

T.C.
Sosyal Sigortalar Kurumu
Okmeydanı Eğitim Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Kliniği
Şef: Doç.Dr.Mustafa ÜNSAL

MEME KANSERLİ 1073 OLGUDA POSTOPERATİF RADYOTERAPİ UYGULAMA SONUÇLARI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Binnur DÖNMEZ

İstanbul – 1996

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince deneyiminden yararlanma şansına sahip olduğum hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa Ünsal'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan arkadaşlarıma, tezimin hazırlanma ve yazılma aşamasında yardımlarını esirgemeyen kardeşlerime ve Dr. Fatoş Cıbroğlu'na teşekkür ederim.

Ayrıca idari yönden çalışmalarımıza destek olan hastanemiz başhekimi Sayın Prof. Dr. Dursun Akdemir'e teşekkür ederim.

Dr. Binnur Dönmez

İÇİNDEKİLER

SAYFA

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
PATOLOJİ.....	3
CERRAHİ.....	5
GÜNCEL TEDAVİ.....	7
PROGNOSTİKLER.....	10
EVRELEME.....	14
MATERYAL ve METOD.....	16
TEDAVİ SONUÇLARI.....	22
TARTIŞMA.....	26
SONUÇ.....	33
KAYNAKLAR.....	34

GİRİŞ

Meme kanseri uzun seyirli bir hastalık olup, farklı özellikleri içerebilen bir yapıdadır. Hastalığın tanıdan önceki periyodu, kliniğin ortaya çıkması ve metastaz gelişene dek geçen süre oldukça değişkendir. Her hastanın klinik gidişi, tümör büyüme hızı, metastaz eğilimi, ilaca dayanıklılığı farklıdır. Bazen hastalık çok hızlı seyredir. Tedaviye yanıt azdır ve kötü prognozludur. Hastalığın görülme sıklığı son 25 yılda artış gösterirken erken teşhis ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeye rağmen ölüm oranlarındaki azalma sınırlı kalmıştır.

Yapılan çalışmalar gerek radikal mastektomi gerekse modifiye radikal mastektomi uygulanan hastaların üç yıl içinde meydana gelen yineme oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle postoperatif dönemdeki tespit edilemeyen mikrometastazların varlığı ve cerrahinin meme kanseri tedavisinde yeterli olamayacağı düşüncesiyle koruyucu tedavi gündeme gelmiştir. Bu şekilde mikrometastazların eradikasyonu ile yinelemeyi geciktirip, hastalıksız dönemi ve yaşam süresini uzatmak amaçlanmıştır.

1976 yılındaki II. Stockholm çalışmasında ise adjuvant kemoterapi ile postoperatif radyoterapi mukayese edilmiş, ve postmenopozel hastaların lokorejyonel, uzak metastaz ve yinelemesiz geçen süre açısından kemoterapiye göre radyoterapiden daha çok faydalandığı gösterilmiştir. Yine o yıllarda radyoterapiye tamoksifen ilavesiyle yinelenmesiz geçen sürede belirgin bir artış ile mortalitede azalma gösterilmiştir. Benzeri sonuçları Danimarka Meme Kanseri Çalışma Grubu premenopozel hastalarda radyoterapiye kemoterapi ilavesi ile bildirmiştir.

Postoperatif radyoterapinin çok sayıda geniş randomize çalışmalar sonucunda lokorejyonel başarıyı artırdığı bildirilmekle birlikte sağkalıma sağladığı katkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Meme kanseri gelişiminde etkili olan moleküler mekanizma açıklığa kavuştuğunda hastalığın oluşumu, progresyonu ve metastazlarına ait rakamların da değişeceği ümit edilmektedir.

Radyoterapinin katkısı konusunda farklı düşüncelerle yapılan uygulamaların sonuçlarını araştırmak amacıyla, 1987-1991 yılları arasında merkezimize başvuran meme kanserli hastalara uygulanan tedavi sonuçları incelenmiştir. Elde edilen toplam sağkalım, hastalıksız sağkalım oranlarının literatüre uygunluğu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden birisi olup malinite nedeniyle görülen kadın ölümlerinde %29 ile ilk sırada yer almaktadır.

ABD'de 1993'te yapılan istatistiklerde 183.000 yeni meme kanseri vakası görüldüğü ve aynı yıl bu hastalıktan 46.000 kişinin öldüğü bildirilmiştir (1).

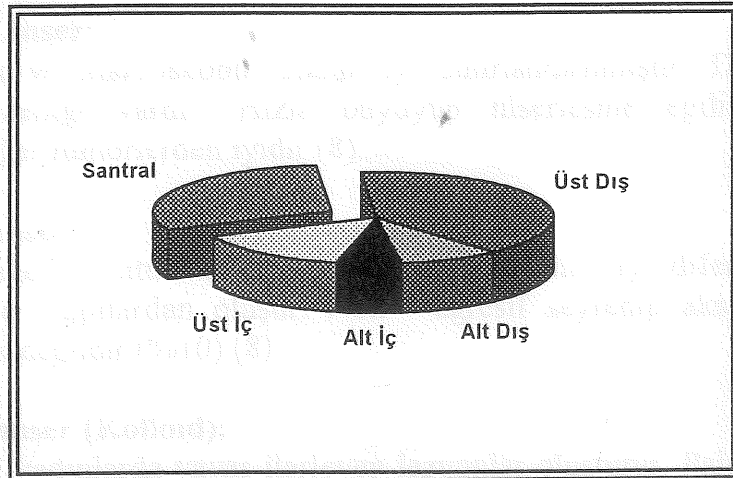
Geçtiğimiz yıl kliniğimize başvuran kanserli olguların % 17'si meme kanseridir.

Hastalığın görülme sıklığı yüksek ölüm oranları nedeniyle, erken tanıya gidebilmek için değişik toplumlarda riskli gruplar belirlenmeye çalışılmıştır.

50 yaşın üzerinde, ailelerinde meme kanseri olanlarla, doğurmamış kadınlar, ilk çocuğunu 30 yaşın üzerinde doğuranlar riskli gruptadır (2). Bundan başka, benzeri özellikli kişilerdeki farklılıkların da çevre faktörleri (düşük sosyoekonomik durum, pubertede iyonizan ışınlara maruz kalma), diyet ve ırk ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (3).

Erkeklerde nadir (%1) de olsa görülen bu hastalık daha ileri yaşlarda ve kötü prognozlu seyretmektedir (4).

Tümörün memedeki yerleşimi incelendiğinde en sık % 38.5'i üst dış kadranda, % 14.2'si üst iç kadranda, % 29'u santralde, % 8.8'i alt dış kadranda, % 5'i alt iç kadranda yerleşip sol memede daha sık kanser geliştiği gösterilmiştir. Her iki memede aynı anda %1 - 2 oranında görülebilmektedir (5).



PATALOJİ

Memedeki lezyonun histopatolojik tanımlaması hastanın tedavi ve prognozuna karar vermede yardımcı olur. Esas olarak meme kanserleri duktal veya lobuler kanser olarak gruplandırılmaktadır.

Karsinoma in situ:

Hücre özelliğine ve büyümesine göre lobüler veya duktal olarak sınıflanmaktadır.

DKİS intraduktal veya invazif duktal kanser olarak tanımlanmaktadır. %35- 40 vakada multisentrik olabilir. Komedo ve non-komedo olmak üzere iki alt grubu mevcuttur. Komedo lezyonlarda, yüksek nükleer grade ve mitoz oranı ile santral nekroz görülürken non-komedo olanlarda (Kribriform, solid, papiller) düşük grade ve mitoz oranı bulunmakta ve nadiren nadiren nekroz görülmektedir⁽⁶⁾.

DKİS; meme duktus veya lobulusunda sınırlı malin epitel hücre (7) prelüferasyonuyla sınırlıdır. İnvazif lezyonlar oluşturmaya eğilimlidirler. % 20-80 multisentriktirler. Menapoz sonrasında lobüller atrofiye uğradığından premenapoze dönemde daha sık görülmektedir.

İnfiltratif Duktal Meme Kanseri:

Meme kanserleri içinde % 50'den fazla oranla en sık görülen tiptir. Palpasyonla taş sertliğinden olup aksiller lenf nodu metastazı sıktır. Kemik, ac, kc, beyin, parakim dokusuna metastaz eğilimi vardır. En kötü prognozlu histolojik tip olarak tanımlanmaktadır (8) .

Medüller Kanseri:

Mikroskobik ve makroskobik olarak iyi sınırlandırılmıştır. Düşük derecede infiltratif özelliği vardır. Hızla büyüüp ülserleşme eğilimi gösterirler. Prognozu diğer tümörlerden iyidir (8).

Tubuler Kanseri:

Memenin diğer in situ kanserleriyle birlikte olabilir. İyi diferansiye epitelle sınırlı tubuler yapılardan oluşur. Non - agresif seyredip aksiller lenf nodu metastazı sık değildir (%10) (8).

Müsinöz Kanseri (Kolloid):

İleri yaşdaki kadınlarda yavaş ilerleyen lezyonlar oluşturur. Palpasyonda kistik özellik gösterir. Müsinöz hücre oranı fazla olan tümörlerde prognoz iyidir. Tümörde nekroz ve lenfatik invazyon nadirdir (9).

İnfiltratif Lobuler:

%5-10 sıklıktadır. Tümörün intralobüler kanalların terminal dallarındaki epitelden çıktığı düşünülmektedir. Oluşturdukları yapılar skiröz tip kansere benzerlik gösterip, meningeal veya serozal yüzeylere metastaz yapma eğilimindedir (1,8).

Paget Hastalığı:

Meme başının %1 sıklıkta görülen hastalığıdır. Meme başında uzun süre egzematik değişiklik hikayesi vardır. Hastaların yaklaşık yarısında meme bulgulara tümör eşlik eder. Tümör invazif veya intraduktal olup prognoz tümör tipine bağlıdır (8,9).

İnflamatuvar Meme Kanseri:

Ciltte ödem, kızarıklık, ısı artışı ve erizipel benzeri sınırlar karakteristik bulgulardır. Hastaların yaklaşık yarısında kitle palpe edilmez. Biyopside deri lenfatiklerinin kanser hücresi tarafından tutulumu tanı koydurur. Prognozu kötüdür (4,8).

CERRAHİ

Operabl meme kanserinde radikal mastektomi veya modifiye radikal mastektomi (MRM) yıllardır standart tedavi olarak kabul görmektedir. (10,11,12) Bununla beraber meme kanserinin tedavisinde ne tür cerrahi uygulanacağını bazı faktörler belirler. Bunlar: tümörün ebadı, lezyonun histolojisi ve hastanın tercihidir (13).

1. Radikal Mastektomi:

Artık bu operasyon için endikasyonlar sınırlıdır. İç kadran tümörlerinde radikal mastektominin iyi sonuç verdiği düşünülmekteyse de MRM'ye ilave edilen internal mamary ışınlanmasıyla da başarılı sonuçlar elde edilebilmiştir.

Endikasyon için hastalık memenin derin katlarına, pektoral kasa ve bölgesel lenf nodlarına yayılmalıdır. Genişçe deri ile birlikte meme, musculus pektoralis major-minör ve koltuk altı lenf bezleri blok halinde çıkartılır. Postoperatif dönemde %30 lenf ödemeine neden olur. (9,13)

2. Modifiye Radikal Mastektomi:

En yaygın kullanılan yöntemdir. Radikal mastektominin sekellerini önlemeyi amaçlar. Pektoral kaslar bırakılarak total mastektomiye aksiller lenf nodu diseksiyonu ilave edilir.(9)

Endikasyonlar:

- Hastanın tercihi
- Memede yaygın olarak veya birbirinden uzak iki odakta hastalık oluşu
- Kollajen doku hastalığı gibi tıbbi sebepler
- İlk iki trimesterdeki hamilelik
- Büyük tümörün küçük memede bulunuşu gibi kozmetik sebepler
- Radyoterapi tekniklerinin yetersizliği
- Daha önce hastaya radyoterapi uygulanmasıdır. (14)

3. Total (Simple) Mastektomi:

Modifiye radikal mastektominin aksiller diseksiyonu uygulanmayan şeklidir. Tüm meme, meme başı ve pektoral kasın fasyası çıkarılır.

Endikasyonlar:

- Yaygın DKİS ve lobuler karsinoma in situ,
- Parsiyel mastektomi veya lokal eksizyon ile aksiller küretaj sonrası uygulanan radyoterapiye rağmen gelişen rekürrens,
- Yaşam kalitesini artırmak amacıyla uzak metastazlı hastada bulky veya ülserle lezyon varlığında.

4. Meme Koruyucu Cerrahi:

Kozmetik amaçlı olup modifiye radikal mastektomi ile eşdeğer klinik sonuç hedeflenir. Diğer yandan korunan memede lokal nüks olasılığı yüksek olduğundan bilinçli bir radyoterapi ve yakın takip gereklidir.

Başarısızlığı minime indirmek için (14):

- 35 yaşın altındaki aksiller nod tutulumuna ilave olarak iki-üç olumsuz faktör varlığında tercih edilmemelidir.
- Küçük memede geniş eksizyon sonucu olumsuz etkiler.
- Tümör büyüklüğünün lokal nüksle ilgili olduğu bildirilmekle birlikte kesin bir ebat yoktur. İki santimetrenin üzerindeki tümörlerde nüks riski iki - üç kat daha fazladır.
- Tümör yatağındaki cerrahi sınırlar iyi değerlendirilmelidir.
- Yaygın intraduktal komponent varlığının tespitinde tercih edilmez.
- Histolojik nükleer grade yüksekliği lenf nodu tutulum riskini artırmaktadır.
- Lenfatik invazyon ve tümörde nekroz varlığında tercih edilmemelidir.
- Meduller, müsinöz tip meme kanserinde sonuçlar daha iyidir.

İncelenmekte olan konu mastektomi sonrası dönemdeki meme kanserli hastalar olduğundan tümörektomili hastalar incelemeye alınmamıştır.

GÜNCEL TEDAVİ

Erken meme kanserinde tanımlanan prognostiklere göre riskli gruba giren hastalara uygun doz, teknik ve kombinasyonla uygulanacak radyoterapi, lokal kontrolü artırıp uzak metastazları azaltmakta, sürviye istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamaktadır.

Primer meme kanserinin postoperatif radyoterapi endikasyonları:

1. Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan, beş santimetreden daha küçük tümör varlığında modifiye radikal mastektomi sonrası radyoterapi önerilmemektedir.
2. Seçilmiş Evre I-II invazif meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumunda, aksiller ve supraklavikuler bölgeye radyoterapi uygulanır.
3. Aksillada dört ve daha fazla lenf nodu tutulumunda, perinodal yayılımında, ilerlemiş primer lezyon varlığında (kas tutulumu, cilt ödem veya eritemi, beş santimetreden büyük tümörler) veya cerrahi sınıra karar verilemiyorsa göğüs duvarı ışınlanır.
4. Tümör, memenin medialinde veya subareoler bölgesinde ise internal mamary lenf nodları ışınlanır (15).

Tedavide bazı hedef hacimler tanımlanmalıdır (16-17).

Meme veya Göğüs Duvarı

Mastektomi sonrası foton veya elektron kullanarak tüm meme dokusu kalıntısı, altında uzanan göğüs duvarı ve küçük bir kısım akciğer ışınlanır. Tedavinin üçte birinde alana konan bolus, uygun bir cilt dozu verilmesini sağlar.

- Üst sınır: Supraklavikuler bölge ayrı bir alan olarak ışınlanacaksa, I-II. interkostal aralıktan (Louis açısından), ışınlanmayacaksa da klavikuların başından geçer.
- Alt sınır: Meme altı çizgisinin bir-iki santimetre altından geçer.
- Medial sınır: Internal mamary lenf nodları ışınlanmayacaksa orta hattan veya bir santimetre lateralinden geçer.
- Lateral Sınır: Orta aksiller hattan geçer.
- Doz: 45-50 Gy, haftada 5 gün, 25 - 28 fraksiyonda tanjansiyel alanlardan uygulanabilir. Kemoterapi ile kombine radyoterapide 5 haftada 25 fraksiyon ile 45 Gy uygulanır.

Tümör Yatağı

Cerrahi esnasında tümör yatağına yerleştirilecek radyoopak klips, preoperatif çekilmiş mamografide tümörün yeri ve ebadını tespit ederek, cerrahi skar pozisyonu, patoloji raporlarına göre tümörün derinliğine bakarak tedavi

hacmine karar verilir. Bu klinik hedefin iki santimetre etrafından geçilerek tedavi sahası hazırlanır.

Tanjansiyel foton tedavisine alternatif olarak bazı elektron teknikleri kullanılabilir. Akciğer dozunu azaltıp cilt dozunu artırmak için boluslardan faydalanabilir.

- Doz: Fotonla: haftada 5 gün, 5 - 8 fraksiyonda, 10 - 15 Gy
İmplantlarla: %85 izodozda, 2 - 2.5 günde, 15 - 20 Gy
Elektronla: %90 izodozda, 200 cGy günlük fraksiyonla, 10 - 15 Gy'dir.

Lenf Nodları

Supraklavikular bölge: Sadece aksilla apeksi tedavi edilecekse supraklavikular bölgenin alt sınırı I-II. interkostal aralıktan geçer. Medial kenar, orta hattı bir santimetre geçer, yukarıya doğru sternokleidomastoid kasın iç kısmından tirokrikoid çıkıntıya doğru uzanır. Lateral sınır ön aksiller kıvrımın yukarıya doğru uzantısıdır. Aksiller lenf nodları kapanmayacak şekilde humerus başları korunur. Alan, medulla spinalisi korumak için laterale doğru 15 derecelik açıyla ışınlanır. Aksiller diseksiyon yapılmadığında veya tümör kapsül dışına taşığında aksilla alt kısmı da ışınlanır. O zaman alan modifiye edilip alt sınır 2. interkostal aralığa kayar.

- Doz cilt yüzeyinden bir santimetre derinlikte haftada 5 gün, günde 200 cGy ile 46 Gy'dir veya günlük 180 cGy fraksiyon ile 5040 cGy'de alternatif olarak ışınlanabilir.

Internal mamary lenf nodları: Santral ve medial yerleşimli tümör varlığında ışınlanır. Medial sınır orta hatta, lateral sınır orta hattın 5-6 santimetre lateralindedir. Üst sınır supraklavikuler bölgenin alt sınırına dayanır. Alt sınır ksifoidedir. Sadece bu alan tedaviye alınacaksa üst sınır klavikula başlarının üst kısmından geçer.

- Doz ciltten 4 santimetre derinlikte haftada 5 gün, fraksiyon başına 180-200 cGy ile 45-50 Gy'dir. Mediasten, akciğer ve spinal kordun fazla doz almaması için tedavinin bir kısmı 13 meV ile yapılmalıdır. Sık kullanılan yöntem 1440 cGy'de 4-6 MV foton, sonraki 3060 cGy'de elektron kullanmaktır.

Aksiller lenf nodu: Aksilla tedavi edilecekse supraklavikuler bölgenin alt sınırı II. interkostal aralığa iner. Supraklavikuler alanda aksillanın orta hattı klavikulanın ortasından geçen hattın iki santimetre altındadır. Supraklavikuler bölge tedavi edildikten sonra aksiller orta hatta verilen doz, arka alandan tamamlanır. Bu alanın mediali port filmde akciğerden 1.5-2 santimetre içeri girer. Alt sınır, supraklavikuler bölgenin alt sınırı ile aynıdır. Lateral sınır arka aksiller kıvrıma dayanır. Üst sınır klavikula boyuncadır. Üst lateral sınırda humerus başı korunmalıdır.

- Doz: 4-4.5 hafta içinde 23-25 fraksiyonda 45-46 Gy uygulanır. Ekstra kapsüler yayılım varlığında elektron kullanarak 50-54 Gy'e boost ile çıkılabilir. Kitlesel residüel hastalıkta ise 60 Gy'den fazla verilmez.

Kemoterapi

Özellikle T1-T2 ve üç taneye kadar aksiller lenf nodu tutulumu olan premenapoze kadınlarda adjuvant kemoterapinin sürviyi uzattığı gösterilmiştir (18). Lenf nodu negatif olan yüksek riskli gruplarda ve lenf nodu tutulmuş olanlarda genellikle cyclophosphamide (C), methotrexate (M) ve 5-fluorourasil (F) içeren CMF rejimi, lenf nodu dörtten fazla tutulmuş olan riskli grupta da cyclophosphamide (C), adriamycin (A), 5-fluorourasil (F) içeren CAF rejimi uygulanmaktadır (18). En sık kullanılan adjuvant kemoterapi kombinasyonları ve tedavi dozları:

	Doz (mg/m ²)	Verilme Şekli
CMF		
Cyclophosphamide	600	iv
Methotrexate	40	iv
5-Fluorourasil	600	iv
AC		
Doxorubicin	45	iv
Cyclophosphamide	500	iv
FAC		
5-Fluorourasil	500	iv
Doxorubicin	50	iv
Cyclophosphamide	500	iv
FEC		
5-Fluorourasil	500	iv
Epirubicin	60	iv
Cyclophosphamide	500	iv

Hormonoterapi

Bir antiöstrojen olan tamoksifen özellikle postmenapoze hastalarda adjuvant olarak kullanılmaktadır. Aksiller nod tutulumu olsa bile postmenapoze kadınlarda adjuvant kemoterapi ile elde edilen sürvi ve uzak metastazları kontroldeki başarı, premenapoze kadınlardaki gibi değildir. Fakat benzeri sonuçlar günde 20 mg tamoksifen ile postmenapoze kadınlarda da elde edilebilmiştir (19). Ayrıca alınan tamoksifenin karşı memede kanser oluşturma riskini de azalttığı gösterilmiştir (20).

PROGNOSTİKLER

Genel olarak prognoz tedaviden nükse kadar geçen süre ve toplam sağkalım süresi ile değerlendirilir. Meme kanserinde evrelere göre yapılan tedavi şekilleri ile her hastada farklı sonuçlar elde edilmesinin hastaya ve tümöre bağlı değişkenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (21). Çeşitli yöntemlerle elde edilen özellikler yapılan tedaviyi yönlendirmektedir.

1. Konvansiyonel yöntemlerle elde edilen patolojik prognostik faktörler

- **Stromal invazyon:** Önemli faktörlerdendir. İn situ veya non invazif kanserler sadece mastektomi ile tedavi edilebilirken invazif tümörlerde postopertif radyoterapi, kemoterapi, antiöstrojen tedavi gerekebilir.
- **Lenf nodu tutulumu:** Aksiller bölgede tutulan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu çapı, lenf nodu dışına yayılım önemlidir ve evrelemede kullanılmaktadır. Klinik olarak negatif olduğu düşünülen aksiller lenf düğümleri patolojik olarak %25 oranında tutulmuştur. Prognoz, dörtten daha az lenf nodu tutulumu olanlarda aksillasında lenf nodu tutulumu olmayan hastalara eşittir. Dörtten fazla aksiller tutulum varlığında ise daha kötüdür (21). İki milimetreden küçük tutulum olan lenf düğümleri varlığında ise metastaz olmayan olgulardaki prognostik özellikler görülmüştür (22). Subkapsüler ve marjinal sinüs yerleşimli tümör embolüsler varlığında uzak metastaz riskinin, lenfatik metastaz olmayan olgulara göre 1.7 kez daha fazla olduğu saptanmıştır (23).
- **Tümör çapı:** Hastalığın gelişimi ve sürvi açısından fikir verir, ancak kesin kararı vermez. Çünkü tüm tümörlerde olduğu gibi meme kanserinin iki katına çıkma süresi (doubling time) değişkendir. Büyük tümörlerde tümör gradi yüksek, lenfatik yayılım ve nod tutulumu daha sıktır. Dolayısıyla çoğu kez prognozları kötüdür (24). Tümör çapı ile aksiller lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiye ait çalışmalar vardır. Örneğin, bir santimetreden küçük tümörlerde aksiller metastaz %25 oranında görülürken 10 santimetreden büyük tümörlerde bu oran %78'e çıkmaktadır (24). Tümör çapı lenf nodu tutulumuyla ilişkili olduğundan hastalıksız sağkalım ve sürviye de etki etmektedir (25).
- **Histoloji:** Meduller, tubluler, musinöz (kolloid), adenokistik kanserler nispeten iyi prognozludur. Bunlarda aksiller lenf nodu tutulumu ihtimali düşüktür. Az diferansiye gruptaki taşlı yüzük, inflamatuvar, karsinosarkomlar daha agresif seyreder. Beş yıllık sağ kalımı %11'dir (26).

- **Grade:** En çok kabul edilen Elston tarafından modifiye edilmiş Bloom - Richardson sistemidir (27). Bu sistemde tubul formasyonu nükleer özellik ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilip skorlandırılır. Elde edilen sonuca göre tümörün histolojik diferansiyasyonu I-II-III olarak değerlendirilir.
- **Vasküler invazyon:** Kan ve lenf damarlarının tümör hücreleri tarafından tutulup tutulmadığının değerlendirilmesi her zaman güvenilir değildir. İnceleme daima periferik alanlarda yapılmalıdır. İnflamatuar meme kanserlerinde dermal lenfatik damar invazyonu olur, ayrıca primer tümörün bulunduğu alan dışındaki lenfatiklere de invazyon olabilir. Vasküler tutulum varlığı ile lokorejyonel nüks ve uzak metastaz arasında ilişki gösteren çalışmalar vardır (28-29).
- **Perinöral invazyon:** Lenfatik invazyon ve lenf nodu tutulumu gösteren tümörlere eşlik eder.
- **Deri tutulumu:** Kötü prognozu gösterir. Deri lenfatiklerinde tümör embolisi varlığı inflamatuvar meme kanseri göstergesidir.
- **Meme başı tutulumu:** Prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdendir.
- **Tümör nekrozu:** Tümör gradi yüksekliği ile ilgili olup hızlı büyüyen tümörlerde tespit edilir.
- **Multisantriste:** Konservatif cerrahiye yaklaşımda önemlidir. Multisantrik lezyonlarda mastektomi tercih edilir (23).
- **Bilateralite:** Bazı çalışmalarda sağkalım oranını düşürdüğü söylene de bu özellik 10-20 yıllık sağkalımda önemli değildir (23).

2. Hücre kinetiğine ilişkin özellikler

Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda da uygulanabilen özelliklere sahiptir. Tümörün proliferatif indeksi belirlenerek değerlendirme yapılır.

- **Timidin bağlama endeksi:** Tümörün S fazındaki hücrelerini belirler. Meme kanserinde ortalama değeri %5'dir. Malinite potansiyeli düşük olan tümörlerde timidin bağlama endeksi düşüktür (23). Erken nüks riski olan hastalarda adjuvant kemoterapi uygulanmasına karar verilir.
- **Flow sitometri:** Tümör hücresinin DNA içeriğini benign hücre ile kıyaslayarak DNA indeksi hakkında bilgi verir. Bu bilgi ışığında adjuvant tedavi hakkında karar verilebilir. Normal hücrelerde DNA diploid değerdedir. Go-G1 fazında da DNA içeriği diploid olacağından bu fazda her

türlü fark anöploid olarak tanımlanır. Anormal ploidi ve artmış S fazı oranı hastalıksız sağkalımın düşüklüğü ile kötü prognozu gösterir (30-31).

- **Ki-67:** Tümör içindeki proliferen olan hücreleri gösterme yeteneğine sahip bir antikordur (32). Yapılan çalışmalarda Ki-67 pozitifliğinin erken nüks göstergesi olarak klinik gidişte belirleyici olduğı gösterilmiştir (33).

3. Steroid reseptörler ve östrojenle ilgili proteinler

- **Reseptör:** Primer meme kanserlerinin %70'inde östrojen reseptörü pozitifdir. Östrojen reseptörü pozitifliği yaşla birlikte artar. 60 yaşından büyük hastalarda östrojen reseptörü pozitifliği %80'dir. 40 yaşın altında ise bu oran %60'tan daha azdır (21). Bu reseptörlerin tümördeki varlığı prognostik açıdan önemlidir. Hastalıksız sağkalımın artışı, hormonoterapiye cevabın dolayısıyla prognozun iyi olduğunu gösterir. Östrojen ve progesteron reseptör tayini ile meme kanserli hastaların terapötik yaklaşımları artık standartlaşmıştır. Östrojen reseptörü pozitifliğinde hormonal tedaviye %55-60 cevap alınırken reseptörü negatif olanlarda bu oran %8'dir (28,34). Primer meme kanserlerinin %45-60'ında progesteron reseptörü pozitifdir. Östrojen ve progesteron reseptörünün birlikte pozitif oluşunda ise hormonoterapiye %75-80 yanıt alınır (34). İyi diferansiye tümörler genellikle östrojen reseptörü pozitif olup iyi prognozlidir (35-36).
- **Katapsin-D:** Asidik lizozomal bir proteaz olan katapsin-D meme kanseri hücreleri tarafından oluşturulur. Prognozu belirlemedeki etkisi tartışmalıdır. Aksiller tutulumu olmayan, katapsin-D miktarı yüksek anöploid tümörlerde 5 yıllık nüks oranı %60'tır (37). Katapsin-D'nin, östrojen reseptörü pozitif tümörlerde yüksek oranda olduğunun saptanması canlılarda östrojen etkisi ile bu enzim sentezinin attığı düşünülmüş ancak östrojen reseptörü negatif olanlarda da enzim miktarının fazla olabildiğı tespit edilmiştir (38).
- **pS2:** Yüksek oranda tespit edildiğinde antiöstrojen tedaviye yanıt iyi, metastaz oranı düşük olup hastalık iyi prognozlu seyreder (39).
- **Epidermal growth faktör:** Östrojen reseptör pozitifliği ile ters ilişkili olup prognoz belirlemede önemli bir yeri vardır. Epidermal growth faktörü pozitif olan tümörlerde prognoz kötüdür (28).

4. Protoonkogenler ve tümör süpresör genler

- **p-53:** Bu genin doğal tipi, DNA hasarını kontrol edip hasarlı DNA replikasyonunu önlerken, mutant p-53 proteininde bu özellik yoktur. Mutant p-53 proteini normal p-53'ün düzenleyici etkisini önler (40). Meme kanserlilerin %27-62'sinde normal p-53 fonksiyonu kaybolmuştur (41).

- **c-erbB-2:** Meme kanserlilerin %20'sinde tanımlanmıştır. Bu proteinin gösterilmesi kötü histolojik grade, lenf nodu tutulumu ile birlikte dir. Kemoterapiye yanıt vermeyecek bazı tümörlerin tespitinde değerli olabileceği bildirilmektedir (42-43).

EVRELEME

AJCC evreleme sistemine göre:

Primer Tümör (T)

- T_x** Primer tümör bulunamıyor
- T₀** Primer tümöre ait bulgu yok
- T_{is}** Karsinoma in situ: İntroduktal karsinoma, lobüler karsinoma in situ veya meme başının tümör bulunmayan Paget hastalığı
- T₁** Primer tümörün en büyük çapı 2 cm. veya daha küçük
 - T_{1a}** Primer tümörün en büyük çapı 0.5 cm. veya daha küçük
 - T_{1b}** Primer tümörün en büyük çapı 0.5 - 1 cm. arasında
 - T_{1c}** Primer tümörün en büyük çapı 1 - 2 cm. arasında
- T₂** En büyük çapı 2 - 5 cm. arasında olan primer tümör
- T₃** En büyük çapı 5 cm.in üzerinde olan primer tümör
- T₄** Herhangi bir çapta göğüs duvarına (kaburgaları, interkostal kasları, serratus anterior kasları) veya cilde direk yayılan primer tümör
 - T_{4a}** Göğüs duvarına yayılım
 - T_{4b}** Meme cildinde ödem (peau d'orange dahil), ülserasyon veya aynı memede sınırlı cilt nodülleri
 - T_{4c}** T_{4a} ve T_{4b}'nin birarada bulunması
 - T_{4c}** İnflamatuvar karsinoma

Bölgesel Lenf Nodları (N)

- N_x** Bölgesel lenf nodu bulunamıyor
- N₀** Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N₁** Hareketli ipsilateral lenf nodu tulumu
- N₂** Birbirine veya çevre dokulara yapışmış ipsilateral lenf nodu tulumu
- N₃** İpsilateral internal mamary lenf nodu tulumu

Patolojik Lenf Nodu Evrelemesi (pN)

- pN_x** Patolojik olarak bölgesel lenf nodu bulunamıyor
pN₀ Patolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN₁ Hareketli ipsilateral lenf nodu tulumu
 pN_{1a} 0.2 cm.den küçük lenf nodlarında mikrometastaz varlığı
 pN_{1b} 0.2 cm.den büyük lenf nodlarında mikrometastaz varlığı
 pN_{1bi} Herhangi birinin en büyük çapı 0.2-2 cm. olan 1-3 lenf nodu metastazı
 pN_{1bii} Herhangi birinin en büyük çapı 0.2-2 cm. olan 4'ten fazla lenf nodu metastazı
 pN_{1biii} En büyük çapı 2 cm.den küçük lenf nodlarında kapsül dışına yayılım
 pN_{1biv} En büyük çapı 2 cm.den büyük lenf nodlarında kapsül dışına metastaz
pN₂ Birbirine veya çevre dokulara yapışmış ipsilateral lenf nodu tulumu
pN₃ İpsilateral internal mamary lenf nodu tulumu

Uzak Metastaz (M)

- M_x** Uzak metastaz bulunamıyor
M₀ Uzak metastaz yok
M₁ İpsilateral supraklavikuler lenf nodu tutulumu dahil uzak metastaz varlığı

Evreleme Grupları

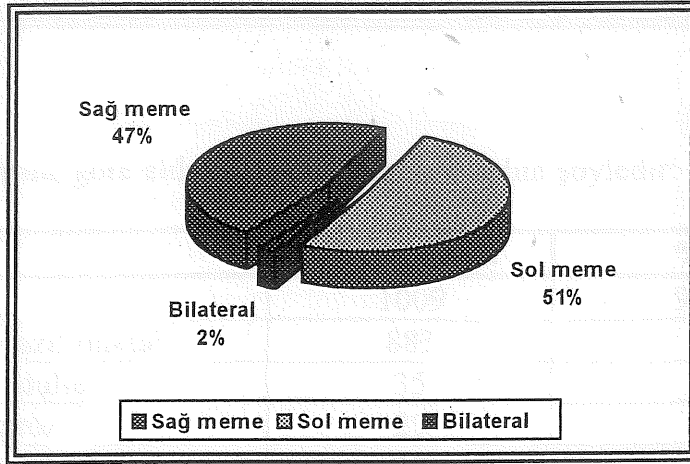
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IT ₁		N0	M0
Evre IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIb	T4	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Yaş Grubu	Sayı	%
75 yaş altı	174	11.5
75 yaş ve üzeri	899	58.5

MATERYAL METOD

1987 - 1991 yılları arasında merkezimize başvuran meme kanserli olgularımıza postoperatif dönemde uygulanan radyoterapi sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yaptığımız retrospektif çalışmada 1073 hasta klinik özellikleri açısından incelenmiştir.

Olguların 529 'u (% 49) sağ meme, 567'si (% 51) sol meme olup 23'ü (%2) bilateralidir.



Yaş:

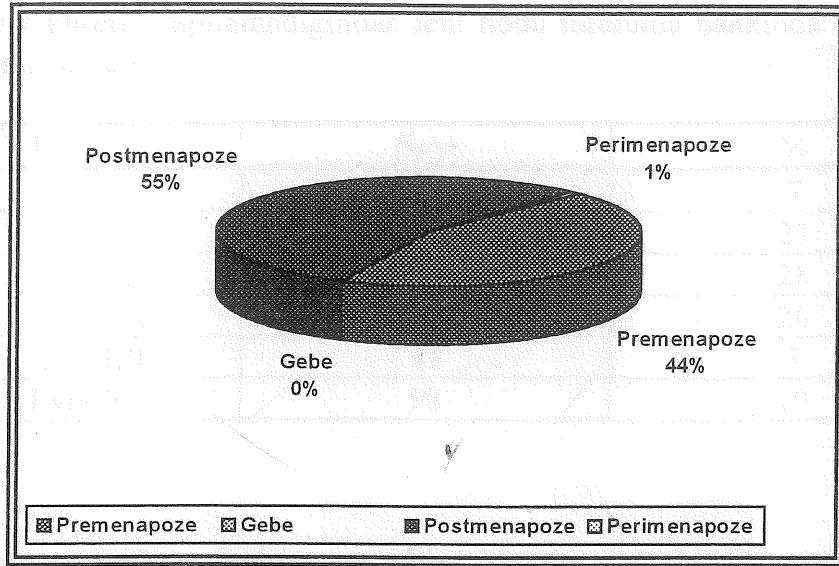
En genç hasta 21, en yaşlı hasta 91 yaşında olup dekatlara göre yaş dağılımı aşağıdaki gibidir:

Yaş Grubu	Sayı	%
20-30	30	3
31-40	201	19
41-50	304	28
51+	538	50

35 yaş sınır olarak alındığında yaş dağılımı ise:

Yaş Grubu	Sayı	%
35 yaş altı	174	16.5
35 yaş ve üzeri	899	83.5

Menapoz dağılımı:



Histoloji:

Patoloji raporlarına göre elde edilen histolojik dağılım şöyledir:

Histoloji	Hasta sayısı	%
Duktal	1009	92
İnvazif duktal	883	
Meduller	35	
Skiröz	29	
İntraduktal	19	
Müsinöz	16	
Miks	8	
Komodo	7	
Tubuler	6	
İn situ	3	
Papiller	2	
İnflamatuvar	1	
Lobüler	41	3.7
Page	4	0.4
Diğer	42	3.8

Evreleme:

İncelenen olguların 998'i evrelendirilmiş olup evrelendiremeyen 98'i :

- Farklı merkezlerde önceden biyopsi yaptırıp daha sonra mastektomi yapıldığı için tümör çapı bilinmeyenler,

- Yeterli aksiller küretaj yapılamadığından lenf nodu hakkında kesin bilgi sahibi olunamayanlar,
- Aksiller küretaj yapılamadığından lenf nodu tutulumu hakkında bilgi sahibi olunamayanlardır.

Evre	Sayı	%
Evre I	92	7
Evre IIa	279	23
Evre IIb	340	28
Evre IIIa	242	20
Evre IIIb	45	3
Evre X	98	19

Cerrahi :

Meme koruyucu yöntemlerle opere edilen hastalar değerlendirmeye alınmamış olup uygulanan diğer yöntemler sıklık sırasına göre :

Cerrahi tipi	Hasta Sayısı	%
Simple mastektomi + aksiller küretaj	538	49
Modifiye radikal mastektomi	395	36
Simple mastektomi	120	11
Radikal mastektomi	43	4

Evre 3'te cerrahi uygulanabilen hastalardan

- 3'üne simple mastektomi,
- 6'sına radikal mastektomi,
- 47'sine modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır.

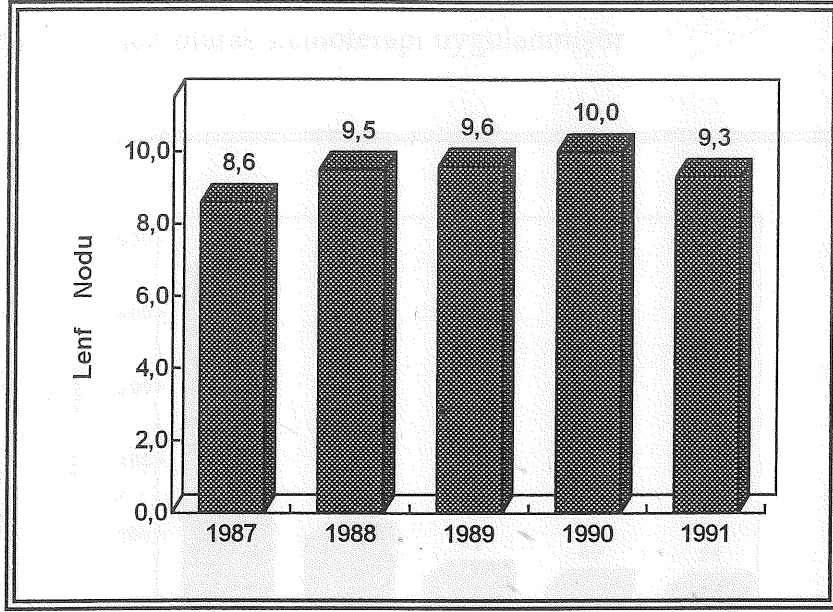
Lenf Bezi:

Aksiller küretaj yapılan hastaların hepsinde çıkarılan lenf nodu sayısı yeterli değildir. Ayrıca perinodal tutulum hakkındaki bilgiler sadece son yıllardaki raporlarda bildirildiğinden değerlendirmede göz önüne alınmamıştır.

Tutulan lenf nodu sayılarına göre dağılım:

Lenf nodu sayısı	Hasta sayısı	%
0	354	27
1-3	306	18
4-7	189	30
8+	138	16
X	109	9

Aksiller küretaj ile çıkarılan lenf nodu sayısının yıllara göre ortalama sayıları:



Radyoterapi:

Postoperatif dönemde 848 hastaya (% 78) adjuvant olarak radyoterapi uygulanmıştır. Bunların 77'sinde radyoterapi ile başka bir tedavi şekli kombine edilmemiştir.

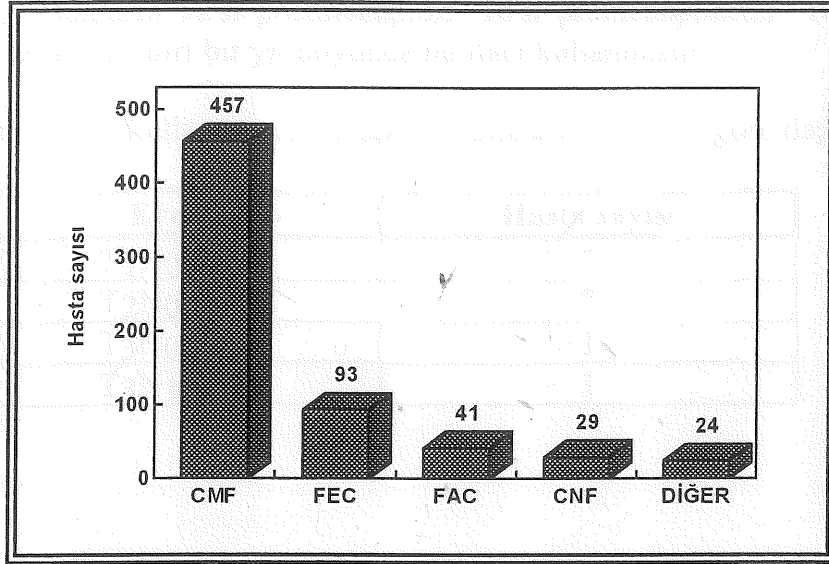
En sık uygulanan tedavi şekli 829 hastada tanjansiyal olarak göğüs duvarı, supraklavikuler bölge ve aksilladan verilen 50 Gy'lik uygulamadır. 11 hasta 53-70 Gy arasındaki dozlarda yine dört alandan ışınlanmıştır. Altısı ise 8-40 Gy arasında tedavisini erken sonlandıran hastalardır.

238 hastada (% 22) ise postoperatif dönemde radyoterapi uygulanmamıştır. Radyoterapi uygulanmayanların evrelere göre dağılımı:

Evre	Hasta sayısı
Evre I	56
Evre IIa	82
Evre IIb	42
Evre IIIa	34
Evre IIIb	11
Evre X	13

Kemoterapi:

644 hastaya adjuvant olarak kemoterapi uygulanmıştır.



CMF uygulanan grupta:

- 29 hastaya radyoterapiden önce ve sonra 3'er kür,
- 3 hastaya radyoterapiden önce 3, sonra 4 kür,
- 3 hastaya radyoterapiden önce 4, sonra 2 kür,
- 1 hastaya radyoterapiden önce 1, sonra 5 kür,
- 1 hastaya radyoterapiden önce 3, sonra 5 kür,
- 366 hastaya radyoterapiden önce veya sonra ardarda 6 kür uygulanmıştır.

FEC grubunda:

- 68 hastaya radyoterapiden önce ve sonra 3'er kür,
- 25 hastaya 1-12 kür ardarda uygulanmıştır. Olguların 13'ünde 6 kür ardarda yapılmıştır.

FAC grubunda:

- 11 hastaya radyoterapiden önce ve sonra 3'er kür,
- 30 hastaya 1-10 kür ardarda uygulanmıştır. Olguların 20'sinde 6 kür ardarda yapılmıştır.

CNF grubunda:

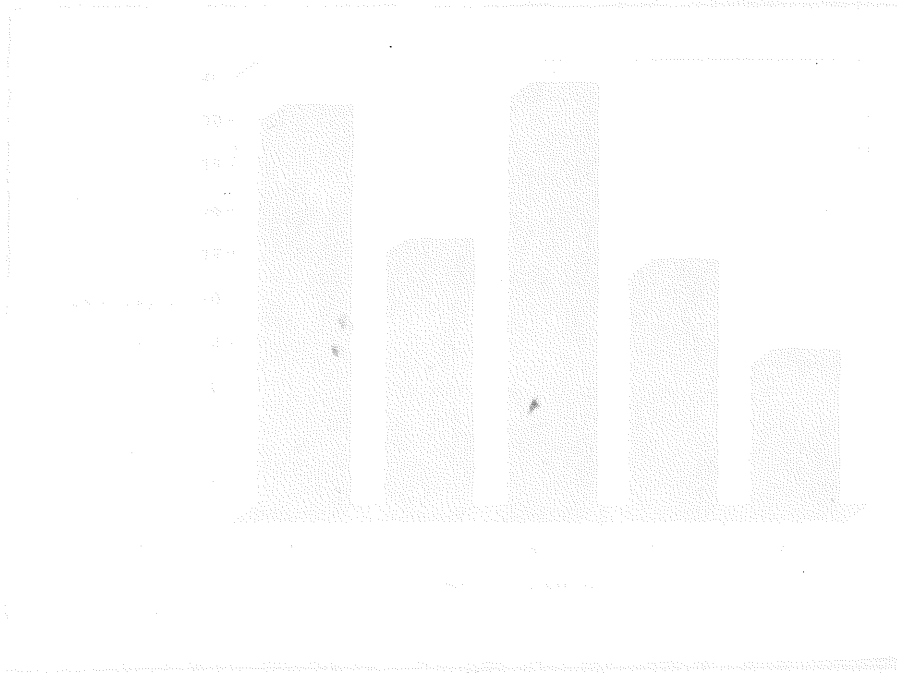
- 23 hastaya radyoterapiden önce ve sonra 3'er kür,
- 6 hastaya 3-9 kür ardarda yapılmıştır.

Hormonoterapi:

804 hastaya 1-5 yıl süreyle tamoksifen uygulanmıştır. Premenapoze hastalara hormonoterapi uygularken östrojen- progesteron reseptör tayini yapılmamıştır. Başka bir tedavi uygulanmaksızın adjuvant olarak 108 hastaya tamoksifen verilmiştir. Bunların 92'si postmenapoze, 16'sı premenapozedir. 108 hastanın 107'si en az iki yıl, biri bir yıl boyunca bu ilacı kullanmıştır.

İki yıl tamoksifen kullanan premenapoze hastaların evrelere göre dağılımı:

Evre	Hasta sayısı
T1N0M0	7
T2N0M0	7
T3N0M0	1
T3N1M0	1



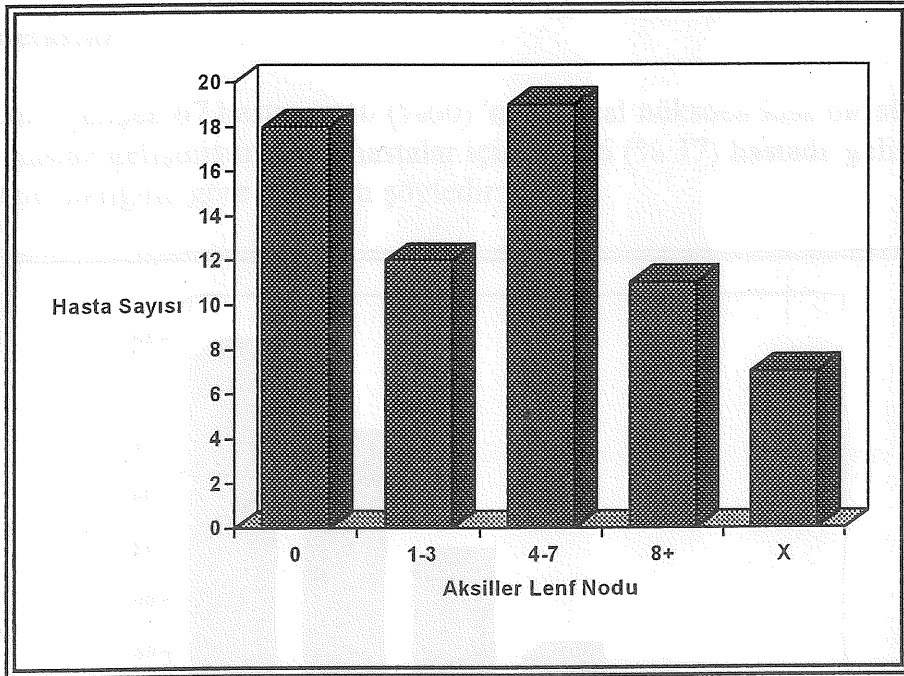
TEDAVİ SONUÇLARI

Lokal Kontrol:

Takip edilen 84 ay içerisinde 67 hastada (% 6) lokal, 19 hastada (% 2) reyonel nüks tespit edilmiştir. Bu tespitler en erken 3., en geç 60. aydadır. En az iki yıl takipten sonra lokal nüks görülen hastaların sayısı 51'dir. Reyonel nükslerin 4'ü ipsilateral aksiller, 14'ü ipsilateral supraklavikuler, 1'i mamary internadır.

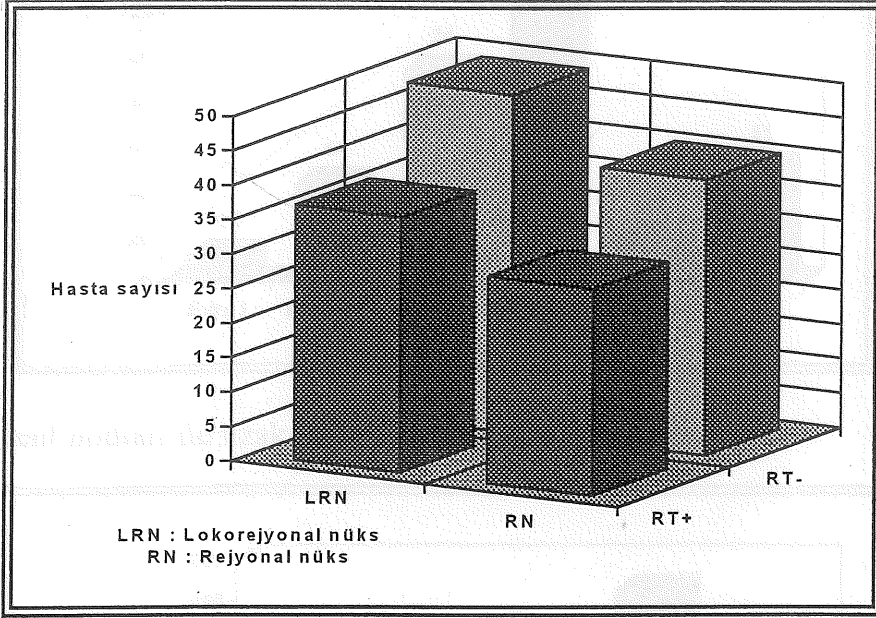
Lokal nüks gelişen hastaların 27'si (%40) premenapoze, 39'u (%58) postmenapoze olup 1'i gebedir.

Lokal nüks gelişenlerde aksiller lenf nodu tutulumuna göre dağılım:



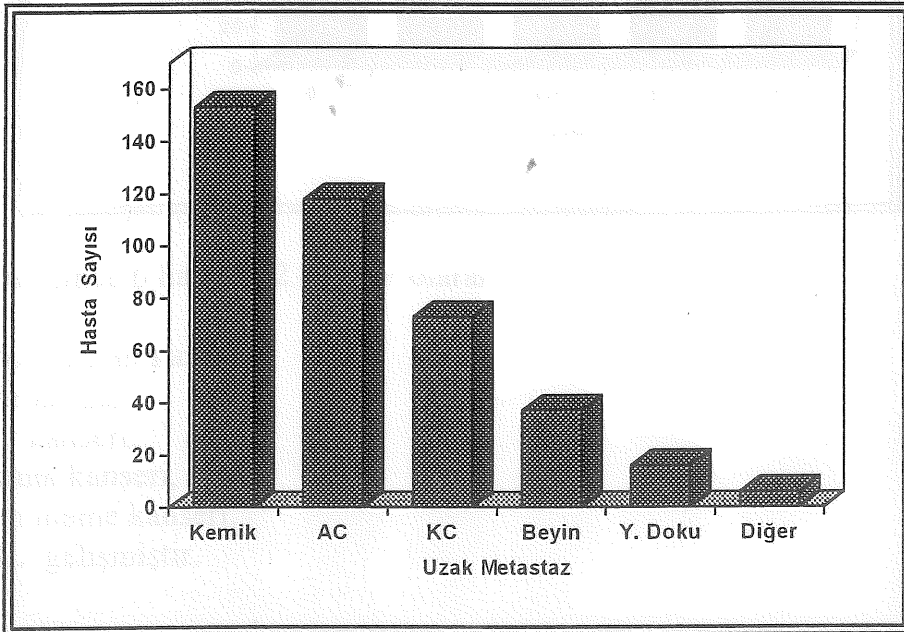
Radyoterapi uygulanmayan 238 hastada görülen lokorejyonel nüks sayısı 49 (%21) olup, lokal nüks sayısı 40 'dır (%17).

Radyoterapi uygulanan 848 hastada görülen lokorejyonel nüks sayısı 37 (%4) olup, lokal nüks sayısı 30 'dur (%3). Lokal nüks görülen hastaların 25'i takipte 15'i kayıp olup 27'si ölmüştür.

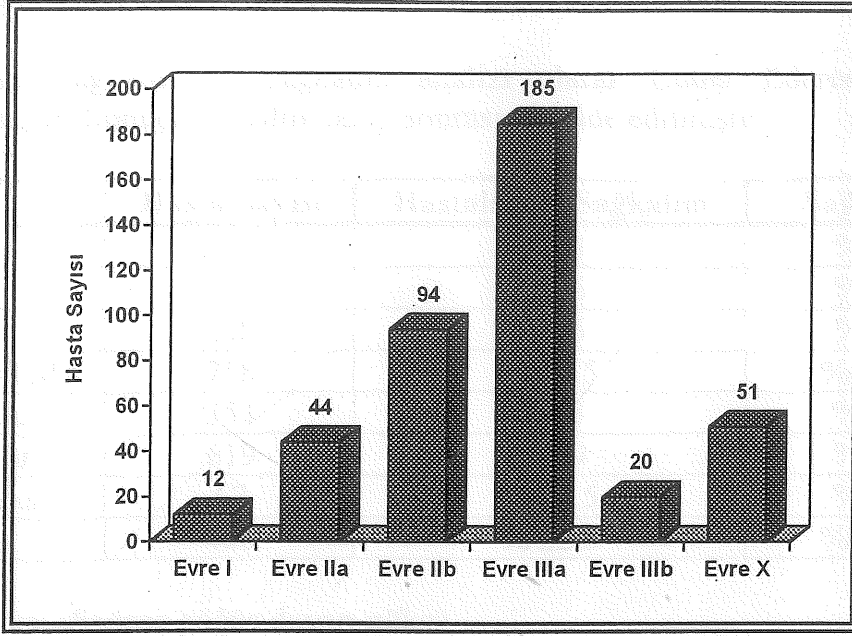


Uzak metastaz:

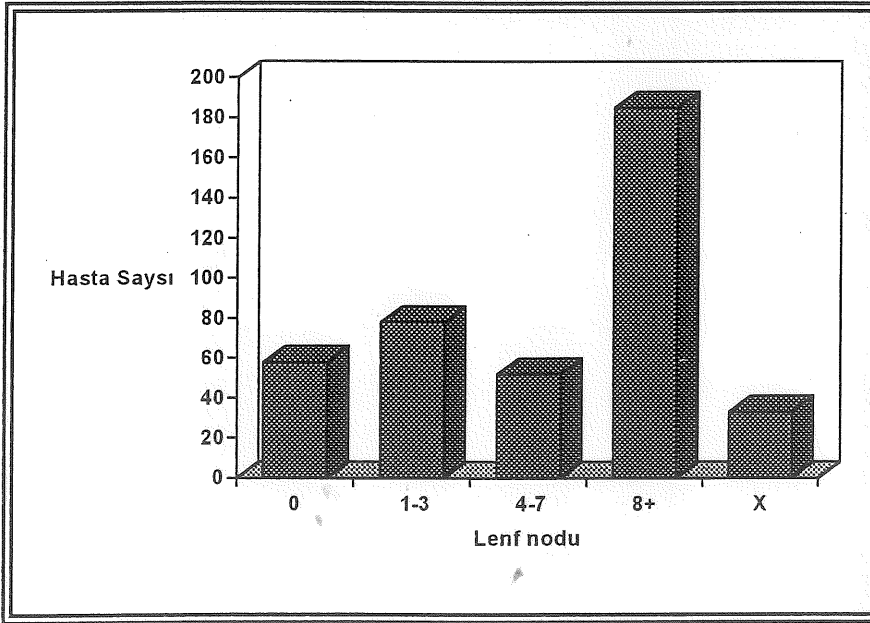
Lokal nüks gelişen 67 hastanın 40 (%60) 'ında lokal nüksden kısa bir süre sonra uzak metastaz gelişmiştir. Tüm hastalar içinde 406 (% 37) hastada gelişen uzak metastazın sıklığına göre dağılımı şöyledir:



Evrelere göre uzak metastaz dağılımı:



Tutulan lenf nodları ile uzak metastaz arasındaki ilişki:



Takip süresince 6 hastada 2. primer olarak :

- Endometrium kanseri,
- Mide kanseri,
- Over kanseri,
- Rektum kanseri,
- Karşı meme kanseri,
- AML gelişmiştir.

Sağkalım:

Hastaliksız sağkalım ve sağkalım analizi olarak Cutler Ederer yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar 8 yıllık takip sonrasında elde edilmiştir.

	Hasta Sayısı	Hastalıksız Sağkalım	Sağkalım
Genel	1073	% 73	% 81
RT +	77	% 76	% 80
RT -	238	% 65	% 80
RT+KT+TMX	758	% 75.5	% 81.5
Lenf Nodu -	354	% 83	% 88
Lenf Nodu +	619	% 69	% 78
Lokal Nüks	67	% 22.5	% 54
Uzak Met.	406	% 22.5	% 45.5

Lokal Nüks: Sadece göğüs duvarı nüksü

RT+: Radyoterapiden başka tedavi uygulanmayanlar

RT-: Radyoterapi dışında tedavi uygulananlar

TARTIŞMA

Sadece cerrahi ile postoperatif radyoterapinin mukayese edildiği serilerde, radyoterapi uygulanmayan hastalarda lokorejyonel başarısızlığın arttığı görülmekle birlikte yine de uygulanacak radyoterapi üzerine tartışmalar sürmektedir.

Birçok çalışma sonucunda meme kanserinin başlangıçtan itibaren sistemik olduğunu ve lokorejyonel tedavinin faydadan çok zarar vereceğini öne sürülmüş, fakat küçük bir hasta grubunda lokal rezidüel hastalığın radyoterapi ile kontrol altına alınıp sürviye de olumlu yönde katkı sağlanacağı bildirmiştir.

Sürviyi olumlu yönde etkilemese de radyoterapi ile lokorejyonel başarısızlığın azaltılıp yaşam kalitesini artırabilmek önemlidir (44,45)

Çalışma	Christie Hast.	Oslo I.	Oslo II.	NSABPBO ₂	Stockholm I
Yıllar	1949-1955	1964-1967	1968-1972	1961-1968	1971-1976
Hasta sayısı	1461	546	542		960
RT dozu	32-40 Gy	25-41 Gy	50 Gy	34-45 Gy	45 Gy
Lokal nüks (10 yılda)					
RT +	% 19	% 7	% 5	% 8	% 8
RT -	% 32	% 16	% 13	% 25	% 20
Toplam sağkalım					
		E I	E II	E I	E II
RT +	% 7	% 66	% 36	% 60	% 41
RT -	% 11	% 66	% 37	% 71	% 43
Takip	34 yıl	En az 11 yıl		5 yıl	6 yıl

İngiltere'den Christie Hastanesi (46) 14 yıllık takip sonucunda radyoterapi uygulamak için lokal nüksü beklenen hastalardaki ölüm oranının, postoperatif radyoterapi uygulananlarda gelişen kardiyovasküler nedenle görülen ölüm oranından daha fazla olduğunu bildirmiştir. Bununla beraber radyoterapi uygulanan grupta başarı artmıştır.

Kopenhag'dan Kaae ve Johansen (47) 1951 - 1957 yılları arasında 715 hastada simple mastektomi sonrasında uygulanan radyoterapiyi genişletilmiş radikal mastektomi ile randomize etmiş ve 15 yıl takip etmiştir. Evre III operabl hastalarda lokorejyonel kontrol (% 31'e % 45) ve uzak metastazları önleme (% 67'ye % 72) açısından radyoterapi uygulanan kol daha başarılı bulunmuştur.

Evre II- Evre III	Hasta Sayısı	5 yıl		10 yıl	
		Lokal / Rejyonel rekürrens (%)	Uzak Metastaz (%)	Lokal / Rejyonel rekürrens (%)	Uzak Metastaz (%)
SM+RT	70	27	59	31	67
RM	65	35	58	45	72

Benzeri etkiyi başka çalışmalarda da gözlemek mümkündür (46,49,50,51).

II. Oslo çalışmasında (48) uygulanan radyoterapi ile dörtten fazla aksiller lenf nodu tutulumunda ve medial yerleşimli tümörlerde lokorejyonel başarı artmış, uzak metastaz oranları düşmüştür.

I. Stockholm çalışmasında (50) preoperatif ve postoperatif radyoterapinin lokorejyonel başarıya katkısı araştırılmış fakat fark bulunamamıştır. Yine de radyoterapiyle elde edilen lokorejyonel başarı uygulanmayanlara göre anlamlı olarak artmıştır.

II. Oslo ve Stockholm çalışmalarının 1992'de yayınlanan kombine sonuçlarında (52) aksiller tutulumu olan hastalarda radyoterapi uygulamanın lokorejyonel kontrolü ve hastalıksız sağkalımı artırıp uzak metastazları %37 azalttığı ve ölüm oranlarında da %22 azalma olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda incelenen postoperatif dönemde radyoterapi uygulanmayan 238 hastanın 49'unda (%21) lokorejyonel nüks görülmüştür. Radyoterapi uygulanan 848 hastada ise bu oran % 4'tür.

Lokal nüks görülen hastalarımızın % 60'ında lokal nüksten kısa bir süre sonra uzak metastaz gelişmiştir. Bu oran, lokal kontrolün uzak metastazlar üzerindeki etkisini vurgulamaktadır.

Çalışmanın hastalıksız sağkalım oranları mukayese edildiğinde ise postoperatif dönemde radyoterapi uygulanmayanlarda elde edilen hastalıksız sağkalımın (% 65), uygulananlara göre (%76) daha kötü olduğu yapılan hastalıksız sağkalım analizinde ortaya konmuştur.

1995'te Erken Meme Kanseri Grubu'nun 17.273 kadın hasta ile yaptığı 36 değişik randomize çalışma ile ilgili sonuçlarında, postoperatif dönemde uygulanan radyoterapiyle elde edilen lokal kontrolün sadece cerrahi uygulananlara göre üç kat daha fazla olduğu, on yıllık sağkalımda ise fark bulunmadığı bildirilmiştir (53).

Lokorejyonel başarısızlığın artmasına neden olan bazı faktörler belirlenmiştir. Valagussa ve Bounadonna 716 hastalık çalışmasında aksiller lenf nodu tutulumu olan T1 tümörlerde görülen relapsın, aksillası negatif olan T4 tümörlerden daha fazla olduğunu bildirmiştir. Relaps ve sürvinin tümör çapıyla olan ilgisi aksiller nod tutulumunda gösterilirken aksiller nod tutulumu olmayanlarda aynı ilişki gösterilememiştir (54).

- Haagensen (55) 50 yıldan fazla süren radikal mastektomi sonucunda, aksiller lenf bezi tutulumu 4'ten az olan hastaların göğüs duvarı nüksünün % 5 'ten az, 4 - 7 lenf bezi tutulumlarında bu oranın % 8 - % 12, 8 'den fazla olanlarda ise % 20 - 42 olduğunu göstererek 4'ten fazla aksiller lenf bezi tutulumu olan hastalara postoperatif radyoterapi önermiştir.

Supraklavikuler ve aksiller lenf nodları, internal mamary lenf nodlarının yerleştiği yere göre daha yüzeysel olduğundan mamary internanın klinik olarak tespiti için geçen süre daha uzundur. Bu süre içinde metastaz oluşturma ihtimali de artmaktadır. Özellikle mamary interna nod tutulumu olmak üzere prognostiklerin zamanında belirlenmesindeki sorunlar lokal kontrolden çok sürviyi olumsuz etkileyebilir (56).

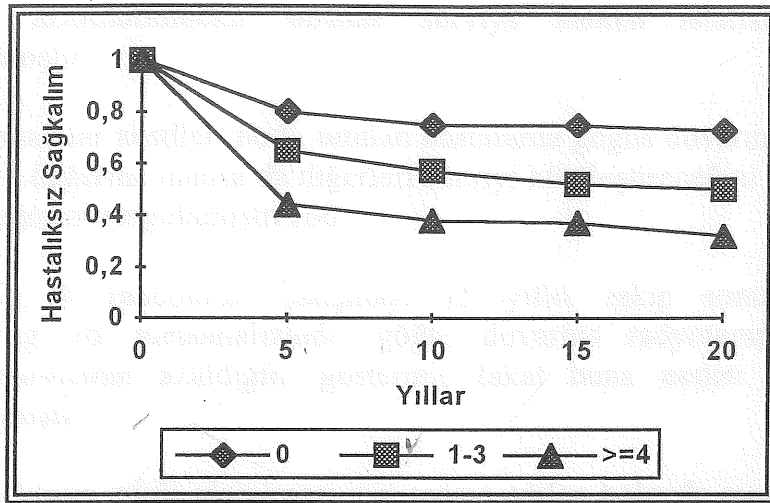
Arriagada ve arkadaşları (57) 1195 hastadan medial yerleşimli tümörlere uygulanan mamary internal lenf nodu ışınlaması ile sürvi ve uzak metastaz oranlarının olumlu etkilendiğini göstermişlerdir.

İncelediğimiz hastaların çoğunda tümörün yerleştiği kadrant belirtilmediğinden lokal nüksler ve ışınlama teknikleri açısından yorumlama yapılamamıştır.

Sykes ve grubu (58) 400 riskli hastadan mastektomi sonrası adriamycin ve cyclophosphamid uygulanmış bir subgrupta lokorejyonel rekürrensi azaltmış ve yapılan çok değişkenli analizlerde tedavi şekli ve hastalığın evresini, tek değişkenli analizlerde de tümör çapı, hastalığın evresi, aksiller nod tutulumu ve reseptör varlığını belirleyici olarak tespit etmişlerdir.

- Manchester çalışmasında (46) Evre I hastalar göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodları veya sadece periferik lenf nodlarına uygulanacak radyoterapi olarak iki koldan randomize edilmiştir. Göğüs duvarıyla aksillası ışınlananlarda göğüs duvarı nüks oranı on yılda % 20'den %9'a inmiş, on yıllık hastalıksız sağkalım % 36'dan % 52'ye çıkmıştır.

Fletcher'in (59) 1963 -1977 yılları arasındaki çalışmasında 941 hasta incelenmiştir. Hastaların %70 'inde aksiller nod tutulmuş olup ışınlandıktan 10-20 yıl sonraki hastalıksız sağkalım sırasıyla % 55 ve % 50, 1-3 nod tutulumu olanlarda % 50 ve %48, 4'ten fazla lenf nod tutulumu olanlarda % 33 ve %30 olarak bildirilmiştir. 4'ten fazla nod tutulumu olanlarda en sık göğüs duvarında nüks görülmüştür (% 12).



I. Oslo (49) ve NSABPBO2 (51) çalışmalarında postoperatif dönemde 4'ten fazla aksiller lenf nodu tutulumunda uygulanan radyoterapiyle lokorejyonel başarı sağlanmıştır. Aksiller lenf nodu negatif olanlarda da uygulanan radyoterapiyle aksiller lenf nodu pozitiflerdeki kadar olmasa da lokorejyonel başarıya katkı sağlanabilmektedir (60,61,62,63,64).

Lokorejyonel nüks	Aksiller lenf nodu (+)	Aksiller lenf nodu (-)
RT +	% 15	% 48
RT -	% 15	% 23

Harward'dan Uematsu ve grubu (45) 1975-1985 yılları arasında % 78'ine postoperatif radyoterapi ile CMF veya doxorubycin'li rejimler uygulanan 309 hastayı değerlendirmiştir. Aksiller lenf nodu tutulmayanların % 80'inde, tutulanların % 50'inde lokal rekürrens görülmemiştir. Tutulan lenf nodu sayısı arttıkça lokal nüks oranı da artmaktadır.

Çalışmamızda lokal nüks ile aksiller lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde en yüksek oranların (% 28) 4-7 lenf tutulumlu hastalarda olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra lenf nodu tutulumu olmayanlarda görülen lokal nüksün (%27) 4-7 lenf tutulumu olanlara yakın bir oranda görülmesi aksiller küretaj ile çıkarılan lenf nodlarının yetersizliğini düşündürmektedir.

Danimarka Meme Kanseri Çalışma Grubu (65), 1977 - 1982 yılları arasında düşük riskli hastalarda incelenen aksiller lenf nodu sayısı arttıkça sürvinin de arttığını bildirmiştir. Çalışmaya göre çıkarılan lenf nodu sayısı 10'un altında ve üzerinde olanlar arasındaki fark anlamlıdır.

1949'dan beri 20'den fazla çalışmada radyoterapinin değeri test edilmiş ve tanımlanan riskli gruplar dikkate alınarak yapılan tedavilerle lokorejyonel başarısızlık azaltılabilmekle birlikte sürviye katkısı istatistiksel olarak gösterilememiştir.

Bazı araştırmacılar aksiller nodu tutulan hastalarda göğüs duvarına radyoterapi uygulamanın değerine inansa da diğerleri sürviyi kötüleştireceğini düşünerek bu tedavinin değerini sorgulamıştır (66).

Cuzick (67), 8 randomize çalışmayı 15 yıllık takip sonuçlarına göre değerlendirdiği ilk metaanalizinde, göğüs duvarına radyoterapi uygulanan hastaların sürvisinin azaldığını göstermiş fakat buna neden olan faktörü belirleyememiştir.

Bir tedavi şeklinin etkili olabilmesi için tedavi edilen bölgede rezidüel hastalık olmalıdır. Postoperatif radyoterapiden fayda görecektir hastalar lokal nüks gelişme riski olanlardır.(55). İlk radyoterapi çalışmaları bu risk faktörleri göz önüne alınmadan yapılmıştır. Göğüs duvarına uygulanacak radyoterapinin faydası da bu nedenle gösterilememiştir. Cuzick'in ilk metaanalizindeki çalışmalarda (Manchester Christie, I. Oslo, Manchester Bölge, Kanser Araştırma Grubu) düşük enerjili ortovoltaj cihazları kullanılmış, daha sonraki çalışmalarda (II. Oslo, Stockholm, Heidelberg, Edinburg, NSABPBO4) ise megavoltaj cihazlar kullanılmıştır. Bunlarda da günlük fraksiyon başına düşen doz miktarı 240 cGy'den fazladır.

Stockholm ve NSABP çalışmasında fraksiyon başına günlük 180-200 cGy, megavoltaj ile konvansiyonel dört alan tedavisi uygulanan hastaların mortalitesinde azalma bildirilmektedir.

1994'te Cuzick ve arkadaşları (68) mastektomi sonrası radyoterapi çalışmaları ile ilgili yazısında ilk metaanalizinin geçerli olmadığını bildirmiş, II. Oslo, Heidelberg, I. Stockholm çalışmalarında teknik nedenlerle uygulanan yüksek dozun kardiyak toksisiteye neden olabileceğini vurgulamıştır. Radyoterapi grubu ile cerrahi grubu mukayese edildiğinde, kalbe verilen yüksek doz nedeniyle radyoterapi grubunda iskemik kalp hastalığının fazla olduğu görülürken elektronla ışınlanan küçük bir grupta iskemik kalp hastalığında artış gösterilememiştir. Cuzick, kardiyak morbiditenin azaltılmasının, meme kanserinde sürviye katkı sağlayacağını göstermiştir.

Postoperatif dönemde kemoterapi uygulaması 1970'lerden sonra standart hale gelmekle birlikte göğüs duvarındaki nüksler kemik iliği transplantasyonu veya otolog kemik iliği infüzyonu yardımıyla uygulanan yüksek doz kemoterapi rejimlerine rağmen devam etmektedir.

Radyoterapili ve Radyoterapisiz Mastektomi ve Kemoterapi Çalışmaları

Çalışma	Piedmont	Helsinki	Mayo Clinic	Dana Farber	SEG	Glasgow	Overgaard	British Columbia
Yıllar	DY	1981-1984	1974-1980	1974-1984	1976-1983	1976-1982	1982-1989	1978-1985
Hasta Sayısı	159	200	293	206	597	322	1473	318
Kemoterapi	Melphalan, CMF	Cyclophosphamide, doxorubicin, fluorafur	Cyclophosphamide, Fluorouracil, prednisone	CMF, doxorubicin, cyclophosphamide CA	CMF	CMF	CMF	CMF
Radyoterapi	45-50 Gy GD'na, reyonel nodlara	45 Gy GD'na, reyonel nodlara	50 Gy reyonel nodlara +/- GD	45 Gy GD'na, reyonel nodlara	50 Gy GD'na, reyonel nodlara	37.8 Gy GD'na, reyonel nodlara	50 Gy GD'na, reyonel nodlara	37.5 Gy
Toplam Sağkalım	Melphalan CMF			CMF CA		Pre-menap* Post-menap*		
RT +	%60 %6	%65	%68	%77 %59	%45	%49 %58	%68	%60
RT -	%47 %58	%69	%66	%85 %63	%54	%54 %43	%63	%57
Lokoreyonel başarısızlık				CMF CA				
RT +	%13	%7	%10	%0 %2	%13	%12	%9	DY
RT -	%25	%24	%30	%5 %20	%25	%31	%28	DY
Takip	11 yıl	7.5 yıl	2 yıl	4 yıl	10 yıl	5 yıl	4 yıl median	10 yıl

GD: göğüs duvarı

DY: datası yok

* : 3 nod pozitif

Bu konuda iki retrospektif çalışma vardır:

Sykes ve arkadaşları (58) Evre II ve III 400 meme kanserli kadına mastektomi sonrası doxorubycin ve cyclophosphamide uygularken, % 38'ine de ilave olarak radyoterapi uygulamıştır. Sadece kemoterapi uygulananlarda lokorejyonel nüks %15 olup bu oran radyoterapi uygulananların iki katıdır.

Stefanik ve arkadaşları (69) mastektomi sonrası aksiller nod tutulumu olan 117 hastaya yalnızca CMF uygulamış ve beş yılda % 19 olan lokorejyonel nüks oranı kemoterapinin lokal kontroldeki yetersizliğini göstermiştir.

II. Stockholm çalışmasında (68,69,70,71) CMF ile postoperatif radyoterapi mukayese edilmiş ve orta 6.5 yıl takip sonrasında radyoterapi uygulanan postmenapoze hastaların hastalıksız sağkalımlarının artıp uzak metastaz oranlarının azaldığı, kemoterapi uygulanan pretmenapoze hastaların da uzak metastazlarının azaldığı tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalar tek başına uygulanacak kemoterapi veya radyoterapiyle sağlanacak faydanın ikisinin kombinasyonlarıyla elde edilecek başarıdan daha fazla olmadığını göstermiştir.

The Joint Center for Radiotherapy (45) EvreI-III, aksiller nodu tutulmuş veya cerrahi sınırları pozitif meme kanserli hastalarda postoperatif radyoterapi ile kemoterapinin değerini randomize etmiştir. On yılda görülen lokorejyonel başarısızlık % 6'dır. Uygulanan kemoterapi lokal nükse etkili olmayıp rejyonel kontrolde etkili olmuştur. Radyoterapi uygulanan grupta ise evre artsa da lokorejyonel nükste önemli bir artış tespit edilmemiştir.

Mayo Kliniğinin (72) yaptığı randomize çalışmada kemoterapi ve radyoterapinin kombine uygulanması lokorejyonel kontrolü %12'den %54'e çıkarmıştır.

Southeastern Kanser Çalışma Grubu (73,74) 4'ten fazla aksiller tutulumu olan hastalarda CMF ve radyoterapinin kombinasyonu ile lokal kontrol ve uzak metastaz oranlarına olumlu katkı sağlandığını bildirilmiştir.

Dana Farber Enstitüsü'nden Griem ve arkadaşları (75) riskli meme kanserli hastalarda mastektomi sonrası sadece kemoterapi ile % 20 olan lokal nüksü, kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonu ile %2 olarak bildirmiştir.

Fowble ve arkadaşları (76) (ECOG) 627 hastada yaptığı randomize çalışmada 4-7 aksillerlenf nodu tutulumlu, tümör çapı 5 cm.den büyük olan riskli hastalarda kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonunun toplam sağkalım ve lokal kontrole etkili olacağını bildirmiştir.

Bu çalışmalarda radyoterapinin lokorejyonel kontrolü artıracığı, radyoterapiye kemoterapinin kombine edilmesinin bu etkiye katkı sağlayacağı bildirilse de sürvide artış gösterilememiştir. Bunu 1990 ve 1993 yılında iki çalışma gösterebilmiştir.

Danimarka Meme Kanseri Grubu (77) premenapoze ve postmenapoze 1473 hastada CMF ile radyoterapiyi sadece CMF ile mukayese etmiştir. Hastaların hemen hepsi T3, T4 aksiller lenf nodu tutulumu olan riskli hastalardır. Kompüterize tomografi kullanarak her hastaya özel tedavi planlaması ile uygulanan radyoterapi hastalıksız sağkalımı % 47'den % 54'e, toplam sağkalımı % 63'ten % 68'e çıkarmıştır. Sürvideki artış premenapoze ve aksiller lenf nodu tutulumu 4'ten fazla olan hastalarda daha belirgindir.

Ragaz (78) patolojik Evre II hastalarda CMF ile radyoterapi uygulamanın 10 yılda hastalıksız sağkalımı % 44'ten % 60'a, toplam sağkalımı % 58'den % 68'e çıkardığını bildirmiştir.

Bu çalışmalardan elde edilen sonuç, lokorejyonel kontrolün toplam sürviye katkı sağladığı, kardiyak morbiditeyi azaltmak için foton-elektron tedavi şekilleriyle kişiye özel tedavi planlaması, tedaviden faydalanacak riskli grubun tespit edilmesi gereklilğidir.

İncelenen hastalar grubunda özellikle aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda postoperatif dönemde uygulanan adjuvan radyoterapiyle lokal nüks oranları azalmıştır (% 10-15). Toplam sağkalım oranıyla (% 58-68)

SONUÇ

Mastektomi sonrası radyoterapi özellikle aksiller lenf nodu dörtten fazla tutulan ve tümör çapı 5cm.den büyük olan hastalarda, lokal nüks oranlarını %20'lerden % 5-7'ye düşürüp uzak metastaz oranlarını azaltarak sürviyi uzattığından uygulanması gereken bir tedavi şekli olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızdaki hastaların tedavisi düzenlenirken göz önünde bulundurulan prognostikler (tümör çapı, aksiller lenf bezi tutulumu), uygulanan cerrahi yöntem ve patoloji raporları doğrultusunda değerlendirilmiştir. Ayrıca radyoterapist - cerrah işbirliği olmadığından östrojen ve progesteron reseptör tayini cerrahın inisiyatifine bırakılmıştır. Bu çalışmada reseptör tayini yapılan hasta sayısı yeterli olmadığından değerlendirilmeye alınmamıştır. Ayrıca radyoterapistler mevcut prognostiklere göre değişik tedavi şekilleri ve teknik uyguladığından sonuçlarda yeterli homojenite gözlenememiştir.

İncelediğimiz hasta grubunda özellikle aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalara postoperatif dönemde uygulanan adjuvant radyoterapiyle lokal nüks oranları azalmış (% 6) ve sağkalım artmıştır (% 88).

10) Haagensen CO., Treatment of Curable Carcinoma of the Breast, 2nd Edition, Radiat. Oncol. Biol. Phys. 3: 973 - 985, 1977

11) Carter JA, To Thiers a Rationale for an Extended Radiation Therapy Course, Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1: 98 - 992, 1977

12) Fisher B., Management of Operable Breast Cancer, J. Natl. Cancer Inst. 62: 2003 - 2077, 1977

13) Ashman J, Vaughan J., The Effect of Radiation Therapy on the Survival of Breast Cancer Patients, J. Natl. Cancer Inst. 62: 2003 - 2077, 1977

14) Ashman J, Vaughan J., The Effect of Radiation Therapy on the Survival of Breast Cancer Patients, J. Natl. Cancer Inst. 62: 2003 - 2077, 1977

15) Ashman J, Vaughan J., The Effect of Radiation Therapy on the Survival of Breast Cancer Patients, J. Natl. Cancer Inst. 62: 2003 - 2077, 1977

16) Ashman J, Vaughan J., The Effect of Radiation Therapy on the Survival of Breast Cancer Patients, J. Natl. Cancer Inst. 62: 2003 - 2077, 1977

17) Ashman J, Vaughan J., The Effect of Radiation Therapy on the Survival of Breast Cancer Patients, J. Natl. Cancer Inst. 62: 2003 - 2077, 1977

18) Ashman J, Vaughan J., The Effect of Radiation Therapy on the Survival of Breast Cancer Patients, J. Natl. Cancer Inst. 62: 2003 - 2077, 1977

19) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Effects of Adjuvant Tamoxifen and Cytotoxic Therapy on Mortality in Early Breast Cancer, New England Journal of Medicine, 319 (26): 1691 - 1692, 1988

KAYNAKLAR

- 1) Vincent T., De Vita, Rosenberg: Cancer Principles and Practice of Oncology. Chapter 40, p 1264 - 1308, 1993.
- 2) Winchester DP., Bernstein JR., Paige ML., et al: The Early Detection and Diagnosis of Breast Cancer. p 1 - 20, Atlanta, American Cancer Society, 1988.
- 3) Kelsey JL: A Review of Epidemiology of Human Breast Cancer. Epidemiol Review, p 74 - 109, 1979.
- 4) Değerli Ü.: Meme Hastalıkları. p 237 - 259.
- 5) Haagensen CD.: Disease of Breast, 2nd Edition. Philadelphia, WB Saunders, 1971.
- 6) Melvin J., Silverstein, MD.: Noninvasive Breast Cancer. Contemporary Management of Breast Cancer. Obst. and Gyn. Clin. of North America, 21:639, 1994.
- 7) Schwartz GF.: Clinically Occult Breast Ca: Multicentricity and Implication for Treatment. Ann Surg., 191:8 - 12, 1980.
- 8) Perez Carlos: Principles and Practice of Radiation Oncology. p 886, 887.
- 9) Andersen WAD.: Synopsis of Pathology. p 798.
- 10) Haagensen CD.: Treatment of Curable Carcinoma of the Breast. Int. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2:975 - 980, 1977.
- 11) Urban JA.: Is There a Rationale for an Extended Radical Procedure?. Int. Journ. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2:983 - 998, 1977.
- 12) Urban JA.: Management of Operable Breast Cancer: The Surgeons View. Cancer, 42:2066 - 2077, 1978.
- 13) Marchant Douglas J., MD.: Invasive Breast Cancer, Contemporary Management of breast cancer. Obst. and Gyn. Clin. of North America, 21:660, 1994.
- 14) Topuzlu C.: Meme Kanserinin Güncel Cerrahi Tedavisi. Ulusal Cerrahi Dergisi, 11:339, 1995.
- 15) Cox James: Moss' Radiation Oncology. p 382, 1994.
- 16) Perez Carlos: Principles and Practice of Radiation Oncology. p 903.
- 17) Dobbs - Barret - Ash: Practical Radiotherapy Planning. p 153 - 159.
- 18) Bonadonna G., Rossi A., Tancini G.: Adjuvant Chemotherapy Trials in Resectable Breast Cancer with Positive Axillary Nodes. the Experience of the Milan Cancer Institute. In Jones SE., Salmon SE. Adjuvant Therapy of Cancer IX. Orlando, 195 - 207, 1984.
- 19) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of Adjuvant Tamoxifen and Cytotoxic Therapy on Mortality in Early Breast Cancer. New England Journal of Medicine, 319 (26): 1681 - 1692, 1988.

- 20) Wolmark N.: The Year of Adjuvant Therapy in Node Negative Breast Cancer. PPO Updates, 3 (12):1 -10, 1989.
- 21) Yıldız Erhan: Ulusal Cerrahi Dergisi. 11:322 - 332, 1995.
- 22) Fisher ER., Palekas A., Rockette H.: Pathologic Findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. Cancer, 42:2032 - 2038, 1978.
- 23) Tavassoli FA.: Pathology of the Breast. p 25 - 52, 1992.
- 24) Hornstein E., Skornick Y., Rozin R.: Management of Breast Cancer in Pregnancy and Lactation. J. Surg. Oncol. 21:179 - 182, 1982.
- 25) Ashikari R., Hajdu S., Robbins GF.: Intraductal Carcinoma of the Breast. Cancer 28:1182 - 1187, 1971.
- 26) Donegan WL.: The Influence of Untreated Internal Mammary Metastases Upon the Cancer of Mammary Cancer. Cancer 39:533 - 538, 1977.
- 27) Elston CW., Ellis IO.: Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. The Value of Histological Grade in Breast Cancer. Histopathology 19:403 - 410, 1991.
- 28) Davis BW., Gelber R., Goldhish A.: Prognostic Significance of Peritumoral Vessel Invasion in Clinical Trials of Adjuvant Therapy for Breast Cancer with Axillary Lymph Node Metastases. Human Pathology 16:1212 - 1218, 1985.
- 29) Roses DF., Bell DA., Flotte TJ.: Pathologic Predictors of Recurrence in Stage I Breast Cancer. Am. J. Clin. Pathol. 78:817 - 820, 1982.
- 30) Atkin NB., Kay R.: Prognostic Significance of Modal DNA Value and Other Factors in Malignant Tumors, Based on 1465 Cases. British Journ. of Cancer 40:210, 1979.
- 31) Ellis CN., Frey ES., Burnette JJ.: The Content of Tumor DNA as an Indicator of Prognosis in Patients with T1N0M0 and T2N0M0 Carcinoma of Breast. Surgery 106:133 - 138, 1989.
- 32) Gerdes J., Schwab U., Lemk H., Stein H.: Production of a Mouse Monoclonal Antibody Reactive with a Human Nuclear Antigen Associated with Cell Proliferation. Int. J. Cancer 31:13 - 20, 1983.
- 33) Şahin A., Ro SY., Elnaggar AK.: Tumor Proliferative Fractioning Solid Malignant Neoplasms: A Comparative Study of Ki - 67 Immunostaining and Flow Cytometric Determinations. Am. J. Clin. Pathology 96:512 - 519, 1991.
- 34) Maynard PV., Davis CJ., Blamey RW.: Relationship Between Estrogen Receptor Content and Histological Grade in Human Primary Breast Tumors. British Journ of Cancer 38:745 - 748, 1978.
- 35) Chevalier B., Heintzman F.: Prognostic Values of Estrogen and Progesteron Receptors in Operable Breast Cancer. Results of a Univariate and Multivariate Analysis. Cancer 62:2517 - 2524, 1988.
- 36) Furmanski P., Saunder E., Brooks D., Rich MA.: The Prognostic Value of Estrogen Receptor Determinations in Patients with Primary Breast Cancer. Cancer 46:2794 - 2796, 1980.
- 37) Tandon AK., Clark GM., Chamness GC., Chirgwin JM., McGuire WL.: Cathepsin D and Prognosis in Breast Cancer. New England Journal of Medicine 26:437 - 441, 1990.

- 38) Capony F., Rougeat P., Montcourrier P., Availles V., Salazar G., Rochefort H.: Increased Secretion Altered Processing and Glycosylation of Pro-Cathepsin D in Human Mammary Cancer Cells. *Cancer* 49:3904 - 3909, 1989.
- 39) Schwartz LH., Koerner FC., Edgerton SM.: PS2 Expression and Response to Hormonal Therapy in Patients with Advanced Breast Cancer. *Cancer* 51:624 - 628, 1991.
- 40) Yandell DW., Thor AD.: P53 Analysis in Diagnostic Pathology. *Diag. Mol. Pathology* 2:1,2, 1993.
- 41) Thor A., Moore DH., Edgerton SM.: Accumulation of P53 Tumor Suppressor Gene Protein: An Independent Marker of Prognosis in Breast Cancers. *Journ. Nat. Cancer Inst.* 84:845 - 855, 1992.
- 42) Berger MS., Locher GM., Saurer S.: Correlation of C-erb-B-2 Gene Amplification and Protein Expression in Human Breast Cancer with Nodal Status and Nuclear Grading. *Cancer Res.* 48:1238 - 1243, 1988.
- 43) Slamon DJ., Clark GM., Wang SG., Ullrich A., MC Guire WL.: Survival with Amplification of Her-2 /Neu Oncogene. *Science* 235:177 - 182, 1987.
- 44) Pierce Lori J., Glatstein E.: Postmastectomy Radiotherapy in the Management of Operabl Breast Cancer. *Cancer Suppl.* 74:477 - 485, 1994.
- 45) Uematsu M., Bernstein BA., Recht A., Abner A.: Long Term Results of Postoperative Radiation Therapy Following Mastctomy with or without Chemotherapy in Stage I-III Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 25:765 - 770, 1993.
- 46) Jones JM., Rie GG.: Mortality patterns over 34 Years of Breast Cancer Patients in a Clinical Trial of Postoperative Radiotherapy. *Clin. Radilogy* 42:2048, 1989.
- 47) Kaae J., Johansen H.: Does Simple Mastectomy Followed by a Radiation Offer Survival Comparable to Radical Procedures? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2:1163 - 1166, 1977.
- 48) Host H., Brennhout I.: The effect of Postoperative Radiotherapy in Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2:1061 - 1067, 1977.
- 49) Host H., Brennhout I., Loeb M.: Postoperative Radiotherapy in Breast Cancer: Longterm results from Oslo study.nt. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:727 - 732, 1986.
- 50) Rutqvist LE., Patterson D., Johanssen H.: Advuvant Radiation Therapy versus Surgery Alone in Operable Breast Cancer: Long Term Follow up of a Randomized Clinical Trial. *Radiotherapy Oncology* 26:104 - 110, 1993.
- 51) Fisher B., Slack NH., Cavanaugh PP., Gardner B.: Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer; Results of NSABP Clinical Trial. *Ann Surg.* 172:711 - 730, 1970.
- 52) Auquier A., Ratqvist LE., Host H., Rotstein S., Arriagada R.: Postmastectomy Megavoltage Radiotherapy. The Oslo - Stockholm Trial, *Eur. J. Cancer* 28: 433 - 437, 1992.
- 53) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of Radiotherapy and Surgery in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 30:1444 - 1455, 1995.

- 54) Valagussa P., Bonadonna G., Veronesi U.: Patterns of Relapse and Survival Following Radical Mastectomy. *Cancer* 41:1170 - 1178, 1979.
- 55) Haagensen CD., Bodian C.: A Personal Experience with Halsted's Radical Mastectomy. *Ann Surg.* 199:143 - 150, 1984.
- 56) Levitt S.: The Importance of Locoregional Control in the Treatment of Breast Cancer and its Impact on Survival. *Cancer* 74 (7):1840 -1844, 1994.
- 57) Arriagada R., Le MG., Mouriessse H.: Long Term Effects of Internal Mammary Chain Treatment: Results of Multivariate Analysis of 1195 Patients with Operable Breast Cancer and Positive Axillary Nodes. *Radiotherapy Oncology* 11:213 - 222, 1988.
- 58) Sykes HF., Sim DA., Wonk CJ., Cassady JR., Salmon SE.: Local - Regional Recurrence in Breast Cancer After Mastectomy and Adriamycin Based Adjuvant Chemotherapy: Evaluation of the Role of Postoperative Radiotherapy. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 16:461 - 467, 1989.
- 59) Gilbert H., Fletcher MD.: Long Range Results for Breast Cancer Patients Treated by Radical Mastectomy and Postoperative Radiotherapy without Adjuvant Chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 17:11 - 14, 1989.
- 60) Rutqvist LE., Cedemark B., Glas U.: Radiotherapy, Chemotherapy and Tamoxifen as Adjuncts to Surgery in Early Breast Cancer: A Summary of Three Randomized Trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16:629 - 639, 1986.
- 61) Strender LE., Wallgren A., Arndt J.: Adjuvant Radiotherapy Operabl Breast Cancer: Correlation between Dose in Internal Mamary Nodes and Prognosis. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 7:1319 - 1325, 1981.
- 62) Wallgren A., Arner O., Bergstron J.: The Value of Postoperative Radithery in Operabl Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 6:287 - 290, 1980.
- 63) Wallgren A., Arner O., Bergstron J.: Radiation Therapy in Operabl Breast Cancer. Result from the Stockholm Trial on Adjuvant Radiotherapy . *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 12:533 - 537, 1986.
- 64) Pierce L., Lichter A.: Postmastectomy Radiotherapy: More Than Lokoregional Control. *Journal of Clinical Oncology* 12:444 - 446, 1994.
- 65) Axelsson CK., Mouridsen HT., Zedeler K.: Axillary Dissection of Level I and II. Lymph Nodes is Important in Breast Cancer Classification. *Eur. J. Cancer* 28A: 1415 - 1418, 1992.
- 66) Stjernsward J.: Can Survival Be Decreased By Postoperative Irradiation? *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 2:1171 - 1175, 1977.
- 67) Cuzick J., Stewart H., Peto R.: Overview of Randomized Trials of Postoperative Adjuvant Radiotherapy in Breast Cancer. *Cencer Treatment* 71: 15-29, 1987
- 68) Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L.: Cause Specific Mortality in Long Term Survivors of Breast Cancer Who Participated in Trials of Radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 12:447 - 453, 1994.

- 69) Stefanik D., Goldberg R., Smith F., Smith L.: Local - Regional Failure in Patients Treated with Aduvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 3:664 - 665, 1985.
- 70) Rutqvist L., Cedermark B., Glas U., Johansson H.: Radiotherapy , Chemotherapy and Tamoxifen as Adjuncts to Surgery in Early Breast Cancer: A Summary of Three Randomized Trials. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 16:629 - 639, 1989.
- 71) Rutqvist L., Cedermark B., Glas U., Johansson H.: Randomized Trial of Adjuvant Tamoxifen Combined with Postoperative Radiththerapy or Adjuvant Chemotherapy in Postmenapausal Breast Cancer. *Cancer* 66:89 - 96, 1990.
- 72) Ahmann DL., O'Fallon JR., Scanlon PW., Payne WS.: Preliminary Assesment of Factors Associated with Recurrent Disease in a Surgical Adjuvant Clinical Trial for Patients with Breast Cancer with Special Emphasis on the Agressiveness of Therapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 5:371 - 381, 1982.
- 73) Fisher B., Wolmark N., Bauer M.: The Accuracy of Clinical Nodal Staging and of Limited Axillary Dissection as a Determinant of Histological Nodal Status in Carcinoma of the Breast. *Surg. Gyn. and Obst.* 152:765 - 772, 1981.
- 74) Velez - Garcia E., Carpenter JT., Moore M.: Postsurgical Adjuvant Chemotherapy with or without Radiotherapy in Women with Breast Cancer and Positive Axillary Nodes: A Southeastern Cancer Study Group Trial. *Eur. J. Cancer* 11:1833 - 1837, 1992.
- 75) Griem KL., Henderson IC., Ascoli D., Silver B.: The Five Year Results of a Randomized Trial of Adjuvant Radiation Therapy After Chemotherapy in Breast Cancer Patients Treated with Mastectomy. *J. Clin. Oncol.* 5:1546 - 1555, 1987.
- 76) Fowble B., Gray R., Gilchrist K.: Identification of a Subgoup of Patients with Breast Cancer and Histologically Positive Axillary Nodes Receiving Adjuvant Chemotherapy Who may Benefit from Postoperative Radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 6:1107 - 1117, 1988.
- 77) Overgaard M., Christensen JJ., Johansen H., Rose C.: Evaluation of Radiotherapy in High Risk Breast Cancer Patients: Report from the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19:1121 - 1124, 1990.
- 78) Ragaz J., Jackson SM., Plenderleith IH.: Can Adjuvant Radiotherapy Improve the Overall Survival of Breast Cancer Patients in the Presence of Adjuvant Chemotherapy? 10 Year Analysis of the British Columbia Randomized Trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 12:60, 1993.