

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

T1-2N0M0 EVRELİ MEME KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Dr. Zübeyde BAYDAR DALAR

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

T1-2N0M0 EVRELİ MEME KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Dr. Zübeyde BAYDAR DALAR

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Yrd. Doç. Dr. Evrim BAYMAN

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Zübeyde BAYDAR DALAR'a ait "T1-2N0M0 Evreli Meme Kanseri Hastalarda Prognostik ve Prediktif Faktörler" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 24 /03/ 2014

Jüri Başkanı Prof. Dr. Durmuş ETİZ
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Serdar ERKASAP
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Evrim BAYMAN
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Durmuş ETİZ başta olmak üzere, yetişmemde büyük katkı ve emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Evrim BAYMAN'a, istatistik analizlerimi değerlendiren Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a teşekkür ederim.

ÖZET

Baydar Dalar, Z. T1-2N0M0 Evreli Meme Kanserli Hastalarda Prognostik ve Prediktif Faktörler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir 2014. T1-2N0M0 (Evre I-IIA) meme kanseri tanısı ile radyoterapi uygulanmış olan hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde Mayıs 2004 - Aralık 2012 tarihleri arasında T1-2N0M0 meme kanseri tanısı ile adjuvan radyoterapi uygulanmış 117 hasta tümör ve tedavi özellikleri açısından retrospektif olarak incelendi. Medyan yaş 48 (23-76) olup, hastaların 72 'si (%61,5) T1N0M0, 45'i (%38,5) T2N0M0 idi. 106'sına (%90,6) Meme Koruyucu Cerrahi (MKC), 11'ine (%9,4) Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) sonrası radyoterapi uygulandı. Medyan izlem süresi 58,5 (6-111) ay olup hastaların hiçbirisinde yerel ve bölgesel yineleme görülmedi, ancak 3 hastada (%2,6) uzak metastaz saptandı. T1-2N0M0 meme kanseri adjuvan tedavisinde radyoterapi ile yerel-bölgesel kontrol oranları yüksek olmakla birlikte uzak metastaz açısından da hastaların yakın izlemi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: erken evre meme kanseri, prognostik faktörler, radyoterapi

ABSTRACT

Baydar Dalar, Z. Prognostic and Predictif Factors at T1-2N0M0 Breast Cancer, Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Department of Radiation Oncology. Eskişehir. Evaluation of prognostic factors in T1-2N0M0 breast cancer patients who treated with adjuvant radiotherapy has been aimed. 117 patients with T1-2N0M0 breast cancer who treated with adjuvant radiotherapy between the May 2004 and December 2012 at Eskişehir Osmangazi University School of Medicine Department of Radiation Oncology were evaluated about tumor and treatment properties retrospectively. 72 patients (61,5%) were T1N0M0 and remained 45 patients (38,5%) were T2N0M0. Median age of was 48 (23-76). Breast Conserving Surgery (BCS) applied to 106 (90,6%) patients and Modified Radical Mastectomy (MRM) applied to 11 patients (9,4%). Mean follow-up time was 58,5 (6-111) months. There was no locoregional recurrence, but distant metastasis were seen in 3 (2,6%) patients. Eventough local and regional control rates are high in T1-2N0M0 breast cancer patients after Radiotherapy, frequent follow-up is important in case of distant metastasis.

Key Words: early stage breast cancer, prognostic factors, radiotherapy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji	3
2.2. Meme Anatomisi	4
2.2.1. Memenin Histolojisi	4
2.2.2. Memenin Lenfatikleri	5
2.2.3. Memenin Kan Dolaşımı	7
2.3. Meme Kanserinde Etiyoloji	9
2.4. Meme Kanserinde Risk Faktörleri	11
2.5. Meme Kanserinin Belirti ve Bulguları	11
2.6. Tanı Yöntemleri	12
2.7. Meme Tümörlerinin Histopatolojisi	13
2.7.1. Epitelyal Malign Tümörler	13
2.7.2. Nonepitelial Tümörler	14
2.8. Evreleme	16
2.8.1. Primer tümör	16
2.8.2. Bölgesel Lenf Nodları	17
2.8.3. Uzak Metastaz	18
2.9. Prognostik Faktörler	19
2.9.1. Hastaya Bağlı Faktörler	19

	Sayfa
2.9.2. Tümöre Bağlı Faktörler	19
2.10. Tedaviye Bağlı Faktörler	21
2.11. Tedavi	21
2.11.1. Cerrahi Tedavi	22
2.11.2. Radyoterapi	25
2.11.3. Sistemik Tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	Aksiller Diseksiyon
DCIS	Duktal Karsinoma İn Situ
ER	Östrojen Reseptörü
HT	Hormonoterapi
KT	Kemoterapi
LCIS	Lobuler Karsinoma İn Situ
MKC	Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	Modifiye Radikal Mastektomi
PR	Progesteron Reseptörü
RT	Radyoterapi
SLND	Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Avrupa'da kanser insidansı-2008	3
2.2. Meme anatomisi	5
2.3. Memenin lenfatikleri	7
2.4. Sağ meme konvansiyonel planlama alan medial sınırları	27
2.5. Konvansiyonel planlama alan lateral sınırları	27
2.6. MRM konvansiyonel planlama alan medial sınırları	28
2.7. MRM konvansiyonel planlama alan lateral sınırları	28
2.8. Sağ meme lateral alan simülasyon filmi	29
2.9. Sağ meme medial alan simülasyon filmi	30
2.10. Konvansiyonel plan elektron alanı simülasyon filmi	30
2.11. Konformal radyoterapi izodoz görünümü	31

TABLÖLAR

	Sayfa
4.1. Hasta özellikleri	36
4.2. Tümöre ait özellikler	38
4.3. Tümör evresine göre hasta özellikleri	39
4.4. Tedaviye ait özellikler	41
4.5. Postmektomi RT uygulanan T1-2N0M0 meme kanseri tanılı hastaların ayrıntılı özellikleri	43
4.6. Uzak metastaz görülen hastaların özellikleri	44

1. GİRİŞ

Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin %33'ü ve buna bağlı ölümlerin %19'u olup kadınlarda en sık görülen kanserdir. Kansere bağlı ölüm sebepleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Son on yılda artan görülme sıklığına rağmen radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, tarama programları, erken başvuru oranlarının artması ve tedavideki gelişmeler sağkalıma olumlu yansımaktadır. Ancak meme kanseri erken evrede de olsa, yerel-bölgesel yineleme ve uzak metastazlar açısından dikkatli yaklaşılmalıdır(1). Erken evre meme kanserinde tedavi cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) ve hormonoterapinin (HT) yer aldığı multimodal bir yaklaşımdır. Adjuvan RT, MKC ya da MRM sonrası yerel-bölgesel kontrole katkının yanı sıra sağkalımı da artırmaktadır(2,3). EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)'nin 2005 yılındaki meta - analizinde adjuvan RT'nin izole yerel yinelemeyi 10 yılda %30, meme kanserinden ölümleri 15 yılda % 5 oranında azalttığı gösterilmiştir(4). Prognozu belirleyen faktörler, tümöre, hastaya ve tedaviye bağlı olarak üç temel başlıkta ele alınabilir. Tümör büyüklüğü ve aksiller lenf nodu durumu en önemli prognostik faktörler arasında halen yerini korumaktadır. St. Galen 2001 konsensusuna göre tümör boyutu özellikle lenf nodu metastazı negatif hastalarda bağımsız prognostik faktördür. Ayrıca tümör boyutunun 2 cm'den büyük olması kötü prognoz lehinedir. DBCG-82TM ve EORTC 10801 çalışmalarında 35 yaş altı ve yaygın invaziv komponent varlığında MKC sonrası yerel yineleme oranının arttığı gösterilmiş; vasküler invazyon varlığında hem MKC hem de MRM sonrasında yerel yinelemenin arttığı saptanmıştır(5).

Hastaya bağlı prognostik faktörler arasında yaş, menopozal durum, menarş yaşı, doğurganlık, aile öyküsü, genetik yatkınlık, obesite, ekzojen hormon kullanımı sayılabilir(6).

Tedaviye bağlı en önemli prognostik faktörler ise, seçilen cerrahinin tipi, cerrahi tekniği, adjuvan RT, KT, HT durumudur. Adjuvan RT, zamanlama olarak Buchholz ve arkadaşlarının yapmış olduğu 1993 çalışmasına göre cerrahi sonrası 6

aydan daha uzun süre sonra uygulandığında yerel kontrol, hastalısız sağkalım ve ortalama sağkalımın olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir(7).

World Overview çalışmasına göre sadece MRM uygulanan hastalar ile MKC sonrası adjuvan RT uygulanan hastaların yerel yineleme oranlarında fark saptanmamıştır(8).

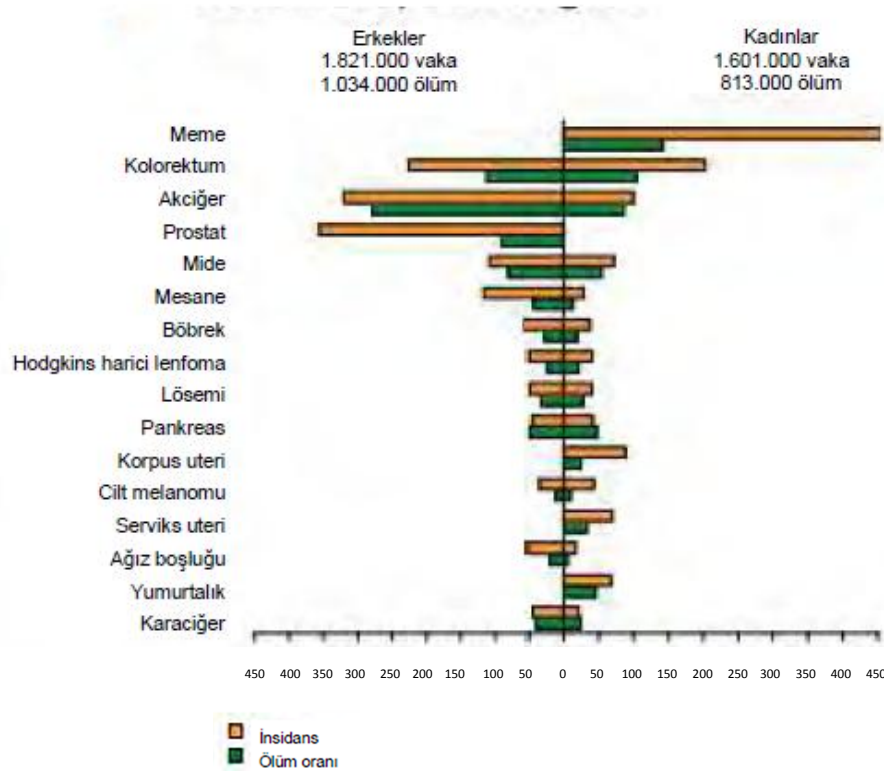
MKC uygulanan hastalarda adjuvan RT uygulanması yerel yinelemeyi önemli ölçüde azaltmaktadır. NSABP B-06 çalışmasında 1851 hasta değerlendirilmiş, hastalar total mastektomi, sadece lumpektomi ve lumpektomi sonrası RT olmak üzere üç kola randomize edilmiştir. Ortalama sağkalım açısından fark olmasa da, sadece lumpektomi uygulanan kolda yerel yineleme 56, adjuvan RT uygulanan kolda 17 hastada gözlenmiştir. Bu çalışma ile MKC sonrası adjuvan RT uygulanması ile yerel yinelemenin belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir(9). Bu nedenle MKC yapılmış her hastaya mutlaka RT uygulanmalıdır(10). EORTC Standard RT (Boost +/-) çalışmasında 50 Gy standart RT ve 16Gy boost dozu uygulanan hasta grupları randomize edilmiş; yapılan çalışmada tüm hasta gruplarında <40 yaş ve boost dozu uygulamanın prognozu olumlu olarak etkilediği gösterilmiştir(11).

Tüm bu literatürler ışığında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Mayıs 2004 - Aralık 2012 arasında adjuvan RT uygulanmış T1-T2, lenf nodu metastazı negatif meme kanseri tanılı 117 hastanın retrospektif olarak incelenmesi ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji

Dünyada her yıl 1.033.000 yeni olgu görülmektedir. Yaşa göre standardize edilmiş dünya nüfusuna göre kadınlarda en çok görülen kanser yüzbinde 34,9 ile meme kanseridir. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra 2. sırada yer almaktadır. American Cancer Society verilerine göre 2013 sonunda 232.340 yeni vaka görülmesi öngörülmektedir. 2008 yılında tüm dünyada meme kanserine bağlı 458.500 ölüm rapor edilmiştir(12,13). Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC- The International Agency for Research on Cancer)'nun yayınladığı Dünya Kanser Raporuna göre 2008'de Avrupa'da 3.422.000 yeni kanser vakası (erkeklerde 1.821.000 ve kadınlarda 1.601.000) ve 1.847.000 kanser kaynaklı ölüm (yaklaşık erkeklerde 1.034.000 ve kadınlarda 813.000) görüldüğü tahmin edilmektedir(14).



Şekil 2.1. Avrupa'da kanser insidansı-2008

IARC tarafından Globocan 2012 sitesinde yayınlanan verilere göre ise kadınlarda meme kanser insidansının bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtmiştir.

Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür(15). Meme kanserli hastalarda tüm evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranı, gelişmiş ülkelerde %73 iken, gelişmekte olan ülkelere bu oran %53 olarak bildirilmektedir. Aradaki bu önemli fark, gelişmiş ülkelerde tarama amaçlı mamografi sayesinde erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilmektedir. Meme kanseri fatalite hızı gelişmiş ülkelerde %30, az gelişmiş ülkelere ise %43'tür(16).

2.2. Meme Anatomisi

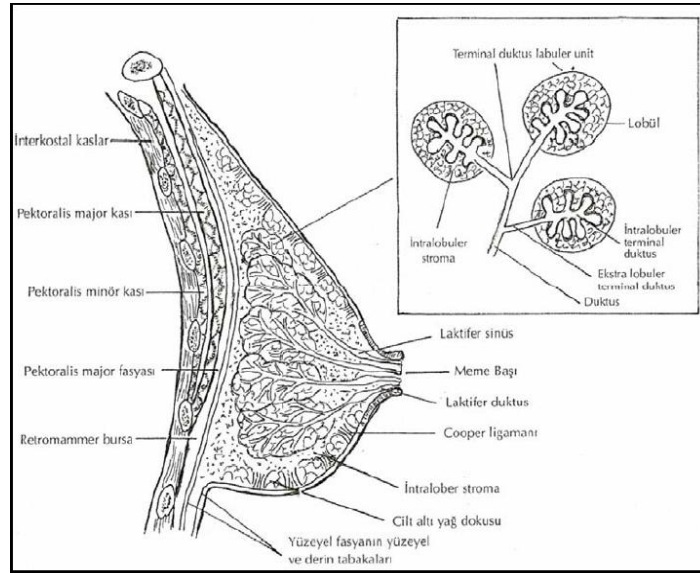
2.2.1. Memenin Histolojisi

Meme göğüs ön duvarında gelişmiş modifiye bir ter bezidir. Fetal hayatın 5.-6. haftalarından menopoza kadar devam eden anatomik ve fizyolojik değişimlere maruz kalan bir organdır(17).

Memenin büyük kısmını laktasyon dönemi dışında yağ dokusu oluşturur. Üst dış kadranda diğer bölgelere göre daha fazla glandüler doku içermektedir. Bu nedenle bu bölgede tümörler daha fazla görülür. Tabanı vertikal olarak 2-6. kostalar arasındadır. Dördüncü kıkırdak kosta hizasında enine olarak sternumun yan tarafından veya linea parasternalisten linea aksillaris anteriora kadar uzanır. Kendisini çepeçevre saran fascia superfisialisin derin ve yüzeysel yaprakları arasında yer alır(18).

Papilla mammaria 4. interkostal aralık hizasındadır, burada çoğu dairesel, bir kısmı longitudinal kas lifleri vardır, bunlar memeyi erektil kılar(19). Bu liflerin kasılması ile papilla geri çekilebilir ve meme kanseri belirtileri arasında olan meme başında çekilmeye neden olur. Meme bezi içindeki fibröz bölmelerden gelen fasya uzantıları deri ve papilla mammae'ya yapışır. Bu ligamentler meme kanserinde

fibrozis nedeni ile kasılabilir. Meme başı ve meme derisi üzerinde içeri çekilmelerin, çukurlukların oluşmasına sebep olur(20,21).



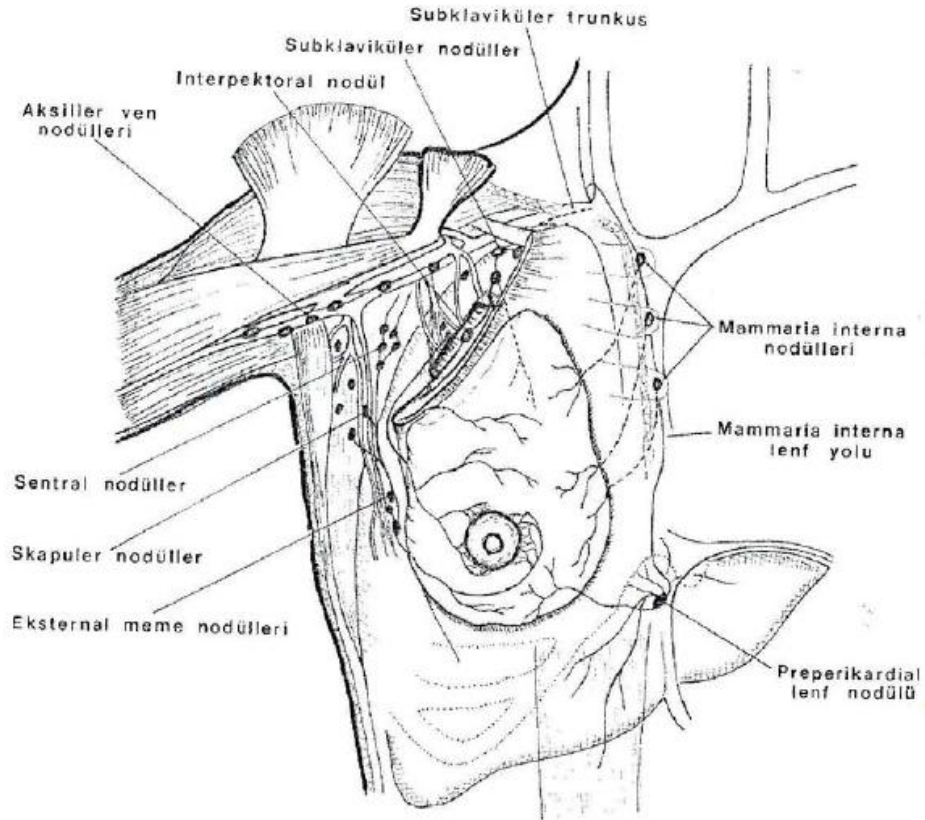
Şekil 2.2. Meme anatomisi (21).

2.2.2. Memenin Lenfatikleri

Meme kanserinin yayılmasında rol oynaması bakımından klinik öneme sahiptir(19). Memenin lenf damarlarının %75'i aksiller lenf nodüllerine, geri kalanının büyük bir bölümü, özellikle medial yarısından gelenler parasternal nodlara açılırlar. Aksillanın lenf direnaj sınırları çok iyi saptanmamıştır. Dağılımında anatomik olarak çok varyasyon gözlenmesine rağmen 5 gruba ayrılabilen bu lenf nodlarının dört grubu pectoralis minör kirişinin aşağısında, biri yukarisındadır (22).

1. Lateral grup (nodi lymphatici laterales): 4-6 adet olup, v. aksillarisin distal 2/3'ünün iç ve arka tarafında bulunur, v.cephalica ile seyreden damarlar hariç üst ekstremitenin tümünü direne ederler, alt aksilladan santral ve apikal nodlara ve kısmen de boynun derin lenfatiklerinin en alt grubuna (supraklavikuler nodlar) açılırlar.

2. Anterior grup (nodi lymphatici pectoralis): 4-5 adet olup pectoralis major derininde ve minör dış kısmı boyunca sıralanmışlardır. Memenin santral ve lateral bölümünü direne ederek, kısmen santral, kısmen de apikal nodlara açılırlar.
3. Posterior grup (nodi lymphatici subskapulares): 6-7 adet nodül, koltuk altı çukurunun arka duvarında bulunan m.subskapularesin alt kenarı boyunca sıralanmıştır. Boyun ve göğüs duvarının arka bölümündeki kas ve deriyi direne ederek santral ve apikal lenf nodlarına dökülür.
4. Orta grup (nodi lymphatici centrales): Yağ dokusu içine gömülmüş 3-4 adet lenf nodülüdür. M. Pectoralis minörün arka kısmında yer alır. Lateral, pectoral ve subskapular nodları direne ederek, apikal nodlara açılır.
5. Medial grup, subklavikulares (nodi lymphatici apicales): M.pectoralis minörün arka ve üst kısmındaki bu nodüller v.aksillarisin medialinde fossa aksillarisin tepesine uzanırlar. Efferent dalları birleşerek truncus subklaviusu oluşturur. Sağda bu trunkus ya doğrudan ya da trunkus jugularis ile birleşerek angulus venosus dextraya açılır. Sol tarafta ductus thorasicus'a da açılabilir. Bir kısım efferentler derin boyun lenf nodüllerinin en alt grubuna bağlanır(nodi supraclaviculares)(23).



Şekil 2.3. Memenin lenfatikleri (24).

2.2.3. Memenin Kan Dolaşımı

Arterleri

- İnternal torasik arterin (internal mamarian arter) perforan dalları, memenin medialini ve orta kısımlarını besler. Bunlar memenin en büyük damarlarıdır.
- Posterior interkostal arterlerin lateral dalları: Ön dallar meme derisini ve parankiminin lateralini beslerken, arka dallar da kaslara gider.
- Aksiller arterin dalları
 - Lateral torasik arter,
 - Lateral superior torasik arter,
 - Torakoakromial arterin pektoral dalı,
 - Subskapuler arter.

Memenin yaklaşık %60'ı, özellikle medial ve santral kısımları, internal mamarian arterin ön perforan dallarıyla beslenir. Memenin yaklaşık % 30'u, özellikle üst ve dış kadranlar, lateral torasik arterden kan alır. Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar, pektoralis minör kasının dış yanından aşağıya doğru ilerler ve daha sonra memenin lateral kısmına ulaşır.

Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz. Ancak sıklıkla metastaz içeren santral ve skapular lenf nodları ile torakodorsal damarlar arasında oldukça yakın bir ilişki vardır, cerrahi açıdan dikkatli olunmalıdır. Tüm arterler arasında yaygın bir anastomoz vardır.

Memenin Venöz Dolaşımı

- a) Memenin arterleri venlerine eşlik etmektedir. Meme ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu mevcuttur. Uzak metastaz oluşum yolunu açıklar.
- b) İnternal meme veninin perforan dalları memeden kanı taşıyan en büyük gruptur. Aynı taraftaki innominate venlere dökülür. Bu yolla akciğer kapiller sistemine metastatik emboliler gidebilir.
- c) Aksiller ven göğüs duvarında pektoral kaslardan ve memenin derin yüzeylerinden gelen birçok kanı alır. Genellikle aksiller arterlere paralel seyreder, bu da akciğere metastatik emboli ulaşmasını sağlar.
- d) İnterkostal venler memeden venöz direnaji sağlayan en önemli yollardan birisidir. Vertebral venler ve sonunda döküldüğü azigos ven ile ilişkilidir. İnterkostal ve azigos ven sayesinde vena kava superior ve akciğere ulaşır. Akciğer metastazını açıklayan üçüncü yoldur.

Memenin venöz sistemi ile vertebral sistem venöz ağ ilişkisi, metastazı açıklama açısından önemlidir. Vertebral venöz sistemin yalnız vertebralardan değil, pelvis kemiklerinin, femurun üst kısmının, omuz kemiklerinin, humerusun üst kısmının ve kafatasının venöz kanını da direne ettiği düşünülürse buraya olan metastazları açıklamada yardımcıdır.

Venöz bağlantı kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir:

1. İnternal mamarian ven-İnnominate ven-Vena Cava Superior-**Akciğer** kapiller ağı
2. Aksiller ven-İnnominate ven-Vena Cava Superior-**Akciğer** kapiller ağı
3. İnterkostal venler-Azygos venleri-Vena Cava Superior-**Akciğer** Kapiller Ağı
4. İnterkostal venler-Vertebral venöz pleksuslar-**Vertebra** metastazları

2.3. Meme Kanserinde Etiyoloji

Meme kanseri etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte aşağıdaki etmenlerin meme kanseri oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmektedir

1. Cinsiyet: Kadın olmak meme kanseri için başlı başına bir etmendir. Kadınlarda erkeklere göre görölme riski 100 kat daha fazladır. Tüm meme kanserlerinin %99'u kadınlarda, %1'i erkeklerde görölür. Meme kanser hücrelerinin gelişmesinde etkili olduğı bilinen östrojen ve progesterona erkeklerin daha az maruz kalması ile ilişkili olduğı kabul edilebilir(25).

2. Yaş: Meme kanseri riski yaş ilerledikçe artmaktadır. Yeni meme kanseri tanısı konan hastaların %77'si, meme kanserinden ölümlerin %84'ü 50 yaş ve üzerindeki kişilerdir(26).

3. Daha önce memede malign ya da benign tümör olması: Bir memede kanser varlığı diğer memede kanser riskini 2-6 kez; atipik hiperplazi ise 4-5 kez artırmaktadır.

4. Genetik: Ailede meme kanseri öyküsü olması, BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinde ve p53 geninde mutasyon olması meme kanseri riskini arttırmaktadır.

Meme kanseri olan bir kişinin annesinde hastalığın ortaya çıkma riski 8,8 iken; bu oran kız kardeşinde 2,7; kızında ise 4,6'dır. Tüm meme kanserlerinin sadece %10-15'i kalıtsal kaynaklıdır. Genetik faktörlerin önemli olmasına rağmen İskandinavya'da ikizlerde yapılan çalışmalarda meme kanseri görölme riskinin %27 arttığını göstermiştir(27). Kalıtsal meme kanserinde mutasyona uğrayan genler ve bu genlerin meme kanseri oluşturma oranları řu şekildedir:

- BRCA-1 %50-60
- BRCA-2 %10-30
- P53 %1-5
- PTEN %1
- P16 ve diğerleri %8-20

BRCA-1 östrojen reseptör aktivitesini düzenler, meme dokusunda proliferasyona neden olan östrojeni kontrol eder, DNA hasarlarını onarır ve kromatinin yeniden şekillenmesini sağlar. BRCA-2 ise DNA'yı onarır ve kromatinin yeniden şekillenmesini sağlar. BRCA-1 geninde mutasyon olması durumunda meme kanseri ile birlikte %20-40 oranında over kanseri gelişme riski artmaktadır. BRCA-2 mutasyonunda bu risk %27'dir(28).

5. Irk: Beyaz kadınlarda meme kanseri gelişme riski daha yüksek olmasına rağmen Afrika kökenli Amerikalı kadınların bu hastalıktan ölme riski daha yüksektir
6. Menarş Yaşı: Erken menarşın meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Genel olarak menarşın her bir yıl gecikmesi ile meme kanseri riskinin %20 oranında azaldığı kabul edilmektedir. Menarşı takiben düzenli menstruasyonun başlama süresi de önemlidir. Menarşı takiben düzenli menstruasyonların bir yıl içinde başlaması geç başlayanlara göre riski 2 katına çıkarmaktadır. Menarşı erken (12 yaş öncesi) başlayan ve düzenli menstruasyonlara kısa sürede geçen kişilerde meme kanserine yakalanma riski diğerlerine göre 4 kat daha fazladır(29).
7. Menopoz Yaşı: Meme kanseri riski ile menopoz yaşı arasında ilişki bulunmaktadır. 45 yaşından önce menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski 55 yaşından sonra bu döneme giren kadınların yarısı kadardır. Aktif menstruasyon dönemi 40 yıl ya da daha fazla süren kadınlarda risk aynı dönemi 30 yıl ya da daha az olan kadınların iki katıdır(30).
8. Hamilelik Yaşı: Hiç doğum yapmamış olma ve ilk doğumu 30 yaşın üzerinde yapmış olma meme kanseri riskini artırmaktadır. 29 yaşından sonra doğum yapan kadınlarda kanser riski ilk doğumunu 25 yaşından önce yapan bir kadına göre 0,8 kat artmıştır(31).
9. Laktasyon Öyküsü: Laktasyonla birlikte ovuluar dönemin kısalmasının meme kanseri riskinin azalmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada 5 yıllık emzirme süresinin meme kanseri riskini %30 oranında azalttığı bildirilmiştir(32).
10. Dışarıdan Hormon Alınması: Östrojenler meme dokusundaki normal ve kanserli hücrelerin büyümesini uyarırlar. Östrojen tümör hücreleri üzerine daha da etkili olup bölünerek çoğalmalarını sağlamaktadır. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda meme kanseri riski artmaktadır (10 yıl süreli kullanımda 1,3 oranında artış söz konusudur).
11. Beslenme: Yağdan zengin beslenmenin meme kanseri riskini artırdığı belirtilmektedir, liften fakir beslenme konusunda ise tartışma söz konusudur.
12. Vücut Ağırlığı: Premenapoz döneminde düşük vücut ağırlığı, post menopoz döneminde ise artmış vücut ağırlığı meme kanseri riskini artırmaktadır.

13. Vitaminler: A vitamininin koruyucu etkisi varken; E ve C vitaminlerine ilişkin kesin veri bulunmamaktadır.
14. Alkol Alımı: Alkol kullanımı meme kanseri riskini artırmaktadır.
15. Egzersiz: Adolesan ve erişkin dönemlerde yapılan egzersizlerin 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı belirlenmiştir.
16. Radyasyona Maruz Kalma: Özellikle 30 yaşın altında ve puberteden önce radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini artırmaktadır.
17. Sigara: Meme kanseri ile sigara arasında kesin bir ilişki gösterilmemiştir.

2.4. Meme Kanserinde Risk Faktörleri

Major Risk Faktörleri:

1. Kadın olmak,
2. İleri yaşta olmak,
3. Birinci derece yakınlarında meme kanseri öyküsü olması,
4. Memede daha önceden kanser ya da atipik hiperplazi olması,
5. BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinde mutasyon olması.

Minör Risk Faktörleri

1. Menarşın 12 yaşın altında olması,
2. Menopoz döneminin 55 yaşın üzerinde başlaması,
3. İlk doğumun 30 yaşın üzerinde yapılması,
4. Günlük alkol alımı,
5. Yağlı diyet,
6. BMI (Bazal Metabolizma İndeksi)'nde artış olması özellikle postmenapozal dönem için risk faktörüdür.

2.5. Meme Kanserinin Belirti ve Bulguları

Meme kanseri uzun ve sinsi bir seyre sahiptir. Genellikle hastayı doktora götüren yakınma meme ve/veya koltuk altında ele kitle gelmesidir. Ancak uzun yıllar hiç bulgu vermeden seyredip metastazlara bağlı klinik bulgular sonucu da tanı konan hastalar mevcuttur.

1. Ağrı: Çoğunlukla meme kanserine eşlik eden bir bulgu değildir ve ağrıya daha çok kanserin geç evrelerinde rastlanır.

2. Kitle: Meme kanseri olan hastaların yaklaşık olarak %70'inde ilk bulgu kitledir. Kitle sert ve hareketsizdir; ancak etrafındaki meme dokusu ile birlikte hareket ettirilebilir. Kitlenin sınırları zor belirlenir ve ağrısızdır.
3. Deri retraksiyonu: Cooper bağlarına infiltrate olan tümörlerde görülür. Başlangıçta hasta normal durumda iken görülmez ancak hasta kollarını yukarıya kaldırdığında fark edilir.
4. Deride ödem: Bu belirti tümör hücrelerinin lenf damarlarını tıkanması sonucu oluşur. Lenf akımı yavaşlayınca deri kalınlaşır ve kıl folikülleri içeri çekilir; bu durum derinin portakal kabuğu gibi görünmesine (peau d'orange belirtisi) neden olur.
5. Eritem: Lenfatiklerin tıkanması ile derinin beslenmesi bozulur ve deride eritem oluşur.
6. Meme derisinde ülserasyon: Meme derisinin beslenmesinin gittikçe daha çok bozulması sonucu ülserasyonlar meydana gelir.
7. Retraksiyon: Meme başında içe çökme, ya da bir yana çekilme olmasıdır. Tümörün yerine göre santral tümörlerde meme başı içe batar, üst dış kadran tümörlerinde yukarı ve dışa döner.
8. Meme başında akıntı: Meme kanseri olan hastaların %10'unda meme başı akıntısı ilk belirti olarak karşımıza çıkar. Spontan, tek taraflı, kanlı ya da kanlı serözdür.
9. Kol ödemi: Tümör hücrelerinin koltuk altında bulunan lenf nodlarına yerleşmesiyle bölgenin lenfatik direnajının kesilmesi sonucunda ortaya çıkar.
10. Enflamasyon bulguları: Hastaların %4'ünde kanser kendini enflamasyon bulguları ile ortaya koyar. Meme bütünü ile büyür, deri kızamık ve ödemlidir. Deride portakal kabuğu görünümü hakimdir.

2.6. Tanı Yöntemleri

Tarama yöntemleriyle yakalanan tümörlerin yavaş büyüyen tümörler olduğu, prognozlarının ise tanısız gecikmelerden çok da fazla etkilenmediği düşünülmektedir. Buna karşın çok hızlı büyüyen agresif tümörler iki tarama zamanı arasındaki sürede dahi oldukça ileri evrelere ulaşabilirler. Meme kanserinde tümör ikilenme zamanı (tumor doubling time) 50 günden kısa veya 500 günden uzun

olabilmektedir. Erken olarak saptandığı düşünölen tümörlerin bile ortalama 6-10 yıllık bir geçmişe sahip olduğu bilinmektedir (33-34).

1. İnvaziv olmayan tanı yöntemleri:

- Kendi kendine muayene
- Klinik muayene
- Mamografi-dijital mamografi
- Ultrasonografi
- MRG
- BT
- Mamosintigrafi
- PET-BT

2. İnvaziv tanı yöntemleri:

- İnce iğne aspirasyon biyopsisi
- Kesici iğne biyopsisi
- İnsizyonel biyopsi
- Eksizyonel biyopsi
- Ultrason ya da mamografi eşliğine biyopsi

2.7. Meme Tümörlerinin Histopatolojisi

2.7.1. Epitelyal Malign Tümörler

2.7.1.1 Noninvaziv

- a) Duktal karsinoma in situ (DCIS)
- b) Lobüler karsinoma in situ (LCIS)

2.7.1.2. İnvaziv

- a) İnvaziv duktal karsinom
- b) İnvaziv lobüler karsinom
- c) Müsinöz karsinom
- d) Medüller karsinom
- e) Papiller karsinom
- f) Tübüler karsinom

- g) Adenoid kistik karsinom
- h) Sekretuar (jüvenil) karsinom
- i) Apokrin karsinom
- j) Metaplastik karsinom
 - Skvamöz tip
 - İğsi hücreli tip
 - Kartilaginöz ve osseöz tip
 - Mikst tip

2.7.1.3. Meme başının Paget hastalığı

2.7.2. Nonepitelial Tümörler

- a) Lenfoma
- b) Sarkomlar
- c) Metaplastik lezyonlar
- d) Metastatik lezyonlar

DCIS:

Malign hücreler duktusların içinde bazal membranı invaze etmeden prolifer olurlar. Genellikle mamografide mikrokalsifikasyonlar şeklinde bulgu verir. Fizik muayenede çoğunlukla ele gelen kitle saptanmaz. Komedo ve non-komedo olmak üzere iki gruba ayrılır. Komedo formu genelde östrojen reseptör negatif, Her-2 overekspresyonu pozitif, nükleer derecesi yüksek ve daha kötü prognozlu formudur. Non-komedo ise nükleer derecesi genelde düşük, östrojen reseptörü pozitif, Her-2 overekspresyonu negatif ve daha iyi prognozlu formudur.

LCIS:

Mikroskopik bir lezyon olduğu için palpabl tümör oluşturmaz ve mamografiyle de tespit edilemez. Bu nedenle genellikle meme biyopsisi sırasında insidental olarak tespit edilir. Tüm meme kanserlerinin %1-6'sını, non invaziv karsinomların ise %30-35'ini oluşturur. Olguların %30-40'da bilateral, %70'inde multisentriktir.

İnvaziv epitelial tümörler:

İnvaziv duktal karsinom (spesifik olmayan tip):

İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir (%70-80) ve diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturmaktadır. Bu tümörlerin yoğun fibröz stromaya sahip olanları skirrö karsinom olarak isimlendirilmiştir, ayrı bir mikroskopik tip olarak tanımlanmamaktadır. Bu tümörlerin mikroskopik özellikleri oldukça değişkenlik göstermektedir. İyi diferansiye tümörler tipik olarak estrogen ve progesteron reseptörü pozitif olup HER-2/neu(cebB-2) overekspresyonu göstermezler. Az diferansiye invaziv duktal karsinomlarda ise hormon reseptör ekspresyonu daha az, buna karşın HER-2/neu overekspresyonu daha fazladır. İnvaziv duktal karsinomların %70-80'inde estrogen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu pozitifdir.

Yaygın in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom:

İnvaziv karsinomlardaki in situ duktal karsinom komponenti oldukça değişkendir ve olguların çoğunda in situ ve invaziv komponentin dereceleri birbiri ile paralellik göstermektedir. Eğer tümör içinde veya çevresinde invaziv tümörün %25'ten fazlasını oluşturan in situ karsinom varsa 'yaygın in situ komponent içeren invaziv duktal karsinom'(EIDC) olarak isimlendirilir. Bu durum özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanmış hastalarda bölgesel yinelemeler açısından anlamlıdır.

İnvaziv lobuler karsinom:

Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturur. Hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülür. Diğer tip invaziv karsinoma göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olurlar. Operasyon öncesi tümör boyutlarını daha iyi değerlendirmek için meme MR görüntüleme faydalı olabilir. Histolojik alt tipleri invaziv lobuler karsinomun prognozunu belirlemektedir. Klasik tipe göre tubuloalveolar tip daha iyi, pleomorfik ve solid tip ise daha kötü prognozu göstermektedir. Meningeal ve peritoneal yüzeyler gibi metastaz sıklığı az olan yerlere metastaz yapma eğilimi gösterir.

Medüller, tübüler, müsinöz kanserler daha iyi prognoza sahip daha az görülen tiplerdir.

Meme kanseri hücre popülasyonundaki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ya da tümör gen kaybına bağlı değişik şekillerde kombinasyonlarla ortaya çıkabilen heterojen tümörlerdir. Genomik farklılıklar ve buna paralel klinik davranışı farklı olan 4 alt tip belirlenmiştir:

1-Luminal-A: ER(+) ve/veya PR(+), HER2(-) grup. En iyi seyirli, en sık görülen subtiptir. Histolojik derecesi genellikle düşüktür. Artan yaşla sıklığı da artar.

2-Luminal-B: ER(+) ve/veya PR(+), HER2(+) grup. Genellikle ER(+), PR(-) formu daha sık görülür. Klinik olarak Luminal-A'ya benzemekle birlikte prognozu daha kötüdür.

3-Basal-Like: Triple negatif meme kanseridir. Genellikle yüksek dereceli ve mitotik aktivitesi yüksektir. Kötü seyirlidir. 40 yaş altında görülme sıklığı daha fazladır.

4-HER2(+), ER(-) tip: Nadir görülür. Oldukça agresif seyirlidir. Luminal tiplere göre daha genç yaşta görülür. Trastuzumabdan fayda gördüğü bildirilmiştir.

2.8. Evreleme

Evrelemede Amerikan Kanser Komitesi'nin (American Joint Committee on Cancer, AJCC) "Tümör, Nod, Metastaz" (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır(35). T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, M; uzak metastaz durumunu gösterir.

2.8.1. Primer Tümör Evrelemesi

Klinik ve patolojik evrelemesi aynıdır:

Tx: Değerlendirilemeyen primer tümör

T0: Primer tümöre ait bulgu yok

Tis: İn situ karsinom

Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

Tis (LCIS): Lobuler karsinoma in situ

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

T1: En büyük çapı ≤ 2 cm tümör

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

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

T1b: Tümör çapı $> 0,5$ cm, ancak ≤ 1 cm

T1c: Tümör çapı > 1 cm, ancak ≤ 2 cm

T2: Tümör çapı > 2 cm, ancak ≤ 5 cm

T3: Tümör çapı > 5 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: Enflamatuvar karsinom

2.8.2. Bölgesel Lenf Nodları

Klinik evreleme:

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 (IM) nodal metastaz

N2a: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

N2b: Aksiller metastaz klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral IM nodal metastaz

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

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodu metastazı

N3b: Klinik ve radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral

N3c: Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Patolojik evreleme: Patolojik bulgulara göre olan evrelemedir:

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 IM lenf nodunda mikrometastaz

pN1mi: Mikroskopik olarak 0,2mm'den büyük ve/veya 200'den fazla hüce sayılması, fakat 2mm'yi geçmeyen lenf nodu

pN1a: 2mm üzerinde 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN1b: Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan IM 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 ve radyolojik (lenfosintigrafi dışı) görülebilen tutulum

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, tümör infiltrasyon alanı >2.0 mm

pN2b: Aksiller tutulum olmaksızın IM lenf nodlarında klinik ve radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum

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

pN3c: Aynı tarafta supraklaviküler lenf nodu metastazı

2.8.3. Uzak Metastazlar

Mx: Değerlendirilemeyen uzak metastaz

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.9. Prognostik Faktörler

2.9.1. Hastaya Bağlı Faktörler

1. Yaş: 30 yaş öncesi kadınlarda Lee ve ark. yapmış olduğu çalışmada 5 ve 10 yıllık sağkalım 30 yaş sonrası yaş grubuna göre %10-20 daha az bulunmuştur(36). Yaş evre ile de ilişkili bulunmuştur. 55 yaş öncesi %64'ü evre I, 55yaş sonrası %45'i evre I dir(37).
2. Irk: Siyah ırkta, Hispaniklerde meme kanseri daha ileri evrelerde görülmüş olup prognozu daha kötü seyirlidir. Siyah ırkta meme kanseri daha az görülse de daha erken yaşta pik yapmaktadır. Siyahlarda meme kanserinin daha agresif bir yapıya sahip olduğunu gösteren yayınlar olmakla birlikte etnik farklılıkların bir çoğunun yaşam koşulları ve sosyoekonomik durumla ilişkili olduğu da göz ardı edilmemelidir (38).
3. Kilo: Beş yıllık sağkalım 70 kilodan az olanlarda %67, obeslerde %49 olarak saptanmıştır. Aksiller lenf nodu metastazı normal kilolularda %35, obeslerde %44, bölgesel yinelemeler normal kilolularda %8, obeslerde %41 oranında izlenmiştir (39).
4. Sistemik komorbid hastalık varlığı: Özellikle kemoterapiyi güçleştirmesi nedeniyle prognoza olumsuz etkilidir.
5. Kollajen doku hastalığı (SLE, romatoid artrit): RT için relatif kontrendikasyon teşkil eder.

2.9.2. Tümöre Bağlı Faktörler

1. **Tümör boyutu:** Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastaz riski artmakta ve prognozu olumsuz yönde etkilenmektedir. 1 cm den küçük tümörlerde aksiller nod metastazı ortalama %26, 10 cm'den büyük tümörlerde ise %78 olarak saptanmıştır (40).
2. **Tümör yerleşim yeri:** Tümörün meme içindeki lokalizasyonu aksiller tutulum riskini belirleyen bir diğer faktördür. Yapılan çalışmalar sonucunda dış kadrans tümörlü hastaların %43-52'sinde, iç kadrans tümörlerinin ise %35-40'ında aksiller nod tutulumu saptanmıştır (41).

3. Histolojik tipi: Bazı meme kanseri tipleri (tübüler, müsinöz, adenoid kistik) iyi prognoza sahiptir. Medüller karsinom için prognoz hakkında farklı görüşler vardır. İnflamatuvar, taşlı yüzük hücreli karsinomlar agresif tümörlerdir. Evre I-II tümörü olan 897 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada invaziv duktal, invaziv lobüler, invaziv duktal ve lobüler, meduller, kolloid ve tübüler tip kanserler arasında sağkalım ve yerel yineleme oranları arasında fark bulunmamıştır (42).

4. Histolojik derece: Subjektif bir prognostik değişkendir. AJCC evreleme sistemi tarafından Bloom-Scarff-Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu önerilmektedir. Tübül formasyonu, nükleer polimorfizm ve mitoz sayısı olmak üzere 3 morfolojik özellik değerlendirilir. Skor 3-5 ise derece 1 (iyi), 6-7 ise derece 2 (orta), 8-9 ise derece 3 (kötü) şeklinde adlandırılır. Derece arttıkça prognoz kötüleşir (43).

5. Aksiller lenf nodu tutulumu: Bilinen en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu pozitifliği sistemik metastaz riski hakkında fikir verir. Tutulan lenf nodu sayısı da önemlidir. 1-3, 4-9, 10 ve üzeri lenf nodu pozitifliği, tutulan nod sayısı oranında sağkalımda azalma ve sistemik metastaz riskinde artışla ilgilidir.

6. Lenfovasküler boşluk invazyonu: Lenf nodu metastazı ile büyük ölçüde ilişkili olup lenf nodu pozitif ya da negatif hastalarda bağımsız kötü prognostik faktördür. Yineleme ve mortaliteyi artırdığına dair çalışmalar vardır (44).

7. Anjiogenez: 1 mm³'den küçük tümörler oksijen ve besin kaynaklarını komşu dokulardaki damarlardan sağlayabilir. Daha büyük tümörler damar ağına ihtiyaç duyarlar. Tümör çevre damarlardaki endotel hücrelerinin göç, çoğalma ve yeni damar oluşturmasını sağlayacak maddeler salgılar. Damarlanması artan tümörün büyüme ve yayılma potansiyeli arttığı gibi tedaviye direnç de artar (45).

8. Yaygın intraduktal komponent: Negatif cerrahi sınır elde edilmesini güçleştirir.

9. Evre: Hastalığın prognozunun tayininde olduğu gibi tedavi seçimi ve farklı tedaviler arası kıyas yapma olanağı verir. Klinik ve patolojik olarak 2 şekilde evreleme mümkündür, ancak her zaman patolojik evreleme daha kıymetlidir. Meme kanserinde TNM evrelemesi kullanılmaktadır.

10. cerbB2, EGFR: Özellikle cerbB2 'nin meme kanserinde yüksek seviyelerde ekspresyonu prognostik ve prediktif değere sahiptir. 17. kromozomda bulunan HER-2 geninin amplifikasyonu sonucu artmış HER-2 protein düzeyi kötü

prognostik göstergedir. HER-2 amplifikasyonu yüksek tümör histolojik derecesi, ER reseptör negatifliği, tümör proliferasyonunun yüksek düzeyleri, kötü prognozla ilişkilidir. Bir onkogen olan EGFR ile sinyal yollarının aktivasyonu hücrelerde çoğalmaya yol açarak DNA onarım genlerinin de amplifikasyonunda hasar onarımı yaparak radyodirence neden olur (46).

11. TLI (Timidin Labelling Index), p53, Ki67, katepsin D: Klinik pratikte yaygın olarak kullanılmayan tümör proliferasyon belirteçleridir. Tümör baskılayıcı gen olan p53'ün mutasyonu apoptozu engelleyerek radyodirence neden olur(47). BRCA-1 ile ilişkili meme kanserlerinde genellikle yüksek olan CK5/6, p53 ve ki67 gen ekspresyonu tedavi dirençleri ile ilişkilidir. BRCA-1 ile ilişkili meme kanserleri hızlı büyür ve aksiller nod negatif olsa bile prognoz çok kötüdür, hematojen metastaz lenfatik metastazdan önce ortaya çıkar (48).

12. Steroid reseptör durumu: Prognostik önem taşımakla birlikte daha çok endokrin tedavide prediktif belirleyici olarak adjuvan ve metastatik meme kanserinde önemli yer tutar (49).

13. CEA, Ca15-3: Tümör belirteçlerinin seçilmiş metastatik meme kanserli hastaların izleminde kullanılması önerilmektedir. Tedavi kararı verilirken faydası konusunda henüz kesin bir veri yoktur.

2.9.3. Tedaviye Bağlı Faktörler

Cerrahi şekli, cerrahi sınır pozitifliği, yeterli lenf nodu diseksiyonu, tecrübeli cerrahi ekip, RT ile cerrahi arası geçen süre, RT dozu ve yan etkileri, KT ya da HT alıp almadığı başta olmak üzere tüm bu tedavi şekilleri kombinasyonu ve zamanlaması bölgesel yineleme, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde etkilidir.

2.10. Tedavi

Multimodal tedavi seçenekleri kullanılır:

1. Cerrahi
2. RT
3. Sistemik tedavi: Kemoterapi, hormonoterapi, hedefe yönelik tedaviler

Meme kanseri tedavisi, bunların kombinasyonu ile oluşan multimodal tedavileri içerir. Tedavi seçimi prognostik faktörlere bağlıdır. Bunlar arasında

tümör histolojisi, tümörün patolojik diğer özellikleri, reseptör durumu, aksiller lenf nodu durumu, Her-2-Neu (cerbB2) durumu, komorbid hastalıklar, yaş ve menopoz durumu yer alır. Erkek meme kanseri postmenapozal dönemdeki kadınlarda olduğu gibi tedavi edilir.

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Erken evre meme kanserinde ilk tedavi cerrahidir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) ya da mastektomi şeklinde yapılabilir

Mastektomi Tipleri

a) Simple/Total Mastektomi:

Sadece meme dokusunun eksizyonunu içerir. Tüm meme çıkarılırken aksiller diseksiyon yapılmaz, meme dokusunun altındaki kas dokusu çıkarılmaz. Sentinel lenf nodu biyopsisi ile kombine edilerek DCIS, LCIS ve erken evre meme karsinomunda profilaktik mastektomi planlanan olgularda yapılabilir.

b) Modifiye Radikal Mastektomi (MRM):

Hem meme dokusu hem de lenf nodlarının çıkarılmasını içerir. Seviye 1 ve 2 lenf nodları diseke edilir. Meme altındaki kas dokusu çıkarılmaz. İnvaziv karsinom tanısı almış ve mastektomi endikasyonu bulunan hastalara uygulanan mastektomi tipidir.

c) Radikal Mastektomi:

Tüm meme dokusu ve seviye 1, 2, 3 lenf nodlarının diseksiyonunu içerir. Meme altındaki kaslar da bu cerrahide çıkarılır. Günümüzde radikal mastektomi, ancak meme karsinomunun göğüs duvarındaki kaslara invazyonu varlığında yapılır.

d) Meme Koruyucu Cerrahi (MKC):

Memenin kısmi olarak rezeksiyonudur. Temel strateji tümör kitlesinin cerrahi olarak çıkarılması, olası tümör rezidülerinin RT ile ortadan kaldırılması ve bunun yanı sıra kabul edilebilir bir kozmezis sağlanmasıdır.

Cilt koruyucu mastektomi (skin sparing mastektomi): Meme başı ve areola ile birlikte tümör üzerindeki derinin çıkarılması ve geriye kalan meme derisinin korunması anlamına gelir ve genellikle evre I meme kanserli kadınlarda tercih edilir.

Subkutan mastektomi (meme başı koruyucu): Meme başı ve areola korunduğundan daha iyi kozmetik sonuç verir, ancak retroareolar meme dokusu da bırakılmış olacağından, yerel yineleme riski cilt koruyucu mastektomiye göre daha fazladır.

MKC kriterleri:

- 1-Multisentrik kanser olmamalı,
- 2-Kozmetik sonuç iyi olmalı (uygun tümör / meme oranı),
- 3-Hasta memesinin korunmasını istemeli,
- 4-Radyoterapi olanakları yeterli olmalı,

MKC'de teknik olarak uyulması gerekenler:

- 1-İnsizyon tümörün tam üstüne yapılmalı,
- 2-Aksillaya ayrı bir insizyon yapılmalı,
- 3-İnsizyon orta hattı ve orta koltuk çizgisini geçmemeli,
- 4-Makroskopik cerrahi sınır ideal olarak 1 cm olmalı,
- 5-Aksilladaki diren çıkışları orta koltukaltı çizgisi hizasında ve RT sahası içerisinde olmalı,
- 6-Tümör kavitesine klips konmalı; ideali 5 tane olmalı (arka, iç yan, dış yan, alt ve üst duvarlar),
- 7-Tümörektomi ile çıkarılan spesmenin en az 3 duvarı işaretlenmeli,
- 8-Cerrahi sınırlar mikroskopik negatif olacak şekilde tüm tümör çıkarılmalıdır.

St Galen 13. Meme Kanseri Konferansında meme koruyucu cerrahi yapılabilmesi için endikasyonların genişlediği, daha önce kontrendike olan durumların artık kesin kontrendikasyon olarak kabul edilmediği görülmüştür. MKC endikasyonlarında artış ve yıllık yerel yineleme oranlarının %1'in altına düşmesinin en önemli nedenleri, tümör çapının küçülmesi, tümör biyolojisinin daha iyi olması, RT(+boost) ve sistemik tedavilerin etkinliği ile açıklanmaktadır(50).

St Galen 13. Meme Kanseri Konsensusuna göre aşağıdaki faktörler MKC için mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilmemiştir:

- 1- Genç yaş < 35 yaş,
- 2-Multifokal hastalık,
- 3-Multisentrik hastalık,

- 4-Meme başına yakın tümör,
- 5-Yaygın vaskülarizasyon,
- 6-Yaygın intraduktal komponent ,
- 7-Lobuler kanser.

St.Galen 13. Meme Kanseri Konsensusuna göre MKC için kabul edilen mutlak kontrendikasyonlar şöyledir:

1-RT alamayacak hastalar (deriyi tutan aktif bağ dokusu hastalığı, özellikle skleroderma)

- 2-BRCA-1 (+) olguları,
- 3-BRCA-2 (+) olguları,
- 4-Yinelenen eksizyonlara rağmen cerrahi sınır pozitifliği,
- 5-Hastanın MKC'yi tercih etmemesi.

Patolojide cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda, negatif patolojik sınıra ulaşmak için reeksizyon(lar) gerekir. Rezeksiyon(lar)dan sonra marjinler hala pozitifse optimum hastalık kontrolü için mastektomi gerekebilir. Temiz cerrahi sınırın ne kadar olması gerektiği ise tartışma konusudur. 10 milimetrelilik (mm) cerrahi sınır ideal kabul edilirken, bazı merkezlerde 1 mm cerrahi sınır da yeterli sayılabilmektedir (51,52). 2009 yılında Amerika'da radyasyon onkologları ve cerrahların bulunduğu 351 katılımcı ile yapılan bir anket çalışmasında, katılımcıların %50'si temiz cerrahi sınır olarak 2mm'nin yeterli olacağı konusunda görüş bildirmişlerdir. 2mm'nin altındaki cerrahi sınır için yeniden eksizyon önermişlerdir(53). 1965-2010 yılları arasında yapılan 21 çalışmayı içere meta-analiz sonuçlarına göre pozitif cerrahi sınırdaki yerel yineleme riskinin yüksek olduğu, bunun dışında 1, 2 ve 5 mm'lik sınır uzaklıkları karşılaştırıldığında mesafe arttıkça yerel yineleme riskinin azaldığı ancak aradaki farkın çok az olduğu, hatta hastaya adjuvan tedavi verilecekse 1 mm'lik sınırın bile kabul edilebileceği bildirilmiştir (54).

Fokal olarak cerrahi sınır pozitifliği bulunan ve reeksizyon yapılmayacak olan hastalarda tümör yatağına daha yüksek radyasyon dozu uygulaması (boost) düşünülmelidir.

2.10.2. Radyoterapi (RT)

RT'nin rolünü gösteren ilk çalışmalarda RT, basit /total /radikal mastektomi sonrası uygulanmıştır. Bu çalışmalar 1950'lerde başlamış olup henüz sistemik tedavilerin kullanımda olmadığı 1970'lerde tamamlanmıştır. Meme kanserinde RT uygulanması yerel bölgesel hastalığın kontrolünde ve sağkalımda artış yanı sıra, memenin tamamının çıkarılmasına gerek kalmadan organ koruyucu tedavi olanağı sağlar. Mastektomi sonrası RT eklenmesinin yerel bölgesel yineleme riskini %50-70 oranında azalttığı gösterilmiştir. RT gerekliliği hastalığın evresine, hastaya cerrahi uygulanıp uygulanmamasına, nasıl bir cerrahi uygulandığına ve tümörün patolojik özelliklerine göre belirlenir. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group randomize çalışmalarının meta-analizinde T1-T2, nod negatif kadınlarda 10 yıllık yerel yineleme oranlarının %8 oranında olduğunu gözlemlemiştir. Truong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada British Columbia Cancer Agency verilerinde kayıtlı 2507 meme kanserli hasta arasından T1-T2 tümörlü cerrahi sınır pozitif olan 94 hasta incelenmiştir. 53 hastaya RT uygulanmamış olup ortalama 7,7 yıl takip edilmiştir. Lokal bölgesel yineleme oranları RT uygulanmayan grupta %11, uygulanan grupta ise %5 olarak bulunmuştur(55).

Adjuvan RT'nin metanalizlerde yerel kontrolü, bunun yanı sıra genel sağkalımı da artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca erken evre meme kanserli kadınlarda mastektomi ile meme koruyucu cerrahi + RT'nin eşdeğer tedavi şekilleri olduğu gösterilmiştir.(56). MKC uygulanmış hastalarda postoperatif meme ışınlaması standart bir tedavi olmuştur (57).

Meme koruyucu cerrahi sonrası 4 hafta içinde RT'e başlanması ile yerel kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Bu sürenin uzaması sonucunda özellikle yakın/pozitif cerrahi sınır varlığında (<1mm) yerel yinelemede artış görülmektedir (58).

Adjuvan RT Endikasyonları

I- MRM sonrası RT'de amaç operasyon sonrası göğüs ön duvarında, ciltte kalan, meme dokusunda ve bölgesel lenfatiklerde bulunan tümöral hücrelerin yok edilmesidir. Mastektomi sonrası adjuvan RT, 5 cm'den büyük tümör varlığında, 4 ve üzeri lenf nodu pozitifliği olması bilinen endikasyonlardır. Ancak erken evre tümörlerde yerel yineleme riski yüksek olan premenopozal durum, östrojen reseptör

negatifliği, lenfovasküler invazyon, patolojik derece 3, genç hasta olması durumlarında yerel kontrolü artırmak için RT uygulanabilir(59). Yetersiz aksiller diseksiyonda (<10 lenf nodu çıkarılması), sınır ve pektoral fasya tutulumunda, sınıra 2mm ve daha yakın olduğu durumlarda (bazı çalışmalarda 1mm ve üzerinin pozitif kabul edilebileceği görüğu de belirtilmiştir) RT adjuvan tedavi olarak uygulanmalıdır.

II-MKC yapılmış olan tüm invaziv karsinomlarda adjuvan RT uygulanır.

70 yaş ve üzeri, lenf nodu metastazı negatif, ER pozitif, cerrahi sınır negatif hastalarda RT olmaksızın tamoksifen/aromataz inhibitörü kullanılabilir. Intergroup CALGB/RTOG/ECOG çalışmasında evre I, 70 yaş üzeri, ER + hastalar, RT+5 yıl süre ile tamoksifen ve sadece tamoksifen koluna ayrılmıştır. Yerel bölgesel yinleme oranları RT+tamoksifen kolunda %1 ve tek başına tamoksifen kolunda %4 olarak bulunmuştur. Sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında fark gözlenmemiştir.

Ontario çalışmasında erken evre hastalıkta RT uygulanmayan hastalarda 5 yılda %7,7 olan yerel yinleme riskinin 10 yılda %17,6'ya çıktığı gösterilmiştir(60). RT kararının hem doktor, hem hasta ile birlikte alınması önerilmiştir.

RT Alanları

Göğüs duvarı ya da intakt meme ışınlamasında üst sınır sternoklavikuler eklem alt ucudur. Mamaria interna lenf nodu zinciri alana dahil edilmeyecekse medial sınır orta hattır. Alanın lateral kenarı orta aksille çizgidir. İntakt meme ışınlamalarında meme dokusu palpe edilerek verilen 1 cm mesafe 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(Şekil 2.4-2.11).



Şekil 2.4. Sağ meme konvansiyonel planlama alan medial sınırları
(“ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi AD arşivi”)



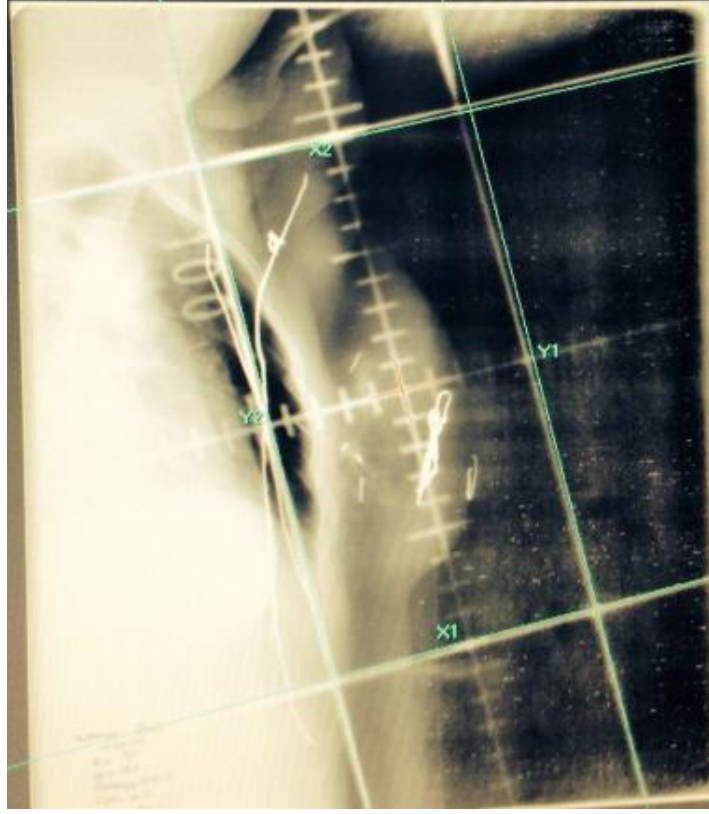
Şekil 2.5. Sağ meme konvansiyonel planlama alan lateral sınırları
(“ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi AD arşivi”)



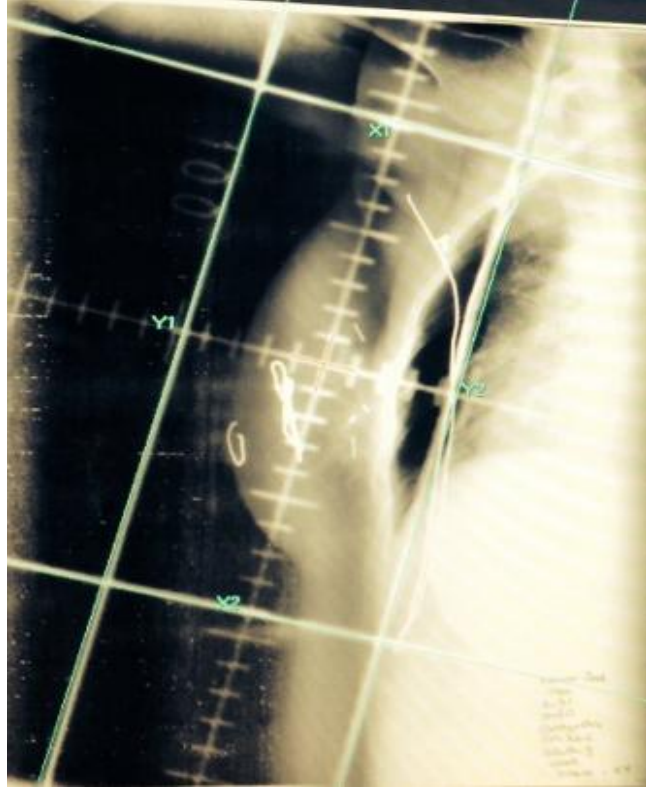
Şekil 2.6. MRM konvansiyonel planlama alan medial sınırları
(“ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi AD arşivi”)



Şekil 2.7. MRM konvansiyonel planlama alan lateral sınırları
(“ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi AD arşivi”)



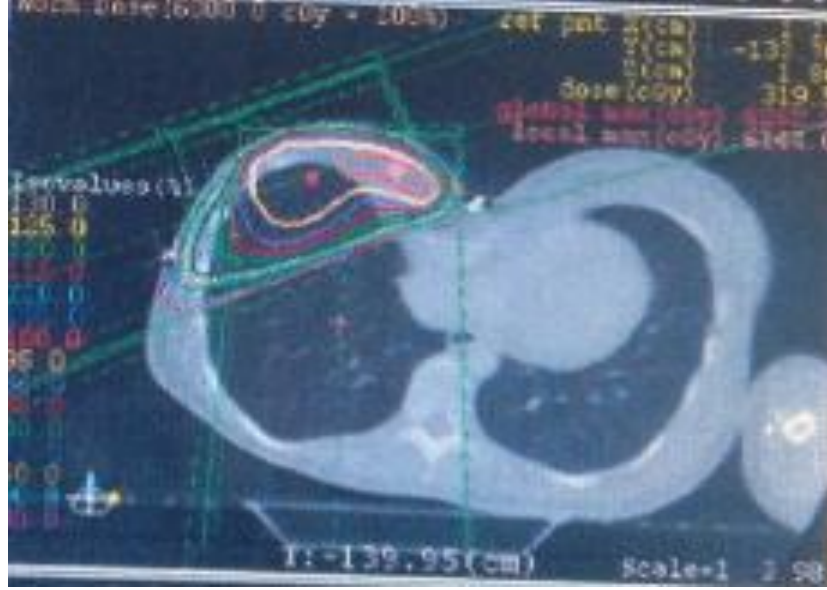
Şekil 2.8. Sağ meme lateral alan simülasyon filmi
("ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi AD arşivi")



Şekil 2.9. Sağ meme medial alan simülasyon filmi
(“ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi AD arşivi”)



Şekil 2.10. Konvansiyonel plan elektron alanı simülasyon filmi
(“ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi AD arşivi”)



Şekil.2.11. Konformal radyoterapi izodoz görünümü
(“ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi AD arşivi”)

Bir çok randomize retrospektif ve prospektif çalışma konformal planlama ile doz homojenizasyonu sağlanarak, RT'nin akut ve kronik yan etkilerinin en aza indirilebileceğini göstermiştir(61,62).

RT Dozu

Standart fraksiyon dozu 1,80-2Gy/gündür. İntakt memede tüm memeye 46-50Gy sonrası 10-16Gy boost dozu uygulanır. Göğüs duvarına ise 46-50Gy sonrası cerrahi sınır pozitifliği varsa ek doz uygulanır. Literatürde ek dozun yararını irdeleyen çalışmalar vardır. Lyon grubu tümör büyüklüğü 3 cm altında olan, adjuvan 50Gy RT uygulanmış olan 1024 hastayı 10Gy ek doz alan ve almayan olarak iki gruba ayırmıştır. Hastaların %98'inde sınırlar negatiftir. Ortanca 3,3 yıllık izlem sonrası yerel yineleme ek doz verilen grupta %3,3, verilmeyen grupta %4,5 olarak bulunmuştur(63). Bu konuda yapılan EORTC 22881-10882 çalışmasında da MKC yapılmış erken evre cerrahi sınırları negatif olan 5318 hasta, tüm memeye 50Gy RT sonrası 16Gy ek doz verilen ve ek doz verilmeyen iki kola randomize edilmiştir. Ortanca 10,8 yıllık takip sonrası yerel yineleme ek doz verilen kolda %6,2 iken ek doz verilemeyen kolda %10,2 bulunmuştur($p<0,0001$). Ek doz verilen hastalardan yerel yineleme oranındaki azalmanın en fazla 40 yaş altı

grupta olduğu gözlenmiş, fakat her iki kolda 10 yıllık sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır(64).

2.10.3. Sistemik Tedavi

Kemoterapi (KT)

Nod pozitif olgularda yineleme riski daha yüksek olduğu için KT'den faydalanım oranı daha yüksektir. EBCTCG'nin 1998 yılında yapmış olduğu meta-analizde nod durumu ve ER durumu ne olursa olsun kemoterapi alan hastalarda yineleme ve ölüm oranları daha düşük bulunmuştur (65). EBCTCG'nin 2005-2006 meta-analizine göre erken evre meme kanserinde KT'nin hastalıksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Uygulanan KT ajanları arasında taksan eklenmesinin diğer ajanlara göre 10 yıllık izlemde sağkalımı %5 artırdığı gösterilmiştir.

GEICAM (Spanish Breast CAncer Resaerch Group) 9805 çalışmasında 1059, nod negatif, yüksek riskli (35yaş altı, tümör boyutu 2cm'den büyük, histolojik derece 2-3 ve hormon reseptörü negatif) hasta ile yapılan çalışmada 6 kür FAC (5-Fluorourasil, Adriamycin, Cyclophosphamide) ve 6 kür TAC (Docetaxel, Adriamycin, Cyclophosphamide) karşılaştırılmıştır. 67 aylık izlem sonunda hastalıksız sağkalım TAC kolunda %91 iken FAC kolunda %86 olarak bulunmuştur(66).

HER2 pozitif olan erken evre meme kanseri tanılı hastalarda yapılan B-31/N9831 çalışmasında tedaviye Trastuzumab eklenmesinin ortalama sağkalımı %12, hastalıksız sağkalımı 34 artırdığı gösterilmiştir(67).

Endokrin Tedavi

Premenopozal hastalarda yaklaşım: Standart endokrin tedavi tamoksifendir. 5 yıl süre ile kullanımı önerilmektedir. Over baskılanması da alternatif olarak tercih edilebilir. EBCTCG meta-analizi ER (+) premenopozal hastalarda tamoksifen kullanımının yararını kanıtlamıştır. Lenf nodu negatif ve pozitif hastalarda nüks ve ortalama sağkalıma katkı aynıdır, ancak 10 yıllık sağkalıma katkı lenf nodu pozitif olgularda daha fazladır. Meta-analiz sonucuna göre 5 yıllık kullanımda 2 yıllık kullanıma göre nüks ve ölüm oranları daha fazla azaltmaktadır. 5 yıllık tamoksifen kullanımı 10 yıl ile kıyaslandığında NSABP B-

14 çalışmasına göre nod negatif hastalarda 5 yıldan uzun süreli kullanımın daha fazla yararı gösterilememiştir(68).

Postmenopozal hastalarda yaklaşım: En az 5 yıl adjuvan tedavi önerilmektedir. Tedavide 5 yıl tamoksifen, 2-3 yıl tamoksifen sonrasında 2-3 yıl aromataz inhibitörü, 5 yıl tamoksifen sonrası 2-3 yıl ya da 5 yıl aromataz inhibitörü veya sadece 5 yıl aromataz inhibitörü kullanılabilir. Aromataz inhibitörü kullanan kadınların menstruasyon durumundan emin olunmalıdır. Doğal yollardan menapoza giren kadınlarda 6-12 ay menstruasyon görmemesi, KT'ye bağlı menstruasyonun kesilmesinde ise 2 yıldan fazla zaman geçmiş olması, FSH>50u ve amenorenin devam ediyor olması gerekir.

Tamoksifen ve aromataz inhibitörüne kemoterapi bitiminde başlanmalıdır.

Over ablasyonu: Gereken hastalarda cerrahi, RT ve kimyasal ablasyon seçenekleri hasta ile tartışılmalıdır.

Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı Mayıs 2004-Aralık 2012 tarihleri arasında ESOGÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda RT uygulanmış olan T1-2N0M0 meme kanseri tanısı alan hastalarda prognostik faktörlerin belirlenmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2004 - Aralık 2012 tarihleri arasında ESOGÜ Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na tedavi ya da takip amacı ile başvuran meme karsinomu tanılı 1428 hastadan T1-2 tümörü olup lenf nodu tutulumu olmayan, kliniğimizde RT uygulanmış 117 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 'nun 09.12.2011 tarih ve 08 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra çalışmamıza başlanmıştır.

3.1. Radyoterapi Yöntemi

a)-Simülasyon (hasta hazırlığı):

Hasta tam orta hatta, düz bir biçimde midsternal hattı ile masa paralel olacak şekilde özel açılı meme düzeneği ile sırtüstü pozisyonda yatırılmıştır. Radyoterapi alacak taraftaki kol, kol tutacağı ile omuzdan 90 derece açı verilerek yana alınmış, dirsekten de 90 derece açı ile yukarı kaldırılarak sabitlenmiştir. Baş karşı tarafa çevirilmiştir. Göğüs duvarı veya tüm meme alanının iç ve dış tanjansiyel girişleri, alan alt ve üst sınırları, operasyon skarları kurşun tel ile işaretlenmiştir. Göğüs duvarı ya da tüm meme, radyoterapi alanına dahil olan akciğer volümü gözden geçirilerek simülasyon filmleri alındı ve tedavi alanı hasta üzerinde çizildi. 3B konformal planlamalarda 5 mm kesit aralığı ile BT görüntüleri alınmıştır. Tedavi başlarken hasta tedavi masasına simülasyonda olduğu gibi yatırılmış, alanları kontrol edilmiş ve elektronik portal görüntüleri ile alan doğrulaması yapılarak tedaviye alınmıştır.

b)-Adjuvan RT:

T1-2N0M0 meme kanseri tanısı ile adjuvan RT planlanmış olan hastalara iki tanjansiyel alandan 2Gy/gün fraksiyon ile toplam doz, göğüs duvarına RT uygulananlarda 25 fraksiyonda 50Gy iken, MKC sonrası adjuvan RT uygulanan grupta 23 fraksiyonda 46 Gy sonrası tümör yatağına 14Gy elektron boostu ile 60Gy RT uygulanmıştır.

Hastalar RT sürecinde, haftada bir kez poliklinik kontrolünde, gereklilik halinde daha sık olmak üzere RT etki ve yan etkisi açısından yakın takip edilmiştir.

Tedavi bitiminde belirgin yan etki saptanmayan hastaların ilk kontrolleri bir ay sonrasında yapılmış, sonraki takiplerine ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 2 - 5 yıllarda 6 ayda bir, 5 yıl sonra yıllık olmak üzere devam edilmiştir.

İstatistik:

İstatistik analizlerinde IBM SPSS for Windows 21.0 kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Gruplararası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip verilerin analizinde parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde ki-kare analizleri kullanılmıştır. Veri mean+/-SD olarak (median Q1 ve Q3) olarak özetlenmiştir. $P < 0,05$ olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Medyan yaş 49,5 (23 - 76) olup, medyan izlem süresi 58,5 (6-111) aydır.

Hastaların Karnofsky Performans Skalasına(KPS) göre dağılımında %80'inde KPS'nin 70-90 arası olduğu görülmüştür.

Menopozal durum incelendiğinde, 59 hastanın (%50,5) postmenopozal, 39 hastanın (%33,3) premenopozal, 19 hastanın (%16,2) ise perimenopozal dönemde olduğu görülmüştür.

Hasta özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta özellikleri

Hasta özellikleri	Olgu sayısı	Oran (%)
Yaş		
35 yaş altı	5	4,2
35-55 yaş	71	60
55 yaş üzeri	41	35,8
KPS¹		
KPS 70-90	94	80,4
KPS > 90	23	19,6
Menopozal durum		
Premenopozal	39	33,3
Perimenopozal	19	16,2
Postmenopozal	59	50,5

¹KPS: Karnofsky Performans Skalası

Tümör boyutu 0,5 cm altında(T1a) 1 (%0,5) hasta, 0,5-1cm arası olan (T1b) 24 (%20,5) hasta, 1-2 cm olan (T1c) 51 (%43,5) hasta ve 2cm üzerinde (T2) olan 41 (55,5) hasta mevcuttur. DCIS vakaların 50'sinde(%42,7) olup, 67 vakada ise DCIS görülmemiştir. Östrojen Reseptörü (ER) 88 hastada (% 75,2), Progesteron Reseptörü (PR) 73 hastada (% 62,8), cerbB2 (HER-2/neu) 25 hastada (%21,3) pozitif bulunmuştur.

Vakaların %82,2'sinde cerrahi sınır sağlam olduğu belirtilmiştir. 2mm ve altında olan vaka sayısı 17 olup, bunların 3 tanesinde cerrahi sınır devamlılığı görülmüştür. Tümör özellikleri tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Tümöre ait özellikler

Tümör tipi	Olgu sayısı	Oran(%)
T1a	1	0,5
T1b	24	20,5
T1c	51	43,5
T2	41	35,5
DCIS¹		
var	50	42,8
yok	67	57,2
Cerrahi sınır		
2 mm üzeri	100	85,6
2mm ve altı	17	14,4
Histolojik derecesi		
I	29	24,7
II	41	35
III	25	21,3
Bilinmeyen	22	19
Histolojik tipi		
IDK ²	103	89,8
ILK ³	3	2,6
Diğer	9	7,6
Reseptör durumu		
ER+ ⁴	88	75,2
ER-	28	23,9
Bilinmeyen	1	0,9
PR+ ⁵	73	62,4
PR-	43	36,7
Bilinmeyen	1	0,9
cerbB2 + ⁶	25	21,3
cerbB2 -	88	75,2
Bilinmeyen	4	3,5

¹ DCIS: Duktal Karsinoma İn situ

² IDK: İnvaziv Duktal karsinom

³ ILK: İnvaziv Lobuler Karsinom

⁴ ER: Östrojen Reseptörü

⁵ PR: Progesteron Reseptörü

⁶ cerbB2: Human Epidermal Growth Factor Reseptör 2 (Her2), İnsan epidermal Büyüme Faktörü reseptörü 2

T1 tümörlerde MKC oranı %62 iken, T2 tümörlerde bu oran %28'e düşmüştür (p<0,005, Pearson chi-square). T1 tümörlerde DCIS varlığı %32 iken, T2 tümörlerde bu oran %11 olarak bulunmuştur (p=0,05). T2 tümörlerde 3 kür ve daha az KT alan hasta oranı %6 iken, 3 kürden fazla KT alan hasta oranı %29 olarak bulunmuştur (p<0,05). Tümör evresine göre hasta özellikleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Tümör evresine göre hasta özellikleri

	T1 tümör	T2 tümör	p (Pearson chi-square)
Cerrahi tipi			
MKC ¹	73	33	<0,05
MRM ²	3	8	
DCIS³ varlığı			
Var	37	13	0,05
Yok	39	28	
KT⁴ durumu			
0-3 kür	32	7	<0,05
>3 kür	44	34	

¹ MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

² MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

³ DCIS: Duktal Carsinoma In Situ

⁴ KT: Kemoterapi

117 hastanın cerrahi tipi MKC ağırlıklı olup 106 hastaya MKC, 11 hastaya MRM uygulanmıştır. Hastaların 106'sına aksiller diseksiyon(AD), 11'ine sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND) uygulanmıştır. AD uygulanan 106 hastanın 11 tanesine MRM, 95 tanesine MKC uygulanmıştır. SLND yapılan 11 hastanın hepsine MKC uygulanmıştır. Medyan çıkarılan lenf nodu sayısı 18 (2-34)'dir.

105 hastada göğüs duvarı ya da meme 2 tanjansiyel alandan, 12 hastada supraklavikuler alan da dahil edilerek 3 alandan RT uygulanmıştır. Bu hastalardan bir tanesi alana sığmayan pandule meme olması, diğer 11 hastada ise yetersiz lenf nodu diseksiyonu olması nedeni ile supraklavikuler alan eklenmiştir.

Hastaların 108'ine boost uygulanmıştır. Boost uygulanmayan 9 hasta MRM sonrası cerrahi sınırı negatif olan hastalardır. 48 yaşındaki, postmenapozal, histolojik derecesi 2 ve tipi berrak hücreli tümör olan bir hastada cerrahi sınır devamlılığı da olması nedeni ile intakt memeye 46 Gy sonrası 18 Gy boost ile toplam 64 Gy RT uygulanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 83 tanesi adjuvan KT alırken, 34 hasta KT almamıştır.

Herhangi bir reseptörü pozitif olan hasta sayısı ise 92 (%78,6) olup toplam 91 (%77,7) hasta HT almıştır. Reseptör pozitifliği olduğu halde derin ven trombozu öyküsü olması nedeni ile bir hastaya HT verilememiştir. cerbB2 25 hastada pozitif bulunmuş ancak üç pozitiflik ve iki pozitifliği FISH testi ile doğrulanan hasta sayısı 15 olup bu hastalara Trastuzumab verilmiştir. Tedaviye ait özellikler Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4. Tedaviye ait özellikler

Cerrahi özellikler	Olgu sayısı	Oran(%)
Cerrahi tipi		
MKC ¹	106	90,6
MRM ²	11	9,4
Lenf nodu diseksiyonu		
AD ³	106	90,6
SLND ⁴	11	9,4
RT Özellikleri		
RT alan sayısı		
2 alan	105	89,7
3 alan	12	10,3
RT dozu		
50-54Gy	9	7,7
56-64Gy	108	92,3
Boost		
var	108	92,3
yok	9	7,7
Sistemik tedavi		
KT durumu		
Var	83	70,9
Yok	34	29,1
KT kür sayısı		
4 kürden az	5	6
4 kür	38	45,7
4 kürden fazla	40	48,3
KT şeması		
AC ⁵	34	40,9
FAC ⁶	31	37,8
FEC ⁷	15	18
CMF ⁸	3	3,3

Tablo 4.4. (devamı) Tedaviye ait özellikler

Hormonoterapi		
Var	91	77,7
Yok	16	22,3
Trastuzumab		
Var	15	12,8
Yok	102	87,2

¹ MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

² MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

³ AD: Aksiller Diseksiyon

⁴ SLND: Sentinel Nod Diseksiyonu

⁵ AC: Adriamycin, Cyclophosphamide

⁶ FAC: 5-Fluorourasil, Adriamycin, Cyclophosphamide

⁷ FEC: 5-Fluorourasil, Epirubicin, Cyclophosphamide

⁸ CMF: Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorourasil

Çalışmamızda yer alan hastalardan 11 tanesi MRM yapılmış T1-2N0M0 meme kanseri tanılı hastadır. Bu hastalar erken evre olmasına rağmen 4 tanesinde multisentrik tümör, 2 tanesinde 10'dan az lenf nodu diseksiyonu, 5 tanesinde 5mm'den daha yakın cerrahi sınır, 5 tanesinde yaygın DCIS olması ve 3 tanesinde 3 ve daha az KT almış olması nedeni ile adjuvan RT uygulanmıştır. MRM sonrası RT uygulanmış olan hastaların ayrıntılı özellikleri Tablo 4.5' te gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. Postmastektomi RT uygulanan T1-2N0M0 meme kanseri tanılı hastaların ayrıntılı özellikleri

Hastalar	I	II	III	IV	V	VI	VII	VII I	IX	X	XI
Yaş	38	40	41	42	44	37	49	72	61	53	41
Menapoz											
Premenopoz	///	///		///			///				///
Perimenopoz			///		///	///					
Postmenopoz								///	///	///	
T evresi	T2	T2	T2	T2	T2	T2	T1	T2	T1	T2	T2
Cerrahi sınır											
Pozitif	///			///							
2-5mm			///						///		///
Negatif		///			///	///	///	///		///	
SLND¹ sayısı	29	9	18	5	22	10	11	12	29	12	24
RT sebep											
Yakıncerrahi sınır	///		///	///					///		///
Yetersiz SLND		///		///							
Multisentrisite	///			///			///	///			
Farklı histoloji								///			
Yaygın DCIS ²	///	///		///	///					///	
3 ve altı KT	///	///			///						
RT alan sayısı	2	2	2	3	2	3	3	3	3	3	2
GD doz (Gy)	60	50	50	54	50	50	50	50	60	50	60
Supra dozu (Gy)	0	0	0	46	0	50	50	50	46	50	0
İzlem (ay)	15	11	18	41	41	84	46	47	80	51	60

¹ SLND: Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu

² DCIS: Duktal Carsinoma In Situ

Son 3 ayda kontrole gelmemiş olan hastalara telefon ile ulaşılarak kontrole çağırılmış ve takipleri yapılmıştır. Takip süresince hastaların hepsi hayattadır. Yerel yineleme görülmemiştir.

Değerlendirilen 117 hastanın üçünde (%2,5) uzak metastaz görülmüştür. Bu hastaların yaşları sırası ile 41, 47 ve 35 olup ikisi premenopozal dönemdedir. Bir tanesine MRM yapılmış olup genç olması, premenopozal dönemde olması ve cerrahi sınır yakınlığı nedeni ile adjuvan RT uygulanmıştır. Diğer iki hastaya MKC uygulanmış olup cerrahi sınır negatiftir. İkisi 6 kür adjuvan KT almış olup diğeri karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması nedeni ile sadece 1 kür adjuvan KT alabilmiştir. Bir hastada ER ve PR pozitifken diğer iki hastada negatif olarak tespit edilmiştir. Hastaliksız sağkalım süreleri sırası ile 60, 19 ve 64 aydır. İzlemlerinde 58. ay, 15. ay ve 59. ayda metastaz ortaya çıkmıştır. Bir tanesinde kemik metastazı olup dış merkezde RT ve zoledronik asit başlanmıştır. İkinci hastada akciğer ve sürrenal metastazı ortaya çıkmış olup tedaviyi reddi nedeni ile dış merkezde izlemi sürmektedir. Diğer hastada ise akciğer metastazı olup halen KT devam etmektedir. Tablo 4.6'da uzak metastaz görülen hastaların özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 4.6. Uzak metastaz görülen hastaların ayrıntılı özellikleri

Hastalar	Hasta I	Hasta II	Hasta III
Yaş	41	47	35
Tümör boyutu	T2	T1c	T2
Cerrahi tipi	MRM ¹	MKC ²	MKC
Reseptör durumu ER/PR ³	+/+	-/-	-/-
cerbB2 ⁴	-	+	+
Histolojik derece	2	bilinmiyor	3
Cerrahi sınır	1mm'den az	negatif	negatif
Metastaz süre(ay)	58	15	59
Metastaz yeri	kemik	ac, sürrenal bez	ac
Tedavi	RT, bifosfonat	Tedaviyi reddetti	KT devam ediyor
Son durum	sağ	sağ	sağ

¹ MRM: Modifiye Radikal Mastektomi ²MKC:Meme Koruyucu Cerrahi ³ER/PR: Östrojen Reseptörü/Progesteron Reseptörü ⁴ cerbB2: Human Epidermal Growth Factor Reseptör 2 (Her2), İnsan epidermal Büyüme Faktörü reseptörü 2

5.TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölüm sebepleri arasında 2. sırada yer almaktadır.

Meme kanseri görülme sıklığı 1980'lerden sonra hızla artmakta olup yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı %0,0134 ile 2002 yılında dünyada 1.033.000 yeni vaka bildirilmiştir.

Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2020 yılına kadar 2,5 milyon kişinin meme kanserine yakalanacağı bildirilmiştir.

Türkiye açısından bakıldığında ise meme kanserinin kadınlarda en yaygın kanser olduğu, görülme oranının %24,1 ile kansere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir.

Son yıllarda yaygınlaşan eğitim programları ve radyolojik tarama yöntemlerinin de sayesinde meme kanserinin erken evrede tanı oranları artmaktadır. Erken evre meme kanserinde tedaviler sonrası genel, hastaliksız sağkalım ve yaşam kalitesi sonuçları oldukça iyi olmakla birlikte uzak metastaz riski unutulmamalıdır. St Galen konsensusu erken evre meme kanserli hastalarda prognozu öngörebilmek için düşük, orta ve yüksek riskli gruplar belirlemiştir. Buna göre lenf nodu metastazı olmayan meme kanserlerinin düşük riskli olabilmesi için tümör boyutu <1cm, ER ve /veya PR pozitif, >35 yaş ve derece 1 olması gerekir. Orta derece riskli grupta tümör boyutu 1-2cm, ER ve /veya PR pozitif, derece 1-2 olan tümörlerdir. Yüksek riskli grup ise tümör >2cm, >35 yaş, reseptör negatif ve derece 3 tümörlerdir. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %70-80'i MKC ile tedavi edilmektedir. Bizim çalışmamızda da 117 hastadan 106'sına (%90,6) MKC, 11 hastaya (%9,4) ise MRM uygulanmıştır.

Meme koruyucu tedavi yaklaşımı sonrası yerel yineleme oranları yılda %1-2 olarak bildirilmekte olup meme içi nüks gelişimine etki eden faktörler temel olarak tümöre bağlı (büyüklüğü, lenf nodu metastazı, biyolojik belirteçleri), hastaya bağlı (yaş, menopoza, aile öyküsü) ve tedaviye bağlı (uygulanan cerrahinin tipi, RT'nin kalitesi ve dozu, sistemik tedavi ve HT'nin varlığı) faktörlerdir.

Erken evre meme kanserinde östrojen reseptörünün (ER), erken nüks açısından prognostik önem taşıdığı bildirilmiştir. ER (+) hastalarda hastaliksız sağkalım ER (-) olanlardan daha uzundur ve bu avantaj 5 yılda %10 olarak

bildirilmiştir. ER (+) tümörlerin kemik ve yumuşak dokuda, ER (-) tümörlerin karaciğer ve beyinde daha sık metastaz eğiliminde olduğunu gösteren çalışmalar vardır(69, 70, 71). Bu verilerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda uzak metastaz gözlenen hastalardan ER(+) olan 1 tanesinde kemik metastazı, ER(-) olan diğer 2 hastadan birisinde karaciğer, diğerinde ise akciğer ve sürrenal metastazı ortaya çıkmıştır.

Meme kanserli hastada yaş ve menopoz durumunun prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Genç hastalarda meme kanseri ve prognozu ile ilişkili yapılan iki büyük çalışmada 35 yaş altı kadınlarda meme kanserinin daha kötü seyirli olduğu sonucuna varılmıştır. Nixon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yaşlanma ile derecesi yüksek tümör, yaygın intraduktal komponent, lenfatik invazyon, nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu gibi kötü prognostik faktörlere rastlanma oranının azaldığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da 30-35 yaş altı hastalarda lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, hormon reseptör negatifliği, p53 anomalilerinde artış saptamışlardır(72). 35 yaş altındaki olguların kötü seyirli olmasının nedeni yaş değil bu tümörlerin bölünme hızı fazla tümörler olması nedeni ile klinik olarak daha çabuk ortaya çıkmaları, daha erken yaşta tanı konmalarındadır(73). Bizim çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu (%60'ı) 35-55 yaş grubunda olup, 5 vakanın 35 yaş altı (%4,2), 41 vakanın 55 yaş ve üzeri grupta (%35,8) olduğu görülmüş olup 35 yaş altındaki hastalarda herhangi bir nüks bulgusu saptanmamıştır.

Tümör çapı büyüdükçe nüks görülme oranı artmaktadır. Nod (-) hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör büyüdükçe hastalık nüksünün arttığı ve klinik seyrin kötüleştiği birkaç çalışmada gösterilmiştir. Memorial SloanKettering Kanser Merkezi'nin verilerine göre 1 cm'nin altındaki tümörlerde 20 yıllık nüks oranı %12'dir(74). Gebaur ve ark. 1162 meme kanserli olguda yaptıkları çalışmada 2cm'den büyük tümörü olan olgularda hastaliksız sağ kalımın ve genel sağ kalımın daha küçük tümörlü olanlardan daha kötü olduğunu bildirmişlerdir(75). Bizim çalışmamızda 72 hastada tümör boyutu 2cm ve altında, 45 hastada 2cm'in üzerinde bulunmuştur. Uzak metastaz görülen üç hastanın ikisinde tümör boyutu 2cm üzerindeydi(2,5 cm ve 3,2 cm). Bu üç

hastadan birinde kemik, bir hastada karaciğer ve diğer hastada akciğer ve sürrenal bez metastazı ortaya çıkmıştır.

Meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden birisi de aksiller lenf nodlarının durumudur; tümör var mı, varsa kaç tanesinde olduğudur. Aksiller lenf nodlarında metastaz yoksa 10 yıllık hastaliksız yaşam süresi %70-80 arasındadır. Bu oran aksillası pozitif olan hastalarda %30'lara kadar düşer (76).

Operasyon sonrası radyoterapiye başlama zamanı rezidü olası tümör hücrelerinin repopülasyonunun engellenmesi açısından önemlidir. Rezidüel hastalık arttıkça nüks riski de artmaktadır. Bunun aksini gösteren çalışmalar(77) olsa da Kanada Klinik Rehberi operasyon sonrası lokal meme radyoterapisinin en kısa sürede yapılması ve bu sürenin 12 haftayı geçirilmemesini önermektedir. Bizim çalışmamızda da operasyon sonrası radyoterapiye başlama süresi ortalaması 87 gün olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç literatürde önerilen süre ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Cerrahi sonrası sınır pozitifliği olması tedavi başarısını azaltan faktörlerden bir tanesidir. JCRT (Joint Center for Radiation Therapy)'den bildirilen bir çalışmada ortalama 127 ay takip sonrası yerel yineleme fokal sınır pozitif olanlarda %14, yaygın cerrahi sınır pozitifliği olanlarda %27 olarak bulunmuştur(78). Bizim çalışmamızda cerrahi sınır 2mm ve altı olan 14 hasta, cerrahi sınır devamlılığı olan 3 hasta vardır. Uzak metastaz görülen 1 olguda cerrahi sınır 2mm'dir.

MKC sonrası RT'de ek doz uygulamasının (boost dozu) yerel kontrolü artırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bartellink ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 5 yıllık takipte yerel yineleme oranları boost uygulanan ve uygulanmayan hastalarda % 4,3 ve %7,3 olarak gözlenmiştir(64). Romestaing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada yerel yineleme riskinin boost uygulanan kolda % 3,6 iken boost uygulanmayan kolda % 4,5 olduğu gözlenmiştir(63). Bizim çalışmamızda 108 hastaya boost dozu uygulanmış olup boost uygulanmayan 9 hasta MRM yapılmış ve cerrahi sınır sağlam olan hastalardır.

Çalışmamızda T1 tümörlerde oranı T2 tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek (%62 vs %28, $p<0,05$) olup tümör büyüdükçe MRM oranı ve KT kür sayısı istatistiksel yüksek bulunmuştur.

Olguların hiçbirisinde yerel ya da bölgesel yineleme saptanmamış, ancak 3 olguda uzak metastaz geliştiği görülmüştür. Uzak metastaz saptanan üç hastanın ikisinin premenopozal, birisinin perimenopozal dönemde olduğu, genç yaşta oldukları (sırasıyla 35, 41, 47 yaş), ikisinde ER(-), PR(-) olduğu, ikisinin altı kür KT aldığı, bir tanesinin karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olması nedeni ile sadece bir kür KT alabildiği görülmüştür. Erken evre meme kanserinde uzak metastaz sıklığı ve metastaz görülme paterni ile ilgili 1764 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada sıklık sırasına göre kemik, akciğer, karaciğer ve beyin metastazları görülmüştür. Bu çalışmada karşı memede görülen kanser insidansının sekonder malignansilerden daha fazla olduğu da belirtilmiştir(79). Bizim çalışmamızda da bir hastada karşı tarafta meme kanseri geliştiği gözlenmiştir. Erken evre meme kanserinde yerel kontrol ve uzak metastaz üzerine etki eden prognostik faktörlerin incelendiği 774 hasta ile yapılan bir başka çalışmada yaş, tümör boyutu, histolojik derece ve cerrahi sınırın yerel kontrolde etkili olduğu; aksiller metastaz durumu ve meme kanseri subtipinin uzak metastazda etkili olan prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir(80).

Bilindiği üzere RT'nin meme kanserinde lokal kontrolü artırıcı etkisi vardır. Ancak randomize çalışma sonuçları MKC ile ilgili farklı sonuçlar göstermekte olup 7-18 yıllık takiplerde yerel yineleme oranı %7-19 arasında değişmektedir. Takip süreleri uzadıkça MKC sonrası ortaya çıkan yerel yineleme oranlarında artış olduğu saptanmaktadır; 5 yılda %7, 10 yılda %14 iken, 20 yılda %20 yerel yineleme riski olduğu gözlenmiştir (81).

T1-T2 tümörü olan meme kanseri tanılı adjuvan RT uygulanmış MKC'li hastalarda, lenf nodu metastaz sayısı 1-3 olan hastalarda, nod negatif olan hastalara göre yerel bölgesel yineleme oranları daha yüksektir. Pauline ve arkadaşlarının 5688 hasta ile yapmış olduğu çalışmada lenf nodu metastazı 1-3 arası olan ve lenf nodu metastazı olmayan T1-2, adjuvan RT uygulanmış olan MKC'li hasta grubu kıyaslanmış; lenf nodu metastazı olan grupta 10 yıllık izlemde yerel yineleme riski %5,1 vs %5,8, bölgesel yineleme riski %2,3 vs %6,1, yerel- bölgesel yineleme riski %6,7 vs %10,1 olarak daha yüksek bulunmuştur(82).

Lenf nodu metastazı olmayan erken evre meme kanseri tanılı hastalarda MRM yapılmış olsa da adjuvan RT'nin yerel yineleme riskini azalttığı

gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tümör boyutu 2 cm'den fazla, 50 yaş altında, lenfovasküler boşluk invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliği olan yüksek riskli hastalarda, düşük riskli hasta grubuna göre RT'nin yerel-bölgesel kontrole katkısının daha fazla olduğu ortaya konmuştur(83). Yıldırım ve arkadaşlarının, T1-2N0 meme kanseri tanılı postmastektomi RT uygulanan 502 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada 40 yaş altı hastalarda lenfovasküler boşluk invazyonu ve 2 cm üzerinde tümör olması, 40 yaş üzerindeki hastalarda ise 3 cm'den büyük tümör, lenfovasküler boşluk invazyonu ve yüksek histolojik derecenin yüksek risk faktörleri olduğu ve adjuvan RT'nin bu hastalarda yerel-bölgesel kontrolde katkısının daha fazla olduğunu göstermiştir(84). Bizim çalışmamızda da T1-2, lenf nodu metastazı olmayan 11 hastaya MRM uygulanmış olmasına rağmen yüksek risk faktörleri nedeni ile adjuvan RT uygulanmıştır.

Güncel literatür ışığında T1-2N0 meme kanserinde MKC sonrası RT uygulanması çok yaygın kabul görmüş iken, erken evrede MRM sonrası RT endikasyonları hasta özelliklerine göre kliniklerce belirlenmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda değerlendirilen T1-2N0M0 meme kanserli hastalarda adjuvan RT sonrası yerel ve bölgesel nüks saptanmamış olmakla birlikte, bu hastalarda uzak metastaz riski gözardı edilmemelidir.

Güncel literatürde belirtilen prognostik faktörlerden lokal ve bölgesel kontrole etkili olduğu belirtilenler bizim çalışmamıza yansımamış olup daha geniş hasta serilerinin daha uzun izlem süreleriyle değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Tabar L, Duffy SW, Vibak B, et al. The natural history of breast carcinoma: What have we learned from screening? *Cancer* 1999; 86: 449-462.
- 2- Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat* 1987; 71: 15-29.
- 3- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-53.
- 4- Clarke M, Collins R, Darby S, et al. 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* 2005; 366: 2087-106.
- 5- Van Tienhoven G, Knud WA, Richard J, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy and breast conserving therapy in two randomized trials DBCG-82TM and EORTC. *European Journal of Cancer* 1999; 35: 32-38.
- 6- Marissa Weis, Breast Cancer Org. Breast Cancer Risk factors, 2013. çevirimiçi: www.breastcancer.org/risk/factors.
- 7- Buchholz TA, Austin Seymour MM, Moe RE. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 23-25.
- 8- Veronesi U, Cascinelli C, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer *N Engl J Med* 2002(17); 347: 1227-1232.
- 9- Fisher B, Anderdsen S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.

- 10- Romestaing P, Mazon JJ, Coquard R, et al. Role of radiotherapy in the management of adenocarcinoma of the breast accessible to conservative surgery. *Cancer Radiother* 1997;1: 14-28.
- 11- Jones HA, Antonini N, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4939-47.
- 12- American Cancer Society, Cancer facts and figures, Surveillance research 2013, çevirimiçi: <http://www.cancer.org/asc/groups>.
- 13- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Globocan 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No.10 çevirimiçi: <http://globocan.arc.fr>. accessed May 2011.
- 14- Boyle P, Levin B. Dünya Sağlık Örgütü, The International Agency for Research on Cancer(IARC), Dünya Kanser Raporu 2008.
- 15- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı-2013. 2009 Kanser İnsidansları. Çevirimiçi:<http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>.
- 16- 58th World Health Assembly approved resolution on cancer prevention and control WHA58.22 Geneva: World Health Organization, 2005:2.
- 17- Başoğlu M. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi Türkiye Klinikleri 2010; 3: 1-7.
- 18- Craggs H. Anatomy as a Basis For Clinical Medicine. First Ed. Baltimore: Urban& Schwarzenberg 1985; 80-90.
- 19- Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. 2nd ed. The Thorax, Baltimore: Williams& Wilkins 1985; 49-75.
- 20- Rasool Z et al. Importance of lymphatic's in dissemination of breast cancer. *Int J Anat Res* 2013; 2: 64-68.
- 21- Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. In:Ünal H. Meme hastalıkları. İstanbul: Nobel, 2001:15.

- 22- Güven G, Özden H. Meme Lenfatiklerinin Anatomik Yapısı ve Klinik Önemi *Dirim Tıp Gazetesi* 2008; 82: 7-12
- 23- Bland KI, Benken SW, Copeland 3 EM. *The Breast. Schwart's Principles of Surgery*, 8th, McGraw Hill Companies 2005: 453-493.
- 24- Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. In Ünal H. *Meme hastalıkları*. İstanbul Nobel 2001; 20.
- 25- American Cancer Society. *Detailed Guide: Breast Cancer 2012*. Accessed at <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/index>.
- 26- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 149-154.
- 27- Lichtenstein P, Holm NV, Verkosalo PK, et al Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
- 28- Miki Y, Swensen J, Shattuck D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA-1 *Science* 1994; 266: 66-71.
- 29- Veronesi U, Boyle P, Goldrisch A et al. Breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 1727-1741.
- 30- Rogers C, Thompson K, Robinson S. Introducing A Breast Health Strategy into Schools *Health Education* 2002; 12: 106-112.
- 31- Willett W, Rockhill B, Hankinson S, et al. Epidemiology and Nongenetic Causes of Breast Cancer. In: Harris J, ed. *Diseases of the Breast*. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2004, chapter 15.
- 32- Tao SC, Yu MC, Ross RK, et al. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988; 42: 495-8.
- 33- Skrabonek P. False premises and promises of breast cancer screening. *Lancet* 1985; 3: 316-20.
- 34- Carr CE, Conant EF, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 ASCO annual Meeting Proceedings 2006; 26: 530.

- 35- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al eds: AJCC Cancer Staging Manual 7th ed. New York NY: Springer 2010: 347-76.
- 36- Lee CG, Mc Cormic B, Mazumdar V, et al. Infiltrating breast carcinoma in patients age 30 years and younger: Long term outcome for life, relaps and second primery tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 969-975.
- 37- Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd ed. Philedelphia: WB Saunders Company 1986; 402: 851.
- 38- Elledge RM, Clark GM, Chamnes GC, et al. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among hite, Hispanic, and black women in the United States. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86: 705-12.
- 39- T Canda. Meme Kanserlerinde Prognostik Faktörler *Türk Patoloji Dergisi* 1995; 11: 28-36.
- 40- Bland KI, Copeland EM, et al. The Breast Comprehensive management of benign and malıgn disease Philedelphia WB Saunders Company, 1991; 331-350.
- 41- Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
- 42- Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 941-7.
- 43- Warwick J, Tabar L, Vitak B. Time dependent effects on survival in breast carcinoma results of 20 years of follow up from the Swedish Two-Country Study *Comment in Cancer* 2004; 100: 1331-6.
- 44- Prinder SE, Ellis IO, Galea M, et al. Pathologic prognostic factors in brast cancer vasculer invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long term followup. *Histopathology* 1994; 24: 41-7.
- 45- Zhao Y, Bao Q, Renner A, et al. Cancer stem cells and angiogenesis. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 477- 482.

- 46- Brunner TB, Kunz S, et al. Cancer stem cells as a predictive factor in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22: 151-174.
- 47- Marchetti P, Canita K, Ricevuto E, et al. Prognostic value of p53 molecular status in high-risk primary breast cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 704-708.
- 48- Goffin JR, Chappuis PO, Begin LR, et al. Impact of germline BRCA-1 mutations and overexpression of p53 on prognosis and response to treatment following breast carcinoma: 10-year follow up data. *Cancer* 2003; 97: 527-536.
- 49- Cianfrocca M, Goldstein JL. Prognostic and predictive markers of early stage breast cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 606-616.
- 50- Özmen V. St. Galen 13. Meme Kanseri Konsensu Sonrası Değerlendirme “Erken Evre Meme Kanseri Cerrahisinde Yenilikler: Meme Koruyucu Cerrahi(MKC) ve Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi(SLNB)” *J Breast Health* 2013; 9: 41-3.
- 51- Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB et al. Consensus Conference on Breast Conservation. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 198-207.
- 52- Suzuki T, Toi M, Saji S et al. Early breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 108-119.
- 53- Blair SL, Thompson K, Rococco J, et al. Attaining negative margins in breast conservations operations: is there a consensus among breast surgeons? *J Am Coll Surg* 2009; 209: 608-13.
- 54- Houssami N, Masackill P, Maskovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3219-3232.
- 55- Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, et al: A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 58:797-804.

- 56- Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group J Clin Oncol 1996; 14: 1558-1564.
- 57- Levitt SH, Is there role for postoperative adjuvant radiation in breast cancer? Beautiful hypothesis versus ugly facts Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14: 787-796.
- 58- Bellon JR, Come S, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early stage breast cancer. Update results of a randomized trial J Clin Oncol 2005; 23: 1934-1940.
- 59- Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, et al: Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 1035-1039.
- 60- Rakovitch E, Mozes SN, Narod S, et al. Long-term rates of breast cancer in a population of women with ductal carcinoma in situ treated by breast-conserving surgery. J Clin Oncol 2012; 30: 1004.
- 61- Donovan E, Bleakly N, Denholm E et al. Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy, Radiother Oncol 2007; 2254-264.
- 62- Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al: A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis J Clin Oncol 2008; 26: 2085-2092.
- 63- Romestaing P, Lehingue Y, Crie C, et al. Role of a 10Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997; 15: 963-8.
- 64- Bartelink H, Hariout JC, Poormans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast conserving therapy of early breast cancer: 10 year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007; 25: 3259-66.

- 65- Abe O, Abe R, Enomoto K, et al. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Polichemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *The Lancet* 1998; 9132: 930-942.
- 66- Martin M, Pienkowski T, et al, Node negative early stage breast cancer patients benefit from taxotere-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1205-12.
- 67- Perez EA, Romond EH, et al. Four years follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3366-77.
- 68- Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-84.
- 69- Mauri FA, Maisonneuve P, Caffo O, et al. Prognostic value of estrogen receptor status can be improved by combined evaluation of p53, Bcl2 and PgR expression: an immunohistochemical study on breast carcinoma with long-term follow-up *Int J Oncol* 1999; 15: 1137-1147.
- 70- Clahsen PC, van de Velde CJ, Duval C et al. The utility of mitotic index, oestrogen receptor and Ki-67 measurements in the creation of novel prognostic indices for node-negative breast cancer *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 356-363.
- 71- Clark GM, Osborne CK, McGuire WL, et al. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 1: 1102-1109.
- 72- Albain KS, Alfred KC, Clark DM, et al. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials. *J Nat Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 35.
- 73- Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
- 74- Koscielny S, Tubiana M, Le M, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984; 49: 709-15.

- 75- Gebauer G, Fehm T, Lang N, et al. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 167-73.
- 76- Zambetti M, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant CMF for node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer patients. *J Nat Cancer Inst Monogr* 1992; 2: 77-83.
- 77- Froud PJ, Mates D, Jackson JS, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 363-7.
- 78- Park C, Mitsumori M, Nixon A, et al: Outcome at 8 years following breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. Influence of margin status and systemic therapy on local recurrences, *J Clin Oncol* 2000; 18: 1668-1675.
- 79- Abigail T. Berman, Arpi D. Thukral et al. Incidence and patterns of distant metastasis for patients with early stage breast cancer after breast conservation therapy *Clin Breast Cancer* 2013; 13; 88-94.
- 80-Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D et al. Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer *ESJO* 2011; 37; 876-882.
- 81- Abram R, Steven EC, Susan L, et al. Locoregional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy *Disease of the Breast*. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins 2000; 731-48.
- 82- Turong TP, Jones SO, Kader HA, et al. Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 357-364.
- 83- Abi-Raad R, Boutrus R, Wang R, et al. Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1-T2 node negative breast cancer patients treated with

mastectomy: Implications for postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 151-157.

- 84- Yıldırım E, Berberoğlu U. Can a subgroup of node-negative breast carcinoma patients with T1-2 tumor who may benefit from postmastectomy radiotherapy be identified? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1024-1029.

