

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ TANILI POSTOPERATİF ADJUVAN  
RADYOTERAPİ UYGULANAN OLGULARDA GEÇ YAN  
ETKİLERİN LENT / SOMA SKALASINA GÖRE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HALİL SAĞINÇ**


**DANIŞMAN**

**PROF.DR. P. BAHAR BALTALARLI**


**DENİZLİ – 2012**

Prof. Dr. P. Bahar BALTALARLI danışmanlığında Dr. Halil SAĞINÇ tarafından yapılan " Meme Kanseri Tanılı Postoperatif Adjuvan Radyoterapi Uygulanan Olgularda Geç Yan Etkilerin LENT / SOMA Skalasına Göre Değerlendirilmesi " başlıklı tez çalışması 11 / 06 / 2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**BAŞKAN**

  
**Prof. Dr. P. Bahar BALTALARLI**

**ÜYE**

  
**Prof. Dr. Nuran Sabir AKKOYUNLU**

**ÜYE**

  
**Doç. Dr. Metin Akbulut**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.**

**10 / 07 / 2012**

  
**Prof. Dr. Mustafa Kılıç**  
**Pamukkale Üniversitesi**  
**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimiyle her zaman bana yol gösterici olan, yetişmemde katkısını ve emeğini esirgemeyen tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. P. Bahar Baltalarlı' ya , tezimin belirlenmesi, etik kurul başvurumun yapılması ve olgu kabulü süresince yardımlarını esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen değerli hocam Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi öğretim üyesi Prof. Dr. Zeynep Özşaran' a, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi' ndeki değerli hocalarıma, emeği geçen Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tüm hocalarıma, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim doktor ve hemşire arkadaşlarıma, istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Doç.Dr. Mehmet Zencir' e, beni yetiştiren değerli annem ve babama, benimle birlikte yaşamı paylaşan sevgili eşim Ayşe Sağınç' a ve sevgili kızım Ayça Sağınç' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halil Sağınç

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	II
TEŞEKKÜR .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VI
TABLolar DİZİNİ .....	VII
ÖZET.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Anatomi.....	5
2.3 Evreleme.....	8
2.4 Histopatolojik sınıflama.....	15
2.6 Prognostik faktörler .....	17
2.7 Meme kanseri tedavi yönetimi.....	25
2.8 Radyasyon tedavi tekniklerinde hedef tanımlar .....	33
2.9 Radyoterapi alanları .....	35
2.10 Radyoterapi toksisiteleri.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	44
3.1- İstatistiksel değerlendirme .....	45
3.2- LENT / SOMA , RTOG ve EORTG geç yan etki skorlaması .....	46
4. BULGULAR .....	49
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	66
7. KAYNAKLAR .....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Co- 60: Kobalt 60

GD: Göğüs duvarı

HG: Histolojik grad

HT: Hormonoterapi

İDK: İnvaziv duktal karsinom

İHK: İmmunohistokimyasal

İLK: İnvaziv lobüler karsinom

İM: İnternal mammaryan

KT: Kemoterapi

LENT / SOMA: Normal doku geç yan etki metod ve analizi

Linak: Lineer Akselator

LVİ: Lenfovasküler invazyon

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MKT: Meme koruyucu tedavi

MRM: Modifiye radikal mastektomi

OP: Operasyon

PNI: Perinöral invazyon

RM: Radikal mastektomi

RT: Radyoterapi

TLI: Timidin etiketleme indeksi

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1 Aksiller lenf nodu seviyeleri.....</b>	<b>8</b>
<b>Şekil 2 Lumpektomi operasyonu .....</b>	<b>28</b>

**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo 1 Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması .....</b>	<b>15</b>
<b>Tablo 2 Kadınlarda Meme Kanserinde Risk Faktörleri.....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 3 Kadınlarda Meme Kanserinde Olası Risk Faktörleri.....</b>	<b>17</b>
<b>Tablo 4 LENT / SOMA Skalası .....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 5 Olgularımızın Özelliklerine Göre Dağılımı .....</b>	<b>50</b>
<b>Tablo 6 Kol Ödemini Etkileyen Faktörlerin LENT / SOMA Skalasına Göre Dağılımı .....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 7 Retraksiyon, Atrofiyi Etkileyen Faktörlerin LENT / SOMA Skalasına Göre Dağılımı .....</b>	<b>54</b>
<b>Tablo 8 Fibrozisi Etkileyen Faktörlerin LENT / SOMA Skalasına Göre Dağılımı.....</b>	<b>56</b>
<b>Tablo 9 Telenjektaziyi Etkileyen Faktörlerin LENT / SOMA Skalasına Göre Dağılımı.....</b>	<b>57</b>
<b>Tablo 10 Hormonoterapi İle Ağrı İlişkisinin Dağılımı .....</b>	<b>58</b>

## ÖZET

### **Meme kanseri tanılı postoperatif adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda geç yan etkilerin LENT / SOMA skalasına göre değerlendirilmesi**

Dr. Halil SAĞINÇ

Meme kanseri tanısı ile postoperatif adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda geç yan etkilerin LENT/SOMA skalasına göre değerlendirilerek yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmıştır.

1994 - 2010 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'nde radyoterapi uygulandıktan sonra 6 ay ve üzerinde izlenen meme kanserli 156 olguda meme operasyonu, aksilla operasyonu, aksilla diseksiyon edilen lenf nodu sayısı, menapoz durumu , diabet , yaş , obezite , tedavi cihazı , hormonoterapi , evre , kemoterapi ve radyoterapi dozu gibi faktörlerin geç yan etkilere etkisi kıkare testi ile analiz yapılarak istatistiksel açıdan araştırılmıştır.

Olguların medyan yaşı 52 (aralık: 23 - 84) ' dir. Meme operasyonu yapılmayan sadece 1 olgu olup mastektomi 78 olguya , meme koruyucu cerrahi 68 olguya uygulanmıştır. Aksilla diseksiyonu yapılan 99 , sentinel / nonsentinel lenf bezi biopsisi uygulanan 28 , aksiller diseksiyon ve sentinel lenf bezi biyopsisi yapılan 15 ve diseksiyon yapılmayan 14 olgu mevcuttur. Diseksiyon yapılan olgularda çıkarılan lenf bezi sayısı medyan 14 ' dir. Radyoterapi 62 olguda yalnız meme - göğüs duvarına, 94 olguda meme - göğüs duvarı ve periferik lenfatiklere yönelik uygulanmış, 31 olguda Co - 60 tedavi cihazı, 125 olguda lineer akselatör kullanılmıştır. Kemoterapi 107 olguda, hormonoterapi ise 130 olguda uygulanmıştır.



Çalışmamızın sonucuna göre radyoterapi ile ilgili geç yan etkiler meme operasyonu, aksilla operasyonu, aksilladan diseke edilen lenf nodu sayısı, meme /göğüs duvarı sahasına supra ve aksilla sahasının eklenmesi, tedavi cihazı, evre, kemoterapi, radyoterapi dozu gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Yan etki gelişimine neden olan faktörlerin bilinmesi ve tedavi sırasında gözönünde bulundurulması yaşam kalitesini arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri , Postoperatif adjuvan radyoterapi , LENT / SOMA skalası , Geç yan etkiler

## SUMMARY

### **Evaluation of late side effects with LENT / SOMA scale after postoperative adjuvant radiotherapy in patients with breast cancer**

Dr. Halil SAGINC

Late side effects of postoperative adjuvant radiotherapy in patients with breast cancer are evaluated with LENT / SOMA scale and we aimed to increase the quality of life in this retrospective study.

156 patients with breast cancer who were treated with radiotherapy during 1994 and 2010, followed six months and up at the Department of Radiation Oncology Ege University Faculty of Medicine were included in our study. Factors effecting late side effects such as type of breast surgery, axillary surgery, the number of axillary lymph nodes dissected, menopausal status, diabetes, age, obesity, treatment device, hormonal stage, chemotherapy and radiotherapy dose in patients were investigated statistically. Statistical analysis were done with chi-square test.

Median age was 52 (range: 23-84). One case has not gone surgery , 78 cases had total mastectomy and 68 cases had breast conserving surgery . 99 cases had axillary dissection, 28 had sentinel / nonsentinel lymph node biopsy , 15 cases had axillary dissection and sentinel lymph node biopsy and 14 cases did not have axillary dissection and / or sentinel lymph node biopsy . The median number of lymph nodes was 14 . 62 cases had received radiotherapy alone to the breast or the chest wall, 94 cases had received radiotherapy to the breast or the chest wall and peripheral lymphatics. 31 cases had been treated with Co - 60 , 125 cases had been treated with linear accelerator . Chemotherapy was given to 107 cases and , hormonal therapy was applied to 130 cases.

Late side effects of radiotherapy are influenced by many factors such as the type of breast surgery, axillary surgery, number of lymph nodes dissected from the axilla, breast / chest wall treatment area and whether supraclavicular and axillar treatment volume had been added , type of radiotherapy machine, stage, chemotherapy, dose of radiotherapy treatment according to this study. Known factors which lead to the development of side effects and taken into consideration during treatment improve the quality of life .

Key words: Breast cancer, postoperative adjuvant radiotherapy, LENT / SOMA scale, late side effects

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2005 yılında 211240 yeni hastaya tanı konulmuş, 40410 hasta meme kanserinden ölmüştür (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi' nin 1996 yılı verilerine göre meme kanseri kadınlarda % 23,3 ile birinci sırada yer almaktadır ve 1996- 1997 yıllarında kadınlarda mortalitesi en yüksek kanser türü akciğer kanserinden sonra meme kanseridir (2). Meme kanseri kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (3). Meme kanserine bağlı ölümlerde son zamanlarda azalma mevcuttur. Bunun nedenleri tarama metotlarının başarıyla uygulanması, sistemik tedavideki yenilikler ve radyasyon onkolojisindeki gelişmeler sonucunda kardiyak ölümlerin azalmasına bağlı olarak uzun süreli sağkalımın artmasıdır.

Meme kanserinin tedavisinde radyoterapi primer ve adjuvan tedavi olarak önemlidir. Radyoterapi iyi ve doğru bir teknik ile uygulandığında sadece lokal bölgesel kontrolü değil, sağkalımı da olumlu olarak etkilemektedir (4). Adjuvan tedaviler sonrasında nükslerin dörtte üçü ilk beş yılda ortaya çıkmaktadır. Meme kanserli hastalarda lokal bölgesel yinelemeyi arttırdığı ispatlanmış risk faktörleri mevcuttur. Bu faktörler; tümör, hasta ve tedavi özellikleriyle ilişkili olarak gruplandırılmaktadır. Tümöre ait faktörler arasında,

tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, aksiller metastaz durumu, histolojik gradı, koruyucu cerrahi yapılmışsa ekstensif intraduktal komponent varlığı, mültisentrisite, biyolojik marker'lar (östrojen ve progesteron reseptörleri, her 2 / neu varlığı, BRCA-1 ve BRCA-2 v.b.) sayılmaktadır. Hastaya ait faktörler ise yaş, menopoz durumu, aile hikayesi, menarş yaşı, menopoz yaşı, laktasyon ve doğum sayısıdır. Tedaviyle ilişkili faktörler ise cerrahinin şekli, cerrahi sınırların durumu, radyoterapinin kalitesi ve sistemik tedavilerin varlığıdır.

Lokal ve bölgesel radyoterapinin meme koruyucu cerrahi veya mastektomi sonrası lokal kontrol ve sağkalımı arttırdığını bildiren randomize çalışmalar ve meta- analizler mevcuttur (5) . EBCTCG'nin ( Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group ) 2005 yılı meta-analizinde radyoterapinin izole lokal nüksleri 10 yılda % 30, meme kanserinden ölümleri 15 yılda % 5 oranında azalttığı rapor edilmiştir (6) . Mastektomi sonrasında aksillası pozitif yineleme riski yüksek olan hasta grubunda radyoterapi izole lokal yinelemeleri % 17 oranında azaltmaktadır (7).

NSABP B- 06 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve diğer bazı merkezlerdeki çalışmalar, meme kanserinde geniş tümör eksizyonu, aksilla diseksiyonu ve radyoterapinin erken sonuçlarının lokal

kontrolü sağlamada radikal mastektomiye eşdeğer olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, evre I, II meme kanserinde meme koruyucu tedavi tercih edilen bir tedavi olmuştur.

Aksilla diseksiyonunununa bağlı yan etkilerin artması (kol ödemi, omuz hareketi kısıtlılığı ve deformitesi, kol kuvvet azlığı ve uyuşukluk ) sentinel lenf nodülü biyopsisi uygulamasını arttırmıştır. 5 ml "isosulfan blue" boyası tümör çevresine verilerek, tümörün lenf akımını aksillaya taşıyan maviye boyanmış lenf kanalı ve lenf nodülü (sentinel lenf nodülü) bulunarak, bunların patolojik muayenesi yapılabilmektedir. Eğer sentinel nodül tümör hücrelerini içeriyorsa aksilla pozitif, içermiyorsa aksilla negatif kabul edilmektedir. Bu yöntem yaklaşık % 93 doğru sonuç vermektedir. Sentinel lenf nodülü biopsisi, tümör çevresine radioaktif koloid madde verilerek de yapılmaktadır (lenfosintigrafi) . Lenfosintigrafinin başarılı uygulama oranı % 92, prediktif değeri % 100 olarak verilmektedir. Özellikle küçük tümörü olan ( < 1 cm ) olgularda aksillada metastaz olasılığı % 3 ile % 27 arasında verilmektedir. Bu olguların tümüne aksiller diseksiyon yapılacak olursa, bunların % 73 ile % 97' si gereksiz bir aksilla diseksiyonu ameliyatı geçirmiş olacaktır. Bu nedenle isosulfan blue ve radyoaktif koloid ile yapılacak olan sentinel nodül biyopsisi bütün hastalara aksilla diseksiyonu gereksinimini ortadan kaldıracaktır. Sentinel lenf nodulu biyopsisi için mavi boya ve / veya radyokoloid injeksiyonu; peritümöral intraparankimal, subareolar, intradermal veya intratümöral olarak da

yapılmaktadır. Burada memenin deri ve parankiminin aynı ektodermal orijinli olmasının injeksiyon yerinin farklı olmasına rağmen, lenfatik drenajın aynı lenf nodülüne (nodüllerine) olacağını göstermektedir (8).

Bizim çalışmamızda meme kanseri tanısı ile postoperatif adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda geç yan etkiler değerlendirilerek yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmıştır. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı' nda 1994 - 2010 yılları arasında postoperatif radyoterapi sonrası 6 ay ve üzerinde izlenen meme kanserli 156 olgunun LENT / SOMA geç yan etki değerlendirme sistemine göre geç yan etkileri sorgulanmış, meme operasyonu, aksilla operasyonu, aksiller diseke edilen lenf nodu sayısı, menapoz durumu, diyabet, yaş, obezite, tedavi cihazı, hormonoterapi, evre, kemoterapi, radyoterapi dozu, radyoterapi sahası gibi değişkenler göz önüne alınarak kıkare analizi ile istatistiksel anlamlılık yönünden araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Anatomi

Matür kadın memesi, süperiorda ikinci ya da üçüncü kostalar seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kostalar seviyesindeki meme altı kıvrımına kadar uzanır. Lateralinde, anterior ya da mid aksiller çizgi, medialinde sternumun lateral sınırı yer alır. Meme, tubuloalveolar tipte glandular doku içeren 15- 20 adet lobdan oluşur. Loblar arasında bulunan fibröz bağ dokusu destek görevi görürken, yağ dokusu boşlukları doldurur. Süperfisyel fasyanın yüzeysel tabakasından, yani hipodermisten meme parenkimine doğru uzanan fibröz bağ dokusu kalınlaşmalarına Cooper ligamentleri adı verilir. Lobların her biri 2- 4 mm çaplı birer laktifer duktus ile sonlanır. Bunlar meme başında 0,4- 0,7 mm çaplı birer orifise açılırlar. Her bir duktus areola altında dilate bir bölüm içerir. Bunlara laktifer sinüs adı verilir. Laktifer duktuslar dallanarak subsegmental ve terminal duktuslara dönüşürler. Terminal duktuslar gevşek bir bağ dokusu stroma ile, memenin fonksiyonel ünitesi olan lobüller ise yoğun kollajenöz bir stroma ile çevrelenmişlerdir. Memenin fonksiyonel olarak en aktif bölümü olan terminal duktal lobüler ünite (TDLU) kısa bir terminal duktus bölümünden ve asinüsten (alveol) meydana gelir.



## 2.2 Memenin lenfatik drenajı

### Aksiller Drenaj

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf gangliyonlarından geçer. Aksiller lenf gangliyonları altı grupta incelenir.

1. Aksiller ven grubu (lateral grup): Aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşim gösteren 4 - 6 adet lenf gangliyonundan oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümü bu gangliyonlara olur.

2. Eksternal mammaryan grup (anterior ya da pektoral grup): 4- 5 lenf gangliyonundan oluşan bu grup pektoral minör kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Lenf akımı bu lenf gangliyonlarından santral ya da subklavikuler lenf gangliyonlarına doğrudur.

3. Skapular grup (posterior ya da subskapular grup): Skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşen ve 6 - 7 lenf gangliyonundan oluşan bu grup, boyun, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajını sağlar.

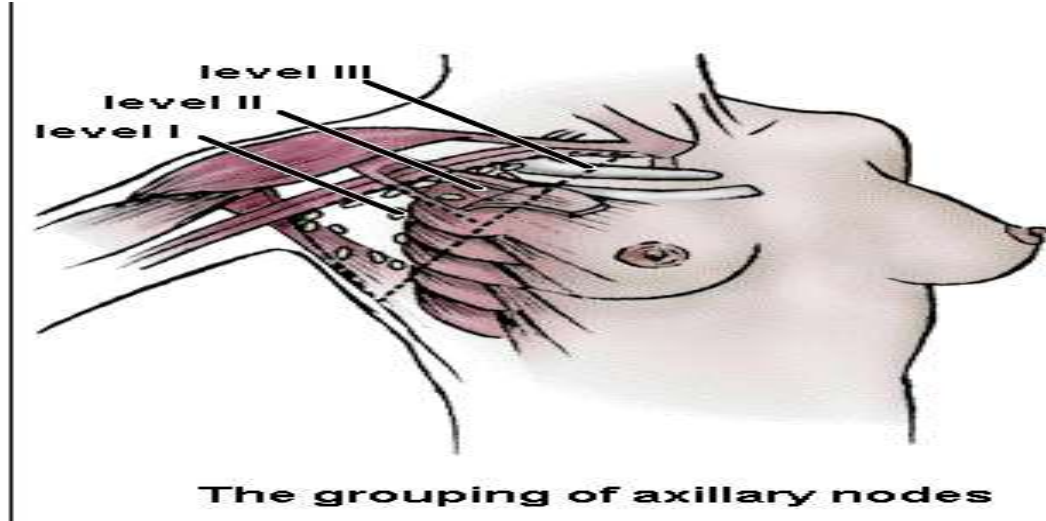
4. Santral grup: Bu grup 3 - 4 lenf gangliyonundan oluşur. Genelde pektoralis minör kasının posteriorunda yer alır. Diğer üç gruptan ve direk olarak memeden lenf akımını alır.

5. Subklavikuler grup (apikal grup): Pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorundaki 6 - 12 adet lenf gangliyonundan oluşan bu grup, aksiller

venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanır. Bu gangliyonlardan çıkan lenfatik damarlar birleşerek subklavian trunkusu oluştururlar.

6. İnterpektoral grup (Rotter grubu): Pektoralis majör ve minör kasları arasında 1 - 4 adet küçük lenf gangliyonundan oluşan bu grubtan çıkan lenfatikler santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına giderler.

Aksiller lenf gangliyonları, anatomik olarak, pektoralis minör kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılırlar. Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan lenf gangliyonları Level I olarak adlandırılırlar. Bu gruba eksternal, mammaryan, aksiller ven ve skapuler lenf gangliyonu grupları girer. Pektoralis minör kasının posteriorunda yerleşen gangliyonlar Level II grubu olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf gangliyonu grubunu içerir. Level III lenf gangliyonları pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde yer alırlar ve subklavikuler lenf gangliyonu grubunu kapsarlar. Aksiller level I, II, III şekil 1' de gösterilmiştir.



**Şekil 1. Aksiller lenf nodu seviyeleri**

### **İnternal mammaryan drenaj**

İnternal mammaryan lenf gangliyonları, toraks ön duvarında, ikinci- altıncı interkostal aralıklara denk gelen parasternal bölgede yerleşim gösteren lenf gangliyonlarıdır. Bunlar daha çok memenin santral ve medial kesimlerinden drenaj alırlar. Bu lenf gangliyonlarından gelen lenfatik akım aksillada, subklaviküler (apikal; Level III) lenf gangliyonu grubunda sonlanır (9) .

### **2.3 Evreleme**

Son yıllarda tarama amaçlı mamografik tetkiklerin yaygın uygulanması, sentinel lenf nodu disseksiyonu tekniklerinin ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invaziv meme kanserlerinin giderek daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. Ayrıca infraklaviküler, supraklaviküler ve internal

mammaryan lenf nodları ile ilgili artan deneyimler bu konudaki eski yargıların sorgulanmasına neden olmuştur.

Meme kanserinin doğal seyirinde gözlenen bu değişimler evreleme sisteminde de yenilik gereksinimini doğurmuştur. Bu gereksinim doğrultusunda oluşturulan Meme Kanseri Çalışma Grubu iki yıllık çalışmanın sonucunda yeni bir evreleme yolundaki çalışmalarını tamamlamış ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesine sunmuştur. Yeni evreleme sisteminde de kanıta dayalı bulgulara yer verilmiş ve klinik konsensusun oluşabileceği ortak bir zemin sağlanmaya çalışılmıştır. 2002 yılında yeni evreleme sistemi uygulanmaya başlanmış 2009 yılında en son versiyonu yayınlanmıştır.

Evrelemede American Joint Committee on Cancer (**AJCC**)'in Tümör, Nod, Metastaz (**TNM**) sınıflaması kullanılmaktadır (10) . **T**; tümör büyüklüğünü, **N**; bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, **M**; ise uzak metastazları gösterir.

**Primer tümör**

Klinik ve patolojik sınıflaması aynıdır.

**Tx:** Değerlendirilemeyen primer tümör

**T0:** Primer tümöre ait bulgu yok

**Tis:** İn situ karsinom

**Tis (DCIS):** Duktal karsinom in situ

**Tis (LCIS):** Lobuler karsinom in situ

**Tis (Paget):** Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)

**T1:** En büyük çapı  $\leq 2,0$  cm tümör

**T1mic:** En büyük çapı  $\leq 0,1$  cm mikroinvazif tümör

**T1a:** Tümör çapı  $> 0,1$  cm, ancak  $\leq 0,5$  cm

**T1b:** Tümör çapı  $> 0,5$  cm, ancak  $\leq 1,0$  cm

**T1c:** Tümör çapı  $> 1,0$  cm, ancak  $\leq 2,0$  cm

**T2:** Tümör çapı  $> 2,0$  cm, ancak  $\leq 5,0$  cm

**T3:** Tümör çapı  $> 5,0$  cm

**T4:** Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör

**T4a:** Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

**T4b:** Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri

**T4c:** T4a ve T4b

**T4d:** İnflamatuvar karsinom

**Bölgesel lenf nodları**

**Klinik sınıflandırma:** Klinik ve radyolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

**Nx:** Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum

**N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**N1:** Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı

**N2:** Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral internal mammaryan (İM) nodal metastaz

**N2a:** Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

**N2b:** Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz

**N3:** İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

**N3a:** İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

**N3b:** Klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı

**N3c:** Supraklaviküler lenf nodu metastazı

**Patolojik sınıflandırma:** Patolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

**pNx:** Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

**pN0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok

**pN1:** 1- 3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

**pN1a:** 1- 3 aksiller lenf nodu tutulumu

**pN1b:** Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikrometastaz

**pN1c:** 1- 3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan im lenf nodunda mikrometastaz

**pN2:** 4- 9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın im lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) görülebilen tutulum

**pN2a:** 4- 9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm

**pN2b:** Aksiller tutulum olmaksızın im lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum

**pN3:** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin im lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik im lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı

**pN3a:** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2,0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

**pN3b:** Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'ten fazla aksiller lenf nodu metastazı

**pN3c:** Supraklaviküler lenf nodu metastazı

### **Uzak Metastazlar**

**Mx:** Değerlendirilemeyen uzak metastaz

**M0:** Uzak metastaz yok

**M1:** Uzak metastaz var



**TNM meme kanseri evreleme****Evre 0** Tis N0 M0**Evre I** T1\* N0 M0**Evre IIA** T0 N1 M0

T1\* N1 M0

T2 N0 M0

**Evre IIB** T2 N1 M0

T3 N0 M0

**Evre IIIA** T0 N2 M0

T1\* N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

**Evre IIIB** T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

**Evre IIIC** Herhangi bir T N3 M0**Evre IV** Herhangi bir T herhangi bir N M1

\*T1 ve T1 mikrometastazı içerir (10).

## 2.4 Histopatolojik sınıflama

Meme kanserinin histopatolojik sınıflaması tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. (AJCC) Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması

Histopatolojik Sınıflama
<b>İn situ Karsinomlar</b>
Lobüler in situ
Duktal in situ
Paget hastalığı
<b>İnvasiv Karsinomlar</b>
Duktal
İnflamatuvar
Medullar
Müsinöz
Papiller (predominant mikropapiller patern)
Tübüler
Lobüler
Paget hastalığı
Andiferansiye
Skuamoz hücreli
Adenoid kistik
Sekretuvar
Kribriform

## 2.5 Risk faktörleri

Meme kanserinde risk faktörleri tablo 2 ’ de verilmiştir (11).

Tablo 2. Kadınlarda Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Risk Faktörler	Risk Kategorisi	Karşılaştırma Kategorisi
<b>Risk Faktörleri</b>		
İleri Yaş	50'den Yaşlı	50'den Genç
Coğrafya	Kuzey Amerika veya Kuzeydoğu Avrupa	Asya veya Afrika
Germ Mutasyon Durumu	BRCA1 veya BRCA2 mutasyonlar	BRCA1 veya BRCA2 mutasyon yok
Kişisel Meme karsinom Öyküsü	İnvasiv Meme karsinom Öyküsü	İnvasiv Meme karsinom Öyküsü Yok
Göğüs alanına yüksek radyasyon maruziyeti	Göğüs alanına yüksek radyasyon maruziyeti	Radyasyon maruziyet yok
Meme biyopsisinde atipik hiperplazi	atipik hiperplazi var	Hiperplazi yok
Sitolojik Bulgular ( İnce iğne aspirasyon ; Meme aspirasyon sıvısı)	Atipili profilerasyon	Anormallik yok
Ailesel meme kanseri durumu	Bir veya daha fazla yakınında meme kanseri var	Meme kanserli yakını yok
Erken menarj	12 yaş öncesi menarj	14 yaş sonrası menarj
Geç menapoz	55 yaş sonrası menapoz	55 yaş öncesi menapoz
İlk doğumun ileri yaşta olması	İlk doğum 30 yaşından sonra	İlk doğum 20 yaşından önce
Çocuk sahibi değil	Çocuk sahibi değil	Bir veya daha fazla çocuk
Menapozda hormonoterapi kullanılması	Menapoz sonrası hormonoterapi	Menapoz sonrası hormonoterapi yok
Menapoz sonrası obesite	Menapoz sonrası obesite	Menapoz sonrası obesite yok
<b>Diğer risk faktörleri</b>		
Doğum kontrol hapı kullanılması	Doğum kontrol hapı kullanmış	Hiç kullanmamış
Uzun boy	175 cm üstü	160 cm altı
Düzenli alkol tüketimi	Düzenli alkol tüketimi	Düzenli alkol tüketimi yok
Emzirmek	Emzirme yok	1 yıldan fazla emzirme
Postmenapozal beden kitle indeksi	Yüksek BMI	Düşük BMI

Meme kanserinde olası risk faktörleri tablo 3 ' de verilmiştir.

**Tablo 3. Kadınlarda Meme Kanserinde Olası Risk Faktörleri**

Risk Faktörler	Risk Kategorisi	Karşılaştırma Kategorisi
Mamaogramlarda yüksek dansite	Mamaogramlarda yüksek dansite olması	Düşük dansite olması
Yüksek sosyo ekonomik durum	Yüksek sosyo ekonomik durum	Düşük sosyo ekonomik durum
Fiziksel aktivite	Düşük	Yüksek
Beslenme Faktörleri	Yüksek yağ, Düşük lifli diyet	Düşük yağ, Yüksek yağlı diyet

## 2.6 Prognostik faktörler

### Aksiller nod tutulumu

Aksiller nodlar meme için major drenaj bölgesidir. Aksiller nod negatif, 1-3, 4 ve daha fazla olanlar değerlendirildiğinde tutulan nod sayısı hastalığın prognozu ile ilişkilidir (12). En önemli iki prognostik faktör tümör büyüklüğü ve aksiler lenf nodu tutulumudur. Sağkalım oranları tümör büyüklüğü 5 cm ve 5 cm'den büyük ve aksiler lenf nodu pozitifse % 45,5 , tümör büyüklüğü 2 cm'den küçük ve aksiler tutulum negatifse % 96,3' dür (13).

### **Mikrometastaz**

Deneyimli ellerde yanlış negatif sentinel lenf oranları (<% 10) düşük olup, sentinel lenf nodu negatif hastaların prognozu aksiller diseksiyon negatif hastalara benzerdir. Sentinel nod pozitif hastaların büyük çoğunluğunda prognoz aksilla sayısına göre olacağından aksiller diseksiyona tamamlanır (14).

Hansen ve ark. tarafından 696 kadında sentinel lenf nodu değerlendirildi. Otuzsekiz ay ortalama izlem yapılan bu çalışmada sentinel nod metastazı (< 2 mm veya > 2 mm) önemli bir prognostik faktör olarak bulundu. Ancak gerçek nod negatif ve sadece İHK pozitif olgular arasında hastalısız sağkalım veya genel sağkalım açısından fark yoktu (15).

### **Histolojik tip**

İnvaziv lobüler kanserden daha fazla sıklıkla invaziv duktal kanser görülür. İnvaziv lobüler kanser invaziv duktal kanserden daha iyi prognoza sahiptir (16) . SEER program ile 158621 invaziv ve 10639 in situ olgu tümör alt tiplerine göre değerlendirildi. % 67,5 ile en sık invaziv duktal, % 6,3 ile ikinci sıklıkta invaziv lobüler, % 2,8 ile üçüncü sıklıkta medüller, % 2,2 musinöz (kolloid), % 0,9 papiller, % 0,7 tubuler, % 0,5 inflamatuvar karsinom ve % 1,1 Paget hastalığı bulunmuştur. Beş yıllık sağkalımlar ise bu alt tiplere göre

sırası ile %79, %84, %82, %95, %95 , %96 , % 18 ve paget hastalığında %79' dur (17).

İnvaziv lobüler karsinomlarda kontralateral nüks sıktır. Karşı memenin yakın izlemi gereklidir. İnvaziv lobüler karsinom 40 yaşın üstünde invaziv duktal karsinomdan daha sık görülür (18). İnvaziv lobüler karsinom agresif, multisentrik ve uzak metastaz eğilimlidir. ER pozitifliği invaviz duktal karsinomdan daha sıktır. İlk mamografide sıklıkla görünmez.

Tübüler karsinomlar agresif olmayan büyüme paternine ve iyi prognoza sahiptir. Medullar kanserlerin prognozu diğer meme kanserlerinden daha iyidir. Medullar karsinom genç kadınlarda ve BRCA 1 pozitifliği olanlarda daha fazla sıklıkla görülür. Musinöz karsinom semptomların süresiyle ilişkili olarak daha yaşlı kadınlarda görülür. Yavaş büyür ve aksiller lenf nodu metastazı düşük sıklıktadır. Sağkalımı İDK'dan daha iyidir. Tubuler, musinöz ve papiller kanserlerin prognozları daha iyidir ve aksiller lenf nodu metastazı daha azdır. İnflamatuar karsinom ise en kötü prognoza sahip olan tiptir (19).

### **Tümör büyüklüğü**

Klinik meme kanseri tanılı kadınlarda yaş, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu tutulumu, grad meme kanseri ölüm riskini arttırmıştır. Tümör çapı

tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli bir prognostik faktördür (20, 21, 22, 23 ).

### **Tümör gradı**

Meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biri olan histolojik grade tümörün biyolojik özelliklerini, morfolojik değerlendirmesini ve meme kanserlerinin klinik davranışı ile ilgili önemli bilgiler elde edilmesini sağlar. Genom mikroarray tabanlı ekspresyon profil çalışmaları meme kanseri biyolojisinin çeşitli karakteristiklerinin çözülmesini ve histolojik gradın tümör davranışını belirlemede önemli olduğuna yönelik daha fazla kanıt sağlamıştır(24). Nükleer grad tümörün çekirdek özelliklerini ve atipi derecesini yansıtır. Histolojik grad hücresel ve dokuyla ilişkili kriterlere dayandığı için, nükleer graddan daha güvenilir bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir, fakat nükleer gradı sitolojik örneklerde de değerlendirme şansı vardır. En sık kullanılan gradlama sistemleri Scarff- Bloom-Richardson (SBR) sınıflaması ve Fisher' in nükleer gradlama sistemidir, ancak çoğu zaman bunların modifiye şekilleri kullanılmaktadır (25, 26). Meme tümörleri tubul oluşturma, hücrelerin çapları, nükleus çapı, hiperkromatizm derecesi ve mitoz sayısına dayanarak üç histolojik dereceye ayrılır. Grade I iyi, grade II orta ve grade III kötü derecede diferansiye olmuş tümörleri tanımlar (27) .

### **Lenfovasküler ve perinöral invazyon**

Lenfatik vasküler invazyon lenf nodu pozitifliğini artırıcı bir risk faktörüdür. LVI operabl meme kanseri için güçlü bir prognostik faktördür. Lenf nodu negatif olgularda LVI kötü prognozun ve ölüm riskinin yüksek bir belirleyicisidir. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur (28). Lenfovasküler invazyon (LVI) meme kanserinde kötü prognostik bir özelliktir. Perinöral invazyon (PNI) invaziv meme kanserinde lenfovasküler invazyondan 10 kez daha az ortaya çıkan ve oldukça nadir görülen bir histolojik özelliktir. Perinöral invazyon yüksek T evresi, yüksek tümör gradı (HG / NG) ve lenfovasküler invazyon ile ilişkili bulunmuştur (29).

### **Östrojen ve progesteron reseptörleri**

Meme kanserinde steroid reseptör durumu tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır.

Knigh ve ark. (30) 1977 yılında erken meme kanserinde östrojen reseptörünün (ER) erken nüks açısından bağımsız prognostik önem taşıdığını bildirdiler. Daha uzun takipli büyük çalışmalarda ER (+) hastalarda hastaliksız sağkalımın ER (-) hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup, San Antonio ve NSABP verilerine göre hastaliksız sağkalım avantajı 5



yılda % 10'dur (31). Çeşitli çalışmalarda hormon reseptörleri pozitif hastalarda daha fazla sağkalım oranı (32, 33) olduğu gösterilmiştir.

Crowe ve ark. (34) tarafından modifiye radikal mastektomi ile tedavi edilen meme kanserli 1392 hasta çalışmaya alındı. 1063 hastada (% 76,4) ER pozitif olarak bulundu. ER pozitif olanlarda 10 yıllık genel sağkalım oranı (% 65,9) ER negatif tümörü olanlardan (% 56) daha ( $p= 0,0001$ ) iyidir. ER ve Pr pozitif tümörlerde hormon tedavisinin yararı büyükken hormon reseptörleri negatif olan hastalarda sadece küçük bir olasılıktır (35, 36).

### **DNA ploidi indeksi**

Meme kanserinde en çok DNA değerlerinin bir bimodal dağılımı görülür. DNA ploidi düşük dereceli tümörlerde diploid ve yüksek dereceli tümörlerde anöloid (37) olmak üzere nükleer derece ile ilişkilidir.

### **HER-2 / neu**

HER-2 / neu proto-onkogen (c-erb B-2) proteinin aşırı ekspresyonu tümörün agrevasyonu ile ve nod negatif hastalar arasında değişken prognostik olmakla birlikte nod pozitif hastalarda hastalısız sağkalım azalması ile ilişkilidir (38).

## **P 53 gen**

P 53 tümör supresor geni hücre döngüsü düzenlenmesinde ve DNA tamirinde önemli olduğu, aynı zamanda iyonlaştırıcı radyasyon (39, 40) tarafından apoptozis indüksiyonunu düzenlediği düşünülmektedir. P 53 en sık sporadik meme kanserinde mutasyona uğramıştır. Bu gen değişiklikleri 192 olgunun 43'ünde (% 22) tespit edilmiştir. P53 mutasyonları genç kadınlarda (p = 0,002) ve afrika kökenli amerikalı kadınlarda (p =0,04) ve ER (p =0,03), PR (p =0.04) düşük veya her ikisi düşük olanlarda daha sık bulundu (p = 0,06). Meme kanseri olan 843 olguda p53 gen mutasyonları (tübüler, müsinöz, papiller ve invaziv kribriform tipleri) düşük dereceli karsinomlarda bulunamadı, ancak İLK % 4,2 (6/140 olgu), yüksek dereceli İDK % 15,5 (99/640 olgu) ve saf medüller karsinom % 50 (5/10 olgu) olarak bulundu (41). Primer invaziv meme kanseri olan 156 olgulu başka bir çalışmada p53 proteini ekspresyonu nüks ve sağkalım için güvenilir ve bağımsız bir belirleyici olarak bulundu (42).

## **Tümör yerleşimi**

Medialde bulunan tümörlerin lateralde yerleşmiş tümörlerden daha kötü prognoza sahip olduğunu bildiren bazı kanıtlar vardır. Gaffney ve arkadaşları tarafından SEER veritabanlı 45880 olgunun analizinde iç kadranda yerleşimli meme kanserinin dış kadrındaki tümöre göre spesifik sağkalım için 1,27

ve genel sağkalım için 1,11 olduğunu gösterdi. Her ikisi de çok değişkenli analizde anlamlıydı (43).

### **Proliferatif indeksleri / S – faz / timidin etiketleme indeksi**

Bir tümörün proliferatif indekslerinin uzak metastaz ve sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. En yaygın olarak proliferatif indeks S-faz (SPF), TLI (Timidin etiketleme indeksi), mitotik indeks, Ki-67, PCNA (prolifere hücre nükleer antijen ) bulunur. Retrospektif analizler TLI' in tümör boyutu, steroid reseptörleri, p53 ve Bcl-2 protein ekspresyonundan bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu göstermiştir. Hasta yaşı ve tümör boyutu ile birlikte TLI lokal veya uzak metastaz ( 44 ) için farklı risk seviyelerindeki hastaları belirlemek için yapabilmektedir.

### **Gebelik**

Kroman ve ark. ( 45 ) primer meme kanseri olan 10703 kadında toplam parite ve ilk doğumdaki yaşının prognostik etkisi araştırılmıştır. Yaş ve tümörün evresi belirlendikten sonra değerlendirildiğinde gebeliklerin sayısının hiçbir prognostik değeri yoktu. Ancak 20 ve 29 yaş arası ilk doğumunu yapan kadınların 20 yaşından önce ilk doğumunu yapan kadınlara göre ölüm riski önemli ölçüde azalır (20 ile 24 yaşında, RR = 0.88; 25 ile 29 yıl, RR = 0.80). Diğer prognostik faktörler yaş, genetik profil, ırk, obesite, sigaradır.

## **2.7 Meme kanseri tedavi yönetimi**

İnvaziv meme kanserinin tedavisi klinik muayene ve tümörün patolojik özellikleri, hastanın (menopozal durum) yaş durumu, bazı biyolojik prognostik faktörler, hastanın psikolojik profil ve tercihine göre multidisipliner bir tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi, medikal ve radyasyon onkolojisi meme kanseri tedavisinde birincil olmasına rağmen genellikle tanısal radyoloji ve patoloji verilerine bağlı genetik danışmanlık, sosyal hizmetler, hemşirelik gibi destek hizmetlerini içerir.

### **Meme kanserinin cerrahi yönetimi**

Erken evre operabl meme kanseri olan hastaların cerrahi tedavisinde primer tümör ve bölgesel lenfatikler ele alınmalıdır. Primer tümöre mastektomi veya lumpektomi, nodal bölgeye aksiller lenf nodu diseksiyonu veya sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmalıdır. Meme cerrahisi tedavisi radikal mastektomi, genişletilmiş radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi (total mastektomi), deri koruyucu mastektomi ve meme başı koruyucu mastektomidir. Parsiyel mastektomi, lumpektomi, tylectomy ve kadranektomi meme koruyucu cerrahidir.

**Radikal mastektomi**

Tüm meme parankim dokusu, pektoralis major, aksiller I, II lenf nodları birlikte çıkarılır.

**Genişletilmiş radikal mastektomi**

Meme ve pektoral major kası, aksiller level I, II, mammarya interna lenf nodları da içine alınarak yapılmaktadır. Aksilla level III eklenebilir.

**Modifiye radikal mastektomi**

Tümörü içeren meme ile birlikte, pektoralis minör kası çıkarılarak aksillanın I, II düzeyinde lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Radikal mastektomiden farklı olarak pektoralis major kası yerinde bırakılmaktadır. Modifiye radikal mastektomi klinik lenf nodları pozitif veya lokal ileri hastalıkta standart tedavidir.

**Total mastektomi**

Meme başı, areola, meme cildinin bir kısmı, meme dokusunun tamamı ve pektoralis major kasının fasyasının çıkartılması basit veya total mastektomidir. Aksiller lenf nodlarını içermez. Meme koruması yapılamayan klinik T1 veya T2 N0 evre için total mastektomi sentinal lenf nodu diseksiyon ile birlikte tercih edilir.

### **Cilt koruyucu mastektomi**

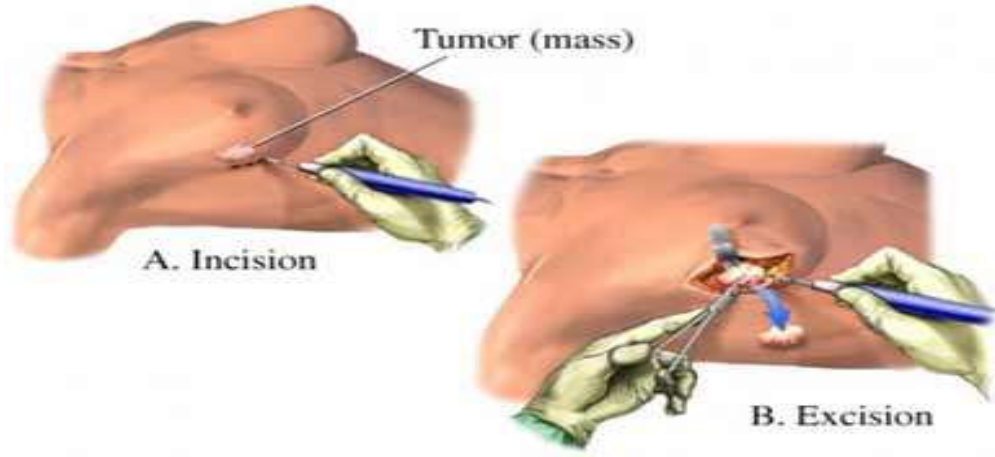
Cilt koruyucu mastektomi az bir cilt kaybı ile standart bir mastektomidir. Meme rekonstrüksiyonu planlandığında genellikle bu cerrahi yöntemi uygulanır. Tüm meme dokusu çıkartılmakla birlikte derinin korunması kozmetik ve rekonstrüktif avantajlar sağlamaktadır.

### **Meme başı koruyucu mastektomi**

Meme koruyucu mastektomiden farkı meme başı ve / veya areolası korunmuş olmasıdır. Rutin kanser hastalarında kullanılmaz.

### **Lumpektomi**

Erken evre meme kanserinin tedavisinde meme rezeksiyonunun genişliğiyle ilgili yeterli tanımlamalar bulunmamaktadır. Rezeksiyon boyutunu arttırmak lokal nüks riskini azaltmakla beraber kozmetik sonuç üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Mikroskopik negatif sınır elde etmek için geniş lokal eksizyon ile segmental mastektomi veya kadranektomi tercih edilir. Lumpektomi operasyonu şekil 2' de gösterilmiştir.



**Şekil 2. Lumpektomi operasyonu**

### **Erken evre hastalıkta meme koruyucu cerrahi ve mastektomi seçimi**

Erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi (MKC) veya mastektomi seçenekleri vardır. Hastaların meme koruyucu cerrahi için kriterleri sağladığı güvence altına alınmalı ve mevcut tıbbi kanıtların varlığında her iki cerrahi eşdeğer uzun süreli sağkalım oranları göstermektedir. Modifiye radikal mastektomi yaygın şüpheli mikrokalsifikasyon, reeksizyona rağmen yaygın pozitif sınırların varlığında, klinik ve radyolojik olarak belirgin hastalık olanlarda kötü kozmetik sonuç durumunda ve radyoterapi istemeyen bazı hastalarda tercih edilebilir. İdeal olarak meme koruyucu tedavi uygun olsa bile mastektomi kişisel olarak tercih edilebilir.

### **Aksiller lenf düğümleri cerrahi tedavisi**

Aksiller lenf nodu diseksiyonu veya sentinel lenf nodu biyopsisi erken evre meme kanseri olan kadınların çoğunluğu için evreleme sürecinin standart bir bileşenidir. Tam aksiller diseksiyonun rolü gelişmesine rağmen, günümüzde sentinel lenf nodları pozitif ise tam aksiller diseksiyona tamamlanır ( 46 ).

### **Meme kanserinin sistemik tedavisi**

Sistemik tedavi erken evre nod negatif meme kanserinde ileri evre hastalığı gibi temel bir bileşendir. Hormonal tedavi, sitotoksik kemoterapi, biyolojik tedaviler rutin olarak erken evre meme kanserli hastalarda kullanılmaktadır. Meme kanserinin tüm evrelerinde sistemik tedavi nüks ve mortalitenin rölatif riskini azalttığı gösterilmiştir (47).

### **Lokal ileri evre meme kanseri tedavi yönetimi**

Lokal ileri evre meme kanserinde tüm hastalığın ortadan kaldırılması; lokal , bölgesel ve uzak hastalık nüksünün önlenmesi amacıyla multimodalite tedavi gerekir. Kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiyi içeren kombine tedavi kullanılır. Ayrıca ER pozitif hastalık hormonal tedavi ve HER2 / neu pozitif hastalık trastuzumab ile tedavi edilmelidir. Multimodalite tedavi lokal ileri meme kanserinde prognozu iyileştirmiştir. Kemoterapi öncesi dönemde tedavi edilen lokal ileri hastalığı olan olguların prognozu sadece % 25 ( 48,



49, 50 ) ve 5 yıllık sağkalım oranları çok kötüydü. Daha sonra yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım evre III A için % 80, evre III B için % 45 olarak bildirildi (51). Ulusal veri tabanı çalışmalarında da genel sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiştir.

## **Kemoterapi**

Yakın yıllarda antrasiklinli kemoterapi standart olarak kullanılırken taksanların eklenmesi ile kemoterapide ilerlemeler olmuştur. Antrasiklin kemoterapi sonrası adjuvan taksanların yararını en önemli üç çalışma CALGB 9344/ intergrup 0148 çalışması ( 52 ) , NSABP B-28 çalışması ( 53 ) ve BCIRG 001 çalışması ( 54 ) göstermiştir. Bu çalışmalarda antrasiklin kemoterapi sonrası taksanların meme kanserinin adjuvan tedavisinde nüks riskinde ek bir azalma sağladığını göstermiştir. Bu bireysel çalışma sonuçları meme kanserinde adjuvan taksan çalışmaları meta- analizlerinde de gösterildi. Bu analizlerde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın iyileştiği görüldü ( 55 ). Taksanlar meme kanserinin adjuvan tedavisinde önemli bir kemoterapi ajanı oldu. AC (doksorubisin, siklofosfamid), paklitaksel ile yapılan CALGB 9741 / intergrup çalışmasında yoğun doz tedavisi sonucu hastalıksız sağkalım % 75' den % 82' e yükseldiği görüldü.

## Neoadjuvan Kemoterapi

Evre III meme kanserinde ve seçilmiş evre II meme kanserinde kullanılmaktadır.

Bellon ve ark. ( 56 ) 'nın 2005 yılında yayınlanan çalışmasında kemoterapi ve radyoterapi sıralamasının 5 ve 10 yıllık hastalıksız ve genel sağkalımda anlamlı bir fark yaratmadığı rapor edilmiştir.

## Hormonoterapi

Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan invazif meme kanserli hastalarda, hastanın yaşından, lenf nodu durumundan veya adjuvan kemoterapi uygulanacak olup olmamasından bağımsız olarak adjuvan endokrin tedavi düşünülmelidir ( 57 ). Kemoterapiye ek olarak hormon tedavisi, hormon tedavisi ER veya PR pozitif hastalığı olan tüm hastalar için endikedir. Kemoterapi sonrası over fonksiyonu devam eden premenopozal kadınlarda tamoksifen verilmelidir. Tamoksifen östrojen reseptörlerine bağlanır ve östrojenin bağlanmasını yarışma yoluyla engeller. Postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörü kullanımı uygundur. Doğrudan tümör hücreleri üzerindeki östrojen reseptörünü bloke eden tamoksifenin aksine, aromataz inhibitörleri adrenal testosteron benzeri hormonların östrojene dönüşümü engelleyerek yarar sağlar ( 58 ).

Anastrozolun ATAC alışması ile (Arimidex R, Tamoksifen, Alone or in Combination Trial = ATAC Trial) hormon reseptörü pozitif meme kanserli postmenopozal kadınların adjuvan endokrin tedavisinde, tamoksifene veya tamoksifen ve anastrozol kombinasyonuna üstün olduğu gösterilmiştir ( 59 ).

BIG- 98 çalışmasında ardışık tedavi kollarındaki hastaların tedavilerinin yalnızca ilk iki yılının dahil edildiği erken bir analizde, tek başına tamoksifenle tek başına letrozol karşılaştırılmıştır. Bu analize 8010 kadın dahil edilmiş, hastalısız sağkalım letrozolle tedavi edilen kadınlarda üstün bulunmuştur. Genel sağkalımda bir fark gözlenmemiştir.

Güncelleştirilen analizde (ASCO 2009) 2 yıl letrozol sonrası 3 yıl tamoksifen kullanımı lokal nüks için sadece tamoksifene göre daha üstün bulunmuştur. 2 yıl tamoksifen sonrası letrozol kullanımı ise sadece letrozole göre daha kötü sonuç vermiştir. 5 yıl letrozol kullanımı 5 yıl tamoksifene göre daha iyi sonuc vermiştir. Kardiyovasküler yan etkiler benzer bulunmuştur ( letrozol % 4,8; tmx % 4,7). Derece 3 - 5 kardiyak yan etkilerin insidansı ise letrozol kolunda fazla; tromboembolik olay insidansı ve derece 3-5 tromboembolik olaylar tamoksifen kolunda daha fazla görülmüştür ( 60, 61 ).

## 2.8 Radyasyon tedavi tekniklerinde hedef tanımlar

Mastektomi sonrası radyoterapi tedavisinde göğüs duvarı ve diseke edilmeyen aksiller apeks / supraklaviküler fossayı da kapsayacak şekilde lenfatikler tedavi sahasına alınır. Göğüs duvarı rekürren hastalığın en sık görüldüğü yer olup radyoterapi görmeyen mastektomi ile tedavi edilen hastaların dörtte üçü ile üçte ikisinde lokal ve bölgesel nüks görülmektedir. Evre III hastalıkta ( T4, T3 N1, patolojik N2 veya N3 hastalık ) olan olgularda aksiller apeks / supraklaviküler fossanın klinik olarak anlamlı bir rekürrens risk taşımaktadır. Mastektomi ve kemoterapi ile tedavi sonrası radyoterapi almayan 1000' den fazla olgu ile yapılan bir çalışmada dört veya daha fazla lenf nodu pozitif olanlar için aksiller apeks / supraklaviküler fossada rekürrens 10 yıllık risk % 14 ile % 19, pozitif büyük lenf nodu veya 2 mm üzerinde ekstrakapsüler uzanım olanlarda % 20'dir. Diseke level I veya II olan olgularda aksilla radyoterapi etkisi daha az belirgindir. Aynı çalışmada tüm hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonu ( lenf nodlarının ortalama sayısı 17 ) standart olarak uygulanmış olup 10 yıllık lokal bölgesel nüks riski sadece % 3' dür ( 62 ). Buna karşılık Danimarka çalışmasında mastektomi sonrası radyoterapi almayanlarda % 43 aksiller lokal bölgesel nüks görüldü. Bu çalışmada yüksek nüks oranının nedeni aksiller level I veya II diseksiyonun daha az ( çıkarılan lenf nodlarının ortalama sayısı yedi ) lenf nodu diseksiyonu

olarak düşünöldü ve mastektomi sonrası radyoterapi için aksilla level I ve II hedef alanına alınması önerildi ( 64 ). Mastektomi sonrası radyoterapi ile tedavi edilen internal mamaria lenf nodları tedavisi tartışmalıdır ve devam eden faz III çalışmaları konusudur. Klinik ileri evre hastalıkta mastektomi sonrası mammarya interna lenf nodunda % 35 ile % 50 mikroskopik hastalık bulundu ( 65, 66 ). Mammarya internanın hedef volüm içine alınması ile sağkalım avantajı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (67, 68, 69 ). Mammarya interna lenf nodlarının hedef volüme dahil edilmesi göğüs duvarının daha geniş olarak kapsamasını sağlar. Radyoterapi evre II meme kanseri olan hastalarda mastektomi sonrası kullanıldığında uygun hedef volümleri belirgin değildir. 1- 3 lenf nodu pozitif olan evre II meme kanseri olanlarda göğüs duvarı yüksek rekürrens beklenirken, aksiller apeks ve supraklaviküler fossada rekürrens çok daha düşük riske sahiptir. 1 ile 3 lenf nodu pozitif olan ve ekstrakapsüler uzanım olmayanlarda aksilla / supraklaviküler fossada rekürrens riski sadece % 4' tür ( 63). Bu nedenlerle bazıları sadece göğüs duvarına radyoterapi önerdi. Ancak mastektomi sonrası aksiller apeks / supraklaviküler fossayı içine alan radyoterapi tedavisi çalışmalarda sağkalım avantajı gösterdi.

## 2.9 Radyoterapi alanları

### İntakt meme veya göğüs duvarı

Bu bölgenin üst sınırı klaviküla başının alt ucudur. Medial sınırın belirlenmesinde mammarya interna lenf nodu zincirinin alana dahil edilip edilmeyeceği rol oynar. Eğer dahil edilmeyecekse medial sınır orta hattır. Mammarya interna zinciri tedavi edilecekse, tanjansiyel alanın medial sınırı direk elektron alanı ile çakıştırılabilir veya subkutanöz dokuda soğuk alanların oluşmasını engellemek amacıyla elektron alanıyla 1 cm kadar üst üste bindirilebilir. Ayrı bir mammarya interna alanı kullanılmayacaksa, mammarya interna lenf nodları tanjansiyel alana medial kenar orta hattı karşı tarafa doğru 2-3 cm aşacak şekilde planlanarak dahil edilebilir. Alanın lateral kenarı orta aksilla çizgisidir. İntakt meme ışınlamalarında meme dokusu palpe edilerek verilen 1 cm marj lateral kenar için yeterlidir. Alt kenar ise intakt memede meme kıvrımının 1- 1,5 cm altından geçer. Göğüs duvarı ışınlamalarında ise karşı memenin meme kıvrımı dikkate alınmalı, alt sınır bu kıvrım hizasının 1- 2 cm altından geçmelidir.

**Aksilla ve supraklaviküler alan**

Bu alanın üst sınırı birinci kotu içine alacak şekilde belirlenir. Alanın üst sınırının cildi içine almaması bu bölgede oluşabilecek cilt reaksiyonlarını engelleyecektir. Medial kenar servikal omurların pediküllerine kadar uzanır. Gantriye verilecek 10- 15 derecelik bir açı trakea, özefagus ve omuriliği koruyacaktır. Sadece supraklaviküler fossa ve aksilla apeksi tedavi edilecekse lateral kenar korakoid proçese uzanır. Tüm aksilla tedavi alanına dahil edilecekse lateral sınır humerus başının medial 1/3' ünü içine alacak şekilde uzatılır. Alanın alt kenarı göğüs duvarı veya meme alanının üst kenarı ile çakıştırılır. Arka aksilla alanının üst kenarı klaviküladır. Alt kenar tanjansiyel alanların üst kenarı ile çakıştırılır. Medial kenar yaklaşık 1 cm akciğer dokusunu içine alır. Lateral kenar ise humerus başının iç kenarındadır.

**Mammarya interna alanı**

Mammaria interna lenf nodlarının tanjansiyel alanlara dahil edildiği durumlarda eğer istenenden fazla akciğer volümü ışınlanıyorsa ayrı bir mammarya interna alanı hazırlanır. Lenf nodlarının tam lokalizasyonu BT eşliğinde tanımlanır, ama genelde mediyal kenar orta hattadır. Alan 5 cm açılarak lateral alan, intakt meme alanının veya toraks cidarı alanının mediyal alanıyla çakıştırılır. Alanın üst kenarı supraklaviküler alanın alt sınırı ile

çakıştırılır. Bölgenin alt kenarındaki lenf nodlarının tutulma olasılığının üst taraftakilere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu yüzden kardiyak ışınlamayı azaltmak amacıyla alanın alt kenarı dördüncü interkostal aralığa çekilebilir. Mammaria interna lenf zinciri ayrı bir alandan sadece fotonlarla kobalt- 60 veya düşük enerjili lineer akseleratörlerle tedavi edilebilir. Fakat bu teknik kardiyak yan etkileri arttırır ve kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Altta kalan akciğer ve kalp dokusunun aldığı dozu azaltmak için toplam dozun % 50-70'i elektronlarla verilmelidir (69) .

## **2.10 Radyoterapi toksisiteleri**

Koruyucu meme cerrahi ardından radyoterapi ile ilişkili en sık görülen komplikasyonlar kol veya meme ödemi, meme fibrozisi, ağrılı mastit veya miyozit, pnömoni ve kosta kırığıdır. Bölgesel lenf nodları radyoterapi ile tedavi edildiğinde apikal pulmoner fibrozis bazen görülebilmektedir ( 70 ).



## Kol lenf ödem / meme ödemi

Meme cerrahisi, aksiller cerrahi, radyoterapi tedavileri sonucunda oluşan lenf ödem ile bölgesel lenfatiklerdeki tümör yinelemesi arasında ayırım yapmak zorunludur. Aksiller diseksiyon ve aksiller radyasyon tedavisi ile kol ödemi riski artar. Erickson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kol ödemi önemli işlevsel bozulma ve psikolojik morbiditeye neden olan ve meme kanseri tedavisinin sıklıkla görülen bir komplikasyonu olarak bulunmuştur. Masaj ve egzersiz gibi ilaç dışı tedavilerin lenf ödem için etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir, ancak farmakolojik tedavilerin etkisi belirsizdir (71).

Meme kanseri hastalarının yaşam süresinin artması sonucunda kol ödeminin daha yaygın hale gelmesi ile önleyici stratejiler ve tedavi edici girişimlerin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla araştırma gereklidir. Pompa ile sıkıştırma, kol bakımı, tedavi egzersizleri, elle lenf drenajı, bası bandajları veya giysileri bu tedavi çeşitlerini oluşturmaktadır. Lenf ödemde azalmalar tedavi programına uyumlu olanlarda daha iyidir (72).

Meme koruyucu tedavisi sonrası meme veya kol ödemi sıklığı değişir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu tekniği ve performansı ile ilişkilidir.

## Meme cilt komplikasyonları

Retraksiyon, atrofi, fibrozis, telenjektazi, hiperpigmentasyon meme veya göğüs duvarında görülen cilt toksisiteleridir. Belirtiler meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrasında ortaya çıkabilir. McCormick ve ark. tarafından memede ödem (olguların % 31) , kas ağrısı ( hareketle ), insizyon yeri ağrısı ve memelerde rahatsızlık hissi ( yaklaşık % 20 ), kosta ağrısı % 13 oranında saptandı. Altmış dört cinsel aktif olguda mbc sonrasında radyoterapi ile tedavi edilenlerde ve edilmeyenlere göre % 48 daha fazla meme rahatsızlığı bildirilmiştir( 73 ). Kollajen vasküler hastalık ve diyabet gibi faktörler eklendiğinde altta yatan genetik faktörler radyasyon komplikasyonlarında bir rol oynayabilir.

Lumpektomi ve radyasyon tedavisinden sonra fraksiyon başına radyasyon dozunun artışı cilt total dozuna göre daha fazla etkilemektedir. Gorodetsky ve ark. tarafından lumpektomi ve radyoterapi ile tedavi edilmiş ve viskoelastisite için cilt analizörü kullanılan meme kanserli 110 kadın hasta çalışmaya alınmıştır. Artan yaşla birlikte cildin viskoelastisitesi azalmış ve anizotropi önemli ölçüde artmıştır. Deride fibroz artışı 1.8 Gy fraksiyon dozunda ve 45 ile 50 Gy aralığında radyasyon tedavi alanlarında daha az

görülürken, 2,5 Gy fraksiyon 50 Gy doz verilenlerde daha yüksek oranda saptanmıştır ( 74 ).

Radyasyon fibrozisi patogeneğinde tamoksifenin tümör büyüme faktörü- I<sup>2</sup> (TGF-I<sup>2</sup>) salgılanmasını uyardığı gösterilmiştir. Li ve ark. T1 veya T2 meme kanseri olan 91 hastanın katıldığı bir çalışmada TGF- I<sup>2</sup> ve reseptör - ligand kompleksinin memeye radyoterapi sonrası fibrozis gelişimi için riskli olguların belirlenmesinde önemli bir faktör olduğunu bildirmiştir (75).

Hiperbarik oksijen tedavisinin bazı geç radyasyon sekellerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Carl ve ark. meme koruyucu tedavi sonrası lokal semptomları bulunan 44 olgu bildirdirmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi (90 dakikalık seans için 240 kPa ile % 100 oksijen) 32 olguda median 25 seans uygulanmıştır. Hiperbarik tedaviyi reddeden 12 olgu kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisi verilen olgular ile tedavi edilmemiş kontrol grubundaki olgular (p <0,001) karşılaştırıldığında ağrı, ödem ve eritem skorları anlamlı derecede azalma göstermiştir( 76 ) .

## **Brakial pleksopati**

Bölgesel nodal radyoterapide brakial pleksus disfonksiyonu olası bir komplikasyondur. Pierce ve arkadaşlarının çalışmasında 1624 olgunun brakial pleksus sekeli % 1,8 olarak görülmüştür. Aksiller doz 50 Gy' den fazla olanlarda brakial pleksopati insidansında artış görülmüştür (p =0,004). Ancak sadece doz ile radyoterapi hasarı belirlenemez. Radyoterapi tedavi tekniği (iki ve üç alan, p= 0.0009) ve eşzamanlı kemoterapi de risk faktörleridir. Diğer araştırmacılar bu komplikasyon insidansını % 1 veya daha az olarak bulunmuştur. Metastaza veya radyasyona bağlı brakial pleksopati mutlaka ayırt edilmelidir (77).

## **Kardiyak toksisite**

Meme kanserinde radyoterapide eski tekniklerin kullanılmasının kardiyak ölümleri arttırdığı randomize çalışma ve meta-analiz verilerine dayanılarak kanıtlanmıştır. Normal kalp ve akciğerin yan etkileri en aza indirmek için kullanılan modern tekniklerin kardiyak toksisiteyi azaltmış olmasına karşın özellikle adriamisin, epirubisin ve trastuzumab gibi

kardiyotoksik ilaçların sol meme kanserinde kardiyak yan etkiyi arttırdığı bilinmektedir.

Kardiyak radyasyon azaltmak veya ortadan kaldırmak için kalp bloğu kullanılması önerilir. BT tabanlı üç boyutlu tedavi planlaması kalp bloklarının tasarlamasını ve kalp bloğu ihtiyacını en aza indirmek için uygun açı seçilmesine olanak sağlar. Kalp bloğu nedeniyle meme veya göğüs duvarı yüksek riskli olgularda yetersiz doz alabilecek durumlarda elektron kullanılabilir ( 78 ) .

### **Pulmoner toksisite**

Nadiren görülen bu klinik sendrom radyoterapiden birkaç ay sonra görülür. Kuru öksürük (% 88), nefes darlığı (% 35) veya ateş (% 53) ile başvuran olgulara yapılan radyolojik çalışmalarda pulmoner infiltrasyon gözlenmiştir. Radyasyon pnömonisi gelişmeni önlemek için radyoterapi sahasına giren akciğerin volümünün 20 Gy alan volümün % 35'in altına olması gerektiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır ( 79)

Meme radyoterapisine bölgesel aksilla radyoterapi eklenmesi semptomatik pnömoni sıklığını artırır ( bölgesel lenf nodu radyoterapi olmayanlarda % 1 ve olanlarda % 4;  $p < 001$  ) (80).

Lingos ve ark. tarafından meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilen 1624 olgunun % 1' inde radyasyon pnömonisi gelişti. Radyasyon pnömonisi insidansı kemoterapi kullanımı ve supraklaviküler alan kombine tedavisi ( $p= .0001$ ) ile artış saptanmıştır. Radyasyon pnömonisi olan 17 olgunun 14'ünde radyoterapi tedavi alanı mammarya internayı kapsamaktaydı. Radyasyon pnömonisi sıklığı radyoterapi üç alanı tekniği kullanılan ve eşzamanlı kemoterapi alanlarda % 8,8 (8/92) , yalnız memeye radyoterapi alan ve ardışık kemoterapi alanlarda % 1,3 (3 / 236) , sadece memeye radyoterapi alan ve kemoterapi almayanlarda % 0, 5' dir ( 6 / 1296 ) ( $p=0,002$ ). Bu çalışmada radyasyon pnömonisi ile akciğer volümü arasında ilişki bulunamamıştır (81 ).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Meme kanseri tanısı ile 1994- 2010 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi' nde radyoterapi tedavisi uygulandıktan sonra 6 ay ve üzerinde izlenen 156 kadın olgu meme operasyonu, aksilla operasyonu, aksilla diseke edilen lenf nodu sayısı, menapoz durumu, diabet, yaş, obesite, tedavi cihazı, hormonoterapi, evre, kemoterapi ve radyoterapi dozuna bağlı geç yan etkiler lent/soma skalasına göre olgu rapor formları hazırlandı. Bilgilendirilmiş gönüllü olurları alınan 156 kadın olgu kol ödemi için her iki kol üst kol , ön kol ve bilek üstünden ölçüldü. Fizik muayene sonuçları lent/soma skalasına göre skorlandıktan sonra spss istatistik programı kullanılarak kıkare testi ile analiz edildi.

Çalışmamıza kabul edilen meme kanseri tanılı 156 kadın olgunun medyan yaşı 52 (aralık: 23 – 84) olup 142' sinde ( %92,8) diabetes mellitus bulunmamakla birlikte 11 (% 7,2) olguda diabetes mellitus bulunmaktadır. 3 (1,9 ) olgunun diabet durumu bilinmemektedir. Premenapoz 56 ( %35,9) olgu, perimenapoz 11 ( %7,1) olgu, postmenapoz 89 (% 57,1 ) olgu bulunmaktadır. Operasyon yapılmayan 1 (% 0,6 ), mkc 87 (%55,8) , mastektomi 68 (%43,5) olgu bulunmaktadır. Aksilla disseksiyonu 99 ( % 63,5 ) olgu , sentinel / nonsentinel lenf bezi biopsisi 28 ( % 17,9) olgu,

aksiller diseksiyon ve sentinel lenf bezi biyopsisi yapılan 15 ( % 9,6 ) olgu, diseksiyon yapılmayan 14 ( % 9 ) olgu bulunmaktadır. Disseksiyon yapılan olgularda çıkarılan lenf bezi sayısı medyan 14 ' dür. Hormonoterapi uygulanmayan 26 ( %16,7 ) olgu, hormonoterapi uygulanan 130 ( % 83,3 ) olgudur. Meme / göğüs duvarı radyoterapi dozu 46 Gy uygulanan 1 ( % 0,6 ) olgu, 50 Gy uygulanan 154 ( % 98,7 ) olgu, 54 Gy uygulanan 1 ( % 0,6 ) olgu bulunmaktadır. Supraya radyoterapi uygulanmayan 56 ( % 35,9 ) olgu, supraya 50 Gy alan 100 ( % 64,1 ) olgudur . Aksillaya radyoterapi uygulanmayan 104 ( % 66,7 ) olgu, aksilla 50 Gy alan 20 ( % 12,8 ) olgu, 50,4 Gy alan 1 ( % 0,6 ) olgu, 54 Gy alan 1 ( % 0,6 ) olgu , 56 Gy alan 30 ( % 19,7 ) olgu bulunmaktadır . Radyoterapi 62 ( % 39,7 ) olguda yalnız meme-göğüs duvarına, 94 ( % 60,2 ) olguda meme-göğüsduvarı ve periferik lenfatiklere yönelik uygulanmıştır. 31 ( % 19,8 ) olguda kobalt - 60 tedavi cihazı , 125 ( % 80,1 ) olguda lineer akselatör kullanılmıştır. Aksiller radyoterapi dozu olguların % 20,4 'ında 50 Gy'in üzerindedir. Kemoterapi 107 ( % 68,6 ) olguda uygulanmış olup 49 (31,4) olguda uygulanmamıştır.

### 3.1- İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 13.0 paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, İll, USA) kullanılmıştır. Geç yan



etkileri etkileyen değişkenler kıkare analiz testi ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

### 3.2- LENT / SOMA , RTOG ve EORTG geç yan etki skorlaması

Normal dokuların radyasyon toleransı tümorisidal doz vermek için sınırlayıcı faktör olmaya devam etmektedir. Normal dokularda geç toksisite radyoterapi akut etkileri iyileştikten sonra aylar, yıllar içinde görülür ve zamanla artabilir. Optimal tedavi ile sadece tümör yok edilmez, aynı zamanda normal dokularda kalıcı hasar oluşabilir. Geç normal doku hasarı için dikkatli hasta takibi yapılmalıdır. Ortak toksisite dili oluşturmak amacıyla çeşitli klinik çalışmalarda karşılaştırılarak toksisite puanlama sistemi geliştirilmiştir. Normal dokuların radyasyon geç etkileri analizi için kesin bir değerlendirme sistemi kurulması gereklidir. LENT / SOMA skorlama sistemi uluslararası bir işbirliği ile oluşturuldu. Avrupa Kanseri Tedavi Örgütü (EORTC) ve Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) standart toksik etki kriterleri belirlemek amacıyla alt komiteler oluşturdu. Veri kayıtlarının düzenlenmesi, standartizasyonu, düzenli zaman aralıklarında toksisite değerlendirilmesi için bir zorunluluk olarak ortaya ıktı. Önerilen skala henüz kesin doğrulanmamakla birlikte dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır ( 82 ).

LENT / SOMA kriterleri RTOG ( Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu) skalası ile karşılaştırıldığında geç radyasyon toksisite sınıflandırma ve kayıt için daha iyi bir ölçek olarak görünür. Cilt toksisitesi değerlendirildiğinde RTOG skoru ile yüksek derecede görüldü, buna karşılık fibrozis skorları çok iyi korele edildi. LENT / SOMA skortama sistemi geç radyasyon morbidite değerlendirilmesi için standart raporlama olarak düşünülmelidir ( 92 ) . LENT / SOMA' ya göre geç yan etki gradlaması tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4. LENT / SOMA skalası

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Subjektif Bulgular</b>				
Ağrı	Ara sıra ağrı veya kaşıntı	Aralıklı ve hafif ağrı	Devamlı ve keskin ağrı	Şiddetli ve dayanılmaz ağrı
<b>Objektif Bulgular</b>				
Telenjektazi	< 1 cm <sup>2</sup>	1- 4 cm <sup>2</sup>	4 cm <sup>2</sup> >	
Fibrozis	Çok az ve ele gelen	Kesin kuvvetli	Çok belirgin yoğunluk, retrakte , fikse	
Ödem	Belirtisiz	Belirtisi olan	Fonksiyon bozukluğu oluşturan	
Retraksiyon , Atrofi	% 10- 25	% 25- 40 >	% 40- 75 >	Bütün meme
Ülser	Sadece epidermal, < 1 cm <sup>2</sup>	Sadece dermal, 1 cm <sup>2</sup> >	Deri altı	Kemiğe erişmiş ,nekroz
Kol Lenf Ödem	2- 4 cm	4 > - 6 cm	6 cm >	Kol kullanılmıyor
Deri Pigmentasyon	Hafif , geçici	Devamlı , belirgin	-	-

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza kabul edilen meme kanseri tanılı 156 kadın olgunun 12'si (% 7,7 ) evre 0, 31'i (% 19,9) evre 1, 38'i (%24,4 ) evre 2 A , 36'sı (% 23,1 ) evre 2 B, 25'i (%16 ) evre 3 A , 1'i (% 0,6 ) evre 3 B , 10'u (% 6,4 ) evre 3 C' dir. Metastatik olmamakla birlikte 3 olgunun (% 1,9 ) evresi lenf nodu diseksiyonu yapılmadığından bilinmemektedir. Normal kilolu 14 (% 9 ) olgu, fazla kilolu 50 (% 32,1 ) olgu, obez 66 (% 42,3 ) olgu bulunmaktadır. 26 (16,7 ) olgunun kilo durumu bilinmemektedir. Çalışmamıza katılan olguların özelliklerine göre dağılımları tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5 . Olgularımızın özelliklerine göre dağılımı

		<b>Olgu Sayısı</b>	<b>%</b>
<b>Diabet</b>	Var	11	7,2
	Yok	142	92,8
<b>Menapoz</b>	Pre	56	35,9
	Peri	11	7,1
	Post	89	57,1
<b>Meme Op.</b>	Yok	1	0,6
	Mkc	87	55,8
	TM	68	43,5
<b>Aksilla Op.</b>	Yok	14	9
	Sentinel	28	17,9
	Aksilla	99	63,5
	Aksilla ve Sentinal	15	9,6
<b>HT</b>	Yok	26	16,7
	Var	130	83,3
<b>Meme / GD RT Doz</b>	46 Gy	1	0,6
	50 Gy	154	98,7
	54 Gy	1	0,6
<b>Supra RT Doz</b>	0	56	35,9
	50 Gy	100	64,1
<b>Aksilla RT Doz</b>	0	104	66,7
	50 Gy	20	12,8
	50,4 Gy	1	0,6
	54 Gy	1	0,6
	56 Gy	30	19,7
<b>RT Cihaz</b>	Co- 60	31	19,8
	Linak	125	80,1

Tablo 5. Olgularımızın özelliklerine göre dağılımları

<b>KT</b>	Yok	49	31,4
	Var	107	68,6
<b>Evre</b>	0	12	7,7
	I	31	19,9
	II A	38	24,4
	II B	36	23,1
	III A	25	16
	III B	1	0,6
	III C	10	6,4
	<b>Kilo</b>	Normal	14
Fazla		50	32,1
Obez		66	42,3

Radyoterapi tedavisi uygulanan 156 olguda kol ödemi etkileyen faktörler değerlendirildiğinde MKC uygulananlara göre total mastektomi uygulanan (  $p=0,002$  ), aksilla lenf nodu operasyonu yapılmayanlar ve sentinel lenf nodu operasyonu yapılanlara oranla aksilla ve / veya sentinel lenf nodu operasyonu yapılan (  $p=0,004$  ), meme / göğüs duvarı sahasına supra, aksilla sahası eklenen (  $p=0,000$  ), linak cihazı ile edilenlere oranla Co - 60 ile tedavi edilen (  $p=0,000$  ), aksilla radyoterapi dozu 50 Gy üstünde uygulanan (  $p=0,000$  ), aksiller / sentinel diseke edilen lenf nodu sayısı 10 ' un üzerinde olan (  $p=0,000$  ) ve ileri evre olan (  $p=0,002$  ) olgularda kol ödeminin arttığı

saptanmıştır . Kol ödemi etkileyen faktörler tablo 6' da LENT / SOMA skalası gradlarına göre gösterilmiştir.

**Tablo 6. Kol ödemi etkileyen faktörlerin LENT / SOMA skalasına göre dağılımı**

		Kol Ödemi										P
		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Meme Op.</b>	TM	42	61,8	24	30,9	4	5,9	1	1,5	0	0	0,005
	MKC	73	83,9	10	11,5	1	1,1	3	3,4	0	0	
<b>Lenf Nodu Op.</b>	Aksilla op. yok	13	92,9	0	0	1	7,1	0	0	0	0	0,010
	Sentinal	27	96,4	1	3,6	0	0	0	0	0	0	
	Aksilla	66	66,7	27	27,3	2	2,0	4	4,0	0	0	
	Aksilla Sentinal	10	66,7	3	20	2	13,3	0	0	0	0	
<b>RT Sahası</b>	Meme / GD	56	90,3	6	9,7	0	0	0	0	0	0	0,000
	Meme/ GD ve Supra	37	77,1	8	16,7	3	6,3	0	0	0	0	
	Supra ve Aksilla	23	50	17	37	2	4,3	4	8,7	0	0	
<b>RT Cihaz</b>	Co - 60	14	45,2	14	45,2	1	3,2	2	6,5	0	0	0,000
	Linak	102	81,6	17	13,6	4	3,2	2	1,6	0	0	
<b>Aksilla RT Doz</b>	0	89	85,6	12	11,5	3	2,9	0	0	0	0	0,000
	50 Gy	16	80	2	10	1	5	1	5	0	0	
	56 Gy	11	34	4	53,1	1	3,1	3	9,4	0	0	
<b>Lenf Nodu Sayısı</b>	< 10	45	95,7	2	4,3	0	0	0	0	0	0	0,001
	> 10	70	64,8	29	26,9	5	4,6	4	3,7	0	0	
<b>Evre</b>	0	12	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0,016
	I	27	87,1	4	12,9	0	0	0	0	0	0	
	II	55	74,3	14	18,9	4	5,4	1	1,4	0	0	
	III	19	52,8	13	36,1	1	2,8	3	8,3	0	0	

Radyoterapi tedavisi alan 156 olguda meme / göğüs duvarı retraksiyon atrofiyi etkileyen faktörler değerlendirildiğinde MKC yapılanlarla karşılaştırıldığında total mastektomi uygulanan (  $p=0,017$  ) , aksiller / sentinel diseke edilen lenf nodu sayısının 10'un üstünde olan (  $p=0,000$  ) , meme / göğüs duvarı sahasına supra, aksilla sahası eklenen (  $p=0,006$  ) , kemoterapi uygulanan (  $p=0,005$  ) olgularda retraksiyon atrofinin arttığı saptanmıştır. Radyoterapi linak ile uygulanlara göre Co - 60 ile tedavi edilen olgularda retraksiyon, atrofi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (  $p=0,230$  ) , ancak Co – 60 ile tedavi edilenlerde retraksiyon, atrofinin LENT / SOMA skalasına göre gradının arttığı saptanmıştır (  $p=0,001$  ) . İleri evre olgularda retraksiyon, atrofinin arttığı görülmüştür (  $p=0,016$  ) . Evrenin LENT /SOMA skalası gradlamasına göre ise retraksiyon, atrofi artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (  $p=0,135$  ) . Aksilla lenf nodu diseksiyonuna göre retraksiyon, atrofi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (  $p=,084$  ) , LENT /SOMA skalası gradlamasına göre ise p değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (  $p =0,54$  ) Retraksiyon, atrofiyi etkileyen faktörler tablo 7' de LENT / SOMA skalası gradlarına göre gösterilmiştir.



**Tablo 7. Retraksiyon, atrofiyi etkileyen faktörlerin LENT / SOMA skalasına göre dağılımı**

		Retraksiyon, Atrofi										P
		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Meme Op.</b>	TM	43	63,2	24	35,3	1	1,5	0	0	0	0	0,042
	MKC	70	80,5	14	16,1	2	2,3	1	1,1	0	0	
<b>Aksilla Op.</b>	Aksilla op. yok	12	85,7	2	14,3	0	0	0	0	0	0	0,054
	Sentinal	25	89,3	3	10,7	0	0	0	0	0	0	
	Aksilla	67	67,7	29	29,3	3	3	0	0	0	0	
	Aksilla ve Sentinal	10	66,7	4	26,7	0	0	1	6,7	0	0	
<b>RT Sahası</b>	Meme/ GD	54	87,1	7	11,3	1	1,6	0	0	0	0	0,048
	Meme / GD ve Supra	30	62,5	17	30,4	1	2,1	0	0	0	0	
	Supra ve Aksilla	30	65,2	14	30,4	1	2,2	1	2,2	0	0	
<b>RT Cihaz</b>	Co - 60	20	64,5	7	22,6	3	9,7	1	3,2	0	0	0,001
	Linak	94	75,2	31	24,8	0	0	0	0	0	0	
<b>KT</b>	yok	43	87,8	5	10,2	1	2,0	0	0	0	0	0,038
	var	71	66,4	33	30,8	2	1,9	1	0,9	0	0	
<b>Lenf Nod Sayısı</b>	< 10	44	93,6	3	6,4	0	0	0	0	0	0	0,002
	> 10	69	63,9	35	32,4	3	2,8	1	0,9	0	0	
<b>Evre</b>	0	12	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0,135
	I	26	83,9	4	12,9	1	3,2	0	0	0	0	
	II	53	71,6	20	27	1	1,4	0	0	0	0	
	III	21	58,3	13	36,1	1	2,8	1	2,8	0	0	

Radyoterapi tedavisi alan 156 olguda meme / göğüs duvarı fibrozunu etkileyen faktörler değerlendirildiğinde MKC olanlarla karşılaştırıldığında mastektomi uygulanan ( $p=0,000$ ) , aksilla lenf nodu operasyonu yapılmayanlar ve sentinel lenf nodu operasyonu yapılanlara göre aksilla ve / veya sentinel lenf nodu operasyonu yapılan ( $p= 0,000$ ) , meme / göğüs duvarı sahasına supra, aksilla sahası eklenen ( $p=0,000$ ) kemoterapi uygulanan (  $p = 0,000$  ) , aksilla ek radyoterapi dozu 50 Gy üstünde olan ( $p=0,002$ ), diseke edilen veya biyopsi yapılan lenf nodu sayısı 10'un üstünde olan (  $p=0,000$ ) olgularda fibrozisin arttığı saptanmıştır. İleri evre hastalığın da fibrozisi arttırdığı saptanmıştır ( $p=0,000$ ). Fibrozisi etkileyen faktörler tablo 8' de LENT / SOMA skalası gradlarına göre gösterilmiştir.

Tablo 8. Fibrozisi etkileyen faktörlerin LENT/ SOMA skalasına göre dağılımı

		Fibrozis										P
		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Meme Op.</b>	TM	6	8,8	43	63,2	19	27,9	0	0	0	0	0,000
	MKC	33	37,9	42	48,3	11	12,6	1	1,1	0	0	
<b>Aksilla Op.</b>	Aksilla Op. Yok	7	50	6	42,9	1	7,1	0	0	0	0	0,001
	Sentinal	16	57,1	11	39,3	1	3,6	0	0	0	0	
	Aksilla	15	15,2	58	58,6	25	25,3	1	1,0	0	0	
	Aksilla ve Sentinal	2	13,3	10	66,7	3	20	0	0	0	0	
<b>RT Sahası</b>	Meme/ GD	30	48,4	22	35,5	9	14,5	1	1,6	0	0	0,000
	Meme/ GD Supra	4	8,3	36	75,0	8	16,7	0	0	0	0	
	Supra ve Aksilla	6	13	27	58,7	13	28,3	0	0	0	0	
<b>KT</b>	Yok	24	49	18	36,7	6	12,2	1	2	0	0	0,000
	Var	16	15	67	62,6	24	22,4	0	0	0	0	
<b>Aksilla RT dozu</b>	0	35	33,7	51	49	17	16,3	1	1	0	0	0,003
	50 Gy	0	0	18	90	2	10	0	0	0	0	
	56 Gy	5	15,6	16	50	11	34,4	0	0	0	0	
<b>Aksilla Lenf Nodu Sayısı</b>	< 10	26	55,3	19	40,4	2	4,3	0	0	0	0	0,000
	> 10	14	13	65	60,2	28	25,9	1	0,9	0	0	
<b>Evre</b>	0	7	58,3	5	41,7	0	0	0	0	0	0	0,001
	I	15	48,4	13	41,9	2	6,5	1	3,2	0	0	
	II	13	17,6	43	58,1	18	24,3	0	0	0	0	
	III	4	11,1	23	63,9	9	25	0	0	0	0	

Telenjektaziyi etkileyen faktörler değerlendirildiğinde total mastektomi MKC ile karşılaştırıldığında  $p = 0,269$  istatistiksel olarak anlamlı değildir ve LENT / SOMA skalası gradlamasına göre de  $p$  değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (  $p= 0,508$  ) . Linac ile tedavi edilenlere göre kobalt - 60 ile tedavi edilen olgularda ( $p=0,02$ ) ve aksiller /sentinel diseke edilen lenf nodu sayısının 10' un üstünde alan olgularda telenjektazinin arttığı saptanmıştır ( $p=0,010$ ). Telenjektaziyi etkileyen faktörler tablo 9' da LENT / SOMA skalası gradlarına göre gösterilmiştir.

**Tablo 9. Telenjektaziyi etkileyen faktörlerin LENT / SOMA skalasına göre dağılımı**

		Telenjektazi										P
		Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
<b>RT Cihaz</b>	Co - 60	16	51,6	0	0	6	19,4	9	29	0	0	0,013
	Linac	99	79,2	1	0,8	9	7,2	16	12,8	0	0	
<b>Aksilla Lenf Nodu Sayısı</b>	< 10	41	87,2	0	0	4	8,5	2	4,3	0	0	0,043
	> 10	73	67,6	1	0,9	11	10,2	23	21,3	0	0	

Hormonoterapi uygulanması ile ağrı arasında ilişki olduğu saptanmış ( $p=0,029$ ), LENT / SOMA skalası gradlamasına göre ise p değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p= 0,052$ ). Hormonoterapi ile ağrı ağrı arasındaki ilişki tablo 10' da gösterilmiştir.

**Tablo 10. Hormonoterapi ile ağrı ilişkisinin dağılımı**

		Ağrı				P
		Yok		Var		
		Sayı	%	Sayı	%	
HT	HT YOK	9	34,6	17	65,4	0,029
	TMX	21	35	39	65	
	Aİ	34	57,6	25	42,4	
	SWİTCH	6	66,7	3	33,3	

## 5. TARTIŞMA

Meme kanserinde adjuvan radyoterapi uygulanması geniş çalışmalarda radyoterapi lehine genel sağkalım faydası göstermektedir. Ancak uzun izlem süresince radyoterapinin geç dönemde görülebilen bazı toksisiteleri genel sağkalım yararlarını kısıtlayabilmektedir. (83) .

Erickson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kol ödemi, önemli işlevsel bozulma ve psikolojik morbiditeye neden olan meme kanseri tedavisinin yaygın bir komplikasyonu olarak bulunmuştur (84). Maunsell ve ark. 223 olguda aksiller cerrahi nedeniyle gelişen üst ekstremitte sorunlarının sıklığını değerlendirerek operasyon sonrası ilk 3 ayda hastaların % 82' sinde en az bir kol sorunu olduğunu bildirmiştir. Bunlar kolda ödem (% 24), yorgunluk (% 26), hareketlerde kısıtlılık (% 32), sertlik (% 40), ağrı (% 55) ve kolda uyuşuklukdur (% 58). Bu sorunların sıklığı 15 ay sonra çok az değişiklik göstermiş olup mastektomi tipi ne olursa olsun, aksiller diseksiyon yapılan kadınlarda bunlar daha yüksek oranlarda gözlenmiştir.(85).

Clarke ve ark. tarafından yapılan çalışmada aksiller diseksiyon uygulanan olgularda % 80, aksiller diseksiyonu uygulanmayanlarda % 20 meme ödemi

gözlendiği bildirilmiştir (86). Daha geniş koltuk altı diseksiyonunun (level II ortası dışına ) meme veya kol ödem sıklığını arttığı bildirilmiştir ( 87).

Dewar ve ark. tarafından yapılan çalışmada aksiller cerrahi ve radyoterapi uygulanalarda % 33,7 , sadece radyoterapi uygulananlarda % 26 , sadece aksiller diseksiyon ile tedavi edilen olgularda % 7,2 üst ekstremitte sekelleri görülmüştür. En fazla sıklıkla görülen komplikasyonlar kol ödemi, omuz hareketlerinde kısıtlılık, hareketle artan kol ağrısı, kolun duyu veya motor hasarı ve pektoral kas fibrozisidir (88).

Almanac'ın randomize çalışmasında sentinel lenf nodu diseksiyonu, aksiller diseksiyon ile karşılaştırıldığında daha düşük morbidite sağlanması sayesinde yaşam kalitesinde iyileşmeye yardımcı olmuştur. Aksiller diseksiyon kol lenf ödemi önemli oranda arttırırken, sentinel lenf nodu biyopsisi daha az oranda arttırmıştır (89) . Şener ve ark. tarafından yapılan çalışmada sadece sentinel lenfadenektomi uygulanan 303 olgunun 9' unda (% 3), aksiller diseksiyon ile birlikte sentinel lenfadenektomi uygulanan 117 olgunun 20'sinde (% 17) lenf ödem olduğunu bildirilmiştir (p<0,0001). Sadece sentinel lenfadenektomi uygulanan 303 olgu tümör yerleşimine göre değerlendirildiğinde tümörü üst dış kadranda olan 155 olgunun 8' inde ( % 5 )

, tümörü diğer lokalizasyonlarda olan 148 olgunun ise sadece 1' inde ( % 0.7 ) kol lenf ödemi gelişmiştir. (90).

Markiewicz ve ark. evre I veya evre II 1053 meme kanserli kadında meme koruyucu tedavi sonrasında ortaya çıkan komplikasyonları incelemiştir. Bu hasta grubunda 206 olgu sadece kemoterapi, 141 olgu sadece hormon tedavisi ve 94 olgu hem kemoterapi hem de hormonoterapi alırken, 612 olgu adjuvan tedavi almamıştır. Evre 4 veya 5 kol ödemi insidansı (kol çevresi farkı 2 cm ve üstü) kemoterapi almayanlarda % 2 , kemoterapi alanlarda ise % 8' dir (p = 0,00002). Kol ödem sıklığı ardışık kemoterapide % 10, eşzamanlı kemoterapide % 7 iken, CMF ile % 8, CAF ile % 18 olarak bildirilmiştir. Kol ödem sıklığı kemoterapi sırası veya şemasından etkilenmemiştir. Klinik pnömoni ve kosta kırığı insidansını ise hormon tedavisi, kemoterapi ilaçlarının kullanımı ve sırası etkilememiş, kemoterapinin meme radyoterapisi ile eşzamanlı verilmesinin kozmetik sonuçları ya da tedavi sekellerini etkilemediği sonucuna varılmıştır ( 91).

Bizim çalışmamızda kol ödemi etkileyen faktörler ; total mastektomi, aksilla + / - sentinal lenf nodu operasyonu yapılması, meme / göğüs duvarı sahasına supra, aksilla sahası eklenmesi, Co - 60 ile tedavi uygulaması, aksilla radyoterapi dozunun 50 Gy' in üzerinde, aksiller / sentinal diseke



edilen lenf nodu sayısının 10' un üzerinde olmasıdır. Olguların lokal ileri evrede olmasının da kol ödemi istatistiksel anlamlılık düzeyinde etkilediği saptanmıştır. Kemoterapi uygulanması kol ödemi için literatürden farklı olarak istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş, meme korucu tedavi uygulanan hiçbir olgumuzda meme ödemi görülmemiştir.

Hoeller ark. tarafından yapılan çalışmada meme koruyucu tedavi uygulanan 259 meme kanserli olguya ortalama 55 Gy dozlarda meme radyoterapisi, 31 hastaya adjuvan kemoterapi ve 52 hastaya tamoksifen verilen ve medyan takip süresi 8 yıl olan olgu grubunda yan etkiler RTOG cilt ve subkutan doku ve LENT / SOMA meme ve pigmentasyon skalaları ile değerlendirilmiştir. RTOG skalası kullanıldığında olguların % 20'sinde telenjektazi, % 43'ünde fibroz, % 4'ünde meme ödemi, % 77'inde retraksiyon / atrofi , % 54'ünde ağrı, % 22'sinde pigmentasyon bildirilmiş, buna karşılık LENT / SOMA kriterleri kullanıldığında telenjektazili olan olguların % 34'ü yüksek gradlı ve % 45'i düşük gradlı, pigmentasyonlu olguların ise % 36'sının yüksek gradlı olduğu saptanmıştır ( 92 ) .

Hoeller ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanan 86 olgudan 57'sine 2,5 Gy / fr ve 29 olguya 2 Gy / fr ortalama doz 55 Gy (54 - 55 Gy) uygulanmış olup, medyan

yaş 62 (aralık 44 - 86) ve medyan takip süresi ise 7,5 yıldır (aralık 5 - 17). Bireysel hücrel radiosensitivite metafaz tekniği kullanılarak in vitro ışınlanmış (6 Gy) lenfositler içinde letal kromozomal anormalliklerin puanlaması ile tespit edilmiştir. Güncel yöntemler kullanılarak hücrel radyosensitivitesi yüksek olan olgular ile düşük / orta hücrel radiosensitivite olan olgular karşılaştırıldığında 10 olguda radyoterapi sonrası 1- 8 yıl içinde fibrozis geliştiği görülmüştür. Radyosensivite 13 olguda yüksek , 73 olguda orta / düşük olarak tanımlanmış, her iki grupta da fibrozis radyoterapi sonrası zamanla katlanarak azalmıştır. Fibrozis yüksek hücrel radyosensitiviteli olgularda orta ve düşük radyosensitiviteli (yılda % 3,6 karşın % 1,6 ) olan hastalara göre yıllık 2,3 kat yüksek oranda görülmüştür ( 93 ).

Bizim çalışmamızda total mastektomi, aksilla + / - sentinal lenf nodu operasyonu yapılması, meme / göğüs duvarı sahasına supra, aksilla sahası eklenmesi, aksiller / sentinal diseke edilen lenf nodu sayısı 10' un üzerinde ve lokal ileri evrede olması retraksiyon, atrofi ve fibrozisi arttırmıştır. Co - 60 ile tedavi edilen olgularda retraksiyon, atrofi ve telenjektazinin arttığı, aksilla radyoterapi dozu 50 Gy'in üzerinde olan olgularda fibrozisin arttığı saptanmıştır. Aksiller / sentinal diseke edilen lenf nodu sayısı 10' un üzerinde olanlarda telenjektazinin arttığı saptanmıştır.

Rayan ve ark. tarafından yapılan randomize klinik çalışmaya 50 yaş ve üstü, evre T1 veya T2, lenf nodu negatif, radyoterapi alan ya da almayan, meme koruyucu cerrahi ve tamoksifen ile tedavi edilen meme kanserli kadın olgular dahil edilmiştir. Göğüs ağrısını değerlendirmek için 2 yıl boyunca 86 olgu çalışmaya katılarak radyoterapi ve tamoksifen alan 41 olgu ile sadece tamoksifen alan 45 olgudan oluşan iki grup karşılaştırılmıştır. Temel ağrı ve yaşam kalitesi skorları iki grup için benzer bulunarak, ilk üç ay içinde radyoterapi ve tamoksifen alan olgularda tek başına tamoksifen ile karşılaştırıldığında daha fazla göğüs ağrısı semptomu bildirilmiş ancak istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmamıştır. İlk üç ay içindeki ağrı skorları radyoterapi ve tamoksifen için 2,39 iken sadece tamoksifen için 1,83 idi ( $p = 0,47$ ). 12 ay içinde ağrı skoru ( $p = 0,71$ ) her iki grupta da daha düşük ve benzer bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (94).

Aksiller lenf nodu diseksiyonu sonrasında ağrı ve rahatsızlık yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemektedir. Hack ve ark. aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan meme kanserli 220 kadının % 73'ünde ağrı, maksimum kol omuz hareketlerinde rahatsızlık ve kısıtlılık olduğunu bildirerek, genel olarak yaşam ve mental sağlık kalitelerinin etkilenmediğini rapor etmiştir. Genç kadınlarda yaşlı kadınlara göre daha fazla ağrı görülmüş ve 13' ten

fazla lenf nodu diseke edilen ve kemoterapi alan hastalarda ağrının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (95).

Bizim çalışmamızda evre ( $p = 0,784$ ), aksiller lenf nodu diseksiyonu ( $p=0,740$ ), kemoterapi ( $p=0,417$ ), yaş ( $p= 0,523$ ), diseke edilen lenf nodu sayısı ( $p=0,740$ ) ile ağrı arasında ilişki saptanmamıştır. Hormonoterapi uygulanması ile ağrı arasında ilişki olduğu saptandı ( $p=0,029$ ). Ancak LENT / SOMA skalası gradlamasına göre p değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p= 0,052$ ).

## 6. SONUÇLAR

Meme kanseri tanılı postoperatif adjuvan radyoterapi uygulanan 156 olgunun LENT / SOMA skalasına göre geç yan etkilerinin değerlendirildiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1 – MKC uygulananlara göre mastektomi uygulananlarda, aksilla ve / veya sentinel lenf nodu operasyonu olanlarda, meme / göğüs duvarı sahasına supra, aksilla sahası eklenenlerde, linak ile tedavi edilenlere göre Co - 60 ile tedavi edilenlerde, aksilla radyoterapi dozu 50 Gy üzerinde olanlarda, aksiller / sentinel diseke edilen lenf nodu sayısı 10 ' un üzerinde olanlarda ve ileri evre olgularda kol ödemi artmıştır.

2- MKC uygulananlara göre mastektomi uygulananlarda, aksilla / sentinel diseke edilen lenf nodu sayısı 10 ' un üstünde olanlarda, meme /göğüs duvarı sahasına supra, aksilla sahası eklenenlerde, kemoterapi ile tedavi edilenlerde, ileri evre olgularda meme / göğüs duvarında retraksiyon, atrofi artmıştır. Co - 60 ile tedavi edilenlerde retraksiyon, atrofinin LENT / SOMA skalası gradı artmıştır.

3- MKC uygulananlara göre mastektomi uygulanlarda, aksilla ve / veya sentinel lenf nodu operasyonu olanlarda, meme / göğüs duvarı sahasına

supra, aksilla sahası eklenenlerde, aksilla radyoterapi dozu 50 Gy üzerinde olanlarda, kemoterapi uygulananlarda, ileri evre olgularda fibrozis artmıştır .

4- Linak ile tedavi edilenlere göre Co - 60 ile tedavi edilenlerde ve aksiller / sentinel diseke edilen lenf nodu sayısı 10' un üstünde olanlarda telenjektazi artmıştır.

5- Hormonoterapi uygulanması ile ağrı arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

Yan etki gelişimine neden olan faktörlerin bilinmesi ve tedavi sırasında gözönünde bulundurulması yaşam kalitesini arttıracaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gunderson, L. L. , Tepper J. E. (2007), Clinical Radiation Oncology, Breast Cancer, (Gunderson, L. L. ,Tepper J. E. , Eds. ), Second Edition, Elsevier, Philadelphia, s1453.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanselerle Savaş Dairesi Başkanlığı (2002) , Kanselerle Savaş Politikası ve Kanseler Verileri (1995-1999), Ankara, s7-10.
3. Silvenberg E, Lubera J (1987) Cancer statistics. C. A. Cancer J Clin. , 37: 19.
4. Dinçer M. (1997) Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi. Meme Kanseri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları No: 3, İstanbul, s262.
5. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, et al (1987) Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat, 71: 15- 29.
6. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al (1994) Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. J Clin Oncol, 12: 447-53.
7. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al ( 2005) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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. , 366:2087- 106.

8. Topuz E, Aydiner A, Dinçer M . (2010) Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi Abant Konsensus Raporu, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, s16.
9. Topuz E, Aydiner A, Dinçer M. (2003) Meme Kanseri, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul, s1- 12.
10. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al (Sep 1 2002) Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer, J Clin Oncol, 20: 3628- 36.
11. Halperin, E. C. , Perez, C. A. (2008) Early Stage Breast Cancer, (Halperin, E.C, Perez, C. A, Brady, Luther W. , Eds. ) Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, Lippincott, Philadelphia, s1179.
12. Fisher B, Bauer M, Wickherman DL. (1983) Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update, Cancer, 52: 1551-7.
13. Carter C, Allen C, Henson D.( 1989) Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases, Cancer, 63:181- 7.
14. Halperin, E. C. , Perez, C. A. (2008) Early Stage Breast Cancer, (Halperin, E.C, Perez, C. A, Brady, Luther W. , Eds. ) Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, Lippincott, Philadelphia, s1198- 1199.
15. Hansen NM, Ye X, Grube BJ, et al ( 2004) . Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer, Arch Surg,139: 634-639, discussion 639-640.



16. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. (2010) Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes ,17 (7): 1862- 9.
17. Berg JW, Hutter RVP. (1995) Breast Cancer, *Cancer*,75: 257- 69.
18. Moran MS, Yang Q, Haffty BG. ( 2009) The Yale University experience of early-stage invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC) treated with breast conservation treatment (BCT): analysis of clinical-pathologic features, long-term outcomes, and molecular expression of COX- 2, Bcl-2, and p53 as a function of histology, *Breast J*, Nov-Dec, 15(6): 571- 8.
19. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, et al (2005). Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62: 1040- 1047.
20. Halperin, E. C. , Perez, C. A. (2008) Early Stage Breast Cancer, ( Halperin, E.C, Perez, C. A, Brady, Luther W. , Eds. ) *Perez and Brady' s Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition, Lippincott, Philadelphia, s 1198- 1199.
21. Carter C, Allen C, Henson D. (1989) Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases, *Cancer*,63: 181- 7.
22. De la Haba J, Gómez A, Dueñas R, Ribelles N, Méndez MJ, Serrano R, Font P, Aranda E. (2004) The quotient of number of nodes and tumour size (N/T) from primary breast cancer predicts the clinical course after diagnosis of distant relapse, *Eur J Surg Oncol.* , Apr, 30(3): 346- 51.

23. Olsson A, Borgquist S, Butt S, Zackrisson S, Landberg G, Manjer J. (2012) Br J Surg. Tumour-related factors and prognosis in breast cancer detected by screening. Jan, 99(1):78- 87
24. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. (1995) Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. Cancer, 75: 65- 71.61
25. Bloom HJ, Richardson WW (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer, Br J Cancer II : 359- 77.
26. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. (1980) Histologic grading of breast cancer. Pathol Ann 15: 239- 51.
27. Page DL. Prognosis and Breast Cancer. (1991 ) Recognition of lethal and favorable prognostic types. Am J Surg Pathol, 15: 334- 49.
28. Lauria R, Perrone F, Carlomagno C, De Laurentiis M, Morabito A, Gallo C, Varriale E, Pettinato G, Panico L, Petrella G, et al (1995) The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer, Cancer , 76(10):1772-8.
29. Karak SG, Quatrano N, Buckley J, Ricci A Jr. (2010) Prevalence and significance of perineural invasion in invasive breast carcinoma, Conn Med, 74(1): 17- 21.
30. Knight WA, Livinston RB, Gregory FJ. (1977 ) Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. Cancer Res, 37: 4669.
31. Clark GM, McGuire WL. (1988) Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer, Semin Oncol,15: 20- 5.

32. Mc Guire WL, Clark GM. (1992) Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer, *N Engl J Med*, 326: 1756- 1761.
33. Mc Guire WL, Tandon AK, Allred DC, et al. (1990) How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients, *J Natl Cancer Inst*, 82: 1006- 1015.
34. Crowe JP Jr, Gordon NH, Hubay CA, et al (1991) Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast, *Surg Gynecol Obstet*, 173: 273- 278.
35. Osborne CK. (1998 )Steroid hormone receptors in breast cancer management, *Breast Cancer Res Treat*, 51: 227- 238.
36. Wittliff JL. (1984) Steroid-hormone receptors in breast cancer, *Cancer*, 53: 630- 643.
37. Patek E, Johannisson E, Krauer F. ( 1980) Microfluorometric grading of mammary tumors, A pilot study, *Anal Quant Cytol Histol*, 2: 264- 271.
38. Halperin, E. C. , Perez, C. A. (2008) Early Stage Breast Cancer, ( Halperin, E.C, Perez, C. A, Brady, Luther W. , Eds. ) *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition, Lippincott, Philadelphia, s 1200 .
39. Caleffi M, Teague MW, Jensen RA, (1994) p53 gene mutations and steroid receptor status in breast cancer , Clinicopathologic correlations and prognostic assessment, *Cancer*, 73:2147 - 2156.

40. Hojris I, Andersen J, Overgaard M, (2000) Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone, *Acta Oncol*, 39: 355 - 372.
41. Martinazzi M, Crivelli F, Zampatti C, (1993) Relationship between p53 expression and other prognostic factors in human breast carcinoma, An immunohistochemical study, *Am J Clin Pathol*, 100: 213 - 217.
42. Friedrichs K, Gluba S, Eidtmann H, (1993) Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer, *Cancer*, 72: 3641 - 3647.
43. Gaffney DK, Tsodikov A, Wiggins CL. (2003 ) Diminished survival in patients with inner versus outer quadrant breast cancers, *J Clin Oncol*, 21: 467 - 472.
44. Amadori D, Silvestrini R. (1998) Prognostic and predictive value of thymidine labelling index in breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 51: 267 – 281 .
45. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW. (1998) Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer, *Br J Cancer*, 78:1529 – 1533 .
46. Halperin, E. C. , Perez, C. A. (2008) Early Stage Breast Cancer, ( Halperin, E.C, Perez, C. A, Brady, Luther W. , Eds. ) *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition, Lippincott, Philadelphia, s 1203- 1205.
47. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD. (2005) Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer, *Ann Oncol*, 16: 1569- 1583 .

48. Fracchia AA, Evans JF, Eisenberg BC. (1980 ) Stage III carcinoma of the breast detailed analysis, *Ann Surg*, 192: 705.
49. Haagensen CD. , Cooley E. (1969) Radical mastectomy for mammary carcinoma, *Ann Surg*, 170: 884.
50. Haagensen CD. , Stout AP. (1943) Carcinoma of the breast: Criteria of inoperability, *Ann Surg*, 118: 859 – 870.
51. Hortobagyi GN. , Singletary EA. , Buchholz TA. (2004) Locally advanced breast cancer (Singletary SE, Robb GL, GN H, eds.) *Advanced therapy of breast disease*, 2nd ed. Hamilton, Ontario, s 498- 508 .
52. Henderson IC. , Berry DA. , Demetri GD. ( 2003) Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer, *J Clin Oncol*, 21: 976 – 983.
53. Mamounas EP. , Bryant J. , Lembersky BC. (2003) Paclitaxel following doxorubicin/ cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B- 28, *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, 22 : (abstr 12) .
54. Martin M. , Peienkowski T. , Mackey JR. (2003) TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, *BCIRG 001: 55 months follow-up*, *Breast Cancer Res Treat*, 82: A43 (abstr) .
55. Bria E. , Nistico C. , Cuppone F. (2006) Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: Pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer*, 106: 2337- 2344.

56. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, (2005) Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early - stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial, *J Clin Oncol*, 23: 1934- 40.
57. Dowsett M. , Allred C. , Knox J. (2008) Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol*, 26:1059- 1065 .
58. Halperin, E. C. , Perez, C. A. (2008) Early Stage Breast Cancer, ( Halperin, E.C, Perez, C. A, Brady, Luther W. , Eds.) *Perez and Brady' s Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition, Lippincott, Philadelphia, s 1305- 1306 .
59. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. (2008) Eff ect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early- stage breast cancer, 100 months analysis of the ATAC trial, *Lancet Oncol*, 9: 45 – 53 .
60. Mouridsen H. , Keshaviah A. , Coates AS. (2007) Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial, *J Clin Oncol*. 2007;25: 5715-5722.
61. Topuz E, Aydiner A, Dinçer M . (2010) Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi Abant Konsensus Raporu, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, s 52.
62. Strom EA. , Woodward WA. , Katz A. (2005) Clinical investigation: Regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with

- mastectomy without radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63: 1508-1513.
63. Nielsen HM. , Overgaard M. , Grau C. (2006) Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies, *J Clin Oncol*, 24: 2268 – 2275.
64. Handley RS. (1975) Carcinoma of the breast, *Ann R Coll Surg Engl*, 57: 59 – 66.
65. Urban JA. , Marjani MA. (1971) Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer, *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 111: 130 – 136.
66. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J. (1997) Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy, *N Engl J Med*, 337: 949 – 955.
67. Overgaard M. , Jensen MB. , Overgaard J. (1999) Randomized trial evaluating postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Results from the DBCG 82c trial, *Lancet*, 353: 1641 – 1648.
68. Ragaz J. , Jackson SM. , Le N. (1997) Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer, *N Engl J Med*, 337: 956 – 962.
69. Uzal C. (1995) *Kanserde Işınlama Teknikleri*, Öncü Limited, Ankara, s 211.

70. Taylor ME. , Perez CA. , Halverson KJ. (1995) Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31: 753 – 764.
71. Erickson VS. , Pearson ML. , Ganz PA. (2001) Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 93: 96 – 111.
72. Morrell RM. , Halyard MY. , Schild SE. (2005) Breast cancer-related lymphedema, *Mayo Clin Proc*, 80: 1480 – 1484.
73. McCormick B. , Yahalom J. , Cox L. (1989) The patients perception of her breast following radiation and limited surgery, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17: 1299 – 1302.
74. Gorodetsky R. , Lotan C. , Piggot K. (1999) Late effects of dose fractionation on the mechanical properties of breast skin following post-lumpectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 45: 893 – 900.
75. Li C. , Wilson PB. , Levine E. (1999) TGF- beta levels in pre-treatment plasma identify breast cancer patients at risk of developing post-radiotherapy fibrosis, *Int J Cancer*, 84: 155 – 159.
76. Carl UM. , Feldmeier JJ. , Schmitt G. (2001) Hyperbaric oxygen therapy for late sequelae in women receiving radiation after breast-conserving surgery, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 49: 1029 – 1031.
77. Pierce SM. , Recht A. , Lingos TI. (1992) Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 23: 915- 923.



78. Halperin, E. C. , Perez, C. A. (2008) Early Stage Breast Cancer, ( Halperin, E.C, Perez, C. A, Brady, Luther W. , Eds. ) Perez and Brady' s Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, Lippincott, Philadelphia, s1272- 1273.
79. Rothwell RI, Kelly SA, Joslin CA. (1985) Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer, *Radiother Oncol*, 4: 9 – 14.
80. Lawrence B. M., Soren M. B. (2010) Dose volume effects in the lung, *Irjobp*, Vol 76, No:3, 70- 76.
81. Lingos TI. , Recht A. , Vicini F. (1991) Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 21: 355 – 360.
82. Mornex F. , Pavy JJ. , Denekamp J. , Bolla M . (1997) Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA- LENT scale, *Cancer Radiother.* ,1(6): 622- 68 .
83. Steene j. V. , Vinh-Hung V. , Cutuli B. , Storme G. (2004) Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up, *Radiotherapy & Oncology* Volume 72, Issue 1 , Pages 35- 43.
84. Erickson VS. , Pearson ML. , Ganz PA. (2001) Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 93: 96 - 111.
85. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. (1993) Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer, *Can J Surg*, 36: 315 – 320.

86. Clarke D. , Martinez A. , Cox RS. (1982) Breast edema following staging axillary node dissection in patients with breast carcinoma treated by radical radiotherapy, *Cancer*, 49: 2295 - 2299.
87. Vinh-Hung V. , Verschraegen C. (2004) Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality, *J Natl Cancer Inst*, 96: 115 - 121.
88. Dewar JA. , Sarrazin D. , Benhamou E. (1987) Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13: 475 - 481.
89. Mansel RE. , Fallowfield L. , Kissin M. (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*, 98: 599 – 609.
90. Sener SF. , Winchester DJ. , Martz CH. (2001) Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma, *Cancer*, 92: 748 – 752.
91. Markiewicz DA. , Schultz DJ. , Haas JA. (1996) The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 35: 661 – 668.
92. Hoeller U. , Tribius S. , Kuhlmeier A. (2003 ) Increasing the rate of late toxicity by changing the score ? A comparison of RTOG / EORTC and LENT / SOMA scores, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Volume 55, Issue 4 , Pages 1013 - 1018.
93. Hoeller U. , Borgmann K. , Bonacker M. (2003) Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may be used to predict the risk of fibrosis

after radiotherapy for breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 69: 137 - 144.

94. Rayan G. , Dawson LA. , Bezjak A. (2003) Prospective comparison of breast pain in patients participating in a randomized trial of breast-conserving surgery and tamoxifen with or without radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55: 154 – 161.

95. Hack TF. , Cohen L. , Katz J. (1999) Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol*, 17: 143- 149 .