİ,<sup>1</sup> Beyza ÖZÇINAR,<sup>1</sup>  
Vahit ÖZMEN,<sup>1</sup> Temel DAĞOĞLU,<sup>1</sup> Yeşim ERALP,<sup>2</sup> Maktav DİNÇER,<sup>3</sup>  
Işık ASLAY,<sup>3</sup> Ekrem YAVUZ,<sup>4</sup> Mehtap TUNACI,<sup>5</sup> Adnan AYDINER,<sup>2</sup> Mustafa KEÇER<sup>1</sup>

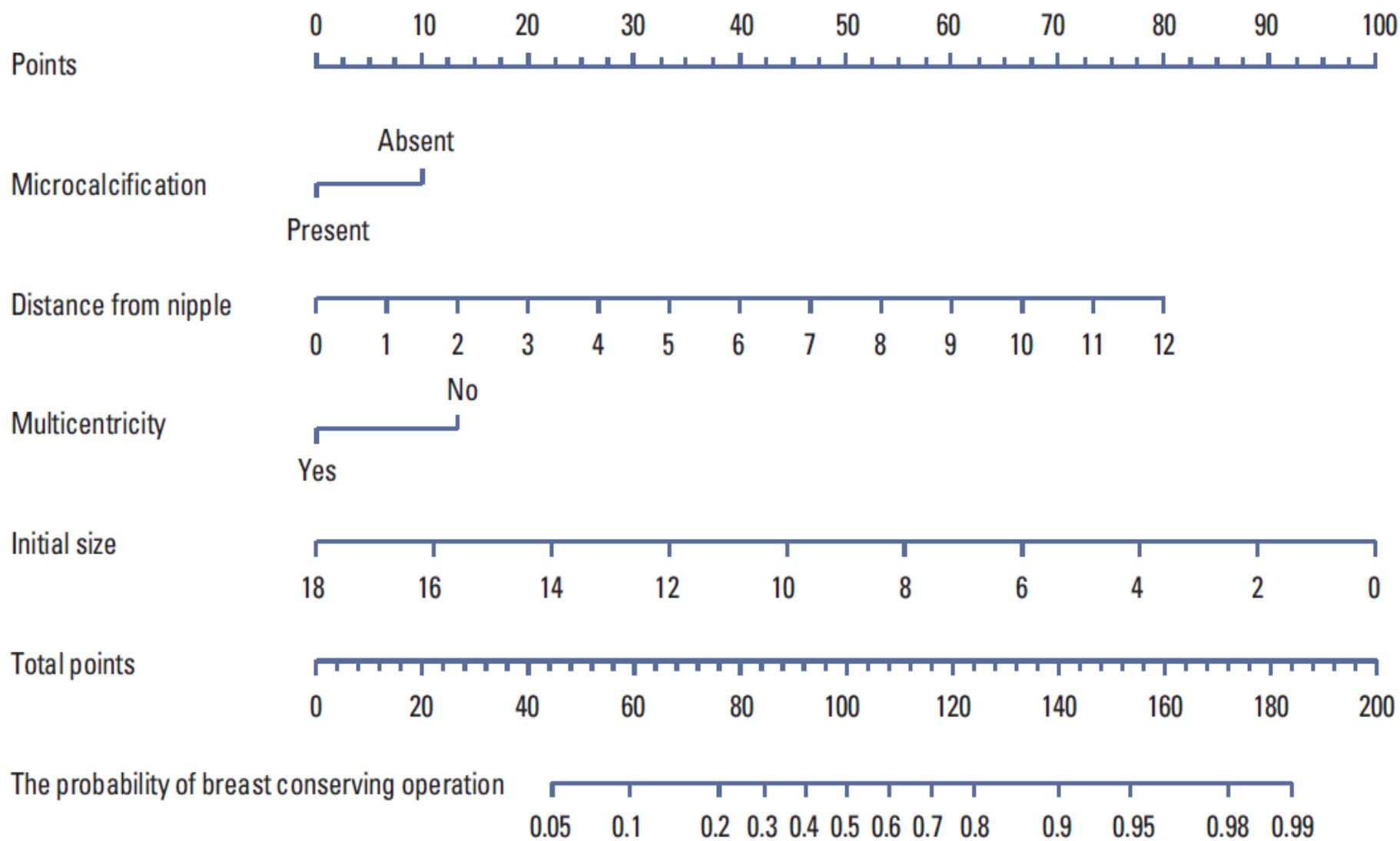
- 1991-2005
- NAK 244 hasta
- MKC 29 hasta (%11.8)
- İlk 5 yılda 2
- 10 yılda 4 (%14) hastada lokal nüks

| Hasta ve tümör özellikleri                   | 5 yıllık lokal nüksüz sağkalım (%) | 10 yıllık lokal nüksüz sağkalım (%) | p     |
|----------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Yaş                                          |                                    |                                     | 0,415 |
| <50 (n=22)                                   | %90                                | %72                                 |       |
| ≥50 (n=7)                                    | %100                               | %100                                |       |
| Kemoterapi öncesi tümör büyüklüğü            |                                    |                                     | 0,078 |
| T <sub>0-2</sub> (n=16)                      | %86                                | %86                                 |       |
| T <sub>3-4</sub> (n=13)                      | %80                                | %60                                 |       |
| Kemoterapi öncesi aksiller evre              |                                    |                                     | 0,847 |
| N <sub>0-1</sub> (n=12)                      | %90                                | %77                                 |       |
| N <sub>2-3</sub> (n=17)                      | %92                                | %74                                 |       |
| Kemoterapi sonrası patolojik tümör büyüklüğü |                                    |                                     | 0,498 |
| ≤2 cm (n=15)                                 | %92                                | %63                                 |       |
| >2 cm (n=14)                                 | %91                                | %91                                 |       |
| Kemoterapi sonrası aksilla pozitifliği       |                                    |                                     | 0,971 |
| Negatif (n=17)                               | %87                                | %87                                 |       |
| Pozitif (n=11)                               | %100                               | %67                                 |       |
| Histolojik grad                              |                                    |                                     | 0,383 |
| İyi ve orta derece diferensiye (n=6)         | %100                               | %100                                |       |
| Yüksek (n=12)                                | %92                                | %79                                 |       |
| Nükleer grad                                 |                                    |                                     | 0,999 |
| İyi ve orta derece diferensiye (n=9)         | %100                               | %80                                 |       |
| Yüksek (n=10)                                | %87,5                              | %87,5                               |       |
| Östrojen reseptörü                           |                                    |                                     | 0,282 |
| Negatif (n=13)                               | %83                                | %55                                 |       |
| Pozitif (n=14)                               | %82,5                              | %83                                 |       |
| Progesteron reseptörü                        |                                    |                                     | 0,860 |
| Negatif (n=19)                               | %86                                | %75                                 |       |
| Pozitif (n=7)                                | %50                                | %50                                 |       |

- Gazi Üniv. Tıp Fak.
- Haziran 2010- Ekim 2016
- 34 NAK
- 5 MKC (%14.1)
- 1 LR

# NAK sonrası kime MKC

- MKC %17-85
- MD Anderson, Curie, Gustave Roussy Enstitü nomogramları
- Preop KT protokolu, yaş, TNM, histolojik tip, grade, ER, multisentrisite
- Seul nomogram (2014) da ek olarak Her2, Ki 67, p53 meme volumü, tm ile nipple uzaklığı, DCIS varlığı, residü tm çapı (3 cm)



**Fig. 1.** Nomogram predicting eligibility for breast conservation surgery.

