

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI**

**1992-1995 YILLARI ARASINDA ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GEVHER NESİBE HASTANESİNE LOKAL İLERİ MEME KANSERİ TANISIYLA  
BAŞVURAN HASTALARIN TEDAVİ VE TAKİP SONUÇLARI**

**Dr. Bünyamin KAPLAN  
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Eray KARAHACIOĞLU**

**Kayseri - 1996**

**TEŞEKKÜR**

*Bu çalışmayı sunarken; tüm bilimsel yaşamını Onkoloji' ye adayan ve Radyasyon Onkolojisini, Anabilim Dalı olarak Türk Tıbbı' na kazandıran saygıdeğer hocalarımıza; uzmanlık eğitimimde değerli katkılarından dolayı sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Eray KARAHACIOĞLU' na minnet duygularıyla teşekkür ederken; tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Hüseyin BORA' ya; ihtisas eğitimimin bir parçası olan rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim hocalarıma ve ihtisasım süresince birlikte çalışma mutluluğuna eriştiğim Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı' nın tüm üyelerine teşekkürü borç bilirim.*

*Dr. Bünyamin KAPLAN*

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>III</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>1</b>
<b>MATERYAL VE METOT.....</b>	<b>26</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>42</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>54</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>55</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>56</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>57</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri; gerek batı gerekse Kuzey Amerika ülkelerinde en sık görülen kanserlerden birisi olup, tüm kanserlerin %12'sini, tüm kanser ölümlerinin %10'unu ve kadınlar arasındaki kanser ölümlerinin de %20-25'ini oluşturur. Dünya genelinde ele alındığında yıllık yeni olgu sayısı 500 ila 700 bin arasındadır.<sup>1</sup>

Meme kanserlerinin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber bazı genetik ve edinsel faktörlerin meme kanseri gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir. Özellikle annesi, kızkardeşi yada her ikisinde birden meme kanseri görülenlerin, toplumun diğer bireyelerine kıyasla oldukça yüksek meme kanseri riski taşıdıkları artık kesin olarak bilinmektedir.<sup>2</sup>

Meme kanseri, prognozu iyi olan kanserlerdendir, ancak burada da erken teşhis hayati öneme haizdir. Eğer tümör erken evrede ve bölgesel lenf nodları tutulmadan yakalanabilirse 10 yıllık sağkalım %70'lerde iken, daha ileri evrelerde bu oran %20-30'lara gerilemektedir.

Mamografi ile tarama yöntemlerinin gelişmesi ve toplumun bilinç düzeyinin yükselmesiyle beraber meme kanserleri daha erken evrelerde yakalanabilmektedir. Böylece hem hastaların genel sağkalımları, hem de koruyucu cerrahi uygulanan olguların sayısı artmaktadır.

Prekanseroz lezyonların henüz preinvazif aşamada iken tanınabilmesi ve bu hastaların sık aralıklarla ve uzun süreli izlenmeleri sayesinde, karsinom gelişmesi halinde derhal müdahale edilmesi mümkün olabilmektedir. Ayrıca ailesel yatkınlığı olan bireyelerin de bu bağlamda yakın takipleri önem taşımaktadır.

Mamografik tetkikler sırasında tesadüfen tesbit edilenler dışında, meme kanserinden genellikle göğüste bir kitle tespit edildiğinde şüphelenilir. Buradan yapılan ince iğne aspirasyonu, insizyonel ya da eksizyonel biyopsi ile kesin tanı konulur. Ancak tedavinin seçimi tümörün evresine göre değişir. Çünkü sadece erken evre tümörlerin kesin tedavisi (kürabilitesi) mümkündür; ileri evre tümörlerde ise palyatif yaklaşım daha ağırlık kazanır.

Çalışmamızın da konusunu teşkil eden lokal ileri evre kanserler (Evre III), meme kanserlerinin önemli bir bölümünü oluşturur. Bu nedenle bu evredeki hastalarla ilgili çok çalışma yapılmış ve yalnızca cerrahi, radyoterapi (RT) ya da kemoterapi (KT)'nin yanısıra bu tedavilerin tamamının değişik kombinasyonları da denenmiştir. Bundan yaklaşık 10 yıl öncesine kadar hemen her olguda mastektomi primer ve tek tedavi yaklaşımı iken bugün adjuvant ya da neoadjuvant KT+RT sayesinde koruyucu cerrahi ile tedavi edilen olguların oranı hızla artmaktadır. Lokal ileri meme kanserinin tedavisinde bugün ulaşılan ve bir çok yeni araştırmayla da desteklenen tedavi modeli; cerrahi, RT, KT±hormonoterapi'den oluşan multimodal tedavi yaklaşımıdır. En iyi genel ve hastaliksız sağkalım sonuçları multimodal tedavi ile elde edilmektedir.

Bu bilgilerin ışığı altında 1992-1995 yılları arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi'ne lokal ileri evre meme kanseri tanısı konulmuş olan hastaların tedavisinde; cerrahi + RT'ye ilave olarak, KT± tamoxifen (Tmx.) verilip verilmemesinin lokoregional kontrol, uzak metastaz ve genel sağkalım üzerindeki etkilerinin araştırılması gayesiyle bu çalışma yapılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### ANATOMİ

Meme; mammarial gland, yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatiklerden ibarettir. *Cooper's ligamentleri* adı verilen ve meme glandını lobüllere ayıran fibröz septalar, meme cildindeki süperfisyal fasya ile göğüs duvarındaki adalelerin fasyalarına tutunmuştur.

Meme glandı *pectoralis majör* adelesi üzerinde ve iki ile altıncı kostalar arasında yerleşmiştir. Medial sınırı sternum, lateral sınırı ise anterior aksiller çizgi ile belirlenmiştir.

Mammarial glandın mikroskopik yapısı ise şöyledir: Duktuslar meme başı (nipple)' ndan itibaren, birbirlerinden bağımsız olarak geriye doğru genişlerler, ki bunların her biri memenin bir lobu olarak tanımlanır. Majör duktuslar, terminal lobuler ünitlerde sonlanırlar. Duktal kanserlerin duktusların içini döşeyen epitellerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Meme kanserlerinin çoğunun ekstra lobuler terminal duktuslardan kaynaklandığı bilinmektedir.<sup>3</sup>

**Lenfatik Drenaj:** Primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından sonra genellikle periferik lenfatikler ışınlandığından , memenin lenfatik drenajının bilinmesi önemlidir. Memenin temel lenfatik drenajı, ikinci ve üçüncü interkostal aralıkta yerleşmiş bulunan *aksiller* nodlara olur. Buna ilaveten *pectoralis majör* adalesi vasıtasıyla (*transpectoral pathway*) *supraklaviküler* nodlara ve yine *pectoralis majör* ve *interkostal* adaleler vasıtasıyla (*internal mammary pathway*) sternuma komşu *internal mammarial* nodlara drene olurlar.<sup>1</sup>

## EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri kadınlarda en çok görülen kanser olmasının yanında, bir çok ülkede kadınlardaki kanser ölümlerinin de başlıca nedenidir. *Mortalite* ve *morbidity* verileri ülkelere göre değişiklik arzeder. Kuzey Amerika' da kadınlar arasındaki kanserlerin %29' unu ve tüm kanserlerden ölümlerin %18' ini meme kanseri oluşturur (1991' de 175.000 yeni meme kanseri teşhis edilmiş, aynı yıl 44.800 kadın meme kanserinden ölmüştür).<sup>4</sup> Meme kanserlerinden ölüm oranları Danimarka, İngiltere ve Hollanda gibi batı ülkelerindeki kadınlarda 100.000'de 10-25 iken; Japonya, Meksika ve Venezuela' da 100.000' de 2-5 arasındadır.<sup>5</sup> Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde kadınlar arasındaki kansere bağlı ölümlerde ilk iki sırayı akciğer (Akc) ve meme kanseri almaktadır. Akciğer kanserlerinden ölümlerin daha fazla olması, kadınlar arasındaki sigara alışkanlığının artışı ve son 50 yılda meme kanserlerinden ölüm oranlarının stabil kalması gibi nedenlerle izah edilmektedir. Hatta yaşla orantılı olarak meme kanserlerine bağlı ölüm oranları hafif azalmıştır. Oysa meme kanseri insidansında bir artma söz konusudur. Örneğin yine ABD' nde 1940-1982 yılları arasında ortalama meme kanseri insidansındaki artış % 1.2 iken, 1982-1986 yılları arasında bu oran % 4' e yükselmiştir. İnsidanstaki artışa rağmen mortalitenin azalması; hastalığın *benign* formunun artmış olması, erken teşhis yada tedavideki ilerlemelere bağlı olabilir.<sup>6</sup>

Kadınlarda, meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca (0-110 yaş) % 7-10 arasındadır. Yani yaklaşık her 10 ile 14 kadından bir tanesi meme kanserine yakalanmaktadır. Tüm meme kanserleri içinde erkek meme kanseri oranı ise % 1 civarındadır.<sup>4</sup>

Meme kanseri 25 yaşın altında nadirdir ve görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artar. En sık 45-74 yaşları arasında görülür.<sup>5</sup>

## ETYOLOJİ

Çoğu olguda meme kanserinin etyolojisi bilinmez, ancak pek çok *predispozan* faktörleri sürülmüştür. Hem genetik, hem de edinsel olabilen bu faktörler ise şöyle sıralanabilir:

**Genetik Faktörler:** Meme kanserli hastaların ailesinde sıkça kanser hikayesine rastlanır. Meme kanserli bir kadının kız kardeşi yada kızı hastalık açısından üç kat fazla risk altındadır. Hem annesi hem kızkardeşi meme kanseri olan bir kadında ise risk 10 kat

artmıştır.<sup>1</sup> Annesinde menapoz öncesi bilateral meme kanseri görülen kadınların ortalama %50' sinde meme kanseri gelişir.<sup>5</sup>

*Hereditör Meme Kanseri Sendromu* (%50-80 premenapozal, bilateral meme kanseri riski taşır), *Li-Fraumeni Sendromu*, *Cowden Sendromu*, *Klinefelter's Sendromu* (XXY, erkeklerde % 3 meme kanseri riski taşır), *C-myc*, *C-erb-2 (Her-2/neu) onkogenleri* de meme kanseri riskini artırmaktadır.<sup>4</sup>

Meme kanseri bazı spesifik gruplarda daha sıktır. Örneğin beyaz ırkta siyah ırktan ve müslüman kadınlarda diğerlerinden daha sıktır (Bu farklılığın sosyokültürel çevreye mi bağlı olduğu yoksa genetik özelliklerden mi kaynaklandığı hususu tartışmalıdır). Çoğu Asya ve Afrika ülkesinde hem meme kanseri riski ve hem de mortalitesi daha düşüktür. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise yüksek risk ve mortalite söz konusudur. Bunu çevresel ve diyet faktörleriyle açıklamak mümkündür. Zira yüksek sosyoekonomik seviyeye sahip insanlarda, düşük sosyoekonomik seviyeye sahip olanlara kıyasla daha yüksek risk söz konusudur.<sup>3</sup>

**Edinsel Faktörler:** Bazı benign meme hastalıklarında az da olsa meme kanseri riski artar.

Menstruasyonun uzun yıllar devam etmesi, menarşın 12 yaşından önce başlaması da meme kanseri riskini artırır. Kırk yaşın altında artifisyal menapoza girilmesi halinde meme kanseri riski dört kat azalır. Bu bağlamda evli kadınlarda, evlenmeyenlere göre meme kanseri riski daha düşüktür.<sup>1</sup>

İyonize radyasyona maruz kalmak (puberte esnasında ya da sonrasında) meme kanseri riskini artırır.<sup>3</sup> Bu durum, *benign mastit* nedeniyle sürekli düşük doz radyasyon alan kadınlar için de geçerlidir. Dört Gy'e kadar olan radyasyon dozu ile meme kanseri insidansı arasında bir *linear* (doğru) ilişki vardır. Bunun üzerindeki dozlarda ise plato çizer. Hiroshima ve Nagasaki'deki bombardımana maruz kalan çocuklarda da dozla ilişkili bir risk artışı söz konusudur.

Oral kontraseptif kullanımının bir risk faktörü olup-olmadığı halâ kesinlik kazanmamıştır.<sup>1</sup>

Yüksek alkol bağımlılığı da meme kanseri riskini artırır.

Sigara ile meme kanseri arasında ilgi kurulamamıştır.

Hayvansal yağlardan zengin diyet meme kanseri gelişimini provoke edebilmektedir.<sup>7</sup>



İkibinikiyüzbir kadında yapılan bir araştırmada, yağ dokusu artışı ile meme kanseri gelişimi arasında bir ilgi kurulamamış, ancak merkezden perifere doğru artan yağ dokusunun, bu hastalığa zemin hazırlayan malign hormonal patterni artırabileceği söylenmiştir.<sup>3</sup>

## DOĞAL SEYİR

Meme kanseri en sık üst-dış kadrandan kaynaklanır (%39.5). Bunu sırasıyla santral bölge (%30), üst-iç kadrana (%15.2), alt-dış kadrana (%9.8) ve alt-iç kadrana (%5.5) izler. Bu oranlar, değişik kadranalardaki meme dokusu miktarı ile de ilişkilidir. Sol memede sağdan daha sık görülür. Aynı anda her iki memede birden görülmesi ise oldukça nadirdir (%1-2). Birbirini müteakiben (*metacraneous, subsequent*) bilateral meme kanseri görülme insidansı %7-8'dir.

Memedeki tümörün büyüme hızının, kaynaklandığı andan itibaren değişmediği düşünülmektedir. *Doubling time* (ikilenme zamanı) üzerindeki çalışmaların sonucunda, bir tümörün palpabl hale gelebilmesi için en az beş yıl geçmesi gerekmektedir. Hatta yavaş büyüyen tümörlerde bu süre daha uzundur (=uzun latent periyod).<sup>3</sup>

Meme kanserleri lenf damarları, kan yolu ve komşuluk yoluyla yayılır.

**Lenfatik Yayılım:** Çoğu tümör duktuslardan çıkar ve duktuslar ve fasya boyunca yayılarak meme yağ dokusuna ulaşırlar. Lenfatik kanallar yoluyla da periferik lenfatiklere yayılırlar. Tümör, kan damarları boyunca büyüyebilir; dermisin derin lenfatiklerinin içine yayılabilir ve böylece deri ödemi meydana gelebilir (=peau d'orange) ki bu durum genellikle süperfisyel lenfatiklerin daha derin lenfatikler kadar invaze olduğunu gösterir.<sup>1</sup>

T<sub>1-2</sub> tümörler ilk tanı anında %40 oranında aksiller tutulumun patolojik görüntüsüne sahiptir.<sup>3</sup> Üst-dış kadrana tümörleri *aksiller* nodları daha çok invaze ederler. Tümör ne kadar büyükse *aksiller* tutulum insidansı o kadar yüksektir. Aksiller tutulum seviyesi ne kadar yüksekse, prognoz o ölçüde kötüdür. Palpabl *supraklaviküler* lenf nodları ileri regional hastalığın bir yansımasıdır. Palpabl aksiller nodun varlığında, alt-iç kadrana tümörlerinin *internal mammarial* nodu tutma ihtimali oldukça yüksektir (%72); bu durumda üst-iç kadrana ve santral tümörlerde *internal mammarial* nodun tutulma ihtimali %45 iken, alt-dış kadrana %19 ve üst-dış kadrana ise %22'dir.<sup>1</sup>

**Hematojen Yayılım:** Sık görülen bir yayılma şekli olup sıklıkla iskelet sistemi, akciğer, karaciğer, beyin, overler, böbreküstü ve hipofiz bezlerine metastaz yapar. Henüz akciğere metastaz yapmadığı halde vertebralar ya da pelvik kemiklere metastaz yapabilmesi tümör hücrelerinin; *interkostal venler* vasıtasıyla, meme ile direkt ilişkisi olan *paravertebral venöz pleksus*'a ulaşmış olabileceği şeklinde izah edilmektedir.

Meme kanserinin iskelet metastazları kemikte *osteolitik*, *osteoblastik* veya her iki türden değişikliklere neden olabilir.

Bazen yayılım memeden ayrılan lenfatikler ve cilt lenfatikleri ile göğüs duvarına, oradan da plevra ve akciğerlere olur.

Pek çok vakada tanı anında subklinik lokal ve sistemik yayılım olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Bu olay adjuvant kemoterapinin mantıksal temelini oluşturmaktadır. Primer tümör büyüklüğü, tutulan aksiller lenf nodu sayısı ve diğer biyolojik özellikler göz önüne alınarak mikroskopik uzak metastaz riski büyük oranda hesaplanabilir.<sup>5</sup>

**Tedavi Edilmeyen Hastalarda Seyir:** Tedavi edilmeyen hastaların klinik gidişi (ki bu hastalar uzun süre hastalığını gizlemişlerdir) şöyledir: Genellikle orta yaşta bir kadının memesinde kitle meydana gelir. Bunu aksillada bir kitle oluşumu izler. Tümör büyüdükçe cilde fikse olur, ve ciltte çukurluk meydana gelir. Meme cidarında *peau d'orange* ve nodüller oluşur. Sonunda, meme cildiyle beraber meme dokusu arka plan dokularla birleşir (= *cancer en cuirasse*).

Metastaza bağlı semptomlar primer tümörün herhangi bir evresinde meydana gelebilir. Bunlar arasında sırt ağrısı (vertebral tutulum), nefes darlığı ve öksürük (plevral effüzyon, akciğer tutulumu veya *lenfanjitis carcinomatosa*), anoreksi, kilo kaybı ve sarılık (karaciğer metastazı), artmış intrakranial basınca bağlı semptomlar (beyin metastazı) gelir. Hastalığın son fazı kaşeksi ve terminal bronkopnömonidir.<sup>1</sup>

## HİSTOPATOLOJİ

Memedeki bir kitle benign ya da malign olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (*WHO*), proliferatif durumları ve memenin tümörlerini şöyle sınıflandırmıştır: Benign mammaryal displaziler, benign ya da bariz benign tümörler, karsinoma, sarkoma, karsinosarkoma ve sınıflandırılmayan tümörler.<sup>3</sup>

*The American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, meme tümörlerini gösteren alternatif bir histolojik sınıflandırma geliştirmiştir( *Tablo 1*).

**Tablo 1: AJCC Meme Tümörleri Histopatolojik Klasifikasyonu**

**Kanser, NOS\***

**Duktal**

İntraduktal (in situ)

İnvaziv (intraduktal komponenti baskın olan tip)

İnvaziv, NOS

Komodo

İnflamatuvar

Medüller (lenfositik infiltran)

Musinöz (kolloid)

Papiller

Sikirröz

Tübüler

Diğer

**Lobüler**

İn situ

İnvaziv(in situ komponenti baskın olan tip)

İnvaziv

**Meme başı (Nipple)**

Paget's hastalığı, NOS

Paget's hastalığı (intraduktal karsinoma ile birlikte)

Paget's hastalığı (invaziv duktal karsinoma ile birlikte)

**Diğerleri**

---

\* NOS= Başka bir ayrıntı belirtilmeyen (Not otherwise specified)

**Duktal ve Lobüler Karsinoma İn situ:** Premalign *in situ* karsinoma, lobüllerde meydana gelirse lobüler karsinoma *in situ* (LKİS), duktuslarda meydana gelirse duktal karsinoma *in situ* (DKİS) adını alır.<sup>1</sup>

**Duktal Karsinoma İn situ (DKİS):** *Intraduktal karsinoma* sadece eksizyonel biyopsi ile tedavi edilebilen, hastaların %30-35'inde 10 yıl içinde rekürrens ya da *invaziv duktal karsinoma*'ya progresyon potansiyeli taşıyan non invaziv bir lezyondur. "*İnvaziv intraduktal karsinoma*" terimi çelişkili bir ifade olup kullanılması tavsiye edilmemektedir.<sup>3</sup>

Noninvaziv duktal meme kanserinin histolojik subtiplerinin prognozu hususunda araştırmacılar arasında fikir ayrılıkları vardır. Fakat netice itibariyle yüksek *nükleer grade* e, yüksek *Thymidine Labeling Index (TLI)* ve mikroinvazyon kapasitesine ve yalnız *tyelektomi* (geniş tümör eksizyonu) yapıldığında en sık lokal rekürrense *komedokarsinoma*'da rastlanır. Üstelik en sık rastlanan subtiptir. Diğer subtipler ise sıklık sırasına göre *papiller*, *mikropapiller* (multisentrisitesi en yüksek ve memenin büyük bir bölümünü işgal edebilecek kadar diffüz olabilen tip), *kribriform* ve *solid tip intraduktal* kanserlerdir.<sup>8</sup>

**Lobüler Karsinoma İn situ (LKİS):** Memenin lobüllerindeki epitel hücrelerinin noninvaziv, anormal proliferasyonudur. Menapoz sonrası lobüllerin atrofiye uğraması nedeniyle *LKİS* genellikle premenapozal eğilimlidir. Çoğu nonpalpabl olup, mamografik olarak da gözden kaçma ihtimali yüksektir. Bu yüzden genellikle tesadüfen tanı konur. Multisentrik ve sıklıkla bilateralidir.<sup>3</sup>

**İnfiltratif Duktal Karsinom:** Meme kanserinin en sık subtipi olup vakaların %50' sinden fazlasını oluşturur. Nekroz nadir olmakla beraber, lenfatik invazyon mevcut olabilir. Bir *in situ* komponent sıklıkla eşlik eder.<sup>3</sup>

**Tübüler Karsinom:** Tek kat iyi diferansiye epitel tarafından tübüler yapıların tipik olarak sıralanması esastır. Tübüler hücreler, normal duktus ya da duktulusları taklid eder. Multiglandüler, kribriform ya da adenokistik konfigürasyonlara rastlanır. Perinöral invazyon görülebilir. Bu tümörler nonagressif bir büyüme patternine sahip olup aksiller lenf nodu tutulumu %10 vakada bildirilmiştir.<sup>3</sup>

**Medüller Karsinom:** Az oranda fibröz stroması olmasına karşın lenfoid infiltrasyon barizdir. Bazı *sikirröz* karsinomalar, invaziv lobüler lezyonlara eşlik edebilir ki bu durumda

daha agresif ve multisentrik olmaya meyillidirler ve uzak metastaz gelişme ihtimali de yükselir. Diğer tümörlerden genelde daha iyi bir prognoza sahiptir, özellikle *tübulo-lobüler* subtipinde, prognoz daha iyidir.<sup>3</sup>

**Müsinöz Karsinom:** Mukoid yada kolloid karsinom olarak da isimlendirilir. Daha ziyade uzun süredir semptomu olan yaşlı bayanlarda görülür. Yavaş büyür ve aksiller metastaz insidansı düşüktür. Nekroz ve lenfatik invazyon nadirdir. Genel sağkalım, *infiltratif duktal karsinom*'dan oldukça iyidir.<sup>3</sup>

**Adenokistik Karsinom:** Memede nadir görülür. Histolojik özellikleri ve klinik davranışı, tükrük bezi ve üst solunum yolundaki benzerleri gibidir.<sup>3</sup>

**Papiller Karsinom:** Nadirdir. İnvazyon ve regional lenfatiklere yayılma insidansı düşüktür.<sup>3</sup>

**Paget's Hastalığı:** 'Meme başının tümörle infiltrasyonudur' diye tanımlanır. Çoğu araştırmacı buradaki hadisenin, meme başı gerisindeki duktuslarda mevcut tümörün dışarıya taşması olduğunda hemfikirdirler. Bazı araştırmacılara göre primeri belli olmayan bir karsinomun metastazıdır. Multisentrik ve subareoler tümörle birlikte olabilir.<sup>3</sup>

**Karsinosarkom:** Nadirdir. Nodüler, irregüler, kapsülsüz tümördür. Aksilla tutulumu %50 gibidir. Sıklıkla *malign fibröz histiyositoma* ve *fibrosarkomatöz neoplaziler*'e benzer. Beş yıllık genel sağkalım %49'dur.<sup>3</sup>

**Cystosarcoma Phyllodes:** Geniş, genellikle kapsüllü ve bitişik meme dokusuna invazyon yapmayan tümörlerdir. Genellikle *preexisting fibroma*'lardan gelişirler. Uzun süren ve yavaş ilerleyen bir latent periyoddan sonra hızlı bir büyüme gösterirler. *Grade (mitotik indeks)* ve cerrahi sınırlar prognostik öneme sahiptir. Treves ve Sunderland' ın bir serisinde 77 vakanın 18' i malign, 18' i borderline ve 41 tanesi de benign olarak değerlendirilmiş; malign olanların dokuz tanesi uzak metastaz yapmıştır.<sup>3</sup>

Bu sayılanların dışında memede alışık olunmayan tümörlere de rastlanır: *Sarkom, pür squamöz cell karsinom, basal cell karsinom* ve *malign lenfoma* bunlardan bazılarıdır.

İnvaziv karsinomaların büyük bir çoğunluğu başka bir ayrıntı belirtilmeyen (*NOS= not otherwise specified*) gruba dahildir ve *sikirröz* ve *komedokarsinom* tipleri de dahil edilirse tüm meme kanserlerinin % 60' ını oluştururlar.<sup>5</sup>

## KLİNİK SEYİR

Hastalar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Meme kanseri en yavaş büyüyen tümörlerdendir. Teşhis öncesi prelinik periyod, başlangıç tedavisinden sonraki klinik dönem ve hatta metastazın ortaya çıkışı yıllar-onyılları bulabilir. Ne var ki bu seyir bazı hastalarda oldukça kötü ve ağırsiftir. Bazı ilginç tiplerde ise tedavinin genel sağkalıma katkısı tayin edilememektedir.

T<sub>1</sub> -T<sub>2</sub> olguların çoğu, ağrısız meme kitlesi ile ya da tarama mamografisindeki anormallikle gelirler. Bazen de memede hassasiyet, cilt değişiklikleri, kanlı meme başı akıntısı ya da memenin konveksitesi veya büyüklüğünde değişme ile gelirler.

Bazı hastaların hastalıklarını gizlemesi sebebiyle meme cildine ya da göğüs duvarına infiltre (lokal ileri kanser) veya aksilla ya da uzak organ metastazı ile başvurmaları sözkonusu olmaktadır.

Meme kanserinin uzun klinik seyri esnasında yeterli miktarda klonal mutasyon ve tekâmül fırsatı vardır ve öyle görünüyor ki herbir hastanın; tümör gelişme derecesi, metastaz potansiyeli ve ilaçlara duyarlılığını tayin eden farklı klonları mevcuttur. Önümüzdeki on yıl zarfında moleküler biyolojide kaydedilecek ilerlemeler, şimdiki muhtemel klinik kriterlere kıyasla hastaların klinik seyri hakkında daha kesin ve hassas tahminler yapabilmemizi sağlayabilecektir.<sup>3</sup>

## TANI

Hastalar genellikle ya kendi kendilerine veya rastgele bir muayene sırasında tesbit edilen bir kitle ile başvururlar. Hasta kliniğe geldiğinde hem oturur, hem de yatar pozisyonda inspeksiyon ve tüm kadrınların palpasyonu ile muayene edilmelidir. Her iki meme arasındaki büyüklük farkı, asimetri, pigmentasyon, meme başı akıntısı yada pullanma ve hamile olmayan bir kadında venöz dilatasyon veya ödem olup olmadığı dikkatle incelenmelidir. Eğer palpabl tümör varsa bunun lokalizasyonu, büyüklüğü, mobil olup olmadığı kaydedilmelidir. Memeye ilaveten aksilla ve supraklaviküler bölge de muayene edilerek buralarda tespit edilen lenf bezinin sayısı, yapısı, mobilitesi ve büyüklüğü not



edilerek buralarda tespit edilen lenf bezinin sayısı, yapısı, mobilitesi ve büyüklüğü not edilmelidir. Aksillasında palpabl nod tespit edilen hastaların %25-30'unda patolojik olarak tümör tespit edilemezken, klinik muayenede aksillası negatif olan hastaların %20-30'unda patolojik tümör tespit edildiği bildirilmiştir.

Karaciğer (Kc) büyümesi veya lenfadenopati yönünden batın muayenesinin yapılması; kemik metastazı açısından kemik ağrılarının olup olmadığının sorulması gerekir.

Laboratuvar testleri içinde tam kan sayımı (CBC) yapılmalı ve kan biyokimyasına (özellikle *alkalen fosfataz, SGOT, SGPT, LDH* ve *bilirubinler*) bakılmalıdır.

Radyolojik çalışmalar; direkt akciğer grafisi, bilateral *mamografi* ve eğer endikasyon varsa bazı kemiklerin düz graflerini içerir.

Mamografi'de meme kanseri klasik olarak kötü sınırlı ve spiküle marjinler içerebilen bir kitledir; nadiren yuvarlak, lobüle yada düzgün konturlu olabilir (kistik olup olmadığı ultrasonografi ile ayırdedilebilir). Meme dokusunun yapısal bozuklukları tesbit edilebilir. Bir fokus etrafındaki lineer, radial veya spiküler değişiklikler kanser şüphesi ile değerlendirilmelidir. Daha önceki mamogramların, değerlendirme esnasında dikkate alınmasında yarar vardır.

Kalsifikasyonlar malign ya da benign değişikliklerle birlikte olabilir. Bununla beraber, malign tümörlerle birlikte görülen kalsifikasyonlar tipik olarak 100-300 mikron büyüklüğünde çubuk şeklinde, tubüler, dallanmış veya noktasaldır. Mikrokalsifikasyonların, beşten fazla üzüm salkımını andırır görüntü oluşturması intraduktal hastalığı düşündürür ve nonpalpabl lezyonlarda tanıya varmak için iğne ile işaretlendikten sonra eksizyonel biyopsi yapılır. Bu hastaların yaklaşık %30'unda malignite doğrulanır; bunların da %56'sı noninfiltratif, %37' si invaziv duktal karsinomadır.

Mamografinin ortalama sensitivitesi %90, spesivitesi ise %94 civarındadır. Başlangıçta mikrokalsifikasyon olan hastalarda, eğer tyelektomi (=geniş lokal tümör eksizyonu)' den sonra meme koruyucu cerrahi düşünülüyorsa, rezidüel hastalığı ekarte etmek için tyelektomi sonrası mamografi çekilmelidir.

Ultrasonografinin majör dezavantajı, mikrokalsifikasyonların tesbit edilememesi ve bir cm'den küçük lezyonların teşhisinin çok zor olmasıdır. Bunun dışında mesela medüller kanserler keskin sınırları nedeniyle ultrasonografide fibroadenomları taklit edebilirler; veya yağlı meme dokusu yüksek ekojenitesi nedeniyle zor değerlendirilir.

Magnetic Resonans Imaging (*MRI*), maliyetinin yüksek olması nedeniyle rutinde kullanılmaz.

*İnternal mammarial* ve aksiller lenf ganglionlarını değerlendirmek için *lenfosintigrafi* yapılabilir. Sensitivitesi %76, spesivitesi ise %67'dir. Radyoterapi (RT) ile tedavi edilen hastalarda yapılan internal mammarial lenfosintigrafi ile, %15 hastada parasternal lenfatikler arasında kross drenaj olduğu ve %30 hastada parasternal lenf nodlarının, normal tedavi alanının dışında yerleştiği tespit edilmiştir.<sup>3</sup>

## TANIYA YÖNELİK İNVAZİV PROSEDÜRLER

Meme kanserinin tedavi öncesi histolojik tanısı şarttır. Genellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi, sınırlı insizyonel biyopsi yada geniş lokal eksizyon tekniklerinden biri veya birkaçı kullanılır.

a) **İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB):** Hem kistik, hem de solid kitlelerin değerlendirilmesinde oldukça elverişlidir. Kistik kitleler aspirasyonla kaybolursa ve gelen sıvıda kan bulunmazsa başka bir tedaviye gerek yoktur; kistik sıvının sitolojik tetkiki de gereksizdir. Şayet kist kaybolmaz veya tekrarlırsa, yada solid bir kitle sözkonusu ise elde edilen materyal malignite ve östrojen-progesteron reseptörleri (ER, PR)'nin pozitifliği yönünden tetkik edilmelidir. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, %0-4 yanlış pozitiflik oranı ve %2-4 yanlış negatiflik oranına sahiptir. Avantajı; *in situ* tümörlerde malignensinin teşhisi ve tedavinin tek bir işlem sonucu planlanmasını sağlayabilir. Bazı merkezlerde, bir cm' den küçük lezyonların İİAB ancak *stereotaktik* ekipmanla gerçekleştirilebilir. Yine de İİAB' nin negatif gelmesi kanseri ekarte ettirmez.

b) **Core Needle Biopsy :** Eğer İİAB uygun değil ya da yeterli olmamışsa ve kitle iki cm' den büyükse *core needle biopsy* süratle tanıya götürebilir. Yanlış pozitiflik sözkonusu değildir.

c) **Açık Biyopsi:** Eğer İİAB ya da *core needle biopsy* teşhise götürememişse, genel ya da lokal anestezi altında açık biyopsi ve dokunun histolojik muayenesi ile %100 doğru tanıya gidilir. Alınan doku, ER ve PR tayini, *DNA ploidy* seviyesi, *S - faz* değerlendirilmesi ve *mitotik indeks* gibi önemli prognostik bilgileri tayin edebilecek yeterlilikte olmalıdır. Açık biyopsi, olguların durumlarına göre, insizyonel ya da eksizyonel biyopsi şeklinde uygulanabilir.



Taniya yönelik olarak yukarıda bahsedilen rutin çalışmaların dışında, önceki teşhis verileri nedeniyle ya da klinik şüphe üzerine şu çalışmalar da yapılabilir: Kanda; 5 Nükleotidaz, GGTP, Kalsiyum, Karsino Embriyonik Antijen (CEA: özellikle ilerlemiş vakalarda rekürrens ve metastazların [sıklıkla hepatik metastazın] erken tespitinde önemlidir), CA 15-3 (CEA' dan daha spesifik ama daha az sensitif bir monoklonal antikör yöntemidir<sup>3</sup>; aynı şekilde rekürrens, metastaz, regresyonu yada progresyonu değerlendirmede yararlanılan bir tümör belirleyicisidir), hCG (metastazlarda %50 yükselir), ferritin (hastaların %67' sinde yükselen bir serum proteindir).

Radyolojik olarak: Bilgisayarlı Tomografi; memenin rutin değerlendirilmesinde mamografiye bir üstünlüğü olmamakla beraber, internal mammarial nodlar ve akciğer metastazlarını tespit etmede en iyi görüntüleme yöntemidir. Karaciğer metastazlarını tesbit için de batın tomografisi çekilebilir. Bilgisayarlı Tomografi' nin dışında yerine göre MRI, Ultrasonografi (USG) ve <sup>99m</sup>Tc ile kemik sintigrafisi çekilebilir. Meme termografisi ise sensitivite ve spesivitesinin düşük olması nedeniyle halâ deneysel amaçla kullanılacak bir metottür.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi, memedeki kitleyi değerlendirmede kullanılabildiği gibi şüpheli supraklaviküler, servikal lenfadenopatileri ve akciğer, karaciğer veya subkütanöz kitleleri değerlendirmek amacıyla da uygulanabilir.<sup>4</sup>

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler lokal relapsı (LR) ve genel sağkalımı etkileyen faktörler olup, *intrinsik* ve *ekstrinsik* olarak iki gruba ayrılırlar.

### A) İntrensik Prognostik Faktörler:

- **Aksiller Tutulum:** Haegensen ve Vallegusa ile arkadaşları; aksiller lenf bezi tutulumuyla göğüs duvarı rekürrensi arasında doğru bir orantı ve radikal yada modifiye

radikal mastektomi (MRM) ile tedavi edilen hastalarda tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile genel sağkalım arasında ters bir orantı olduğunu ortaya koymuşlardır. Vallegusa ve arkadaşları aynı zamanda internal mammarial nodların tutulumunun rekürrensi daha da arttırdığını vurgulamıştır.

Şu halde aksiller lenfatiklerin tutulumu arttıkça lokal rekürrens de artmakta, buna bağlı olarak genel sağkalım azalmaktadır.<sup>3</sup>

- **Tümörün Büyüklüğü:** Genelde, T<sub>1</sub> tümörlerde hem hastaliksız sağkalım ve hem de genel sağkalım, T<sub>2</sub> tümörlerden daha iyidir. Diffüz, infiltrate tümörler, lokalize tümörlerden daha çok lokal yetmezlik gösterirler. Meme cildinde ödem bulunması da lokal rekkürens riskini artıran bir faktördür.<sup>3</sup>

- **Multisentrisite:** Multipl primer tümör bulunması, özellikle koruyucu cerrahi düşünülen olgularda prognostik bir faktördür.<sup>3</sup>

- **Histolojik ve Nükleer Grade:** Tümörün *indifferansiye* olması, nekroz içermesi, *nükleer grade*' inin yüksek olması, vasküler invazyon veya inflamatuvar infiltrasyonun varlığı hem lokal nüksü artırır, hem de genel sağkalımı azaltır.<sup>9</sup>

- **Ekstensif İntraduktal Komponent (EİK):** Yüksek rekürrens ile birlikte dir. Bunun nedeni rezidüel intraduktal karsinomanın olmasıdır. Ancak dikkatli cerrahi sınır değerlendirmesi ve yeterli ışınlama, *EİK*' nin lokal yetmezlikteki etkisini azaltabilir ya da tamamen elimine edebilir.<sup>10</sup>

- **Timidine Labeling Index (TLI):** *TLI* ile survi arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. *TLI* ortalama %4.55' in altına indiğinde dört yılda %20 relaps riski varken, bunun üzerindeki değerlerde risk %52'dir. Üstelik bu, tümörün evresi, aksiller lenf tutulumu, östrojen reseptör durumu ve menapozal durumdan bağımsızdır. Yine *TLI* ne kadar yüksek olursa, primer tedaviden sonraki relaps aralığı o kadar daralır ya da ilk relaps ile ölüm arasındaki mesafe o ölçüde kısalmır. ER (+) ve fakat *TLI* yüksek olan hastalarda erken relaps riski yüksek iken, ER (-) ve *TLI*'de azalma olan hastalarda erken relaps ihtimali düşüktür.<sup>11</sup>

- **DNA Ploidy Index:** Diploid tümörler, anaploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptirler. Diploid tümörlerde ER, sıklıkla (+) iken, anaploid tümörlerde negatiftir. Düşük grade'li tümörler diploid, yüksek grade'li tümörler ise anaploiddirler. Anaploid tümörlerde S-faz fraksiyonu daha yüksektir. Evre I-II anaploid tümörler, diploidlerden iki kat daha fazla rekürrens riski taşırlar.<sup>12</sup> Keyhani-Rofegha ve arkadaşlarının<sup>13</sup> 165 nod negatif adenokarsinoma serilerinde beş ve 10 yıllık sağkalım, diploid tümörlerde %87.8 ve %73.4 iken, anaploidlerde %84.1 ve %75.5 bulunmuştur. Fallenius ve arkadaşlarının<sup>14</sup> yaptığı çalışmalarda da nod negatif vakalarda hastaliksız sağkalım anaploidlerde %60 iken, diploid DNA indeksine sahip olanlarda %90 bulunmuştur.

- **Östrojen ve Progesteron Reseptörleri (ER, PR):** Bazı çalışmalarda hormon reseptörü negatif hastaların sağkalımlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Dahası bu hastaların hormonoterapiye de daha az cevap verdikleri ortaya konmuştur.<sup>15</sup>

- **Onkogenler:** HER-2 (*c-erb B-2* yahut *neu* olarak da isimlendirilir) gibi bazı onkogenler muhtemelen identifiye edilememiş hücre yüzey membran reseptör kodu gibi etkileşirler. Bir kaç çalışma bu onkogenlerin özellikle nod (+) meme kanserlerinde önemli bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur.

*EGF* (=epidermal growth faktör); hücre proliferasyonunu, spesifik hücre yüzey reseptörüne bağlanarak stimüle eden bir polipeptid hormon olup, *c-erb B-1* olarak bilinen onkogenlerin homoloğudur ve mevcudiyeti kötü prognoz işaretidir.

Gorcia ve arkadaşları<sup>16</sup> *c-myc* geninin sıklıkla inflamatuvar karsinomla birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Histolojik grade 3 ve ER, PR (-) tümörlerde de *c-erb B2* geni tesbit edilmiştir.

- **Cathepsin D Assay:** *Cathepsin D*, östrojene bağlı, meme kanseri hücrelerince aşırı biçimde sekrete edilen ve östrojen regülasyonunun etkisi altında olan bir lizozomal proteazdır. Normalde ihmal edilebilecek kadar düşük olmasına rağmen, memenin benign yada malign duktal proliferatif hastalıklarında yükselir. Bazı araştırmacılara göre kötü prognoz işaretidir.

## B) Ekstrinsik Prognostik Faktörler

-**Yaş:** Genç yaş, konservatif cerrahi + radyoterapi uygulanan hastalar için bir risk faktörüdür. EİK'in de genç hastalarda (~30 yaş) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Lokoregional rekürrens yönünden de genç hastaların riski daha yüksektir.<sup>18</sup>

-**Hamilelik:** Yakın zamana kadar, meme kanseri tanısından sonra söz konusu ise kötü prognoz işareti olduğu sanılırdı, şimdi ise aksi iddia edilmektedir. Bazı bilim adamları tedaviden sonraki ilk üç yılda lokoregional rekürrens ihtimalinin çok yüksek olması nedeniyle hamile kalmayı tavsiye etmemektedirler.<sup>3</sup>

## EVRELEME

Meme kanseri için yaygın olarak kullanılan üç evreleme sistemi vardır: *AJCC*, *Uluslararası Kansere Savaş Birliği (UICC)* ve *Colombia Sistemi*. Tablo 2' de T ve N karakteristiklerine bağlı farklı klinik evrelerin detaylandırılması yer almaktadır.

**Tablo:2 AJCC' nin TNM Klasifikasyonu**

### Primer Tümör (T)

Primer tümör (T)' ün tanımında hem klinik hem de patolojik klasifikasyon birbirine benzer. Eğer ölçüm fizik muayene ile yapılmışsa, ölçüm yapan T1, T2 veya T3 terimlerini kullanır. Diğer (mesela patolojik ya da mamografik) ölçümlerde T2'nin milimetrik subgrupları belirtilir.

Tx Primer tümör değerlendirilememiş

To Primer tümöre ait kanıt yok.

Tis Karsinoma *in situ* : İntraduktal karsinoma, lobüler karsinoma *in situ* yahut meme başının tümör içermeyen Paget's hastalığı\*

T1 Tümör 2 cm veya daha az büyüklükte

T1a 0.5 cm veya daha küçük tümör

T1b 0.5 cm' den büyük ama 1 cm' den küçük tümör

T1c 1 cm' den büyük, ama 2 cm' den küçük tümör

T2 Tümör 2 cm' den büyük fakat 5 cm' den küçük

T3 Tümör 5 cm' den büyük

T4<sup>+</sup> Tümör herhangi büyüklükte ama göğüs duvarı veya cilde direkt olarak yayılmış

T4a Göğüs duvarına yayılmış

T4b Meme cildinde ödem ( peau d'orange'i içeren ) veya ülserasyon yada aynı memeye sınırlı satelit cilt nodülleri

T4c T4a ve T4b' nin ikisi birden

T4d İnflamatuvar karsinom.

### Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş (örneğin daha önceden çıkarılmış olabilir.)

No Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Mobil, ipsilateral aksiller nod (lar) a metastaz

N2 Birbirine yada diğer yapılara fikse ipsilateral aksiller nod (lar) a metastaz

N3 İpsilateral internal mamarial nod (lar) a metastaz

### Patolojik Sınıflandırma

PNx Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş (Örneğin, daha önce çıkarılmış ya da patolojik çalışma için gönderilmemiş olabilir)

PNo Bölgesel lenf nodu metastazı yok

PN1 Mobil, ipsilateral aksiller lenf nod (ları) na metastaz

PN1a Sadece mikrometastaz (Hiçbirisi 0.2 cm' den büyük değil)

PN1b Lenf nod (ları) na metastaz, herhangi birisi 0.2 cm' den büyük olabilir.

PN1bi	1-3 lenf nod (ları) na metastaz, herhangi birisi 0.2 cm' den büyük ama hepsi de 2 cm' den küçük
PN1bii	4 veya daha fazla lenf noduna metastaz, herhangi birisi 0.2 cm' den büyük ama hepsi de 2 cm' den küçük.
PN1biii	Lenf nodu kapsülünün de atake olduğu metastaz, ancak büyüklük olarak 2 cm' den küçük
PN1biv	2 cm veya 2 cm' den büyük lenf nodu metastazı
PN2	Birbirine yada diğer yapılara fikse ipsilateral aksiller nod (lar) a metastaz
<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
Mx	Uzak metastazın varlığı değerlendirilememiştir
Mo	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz [ipsilateral supraklaviküler lenf nod (ları) na metastaz dahil] var.
* Paget's hastalığı, tümörün büyüklüğüne göre sınıflandırılan bir tümörle birlikte.	
+ Göğüs duvarı; kostalar, interkostal adaleler, ve serratus anterior adelesini içerir ama pektoral adeleyi içermez.	
(Beahrs OH, Henson DE, Hutter RWP, Myers MH [eds]: Manuel for Staging of Cancer, third ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1988)	

### Meme Kanserinde Evreler

Evre 0: Tis, N0, M0.

Evre I: T1, N0, M0.

Evre IIA: T0-1, N1, M0; T2, N0, M0.

Evre IIB: T2, N1, M0; T3, N0, M0.

Evre IIIA: T0-3, N2, M0; T3, N1-2, M0.

Evre IIIB: T4, herhangi N, M0; herhangi T, N3, M0.

Evre IV: herhangi T, herhangi N, M1.

### TEDAVİ

Her ne kadar bu yüzyılın başlarından itibaren Halsted' in "meme kanseri tümör hücrelerinin embolizasyonundan çok direkt genişlemeyle yayılır" hipotezine dayalı olarak "Ne kadar geniş cerrahi yapılırsa kür şansı o kadar artar" kanaatine varılmış ve buradan hareketle *radikal mastektomi*, ağırlıklı primer tedavi şekli olmuşsa da; sonraları Mc Whirter'in daha sınırlı cerrahi (*total mastektomi*) ile radyoterapinin kombine edilmesi önerisi popülerite kazanmıştır. Nihayet 1929 ve 1937'lerde Keynes'in koruyucu cerrahi (biyopsiden, geniş lokal tümör eksizyonuna veya *segmental mastektomi*'den *quadrantektomi*'ye kadar) ile *definitif radyoterapi*'nin kombinasyonu 1950'lerden itibaren

Avrupa'da yayılmaya başladı ve son yirmi yıldır Amerika Birleşik Devletleri'nde de giderek artan bir ilgi görmektedir.<sup>19</sup>

*National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP)*'nin B 04 çalışması, palpabl lenf nodu içeren aksillanın diseksiyonu (AD)+total mastektomi (TM)'nin, radikal mastektomi (RM)'ye eşdeğer olduğunu göstermiştir. *NSABP*'nin B 06 çalışması ise; dört cm'den küçük tümörlerde, *lampektomi* (L) ve AD'dan sonra regional radyoterapi ilavesiyle elde edilen sağkalımın, TM+AD'la sağlanan sağkalımla eşdeğerde olduğunu ortaya koymuştur.

### **Meme Kanserinde En Son Tedavi Yaklaşımları**<sup>3,4</sup>

**a) Erken Evre (Evre I-II; T0-3, N0-2, M0):** Başlangıç tedavisi cerrahidir. Genelde lampektomi+aksiller diseksiyon+ radyoterapi tavsiye edilir ancak böylesi bir protokolü uygulayabilmek için şu şartlar mevcut olmalıdır: (1) Tm/meme oranı başarılı bir kozmetik sonucu engellemeyecek boyutta olmalı, (2) Hastanın postoperatif RT'yi engelleyebilecek fizik ya da emosyonel bir problemi olmamalı, (3) Palpasyon, mamografi (diffüz kalsifikasyon) veya biyopsi ile hastalığın multifokal olmadığı tesbit edilmiş olmalı, (4) Hasta, koruyucu cerrahiye kabul etmiş olmalı.

Aksiller diseksiyon, sadece bölgesel tümör kontrolünü sağlamak için değil aynı zamanda evreleme ve prognostik bilgileri elde etmek için de gereklidir.

Erken evre meme kanseri üzerine, 1990 *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference'* inde; meme koruyucu cerrahinin hem lokal, hem regional kontrolü sağladığı; bir taraftan TM+AD'la sağlanan genel sağkalım oranları elde edilirken, diğer yandan memenin de korunmuş olması avantajını içerdiği için, erken evre meme kanserlerinde "koruyucu cerrahi+radyoterapi" uygun primer tedavi modeli olarak kabul edilmiştir.

Eğer meme koruyucu cerrahi mümkün değilse TM+AD uygulanabilir. Total mastektomi, L+AD+RT' den sonra persistent veya rekürrent hastalıkta *salvage (kurtarma)* için ve nadiren de yüksek riskli hastalarda profilaksi amacıyla uygulanır. Radikal mastektomi ise neredeyse terkedilmiş gibidir.

**Adjuvant Radyoterapi:** Postoperatif adjuvant radyoterapi, erken evre meme kanserinin primer tedavisi olan meme koruyucu cerrahiye tamamlayan (çünkü RT'siz meme koruyucu cerrahi düşünülemez) bir tedavidir. Amaç, mikroskopik tümör odaklarını yok etmek sùretiyle lokal rekürrensi önlemektir. *NSABP*'nin B 06 çalışmasında, dokuz yıllık takip sonunda L+AD+RT ile tedavideki lokal rekürrens oranının (%10), L+AD ile tedavideki lokal rekürrens oranından (%40) çok daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bir diğer grup hasta TM+AD ile tedavi edilmiş ve bunlarda da %10 lokal rekürrens gelişmiştir.



Daha da önemlisi her üç grupta genel sağkalım eşit bulunmuştur. Şu ana kadar RT' nin sekonder neoplazi ya da kontrateral meme kanseri riskini artırdığına dair bir bulguya rastlanmamıştır. Buna rağmen TM+AD uygulanan hastalarda, aksiller diseksiyonda en az 10 adet lenf nodu çıkarıldığı halde hepsi de negatifse, aksillaya RT önerilmemektedir. TM+AD'dan sonra aksillaya RT ilavesinin aksiller rekürrensi azalttığı ve ilave edilmemesi durumunda % 19'lara varan aksiller nüks oranları bildirilmiş, ancak açık bir genel sağkalım avantajı gösterilememiştir. Hatta bazı çalışmalarda da RT' nin genel sağkalımı kısalttığı iddia edilmiştir.

National Institutes of Health Consensus Conference'ında erken evre meme kanserlerinde, lampektomi sonrası tüm memeye, 180-200 cGy/günlük fraksiyonlarla total 4500-5000 cGy RT verilmesi önerilmiştir. Level I-II aksiller diseksiyon yapılmış, ancak aksilla negatif bulunmuşsa aksillanın ışınlanması önerilmemektedir. The Joint Center for Radiation Therapy (JCRT)'nin özellikle cerrahi sınırların fokal mikroskopik tutulumunda ya da tümörün inkomplet çıkarıldığı durumlarda primer tümör alanına boost (ek doz) uygulaması konusunda bir çalışması vardır; ancak bugüne kadar bu ilave dozun, genel sağkalıma herhangi bir katkı sağladığı ispat edilememiştir.

**RADYOTERAPİ UYGULAMA TEKNİKLERİ:** Konservatif cerrahinin bir sonucu olarak, minimal cerrahi işleme maruz kalan meme hastaları gibi, mastektomi sonrası RT gereken hastalar da radyoterapistler için benzer problemleri beraberinde taşırlar. Her iki durumda da kalan meme dokusu ya da göğüs çeperi altta yer alan akciğer dokusunda ciddi bir komplikasyona yol açmadan, optimum dozda ışınlanmalıdır. Bölgesel lenf nodlarının da ışınlanmasına karar verilmişse o takdirde bu tedavi akciğer, kalp, brakial pleksus ve diğer önemli yapıların aldıkları doz minimum seviyede kalacak şekilde uygulanmalıdır. Böylece, yeterli doz verilmek suretiyle lokoregional bölgedeki sublinik kanser hücreleri maksimum seviyede eradike edilirken, aynı zamanda ciddi komplikasyonlardan da kaçınılmış olunacaktır. Tedavinin planlanmasında bilgisayarlı tomografi ve simülasyon (bir tür skopi)'un büyük önemi vardır.

**İntakt Meme Yahut Göğüs Çeperini Işınlama Tekniği:** Hasta supin (sırtüstü) pozisyonda ve ipsilateral kol, gövde ile 90 derecelik bir açı yapacak şekilde immobilize edilir. Medial ve lateral portal (alan)'ler, göğüs çeperi ve/veya intakt memeye arzulanan dozu verebilmek için tanjansiyel (birbiriyle aralarındaki açı 180 derece olacak şekilde karşılıklı iki alan) olarak ayarlanır. Bu alanlar ön göğüs çeperi trasesine paralel olmalı ve altta uzanan akciğer dokusundan maksimum üç cm'i aşmamak kaydıyla ince bir volüm içermelidir. Tanjansiyel alanların üst sınırı, ipsilateral kola ulaşılmaksızın mümkün

olabildiğince yukarıdan (sıklıkla birinci ya da ikinci interkostal aralık hizasından) geçmelidir. Eğer meme korunmuş ve periferik lenfatik ışınlama yapılmıyor ise memenin üst sınırı palpasyonla saptanır. Alt sınır meme sulkusunun 1-2 cm altına kadar uzanır. Lateral tanjansiyel alanlar, memenin lateral kenarının 1-2 cm dışından, tipik olarak midaksiller çizgiden geçmelidir. Medial kenar ise, internal mammarial nodların ışınlanıp ışınlanmayacağı, eğer ışınlanacaksa tanjansiyel alana dahil edilip edilmeyeceğine göre değişiklik arzeder. Co-60, 4 ya da 6 MeV'lik photonlar kullanılarak, 1.8-2 Gy'lik dozlarla ve günlük fraksiyonlar halinde, haftalık beş fraksiyonda verilmek suretiyle, toplam 45-50 Gy RT uygulanır. Koruyucu cerrahi uygulanan vakalarda tümörün çıkarıldığı bölgeye (insizyon skarını da içeren) 10-20 Gy boost tedavisi, ya elektronla veya geçici interstisyel implantlarla, nadiren de photonla ilave edilir. Mastektomi uygulanmış vakalarda, ciltte ya da subkütanöz alanda rezidü tümör mevcutsa tedavinin bir bölümünde bolus (Co-60'ın cilt koruyucu etkisini ortadan kaldırmak ve maksimum dozu cilde verebilmek için parafin ve benzeri materyallerden yapılmış 0.5 cm kalınlığındaki bir madde ile tedavi alanının kaplanmasıdır) uygulanmalıdır. Bolus uygulamasının en uygun şekli güneşirı uygulamaktır. Yine doz homojenitesini sağlayabilmek için de 10-30 derecelik wedge'ler yahut doku kompensatörleri kullanılabilir.

**Regional Lenf Nodlarını Işınlama Tekniği:** Meme kanserlerinde periferik lenfatik alan olarak bilinen başlıca üç alan vardır. Bunlar, supraklaviküler alan, aksilla alanı ve internal mammarial alandır. Aksilla, hem arkadan, hem de supraklaviküler bölgeyle birlikte önden ışınlanır.

Supra+aksilla alanının alt sınırı, tüm aksillası tedavi edilecek hastalarda ikinci ön kot altından, yalnız aksilla apeksi tedavi edilecek hastalarda ise birinci ön kot altından geçer; yukarda sternokleidomasteoid adele medyaline uyararak yükselir ve krikoid çentik seviyesinde boynu çaprazlar. Alanın dış yanı humerus başını çaprazlayarak aksilla kıvrımına uyar. Tedavi sırasında 10-15 derecelik bir lateral gantry açısı verilmek suretiyle, derin servikal yapılar ve spinal kordun gereksiz ışın almaları önlenmiş olur. Günlük 1.8-2 Gy'lik fraksiyon dozuyla toplam 45-50 Gy'e çıkılır. Ortalama vücut kalınlığı çok geniş veya aksillasında rezidüel hastalık mevcudiyeti kuvvetle muhtemel olan olgularda, arka aksiller alandan boost yapılabilir.

Arka aksilla alanı, aksilla dozunu istenen düzeye yükseltmek için kullanılır. Medyal-superiyorda klavikulaya, medyal-inferiyorda kot kavsine, 1.5-2 cm akciğer dokusu içerecek şekilde uyar. Lateral-superiyorda humerus başını çaprazlar ve inferiyorda aksilla kıvrımına uyar.



İnternal mammarial alan, medyalde sternum orta hattına, apikalde supra-aksilla alanına (eğer sadece internal mammarial alan alınıyorsa jugulumu) uyar. İnternal mammarial alan ayrı tedavi edilebileceği gibi meme veya göğüs çeperi tanjansiyel alanı içinde de tedavi edilebilir. Bu durumda tanjansiyel alandan yeterli dozu alabilmesi için, alanın medial kenarının orta hattı sağlam meme tarafına doğru, hastanın göğüs yapısına bağlı olarak, 1-3 cm geçmesi gerekir. İnternal mamarial nodlara gerekli dozu verebilmek bir hayli zordur ve ciddi teknik ve tecrübe birikimine ihtiyaç gösterir. Zira, bilgisayarlı tomografi yardımıyla ve Tc-99m-antimony sulfide lenfosintigrafisiyle %30-60 civarında, internal mammarial nodların, belirlenen alanın dışında kaldığı tespit edilmiştir. Nitekim bugün gelişmiş merkezlerde internal mammarial alan lenfosintigrafi yapıldıktan sonra tedaviye alınmaktadır. Ayrıca kalp, akciğer ve mediastinal yapıların aldığı radyasyonu azaltabilmek için, verilecek toplam dozun çoğunu 12-15 MeV'lik elektronla vermek daha doğru olur. Bu durumda hem toplam kalp volumü, hem de yüksek doz alan akciğer volumü azalmış olur.

Işınlarmın diverjansı nedeniyle alanların kesiştiği yerlerde oluşan fibröz bantların önlenmesi için daha sofistike tedavi tekniklerine ihtiyaç olduğu muhakkaktır. Bu durum primer meme RT'sinde özellikle önemlidir; çünkü böylesi yumuşak doku sekelleri estetik sonucu ciddi biçimde değiştirebilir.

**Adjuvant Kemoterapi ve/ veya Hormonoterapi:** Sistemik tedavinin cerrahi ve RT ile (lokal tedavi) birlikte kullanılması, meme kanserli çoğu hastada, hastalık teşhis edildiği sırada bile yaygın metastazların mevcut olabileceğinin anlaşılmasından kaynaklanmaktadır. Pek çok sayıda araştırmacı; optimal ajan, tedavinin zamanlaması, uygulamanın temel prensipleri ve hastanın sistemik tedaviden maksimal yararı elde edebilmesi konusunda çalışmalar yaptılar. Şimdilik tedavi, hastalığın evresi, nodal tutulum ve hastanın menapozal durumuna göre planlanmaktadır.

- **Nod (+) Hastalar:** Nod (+) tüm hastalarda adjuvant kemoterapi (KT) genellikle düşünülmelidir; çünkü KT uygulanmayan nod (+) hastalarda 10 yıllık relaps oranı  $\geq$  % 40'dır. Menapoz durumuna göre tedavi yaklaşımı değişmekle beraber, 1985 NIH Consensus Conference'ında, bu konuyla ilgili, randomize klinik çalışmalara dayalı bir baz oluşturulmuştur.

(a) **Premenapoze (<50y) Hastalar:** *National Surgical Adjuvant Breast Project B05* ve *Milan CMF* çalışmaları göstermiştir ki, nod (+) premenapozal hastalarda adjuvant KT, hem hastaliksız sağkalımı, hem de genel sağkalımı artırmaktadır. Özellikle 1-3 nod (+)

olgularda maksimum yarar sağlanmıştır. Bu bulgular daha sonraki çalışmalarda doğrulanmış ve neticede NIH Consensus Conference'ında, reseptör durumu ne olursa olsun bu hastalarda kombine kemoterapi uygulanması kararı alınmıştır. Cyclophosphamide, methotrexate ve fluorouracil'den oluşan CMF kombinasyonu son zamanlarda en çok kullanılan kombinasyon olup bu hastalara da tavsiye edilmektedir. Doxorubicin içeren kombinasyonlar (AC, FAC ve AVCF) da sık kullanılmaktadır. Optimal tedavi süresi dört ile altı aydır.

Yukarda bahsi geçen KT rejimlerine hormonal tedavinin eklenmesinin, genel sağkalıma anlamlı bir katkısının olmadığı gözlenmiştir.

**(b) Postmenapoze (> 50y) Hastalar:** Şu ana kadarki ferdî çalışmaların hiç birisi, bu hastalara adjuvant KT uygulamanın genel sağkalımı artırdığını göstermemiştir. *National Surgical Adjuvant Breast Project B 16* çalışması ise, >4 nod (+) ve ER (+) hastalarda yalnızca tamoxifen (Tmx) kullanımıyla kıyaslandığında; kısa süreli doxorubicin + cyclophosphamide + uzun süreli Tmx. kullanımının hem genel ve hem de hastaliksız sağkalımı arttırdığını göstermiştir. Ancak daha geniş bilgiler elde edilene kadar bu hastalarda KT sadece bir klinik çalışma amacıyla verilmelidir.

Randomize çalışmalar adjuvant Tmx. ile daha uzun genel ve hastaliksız sağkalım sağlandığını göstermiştir. Bindokuzyüzdoksan NIH Consensus Conference'ında postmenapoze, ER(+) kadınlarda, 20mg/gün dozda ve 5 yıl süreyle tamoksifen kullanılması standart tedavi olarak kabul edilmiştir.

- **Nod (-) Hastalar:** Evre I-II hastaların yaklaşık %67'sinde aksiller diseksiyon sırasında nodal tutulum olmadığı gözlenir, fakat bu nod (-) hastaların hemen hemen %30'unda 10 yıl içinde aksiller rekürrens gelişir ve hastalar metastatik hastalıktan ölürlür. Adjuvant sistemik tedavinin bazı hastalarda olumlu etkileri değişik klinik çalışmalarda gösterilmesine rağmen, 1990 NIH Consensus Conference'ında erken evre nod (-) hastalarda kullanımının sadece randomize klinik çalışmalarla sınırlandırılması gerektiği yönünde bir karar alınmıştır.

*National Surgical Adjuvant Breast Project*'in B 14 çalışması, ER(+) ve nod (-) hastalardan, yaşa bağlı olmaksızın, 20mg/gün tamoxifen kullanan hastalarda hastaliksız sağkalımın arttığını (%83 ve %77,  $p < 0.00001$ ) göstermiştir. "*Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*" da 30.000 hastada yaptığı çalışmada, Tmx. alan hastaların yıllık rekürrens ve ölüm oranlarının ciddi anlamda düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu hastalarda (Tmx. alan) kontrilateral meme kanseri riski de % 39 oranında düşmektedir.

**b) Lokal İleri Meme Kanseri (Evre IIIA: T3, N1-2, M0 veya T0-2, N2, M0; IIIB: T4, N1-3, M0 veya T1-4, N3, M0):** Evre III meme kanserinin tedavisinde multimodal tedavi (cerrahi+RT+KT) esastır. Çünkü %50-67 gibi yüksek bir lokal-regional rekürrens oranına sahiptir. Ancak optimal tedavisi halâ tartışmalıdır.

Lokal ileri meme kanserinin tedavisinde KT ve cerrahiye ilave RT önemli rol oynar. Lokal ileri fakat operabl (Evre IIIA) meme kanserinin optimal tedavisi bilinmemekle beraber, veriler postoperatif adjuvant RT ve KT verilmesinin lokal rekürrens oranını azalttığını göstermektedir. Lokal ileri ve inoperabl meme kanserlerinde (Evre IIIB) ise, retrospektif çalışmalar multimodal tedavi ile artmış beş yıllık hastalıksız sağkalım (%40'a karşı %26) ve genel sağkalımı (%51'e karşı %38) göstermiştir. Burada iki tür tedavi yaklaşımı vardır: 1-) İndüksiyon KT'sinden sonra ve ilave sistemik tedaviden önce ya definitif bir RT uygulanır; veya tümör RT uygulaması açısından çok büyük, kozmetik görünümü kötü yada başlangıçta N2-N3 nod yoksa, önce mastektomi yapılır, ardından RT ve ilave sistemik tedaviye geçilir. 2-) 6000 cGy'in üzerinde başlangıç RT'si verilir, ardından mastektomi ve daha sonra da KT uygulanır. Bu modelde *JCRT*, günlük 180 cGy' den 4500 cGy verdikten sonra, primer alana 3000 cGy boost önermektedir. Aksilla klinik olarak pozitifse oraya da boost gerekir.

Multipl, nonrandomize kontrolsüz prospektif çalışmalarda CMF indüksiyon KT' si olarak kullanılmış, sonra RT ve/veya cerrahi yapılmış, ardından da fluorouracil, doxorubicin ve cyclophosphamide (FAC) ve thiotepa, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin ve vinblastin (TMFAVs) 4 ile 8 ay kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, sadece RT ve/veya cerrahi ile tedavi edilen tarihsel serilerle kıyaslandığında, %15 tam cevap ve %90'a kadar varan *objektif cevap* oranları ve artmış hastalıksız sağkalım (%28-60) ile genel sağkalım (%48-60) sağlanmıştır.

Şu ana kadar lokal ileri meme kanserli hastalarda hormonoterapinin etkisi tam anlamıyla belirlenememiştir.

**c) Metastatik Meme Kanseri (Evre IV: Herhangi T, Herhangi N, M1):** Metastatik meme kanserinde tam şifa mümkün olmamasına rağmen %50-70 hastada hormonal ve/veya kemoterapi ile anlamlı *palyasyon* sağlanabilmektedir. Başlangıç tedavisinin seçimi genellikle hastanın yaşı (menapoz durumu), genel performans durumu ve tümörün ağırlığına göre belirlenir.

Metastatik hastalarda KT, hormonal tedavinin başarısızlığı ya da ağırlık hastalık varlığında kullanılmak üzere saklanmalıdır (Örneğin akciğer ya da karaciğere metastaz

yapmış, ER (-), hastalısız dönemi çok kısa olan ve kötü performansa sahip hastalar KT adaydırlar). Daha önce yapılan hormonoterapi, hastaya daha sonra uygulanacak KT' nin etkinliğini azaltmaz, tersi de geçerlidir.

Metastatik meme kanserinin tedavisinde sıklıkla kombine KT kullanılır. Objektif cevap oranı % 50-70, tam cevap oranı ise %10-20' dir ve ortalama cevap süresi ve genel sağkalım sırasıyla 7-13 ay ve 12-24 aydır. Optimal KT süresi bilinmemesine rağmen son yıllarda stabil hastalık için 6 kür KT tavsiye edilmektedir.

Şayet hastada başlangıç KT'si başarısız olmuşsa, *salvage* KT'si (vinblastin, doxorubicine, thiotepa ve fluoxymesterone-halotestin: VATH; fluorouracil ve mytomycin-c: FMM; methotrexate, mytomycin-c ve teniposide: MMmTp) uygulanabilir. Ayrıca *hematopoietik growth faktör* veya *otolog kemik iliği transplantasyonu* ile yüksek doz KT çalışmaları anlamlı ölçüde tam cevap oranları sağlamıştır (%35-50). Ancak genel ve hastalısız sağkalım, konvansiyonel kemoterapötik ajanlarla sağlanan oranlardan farklı değildir.

İleri meme kanserinin palyasyonunda temel tedavi halâ hormonoterapidir. ER (+) tümörlerde cevap ihtimali daha yüksektir. Ayrıca iki yıldan uzun hastalısız dönem, kemik ve yumuşak doku metastazının olması, geç premenapoz veya postmenapozal durum ve daha önceki hormonal tedaviye cevap vermiş olan tümörlerde de cevap oranı yüksektir. Cevap zamanı uzun olabilir (6 ile 12 hafta). Androjen ve kortikosteroidler gibi daha az etkili hormonlar hariç diğer tüm hormonal manüplasyonlar eşit etkiye sahiptir. Ayrıca, kombine tedaviler tek ilaç tedavisinden daha iyi olmadığından, tedavinin seçimi verilecek ilaçların toksisitesinin bilinmesiyle bağlantılıdır.

Premenapoze hastalara ya Tmx. verilmeli yahut ooferektomi yapılmalıdır; ardından progestinler ve daha sonra 40 mg/gün hidrokortizon'la birlikte aminoglutetimide (250 mg/gün PO 2-4 kez) verilmelidir.

Postmenapoze hastalarda ise öncelikle Tmx. verilir. Aslında menapoz durumu ne olursa olsun, ER (+) olan hastalarda 20 mg/gün Tmx., en az iki yıl süreyle, ilk hormonal tedavidir. Burada da müteakiben progestinler, aminoglutetimide (hidrokortizonla beraber), östrojen ve androjenler verilebilir. Başlangıç hormonoterapisi başarısız olan hastalara KT verilmelidir, zira eğer KT' ye cevap verirse farklı hormonal ajanlara da cevap verebilir.

Metastatik hastalık için cerrahi bütünüyle palyatiftir. Lampektomi sonrası rekürrensler total mastektomi ile tedavi edilebilir veya lokal reeksizyon denenebilir. Eğer daha önce mastektomi yapılmışsa tanı ve reseptör tayini için biyopsi yapılabilir. Teknik olarak mümkün ve morbiditesi de düşükse semptomatik metastazlar eksize edilebilir. Endokrin

organların cerrahi ablasyonu (premenapoze hastalarda ooferektomi, postmenapozelerde adrenaektomi ve hipofizektomi; erkeklerde de orşiyektomi gibi) bazı olgularda ciddi palyasyon sağlayabilir.

Meme kanseri radyosensitif bir tümör olduğundan hastalığın lokal kontrolünü artırmak için RT palyatif amaçlı olarak da kullanılabilir. Göğüs duvarı rekürrenslerinin RT ile tedavisi başlangıçta % 63-79 başarı sağlar, ancak % 33-66 hastada tekrar nüks meydana gelir. Semptomatik kemik (özellikle vertebralar ve pelvis), ve merkezi sinir sistemi metastazlarında palyasyonu sağlamak için RT uygulanabilir.

İmmünoterapinin meme kanserinde kullanımı halâ deneysel amaçlıdır, henüz pratik kullanım alanına girmemiştir.

## ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEME KONSEYİNCE BELİRLENEREK UYGULANAN MEME KANSERİ TEDAVİ PROGRAMI

- 1) **T1N0M0, T2N0M0 (Tümör 4cm. den küçük)**
  - a) Meme koruyucu cerrahi + aksiller diseksiyon + lokal ve periferik lenfatik radyoterapi (5000 cGy lokal + 1000 cGy boost + 5000 cGy perif. lenf.)
  - b) Mastektomi (simple-radikal) + aksiller diseksiyon  
Eğer Aksilla' dan 10 gangliondan fazla çıkarıldığı halde negatifse radyoterapi endikasyonu yoktur.
    - Premenapoze hastalarda östrojen reseptörü (+) se en az 2 yıl Tmx.
    - Premenapoze hastalarda östrojen reseptörü bakılmamışsa en az iki yıl Tmx.  
+ sistemik kemoterapi (CMF?)
    - Postmenapoze olgularda ER (+), (-) veya bilinmiyor da olsa en az iki yıl Tmx.  
kullanılmalı.
- 2) **T2N0M0, T1N1M0, T2N1M0 (Tm 4-5 cm arası)**  
Mastektomi (simple-radikal) + aksiller diseksiyon + lokal ve periferik RT (5000 cGy lokale + 5000 cGy periferik lenfatiklere)
- 3) **T2N2M0**  
Radikal mastektomi + RT (Lokale 5000 cGy + periferik lenfatiklere 5000 + aksilla' ya 1000 cGy boost)

- Premenapoze, ER (+) se Tmx. iki yıl+altı kür sistemik KT (FEC-FAC)
- Postmenapoze, ER (+), (-) veya bilinmiyorsa Tmx. iki yıl+altı kür CMF

**4) T3-T4 N0M0, T3-4N1M0, T3-4N2M0**

Neoadjuvant sistemik KT (FAC, FEC)+lokal tedavi (öncelikle mastektomi+ aksiller disseksiyon veya öncelikle lokal+periferik lenfatik RT)+idame sistemik KT + hormonoterapi (postmenapoze veya ER (+) hastalarda Tmx, premenapoze hastalarda kastrasyon?)

**5) M (+) Olgular**

Hastanın klinik durumuna ve metastazın yerleşimine göre: Palyatif lokal girişim (cerrahi ve/veya RT)+agressif sistemik KT rejimi.

**1-Premenapoze Olgular:**

- a) Akc, Kc metastazı (+) se öncelikle kastrasyon+agressif sistemik KT.
- b) Kemik metastazı (+) ve tek bir odakta lokalize ve ağrılı ya da kırık oluşturmuş ise metastaz bölgesine palyatif RT+lokal tedavi+ sistemik KT (FAC, FEC...)
- c) Kemik metastazı (+) ve multiple ancak ağrısız veya kırılma riski yoksa, . lokal tedavi+sistemik KT (FAC, FEC...)

**2-Postmenapoze olgular:**

- a) Akc, Kc metastazı (+) ise agressif sistemik KT+hormonoterapi.
- b) Kemik metastazı tek bir odakta lokalize, ağrılı ya da kırılmaya meyilli ise . metastaza yönelik palyatif RT+lokoregional tedavi (cerrahi ve /veya RT) +T ve N durumuna göre sistemik KT (CMF veya FEC...)+hormonoterapi
- c) Kemik metastazı tek veya multiple ancak ağrı ya da kırılma riski yoksa, öncelikle lokal tedavi+ sistemik KT+ hormonoterapi



## MATERYAL VE METOTLAR

**Hasta/Tm Karakteristikleri:** Mayıs-1992 ila Ağustos-1995 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi ve takibi yapılmış, noninflamatuvar, başvuru sırasında uzak metastazı bulunmayan ve sıklıkla önce mastektomi (12 olguya simple, 19 olguya radikal ve 18 olguya da modifiye radikal) uygulanmış 49 lokal ileri meme kanserli bayan hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların yaş dağılımı 26-74 arasında olup ortalama yaş 49 idi. 22 hasta (%45) premenapoze, 26 hasta (%53) postmenapoze ve 1 hasta (%2) da perimenapozeydi. Hastalar içinde, konjestif kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan ya da uygulanan tedavileri tolere edemeyecek kadar performansı düşük olan yoktu. Olgular içinde bilateral meme kanseri yer almıyordu.

Tüm hastaların meme kanseri oldukları yapılan İİAB (9: %18), insizyonel (32: % 65), eksizyonel (2: %5) biyopsi veya mastektomi (6: %12) sonucu histolojik olarak tesbit edilmişti; klinik ve patolojik olarak da 1987 AJCC TNM klasifikasyonuna göre evrelemesi yapılmıştı. Bu evrelemeye göre 44 olgu (%90) Evre IIIA (T3, N1-2, M0 veya T0-2, N2, M0) ve beş olgu (%10) da Evre IIIB (T4, N1-3, M0 veya T1-4, N3, M0) idi. Kırkiki hastada (%86) tümör büyüklüğü  $\geq 5$ cm iken, yedi hastada (%14)  $< 5$  cm idi. Nodal dağılımı ise şöyleydi: Otuzdokuz olgu (%80) N1, dokuz olgu (%18) N2 ve bir olgu (%2) N3. Olguların tedavi öncesi hasta/tümör karakteristikleri *Tablo 3'de* gösterilmiştir.

Tablo 3: Tedavi Öncesi Hasta/Tm Karakteristikleri.

Çalışma Grubu	Evre		
	III A	III B	Total
	Hasta Sayısı (%)		
Yaş (Yıl)	44 (90)	5 (10)	49 (100)
< 50	18 (82)	4 (18)	22 (45)
> 50	26 (96)	1 (4)	27 (55)
Menapoz Durumu			
Premenapoze	21 (95)	1 (5)	22 (45)
Postmenapoze	22 (85)	4 (15)	26 (53)
Perimenapoze	1 (100)		1 (2)
Primer Tümör Büyüklüğü			
< 5 cm	6 (86)	1 (14)	7 (14)
> 5 cm	38 (90)	4 (10)	42 (86)
Aksiller Küretajda tutulan lenf nodu sayısı			
0 - 3	10(100)	-	10 (20)
4 - 6	15 (94)	1 (6)	16 (33)
7 - 10	7 (78)	2 (22)	9 (18)
> 10	12 (86)	2 (14)	14 (29)

Histolojik ve nükleer grade tayini sekiz (%16), östrojen reseptör tayini ise sadece dört (%8) hastada yapılabildiği. Hastaların TNM dağılımları Tablo 4'de, histopatolojik dağılımları ise Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların TNM Dağılımı

T Stage	N Stage			Total
	N1	N2	N3	
T1	-	1	-	1
T2	1	3	1	5
T3	36	3	-	39
T4	2	2	-	4
Total	39	9	1	49

Hastalardaki hastalısız sağkalım, ilk tedavi girişiminden (mastektomi, KT veya RT) itibaren herhangi bir lokal, regional ya da uzak metastazın tesbit edildiği zamana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Genel sağkalım, cerrahinin yapıldığı tarihten itibaren başlayarak, son kontrolde hastanın hayatta olup olmadığına göre tayin edilmiş ve hastanın ölüm nedeni göz önüne alınmamıştır.

İstatistiki metot olarak *Kaplan-Meier* metoduna baş vurulmuş, anlamlılık ise *Log Rank* testiyle tespit edilmiştir. Toksikite için *WHO Klasifikasyonu* kullanılmış; hastalardaki kozmetik sonuçlara ilişkin bir değerlendirme yapılmamıştır.



Tablo5: Hastaların Histopatolojik Dağılımı

Histopatolojisi	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
İnfiltratif Duktal Karsinom	42	(86)
İnvaziv Lobüler Karsinom	2	(4)
Medüller Karsinom	3	(6)
Kolloid Karsinom	1	(2)
Mixt İnvaziv (Lobüler- Duktal) Karsinom	1	(2)
Total	49	(100)

### Tedavi Öncesi ve Tedavi Sırasındaki Değerlendirmeler:

Tüm hastalar başlangıçta radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, genel cerrah, patolog ve radyolog'dan oluşan bir meme konseyi tarafından değerlendirilmiştir. Anamnez, fizik muayene ve klinikopatolojik evrelemeye ilaveten, tedavi öncesi değerlendirmeye baz teşkil edecek total biyokimya, tam kan sayımı (CBC), PA akciğer grafisi, batın ultrasonografisi (USG), bazı hastalar hariç bilateral mamografi ve kemik sintigrafisi ( $^{99m}\text{Tc-MDP}$  ile) gibi tetkikler tüm olgulara yapılmıştır. Gerek görülen hastalara thorax, üst batın ya da beyin tomografisi çekilmiştir. Bu tetkikler sırasında uzak metastaz tesbit edilmiş olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

RT sırasında da hastalar haftalık kontrol edilmiş, bu kontrol esnasında RT' ye bağlı cilt değişiklikleri ve diğer toksik etkiler kaydedilmiştir. RT öncesi veya sonrasındaki ya da *konkomitant* (herhangi bir tedavi modelinin etkinliğini artırmak amacıyla diğer bir tedavi modalitesinin birlikte uygulanması) uygulamalar için de her hastadan yine CBC ve total biyokimya istenmiş; beyaz kürenin  $4000/\text{mm}^3$ ' ün altında gelmesi yada Kc veya böbrek fonksiyonlarının bozuk çıkması halinde KT ve/veya RT'ye, bu değerler normale dönünceye kadar ara verilmiştir.

Tedavisi tamamlanan hastalar ilk üç ay, ayda bir; bir yıla kadar, üç ayda bir; iki yıla kadar, dört ayda bir ve iki yıldan sonra, altı ayda bir radyasyon onkoloğu, medikal onkolog ve genel cerrah tarafından kontrol edilmiş ve bu kontroller sırasında fizik muayeneye ilaveten hastalardan:

- İlk üç ay için CBC, total biyokimya ve PA akciğer grafisi;

- Üç aylık (bir yıla kadarki) kontrollerde yukardakilere ilaveten batin USG, altinci ayda karşi memenin mamografisi ve birinci yılın sonunda kemik sintigrafisi;

- İlk yıldan sonraki dört ayda bir yapılan kontrollerde de yine CBC, total biyokimya, PA akciğer grafisi, ikinci yılın sonunda kemik sintigrafisi ve kontrlateral veya koruyucu cerrahi yapılmışsa bilateral mamografi;

- Üçüncü yılda altı ayda bir yapılan kontrollerde de CBC, total biyokimya, PA akciğer grafisi batin ultrasonografisi ve üçüncü yılın sonunda yine tüm vücut kemik sintigrafisi (<sup>99m</sup>Tc-MDP ile) ve kontrlateral veya bilateral mamografi istenmişti.

Bu rutin tetkiklerin dışında, hastaların şikâyetlerine veya fizik muayene bulgularına bağılı olarak ilave direkt grafi, bilgisayarlı tomografi ya da MRI tetkiklerine başvurulmuştu. Bazı hastalara takip sırasında CA 15.3 ve CEA bakılmakla beraber, teknik ve ekonomik imkansızlıklar nedeniyle çoğu hastada bakılamamıştı.

### **Tedavi Planı**

Daha önce de belirtildiği gibi tedavi kararı radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, genel cerrah, patolog ve radyoloğun yer aldığı bir meme tümörleri konseyince, klinik ve patolojik değerlendirmelerden sonra verilmişti. Buna göre, modifiye radikal mastektomi (MRM, 18 olgu), radikal mastektomi (RM, 19 olgu) ve simple mastektomi (basit mastektomi veya TM, 12 olgu) gibi cerrahi girişimler ilk tedavi yaklaşımı olmuştu. Ancak Evre IIIA iki olguda önce üç kür KT' nin ardından birisinde cerrahi, diğesinde RT' den sonra; cerrahi yapılan hastaya üç kür daha KT ve ardından RT uygulanmış, RT verilen hastaya ise önce cerrahi, sonra da üç kür KT+Tmx uygulanmıştı. Evre IIIB bir olguda altı kür KT (CMF)+Tmx.' den sonra RT yapılmış sonra da *salvage* mastektomi uygulanmıştı.

Başlangıçta sadece cerrahi uygulanan ve herhangi bir idame tedavi yapılmayan iki Evre IIIB, dört Evre IIIA olmak üzere toplam altı olguda, cerrahiden 3-50 ay sonra uzak metastaz ve/veya lokoregional nüks gelişmesi nedeniyle RT+KT+Tmx uygulanmıştı. Birisi Evre IIIB, ikisi de Evre IIIA toplam üç olguda postoperatif önce üç-dört kür KT, sonra RT ve sonra üç-dört kür daha KT+Tmx. şeklinde sandwich tedavisi uygulanmıştı. Prognozun kötü olduğu yada ağırsif seyredebileceği düşünölen üç Evre IIIA olguda ise postoperatif önce altı kür KT tamamlandıktan sonra RT+Tmx. verilmişti. Geriye kalan 34 olgunun 11'inde (hepsi de Evre IIIA) postoperatif sadece RT±Tmx. yapılmıştı. Son 23 olguda ise cerrahiyi müteakip, ağırsif seyretmesi beklenenlerde RT+KT tedavisi *konkomitant* olarak, prognozu daha iyi olan olgularda ise RT tamamlandıktan sonra dört-altı

kür KT (CMF, FAC, FEC)  $\pm$ Tmx. uygulanmıştı. Postoperatif RT' den sonra KT yapılmayan hastanın ikisine maddi sebeplerle, birisi de kabul etmediğinden KT uygulanamamıştı. Yine Postoperatif RT+KT $\pm$ Tmx. tedavisi alan hastalardan üçünde başlangıçta KT planlanmadığı halde uzak metastaz gelişmesi sebebiyle KT $\pm$ Tmx. başlanmıştı. Hastalara uygulanan tedavi modellerinin dağılımı *Tablo 6*'da verilmiştir.

*Tablo 6: Tüm Olgulara Uygulanan Tedavi Modalitelerinin Dağılımı*

Tedavi Şekli	Hasta Sayısı	Yüzdesi
C+RT+KT $\pm$ Tmx	29	(60)
C+RT $\pm$ Tmx	11	(22)
C+KT+RT+KT $\pm$ Tmx	3	(6)
C+KT+RT $\pm$ Tmx	3	(6)
KT+C+KT+RT $\pm$ Tmx	1	(2)
KT+RT+C+KT $\pm$ Tmx	1	(2)
KT+RT+SC	1	(2)
TOPLAM	49	(100)

*RT:Radyoterapi, C:Cerrahi,KT:Kemoterapi,SC:Salvage Cerrahi,Tmx:Tamoksifen*

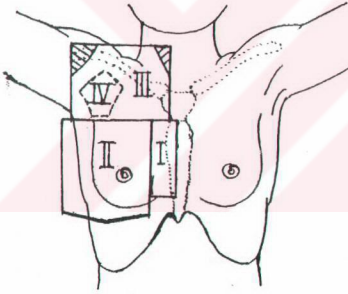
**Radyoterapi:** RT; göğüs duvarı ya da intakt memeye, tanjansiyel alanlardan, <sup>60</sup>Co cihazı kullanılarak, tanjansiyel alanların orta hattaki tümör dozu 5000 cGy olacak şekilde uygulanmıştı. Supraklaviküler, aksiller (ön-arka) ve internal mamarial alanlara da 5000 cGy tümör dozu (aksiller bölgede orta hatta, supraklaviküler ve internal mamarial alanlarda ise üç cm derinliğe olacak şekilde) verilmişti. Eğer göğüs çeperinde rezidü tümör şüphesi varsa göğüs çeperine; aksiller disseksiyon sonucunda tutulan nod sayısı 10' dan fazla ise aksiller bölgeye; intakt memelerin de tamamına rutin olarak 1000-1500 cGy, daha sınırlı bir alandan boost yapılmıştı. Tedavi sırasında uygulanan günlük doz genellikle 200 cGy olup haftada beş gün (cumartesi ve pazarlar hariç), toplam beş hataflık bir sürede (eğer boost tedavisi varsa altı ya da yedi haftada) RT tamamlanmıştı (RT uygulama alanları Şekil 1'de gösterilmiştir).

Postoperatif önce RT uygulanan vakalarda RT'ye, cerrahiden iki hafta ilâ iki ay gibi bir süre sonra başlanabilmişti. Ve eğer bu vakalara KT planlanmışsa, genellikle RT tamamlandıktan iki-üç hafta sonra KT' ye başlanmıştı (Beyaz küre 4000/mm<sup>3</sup> ün altında ya da böbrek fonksiyonlarında bir bozukluk varsa, düzelinceye kadar ertelenmişti).

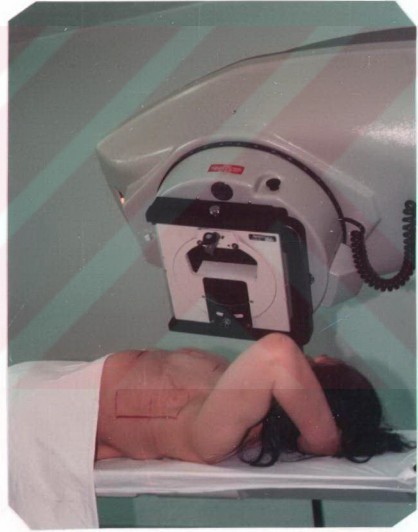
Postoperatif önce KT uygulanan olgularda ise, KT tamamlandıktan iki-üç hafta sonra hastanın beyaz küre sayımları normale RT' ye geçilmişti.

Cerrahi girişimden sonra herhangi bir tedavi uygulanmayan ve 3-50 ay sonra uzak metastaz + lokoregional nüks gelişen iki Evre IIIB ve dört Evre IIIA olmak üzere toplam altı olgu hariç diğer tüm olgulara başlangıçta RT uygulanmıştı. Başlangıçta RT uygulanmayan olgulardan beş tanesine lokoregional nüks ya da uzak metastaz geliştikten sonra RT yapılmıştı.

RT ile KT'nin *konkomitant* uygulandığı olgularda; genellikle hastalara önce bir kür KT verilip ardından bir-iki hafta zarfında RT' ye başlanmış ve hastaların ikinci kürleri RT devam ederken uygulanmıştı. (Kliniğimizde kullanılan  $^{60}\text{Co}$  RT cihazı, meme kanserli bir hastanın tanjansiyel alan tedavisi yapılırken görüntülenmiş olup Resim 1'de gösterilmiştir.)



**Şekil 1:** RT uygulama alanları  
(I:İç, II:İç-Dış Tanjansiyel alanlar,  
III:Supra+Ön Aksilla, IV: Arka Aks.)



**Resim 1:** Bir hastanın tedavisi sırasında  
 $^{60}\text{Co}$  RT cihazının görünümü  
(İç tanjansiyel alan tedavisi)

KT endikasyonu olan hastalara, premenapoze ise, cyclophosphamide, methotrexate ve 5FU'dan oluşan CMF kombinasyonu ya da adriablastin içeren FAC ve FEC kombinasyonları uygulanmıştı. Prognozu iyi olan premenapoze olgularla kardiyotoksitesite sebebiyle adriablastin verilemeyecek postmenapoze hastalarda CMF tercih edilirken;

premenapoze olup prognozu kötü ve kardiyak toksisite beklenmeyen hastalarda FAC, kötü prognozu nedeniyle agresif seyredeceği ama kardiyotoksitesisi sebebiyle adriablastin' i tolere edemeyeceği düşünülen olgularda ise FEC uygulanmıştı. Birinci basamakta (*first line*) CMF uygulanmış ancak cevap alınamamış ya da daha sonra lokal nüks ya da uzak metastaz gelişmiş olan hastalara da tolere edebilmeleri halinde FAC veya FEC kürleri ikinci basamak (*second line*) kemoterapötik olarak başlanmıştı. Yukarıda sayılan altı olguya, başlangıçta sadece postoperatif RT+Tmx. le tedavi edilen yedi hasta da dahil edildiğinde KT uygulanmayan olgu sayısı 13' idi. Kullanılan kemoterapötik ajanların dozları ise şöyleydi:

C→ Cyclophosphamide	: 500 mg/m <sup>2</sup>	
M→ Methotrexate	: 40 mg/m <sup>2</sup>	3 haftada bir tekrarlanmıştır.
F→ 5 Fluorouracil	: 600 mg/m <sup>2</sup>	
F→ 5 Fluorouracil	: 500 mg/m <sup>2</sup>	
A→ Adriablastin	: 50 mg/m <sup>2</sup>	3 haftada bir tekrarlanmıştır.
C→ Cyclophosphamide	: 500 mg/m <sup>2</sup>	
F→ 5 Fluorouracil	: 500 mg/m <sup>2</sup>	
E→ Epirubicin	: 50 mg/m <sup>2</sup>	3 haftada bir tekrarlanmıştır.
C→ Cyclophosphamide	: 500 mg/m <sup>2</sup>	

Premenapoze olgularda, ER (+) ise, postmenapoze olgularda ise ER sonucu ne olursa olsun 2x10 mg/gün Tmx. standart tedavi olmuştu. Hastaların 39'unda (%80) Tmx. kullanılmış, yedi hasta (%14) Tmx. almamış, kalan üç hastanın ise Tmx. alıp almadığı bilinmiyordu. Tmx. verilenlerden 15 olgu premenapoze (%62) idi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait özet bilgileri çalışmanın sonunda bir tablo halinde verilmiştir(Tablo X).

## BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada, Mayıs-1992 ile Ağustos-1995 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gevher Nesibe Hastanesi'nde tedavi gören lokal ileri meme kanserli 49 bayan hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bir tanesi, tedavinin başlamasından 10 ay sonra takip dışı kalmış; son kontrolüne 29.09.1994 tarihinde gelmiştir.

**Lokoregional Rekürrens ve/veya Uzak Metastaz :** Yirmiiki (%45) hastada ilk yetmezlik uzak metastaz şeklinde gözlenmiştir. On (%20) hastada ise ilk yetmezlik lokoregional yetmezlik şeklindeydi. *Tablo 7'* de sıklık sırasına göre ilk uzak metastaz yerleri gösterilmiştir. Kontrlatelal ikinci primer meme kanseri sadece bir hastada meydana gelmiştir.

Lokoregional rekürrens (uzak metastaz olmaksızın) beş hastada (%10) gözlenirken, lokoregional rekürrens+uzak metastaz ise 27 olguda (%55) tespit edilmiştir. Bu lokoregional rekürrens ± uzak metastazlar tedavi bitiminden bir ile 43 ay, ortalama 17 ay sonra ortaya çıkmıştır. En erken uzak metastaz tedavinin bitiminden bir ay sonra kemikte, en geç uzak metastaz ise 40 ay sonra beyinde görülmüştür. Yine en erken lokal nüks üç ay sonra görülürken en geç lokal nüks 41 ay sonra tespit edilmiştir.

Lokoregional rekürrenslerin sekiz tanesi (%16) thorax duvarında (lokal rekürrens), üç tanesi (%6) de bölgesel lenf bezlerinde (regional) meydana gelmiştir.



Lokoregional rekürrens olmaksızın sadece uzak metastaz 21 olguda (%43) tespit edilirken; ne lokoregional rekürrens ve ne de uzak metastaz görülmeyen hasta sayısı 17 (%35) idi. Hastaların uzak metastaz  $\pm$  lokoregional rekürrens dağılımları *Tablo 8*'de gösterilmiştir.

*Tablo7: Sıklık Sırasına Göre İlk Uzak Metastaz Görülen Olgular.*

Metastaz Yeri	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Kemik	10	(20)
Akc	5	(10)
Beyin	3	(6)
Supra	2	(4)
Kc	1	(2)
Akc+Kemik	1	(2)
Akc+Lokoregional	1	(2)
Kc+Lokoregional	1	(2)
Supra+Kc	1	(2)

*Tablo8: Hastalarda Görülen Uzak Metastaz  $\pm$  Lokoregional Nüks Dağılımı*

Metastaz Yeri	Hasta Sayısı	Yüzdesi
Kemik	7	(14)
Akc	3	(6)
Akc+Lokoregional	2	(4)
Akc+Lokoregional+Kemik	2	(4)
Kc+Kemik	2	(4)
Kc+Supraklaviküler nod	2	(4)
Beyin	2	(4)
Beyin+Lokoregional	1	(2)
Beyin+Kemik	1	(2)
Beyin+Akc+Kc	1	(2)
Kemik+Supraklaviküler nod	1	(2)
Kc+Lokoregional	1	(2)
Akc+Supraklaviküler nod	1	(2)
Akc+Kc	1	(2)

Sonradan *salvage cerrahisi* uygulanan bir olgu dışında diğer tüm olgulara cerrahi tedavi uygulandığı için, cerrahinin lokoregional kontrole etkisi değerlendirilememiştir.

RT sırasında hastalara uygulanan dozlar standart tedavide kabul edilmiş olan dozlar olduğundan ve hemen tüm hastalarda aynı standart RT uygulandığından, farklı RT dozlarının lokoregional kontrol üzerine etkisi değerlendirilememiştir.

Tümör büyüklüğü ile lokoregional rekürrens arasındaki ilişki, tümör büyüklüğü arttıkça lokoregional rekürrens artması şeklindeydi. Ancak tümörün beş cm'den büyük ya da küçük olması ne genel ve ne de hastaliksız sağkalımda anlamlı bir farka neden olmamıştır.

**Tablo9: En sık metastaz görülen organlar ya da lokoregional nüks sıralaması**

Uzak metastaz Yeri + Lokoregional Rekürrens	Hasta Sayısı	Yüzdesi (%)
Lokoregional - 3'ü aksiller nüks - 8'i thorax cidarı	11	(22)
Akc	9	(18)
Kc	8	(16)
Kemik	8	(16)
Beyin	3	(6)
Supra	3	(6)

**Sağkalım Analizleri:** Üç yıllık takip sonunda 20 hasta (%41) ölmüştür. Bir hasta da (%2) takip dışı kaldığından 28 hasta (%57) hayattadır.

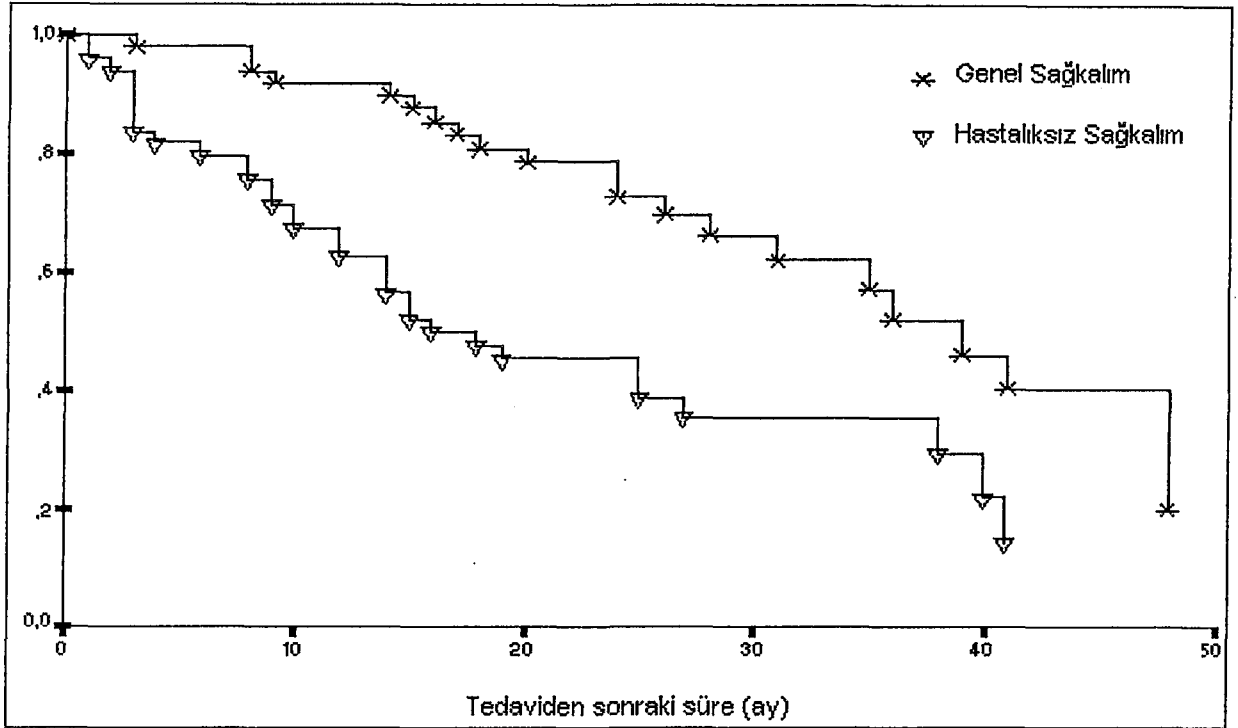
**Overall Sürvival (OS: Genel Sağkalım):** Kaplan-Meier metoduyla yapılan analizde iki yılın sonundaki sağkalım %78.60, 47 ayın sonunda %40.36 ve 63 ayın sonunda %20.18'dir. Beş yıllık genel sağkalım ise %37.86'dır.

**Disease Free Sürvival (DFS= Hastalısız sağkalım):** Yine Kaplan-Meier metoduyla yapılan analizde 25 ayın sonundaki hastalısız sağkalım %45.27, 44 ayın sonunda %14.82'dir. 44 aylık hastalısız sağkalım ise %22.24'dür (*Grafik 1*).

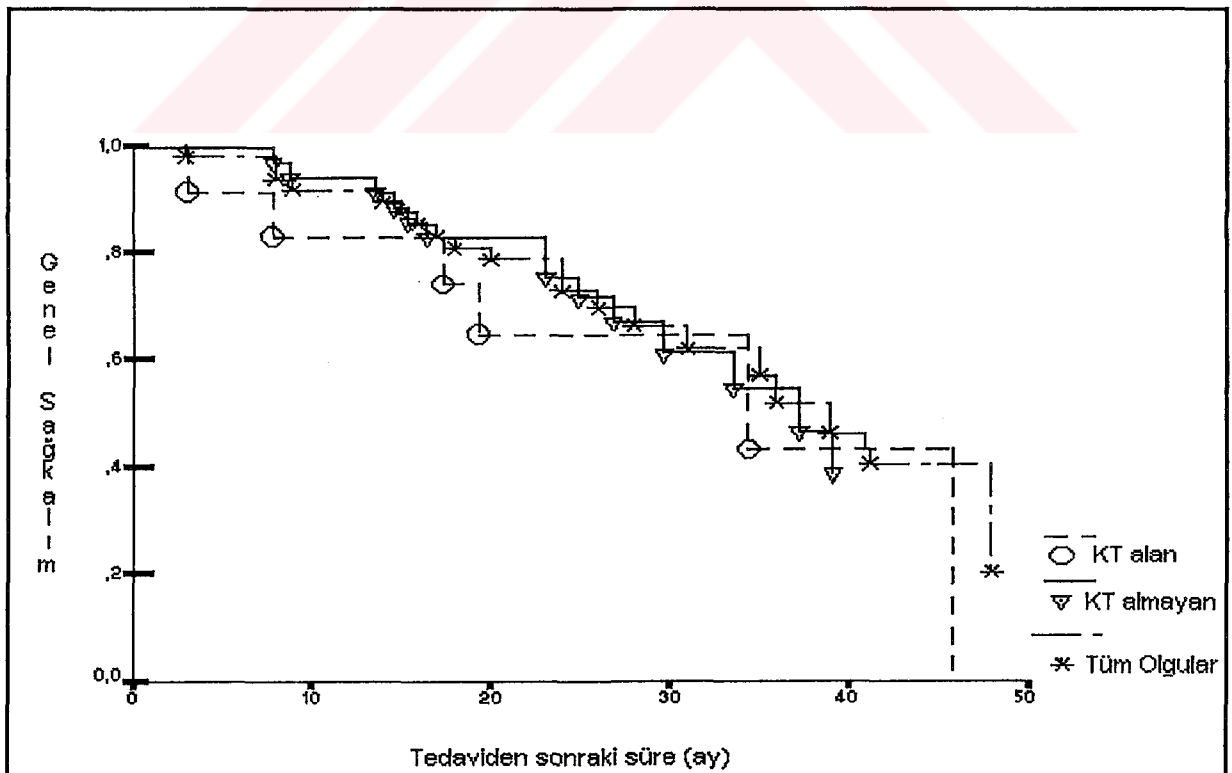
Yine aynı metodla (Kaplan-Meier); sitotoksik  $\pm$  Tmx. tedavisi uygulanmasının, tutulan aksiller nod sayısının, tümör büyüklüğü ve yaşı, gerek genel sağkalım ve gerekse hastalısız sağkalım üzerindeki etkileri analiz edildi; Log Rank testiyle de istatistiki olarak anlamlı bir farka neden olup olmadıkları araştırıldı. Buna göre:

KT  $\pm$  Tmx. tedavisi uygulananlarda genel sağkalım; iki yılın sonunda % 83.19, beş yıllık genel sağkalım %41.28 iken; bu tedavi uygulanmayan olgularda 18 ayın sonunda %74.07, 48 aylık genel sağkalım ise %32.95'dir. KT  $\pm$  Tmx. alanlarla almayanlar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir (P=0.52) (*Grafik 2*).



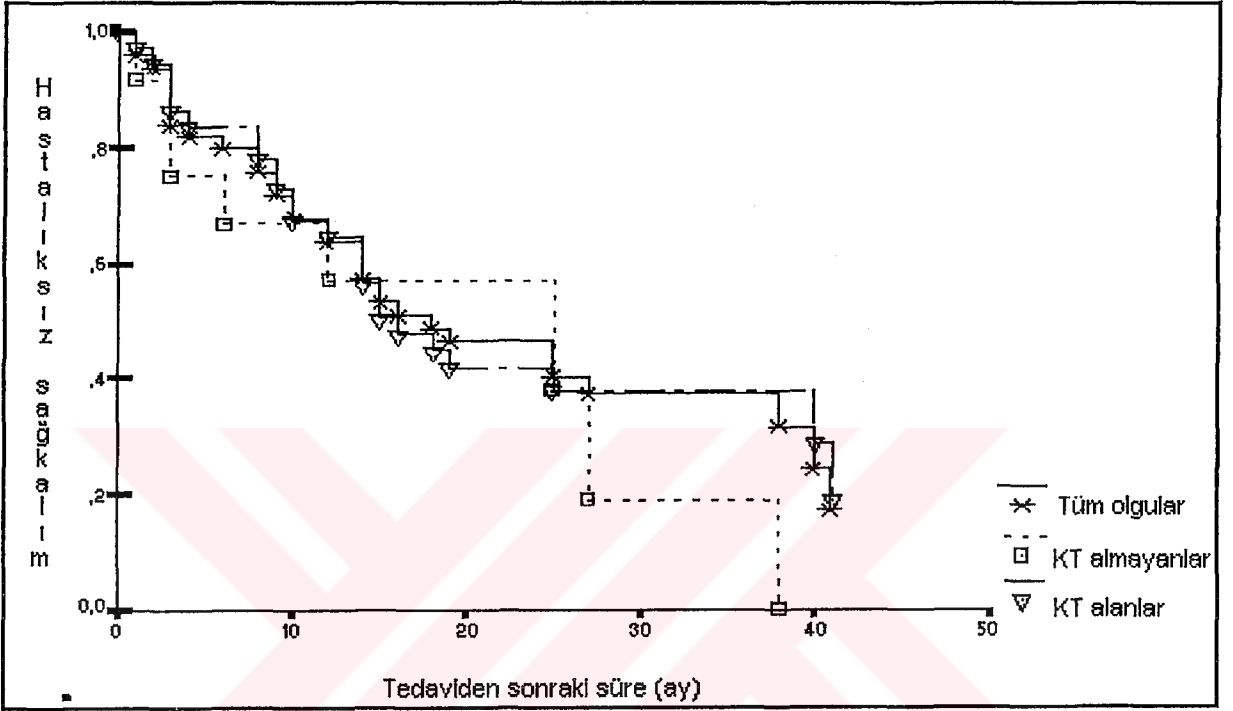


Grafik 1: Tüm olguların genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri



Grafik 2:  $KT \pm Tmx.$  alan ve almayan olgularla, tüm olguların genel sağ kalım eğrileri

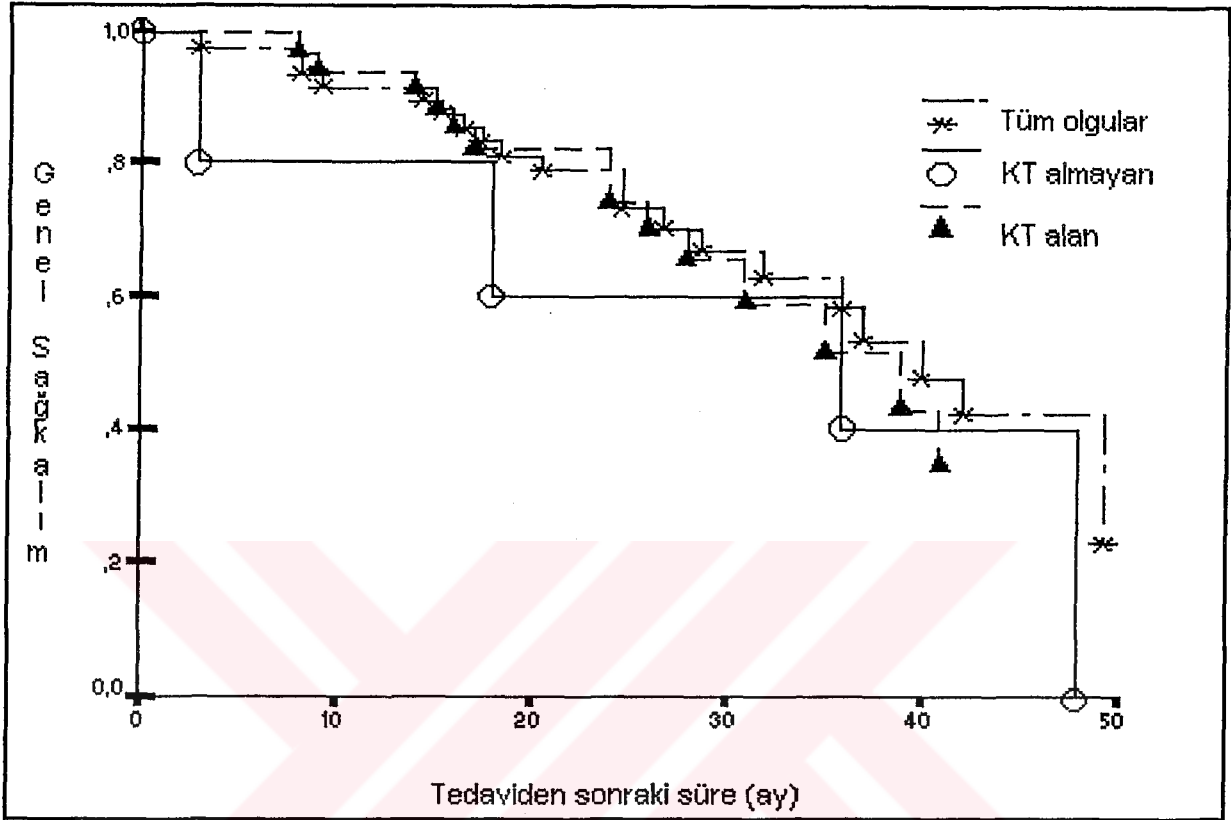
KT  $\pm$  Tmx. tedavisi uygulananlarda hastaliksız sağkalım; iki yılın sonunda %41.88, 44 aylık hastaliksız sağkalım % 22.85 iken ; KT  $\pm$  Tmx.' le tedavi edilmeyenlerde iki yılın sonunda %57.14, 38 aylık hastaliksız sağkalım ise %19.37'dir. KT  $\pm$  Tmx. tedavisi verilenlerle verilmeyenler arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdır (P=0.55) (Grafik 3).



Grafik 3: KT  $\pm$  Tmx. alan ve almayanlarla tüm olguların hastaliksız sağ kalım eğrileri

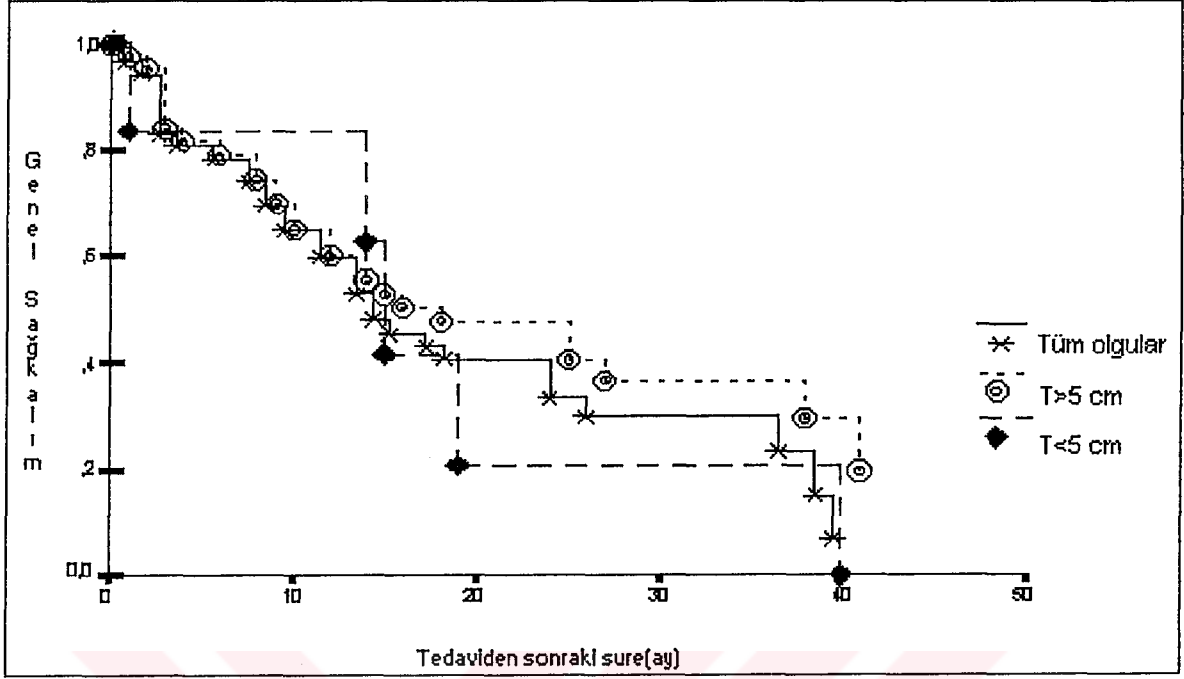
Tutulan aksiller nod sayısı dörtten az olanlarda dört yıllık genel sağkalım %51.43 iken, nod sayısı dört ve daha fazla olanlarda dört yıllık genel sağkalım %34.36'dır. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir (P=0.41). Aksiller nod sayısı dört ve daha fazla olup KT  $\pm$  Tmx. tedavisi uygulananlarda dört yıllık genel sağkalım % 34.33 iken, KT  $\pm$  Tmx. tedavisi verilmeyenlerde bu oran % 30.00'dir. Aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdır (P=0.67). KT  $\pm$  Tmx. tedavisi verilenlerde, aksiller nod sayısının dörtten fazla veya az olması genel sağkalımı etkilememiştir (P=0.27). Tutulan aksiller nod sayısı dörtten az olanlarda, dört yıllık hastaliksız sağkalım %27.44 iken; nod sayısı dört ve daha fazla olanlarda bu oran %20.85 olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdır (P=0.26). Aksiller nod sayısı dört ve daha fazla olup KT  $\pm$  Tmx.

verilenlerde dört yıllık hastaliksız sağkalım %21.88 iken, bu tedavi uygulanmayanlarda bu oran % 15.80 olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdır ( $P=0.10$ ) (Grafik 4).



**Grafik 4:** Aksiller nod sayısı dört ve daha fazla olup  $KT \pm Tmx.$  tedavisi alan olgular, almayan olgular ve tüm olguların genel sağkalım eğrileri.

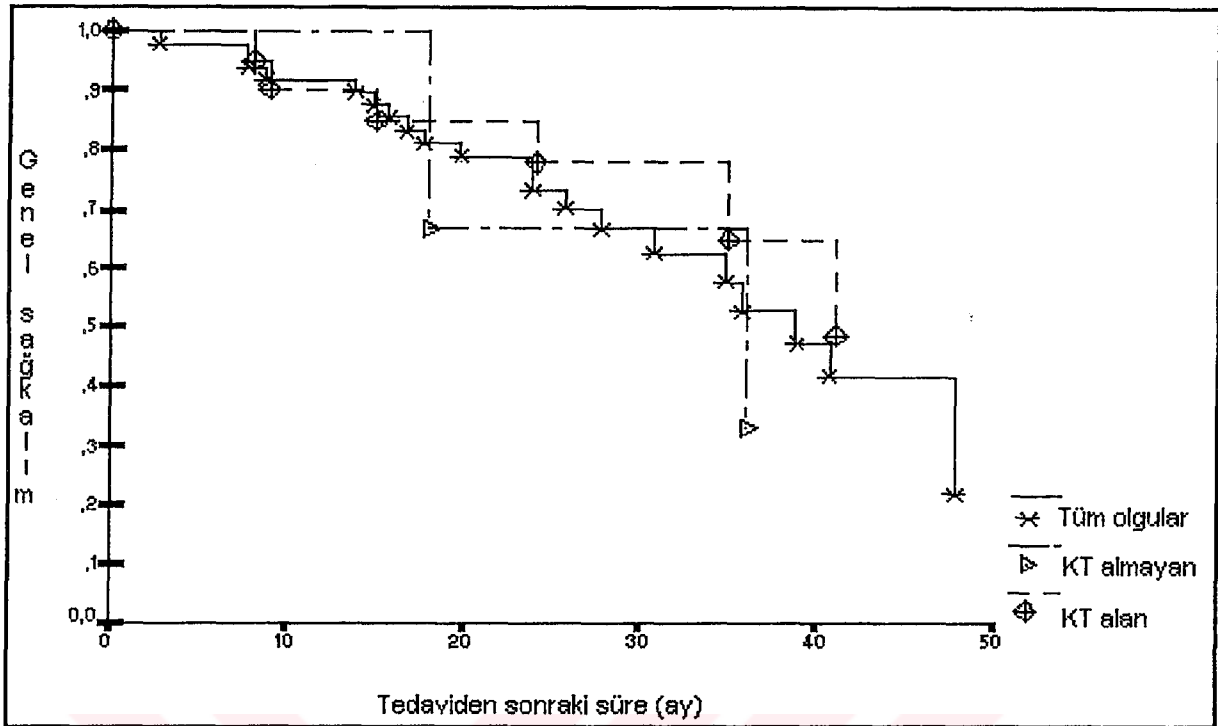
Tümör büyüklüğü beş cm'den küçük olanlarda dört yıllık genel sağkalım %39.00 iken, beş cm ve daha büyük tümörlerde bu oran %37.40 olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir ( $P=0.50$ ). Tümör büyüklüğü beş cm ve daha fazla olup,  $KT \pm Tmx.$  tedavisi uygulananlarda beş yıllık genel sağkalım %41.10 iken, sitotoksik  $\pm Tmx.$  uygulanmayanlarda bu oran %32.95 idi. Olgu sayısı yetersiz olduğundan aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık hesabı yapılamadı. Ancak  $KT \pm Tmx.$  alanlar arasında tümörün beş cm'den büyük yada küçük olması genel sağkalımı etkilemiyordu (Grafik 5).



Grafik 5:  $T > 5$  cm ve  $T < 5$  cm olan olgularla tüm olguların genel sağkalım eğrileri.

Tümör büyüklüğü beş cm'den küçük olanlarda dört yıllık hastaliksız sağkalım %17.00 iken, beş cm ve daha büyük olanlarda bu oran %23.04 olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir ( $P=0.28$ ). Yaşı 50'den küçük olanlarda beş yıllık genel sağkalım % 43.95 iken, yaşı 50 ve üzerinde olanlarda bu oran %32.70 olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir ( $P=0.26$ ). Yaşı 50'den küçük olup  $KT \pm T_{mx}$  alanlarda beş yıllık genel sağkalım %45.18 iken bu oran yaşı 50'den büyük olup  $KT \pm T_{mx}$  alanlarda %32.60'dır. Aslında fark bariz olmakla beraber istatistiki olarak anlamlı değildir ( $P=0.30$ ). Yaşı 50'den büyük olanların  $KT$  alıp almamaları genel sağkalımı etkilememiştir ( $P=0.78$ ). Yaşı 50'den küçük olanlarda ise olgu sayısının yetersizliğinden bu değerlendirme yapılamamıştır (Grafik 6).

$KT \pm T_{mx}$  almayanlar arasında yaşı 50'den büyük yada küçük olması genel sağkalımı etkilememiştir ( $P=0.82$ ). Yaşı 50'den küçük olanlarda dört yıllık hastaliksız sağkalım %23.24 iken, 50 yaş ve daha büyük olanlarda bu oran %20.67 olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir ( $P=0.44$ ).



**Grafik 6:** Aksiller nod sayısı dört ve daha fazla olup, yaşı 50' den küçük olan ve  $KT \pm Tmx$ . tedavisi alan ve almayan olgularla tüm olguların genel sağkalım eğrileri.

**Tedavi Sekelleri:** Retrospektif bir çalışma olduğundan toksik etkilerden özellikle de *grade II*' nin altındakiler kaydedilmemiş olmasına rağmen tedaviye toleransın iyi olduğu söylenebilir. Bulantı ve kusma hemen her hastada ama özellikle RT ve KT' nin *konkomitant* uygulandığı vakalarda barizdi. Hematolojik komplikasyonlar da sadece KT ve/veya  $KT+RT$ 'yi birlikte alan hastalarda daha sıklıkla görüldü. En sık görülen hematolojik toksisite miyelosüpresyona bağlı beyaz küre sayısında azalma idi. Beyaz küre  $mm^3$  'de 4000'nin altına inen vakalarda tedaviye ara verilmiştir. Nötropeniye bağlı olarak iki vakada semptomatik pnömoni, bir vakada üriner enfeksiyon ve bir vakada da hospitalizasyon gerektiren nötropenik sepsis görülmüştür. Enfeksiyona bağlı ölüm meydana gelmemiştir.

*Alopesi*, sıklıkla KT uygulanan hastalarda gözlenmiştir (%26). RT'ye bağlı komplikasyonlar daha seyrekti. Sadece RT' ye bağlı hematolojik toksisite yoktu.

Kol ödemi ve *brachial plexopathy*, cerrahi+RT uygulanan hastalarda en sık görülen komplikasyondur; yedi hastada (%16) kol ödemi iki hastada da (%4) *brachial plexopathy* görülmüştür (özellikle aksiller boost tedavisi uygulanan ve KT alan hastalarda her iki komplikasyon daha belirgindi).

PA akciğer grafilerinde RT sonrası fibrozis ve apikal akciğer değişiklikleri de sıklıkla (%17) tesbit edilmiştir. Ancak bu değişikliklerin herhangi bir klinik semptomaya yol açmadığı gözlenmiştir.

Cerrahiye bağlı herhangi bir komplikasyon ya da mortaliteye rastlanmamıştır.

Yukarıda sayılanların dışında literatürde bahsi geçen; yumuşak doku nekrozu, patolojik kırık, perikardit, pulmoner emboli, kardiomyopati ve osteoradyonekrozis gibi komplikasyonlara hastaların dosya kayıtlarında rastlanmamıştır.

Sonuç olarak sadece RT'ye bağlı komplikasyon oranı % 8 iken, RT'ye KT'nin ilavesi bu oranı anlamlı ölçüde artırmaktadır(%14). Benzer şekilde Cerrahi + RT' nin komplikasyon oranı %10 bulunmuştur. En yüksek komplikasyon oranı ise her üç tedavi modalitesinin birlikte uygulandığı hastalarda ortaya çıkmıştır( %23).





## TARTIŞMA

Her ne kadar multimodal tedavi diğer tedavi modalitelerinin herhangi birinden daha etkin görünüyorsa da, nonmetastatik ve noninflamatuvar lokal ileri meme kanserlerinin tedavisi halâ tartışmalıdır. Çünkü değişik tedavi modellerinin hangilerinin nasıl bir sıralama ile uygulanacağı ve daha spesifik hormonal ve kemoterapötik ajanlar hakkındaki sorular henüz tatminkâr biçimde cevaplandırılmamıştır.<sup>20-31</sup>

Lokal ileri meme kanserlerinin tedavisinde sadece RT'nin uygulandığı, 1949'lardan beri devam edegelen pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonucunda yalnız RT ile sağlanan lokal kontrol oranlarının %13-64 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bu sonuçların alınmasında, hasta seçimi, RT dozu ve teknik faktörlerin önemli etkileri sözkonusudur.<sup>32-36</sup> Özellikle RT dozuyla ilgili retrospektif olarak yapılan analizlerde, minimum 60 Gy tümör dozuyla lokal kontrol oranlarının arttığı bildirilmiştir.<sup>37-39</sup> *Enstitü Gustav Russy, Villejuiff ve Princess Margeret Hospital'* in kombine olarak yaptıkları sadece RT uygulamasıyla ilgili retrospektif bir değerlendirmede, değişik tümörlere RT'nin etkisi araştırılmış, lokal kontrolü etkileyen tek ve en önemli faktörün RT dozu olduğu vurgulanmıştır.<sup>40</sup> *Enstitü Gustav Russy'nin* kendi çalışmasında ise lokal relaps (LR) riskinin 65 Gy'in üzerinde değişmediği tespit edilmiştir.<sup>41</sup> *Hiperfraksiyone RT* çalışmaları da lokal kontrolde artış sağlayabilmiştir.<sup>32</sup> Ancak 60 Gy' in üzerindeki RT dozlarında kozmetik gidiş bozulmuş ve lokal komplikasyon insidansı artmıştır.<sup>28,35,37,39,40,42,43,44</sup> Kaldı ki 60 Gy'den fazla tedavi uygulanan hastaların RT' yi müteakiben yapılan mastektomilerinde rezidüel hastalık görülebilmektedir.<sup>40</sup> Graham ve

arkadaşları sadece RT ile 237 hastalık serilerinde lokal relaps ve/veya uzak metastaz oranını %60, beş yıllık hastalıksız sağkalımı ise %19 olarak bulmuşlardır.<sup>45</sup>

Sheldon ve arkadaşları, retrospektif bir çalışmada, sadece RT ile beş yıllık hastalıksız sağkalımı %26, genel sağkalımı ise %38 bulmuşlardır.<sup>35</sup> “*EORTC Breast Cancer Cooperative Group Trial*”, 363 uygun hasta üzerinde yaptığı çalışmada sadece RT ile beş yılda lokoregional progresyon ihtimalini %70 olarak tesbit etmişlerdir.<sup>46</sup> Brun ve arkadaşları sadece RT ile LR oranının %44 olduğunu bildirmişlerdir.<sup>47</sup>

Lokal ileri meme kanserlerinde cerrahinin optimum rolünün ne olduğu veya olabileceği netlik kazanmamıştır. İki randomize çalışmada bu konu incelenmiştir. *Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü(NCI) Milan* serisinde, noninflamatuvar lokal ileri meme kanserli hastalar üç-dört kür indüksiyon KT’ sinden (adriamycin, vincristine) sonra mastektomi ya da RT kollarına randomize edilmişlerdir. Sonra her iki gruba da yedi kür daha KT uygulanmıştır. RT alan grupta total lokal rekürrens oranı %31 iken, mastektomi grubunda %30 bulunmuştur (P=not significant=önemsiz=n.s). *Cancer and Leukemia Group B*’nin, 113 uygun hasta üzerinde yaptığı çalışma sonucunda, lokal kontrol ya da genel sağkalım yönünden KT ile kombine edilmeleri halinde, mastektominin RT’ ye bir üstünlüğü olmadığı ortaya çıkmıştır.

De Lena ve arkadaşları<sup>21</sup> Evre III hastalara (supraklaviküler metastaz ve N3 hariç), üç kür doxorubicin+ vincristine uyguladıktan sonra, lokal tedavi amacıyla cerrahi ya da RT’ ye randomize ettiler. Lokoregional rekürrens oranı cerrahi grubunda %29.6 iken, RT grubunda %31.1 idi. Lesnick ve arkadaşları<sup>48</sup> prospektif, randomize bir çalışmanın ön sonuçlarını bildirdiler. Evre III meme kanserli (N3’ler hariç) hastaları üç kür multiajan indüksiyon KT’ sinden sonra yine mastektomi veya RT kollarından birisine randomize ettiler. Lokoregional rekürrens oranları mastektomi kolunda %39, RT kolunda ise %52 idi. Bu sonuçlar lokal kontrol açısından RT ile cerrahinin eşdeğer olduğunu göstermektedir.

Balawajder ve arkadaşları<sup>43</sup>, Bedwinek ve arkadaşları<sup>49</sup>, RT ile cerrahi kombinasyonunun, bu tedavi modalitelerinin her birinin tek başına uygulanmasıyla elde edilen lokal kontrollerden daha iyi lokal kontrol sağladığını bildirmişlerdir.

Bu gözlemler lokoregional kontrolü sağlamak için gerekli optimal tedavinin ne olması gerektiği şeklinde bir soruyu gündeme getirmektedir. Yüksek riskli (T3 veya T4, N+) hastalarda yapılan randomize bir çalışmada *Danis Breast Cancer Cooperative Group*<sup>50</sup> mastektomi + KT’ye RT ilavesinin hem premenapoze ve hem de postmenapoze hastalarda lokoregional kontrolü anlamlı biçimde artırdığını bildirmişlerdir (%90’ın üzerinde

lokoregional kontrol sağlanmıştır). Bonadonna ve arkadaşları<sup>51</sup> lokal ileri meme kanserlerinde, lokal tedavi + KT'nin 10 yıllık lokoregional kontrol ve genel sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığını rapor ederlerken, lokoregional tümör kontrolünün KT+RT ile %44, KT+RT+KT ile %56 ve KT+cerrahi+ KT ile %72 olduğunu bildirmişlerdir (Lokal tedavi ya RT veya cerrahi şeklinde olup her ikisi birden yapılmamıştır). Ragaz ve arkadaşları<sup>29</sup> adriamycin, cyclophosphamide, methotrexate ve fluorouracil kombinasyonu + RT ile %21 lokoregional rekürrense karşın, ACMF/RT+mastektomi ile lokoregional relaps gözlenmediğini bildirmişlerdir. *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*'un <sup>27</sup> 426 Evre III meme kanseri hastasıyla ilgili ön sonuçları şöyledir: Postoperatif FAC+Tmx.' den sonra eğer hastalarda hastalık delili yoksa, hastalar KT+RT veya sadece KT kollarına randomize edilmişler ve altı aylık KT' den sonra RT grubunda lokoregional rekürrens oranlarının azalmasına rağmen, hastaliksız ve genel sağkalım bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Daha bir çok çalışmada yalnızca KT'nin lokoregional rekürrensi önlemede başarısız olduğu gösterilmiştir.<sup>23,30,51,52</sup>

Preoperatif ya da postoperatif RT'nin, mastektomi ile kombine edilmesi halinde lokoregional rekürrensi azalttığı ve hastaliksız sağkalımı artırdığı gösterilmiştir.<sup>22,33,36,44</sup> *Stocholm-I* çalışmasının sonuçları, postoperatif RT uygulanan hastalarda, göğüs duvarı rekürrensini çok bariz biçimde düşüğünü göstermiştir (%19' dan %5'e inmiştir). Ayrıca aksillası (+) olan olgularda uzak metastaz oranının RT ile ciddi biçimde azaldığı ve meme kanserinden ölümlerin istatistiki olarak anlamlı bir düşüş gösterdiği tespit edilmiştir.

Marcial ve arkadaşları<sup>52</sup>, aksillasında dört ve daha fazla metastatik nodu olan hastalarda, postoperatif kombine RT ve CMF kemoterapisi uygulayarak, istatistiki olarak oldukça anlamlı lokoregional kontrol ve hastaliksız sağkalım elde etmişlerdir (RT ilavesi, göğüs çeperindeki ve aksiller nodlardaki tümör yükünü azaltır ve KT'nin mikrometastazlara karşı etkinliğini artırır). *Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)*'nden Dorr ve arkadaşları,<sup>42</sup> tarihî seriler içerisinde, yalnızca lokal tedavi yapılmış hastalarda preoperatif RT'den sonra mastektominin genellikle daha iyi lokal kontrol ve hastaliksız sağkalım sağladığını tespit etmişlerdir (beş yıllık genel sağkalım %13'e karşı %48). Graham ve arkadaşları<sup>45</sup> da, mastektomi önce yapılan ve KT ve/veya RT sonra yapılan hastalarda thorax duvarı nüksünü %9 bulurlarken, RT ve/veya KT önce yapılmış ve mastektomi sonra yapılmış hastalarda bu oran %0.6 bulunmuştur(p=0.28). *AmerikanUlusal Kanser Enstitüsü*'nde Pierce ve arkadaşları,<sup>53</sup> lokal tedavi olarak sadece RT alanlarda lokal rekürrensi %23, mastektomi+RT alanlarda ise %5 bulmuşlardır ( p=0.07).

Lokoregional rekürrens ihtimali yüksek, seçilmiş hasta grubunda postoperatif RT, sadece lokoregional rekürrens düzeylerini azaltmaz, aynı zamanda sağkalımı da uzatır.<sup>36,52</sup> Bizim çalışmamız da hem uzak metastaz hem de lokoregionalrekürrens riskinin, cerrahiye postoperatif RT ilavesiyle anlamlı ölçüde azaldığını ve bu azalmanın kendisini sağkalıma katkı şeklinde gösterdiğini doğrulamıştır.

En iyi lokoregional kontrol oranı (> %85) KT, cerrahi ve RT' nin kombinasyonu ile elde edilmiştir.<sup>24,26,31,54</sup> Bunun bir istisnası agresif interstisyel RT teknikleri ile KT'nin kombine edilmesidir. Jacquillat ve arkadaşları<sup>25</sup> neoadjuvant KT (VTmFAP) ile *hipofraksiyone* (23 Gy/4fr) + interstisyel ışınlamayı (20-30 Gy, *konvansiyonel low-dose brakiterapi*) kombine etmek suretiyle %100 tam cevap elde ettiklerini ve kısa takip sonunda %13 lokoregional rekürrens geliştiğini bildirmişlerdir (bu rejimin uzun dönem sonuçları henüz alınamamıştır).

Lokoregional kontrol oranlarının artırılması hususunda biz de RT ile cerrahinin kombine edilmesi kanaatindeyiz. Pek çok çalışmada<sup>29,55</sup>, indüksiyon KT' sine hastalar iyi cevap verir ve tümör regresyonu sağlanırsa, sadece RT ilavesiyle veya subtotal cerrahi rezeksiyon + RT ile optimal lokoregional kontrol elde etmenin mümkün olduğu gösterilmiştir. Başka bir ifadeyle indüksiyon KT' sine iyi cevap vermeyen (veya hiç cevap alınamayan) hastalarda optimum lokoregional kontrol için cerrahi+RT'nin kombinasyonu gereklidir. Tümörün, teknik olarak çıkarılıp çıkarılamayacağına bağlı olarak, cerrahi müdahale RT'den önce veya sonraya alınabilir.

Lokal ileri evre meme kanserlerinde RT ve/veya cerrahi tedaviye KT' nin ilave edilmesi genel sağkalımı artırır mı?

Lokal ileri evre meme kanserlerinde KT'li veya KT'siz prospektif, randomize çalışmalar henüz yeterli değildir. Bu nedenle indüksiyon ya da adjuvant KT'nin genel sağkalıma katkısı pek açıklık kazanmamıştır. Bu konudaki önemli randomize çalışmalardan birisi Klefström ve arkadaşlarına<sup>26</sup> aittir . Bu çalışmada 120 Evre III meme kanserli hasta MRM'den sonra; RT ± levamisole; KT (vincristine, adriamicin ve cyclophosphamide=VAC) ± levamisole ya da KT (VAC) + lokoregional RT + levamisole olmak üzere üç kola randomize edildi. Mastektomiye takiben RT+VAC KT'si uygulanan kolda, istatistiki olarak anlamlı beş yıllık hastaliksız sağkalım artışı sağlandı (% 67). Oysa, mastektomi + RT kolunda bu oran %22 ve mastektomi+VAC KT' sinde %30 idi (p=0.001). Genel sağkalımdaki artış da istatistiki olarak anlamlıydı. Sağkalımdaki farklılıklar, farklı yetmezlik patternleriyle ilgiliydi. KT verilen olgular genellikle

lokoregional rekürrens gösterirken, RT verilenler daha çok uzak metastaz gösteriyordu. Hortobagyi ve arkadaşları,<sup>24</sup> tarihsel serilerle kıyaslandığında, lokal tedaviye FAC ilavesinin genel sağkalımı artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada IIIA evresindeki hastalarda beş yıllık genel sağkalım %84, IIIB evresindekilerde ise %44 bulunmuştur.

*Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Milan Grubu*<sup>21,56</sup> 'ndan bir randomize çalışmada 110 hasta çalışmaya alındı. adriamicin ve vincristine' le (AV) yapılan indüksiyon KT' sinde tam cevap ve kısmi cevap oranları sırasıyla %15.5 ve %55 idi. Tam cevap ve kısmi cevap gösteren hastalarda primer tümör alanı ve regional lenf nodlarına RT uygulandı. RT'den sonra tam cevap gösteren %83 civarındaki hasta ya takibe alındı veya altı kür daha KT uygulandı.<sup>21</sup> Hastaliksız sağkalım KT'ye devam edilen kolda 11 aydan 19 aya yükseldi (p=0.02). Yine bu grupta lokoregional rekürrens de daha düşüktü, ancak uzak metastaz oranları değişmemişti. KT'ye devam edilmeyen kolda beş yıl zarfında ilk yetmezlik lokal (yalnız lokal veya uzak metastazla beraber) iken (%58), ilave KT alan grupta bu oran %43 idi (P=0.04).<sup>57</sup> Beş yılda KT alan gruptan %36'sı hayatta iken almayan grupta bu oran %20 idi (P=0.002).

Serrou ve arkadaşları,<sup>58</sup> T3-T4 olgularda RT sonrası KT ilavesinin hastaliksız ve genel sağkalımı artırdığını bildirmişlerdir.

Sponzo ve arkadaşları,<sup>59</sup> 12 hastanın 11'inde benzer şekilde RT+ kombine KT ile (cyclophosphamide, 5 FU ve prednizon) tam cevap elde etmişlerdir.

Bu sonuçların aksine KT ilavesinin hastaliksız ve genel sağkalımı etkilemediğini savunan araştırmacılar da vardır. Schaake-Koning ve arkadaşları,<sup>60</sup> 118 Evre III meme kanserli hastada randomize prospektif bir çalışma yapmışlar ve sadece RT ile, RT+CMF+Tmx veya AV/CMF/Tmx+RT arasında lokal kontrol, iki yıllık hastaliksız sağkalım ve beş yıllık genel sağkalımda bir artış olmadığını tespit etmişlerdir. Ancak hiç bir hastaya mastektomi uygulanmadığı için, mevcut tümör yükü RT yada KT'den yarar sağlanmasına engel olmuş olabilir. Benzer şekilde, Derman ve arkadaşları,<sup>61</sup> Evre III meme kanserli hastalarda RT'ye adjuvant olarak verilen iki değişik dozdaki CMF KT' sinin genel sağkalımı artırmadığını ortaya koymuşlar ve mastektominin de genel sağkalımı etkilemediğini iddia etmişlerdir. Bu iki çalışma, CMF KT' sinin yüksek tümör yükü olan hastalarda etkili olmadığını göstermiştir.

*"EORTC Breast Cancer Cooperative Group Trial",*<sup>46</sup> 363 uygun hastayı sadece RT, RT+endokrin tedavi, RT+KT veya RT+KT+endokrin tedavi gruplarına randomize etti. KT, 12 kür adjuvant CMF'den oluşuyordu. Endokrin tedavi premenapoze kadınlarda over



ışınlanması, postmenopoze kadınlarda ise beş yıl Tmx. verilmesi şeklinde uygulandı. Beş yılda lokoregional progresyon ihtimali sırasıyla %70, %53, %47 ve %37 idi. KT lokoregional rekürrensi düşürmekte anlamlı bir etkiye sahipti ( $P < 0.01$ ). Fakat uzak metastaz zamanı yada sağkalım üzerinde bir etkisi yoktu. Diğer bir kaç enstitünün retrospektif verileri lokal tedaviye KT ilavesinin hastaliksız sağkalımı çok yüksek seviyelere çıkardığını fakat genellikle genel sağkalıma katkısı olmadığını göstermiştir.<sup>24,35,38,54,58,62,63,64</sup>

Lokal ileri meme kanserinde predominant yetmezlik patterni ve ölüm nedenini halâ uzak metastaz oluşturmaktadır. Zira cerrahi + RT ile tedavi edilenlerin %92'sinde ve sadece RT ile tedavi edilenlerin %69'unda ilk yetmezlik patterni uzak metastaz tarzındadır. Dolayısıyla, lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalımdaki farklılıklara rağmen aralarındaki fark anlamlı değildir. Daha etkin sistemik tedaviler yaygınlaştıkça, maksimal lokoregional kontrol konusundaki tartışmalar kaçınılmaz hale gelmektedir.<sup>53</sup> Kanaatimiz odur ki, optimal lokal kontrol tedavinin majör amacı olmaya devam ederken, metastatik hastalığın kontrolü çok daha öncelik arz etmelidir.

KT'nin hangi dozlarda ve ne kadar süreyle verileceği, optimum zamanlama ve sıralama konusu halen tartışılmaktadır.<sup>25,42,43,65-68</sup> Genellikle lokal tedaviden önce, iki ile dört kür indüksiyon KT'si verilmektedir.<sup>21,28,66,69,70,71</sup> Bir seride KT'nin uygulanımının gecikmesi, hastaliksız ve genel sağkalımda azalmaya neden olmuştur. KT süresi, RT yada cerrahiye müteakiben 6-24 ay arasında değişmektedir.<sup>21,25,71</sup> Tancini, adjuvant KT ile ilgili yaptığı randomize bir çalışmada; hastaliksız sağkalım, genel sağkalım ve ilk relaps patterni açısından 6-12 kür KT (CMF) uygulananlar arasında fark olmadığını göstermiştir (postoperatif).<sup>72</sup> Aynı şekilde Bonadonna<sup>56</sup> 10 yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından lokal ileri meme kanserli hastalarda dört kür indüksiyon KT'si ve RT'ye adjuvant KT ilavesinin anlamlı ölçüde artış sağladığını tespit etmiştir. Schaeke-Koning'in bildirdiği bir çalışmaya<sup>60</sup> göre KT'ye optimal cevap dört kür ile sağlanmıştır. Ancak bir diğer retrospektif çalışmada ise öngörülen 24 aylık KT'yi tamamlamayanlarda, hastaliksız sağkalım daha kısa olmuştur. V.Ahern ve arkadaşları,<sup>73</sup> 67 lokal ileri meme kanserli hastaya önce üç kür indüksiyon KT'si tarzında novantrone + cyclophosphamide veya adriamycin + cyclophosphamide uyguladıktan sonra, beş haftada total 50 Gy meme ve regional lenf nodlarına RT uyguladılar. Sonra bunu altı kür CMF izledi. Klinik tam cevap (bilinen tüm hastalığın kaybı) KTden sonra %18, RT ilavesi ile %55 ve ilave KT'den sonra %79'du. İlave mastektomi, lokal eksizyon ya da RT boost'u uygulanan toplam yedi hastada total tam cevap oranı ise %90'dı. %31 olguda tam cevap sağlanamadı.



*Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'*nde yapılan bir çalışmada, 107 lokal ileri meme kanserli hasta, prospektif olarak, maksimal cevaba kadar kemo-hormonal tedaviden sonra lokal tedavi ve ardından önceki tedavinin devamı şeklinde multimodal tedavi protokolüne alındı. Klinik olarak kısmi cevap veren hastalara mastektomiden sonra RT verilirken, tam cevap alının hastalara biyopsi yapıldı. Biyopside rezidüel hastalık tesbit edilenlere mastektomi uygulanırken, rezidüel hastalık tesbit edilmeyenlere beş-altı haftada, 50-60 Gy' e kadar RT uygulandı. Lokoregional rekürrens tekrarlayan biyopsilerle analiz edildiğinde, mastektomi uygulanmayan hastaların %16' sında lokoregional rekürrens gelişirken, mastektomi + postoperatif RT ile tedavi edilen hastaların % 4'ünde lokoregional rekürrens geliştiği tespit edilmiştir. *Salvage* tedavi de dahil olmak üzere maksimal lokoregional rekürrens oranı mastektomi yapılanlarda %15 iken, mastektomisiz grupta %24 (p=0.04) bulunmuştur. Genel sağkalım açısından da iki grup arasında fark yoktu.<sup>53</sup>

Pek çok çalışmada neoadjuvant KT'nin, lokal tedaviden önce uygulanması tavsiye edilmiş ve desteklenmiştir.<sup>25,31,74,75</sup> Bunun teorik avantajı, primer tümörün *sitoredüksiyon*'u ve muhtemel mikrometastazların erken tedavi edilebilmesidir. Maalesef neoadjuvant KT ile, aynı tedavinin lokal tedaviden sonra uygulandığı mukayeseli, randomize bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda da KT' nin neoadjuvant olarak kullanıldığı vaka sayısı çok az olduğundan bu konuda bir yorum yapamıyoruz. Neoadjuvant KT ve/veya RT ve ardından mastektomi uygulaması hem lokoregional rekürrensi azaltabilir ve hem de genel sağkalımı artırabilir. Nitekim Piccart ve arkadaşları<sup>54</sup> nın neoadjuvant CMF ile doxorubicin ve vincristine kombinasyonunu dönüşümlü olarak kullanıp; preoperatif RT ve mastektomi sonrası KT'yi 12 küre tamamladıkları 59 hastada, beş yıllık sağkalım % 42 olarak bildirilmiştir. Ancak son serilerde neoadjuvant KT, lokal ileri meme kanserlerinde daha ziyade mastektomi gereksinimini azaltmak için uygulanmaktadır. Jacquillat ve arkadaşları,<sup>76</sup> vinblastine, thiothepa, methotrexate, 5 FU, doxorubicin ve prednisone'dan oluşan (VTMFAP) indüksiyon KT'sinden sonra <sup>60</sup>Co ile hipofraksiyone RT, *iridyum implantı* ve adjuvant VTMFAP uyguladılar. Ortalama 62 aylık takip sonucu lokoregional rekürrens oranı T3 tümörlerde %18 ve T4 tümörlerde %19 idi (113 hasta içinde).

Primer tümör büyüklüğünün lokoregional kontrol, hastalısız ve genel sağkalım açısından bir prognostik faktör olup olmadığı hususu da literatürde tartışılmıştır. Hortobagyi<sup>24</sup> retrospektif olarak *MD Anderson* hastanesinde 174 hastayı indüksiyon KT' sinden sonra, KT'ye verdikleri cevaba bağlı olarak mastektomi yahut RT kollarına randomize edip sonra her iki gruba da ilave KT uyguladı. 168 hastada (%97) lokal tedaviyi

takiben tam cevap elde edildi. Hem Evre IIIA ve hem de IIIB için altı cm' den küçük tümörler, daha büyük tümörlerle kıyaslandığında ne beş yıllık hastaliksız sağkalım ve ne de genel sağkalım açısından anlamlı bir fark göstermediler. *Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Milan Grubu*<sup>49</sup> da KT+RT kombinasyonu ile tedavi ettikleri 277 hastada 10 yıl süreyle prognostik değişkenlerin gidişini irdelediler. Lokoregional kontrol, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sonuçları, tümör büyüklüğüne göre değişiklik göstermiyordu ancak tümör büyüklüğü lokoregional rekürrenste en önemli prognostik faktör olarak düşünülüyordu. Sadece RT ile tedavinin yapıldığı iki retrospektif çalışmada tümör büyüklüğü lokoregional rekürrens açısından en önemli faktör olarak tespit edildi.<sup>40,41</sup> *Enstitü Gustave Russy* ve *Princess Margeret Hospital*' in kombine serilerinde,<sup>40</sup> tümör büyüklüğünün <4cm, 4-6cm, 6-8 cm ve >8 cm olması halinde rölâtif lokoregional rekürrens riski sırasıyla 0.37, 0.92, 1.00 ve 1.81 ( $p < 10^{-6}$ ) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tümör büyüklüğü beş cm ve daha büyük olanlarla, beş cm' den küçük olan olgular arasında ne genel sağkalım ve ne de hastaliksız sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

V. Ahern ve ark.<sup>73</sup> 67 lokal ileri meme kanserli olguda, kür kür indüksiyon KT+50 Gy RT+altı kür CMF ile 10 cm' den büyük tümörlerde kabaca iki yıllık lokal rekürrens oranını %50 olarak bildirmişler; daha küçük tümörlerde lokal kontrolün KT+RT ile, rutin mastektomiye gerek kalmadan sağlanabileceğini iddia etmişlerdir.

Bonadonna ve arkadaşları,<sup>77</sup> üç cm ve daha büyük tümörlerde primer tedavi olarak cyclophosphamide, 5 FU veya methotrexate, doxorubicin veya epirubicin uyguladılar. İndüksiyondan sonra tümör volümü üç cm'nin altında olan tümörlere *quadrantektomi* ve postoperatif RT uyguladılar. Kalan rezidü hastalık üç cm ve üzerinde ise mastektomi yaptılar. Bu şemayı kullanarak hastaların % 81'inde meme korunması mümkün olabilmektedir. Hastaların %79 'u bu çalışmaya dahil edildi, bununla beraber tümör büyüklüğü beş cm veya daha küçük ve olguların %97'si N0 veya N1 hastalıktı. Bu hastaların çoğuna meme koruyucu cerrahi önerildi. % 86 hastanın tümörü beş cm' ye kadardı; neoadjuvant üç-dört kür KT' den sonra bu tümör büyüklüğü %41 hastada üç cm'nin altına indi. Bu durum, geniş tümörlerdeki rölâtif kemorezistans nedeniyle ilave KT kürünün gerekli olduğunu göstermektedir. Hortobagyi ve arkadaşları,<sup>78</sup> 128 hastalık bir seride neoadjuvant ve prospektif olarak 5 FU, doxorubicin ve cyclophosphamide (FAC)' i dört kür uyguladılar. %43 hasta T4, %37'si T3, %15'i T2 ve %5'i T1-x idi. Tam veya kısmi cevap verenlere *segmental rezeksiyon*, aksiller diseksiyon, lokal RT ve adjuvant KT şeklinde meme koruyucu yöntem uygulandı. Daha kötü cevap verenlere ise mastektomi, aksiller diseksiyon

ve adjuvant KT uygulandı. Bu kriterleri kullanarak sadece %27 hastada koruyucu cerrahi gerçekleştirilebildi. T1-x hastalarda koruyucu cerrahi %100, T2'de %46, T3'de %23 ve T4'de %16 idi. 8.5 aylık median takipte sadece bir olguda lokal yetmezlik gelişti. Son serilerde, sadece RT uygulanan olgularda, lokoregional kontrolü en çok etkileyen faktörün T4 hastalık olduğu tesbit edilmiştir.

Prognostik değişkenler, meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalarda, lokoregional rekürrens yönünden bir prediktör olarak analiz edildi. Başlangıçta klinik T evresi lokoregional rekürrensi belirleyen en önemli faktör idi; klinik nodal tutulum, evre, yaş, menapoz durumu ve östrojen reseptör durumu, lokoregional kontrol üzerine anlamlı etkiye sahip değillerdi. Diğer bazı araştırmacılar<sup>37,49</sup> da T evresinin lokoregional kontrol üzerinde belirleyici olduğunu tespit ettiler. Örneğin T3 hastalarda, T4' e göre artmış lokoregional kontrol söz konusu idi. Thomas ve arkadaşları,<sup>41</sup> T evresinin lokoregional rekürrensten sorumlu en önemli faktör olduğunu ortaya koydular. Sadece RT ile tedavi edilen inflamatuvar lezyonlarda lokoregional kontrol %40 iken, lokal ileri non inflamatuvar lezyonlarda %54, dört cm'den küçük tümörlerde ise %85 idi. Bruckman ve arkadaşları<sup>34</sup> ise T evresi ile lokoregional kontrol arasında bir ilişki bulamadılar, ancak teknik imkanlar ölçüsünde çıkarılan geniş tümör ve lezyonlarda genellikle doz artırılması yoluna gidilmiştir. Her iki faktör de (cerrahi ve RT), T evresinin lokoregional kontrol üzerine etkisini azaltabilir. Pek çok seride artmış RT dozları ile, lokal ileri tümörlerde lokoregional kontrolün arttığı bildirilmiştir.<sup>34,37,40,79,80</sup>

Tedaviye cevap ile sağkalım arasındaki ilgi pek çok merkezde incelenmiştir.<sup>81</sup> Hortobagyi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,<sup>69</sup> *unrezektabl* ya da *inkürabl* olan lokal ileri meme kanserli pek çok hastada oluça iyi hastaliksız sağkalım elde edildi ve bu hastaların da çoğu tedavinin başlangıcından 5-10 yıl sonra bile yetmezlik göstermediler. Bu bir randomize çalışma olmasına rağmen, Hortobagyi'nin geniş tarihsel deneyimleri şu sonucu ortaya koymuştur: Kötü prognoza sahip hastalarda bile uzun dönem hastaliksız sağkalımın sağlanabilmesi, ancak sistemik tedavi öncesi genel tedavi stratejilerinin geliştirilmesi sayesinde mümkün olabilmektedir.<sup>82,83</sup>

**Lokal İleri Meme Kanserlerinde KT'ye Cevabın Klinikopatolojik Değerlendirilmesi:** Aslında lokal ileri meme kanserlerinde KT'ye cevabın klinik değerlendirilmesi, patolojik değerlendirme kadar doğru olamamaktadır. Bu nedenle patolojik değerlendirme daha büyük prognostik öneme haizdir.<sup>84</sup> Hortobagyi ve arkadaşları<sup>24</sup>

mamografik değerlendirme ile klinik değerlendirmeyi kombine ettiklerinde hastalığın patolojik statüsü ile korelasyonunun büyük ölçüde arttığını tespit ettiler. Dolayısıyla rezidüel hastalık doğru biçimde ve noninvaziv bir metotla teşhis edilebilmiş ve aynı zamanda klinik/radyografik tam remisyonda olan hastalarda cerrahi rezeksiyonun uygulanımı önlenmiş olur.

Cerrahi-patolojik evreleme sistemi bugün en doğru ve en çok kabul gören sistemdir. Primer ya da indüksiyon KT'si kullandıktan sonra yapılacak evreleme elbette isabetli olmayacaktır, çünkü iki-üç kür KT'den sonra çoğu hastanın tümörü evre düşmesi (*down-stage*) gösterir. Dolayısıyla hastanın başlangıç evresinin mümkün olduğu kadar isabetli teşhis edilmesi önemlidir. Bu da dikkatli klinik muayene ve mamografi ile yapılabilir. Eğer mamografi tümör büyüklüğü ve nodal tutulum hakkında yeterli bilgi vermiyorsa bilgisayarlı tomografi yardımcı olabilir. İnce İğne Aspidasyon Biyopsisi, malign hastalığın teşhisinde oldukça uygun bir teknik olmaya devam etmektedir.<sup>85,86</sup> Aynı zamanda İİAB, metastatik (aksilla veya supraklaviküler bölgeye) hastalığın tanısında da başarılı bir şekilde kullanılabilir. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi aynı zamanda prognoz tayininde büyük önem taşıyan ilave çalışmalar için materyal temin edebilir. Dolayısıyla östrojen reseptör tayini, flow sitometrik analizler ve sitogenetik çalışmaların hepsi alınan sitolojik aspiratlarla yapılabilir. Özellikle meme kanserinin primer tedavisinde primer yada indüksiyon KT' sinin hızla yaygınlık kazandığı günümüzde, bugünün altın standardı olan cerrahi-patolojik evreleme, gelecekte prognoz ve uygun tedavi yaklaşımlarını tayinde pek gerekli olmayabilecektir.

**Kozmetik Sonuçlar:** Meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilen 25 kadında kozmetik sonuçlar değerlendirildi: %44'ünde iyi, %44'ünde orta ve %12'sinde kötü sonuç alınmıştı. Bu bulgular diğer lokal ileri serilerle benzerlik gösteriyordu.<sup>35,80</sup> Pierquin, T3 lezyonlu kadınların %45'inde oldukça iyi sonuçlar elde etti ki, aynı sonuçlar (benzer kozmetik etki) T1-2'li hastaların %75'inden fazlasında elde edilmişti. Sheldon %56 oranında iyi ile mükemmel arası sonuç elde etti; lokal ileri meme kanserlilerde primer RT ile hastaların %25'inde orta, %19'unda ise kötü kozmetik gidiş sağladı. Bu sonuçlar erken evre meme kanseri sonuçları ile kıyaslandığında doğrusu mukayese edilemeyecek kadar kötüdür: Erken evrede iyi veya mükemmel kozmetik sonuç, beş yılda %80-90 dolaylarındadır. Sonuçların bu denli farklı olmasının sebepleri ise şöyle sıralanabilir: Lokal ileri hastalıkta original tümör yatağına boost yapmakla, kozmetik olarak kabul edilemeyecek miktarda fazla dozun

hem de geniş bir volüme uygulanması söz konusu olmaktadır. KT de genellikle ileri evre hastalıklarda kullanılmaktadır ve sıklıkla RT ile birlikte uygulanır ve başka çalışmalarda da gösterildiği gibi istenmeyen kozmetik etkilere predispozisyon sağlamaktadır.<sup>35,87,88</sup> Yeni serilerde RT ile kombine KT'lerden doxorubicin çıkarıldığı halde mesela methotrexate beraberce verilebilmektedir ve bu da supoptimal kozmetik sonuçların ortaya çıkmasını provake etmektedir. Evre III hastalarda bolus, cilde, megavoltaj radyasyonunun cilt-koruyucu etkisini azaltabilmek için uygulanmaktadır. Bolus, cilt dozunu arttırdıkça, telenjektazi ve fibrozis riski de artmaktadır; bu da kabul edilemez kozmetik sonuçlara neden olmaktadır. Son çalışmalarda, özellikle inflamatuvar hastalıklarda bolus kullanıldığı için kötü kozmetik sonuçlara neden olduğu ısrarla vurgulanmıştır. Total doz, boost volümü, teknik faktörler ve konkomitant KT modifikasyonu, lokal ileri meme kanserlerinde meme koruyucu tedavi şansı varsa, çok dikkatle uygulanmalıdır. Maalesef retrospektif analizlerde<sup>35,43,89</sup> sadece RT ile tedavi edilenlerle (RT dozuna bağlı olarak) RT+KT uygulamaları arasında kozmetik gidişler arasındaki farklar değerlendirilmemiştir. Aslında indüksiyon KT'si ile tümör yükü azaltıldıktan sonra RT dozu, kötü kozmetik sonuca yol açmadan ama lokal kontrol oranları da azalmayacak şekilde modifiye edilebilir ki bu bağlamda önce indüksiyon KT'si, sonra RT ve ardından ilave KT çalışmalarıyla buna örnek uygulamalar vardır.

**Alternatif RT Teknikleri:** Meme koruyucu tedavilerde hiperfraksiyone RT, nötron terapi ve radyoduyarlaştırıcı ajanların kullanımı düşünülmelidir. *Hiperfraksiyone RT (aynı günde birden fazla fraksiyonda RT uygulama tekniği)*, teorik olarak, hızlı sikluasa sahip klonlarda hücre ölümünü normal dokuya kıyasla rölâtif olarak artırırken; geç reaksiyon veren dokularda tedaviye bağlı morbiditeyi düşürür. Daha önceki raporlarda<sup>90,91</sup> hiperfraksiyone RT ile lokoregional kontrolün arttığı (özellikle inflamatuvar kanserlerde) bildirilmiştir. Thomas ve arkadaşları<sup>92</sup> nın sunduğu son raporda post mastektomi hiperfraksiyone RT ile bir fayda elde edilmediği bildirilmişti ancak geç komplikasyonlara daha az rastlanmıştı. Lokal ileri kanserlerde nötron tedavisi de yapılmıştır. Catterall ve arkadaşları,<sup>93</sup> nötron tedavisi ile %95 lokal kontrol oranları elde etmişlerdir. Bununla beraber %100 ciddi meme telenjektazisi ve %18 de nekrotik ülser formasyonu gibi geç reaksiyonlar meydana gelmişti. Halpern ve arkadaşları,<sup>94</sup> nötron veya nötron+photon ile %32 tam cevap sağladılar. Geç toksik etkiler %21 hastada meme veya göğüs çeperi ülserasyonuna kadar giden ciddi boyutlardaydı. Aksillaya nötron tedavisi uygulananlarda



ciddi ödem, %50 *brakial pleksopati* meydana geldi. Tedaviye bağlı morbiditelerin yüksekliği, bilim adamlarının, lokal ileri meme kanserinde nötron kullanımına karşı çıkmalarına neden olmuştur. Radyoduyarlaştırıcılarla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Baillet ve arkadaşları,<sup>95</sup> 38 meme kanserli hastada *misonidazole*' ü *brakiterapi* ve *hipofraksiyone* RT ile beraber kullandı. *Misonidazole* kullanmayanlara kıyasla tam cevapta bir artış sağlandı (%74'e karşı %60, p=n.s); lokal kontrol oranları ise tartışılmamıştı. Pierce ve arkadaşlarının *halojenli pyrimidinler*'le tanjansiyel alan ışınlamaları sırasında yoğun cilt reaksiyonları meydana gelmiştir.

Experimental tümör sistemleri üzerine yapılan çalışmalarda, bir günde multipl RT fraksiyonu uygulanmasının, özellikle cyclophosphamide ile de kombine edilmesi durumunda tek fraksiyon RT'den daha iyi kür sağladığı gösterilmiştir.

**Komplikasyonlar:** Agressif tedavi, komplikasyon riskini artırmaktadır. Sadece RT'nin; uygulanan total doz, fraksiyonasyon ve interstisyel tekniklerin veya küçülen alan tekniklerinin kullanımıyla ilgili olarak bazı komplikasyonları vardır. Semptomatik fibrozis ya da nekroz riski %29'lara kadar çıkabilir.<sup>96,97</sup> Bedwinek ve arkadaşları,<sup>33</sup> sadece RT ile tedavi etmeye çalıştıkları hastalarda %25 oranında ileri fibrozis veya nekroz geliştiğini bildirmişlerdir. Mastektomi + RT kombinasyonu, herbirinin yalnız başına uygulanmasına kıyasla daha fazla kol ödeme yol açar. KT ilavesiyle de komplikasyonlar hat safhaya ulaşır, ki bunlar sadece bulantı, kusma, hayatı tehdit eden nütropeni ve sepsis gibi akut etkiler olmayıp *brakial pleksopati*, *kardiyomyopati*, *kosta kırıkları* ve *yumuşak doku fibrozisleri* olabileceği gibi, *tromboembolik bozukluklar* ve *kronik organ hasarlarına* da neden olabilirler.<sup>98,99,100</sup> Bizim hastalarımız arasında hayatı tehdit eden ciddi herhangi bir komplikasyon görülmedi. Ancak bulantı, kusma, beyaz küre sayısında azalma ve alopesi gibi akut etkiler vakaların çoğunda görülürken, kol ödemi (%16), *brakial pleksopati* (%4) gibi komplikasyonlar çok daha nadirdi. Geç komplikasyonlardan özellikle RT'ye bağlı *apikal akciğer değişiklikleri* sıkça (%17) tespit edildi fakat bunların dışında ciddi sayılabilecek geç komplikasyona rastlanmadı.



## SONUÇ

Pek çok araştırmacıya göre lokal ileri evre (Evre III ) meme kanserlerinin tedavisi halâ tartışmalıdır. Ancak; mastektomi, radyoterapi, sitototoksik tedavi ve hormonoterapiden oluşan multimodal tedavi şekli günümüzde en çok kabul gören tedavi yaklaşımıdır. Fakat bu tedavilerin hangi sıra ile ve ne kadar süreyle verileceği konusu henüz netlik kazanmamıştır.

Kliniğimizde 1992 yılından beri uygulanmakta olan tedavi modelinde de hastalara postoperatif RT±KT±Tmx. tedavisi uygulanmıştır. KT±Tmx. verilen hastalarla verilmeyen hastalar arasında genel ve hastalıksız sağkalım yönünden anlamlı bir fark tesbit edilmemiştir. Tutulan aksiller nod sayısı, tümör büyüklüğü ve yaşın da genel ve hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Retrospektif olan bu araştırmamızda, tedavi gruplarına düşen hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiki anlamlı, tercih edilebilir bir tedavi bildirmemiz mümkün olmamakla birlikte, bizim olgularımızdan elde edilen veriler multimodal tedavinin üstünlüğünü desteklemektedir. Ayrıca; IIIA evresindeki hastalarda tedaviye öncelikle cerrahi ile, inoperabl olan IIIB evresindeki hastalarda ise KT ile başlanmasının daha uygun bir tedavi yaklaşımı olacağı kanısındaız.

## ÖZET

Bu retrospektif çalışmada; cerrahi+RT±KT±Tmx. ile tedavi edilmiş, non inflamatu- ar ve non metastatik lokal ileri meme kanserli hastalar hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım yönünden değerlendirilmiştir.

49 lokal ileri evre meme kanserli (44'ü Evre IIIA, beşi de Evre IIIB) bayan hasta, Mayıs-1992 ile Ağustos-1995 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde tedavi edilmişlerdir. Hastaların ortalama yaşı 49 olup ortalama takip süresi ise 26 aydır.

Hastalara genellikle önce mastektomi (simple, radikal veya modifiye radikal) uygulanmış ardından RT ve/veya KT ilave edilmiştir. Onüç hastaya KT verilmemiştir. Kemoterapötik ajan olarak sıklıkla cyclophosphamide, methotrexate, 5FU, adriamycin veya epirubicin'den herhangi üçü (CMF, FEC, FAC) kombine olarak dört ya da altı kür uygulanmıştır. RT'de uygulanan doz ise sıklıkla thorax cidarı+periferik lenfatiklere 5000 cGy'dir.

Ortalama 26 aylık takip sonunda elde edilen beş yıllık genel sağkalım %37.86, 44 aylık hastalıksız sağkalım ise %22.24'dür. İki yılın sonundaki genel sağkalım %78.60 iken hastalıksız sağkalım %45.27'dir. C+RT+KT±Tmx.'le tedavi edilen 36 hastanın beş yıllık genel sağkalımı %38.88 iken, KT almayan 13 hastanın dört yıllık genel sağkalımı %32.95 bulunmuştur (p=0.52).

Yine C+RT+KT±Tmx.'le tedavi edilen 36 hastanın dört yıllık hastalıksız sağkalımı %22.85 iken, KT almayanlarda bu oran %19.37'dir (p=0.55).

Sonuç olarak; lokal ileri evre meme kanserlerinde en iyi genel ve hastalıksız sağkalım oranlarının, cerrahi+RT+KT±hormonoterapi'den oluşan *multimodal* tedavi ile elde edildiği gözlenmiştir.

## SUMMARY

From May-1992 to August-1995, 49 patients with locally advanced, non metastatic, non inflamatur breast cancer were treated with postoperative RT±CT±Tmx. Systemic treatment, which generally was started after surgery, consisted of a combination of CMF, FEC or FAC, four-six cycles. 50 Gy RT was given to regional lymph node areas and chest wall.

After a median follow-up time of 26 months; the overall five-year survival rate was % 37.86, 44-month disease free survival (DFS) rate was % 22.24. In CT group the overall five-year survival rate was %38.88, four year DFS rate was % 22.85. The patients receiving postoperative RT alone had %32.95 overall four-year survival rate, and % 19.37 four-year DFS rate.

Our results show that the best lokoregional control and overall survival rates were achieved with multimodal treatment consisting of surgery+RT+CT±Tmx in locally advanced breast cancers.

## KAYNAKLAR

1. Bomford CK, Kunkler IH, Sherriff SB. *Walter and Miller's Textbook of RT, Radiation Physics, Therapy and Oncology*. (2 nd ed). Churchill Livingstone Inc., Edinbudgh 1993, pp 383-394.
2. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA and Schroeder SA (eds), *Current Medical Diagnosis and Treatment*. (5 th ed). Appleton & Lange, Connecticut 1993, pp 539-540.
3. Moyak D. Breast: Lokally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds), *Principles and Practice of Radiation Oncology*.(2 nd ed). J.B Lippincott Company, Philadelphia 1992, pp 877-969.
4. Fisher B. Malignancies of the Breast. In: Cameron RB (eds), *Practical Oncology*. Appleton & Lange, Connecticut 1994, pp 417-434.
5. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX. *Manuel of Clinical Oncology*. (5 th ed). UICC, Genova 1990, pp 236-248. (Türkçeye çevrilmiş beşinci baskı, 1992. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı ve Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu işbirliği ile yayınlanmıştır)
6. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the Breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1993, pp 1264-1265.
7. Willet WC, Stampfer MJ, Calditz GA, et al. Moderate alcohol consumption and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 315:1174-1180.

8. Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, et al. Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989; 63: 731-741.
9. Epstein AH, Connolly JL, Gelman R, et al. The predictors of distant relapse following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer are similar to those following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:755-760.
10. Schnitt SJ, Connolly JL, Recht A, et al. Breast relaps following primary radiation for early breast cancer. II. Detection of pathologic features and prognostic significance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1277-1284.
11. Meyer JS, Friedman MS, McCrate MM, et al. Prediction of early course of breast carcinoma by thymidine labeling. *Cancer* 1983; 51: 1819-1886.
12. Ellis CN, Frey ES, Burnette JJ, et al. The content of tumor DNA as an indicator of prognosis in patients with T1N0M0 and T2N0M0 carcinoma of the breast. *Surgery* 1989; 106:133-138.
13. Keyhani-Rofagha S, O' Toole RV, Farrar WB, et al. Is DNA ploidy an independent prognostic indicator in infiltrative node-negative breast adenocarcinoma? *Cancer* 1990; 65: 1577-1582.
14. Fallenius AG, Franzen SA, Auer GU. Predictive value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to clinical and morphological factors. *Cancer* 1988; 62:521.
15. Witliff J. Steroid-hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 1984; 53(Suppl): 630-643.
16. Garcia I, Dietrich P-Y, Aapro M, et al. Genetic alterations of c-myc, c-erb B-2, and c-Ha-ras protooncogenes and clinical associations in human breast carcinomas. *Cancer* 1989; Res 49:6675-6679.
17. Thorpe SM, Rochefort H, Garcia M, et al. Association between high concentrations of Mr 52,000 cathepsin D and poor prognosis in primary human breast cancer. *Cancer Res* 49: 6008-6014,1989.
18. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:3-10.
19. Wilson JF. The Breast. In: Cox JD (eds), *Moss' Radiation Oncology*. Mosby-Year Book, Missouri 1994, pp 355-401.

20. Casper ES, Guidera CA, Bosi GJ, Hakes TB, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast cancer; adjuvant combination chemotherapy with and without doxorubicin. *Breast Cancer Res. Treat.* 1987; 9:3944.
21. De Lena M, Varini M, Zucali R, Rovinni S, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer; results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin. Trials* 1981; 4:229-236.
22. Fletcher GH, McNeese MD, Oswald MJ. Longrange results for breast cancer patients treated by radical mastectomy and postoperative radiation without adjuvant chemotherapy: an update. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17:11-14.
23. Griem KL, Henderson C, Gelman R, et al. The 5-year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5:1546-1555.
24. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of Stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507-2516.
25. Jacquillat C, Baillet F, Weil M, et al. Results of a conservative treatment combining induction (neoadjuvant) and consolidation chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer (IIIA-IIIB). *Cancer* 1988; 61:1977-1982.
26. Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in Stage III breast cancer II. 5-year results and influence of levamisole. *Cancer* 1987; 60:936-942.
27. Olson JE, Neuberg D, Pandya K, et al. The management of resectable Stage III breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Proc. ASCO.* 1989; 8:23.
28. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for Stage III breast carcinoma a cancer and leukemia Group B Study. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6:261-269.
29. Ragaz J, Manji M, Olivotto I, et al. Role of mastectomy in preoperative (neoadjuvant) combinend modality therapy (CMT) of locally advanced breast cancer (LABC). *Proc. ASCO* 1987; 6:55.
30. Stefanik D, Goldberg R, Byrne P, et al. Local-regional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 660-665.



31. Stephens, F. O. Intraarterial induction chemotherapy in locally advanced Stage III breast cancer. *Cancer* 1990; 66:645-650.
32. Baclesse, F. Roentgen therapy alone in cancer of the breast. *Acta Int. Cancer* 1959; 15:1023-1026.
33. Bedwinek J, Venkata Rao D Perez, CA, et al. Stage III and localized Stage IV breast cancer: irradiation alone vs. irradiation plus surgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982; 8:31-36.
34. Bruckman JE, Harris JR, Levene MB, et al. Results of treating Stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Cancer* 1979; 43: 985-993.
35. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, et al. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 60: 1987; 1219-1225.
36. Wallgren A, Arner O, Bergstrom J, et al. Radiation therapy in operable breast cancer: results from the Stockholm Trial on Adjuvant Radiotherapy. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12: 533-537.
37. Chu AM, Cope O, Doucette J, Curran B. Non-metastatic locally advanced cancer of the breast treated with radiation. *Int. J. Radiant. Oncol. Biol. Phys.* 1984; 10:2299-2304.
38. Harris JR, Sawicka J, Gelman R, Hellman S. Management of locally advanced carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9:345-349.
39. Syed AMN, Puthawala AA, Orr LE, et al. Primary irradiation in the management of early and locally advanced carcinoma of the breast. *Br. Radiol.* 1984; 57:317-3211.
40. Arriagada R, Mouriessse H, Sarrazin D, et al. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and Princess Margaret Hospital. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11: 1751-1757.
41. Thomas F, Arriagada R, Mouriessse H, et al. Radical radiotherapy alone in non-operable breast cancer: The major impact of tumor size and histological grade on prognosis. *Radiother. Oncol.* 1989; 13:267-276.
42. Dorr FA, Bader J, Friedman MA. Locally advanced breast cancer current status and future directions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16:775-784.

43. Balawajder I, Antich P, Boland J. An analysis of the role of radiotherapy alone and in combination with chemotherapy and surgery in the management of advanced breast carcinoma. *Cancer* 1983; 51; 574-580.
44. Martijn H, Caspers RJL, Welvaart K, et al. Locally advanced breast cancer: Radiotherapy alone vs. surgery and radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1989; 16:23-29.
45. Graham M, Perex CA, Kuse RR, et al. Locally advanced (noninflammatory) carcinoma of the breast: Results and comparison of various treatment modalities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 21: 311-318.
46. Rubens D, Bartelink H, Engelsman E, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy, An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Trial (10792). *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989; 25:667-678.
47. Brun B, Otmezguine, Y, Feuilhade F. et al. Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. *Cancer* 1988; 61: 1096-1103.
48. Lesnick G, Perloff M, Varini M, Korzun A, et al. Combination chemotherapy prior to surgery or radiotherapy in local advanced breast cancer. In: Jacquillan C, Weil M, Khayat D, eds. Paris: *Jhon Libbey Eurotext*, 1986; 207-211.
49. Bedwinek J, Roa DV, Perez CA, et al. Stage III and localized stage IV breast cancer: Irradiation alone vs. irradiation and surgery. *Int. J. Radiant. Oncol. Biol. Phys.* 1982; 8:31-36.
50. Overgaard M, Christensen JJ, Johnansen H, et al. Evaluation of radiotherapy in risk breast cancer patients: report from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG82) Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990; 19:1121-1124.
51. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:822-828.
52. Marcial VA, Velez-Garcia JT. Comparison of adjuvant chemotherapy versus lokoregional radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients with 4 or more positive axillary nodes: a Southeastern Cancer Study Group Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Phys.* 1989; 17:180.

53. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23 (5):949-960.
54. Piccart MJ, De Valeriola B, Paridaens R, et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62:2501-2506.
55. Jacquillat C, Weil M, Auclerc G, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancers: Study on 205 patients. In: Jacquillat C, Weil M, Khayat D, eds. Paris: *John Libbey Eurotext* 1991; 574-580.
56. Bonadonna G, De Lena M, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy and combined treatment modality in disseminated and locally advanced breast cancer. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1977; 12: 437-458.
57. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, et al. T3-T4 breast cancer: Factors affecting results in Combined modality treatments. *Clin. Exp. Metast.* 1983; 1: 191-202.
58. Serrou B, Sancho-Garnier H, Cappelaere P, et al. Results of a randomized trial of prophylactic chemotherapy in T3-T4 breast cancer patients previously treated by radiotherapy, *Recent Results Cancer Res.* 1979; 68: 105-108.
59. Krutehik AN, Buzdar AU, Blumenschein GR, et al. Combined chemoimmunotherapy and radiation therapy of inflammatory breast carcinoma. *J. Surg. Oncol* 1979; 11:325-332.
60. Schaake-Koning C, Van Der Linden EH, Hart G, et al. Adjuvant chemo-and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: a randomized clinical study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11:1759-1763.
61. Derman DP, Browde S, Kessel IL, et al. Adjuvant chemotherapy (CMF) for Stage III breast cancer: a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17:257-261.
62. Grohn P, Heinonen E, Klefstrom P, Tarkkanen J. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1984; 54:670-674.
63. Henderson C, Allegra JC, Woodcock T, et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with metastatic breast cancer (Abstract). *J. Clin. Oncol.* 1989; 7:560-571.
64. Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch. Surg.* 1982; 117:879-881.

65. Creighton Hobar P, Jones RC, Schouten J, et al. Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. *Arch. Surg.* 1988; 123:951-955.
66. Hery M, Namer M, Moro M, et al. Conservative treatment (chemotherapy-radiotherapy) of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1986; 57:1744-1749.
67. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66 (Suppl. 6): 1387-1391.
68. Swain SM. Selection of therapy for stage III breast cancer. Breast cancer: Strategies for the 1990s. *Surg. Clin. N. Am.* 1990; 70(5): 1061-1080.
69. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983; 51:763-768.
70. Kantarjian HM, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. The management of locally advanced breast cancer: A combined modality approach. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1984; 20: 1353-1361.
71. Papaioannou A, Lissaios B, Vasilaros S, et al. Pre and postoperative chemoendocrine treatment with or without postoperative radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1983; 51:1284-1290.
72. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Adjuvant CMF in breast cancer : Comparative 5-year results of 12 vs. 6 cycles. *J Clin. oncol.* 1983; 1:2-9.
73. Ahern V, Barraclough B, Bosch C, et al. Locally advanced breast cancer: Defining an optimum treatment regimen. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 28 (4): 867-875.
74. Lippman ME, Sorace RA, Bagley CS, et al. Treatment of locally advanced breast cancer using primary induction chemotherapy with hormonal synchronization followed by radiation therapy with or without debulking surgery. *NCI Monog.* 1986; 1:153-159.
75. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res.* 1987; 47:3889-3894.
76. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 119-129.

77. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *JNCI* 1990; 82: 1539-1545.
78. Hortobagyi G, Singletary E, McNeese M, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *ASCO Proceedings* 1991; 10: 55.
79. Fletcher GH. Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer. *Cancer* 1972; 29:545-551.
80. Pierquin B, Mazon JJ, Glaubiger D. Conservative treatment of breast cancer in Europe: report of the groupe European de Curietherapie. *Radiother. Oncol.* 1986; 6:187-198.
81. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* 1983; 1:710-719.
82. Haagensen CD. Clinical classification of the stage of advancement of breast carcinoma. In: *Diseases of the breast* (3 rd ed). WB Saunders, Philadelphia 1986, pp 851-863.
83. Schottenfeld D, Nash AG, Robbins GF, Beattie EJ. Ten-year results of the treatment of primary operable breast carcinoma: A summary of 304 patients evaluated by the TNM system. *Cancer* 1976; 38:1001-1007.
84. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986; 46:2578-2581.
85. Strawbridge HTG, Bassett AA, Foldes I. Role of cytology in management of lesions of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:1-7.
86. Bell DA, Hajdu SI, Urban JA, Gaston JP. Role of aspiration cytology in the diagnosis and management of mammary lesions in office practice. *Cancer* 1983; 51: 1182-1189.
87. Danoff B, Goodman R, Glick J, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on cosmesis and complications in patients with breast cancer treated by definitive irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983; 9: 1625-1630.
88. Rose M, Olivotto I, Cady B, et al. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. Long-term cosmetic results. *Arch. Surg.* 1989; 124:153-157.
89. Harris JR, Hellman S. The role of radiation therapy in the management of locally advanced carcinoma of the breast, *Cancer* 1984; 53:758-761.

90. Buzdar A, Montague E, Barker J, et al. Management of inflammatory carcinoma of breast with combined modality approach-an update. *Cancer* 1981; 47:2537-2542.
91. Chu A, Wood W, Duoucedde J. Inflammatory breast carcinoma treated by radical radiotherapy. *Cancer* 1980; 45:2730-2737.
92. Thoms W, McNeese M, Fletcher G, et al. Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 17:739-745.
93. Catterall M, Errington R, Bewley D. Fast neutrons in the treatment of locally advanced breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1987; 13:315-319.
94. Halpern J, Maor M, Hussey D, et al. Locally advanced breast cancer treated with neutron beams: Long-term follow-up in 28 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1987; 13:315-319.
95. Baillet F, Housset M, Dessard-Diana B, Boisserie G. Positive clinical experience with Misonidazole in brachytherapy and external radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16:1073-1075.
96. Puthawala AA, Syed AM, Sheikh KM, et al. Combined external and interstitial irradiation in the treatment of Stage III breast cancer. *Therapeut. Radiol.* 1984; 153:813-816.
97. Spanos WJ, Montague ED, Fletcher GH. Late complications of radiation only for advanced breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 1473-1476.
98. Fowble B, Glick J, Goodman R. Radiotherapy for the prevention of local-regional recurrence in high risk patients post mastectomy receiving adjuvant chemotherapy. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 15:627-631.
99. Fowble BD. The role of radiotherapy in the treatment and prevention of local-regional recurrence following mastectomy for breast cancer. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* 1986; 12:2209-2210.
100. Touboul E, Lefranc J, Blondon, et al. Multidisciplinary treatment approach to locally advanced noninflammatory breast cancer using chemotherapy and radiotherapy without surgery. *Radiother. Oncol* 1992; 25:167-175.



Çalışmanızda Yer Alan 49 Hastanın Tedavi Öncesi ve Sonrasına Ait Özet Bilgileri													
Ol.No	Adı	Yaşı	Menapoz Dur.	Klin.-Pat.Ev.	Histopatoloji	Operasyon	Op.Tarihi	KT+/-Tm	RT	Lok.Reg.Nbx	Uzak Met.	Son Kont.Tar.	En Son Hali
1	E.Ö	63	Postmenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	20,07,93	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL		Akc.8/94,Kemik 2/95	06.06.95	Ağustos-95'de EX
2	Z.G	51	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	RM+AD	05,05,93	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL			17,01,96	Tüm Tekkikler N.
3	H.K	56	Postmenapoz	IIIB(T4N1MX)	Inf.Duk.Ca	Mastektomi	07,05,93	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL	Ağustos-93+	Akc.9/93	16,05,94	Ağustos-94'de EX
4	Ş.B	53	Postmenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	19,04,93	Tmx	5000cGy.TC+PL		Kem.6/95,Beyin 11/95	Mar.96	İmmobilize-Hayatta
5	E.P	56	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	RM+AD	13,05,93	CMF	5000cGy.TC+PL		Kem.2/94	28,04,94	Haziran-94'de EX
6	E.A	50	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	08,01,94		5000cGy.TC+PL		?	29,09,94	Takip Dışı
7	N.Y	51	Postmenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	Simple M.	09,09,93	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL	Mar-96+		19,03,96	Diğer Tekkikler N.
8	E.Y	64	Postmenapoz	IIIA(T2N2MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	24,04,93	Tmx	5000cGy.TC+PL		Akc.5/93	12,04,94	Haziran-94'de EX
9	N.B	49	Postmenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	03,03,93	FAC+Tm	5000cGy.TC+PL		Supra+Kc.10/93	15,05,94	Haziran-94'de EX
10	H.Ö	41	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	M+AD	20,01,93	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL			19,04,96	Tüm Tekkikler N.
11	A.B	59	Postmenapoz	IIIA(T2N1MX)	Inf.Duk.Ca	RM+AD	13,10,91	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL		Akc.2/92,Supra.4/93	06,05,94	Ağustos-94'de EX
12	B.Ç	52	Postmenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inv. Lob.Ca	Simple M.	23,11,92	Tmx	5000cGy.TC+PL		Akc.6/93	23,06,93	Temmuz-94'de EX
13	Ş.K	52	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	09,11,93	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL		Kem.11/93,Kc.3/94	29,03,94	Nisan-94'de EX
14	D.E	42	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	26,08,92	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL			18,04,96	Tüm Tekkikler N.
15	N.A	54	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	RM+AD	28,09,92	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL		Kem.6/93,Kc.6/95	25,04,96	Tüm Tekkikler N.
16	H.B	62	Postmenapoz	IIIA(T3N1MX)	Medüller Ca	MRM+AD	19,08,91	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL		Akc.9/93,Kc.4/94	11,09,94	Ekim-94'de EX
17	A.K	39	Premenapoz	IIIA(T2N2MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	19,08,91	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL			18,04,96	Tüm Tekkikler N.
18	A.K	53	Premenapoz	IIIA(T2N2MX)	Inf.Duk.Ca	M+AD	24,04,92	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL		Beyin 9/95	Mar.96	Hayatta, Sağlıklı
19	M.E	32	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	RM+AD	12,06,92	Tmx	5000cGy.TC+PL		Kem.6/94	Mar.96	Tüm Tekkikler N.
20	H.A	38	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	SM+AD	17,06,92	FAC+Tm	5000cGy.TC+PL		Supra 11/92,Kc.2/93	27,02,93	Mar-93'de EX
21	S.Ö	30	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	10,03,92	Tmx	5000cGy.TC+PL	Şubat-94+	Kc.3/94	17,08,94	Eylül-94'de EX
22	P.V	50	Premenapoz	IIIB(T4N1MX)	Inf.Duk.Ca	M+AD	18,06,92	CMF	5000cGy.TC+PL		Supra 6/92,Kem.9/92	22,02,94	Ağustos-94'de EX
23	E.Y	36	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	SM+AD	20,11,92		5000cGy.TC+PL		Kem.11/92	06,10,95	Aralık-95'de EX
24	S.T	42	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	SM+AD	08,02,92	CMF	5000cGy.TC+PL		Kem.10/92	02,02,96	Mar-96'da EX
25	R.A	37	Premenapoz	IIIA(T3N1MX)	Inf.Duk.Ca	MRM+AD	26,02,93	CMF+Tm	5000cGy.TC+PL		Beyin 3/94	20,10,95	Aralık-95'de EX



