

LOKAL NÜKSLER

Dr. Celalettin Keleş, Dr. Sadullah Girgin, Dr.Murat Kapan

MEME KORUYUCU TEDAVİ SONRASI LOKAL NÜKS

Meme Koruyucu Tedavi (MKT) sonrası lokal nüks meme parankimi veya cildini içeren ipsilateral memede yeniden kanser ortaya çıkması, regional nüks ise ipsilateral aksiller supraklaviküler, infraklaviküler ve mamma interna lenf düğümlerinde yeniden kanser ortaya çıkması olarak tanımlanır. Lokal nüks hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabildiği gibi bölgesel veya uzak metastazlarla aynı anda ya da daha sonra ortaya çıkabilir.¹

Lokal nüks en sık ilk 2-3 yıl içerisinde görülür ve daha sonra gittikçe azalır ama hiçbir zaman nüks ihtimali ortadan kalkmaz.² MKT sonrası lokal nüks oranları %6-16 arasında bildirilmektedir.³⁻⁶ MKT sonrası ortaya çıkan lokal nüksler mastektomi sonrası çıkan lokal nüksler kadar öneme sahip olmasa da lokal nüks gelişenlerin prognozu lokal nüks gelişmeyenlere göre daha kötüdür. DC<S veya ortaya çıkma süresi 5 yıldan uzun olan lokal nükslerde prognoz oldukça iyidir.⁷ Cowen ve arkadaşlarının çalışmasına kadar meme koruyucu cerrahiden sonra ortaya çıkan nükslerin mastektomi ile sağ kalımı etkilemeden tedavi edildiğine inanılmaktaydı. Cowen ve ark. larının 3697 hasta üzerinde yaptığı bu çalışma sonucunda lokal nüks gelişen hastalarda uzak metastaz gelişme olasılığının 2.5 ± 1.4 kat arttığı, lokal nüks gelişenlerde metastazsız yaşam olasılığının 73 ± 12 , lokal nüks gelişmeyenlerde 89 ± 6 olduğu gösterildi.⁸ Lokal nüks yerinin klinik sınıflandırması lokal nüks yerinin primer tümörle ilişkisi ile belirlenir.⁹ Buna göre, (a) gerçek nüks, primer tümörün yerinde veya boost tedavi uygulanan yerde, (b) marjinal nüks, boost tedavi uygulanan alanın kenarında, (c) başka herhangi bir yerde. Gerçek nüks ve marjinal nüks klinik olarak ayırım zorluğu ve tedavi veya prognostik değeri açısından çok az fark olmasından dolayı bu iki grup birlikte değerlendirilebilir. Bazı yazarlar da lokal nüksü yaygın hastalık, multifokal hastalık, deri nüksü veya inflamatuvar nüks gibi daha az kullanılan şekilde sınıflandırır.¹

Meme başının Paget hastalığında da lokal nüks bildirilmiştir ancak nadirdir.¹⁰ Genel olarak, lokal nüksün en büyük kısmı gerçek bir nüks veya marjinal nüks olarak karşımıza

çıkar (%46-%91). Başka yerde nüks, gerçek nüks ve marjinal nükse göre daha geç ortaya çıkar (medyan zaman sırasıyla 3,1-5,8 yıl 3,0-3,8 yıl).¹¹⁻¹⁵ Lokal nüksün bir diğer sınıflandırması ise, daha önce tedavi edilen kanserin lokal nüksü mü yoksa yeni bir primer meme kanserini olduğuna göredir. Bu ayırım için lezyonun konumu, patolojik özellikleri ve lokal nüks aralığı önemlidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yeni bir primer karsinomu gerçek bir nüksten ayırt etmek için moleküler özellikleri ve bu ayırımın prognostik değeri üzerinde durulmuştur.¹⁶⁻¹⁷

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. Lokal nüks gelişen meme kanserli hastaların 5 yıllık hastalısız sağ kalım oranları %50–60 olarak bildirilmektedir.¹⁸ MKT oranlarındaki artış, lokal nüks ile ilişkili olabilecek faktörlerin dikkatle irdelenmesini gerektirmektedir. Meme koruyucu cerrahi lokal nüks gelişiminde bir risk faktörü olarak gösterilmektedir.¹⁹ Meme koruyucu cerrahi sonrasında lokal nüksü etkileyen faktörler; cerrahi sınır, tümör çapı, yaş, düşük vücut kitle indeksi (BMI), gebelikle ilişkili meme kanseri, yaygın intraduktal komponent, radyoterapi uygulanmaması, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, yüksek proliferasyon olarak bildirilmiştir.

Negatif cerrahi sınırla rezeksiyon yapılan MKT hastalarında düzeltilmiş 10 yıllık meme lokal nüks oranları %10'un altındadır.¹ Temiz cerrahi sınır lokal nüksü azaltmaktadır.^{3,20-22} Bir çok çalışmada pozitif veya yakın cerrahi sınır lokal nüksün en önemli nedeni olarak görülmektedir.²³⁻²⁵ Cerrahi sınırın lokal nüks üzerine doğrudan etkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmasına rağmen ne kadar uzaklığın negatif kabul edileceği konusunda fikir birliği yoktur. Genel kabul olarak 1 cm cerrahi sınır için yeterli görülürken 2 mm'nin altındaki değerler yetersiz kabul edilmektedir.²⁶

Tümör boyutu için farklı görüşler mevcuttur. Bir çalışmada 5 cm'e kadar olan tümörlerde lokal nüks açısından fark görülmediği bildirilmiştir.²⁵ Tümör çapının artması ile lokal nüksün arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda 2 cm'den büyük tümörlerde lokal nüksün 2-3 kat arttığını belirtirken diğer çalışmalarda 3 cm'nin üzerinde böyle bir artış olduğu belirtilmiştir.²⁷ Günümüzde tümör boyutu 3-4 cm'ye kadar MKT uygulanmaktadır. Büyük

memelerde daha büyük çaptaki tümörler için de MKT uygulanabilir. Neoadjuvan tedavi sonrası 3 cm'ye inmiş tümörlerde MKT uygulanabilir. MKT yapılması için vasküler invazyonu olan hastalarda tümör çapı <2 cm ve 50 yaş üzeri hastalar daha uygundur.²⁷ Birçok çalışma 45 yaşından daha genç hastalarda MKT sonrası yüksek lokal nüks oranlarının görüldüğünü, bunun da hastaların genel sağ kalımını etkilediğini göstermiştir.²⁸⁻³⁰ Yapılan bir çalışmada, 35 yaşından genç hastalarda on yıllık takip sonunda lokal nüks oranı %28 olarak bildirilmiştir.³⁰ Benzer şekilde Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu (EORTC) Evre I ve II meme kanseri olan hastaların incelenmesinde; genç yaş ve MKT yi lokal nüks için bağımsız risk faktörleri olarak öne sürmüştür.¹⁹ Evre II hastalığı olan genç hastalarda (≤ 35 yaş), en iyi lokal kontrolün mastektomi+radyoterapi ile sağlandığı gösterilmiştir.³¹ Ancak, Evre I hastalığı olan hastalarda MKT ve mastektomi ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Genç hastalarda görülen biyolojik olarak agresif hastalık (tümörün yüksek dereceli, lenfovasküler invazyonu olması, ER negatif ve yaygın intraduktal komponente sahip olması) yüksek nüksün sebebi olabilir.³² Yapılan bir çalışmada gebelik ile ilişkili meme kanserinde MKT ile tedavi edilen hastalarda lokal nüksün fazla olduğunu ve bunun sebebinin hastaların genç yaşta olmasından ve biyolojik olarak agresif seyirli tümör özelliklerinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir.³³

Yaygın intraduktal komponent lokal nüks için bir diğer risk faktörüdür. Tümör boyutuna bakılmaksızın yaygın intraduktal komponent pozitif olan tümörlerde lokal nüks daha fazla görülmektedir. Yaygın intraduktal komponent içeren hastalarda 5 yıl sonunda nüks oranı %24 iken, içermeyen hastalarda bu oran %6'dır.²⁷ Yaş ve lokal nüks ilişkisinin irdelendiği çalışmalarda, genç hastalarda yaygın intraduktal komponent 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.¹⁸ Genç hastalarda geniş tümör eksizyonuna ek olarak sınır negatifliğinin mikroskopik olarak sağlanması ve tümör yatağına yapılan boost radyoterapi ile lokal nüks oranları azaltılabilmektedir. Bir başka çalışmada, genç yaş ve yaygın intraduktal komponent varlığının lokal nüks artışına neden olduğu bildirilmiştir.¹⁸

Yapılan çalışmalarda düşük BMI ile lokal nüksün arttığı gösterilmiştir.^{34,35} Chen ve ark. premenopozal kadınlarda düşük BMI olanlarda yüksek estradiol olması ve düşük BMI olan

kadınlarda tümör eksizyonu yaparken melerinin küçüklüğüne bağlı olarak yeterli cerrahi sınır sağ-lamanın zorluğundan dolayı nüks oranının artabileceği yorumunu yapmıştır.³⁴

Van Ze ve arkadaşlarının duktal karsinoma insitu olan 173 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; ileri yaş hastalar, non komedo histoloji, düşük nükleer histolojik derece, negatif sınır ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulanan hastalarda lokal nüksün az görüldüğü gösterilmiştir. Radyoterapi uygulananlarda altı yıl sonunda lokal nüks %9.6 iken uygulanmayanlarda %20.7 bulunmuştur. Kırk yaş altındaki hastalarda lokal nüks %47.2 iken 40-49 yaş arasında %14, 50-70 yaş arası grupta ise %10 olarak hesaplanmıştır.³⁶

Randomize çalışmalarda lokal nüksün radyoterapi ile yarıyarıya azaltılabileceği gösterilmiştir.³⁷⁻⁴² Standart radyoterapiye ilave boost radyoterapi lokal nüksü azaltmaktadır.⁴³⁻⁴⁷ Kozmetik açıdan ve yara iyileşmesinde gecikme gibi negatif yönleri mevcuttur,^{47,48} ayrıca postoperatif mamografik ve ultrasonografik bulguları da değiştirir.⁴⁸⁻⁵⁰ Randomize çalışmalarda, 1-2 cm'lik tümörü olan, 55 yaş üzeri, aksiller lenf nodülü tutulumu olmayan, yaygın intraduktal komponent ve lenfovasküler invazyonun bulunmadığı hastalarda radyoterapinin yapılmayabileceği ileri sürülmesine rağmen bir çalışmada, düşük riskli grup olarak belirlenebilen hastalarda radyoterapi verilenlerde lokal nüks oranı %6, verilmeyen grupta ise %11 olarak bulunmuştur.⁵¹ Tümör çapı 2 cm'nin altında, histolojik grade 1, aksillası negatif MKT yapılan hastalar, radyoterapi verilip verilmemesine göre randomize edilmişler ve 4 yıllık takip süresinde, radyoterapi verilen grupta aynı taraftaki lokal meme nüksü %5 iken, verilenlerde %2 bulunmuştur.¹⁸ Özetle, erken evre meme kanserinde MKT yapılan her hasta grubunda radyoterapinin belirgin bir yararı olduğu görülmektedir ve her hasta grubuna önerilebilir. Lokal rekürrens oranı genelde yaşlı kadınlarda düşük olmasına rağmen yaşlı kadınlarda da radyoterapi kullanımını lokal nüks riskini azaltmaktadır.⁵²

Yapılan çalışmalarda adjuvan kemoterapinin ve hormonoterapinin radyoterapiye eklenmesinin lokal nüks oranını anlamlı olarak düşürdüğü ancak radyoterapi uygulanmadan kemoterapi ve hormonoterapi ile tedavi edilen kadınlarda bu durumun söz konusu olmadığı ileri sürülmektedir.^{53,54} Cerrahi sınırın yakın olduğu veya belirlenemediği hastalarda tamoksifen kullanımı ile lokal nüksün daha az görülebileceği

bildirilmiştir.⁵⁵ 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 gelişiminde etkin olmadığı bildirilmiştir.⁵⁶ Tamoksifenin en uygun olabileceği düşünülen hasta grubunda bile RT'nin yerini dolduramayacağı saptanmıştır.^{57,58}

Sonuç olarak bahsedilen risk faktörlerine sahip hastalarda MKT açısından seçici davranılmalı, MKT uygulanmış ise postoperatif lokal nüks açısından yakın takip edilmelidir. Özellikle risk grubundaki hastalar başta olmak üzere tüm hastalara radyoterapi önerilmeli ve gerekirse kemoterapi ve hormonoterapi eklenmelidir.

Lokal Nükste Tanı

Anamnez ve Fizik Muayene

Tıptaki teknolojik gelişmelere ve bazı hekimlerin anamnez ve fizik muayeneyi dikkatlice yapmadan tetkik istemesine karşın, anamnez ve fizik muayene kanser hastalarının takibinde de çok önemli bir yer teşkil eder. Yapılan çalışmalarda meme kanseri nükslerinin yaklaşık 2/3'ü anamnez ve fizik muayene ile tespit edilebilmektedir. MKT sonrasında fizik muayenede genellikle kitle etkisi olmadan sadece hafif bir kalınlaşma saptanır. Radyoterapinin tamamlanmasından 1-2 yıl sonra ortaya çıkan fizik muayene değişiklikleri şüpheli olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi veya radyasyon tedavisi sonrası ortaya çıkan kitle benzeri bölge ve fibrozis gibi fizik muayenede saptanan değişiklikleri lokal nüksden ayırt etmek bazen güç olabilir. Lokal nüks ile ilişkili bulguların, özellikle primer tümör infiltratif lobüler karsinom olduğu zaman ayırt edilmesi zordur. Bu lezyonların nüksü kitle olmadan biyopsi yerinde sadece minimal kalınlaşma ya da retraksiyon ile karşımıza çıkabilir.¹

Hastanın yapılan kontrollerinde özellikle yeni ortaya çıkan semptomlar dikkatlice sorgulanmalıdır. Fizik muayenede meme ve göğüs duvarı yanında aksiller, servikal, supraklaviküler, infraklaviküler bölge her iki taraf lenf nodları muayene edilmelidir. Nükslerin çoğunluğu hastalar tarafından fark edilebildiğinden, hastalar kendi kendine muayene için teşvik edilmelidir.

Meme Görüntüleme Yöntemleri

MKT'den sonra mamografi rolü hem kontralateral meme taranması hem de tekrarlayan occult meme kanseri için yakın takip sağlar. Hastalardan tipik olarak radyasyon tedavisinin tamamlanmasından 6 ila 12 ay sonra ilk mamografi alınmalıdır. Işın tedavisi tamamlandıktan sonra gecikme iki amaca hizmet eder. Öncelikle, bu gecikme sonrası tedavi sonrası değişikliklerin stabilizasyonu için izin verir ve ikincisi daha iyi mamografi tolerasyonu sağlar. Işın tedavisi tamamlandıktan sonra ilk mamografi hasta için yeni baz mamografi olarak hizmet vermektedir. Bazal mamografi lokal nüksün ortaya çıkma ihtimalinin en az olduğu zaman alınır.

Ödem ve distorsiyon derecesi bir hastadan diğerine anlamlı şekilde değişebilir. Tedavi tamamlanmasından sonra baz mamografide bazı hastalar yapısal bozulma, yaygın ödem, trabeküler kalınlaşma gösterirken diğer hastalarda minimal mamografik değişiklikler olabilir. Bu tedavi sonrası değişiklikler maksimal yaklaşık 6 ay olmaya eğilimlidir, tekrarlayan hastalığın tanısında meme görüntüleme için bir problem oluşturabilir. Sonraki mamografik görüntülerde değişim istikrarlı kalır ama genellikle zaman içinde önemi azalır. Bu nedenle, sonraki mamografi herhangi bir yeni veya kötüleşmeye ait bulgular (yeni kalsifikasyonlar, yeni bir kitle, artan yapısal distorsiyon) dikkatle izlenmeli ve nüks açısından değerlendirilmelidir.¹

MKT'den sonra genellikle rutin yıllık mamogram elde edilir. Literatürde ilk 3 yıl altı ayda bir mamogram önerilmekte ancak bu konuda prospektif kontrollü çalışma yoktur. Dijital mamografi lumpektomi ve radyasyon tedavisi sonrası hastaların taramasında faydalı bir rol oynayabilir. Dijital mamografinin bir diğer avantajı da tomosentez gibi diğer gelişmiş uygulamalar için bir platform olarak hizmet edebilir.¹

Nüks kanser mamografik görünümü primer kanser görünümünden farklı olabilir. Burrell ve ark. MKT sonrası nüks eden 31 hastayı incelediğinde ilk hastalığında kitle ile müracaat eden hastaların %78'inin nüks için ilk bulgusunun yine kitle olduğu, malign kalsifikasyonlarla müracaat edenlerin %83'ünün yine malign mikrokalsifikasyon ile müracaat ettiğini saptadı. Başlangıçta mamografik olarak okkült olanların yine okkült kanser nüksü ile karşımıza çıktığını bildirmişlerdir.⁵⁹ Giess ve ark. meme kanseri nüksü olan 27 hastadan 26'sında tekrarlayan kanserin mamografik bulguları primer karsinom ile benzer

bulundu.⁶⁰ Weinstein ve ark. yaptıkları çalışmada MKT sonrası nüks gelişen okkült orijinal meme kanseri olan 95 hasta- nın %77'sinde nükslerin mammografi ile saptandığını göstermişlerdir.⁶¹

Klinik olarak palpabl bulguların yanında yeni veya şüpheli mamografik kitlelerin değerlendirilmesi için meme ultrasonografisi, mamografi ve fizik muayeneyi tamamlayıcı bir araçtır. Sonografi mamografik veya palpabl kitlenin kistik solid ayrımında kullanılır. Özellikle MKT'den sonra mamografik değişiklikler nedeniyle mamografi sınırlı olabileceğinden ultrasonografi yararlı olabilir. Memede ele gelen kitlelerin değerlendirilmesinde prospektif ve retrospektif çalışmalarda kombine mamografi ve ultrasonografi negatif prediktif değeri çok yüksek olup bu oran yüzde yüzdür.^{62,63} Ayrıca, lezyon sonografi ile görülebiliyorsa, ultrason rehberliğinde minimal invaziv core iğne biyopsisi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir.

Mamografi sınırlamaları dikkate alındığında, özellikle yoğun memelerde kanser tespitinde tarama için sonografiye ilgi artmıştır. Mamografinin aksine, meme yoğunluğu artıça sonografik duyarlılık artar.^{64,65} Tarama sonografi mammografik ve klinik olarak okkült olan kanserlerini algılayabilir, fakat yüksek yalancı pozitiflik oranı ve yüksek oranda girişimsel tavsiyeler ultrason taraması için negatif yönlerdir.⁶⁶ Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) skar dokusu ile nüks kanser ayırt edilmesinde ve radyoterapi ve kemoterapi alan hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır.⁶⁷ Ayrıca MKT sonrası okkült nüksün saptanmasında da faydalıdır. Lumpektomi sonrası bu alanda ortaya çıkan skar dokusunun minimal kontrast tutması veya hiç tutmaması beklenir. Erken dönemde, yanlış pozitif sonuçlar yağ nekrozu ve inflamatuvar değişiklikler nedeniyle meydana gelebilir. Tedavi sonrası kontrast değişiklikler ilk 18 ay görülebilir.^{68,69} Bununla birlikte, yanlış pozitif kotrastlanma 32 aya kadar rapor edilmiştir.⁷⁰ MRG problem çözmede yararlı olabilmesine rağmen, MKT sonrası hastaların tarama programı ile ilgili az sayıda yayınlanmış veri mevcuttur.^{68,69} Amerikan Kanser Derneği Rehberi kadınlar için MKT sonrası rutin MR tarama önermemektedir.⁷¹

PET/PET-CT diğer tanı yöntemleriyle saptanamayan nükslerin saptanmasında faydalı olabilir, ayrıca izole metastatik lezyonları da saptamada faydalı olabilir.⁷²

Lokal Nüks Tedavisi

MKT sonrası meme içi nükste standart tedavi mastektomidir. Bazı vakalarda tekrar MKT uygulanabilir fakat bunlarda nüks oranı fazladır. Nüks oranının bu artışının ise sağkalım üzerine etkisi açık değildir.² MKT sonrası lenfatik yayılım varsa cerrahi kontrendikedir. Radyoterapi daha önce yapılmamış tüm hastalara uygulanır. Erken nükste premenapozal ve daha önce adjuvan kemoterapi almayan hastalarda kemoterapi önerilir. Reseptör pozitif tümörlerde endokrin tedavi eklenir. Post menopozal, ER/PR pozitif hastalarda aromataz inhibitörü veya tamoksifen önerilir, kötü prognozda kemoterapi önerilir. Dört- beş yıldan sonra ortaya çıkan geç nükslerde tedavi primer tümör gibi yapılır. Erken nüks, dermal invazyon varlığı ve premenapozal hastalarda 3 cm'den büyük nüks mevcutsa kemoterapi önerilir. Yaşlı, reseptör pozitif, postmenapozal hastalarda aromataz inhibitörü veya tamoksifen kullanılabilir.⁷³ Lokal nüks tedavi edildikten sonra takip primer tümör gibidir.⁷²

KAYNAKLAR

1. Solin LJ, Haris ER, Wenstein SP, DeMichele A, Tchou J. Loco-Regional Recurrence after Breast-Conservation Treatment or Mastectomy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. The Disease of the Breast. 4th ed. Lip- pincott Williams & Wilkins ; 2010. p.840-855
2. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent Breast Cancer: Treatment Strategies for Maintaining and Prolonging Good Quality of Life. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(6): 85-91.
3. Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining adequate surgical margins in breastconserving therapy for patients with earlystage breast cancer: current modalities and future directions. Ann Surg Oncol. 2009 Oct;16(10):2717-30. Epub 2009 Jul 17.
4. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Tanaka Akashi S, Ohsumi S, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breastconserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. Cancer. 2006;106:35-41.

5. Nottage MK, Kopciuk KA, Tzontcheva A, Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME. Analysis of incidence and prognostic factors for ipsilateral breast tumour recurrence and its impact on disease-specific survival of women with node-negative breast cancer: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R44.
6. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol.* 2001;19:2263–71.
7. Guiliano AE. Breast Disorders. In: Doherty GM ed. *Surgery, Current Diagnosis & Treatment.* 13th ed. Mc Graw Hill; 2010. p:279-304.
8. Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V, Jacquemier J, Bauriant E, Conte M, et al. Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):305-12.
9. Recht A, Silver B, Schnitt S, Connolly J, Hellman S, Harris JR. Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency and salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1271–1276.
10. Plataras JP, Harris EE, Solin LJ. Paget's disease of the nipple as local recurrence after breast-conservation treatment for early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005;6:349–353.
11. Chaudary MA, Nagadowska M, Smith P, Gregory W, Fentiman IS. Local recurrence after breast conservation treatment: outcome following salvage mastectomy. *Breast* 1998;7:33–38.
12. Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP. Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992;70:493–496.
13. Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, Oswald MJ, Ellerbroek NA. Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1989;64:2217–2225.
14. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:255–261.
15. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJT, van de Velde CJ, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast

- carcinoma: detection, treatment and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999;85:437–446.
16. Vicini FA, Antonucci JV, Goldstein N, Wallace M, Kestin L, Krauss D, et al. The use of molecular assays to establish definitively the clonality of ipsilateral breast tumor recurrences and patterns of inbreast failure in patients with earlystage breast cancer treated with breastconserving therapy. *Cancer* 2007;109:1264–1272.
 17. Bollet MA, Servant N, Neuvial P, Decraene C, Lebigot I, Meyniel JP, et al. Highresolution mapping of DNA breakpoints to define true recurrences among ipsilateral breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:48–58.
 18. Karanlık H, Özmen V, Asoğlu O, Abdullah \langle ğci A, Keçer M, Tuzlalı S, et al. Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006;2:89-95
 19. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Barte link H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: longterm results of Europe- an Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer*. 2006 Feb;42(3):351-6. Epub 2005 Nov 28.
 20. Mannell A. Breastconserving therapy in breast cancer patientsa 12 year experience. *S Afr J Surg*. 2005;43:28–30.
 21. Rubio IT, Marco V. The importance of surgical margins in conservative surgery for breast cancer. *Cir Esp*. 2006;79:3–9.
 22. Kreike B, Hart AA, van de Velde T, Borger J, Peterse H, Rutgers E, et al. Continuing risk of ipsilateral breast relapse after breastconserving therapy at longterm followup. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1014–21.
 23. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrída 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.
 24. 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.
 25. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence

- of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol.* 2000;18:1668-1675.
26. Law TT, Kwong A. Surgical margins in breast conservation therapy: how much should we excise? *South Med J.* 2009 Dec;102(12):1234-7.
 27. Topuzlu C. Meme Koruyucu Cerrahi. Sayek Ç, editör. *Temel Cerrahi.* 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p: 959-965
 28. Ives AD, Saunders CM, Semmens JB. The Western Australian gestational breast cancer project: A populationbased study of the incidence, management and outcomes. *Breast J.* 2005, 14, 276–282
 29. Coulombe G, Tyldesley S, Speers C, Paltiel C, Aquino Parsons C, Bernstein V, et al. Is mastectomy superior to breast conserving treatment for young women? *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 2007;67: 1282–1290.
 30. Elkhuzen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJ, Leer JW. Local recurrence after breast conserving therapy for invasive breast cancer: High incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40: 859–867.
 31. Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, Outlaw ED, Allen PK, Oh JL, et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009, 72, 734–744.
 - Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12, 888–894.
 32. Beriwal S, Rungruang B, Soran A, Thull D, Kelley JL, Bhargava R, et al. Comparison of Locoregional Recurrence with Mastectomy vs. Breast Conserving Surgery in Pregnancy Associated Breast Cancer (PABC) *Cancers* 2009, 1, 12-20; 10.3390/cancers1010012
 33. Marret H, Perrotin F, Bougnoux P, Descamps P, Hubert B, Lefranc T, et al. Low body mass index is an independent predictive factor of local recurrence after conservative treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Mar;66(1):17-23.
 34. Chen CH, Lo YF, Tsai HP, Shen SC, Chao TC, Chen MF, et al. Low body mass index is an independent risk factor of locoregional recurrence in women with breast cancer under going breast conserving therapy. *Chang Gung Med J.* 2009 Sep-Oct;32(5):553-62.

35. Van Zee KJ, Liberman L, Samli B, Tran KN, McCormick B, Petrek JA, et al. Long term followup of women with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving surgery: the effect of age. *Cancer*. 1999 Nov 1;86(9):1757-67.
36. Wai ES, Lesperance ML, Alexander CS, Truong PT, Moccia P, Culp M, et al. Predictors of Local Recurrence in a Population-Based Cohort of Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast Conserving Surgery Alone. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul 20.
37. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:95–102.
38. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares FV, Leon PG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2007;2:28.
39. Bijker N, Peterse JL, Fentiman IS, Julien JP, Hart AA, Avril A, et al. Effects of patient selection on the applicability of results from a randomised clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving therapy for DCIS. *Br J Cancer*. 2002;87: 615–20.
40. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol*. 2001;28: 400–18.
41. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, Ringberg A, Arneson LG, Sandelin K, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2008;26:1247–52.
42. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Glueck S, et al. Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. *Breast Cancer*. 2008;15:40–6.
43. 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.
44. Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametrise G, Menzel C, Deutschmann H, et al. The Salzburg concept of intraoperative radiotherapy for breast cancer: results and considera-

- tions. *Int J Cancer*. 2006;118:2882–7
45. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1410–5.
 46. Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Kehrer T, Hermann B, Melchertb F, Wenza F, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer—acute toxicity. *Onkologie*. 2006;29:77–82.
 47. Wasser K, Schoeber C, Kraus-Tiefenbacher U, Bauer L, Bra- de J, Teubner J, et al. Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2007;17:1865–74.
 48. Morgan DA, Robertson JF. Boost or not. *J Clin Oncol*. 2008;26:1013–4.
 49. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiati- on dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the rando- mized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3259–65.
 50. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, 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.
 51. Gazioğlu E. Memede lokal nüks. Çelik V, Aydoğan F, editör- ler. Meme kanseri uygulama klavuzu. 3. Baskı. İstanbul, 2008. P:309-319
 52. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen reseptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-1542.
 53. 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.
 54. 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.
 - 56- Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axil- lary 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.

57. Wolmark N, Dignam J, Margolese R, Wickerham DL, Fisher B. 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.
58. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham DL, 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.
59. Burrell HC, Sibbering DM, Evans AJ, Nottingham Breast Team. Do mammographic features of locally recurrent breast cancer mimic those of the original tumor? *Breast* 1996;5:233-236.
60. Giess CS, Keating DM, Osborne MP, Rosenblatt R. Local tumor recurrence following breast-conserving therapy: correlation of histopathologic findings with detection method and mammographic findings. *Radiology* 1999;212:829-835.
61. Weinstein SP, Orel SG, Pinnamaneni P, Tchou J, Czerniecki B, Boraas M, et al. Mammographic appearance of recurrent breast cancer after breast conservation therapy. *Acad Radiol* 2008; 15:240-244.
62. Moy L, Slanetz PJ, Moore R, Satija S, Yeh ED, McCarthy KA, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology* 2002;225:176-181.
63. Soo MS, Rosen EL, Baker JA, Vo TT, Boyd BA. Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:1167-1170.
64. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225:165-175.
65. Leconte I, Feger C, Galant C, Berliere M, Berg BV, D'Hooze W, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1675-1679.
66. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001;221:641-649.

67. Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, Vinnicombe S, Gallagher CJ. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;98:289–93.
68. Lewis-Jones HG, Whitehouse GH, Leinster SJ. The role of magnetic resonance imaging in the assessment of local recurrent breast carcinoma. *Clin Radiol* 1991; 43:197–204.
69. Gilles R, Guinebretiere JM, Shapeero LG, Lesnik A, Contesso G, Sarrazin D, et al. Assessment of breast cancer recurrence with contrast-enhanced subtraction MR imaging: preliminary results in 26 patients. *Radiology* 1993;188:473–478.
70. Solomon B, Orel SG, Reynolds C, Schnall M. Delayed development of enhancement in fat necrosis after breast conservation therapy: a potential pitfall of MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:966–968.
71. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75–89.
72. Cardoso F, Castiglione. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2009 *Ann Oncol* 10.1093/annonc/mdp115
73. Meme Konsensus Bildirisi, 2006

MASTEKTOMİ SONRASI LOKAL NÜKS

Dr. Sadullah Girgin, Dr. Mesut Gül

Mastektomi sonrası lokoregional nüksler (LRN); meme kanseri tedavisi için endişe verici bir durumdur. Özellikle uzak metastaz ve hastalığa bağlı ölümler açısından bağımsız bir risk faktörüdür¹. 1990'lı yılların başlarından itibaren meme kanserinin erken teşhis ve adjuvan tedavi- sinde sağlanan gelişmeler meme kanserine bağlı mortaliteyi oldukça azaltmasına rağmen, meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sıradaki yerini korumaktadır. Mortalitenin en sık sebebi ise meme kanserli hastalarda gözlenen nükslerdir². Prognostik faktörlere bağlı olarak, lenf nodu negatif hastalarda %30, lenf nodu pozitif hastalarda ise %70'lere ulaşan oranlarda nüks gözlenebileceği bildirilmiştir.² Mastektomi ve meme koruyucu tedavi(MKT) sonrasında gelişen LNR'lerin arasında gelişim zamanı, klinik ve prognoz açısından farklılıklar mevcuttur; LRN mastektomi sonrasında daha erken görülür(ortalama mastektomi 2-3 yıl- MKT 3-4 yıl), post mastektomi LRN tanısı genellikle anatomic değişikliklere bağlı klinik olarak konulur, MKT sonrası görülen LRN lerde eş zamanlı uzak metastaz daha fazla olup prognoz daha kötü seyreder²⁻⁵. Geç dönemlerde ortaya çıkabilen lokal nüksler; mastektomi sonrası kalan rezidü meme dokusundan gelişen yeni bir primer tümör olabileceği gibi, gerçek bir nüks olarak da karşımıza çıkabilir³. Nükslerin yaklaşık %10-20'sini izole LRN oluştururken, %60-70'lik kısmını ise en az bir anatomik yapı veya multipl lokalizasyonlarda yerleşen uzak metastazlar oluşturur. Nüks riski ilk 2-3 yıl içerisinde en yüksek iken zamanla azalır, Mastektomi ile tedavi edilen hastaların 10 yıl içinde LRN oranı %5-15dir Mastektomi sonrası gelişen LRN lerin %80-90'ı ilk 5 yıl içerisinde ,tamamına yakını ise ilk 10 yıl içinde görülür(6,7) Mastektomi sonrası LRN'nin %30'unu rejyonel nüks oluşturur^{8,9}. Nüks ihtimali zamanla azalır fakat asla sıfırlanmaz⁴. Nüks hastalığın lokalizasyon ve görülme sıklığı; başlangıç tümör evresi, önceki tedavi, tümör biyo- lojisi ve nüks tanısının ortaya konmasına bağlıdır.⁴

Postmastektomi LRN' de en önemli risk faktörleri; pozitif aksiller lenf nodu sayısı ve tümör boyutudur. Aksiller pozitif lenf nodu sayısı ≥ 4 olan hastalarda %20 den fazladır¹⁰. LRN gelişimini etkileyen diğer faktörler olarak tanı esnasındaki yaş, hormone reseptör durumu, lenfovasküler veya ekstrakapsüler nodal yayılım ve pozitif posterior sınırdır ^{11,12}.

Mastektomi sonrası LRN oranları literatürde %5–40 arasında değişen oranlarda yayınlamıştır. Çalışmalarda bildirilen yüksek nüks oranlarının (>%10-20) ise; genellikle aksiler örneklemenin yetersizliği, yetersiz cerrahi girişim ve yetersiz sistemik tedaviye bağlı olduğu belirtilmiştir⁵.

Mastektomi sonrası ortaya çıkan LRN sıklıkla insizyon skarı çevresinde yada cilt altında göğüs duvarında yerleşmiş bir veya daha fazla asemptomatik palpabl kitle ile karşımıza çıkar. Göğüs duvarında yerleşen nüksler, LRN'lerin yaklaşık %40-60'ını oluşturur. Mastektomi uygulanmış LRN'lü hastaların %30-40'ında da aksiller, supraklavikular ve internal mamarian lenf nodlarında regional nüks gözlenir. Regional nüksler en sık aksilla ve supraklavikuler bölgede asemptomatik kitle şeklinde karşımıza çıkar¹³. Bunla birlikte rejional bölgenin herhangi biryerinde beklenmedik ağrı, daha önce olmayan brakial fleksopati ve lenödem oluşumu rejional nüksü düşündürmelidir². ise %11-35 ile en sık tutulan bölge supraklavikular bölgedir.³ İnramamarian lenf nodlarının tutulumu Sternal bölgede kitle şeklinde karşımıza çıkabilir².

Diffüz inflamatur rekürrenslerin kontrolü, izole nodül şeklindeki rekürrenslerden daha zordur. Aynı zamanda bu klinik tablo uygulanacak olan cerrahi işlemde zorlaştırır. Göğüs duvarı ve aksillanın birlikte tutulumu, izole göğüs veya aksilla tutulumundan çok daha zor tedavi edilirler ve prognozları daha kötüdür. Supraklavikuler bölgedeki rekürrensler tek başına veya combine olarak göğüs duvarı ve/veya aksilla rekürrensleri ile birlikte hastalığın kontrol altına alınma şansını oldukça azaltırlar².

M.D. Anderson Cancer Center serilerinde; 2 mm'den daha fazla ekstrakapsüler yayılım, tümör çapı >4 cm, po- zitif veya yakın cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon veya cilt, meme başı ve pektoral kas tutulumunun izole LRN ile ilişkili olduğu ve bu grup hastalarda LRN oranlarının %25'in üzerinde olduğu bildirilmiştir.⁶ Mastektomi ile tedavi edilmiş olgularda LRN gelişimi ile ilgili olarak en sık belirtilen risk faktörleri ise; histolojik evre ve yaygın aksiller lenf nod tutulumudur (özellikle 10 ve üzeri lenf nod pozitifliği).¹

Rezeksiyon sınırı uzun zamandan beri LRN oluşu- munda önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Re-zeksiyon sınırının 1 cm ve üzeri olduğu vakalarda LRN gelişim riski etkilenmez. Ancak bu sınır 1-10 mm arasın- da olduğunda LRN riski artabilir. Eğer bu grup hastalarda 2 mm ve üzeri bir rezeksiyon sınırı cut-off değeri olarak ele alınırsa, LRN gelişimi

ve cerrahi sınır arasında iyi bir ilişkinin olduğu görülecektir.⁷ Smitt ve ark.⁸ yaptıkları çalışmada cerrahi sınırın yakın olduğu hastalarda (<2 mm) LRN oranının %22 olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle cerrahi sınırların intraoperatif frozen-section ile incelenerek negatif cerrahi sınırların sağlanması LRN riskinin azaltılması açısından önemlidir.⁷

Mastektomi teknikleri LRN riski açısından karşılaştırıldığında radikal mastektomi ve modifiye radikal mastektomi arasında bir farklılık saptanmamıştır¹⁴. Ayrıca mastektomi sonrası rekonstrüksiyon uygulanan hastalar ile uygulanmayanlar karşılaştırıldığında da LRN ve yaşam süresi açısından benzer bulunmuştur¹⁵.

Tümör yerleşim yerinin de LRN gelişiminde bir risk faktörü olduğu ve iç kadrarlarda yerleşen lezyonlarda nüksün daha fazla görüldüğü öne sürülmüştür. Özellikle alt iç kadrarlarda yerleşen tümörlerin lenfatik drenajının parasternal ve internal mamarian lenf nodlarına doğru olmasının LRN riskini artırdığı bildirilmiştir¹⁴.

Modifiye radikal mastektomi ve sistemik tedavi uygulanan 1–3 adet lenf nodu tutulumu olan evre II meme kanserlerinin tedavisinde radyoterapinin standart kullanımı konusunda fikir birliği mevcut değildir. Bazıları LRN 'in önlenmesi amacıyla kullanımını önerirken, diğerleri bu grup hastalarda düşük LRN oranları ve potansiyel toksiteleri nedeniyle kullanılmaması gerektiğini savunmaktadırlar.¹⁰ Ayrıca küçük tümörü olan ve 1-3 adet lenf nodu tutulumu olan hastalarda mastektomi + kemo-terapi uygulanmasının LRN riskini belirgin olarak azalttığı bildirilmesi, bu hastalarda postmastektomi radyoterapi (PMRT) uygulanmasını daha karmaşık hale getirmektedir.¹¹ Bununla birlikte DBCSG'nin (Danish Breast Cancer Study Group) 82b ve 82c çalışmasında; 1-3 adet lenf nod tutulumu olan veya yüksek riskli nod negatif pre ve postmenopozal kadınlarda PMRT'nin LRN'yi azalttığı ve hayatta kalış süresini artırdığı bildirilmiştir.¹² Günümüzde; bir başka çalışmada ise PMRT ileri evre tümörlerde (tümör çapı 5 cm ve üzeri, tümör cilt, pektoral kas ve göğüs duvarına invaze) ve 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumunun pozitif olduğu kadınlarda kullanımı önerilmiştir. Aynı çalışmada tümör çapının 5 cm'den daha küçük olduğu ve lenf nodu negatif hastalarda kullanımı ise önerilmemektedir.¹³

Postmastektomi radyoterapi (PMRT) yüksek riskli kadınlarda uygulanması LRN riskini %65-70 azaltmakta ve surveyi iyileştirmektedir. Son zamanlardaki randomize çalışmalarda PMRT alan hastalarda LRN oranı %8-13 iken almayan grupta %30-35 olarak bildirilmiştir^{16,17}. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) 22 randomize çalışmayı içeren yapmış oldukları meta analizde 1-3 lenf nodu pozitif hastalarda adjuvant

radoterapinin faydalı olduğu gösterilmiştir¹⁸. Aksiller diseksiyon uygulanmış ve 1-3 pozitif lenf nodu olan 1314 hastayı içeren seride adjuvant radyoterapinin lokorejyonel rekürrensi azalttığı (2p<0.00001), tüm rekürrens (rölatif risk [RR] (0.80, %95 CI 0.67-0.95, 2p:0.01). American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology ve Society of Surgical Oncology panelinde T1,T2 tümörlü ve 1-3 lenf nodu pozitif hastalarda PMRT önerilmiş olmasına rağmen , düşük riskli alt grupta PMRT açısından hastalar risk-kazan açısından değerlendirilmelidir². LRN riskini azalttığı ve seçilmiş hastalarda meme kanserine spesifik ve total sağ kalım sürelerini de düzelttiği bildirilmiştir.¹⁰ Ancak PMRT sonrası meme kanseri ile ilişkili olmayan nedenlere bağlı ölümlerde artış izlenmiştir.^{12,14} Özellikle radyoterapiye sekonder geç dö-nem kardiyak mortalite de bu artışın önde gelen sebeplerindedir.¹⁵

EBCTCG'nin (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) yaptığı bir çalışmada; lenf nodu pozitif hastalarda 10 yıllık izole LRN oranı PMRT alanlarda %9 oranında gözlenirken, bu oran almayanlarda %24 olarak bulunmuş ve PMRT'nin LRN riskini azalttığı bildirilmiştir. Bu azalmaya rağmen 20 yıllık total sağ kalım süreleri ise RT alan ve almayan grupta benzer bulunmuştur (%37.1 – 35.9).¹⁰ Bir başka çalışmada; lenf nodu pozitif meme kanserli premenopozal kadınlardan bir gruba mastektomi + radyoterapi, diğer gruba ise mastektomi + kemoterapi uygulanmış, radyoterapi uygulanan grupta 10 yıllık LRN oranlarının (%13-%28) ve 10 yıllık hayatta kalış süresinin (%64-%54) daha iyi olduğu gözlenmiştir.¹⁶ DBCSG 82b çalışmasında premenopozal kadınlardan PMRT'ye ek olarak adjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda LRN ve 10 yıllık sağ kalım süresinde olumlu değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca DBCSG 82c çalışmasında ise postmenopozal kadınlarda PMRT'ye ek olarak tamoksifen verilmiş ve benzer şekilde LRN oranlarının azaldığı ve 10 yıllık sağ kalım süresinde arttığı kaydedilmiştir.¹⁵

PMRT'nin kısa dönem yan etkileri olan yorgunluk ve ciltte kızarıklık genellikle doz bağımlı olup, tolere edilebilir. Uzun dönem yan etkileri ise nadir olmakla beraber; lenfödem, kardiyak ve pulmoner toksite, brakial pleksopati, kot fraktürleri ve sekonder tümörlerdir.¹³

Mastektomi sonrası LRN azaltılması için önerilen tedavi; cerrahi ve radyoterapinin kombine kullanımınıdır. Mikrometastazlardan kaynaklanan nükslerin önlenmesi için kemoterapi veya hormonal tedavi gibi adjuvan tedavi yöntemlerinin kullanımı önerilmektedir.¹⁷

Eski çalışmalarda modifiye radikal mastektomi (MRM) sonrası 10 yıllık LRN oranları yaklaşık olarak

%12-%27 arasında bildirilmiştir.17 DBCG 82b ve 82c çalışmaları15 yıllık LRN oranı %27 olarak bulunmuş- tur.18

Genç yaş, büyük tümör, multipl tümör, pozitif cerra- hi sınır, aksiller lenf nodu tutulumu, ektranodal yayılım, yaygın duktal karsinoma-insitu ve artmış nukleer atipi varlığı LRN için risk faktörleri olarak bildirilmiştir.9,17 Ancak mastektomi yapılmış hastalarda yaş ve LRN gelişimi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda; hasta ya- şının genç olması ve LRN gelişimi açısından bir farklılık saptanmamıştır.1,19 Ayrıca HER2 pozitifliği ve düşük ös- trojen reseptör (ER) pozitifliği de LRN riskini artıran diğer faktörler olarak tanımlanmıştır.20

Durna ve ark.21 tarafından yapılan bir çalışmada; me-me kanseri teşhisinden sonra hormonoterapi alan kadın-larda LRN'in almayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Meme kanserinin başlangıç tedavisinde aksiller radyo-terapinin faydalı olduğu, aksiller diseksiyon veya aksillerradyoterapi uygulanan vakalarda LRN oranları %1–2 iken, uygulanmayanlarda bu oranın %20'ler civarında ol- duğu bildirilmiştir. Ayrıca primer veya gecikmiş aksiller diseksiyon veya radyoterapi uygulanan olgular arasında sağ kalım süreleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.11 Bir başka çalışmada da; Level I/II aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda aksiller nüks oranının %5'in altında olduğu ve bu nedenle aksiller diseksiyon sonrası aksillaya rutin radyoterapi uygulanmaması gerek- tiği belirtilmiştir.15 LRN gelişim riski ve aksiller örnekle- me sırasında tespit edilen lenf nodu tutulum miktarları arasında güçlü bir ilişki mevcut olup, LRN açısından ak- siller lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik belirteç- tir.9

Scepanovic ve ark.11 tarafından yapılan çalışmada; MRM sonrası uygulanan adjuvan kemoterapiye ek olarak radyoterapi uygulanmasının LRN oranlarını azalttığı ve hayatta kalış süresini düzelttiği bildirilmiştir.

Tümörü 1 cm olan lenf nodu pozitif hastaların tama- mında adjuvan sistemik tedavinin uygulanması öneril- mektedir. Tamoksifen kullanımı ise östrojen reseptörü (ER) pozitif olan birçok hastada önerilmektedir. Bazı has- talarda tamoksifen kullanımı LRN riskini %50 oranında azaltmaktadır.5 NSABP B23 çalışmasında tamoksifenin ER (-) hastalarda etkinliği değerlendirilmiş ve LRN üzeri- ne herhangi bir etkinliğinin olmadığı görülmüştür.22

Lokal Nükste Tanı

Mastektomi sonrası nüksler özellikle göğüs duvarı ve cildi tuttuğundan fizik muayene hastalığın teşhisinde önemlidir. Ancak fizik muayene ile bütün regional lenf nodlarının, derin yumuşak dokularının ve postoperatif skar dokusunun tamamen değerlendirilmesi mümkün değildir¹⁹. Klinik şüphe mutlaka kan testleri, radyolojik ve sintigrafik incelemelerle teyit edilmelidir. Ayrıca şüpheli lezyonlarda histopatolojik inceleme yapılarak hem tanı, hem de hormonal reseptör ve HER2 durumu gibi biyolojik parametreler ortaya konularak tedavi yönlendirilmelidir²⁰. Özellikle hormonal reseptör durumu, lezyonun primer yada lokal nüks olduğu konusunda fikir verebilir. Yapılan biyopsiler sonrası hastaların yaklaşık %75-85'inde östrojen reseptör durumunun aynı olduğu görülmüş ve nüks lehine yorumlanmıştır¹⁵.

Görüntüleme Yöntemleri

Mamografinin özellikle mastektomi uygulanmış hastalarda uygulanması teknik olarak zordur. Ayrıca erken LRN'li hastaların tespitinde de uygun değildir. Transvers rektus abdominus kas (TRAM) ile rekonstrüksiyon uygulanmış hastalarda mamografide görülen kalsifikasyonlar, kalsifiye hematoma, pleomorfik mikrokalsifikasyon, cerrahi alanda kalsifikasyonsuz dansite artımı veya azalımı genellikle cerrahi değişikliklerin ve yağ nekrozunun neden olduğu benin olaylara bağlıdır². Ultrasonografi ise; klinik olarak şüpheli lezyonların ve postoperatif radyoterapiye bağlı değişikliklerin değerlendirilmesinde oldukça yararlı bir tetkiktir. Ancak özellikle yağ nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu gibi postoperatif değişikliklere bağlı yanlış pozitif sonuçların gözlenebilmesi ve kişiye bağımlı bir tetkik olması tekniğin dezavantajları olarak sıralanmıştır¹⁹. Toraks BT; göğüs duvarı, cilt, subkutan yağlı doku ve pektoral kasa yerleşmiş LRN'lerin ortaya konulması, uzak metastazların değerlendirilmesi, postoperatif ve radyoterapi sonrası değişikliklerin izlenmesi açısından oldukça yararlı bir yöntemdir. MRI ise; özellikle postoperatif dönemde fibrozisin nüksten ayırt edilmesinde faydalıdır¹⁵.

PET/PET-CT nüksün gösterilmesinde oldukça yararlı bir tetkik olup aynı zamanda uzak metastaz değerlendirilmesinde imkan tanır²⁰. Bu sayede özellikle izole LRN vakalarında

daha agresif multidisipliner yaklaşımların gereksiz olarak uygulanmasına engel olabilir.

Lokal Nüks Tedavisi

Tedavide asıl amaç; eğer mümkün ise küratif olarak lezyonun çıkarılması, eğer bu mümkün değilse palyasyonun sağlanarak hayat kalitesinin ve sağ kalım süresinin artırılmasıdır^{20,21}. LRN tedavisi cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi başta olmak üzere geniş bir yelpazeyi kapsar.²¹ Göğüs duvarı ve aksillada gözlenen nüksler uzak metastaz yoksa küratif olarak tedavi edilebilir²². Göğüs duvarı ve aksiller bölgede ortaya çıkan nüksler operabl ise, mümkünse negatif cerrahi sınır sağlanarak total olarak çıkarılmalıdır²³. Mastektomi sonrası ortaya çıkan LRN'lerin sadece lokal eksizyonu, hastalığın %60-75 oranında yeniden nüks ile sonuçlanmasına neden olur. Bu nedenle; lezyonun cilt ve derin yumuşak dokular ve tutulan göğüs duvarıyla beraber parsiyel veya tamamıyla çıkarılmasıyla yapılacak geniş eksizyonların nüksü azaltacağı ve sağ kalım süresini artıracacağı ve seçilmiş vakalarda uygulanabileceği bildirilmiştir. Anrezektabl göğüs duvarı nükslerinde başlangıç olarak sistemik tedavi verilerek hastalar rezektabl hale getirilmeye çalışılır. Daha önce ALND yapılmamış, aksiller rekürrensi olan hastalarda ALND önerilmektedir. Başlangıç tedavide ALND uygulanmış ve aksiller rekürrens bulgusu olmayan hastalarda aksillaya reeksplorasyon önerilmemektedir. Daha önce göğüs duvarına radyoterapi almamış hastalara rekürrens cerrahisi sonrası göğüs duvarı ve lenf nodlarını içeren radyoterapi önerilmektedir. Ancak bazı merkezler tek nodül, temiz cerrahi sınır ve hastalık rekürrens intervali 2 yıldan daha uzun olan hastalarda yalnız cerrahi rezeksiyonun kabul edilebilir tedavi olduğunu ileri sürülmektedir. Bununla birlikte bu yaklaşım standart olmayıp, hasta bazlı değerlendirilmelidir. Daha önce göğüs duvarına radyoterapi almış olan hastalarda reiridasyon anrezektabl ve inoperabl hasta grubuna sınırlı bir saha için önerilebilir².

Uzak metastazı olmayan izole supraklavikuler rekürrenslerde hedef küratif tedavi olmalıdır. Sistemik kemoterapiye aday olabilecek hastalarda öncelikle indüksiyon kemoterapisi uygulanmalı takiben lokal tedavi planlanmalıdır. Lokal tedavi öncesi hastanın reevrelemesi yapılarak uzak metastaz olmadığı görülmelidir. Uygulanacak lokal tedavi seçimi; sistemik tedaviye verilen yanıt, rezidü tümörün volümüne ve tedavilerin

oluşturabileceği morbiditelere göre belirlenir. Yalnız radyoterapi; daha önce bu bölgeye radyoterapi almamış hastalara, yalnız cerrahi; bu bölgeye daha önce radyoterapi almış hastalara, kombine tedavi (radyoterapi+cerrahi) ise indüksiyon kemoterapiye inkomplet cevap veren hastalara uygulanır². Göğüs duvarı ve regional lenf nodlarına radyoterapi uygulanması; hastalığın lokal kontrolü için en iyi tedavi seçeneklerinden biridir. Mastektomi sonrasında radyoterapi uygulanmamış ve implant veya flap kullanılarak rekonstrüksiyon yapılmış LRN hastalarda implant ve flebin çıkartılması uygulanacak radyoterapinin etkilerinden (kapsül ve flep kontraksiyonu) dolayı tartışmalıdır²⁴. Tedavi esnasında nüksün çapı ve uygulanacak radyasyon dozu, radyoterapinin lokal kontrole etkisini belirleyen en önemli faktördür. Dört cm ve üzeri tümöral kitleye sahip LRN'li hastalardan 60 Gy ve üzeri dozda radyoterapi uygulananlarda %57, 60 Gy altında doz uygulananlarda %15 oranında lokal kontrolün sağlandığı bildirilmiştir.³ Başlangıç tedavisinde radyoterapi almamış hastalarda nüks tümörün rezeksiyonu sonrası radyoterapi uygulanabilir. Daha önce radyoterapi uygulanmış hasta grupları ise yalnızca cerrahi ile tedavi edilmelidir²².

Endokrin ajanlar; hastanın güvenlik profili, ek hastalıkları ve tümör biyolojisi göz önüne alınarak bir tedavi alternatifi olarak kullanılabilir. Daha önce tamoksifen tedavisi almamış veya 12 aydan daha uzun süre kullanmamış premenopozal hastalarda tamoksifen ve over ablasyon tedavisinin kombine kullanımı önerilebilir. Bunun dışında kalan premenopozal hastalarda üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin (anastrozole, letrozol, exemestane) kullanımı önerilebilir. Benzer şekilde daha önce üçüncü kuşak aromataz inhibitörü kullanmamış postmenopozal hastalarda; bu grup ilaçların tamoksifen'e oranla sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Ancak tamoksifen hala ilk basamak tedavi seçeneği olarak önemini korumaktadır. HER2 pozitif hastalarda kemoterapi ile birlikte veya yalnız başına trastuzumab kullanılabilir. Bu hastalarda mutlak kardiyak açıdan monitorize edilmelidirler²⁰.

Uzak metastazın mevcut olmadığı; R0 rezeksiyon yapılan LRN'li hastalarda antihormonal tedavinin total yaşam süresini değiştirmeksizin, hastalıksız sağkalım süresini uzattığı bildirilmiştir. Bu hastalarda kemoterapi veya trastuzumab tedavisinin etkinliği ile ilgili çalışmalarda mevcut olmadığından önerilmemektedir. Bunun tek istisnası ise; HER2 pozitif hastalardan daha önce anti-HER2 tedavi (trastuzumab veya lapatinip) almayan hastalardır. R1 rezeksiyon yapılabilen ve cilt, lenf nodu gibi başka alanların tutulduğu hastalarda kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi, radyoterapi ve kombinasyonları gibi tedavi

seçenekleri önerilebilir. Uzak metastaz olan hastalar da da palyasyon için çeşitli tedaviler denenebilir²³.

Lokal Nükslerde Takip

LRN'li hastalar tıpkı primer meme kanserli hastalar gibi takip edilmelidir²⁰. Çok agresif lokal tedavilere rağmen mastektomi sonrası LRN gelişen bir çok hastada uzak metastaz gelişmektedir¹⁵. Hastalar ortalama 2–3 ayda bir kontrole çağrılmalı, endokrin tedavi ve kemoterapi alanlarda her kür veya iki kürde bir takip edilmelidir²⁰. Kim ve ark.²³ yaptığı çalışmada hastaların ilk 5 yıl 3–12 ay aralarla takip edilmesi önerilmiştir. Takip sırasında hastanın subjektif şikâyetleri dinlenmeli, ayrıntılı fizik muayene, kan tetkikleri ve normal olmayan radyolojik bulguların değerlendirilmesine yönelik kontrol radyolojik tetkikler yapılmalıdır. Serum tümör belirteçlerinin (CA 15-3) takip edilmesi faydalı, ancak tek başına yeterli değildir. PET/PET-CT'nin rolü ise hala incelenmektedir²⁰.

Altı yıllık takip sonunda; hastaların 1/3'ünde LRN tespit edildiği anda uzak metastaz mevcut olduğu ve 1/3'ünde uzak metastaz geliştiği, ancak hastaların 1/3'ünde hastalıksız sağ kalımın sağlandığı görülmüştür²¹.

KAYNAKLAR

1. DeBock GH, Vander-Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Van de Velde J. Isolated locoregional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: Long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *European Journal of Cancer* 2006;42:351–6.
2. Hirsch A, Sabel MS, Hayes DF. Management of locoregional recurrence of breast cancer after mastectomy. www.uptodate.com 2018

3. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, Sylvester R, Fentiman IS, van der Schueren E, van Zijl K, Blichert-Toft M, Bartelink H, van Dongen JA. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1999 Jan;35(1):32-8. PMID:10211085
4. Francis M, Cakir B, Ung O, Gebiski V, Boyages J. Br J. Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer. *Surg*. 1999 Dec;86(12):1556-62. PMID:10594505
5. Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE. [Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer](#). *Breast Cancer Res Treat*. 1998 May;49(1):69-78
6. Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1966;122(3):529-40.
7. Tennvall-Nittby L, Tengrup I, Landberg T. The total incidence of loco-regional recurrence in a randomized trial of breast cancer
TNM stage II. The South Sweden Breast Cancer Trial. *Acta Oncol*. 1993;32(6):641-6.
 8. Gilliland MD, Barton RM, Copeland EM 3rd. The implication of lokal recurrence of breast cancer as the first site of therapeutic failure. *Ann Surg*. 1983;197(3):284-7.
 9. Andry G, Suci S, Vico P, Faverly D, Andry-t'Hooft M, Verhest A, et al. Locoregional recurrences after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance. *Eur J Surg Oncol*. 1989;15(6):476-85.
 10. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18:2817.
 11. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer--risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006; 79:147.
 12. Cheng SH, Horng CF, Clarke JL, et al. Prognostic index score and clinical prediction model of lokalregional recurrence after mastectomy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1401.

13. Kuo SH, Huang CS, Kuo WH, et al. Comprehensive locoregional treatment and systemic therapy for postmastectomy isolated locoregional recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1456.
14. Yiğitler C, Güleç B, Yiğit T, Kozak O, Uzar AH. Isolated locoregional recurrence in patients with postmastectomy adjuvant therapy for breast cancer. *Meme Sağlığı Dergisi* 2010;6:53-61
15. Solin LJ, Haris ER, Weinstein SP, DeMichele A, Tchou J. Local Regional Recurrence after breast conservation treatment or mastectomy In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *The disease of breast*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.840-55.
16. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337:949.
17. 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.
18. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383:2127.
19. Kim HJ, Kwak JY, Choo JW, Bae JH, Shin KM, Lee HJ, et al. Impact of US Surveillance on detection of clinically occult locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010 (doi: 10.1245/s10434-010-1087-z)
20. Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009;20:iv15–8.
21. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional Recurrence after Mastectomy: Incidence and Outcomes. *J Am Coll Surg* 2006;203:469-74.
22. Scepanovic D, Bajic N, Babic J. Postmastectomy radiotherapy and locoregional recurrence rate in high-risk breast cancer patients. *Arch Oncol* 2004;12:39-43.

- 23 Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent Breast Cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107:85–9
- 24 Voinea SC, Sandru A, Blidaru A. Management of Breast Cancer Locoregional Recurrence. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 Jul-Aug;112(4):429-435. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.429. Review. PMID:28862119

