

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Demet SARIDEMİR ÜNAL
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye

demetsaridemir@hotmail.com

Geliş Tarihi : Mart 11, 2021
Received
Kabul Tarihi : Tem 03, 2021
Accepted
E Yayın Tarihi : Eylül 01, 2022
Online published

Bu makalede yapılacak atf
Cite this article as

Sarıdemir Ünal D, Saraçoğlu M, Doğru V, Vural V, Yaprak M, Mesci A, Arıcı C, Oygür AN.
Meme Kanseri Nedeni ile Meme Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastalarda Re-eksizyon Uygulanmasını Etkileyen Faktörler
Akd Tıp D 2022; 8(3): 298 - 305

Sunulduğu Kongre:
Çalışma tezden üretilmiş yayın olup tezin özeti 9. Ulusal Cerrahi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Demet SARIDEMİR ÜNAL
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-0364-6926

Mustafa SARAÇOĞLU
Konya Şehir Hastanesi,
Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniđi,
Konya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6191-1591

Volkan DOĞRU
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6468-622X

Meme Kanseri Nedeni ile Meme Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastalarda Re-eksizyon Uygulanmasını Etkileyen Faktörler

Factors Influencing The Practice of Re-excision in Patients Who Underwent Breast Conserving Surgery for Breast Cancer

ÖZ

Amaç:

Meme koruyucu cerrahi geçiren hastaların önemli bir bölümünde rezidü kanser için re-eksizyon gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda rezidü tümör ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve hastaların takip sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler:

Altı yıllık sürede, meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar iki gruba ayrılarak incelendi: Re-eksizyon yapılmayanlar (Grup A), re-eksizyon yapılanlar (Grup B). Takiplerinde mastektomi yapılan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular:

Çalışmaya, 153'ü Grup A ve 37'si Grup B'de toplam 190 hasta dahil edildi. Toplamda 192 tümör saptandı; 154'ü Grup A, 38'i Grup B'de. Medyan takip süresi 9,2 yıl (Çeyrekler arası aralık [CAA]=5,9-11,1), medyan hastaliksız sağ kalım süresi 8,8 yıldır (CAA=5,0-11,0). Takiplerinde iki grup arasında hastaliksız sağ kalım ve lokal nüks açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla; p=0.246, p=0.601). Genç hasta, büyük tümör çapı, lenfovasküler invazyon, aksiller lenf nodu tutulumu, yaygın intraduktal komponent varlığı ve multifokalite, re-eksizyon grubunda fazlaydı. Çoklu değişken analiz, yaş >50 (Odds ratio [OR] 0,17 ve %95CI 0,04-0,73) ve lenfovasküler invazyon yokluğunun (OR 0,05 ve %95CI 0,01-0,44); re-eksizyon riskini azalttığını, tümör çapının 2 cm'den büyük olmasının (OR 4,52 ve %95CI 1,28-15,98); re-eksizyon riskini arttırdığını gösterdi.

Sonuç:

Re-eksizyon yapılan ve yapılmayan hastalar arasında hastaliksız sağ kalım ve lokal nüks açısından fark yoktur. Riskli hastalar, tanı aşamasında re-eksizyon ihtimali konusunda bilgilendirilmeli, bu

Veli VURAL
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-2004-4049

Muhittin YAPRAK
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0432-6361

Ayhan MESCİ
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0588-1033

Cumhur ARICI
Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD.
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0003-1912-0240

Ahmet Nezih OYGÜR
Olimpos Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniđi,
Antalya, Türkiye
ORCID ID: 0000-0001-7562-6479

hastalarda daha geniş cerrahi eksizyon veya onkoplastik yöntemler tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

Meme koruyucu cerrahi, Re-eksizyon, Erken evre meme kanseri

ABSTRACT

Objective:

A significant proportion of patients undergoing breast conserving surgery require re-excision for residual cancer. This study aims to determine the factors associated with residual tumor in patients undergoing breast conserving surgery, and to evaluate the follow-up results of the patients.

Material and Methods:

Patients underwent breast-conserving surgery in a 6-year period were included in this study. Patients were divided in 2 groups; no re-excision (Group A), and required re-excision (Group B). Patients who underwent mastectomy in the follow-up were excluded.

Results:

In this study, 190 patients were assessed; those 153 in Group A, and 37 in Group B. A total 192 masses were found; 154 in Group A, and 38 in Group B. The median follow-up time, and disease free survival were 9.2 (Inter Quantile Range [IQR]=5.9-11.1) years, and 8.8 (IQR=5.0-11.0) years respectively. There was no difference in disease free survival, and local recurrence between groups ($p=0.246$, and $p=0.601$; respectively). Axillary lymph node involvement, lymphovascular invasion, extensive intraductal component, multifocality, large tumor diameter and younger age patients were higher in re-excision group. Multivariate analysis identified, absence of lymphovascular invasion (Odds Ratio [OR]=0.05; %95CI 0.01-0.44), and age >50 years (OR=0.17; %95CI 0.04-0.73) were associated with lower re-excision requirement; however, tumor diameter >2 cm (OR=4.52;%95CI 1.28-15.98) was associated with re-excision.

Conclusion:

There was no difference in disease free survival, and local recurrence between 2 groups. Patients should be informed for the risk of re-excision after initial breast conserving surgery and wider surgical excision or oncoplastic surgery should be performed in risky patients.

Key Words:

Breast conserving surgery, Re-excision, Early stage breast cancer

GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en fazla görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler arasında en sık nedendir. Kadınlardaki kanserlerin tümünün %24'ünden ve kanserle ilişkili ölümlerin %15'inden sorumludur (1). Meme kanseri tedavisi için son yıllarda radikal cerrahi girişimlerden meme koruyucu cerrahi (MKC) girişimlere doğru bir yöneliş vardır. Bu yönelimde,

radikal cerrahi tedavilerin hastalar tarafından kolay kabul edilememesi, MKC'e ait kozmetik sonuçlarının iyi olması, radyoterapi (RT) ve sistemik tedavideki gelişmeler, erken tanı imkânlarının artışı ile erken evrede meme kanserinin saptanabilmesi rol oynamaktadır (2-4). Ülkemizde de 2000'li yıllar öncesi MKC oranları %25 iken sonrasında bu oran %45 lere ulaşmıştır (5).

Meme koruyucu cerrahi ile başarılı tedavi; tüm makroskopik ve mikroskopik hastalığın elimine edilmesini gerektirir (4). Lumpektominin ardından cerrahi alanda residüel kanser hücrelerinin varlığı, gelecekteki nüks riskini artırmaktadır (6). Bu nedenle, MKC'yi takiben, cerrahi alan pozitifliği olan kadınlarda, ek adjuvan tedavi öncesi lumpektomi kavitesinin re-eksizyonu ya da mastektomi önerilmektedir (6-8).

Meme koruyucu cerrahi geçiren hastalarda re-eksizyon gereksinim oranlarının %60'a kadar çıkabildiği bilinmektedir (4). Bu durum, yara enfeksiyonu riskini artırırken, adjuvan kemoterapi (KT) ya da RT'nin başlamasının gecikmesine, postoperatif anksiyetenin artmasına ve daha kötü kozmetik sonuçlara yol açabilmektedir (4,7,9). Bu nedenle, klinisyenlerin tedavi yaklaşımlarını iyi belirlemesi ve bu tür işlemlerin getireceği maliyet ve morbiditeyi azaltmak için, MKC sonrası re-eksizyon gerektirecek faktörlerin bilinmesi önem kazanmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda, 2005-2011 yılları arasında, kliniğimizde meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyon uygulanması ile ilişkili faktörleri belirlemeyi ve hastaların takip sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

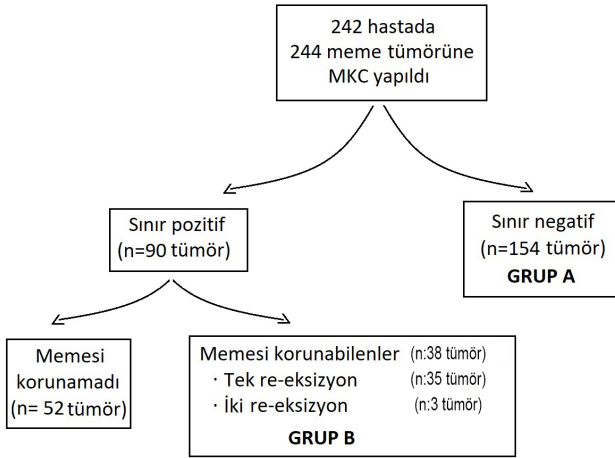
Bu çalışmada; Eylül 2005-Kasım 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında, MKC uygulanan ve cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle re-eksizyon yapılan hastalar, retrospektif olarak incelendi.

Hasta dosyalarındaki ameliyat öncesi değerlendirme formları, ameliyat notu, radyolojik veriler, ameliyat sonrası izlem ile ilgili kayıtlar ve patoloji raporları toplanarak;

- Hastanın yaşı
- Tümör lokalizasyonu
- Mamografi bulguları (parankim özellikleri, kitle varlığı, lezyonun kalsifikasyon ya da spikülasyon gösterip göstermemesi, fokal asimetri, distorsiyon)
- Histopatolojik tanı
- Tümör'ün grade'i
- Histopatolojik lenfovasküler ve perinöral invazyonlar (LVİ, PNI)
- Östrojen ve progesteron reseptör durumu (ER, PR)
- C-erbB2, Ki 67 durumu
- İntraduktal komponent varlığı (İDK), yaygın intraduktal komponent varlığı (EİK)
- Multifokal hastalık varlığı
- İnvaziv tümör çapı
- Aksiller lenf nodu tutulumu
- Hastaya uygulanan biyopsi yöntemi
- Neoadjuvan ve adjuvan tedavi durumu
- Aile öyküsü ve menapoz durumları kaydedildi.

Index operasyonu MKC olan hasta sayısı 242 idi. Çalışmada

memesi korunabilen toplam 190 hasta olup, 2 hastada bilateral meme ca olması nedeniyle 192 tümöre ait veriler çalışmaya dahil edildi. Memesi korunamayan 52 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Prognostik faktör analizlerinde; memesi re-eksizyon yapılmadan korunabilen hastalar (Grup A) re-eksizyon yapılarak korunularla (Grup B) kıyaslandı. Çalışmanın akış şeması Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Meme Ca nedeniyle uygulanan operasyonların kronolojisi.

Bu çalışma; Prof. Dr. Ahmet Nezihi OYGÜR danışmanlığı nda 2013 yılında tamamladığımız ‘‘Meme Kanseri Nedeni ile Meme Koruyucu Cerrahi Uygulanan Hastalarda Re-eksizyon Uygulanmasını Etkileyen Faktörler’’ başlıklı yüksek lisans tezi esas alınarak hazırlanmıştır, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine, Araştırma ve Yayın etiğine uygundur. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2020/KA EK-661). Çalışmanın yapılacağı ilgili kurumlardan izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanıldı. Verilere ait tanımlayıcı istatistiklerde oran ve frekans, ortalama, standart sapma değerleri kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde, ki-kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin dağılımı Kolmogorov Spirnov testi kullanılarak test edilmiş parametrik sürekli değişkenler Student’s t-testi ile non-parametrikler Mann-Whitney testi ile değerlendirilmiş, parametrik veriler ortalama ve standart sapma (SS) olarak raporlanırken non-parametrik veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) bilgisi ile raporlanmıştır. Etki düzeyi, lojistik regresyon ile ölçüldü. Tüm analizlerde, %5 veya daha düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 190 hastanın 192 tümörüne ait veriler incelendi. Hastaların medyan yaşı 48 (ÇAA: 41-55 yıl) saptandı. Elli yaş altında 117 (%62) hasta, 50 yaş ve üzerinde 73 (%38) hasta saptandı. Aile öyküsü verilerine ulaşılan 188 hastanın 38’ inde meme ca öyküsü saptandı; hastaların 112

(%59)’si premenapozal dönemde tanı aldı. Mamografik değerlendirmede; 41 (%21) lezyonda patolojik kalsifikasyon, 39 (%20) lezyonda spiküler uzantı, 124 (%65)’inde kitle saptandı. Mamografik olarak memenin yapısının değerlendirilmesinde glandüler ve stromal yapıların miktarına göre meme parankimi; American College of Radiology (ACR) tarafından farklı paternlerde tanımlanmaktadır. Mamografik dansite bilgisine ulaşılan 174 hastadan 66 (%38)’sında Tip 1 ve Tip 2, 108 (%62) ’inde Tip 3 ve Tip 4 meme paterni saptandı. Yüz doksan iki tümörün 24 (%13)’ünde multifokallite saptandı.

Yüz doksan hastada saptanan 192 meme tümörüne ait veriler değerlendirildiğinde; 91 (%47) sağ meme tümörü, 101 (%53) sol meme tümörü saptandı. Tanının 87 (%45) lezyonda kalın iğne (tru-cut) biyopsisi ile 105 (%55) lezyonda eksizyonel veya tel ile işaretli eksizyonel biyopsi ile konulduğu görüldü. Yüz otuz üç (%69) lezyon üst dış kadranda (ÜDK), 20 (%10) lezyon üst iç kadranda (ÜİK), 25 (%13) lezyon alt dış kadranda (ADK), 14 (%7) lezyon alt iç kadranda (AİK) yerleşimli idi. Histopatolojik değerlendirmede; 2 cm ve altında 95 (%49) lezyon, 2-5 cm arası 84 (%44) lezyon, 5 cm’den büyük 13 (%7) lezyon vardı. Yüz kırk dokuz (%78) İnvaziv Duktal Karsinom, 7 (%4) İnvaziv Lobüler Karsinom, 12 (%6) İnvaziv Duktal+İnvaziv Lobüler Karsinom, 8 (%4) DCİS (Duktal karsinoma insitu), 16 (%8) diğer (Tübüler karsinom, müsinöz karsinom, apokrin karsinom.) tümörler saptandı. Atmış yedi (%67) tümörde LVİ saptanırken; 20 (%10) tümörde PNİ tespit edildi; 33 (%17) grade 1 tümör, 101 (53) grade 2 tümör, 68 (%35) grade 3 tümör saptandı. Spesmenlerin 146 (%76)’sında İDK varlığı görüldü. Bunların 32 (%17)’sinde EİK saptandı. Lobüler neoplazi 26 (%14) lezyonda saptandı. Hormon reseptör durumu değerlendirildiğinde; 133 (%69) ER pozitifliği, 129 (%67) PR pozitifliği, 60 (%31) C-erbB2 pozitifliği saptandı. Seksen beş tümörün 55 (65)’inde Ki 67 proliferasyon indeksi >14 idi. Tüm lezyonların 77 (%40)’sinde aksiller lenf nodu tutulumu vardı. Hastaların 144 (%75)’ü adjuvan KT, 16 (%8)’sı Neo-Adjuvan KT aldı, tüm invaziv hastalara adjuvan RT uygulandı.

Prognostik faktörleri belirlemek için yapılan iki değişkenli analizlere bakıldığında; Grup A’da 50 yaş üstü hastaların oranı Grup B’den daha fazla idi (sırasıyla %44 ve %18, p=0.004). Her iki hasta grubunda, aile öyküsü açısından anlamlı bir farklılık izlenmezken (p>0.05), post menopozal hasta oranı; Grup A’da Grup B’den fazla idi (sırasıyla, %46 ve %24, p=0,012). Grup A ve Grup B arasında tümör grade’leri açısından anlamlı bir farklılık izlenmezken (p>0.05), Grup B’de tümör çapı anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.045). Tümör lokalizasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Grupların klinik özellikleri Tablo I’de verilmiştir.

Tablo I: Meme koruyucu cerrahi hasta gruplarının klinik özellikleri n (%).

	A Grubu (n=154)	B Grubu (n=38)	p
Yaş, ortalama ± SS	49,4 ±11,0	44,0 ±8,7	0,005*
Yaş dağılımı			0,004*
<50 yaş	86 (56)	31 (82)	
≥50 yaş	68 (44)	7 (18)	
Aile öyküsü	32 (21)	7 (19)	0,787
Menapoz durumu			0,012*
Premenapoz	83 (54)	29 (76)	
Postmenapoz	71 (46)	9 (24)	
Histolojik Grad			0,763
Grad 1	28 (18)	5 (13)	
Grad 2	80 (52)	21 (55)	
Grad 3	46 (30)	12 (32)	
Tümör çapı			0,045*
≤2 cm	83 (54)	12 (32)	
2,1-5 cm	62 (40)	22 (58)	
>5 cm	9 (6)	4 (11)	
Lokalizasyon			0,325
ÜDK	102 (66)	31 (82)	
ÜİK	18 (12)	2 (5)	
ADK	22 (14)	3 (8)	
AİK	12 (8)	2 (5)	
Biyopsi tipi			0,204
İğne biyopsisi	66 (43)	21 (55)	
Eksizyonel işaretli biyopsi	88 (57)	17 (45)	
Histoloji			0,199
DKİS	7 (5)	1 (3)	
İnvaziv Duktal Ca.	117 (76)	32 (84)	
İnvaziv Lobüler Ca.	6 (4)	1 (3)	
İnvaziv Duktal + Lobüler Ca.	8 (5)	4 (11)	
Diğer	16 (10)	0 (0)	
LVI varlığı	44 (59)	23 (92)	0,003*
Perinöral invazyon varlığı	15 (42)	5 (71)	0,222
Lobüler neoplazi varlığı	18 (12)	8 (21)	0,131
Intraduktal komponent varlığı	112 (78)	34 (94)	0,030*
Yaygın intraduktal komponent varlığı	21 (15)	11 (31)	0,048*
Aksiller lenf nodu tutulumu	54 (35)	23 (61)	0,004*
Multifokal hastalık varlığı	15 (10)	9 (24)	0,020*
Neoadjuvan kemoterapi	11 (7)	5 (13)	0,23
Adjuvan kemoterapi	114 (74)	30 (79)	0,53
ER pozitifliği	108 (71)	25 (66)	0,565
PR pozitifliği	101 (66)	28 (74)	0,366
C-Erb2 pozitifliği	50 (33)	10 (26)	0,449

ADK, alt dış kadran; AİK, alt iç kadran; DKİS, duktal karsinoma in situ; ER, östrojen reseptörü; LVI, lenfovasküler invazyon; PR, progesteron reseptörü; SS, standart sapma; ÜDK, üst dış kadran; ÜİK, üst iç kadran. * p<0,05

Yapılan biyopsi türü, tümör histolojisi ve PNİ dağılımı açısından, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Grup A' da LVI oranı anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla %59 ve %92, p=0,003). Grup A' da İDK ve EİK oranları anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla İDK için %78 ve %94, p=0,030; EİK için %15 ve %31; p=0,025). Aksiller lenf nodu tutulumu ve multifokal hastalık oranları, Grup A' da daha düşük saptandı (sırasıyla %35 ve %61, p=0,004; %10 ve %24, p=0,020).

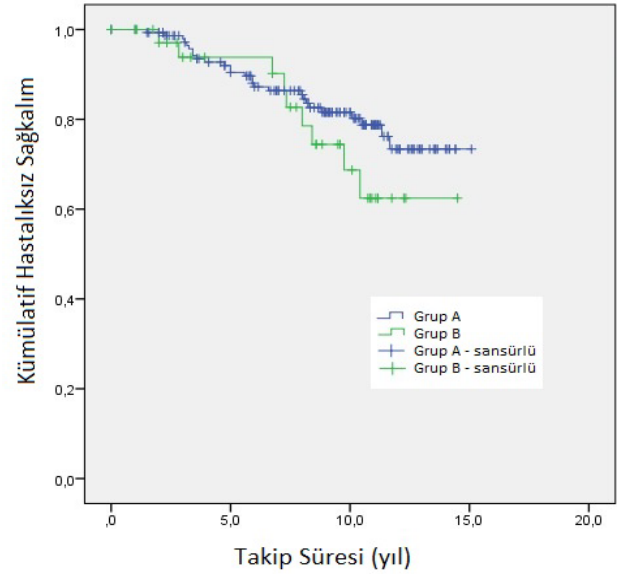
ER, PR, C-erbB2, Ki 67 durumları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Neo-adjuvan ve adjuvan KT alma oranları açısından da farklılık bulunmadı (p>0.05). Yine çalışmada değerlendirilen radyoloji bulguları açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi (p>0.05). Prognostik faktörler için yapılan ikili değişken analizlerinde anlamlı olduğu saptanan klinik özellikler çoklu değişken analizi ile incelendi. Bu analizde, >50 yaş (Odds ratio [OR] 0,17 ve %95CI 0,04-0,73) ve lenfovasküler invazyon olmamasının (OR 0,05 ve %95CI 0,01-0,44) re-eksizyon riskini azalttığı, tümör çapının 2 cm'den büyük olmasının (OR 4,52 ve %95CI 1,28-15,98) ise bu riski arttırdığı gösterildi (Tablo II).

Tablo II: Klinik özelliklerin çoklu değişken analizi ile incelenmesi.

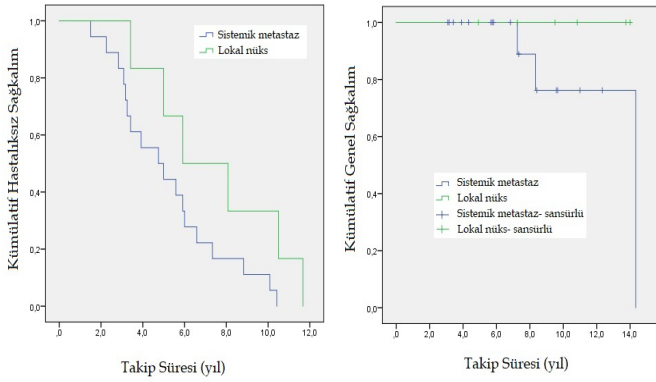
RX / MKC		%95 güven aralığı		
İndirgenmiş Model	OR	En düşük	En yüksek	
Yaş	0,17	0,04	0,727	0,017*
Tümör çapı	4,519	1,278	15,981	0,019*
LVI olmaması	0,051	0,006	0,437	0,007*
Sabit	208,924			0,007*
Modelin açıklayıcılığı	79,80%			

LVI, lenfovasküler invazyon; MKC, meme koruyucu cerrahi; OR, odds ratio; Rx, re-eksizyon, *p<0,005

Grup A ve B için medyan takip süresi 9,2 yıl (ÇAA: 5,9-11,1 yıl) idi. Her iki grup için medyan hastaliksız sağ kalım süresi 8,8 yıldır (ÇAA: 5,0-11,0 yıl). Hastaların takiplerinde 2 grup arasında hastaliksız sağ kalım açısından anlamlı fark görülmedi (p=0,246) (Şekil 2).

**Şekil 2.** Grup A ve Grup B'nin hastaliksız sağ kalım analizi

Toplam 6 hastada lokal nüks saptandı; gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (sırasıyla %4'e %0, p=0,601). Toplam 18 (%9) hastada uzak metastaz saptandı, gruplar arasında istatistiksel fark görülmedi (%10'a %8, p=0,727). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde lokal nüks olan ve olmayanlar arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel bir fark yoktu (p=0,699). Yine tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde lokal nüks olanlar ile uzak metastaz olan hastalar hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p=0,069, p=0,288) (Şekil 3).



Şekil 3. Lokal nüks ve uzak metastazı olan hastaların sağ kalım analizi

TARTIŞMA

Erken evre meme kanseri tanısı alan kadınların çoğu, MKC ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Ancak yeterli cerrahi sınırlara ulaşmadaki başarısızlıklar, rekürrens riskini azaltmak için, re-eksizyonu gerekli kılmaktadır. Literatürde cerrahi sınır tanımındaki farklılıklar nedeni ile re-eksizyon oranlarının %60'lara kadar çıktığını bildiren yayımlar mevcuttur (10). Bizim çalışmamızda bu oran %37 civarında bulunmuştur. Preoperatif klinikopatolojik faktörler ile re-eksizyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmamızda; ikili değişken analizinde genç yaş, büyük tümör, LVI, EİK, multifokalite ve axiller lenf nodu tutulumu varlığı re-eksizyon grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmış, çoklu değişken analizlerinde ise genç yaş, LVI varlığı ve tümör boyutunun 2 cm'den büyük olması re-eksizyon için prognostik faktörler olarak saptanmıştır.

Literatür değerlendirildiğinde; O'Sullivan ve arkadaşlarının MKC sonrası lokal rekürrensi değerlendirdiği retrospektif çalışmada ve Aziz ve arkadaşlarının yaptığı çoklu analizlerde genç hastalarda çalışmamızda olduğu gibi re-eksizyon riskinin arttığı gösterilmiştir (11,12). Yine literatürde çalışmamıza benzer şekilde tümör boyutu ve evresinin re-eksizyon için prognostik faktörler olduğu da gösterilmiştir (13-16).

Çalışmamızda mamografik dansite ve değişiklikler ile re-eksizyon arasında ilişki gösterilemedi. Ancak Bani ve arkadaşları çalışmalarında artmış mamografik dansitenin, Beron ve arkadaşları ise mamografik mikrokalsifikasyonların tümörün intraoperatif lokalizasyonu ve çıkarılmasında zorluğa neden olabildiğini ve re-eksizyon riskini artırdığını göstermişlerdir (13,17).

Bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirdiğimiz aile öyküsü ile re-eksizyon arasında da anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak aile öyküsü ve lokal rekürrensin değerlendirildiği çalışmalarda 2. primer ya da diğer memede yeni bir primer kanser riskinde artış olduğu belirtilmiştir (18-20).

Çalışmamızda, re-eksizyon riskini artıran faktörleri değerlendirirken, uygulanan biyopsi tekniği ile re-eksizyon sayısındaki artış arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Perkütan biyopsi tekniği ile memede kitlesi olan hastalar

benign lezyon varlığında gereksiz cerrahi işlemde korunmaktadır. Biyopsiyle kanser saptanan hastalarda ise klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirme ile tedavi planı belirlenmekte böylelikle preoperatif dönemde hastanın tedaviye uyumu sağlanırken MKC'ye karşı güven oluşmakta ve dolayısıyla yöntemin başarı oranı artmaktadır. Eksizyonel biyopsiler, sadece lezyon patolojisini belirlemek amacıyla tasarlanmış olduğundan, cerrahlar, post-operatif defektleri minimize etmek için, kanser rezeksiyonu için olması gerekenden daha az agresif olabilirler (4). Bu da literatürde eksizyonel biyopsi uygulaması nedeniyle artan re-eksizyon oranlarını açıklayabilir (21). Çalışmamızda, re-eksizyon riskini artıran faktörleri değerlendirirken, uygulanan biyopsi tekniği ile re-eksizyon sayısındaki artış arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı özellikle palpable meme lezyonlarında tru-cut biyopsinin daha uygun olduğu bilinmektedir.

Histopatolojik değerlendirmelerde; intaduktal karsinom, invaziv kanser ve intraduktal karsinom birlikteliği sık karşılaşılan bir durumdur. İntraduktal karsinom varlığının ve genişliğinin tanımlanması, izole invaziv hastalığa göre daha zordur (22). Bu da lokal rekürrens ve pozitif cerrahi sınırlar nedeniyle re-eksizyon oranlarını artırıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da genç yaş ve EİK varlığı, re-eksizyon olan grupta olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (11,17,23-25). İnvaziv lobüler tip meme kanserinde de, re-eksizyon gereksiniminin daha fazla olduğunu söyleyen yayımlar vardır (21,24,26,27). Ancak bizim çalışmamızda lobüler karsinom varlığı ile re-eksizyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Lezyonun varlığının ve boyutlarının tam olarak tanımlanmama nedenlerinden bir diğeri de multifokal hastalık varlığıdır. Bu durumun artmış re-eksizyon oranları ile ilişkisi, literatürde pek çok çalışmada gösterilmiştir (25,28-30). Bizim çalışmamızda da literatür bulgularını destekler şekilde, multifokalitenin, re-eksizyon oranlarında artış ile ilişkisi olduğu sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızda, re-eksizyon yapılan grupta, LVI ve aksiler lenf nodu tutulumunun, anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Literatürde de, re-eksizyonla ilişkili faktörler arasında, lenfovasküler invazyon varlığı (31) ve aksiler lenf nodu tutulumunun da yer aldığını savunan çalışmalara karşın (6,25,32), bu parametrelerin, re-eksizyon oranlarını etkilemediğini söyleyen çalışmalar da vardır (14,23).

Hormon reseptörleri varlığı, meme kanseri için prognostik faktörlerdir. ER ve PR varlığının, daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, ER ve PR varlığının, re-eksizyon riski üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak yapılan bir çalışmada, PR negatif tümörlerin, rezidüel kanserli hastalarda, 3 ya da daha fazla re-eksizyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Bizim çalışmamızda ER ve PR ile birlikte değerlendirdiğimiz diğer parametreler olan Ki-67 ve C-erbB 2, gruplar arasında anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Bunun nedeni, yapılan çalışmalardaki olgu sayılarının ve diğer özelliklerinin birbirinden farklı olması olabilir.

Çalışmamıza dahil olan hastalarda patolojik cerrahi sınır 2 mm ve altı olarak kabul edilmekte iken günümüzde no ink kavramı ile cerrahi sınır pozitiflik oranları düşse de re-eksizyon ihtiyacı olabilmektedir (33). Yine cerrahi sınır pozitifliğini düşürmeye, kozmetik sonuçları ve hasta memnuniyetini arttırmaya yönelik Cerrahi Onkoloji Derneği ve Amerikan Törapatik Radyoloji ve Onkoloji Derneğinin uygun görüntüleme ve biyopsi yöntemleri ile onkoplastik tekniklerin kullanılması gibi önerilerini içeren perioperatif strateji belirleme araçlarının bildirildiği bilinmektedir (34). Özellikle onkoplastik meme cerrahisi, MKC ile karşılaşılan birçok kozmetik sorunu ortadan kaldırmakta ve hastalığın onkolojik kontrolünü arttırmaktadır (35,36).

Sonunda güvenli cerrahi sınır elde edilebiliyorsa, bir veya birden fazla re-eksizyon yapılmasının lokal rekürrens oranını arttırmadığı, bu hastaların re-eksizyon yapılmayan grup ile benzer sağ kalım oranlarına sahip olduğu bilinmektedir (11,37,38). Bizim çalışmamızın uzun dönem takiplerine bakıldığında da 2 grup arasında genel ve hastaliksız sağ kalımın benzer olduğu ve lokal nüks açısından arada anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Retrospektif olarak tasarlanmış olan çalışmamızın eksik noktalarından birisi, düşük kozmetik beklenti nedeniyle mastektomiye yönlendirilen hasta sayısının bilinmemesidir. Benzer şekilde, kendi tercihi ile MKC sonrasında re-eksizyon yerine mastektomi geçiren olgu sayısı da veriler arasında bulunmamaktadır. Ayrıca, bir başka kısıtlayıcı faktör olarak, o dönemde genetik testlere erişim kısıtlılığının olması nedeniyle aile öyküsü pozitif olan hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde nasıl etkilendikleri yorumlanamamıştır. Yine çalışmanın yapıldığı dönemde intraoperatif cerrahi sınır değerlendirmesi için ultrason ya da kavite sınırlarından frozen örnekleme gibi ek yöntemler kullanılmaması re-eksizyon oranlarımızın yüksek bulunması ile ilişkili olabilir ve ilişkili faktörlerin değerlendirileceği başka çalışmalarda bu noktalar göz önüne alınabilir.

SONUÇ

Meme koruyucu cerrahi erken dönem meme kanseri tedavisinde, tüm dünyada giderek artan oranda mastektominin yerini almaktadır. Ancak, MKC'nin multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiği ve re-eksizyonlara ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalıdır. Meme koruyucu cerrahi uygulanacak hastalarda özellikle palpable tümörü olanlarda tanı için tru-cut biyopsi tercih edilmesi, histopatolojik olarak multifokalite, EİK varlığı, LVI veya aksiller lenf nodu tutulumu olan tümör boyutu 2 cm'den büyük ya da genç hastalarda, daha geniş bir cerrahi eksizyon alanının ya da uygun onkoplastik yöntemlerin tercih edilmesinin hastayı ikinci bir işlemden kurtaracağı göz ardı edilmemelidir.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 22020 /KA EK-661).

Yazar Katkıları:

Fikir – D.S.Ü., A.N.O., C.A.; Tasarım – D.S.Ü., A.N.O., M.S., V.D., C.A.; Denetleme – C.A., A.M., A.N.O.; Kaynaklar –; Malzemeler - ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – D.S.Ü., M.Y., V.D., V.V., M.S.; Analiz ve/veya Yorum – D.S.Ü., M.S., M.Y., V.V., C.A., A.N.O.; Literatür Taraması - D.S.Ü., V.V., M.S., M.Y., A.M.; Yazıyı Yazan – D.S.Ü., M.S., V.D., V.V., C.A., A.N.O.; Eleştirel İnceleme – C.A., A.M., M.Y., A.N.O.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394–24.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 347(16):1233–41.
3. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1990;26(6):668–70.
4. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of re-excision among women undergoing breast-conserving surgery for cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1297–303.
5. Ozmen V, Ozmen T, Dogru V. Breast Cancer in Turkey; An Analysis of 20.000 Patients with Breast Cancer. *Eur J Breast Heal* 2019;15(3):141–6.
6. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am.* 2000;6(1):28–33.
7. Singer L, Brown E, Lanni T. Margins in breast conserving surgery: The financial cost & potential savings associated with the new margin guidelines. *Breast.* 2016 ;28:1–4.
8. Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson BO, Blair SL, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Breast Cancer. 2021.
9. Tran C-L, Langer S, Broderick-Villa G, DiFronzo LA. Does reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer? *Am Surg.* 2003;69(10):852–6.
10. Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1040–4.
11. O’Sullivan MJ, Li T, Freedman G, Morrow M. The effect of multiple reexcisions on the risk of local recurrence after breast conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(11):3133–40.
12. Aziz D, Rawlinson E, Narod SA, Sun P, Lickley HLA, McCready DR, et al. The role of reexcision for positive margins in optimizing local disease control after breast-conserving surgery for cancer. *Breast J.* 2006;12(4):331–7.
13. Bani MR, Lux MP, Heusinger K, Wenkel E, Magener A, Schulz-Wendtland R, et al. Factors correlating with reexcision after breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2009;35(1):32–7.
14. Keskek M, Kothari M, Ardehali B, Betambeau N, Nasiri N, Gui GPH. Factors predisposing to cavity margin positivity following conservation surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2004 ;30(10):1058–64.
15. Luu HH, Otis CN, Reed WPJ, Garb JL, Frank JL. The unsatisfactory margin in breast cancer surgery. *Am J Surg.* 1999;178(5):362–6.
16. Mullenix PS, Cuadrado DG, Steele SR, Martin MJ, See CS, Beitler AL, et al. Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2004 ;187(5):643–6.
17. Beron PJ, Horwitz EM, Martinez AA, Wimbish KJ, Levine AJ, Gustafson G, et al. Pathologic and mammographic findings predicting the adequacy of tumor excision before breast-conserving therapy. *Am J Roentgenol.* 1996;167(6):1409–14.
18. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2005;41(15):2304–11.
19. Brekelmans CT, Voogd AC, Botke G, van Geel BN, Rodrigus P, Rutgers EJ, et al. Family history of breast cancer and local recurrence after breast-conserving therapy. The Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer.* 1999;35(4):620–6.
20. Chabner E, Nixon A, Gelman R, Hetelekidis S, Recht A, Bornstein B, et al. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1998;16(6):2045–51.

21. Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1040-4.
22. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *N Engl J Med* 2004;350(14):1430-41.
23. 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.
24. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, Franic S, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. *Am J Surg.* 2009;197(6):740-6.
25. Kurniawan ED, Wong MH, Windle I, Rose A, Mou A, Buchanan M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2542-9.
26. Cellini C, Huston TL, Martins D, Christos P, Carson J, Kemper S, et al. Multiple re-excisions versus mastectomy in patients with persistent residual disease following breast conservation surgery. *Am J Surg.* 2005;189(6):662-6.
27. Chagpar AB, Martin RCG 2nd, Hagendoorn LJ, Chao C, McMasters KM. Lumpectomy margins are affected by tumor size and histologic subtype but not by biopsy technique. *Am J Surg.* 2004;188(4):399-402.
28. Pan Z, Zhu L, Li Q, Lai J, Peng J, Su F, et al. Predicting initial margin status in breast cancer patients during breast-conserving surgery. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2627-35.
29. Meier-Meitingner M, Rauh C, Adamietz B, Fasching PA, Schwab SA, Haerberle L, et al. Accuracy of radiological tumour size assessment and the risk for re-excision in a cohort of primary breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2012;38(1):44-51.
30. Sabel MS, Rogers K, Griffith K, Jagsi R, Kleer CG, Diehl KA, et al. Residual disease after re-excision lumpectomy for close margins. *J Surg Oncol.* 2009 ;99(2):99-103.
31. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1994;12(4):653-60.
32. Tartter PI, Bleiweiss IJ, Levchenko S. Factors associated with clear biopsy margins and clear reexcision margins in breast cancer specimens from candidates for breast conservation. *J Am Coll Surg.* 1997;185(3):268-73.
33. Marinovich ML, Noguchi N, Morrow M, Housami N. Changes in Reoperation After Publication of Consensus Guidelines on Margins for Breast-Conserving Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2020 ;155(10):e203025.
34. Landercasper J, Attai D, Atisha D, Beitsch P, Bosserman L, Boughey J, et al. Toolbox to Reduce Lumpectomy Reoperations and Improve Cosmetic Outcome in Breast Cancer Patients: The American Society of Breast Surgeons Consensus Conference. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3174-83.
35. Down SK, Jha PK, Burger A, Hussien MI. Oncological advantages of oncoplastic breast-conserving surgery in treatment of early breast cancer. *Breast J.* 2013;19(1):56-63.
36. Santos G, Urban C, Edelweiss MI, Zucca-Matthes G, de Oliveira VM, Arana GH, et al. Long-Term Comparison of Aesthetical Outcomes After Oncoplastic Surgery and Lumpectomy in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2500-8.
37. Vos EL, Jager A, Verhoef C, Voogd AC, Koppert LB. Overall survival in patients with a re-excision following breast conserving surgery compared to those without in a large population-based cohort. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):282-91.
38. Fisher S, Yasui Y, Dabbs K, Winget M. Re-excision and survival following breast conserving surgery in early stage breast cancer patients: A population-based study. *BMC Health Serv Res* 2018;18(1):94.