





Neoadjuvan sonrası Güvenli cerrahi sınır nedir?

Dr Hasan KARANLIK
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Cerrahi Ünitesi

Meme kanseri tedavisi

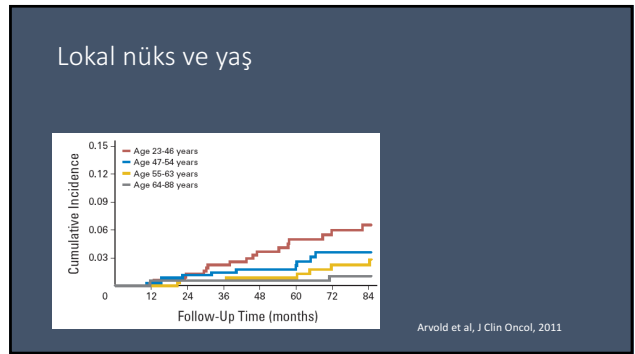
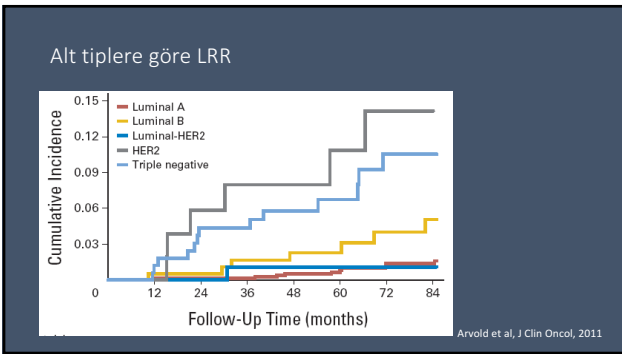
Sağkalım

←→

Lokal kontrol

Kemoterapi
Hormonoterapi
Hedefe yönelik tedavi

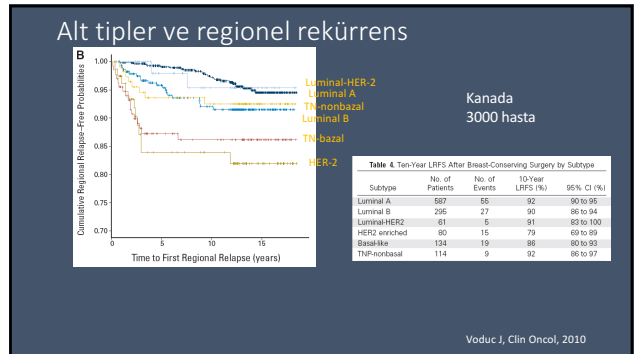
Cerrahi + RT



Lokal nüks – yaş – alt tip

Age Quartile (years)	Breast Cancer Subtype					All Subtypes
	Luminal A	Luminal B	Luminal-HER2	HER2	Triple Negative	
22-46	4.7	8.1	3.0	13.3	10.2	6.5
No. local recurrences	8	5	1	2	6	22
No. at risk	172	62	33	15	59	341
Median follow-up, months	87.5	86.4	90.8	101.8	63.8	86.8
47-54	0.5	5.5	0	19.9	8.9	2.6
No. local recurrences	1	3	0	3	4	11
No. at risk	214	95	20	18	45	419
Median follow-up, months	82.2	84.0	104.0	69.9	61.2	84.5
55-63	1.6	0	0	6.7	8.3	2.3
No. local recurrences	4	0	0	1	3	8
No. at risk	250	42	27	15	36	343
Median follow-up, months	81.8	90.2	88.0	64.8	77.3	83.2
64-88	0.4	0	0	0	6.5	0.9
No. local recurrences	1	0	0	0	2	3
No. at risk	269	39	15	3	21	311
Median follow-up, months	86.4	86.8	110.3	83.4	53.7	84.5
All ages	1.5	4.0	1.0	10.9	8.0	3.1
No. local recurrences	14	8	1	5	15	44
No. at risk	905	198	105	85	171	1,424
Median follow-up, months	86.2	82.0	86.3	63.8	61.2	85.0

Arvold et al, J Clin Oncol, 2011



MKC – lokal nüks – multivariate analiz

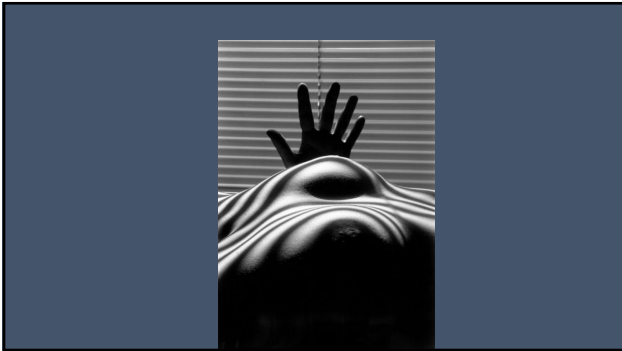
Variable	Local Relapse (n = 1,177)			Regional Relapse (n = 1,177)		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age, years						
≥ 55	1.0			1.0		
< 40	1.8	1.0 to 2.4	.056*	1.2	0.7 to 2.1	.57
Tumor size, cm						
≤ 2	1.0			1.0		
> 2	1.0	0.7 to 1.5	.90	1.5	1.0 to 2.4	.072
Grade						
1/2	1.0			1.0		
3	1.4	0.9 to 2.1	.087	1.0	0.6 to 1.7	.94
Lymphovascular invasion						
Negative	1.0			1.0		
Positive	1.0	0.7 to 1.6	.86	1.4	0.8 to 2.4	.22
Lymph nodes						
Negative	1.0			1.0		
1-3 positive	1.3	0.8 to 2.2	.37	1.7	0.9 to 3.4	.10
≥ 4 positive	2.0	1.0 to 4.3	.058	3.2	1.2 to 9.0	.025*

Voduc J, Clin Oncol, 2010

MKC – lokal nüks – multivariate analiz

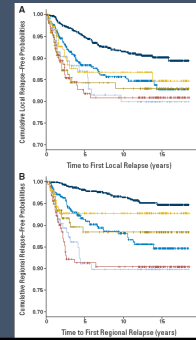
	Lokal nüks		Regional nüks		
Radiation boost					
No	1.0		NA		
Yes	1.0	0.6 to 1.9	.22		
Radiation to nodes					
No	NA		1.0		
Yes			0.5	0.2 to 1.1	
Chemotherapy					
No	1.0		1.0		
Anthracycline	0.4	0.2 to 0.9	.022*	0.5	0.2 to 1.2
Nonanthracycline	1.0	0.6 to 1.9	.095	0.7	0.3 to 1.6
Hormones					
No	1.0		1.0		
Yes	0.7	0.4 to 1.2	.17	0.6	0.3 to 1.3

Voduc J, Clin Oncol, 2010



Mastektomi sonrası alt tiplere göre LRR

	Hasta sayısı (n)	10yil lokal RFS (%)	10 yıllık regional RFS (%)
Luminal A	717	92	96
Luminal B	418	86	88
Lum HER2	124	80	80
HER2	147	83	88
TN-bazal	161	81	80
TN-nonbazal	147	87	93

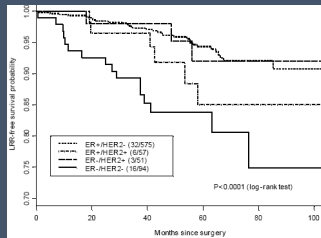


Voduc J, Clin Oncol, 2010

Mastektomi sonrası alt tiplere göre LRR

- n= 819 (2000-2005)
- Neoadjuvan tedavi yok
- PMRT yok
- Median f/u=58 ay

- 5-yıllık lokal nüks
 - HR+/HER2- %1
 - HR+/HER2+ %6.5
 - HR-/HER2+ %2
 - HR-/HER2- %10.9



Dominici et al, Breast Cancer Res, 2012

Multivariate analiz – Mastektomi sonrası LRR

- HR-/HER2-
- Yaş <50
- LN+
 - LN 1-3 poz HR 4.75 (CI:1.25-12.88)
 - LN ≥4 poz HR 23.4 (CI:4.64-117-94)

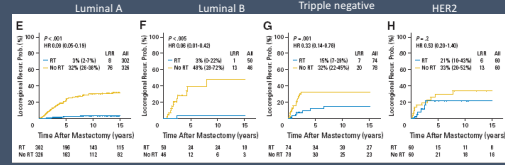
Dominici et al, Breast cancer Res, 2012

Mastektomi sonrası lokal nüks

- Danimarka çalışması – protokol 82 b-c
- >3000 yüksek riskli hasta, rastgele PMRT
 - 1000 hasta PMRT
 - CMF
 - Median lenf nodu sayısı: 7
 - Alt tip tanımı: ER, PR, HER-2 ile

Kyndi et al, J Clin Oncol, 2008

PMRT etkisi!!!



Kyndi et al, J Clin Oncol, 2008

EBCTCG overview Sistemik tedavi lokal nüksü azaltır!!

Sistemik tedavi	RR of LR
Tam x5 vs placebo	0.47
Kemoterapi vs none (CMF / antrasiklin)	
Yaş <50	0.63
Yaş 50-69	0.70

EBCTCG, Lancet, 2005

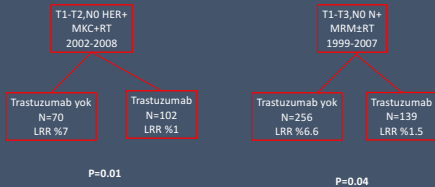
Daha iyi sistemik tedavi lokal nüksü daha fazla azaltır!!!

Sistemik tedavi	RR of LR
Tam x5 vs placebo	0.47
Anastrozol vs Tam	0.83
Letrozol vs Tmx	0.70
Tamx2 → Anastrozol vs Tamx5	0.50
Tamx5 → Letrozolx5 vs Tamx5	0.63

DFS ve OS oranlarını iyileştiren tedaviler lokal nüks oranlarında azalma sağlıyor

Manning M, Radiother Oncol, 2009

Sistemik tedavi cerrahi şekilden bağımsız olarak lokal nüks üzerine etkilidir!!!



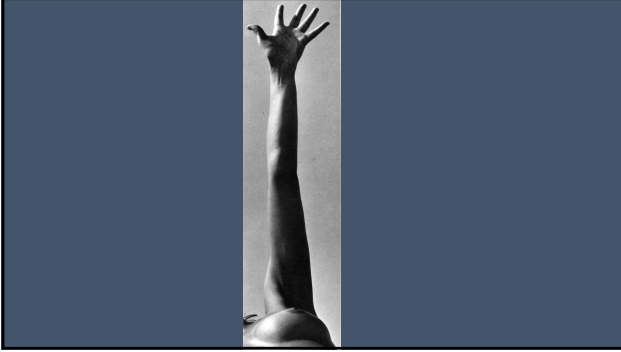
Kiesses AP, Cancer, 2012

Lanning R, ASCO Breast 2013

LRR azalıyor mu!!!

- 53 randomize faz III çalışma
- 86.598 hasta
- 1990-2011
- **LRR %30'dan %15'e indi (p<0.01)**
 - Mastektomi vs MKC
 - RT vs no-RT
 - Menopozal durum ile LRR'nin zaman içinde azalması arasında ilişki yok!!!

Bouganim N, Breast cancer Res Treat, 2013



Meme kanseri tedavisini anlamak



Primer Sistemik Tedavi...

- Tümör yükünün azalması
- Cerrahi morbiditenin azaltılması
 - Cerrahi sınır pozitifliği
 - Meme koruyucu
 - Sentinel nod
- Germline mutasyon test sonuçları cerrahiye etkileyebilir
- Prognostik bilgi (pCR), tedavi sonrası?
- Monitorizasyon, switch



Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials

- 1983-2002
- Metaanaliz - 10 randomize çalışma
- Neoadjuvan vs Adjuvan KT
- Tam/parsiyel yanıt: %69
- MKC: %65 vs %49
- Lokal nüks: %21 vs %16 (p=0.0001)
- Uzak metastaz – genel sağkalım: Fark yok

EBCTCG. Lancet Oncol, 2018

Residual specimen cellularity after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

- Rezidüel sellülarite
- Minimal vs yüksek sellülarite %25 vs %75
- MKC oranı: %38 vs %33 (p>0.05)
- Yanlış negatif cerrahi sınır: %10 vs %5 (p=0.09)

Peintinger F. Br J Surg, 2008

Impact of Multifocal or Multicentric Disease on Surgery and Locoregional, Distant and Overall Survival of 6,134 Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy

• GeparTrio – GeparQuattro – GeparQuinto – 6134 hasta

	Unifokal (4713hasta)	Multifokal (820hasta)	Multisentrik (581hasta)	
pCR	%19	%16	%14	
MKC	%72	%59	%30	(p<0.01)
LRFS	%93	%95	%90	(p=0.002)
DFS	%19	%16	%24	(p<0.01)

*MKC, NAK alan multifokal – multisentrik tümörlü hastalarda uygulanabilir.

*Negatif cerrahi sınır ve/veya tam yanıtla sağkalım kötüleşmez

Ataseven B. Ann Surg Oncol, 2015

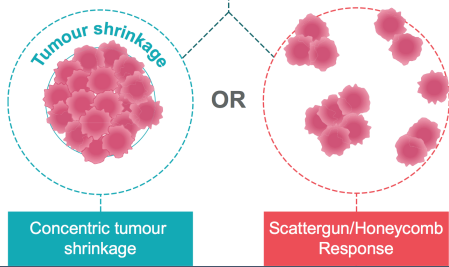
St Gallen Consensus Conference 2017 - 2021

Table 2. Treatment recommendations for loco-regional therapy

Local therapy	Theme	De-escalation	Escalation
Surgery after neoadjuvant chemotherapy in case of downstaging in breast and axilla	Surgery of the breast Margins	Resection of residual disease and not original tumor area No tumor on ink in concentric shrinkage/unifocal residual disease	Resection of the original tumor area in cases of refractory disease Consider re-excision (2 mm margin) in multifocal residual disease/scattered remission

Curigliano G. Ann Oncol, 2017
Burstin HJ. Ann. Oncol, 2021

Response to neoadjuvant treatment:



Fizibilite çalışması Neoadjuvan KT sonrası meme cerrahisi olmasın!!!

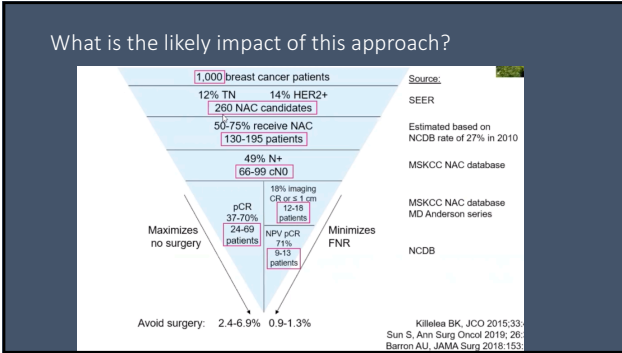
- 40 hasta, T1-3N0-3
- Tripple negative – HER2 positive
- Tümör yatağı biyopsisi (İİAB – Vakum)
- Tm çapı 3.3cm (1.2-7cm) >>>> 1.1cm (0-4.2cm)
- %40 aksilla pozitif

Kuerer HM, Ann Surg, 2017

Fizibilite çalışması Neoadjuvan KT sonrası meme cerrahisi olmasın!!!

- Meme pCR...%48 (Aksilla ile uyum %98)
- İAB/Vakum
 - Accuracy %98
 - FNR %5
 - NPV %95
- Vakum > İAB (p=0.01)

- KT sonrası Vakum/İAB ile tam yanıt öngörülebilir
- Prospektif çalışma ile uygun hastalar belirlenecektir.



Sonuç

- Moleküler alttıplere göre daha geniş cerrahi sınır indikasyonu yoktur
- Multimodalite tedavisi önemli
- Daha geniş cerrahi kötü biyolojiye çare değildir!
- pCR varlığında cerrahi yapmayalım... ÇOK YAKINDA!!!

