

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Füsün TOKATLI

**MEME KANSERLİ HASTALARDA LOKAL
BÖLGESEL NÜKS ÜZERİNE RADYOTERAPİ
ZAMANLAMASININ PROGNOSTİK FAKTÖR
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Hasan YILMAZ

EDİRNE - 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile ben ve tüm çalışma arkadaşlarıma her zaman yol gösterici olan, yetişmemde büyük katkı ve emeği geçen değerli hocam ve tez yöneticim olan Doç. Dr. Füsün Tokatlı'ya, başta Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Cem Uzal olmak üzere değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Zafer Koçak, Yrd. Doç. Dr. Murat Çaloğlu, Yrd. Doç. Dr. Ruşen Çoşar Alas, Yrd. Doç. Dr. Mert Saynak, Yrd. Doç. Dr. Vuslat Yürüt Çaloğlu'na, istatistik analizlerimi gerçekleştiren Doç. Dr. Mevlüt Türe'ye, tüm çalışma arkadaşlarıma ve sabır ve desteklerinden dolayı aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ANATOMİ.....	3
MEMENİN KAN DOLAŞIMI.....	3
AKSİLLA	4
MEMENİN LENFATİK DRENAJ.....	5
EVRELEME	6
PATOLOJİK SINIFLAMA... ..	9
PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	10
MEME KANSERİNDE TEDAVİ.....	16
RADYOTERAPİ ALANLARI.....	19
LOKAL VE BÖLGESEL NÜKS.....	23
RADYOTERAPİ ZAMANLAMASININ LOKAL BÖLGESEL NÜKS ÜZERİNE ETKİSİ.....	27
GEREÇVE YÖNTEMLER.....	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	42
SONUÇ.....	52
ÖZET	54
SUMMARY	56
KAYNAKLAR.....	58
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BL	: Bölgesel lenfatikler
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EİK	: Yaygın intraduktal komponent
ER	: Östrojen reseptörü
Fr	: Fraksiyon
HG	: Histolojik grad
İM	: İnternal mammaryan
KT	: Kemoterapi
LHRH	: Lüteinizan hormon salgılatıcı
LVI	: Lenfovasküler invazyon
Mİ	: Mitotik indeks
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MKT	: Meme koruyucu tedavi
MRM	: Modifiye radikal mastektomi
PgR	: Progesteron reseptörü
RM	: Radikal mastektomi
RT	: Radyoterapi
TC	: Toraks cidarı
Tİİ	: Timidin işaretleme indeksi
TMX	: Tamoksifen

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Avrupa'da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri'nde de yılda 184 bin yeni olgu saptanmaktadır (1). Gelecekte tahmin edilen yeni meme kanseri tanısı alacak olan hasta sayısı 215 bin civarındadır (2). Meme kanseri kadınlarda ölüme sebep olan kanserler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Beklenen ölüm sayısı ise 41 bin civarındadır (2).

Meme kanserinin multimodel tedavisinde radyoterapi, primer ve adjuvan tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Adjuvan tedaviler sonrasında nükslerin dörtte üçü ilk beş yılda ortaya çıkmaktadır. Meme kanserli hastalarda lokal bölgesel yinelemeyi arttırdığı ispatlanmış risk faktörleri mevcuttur. Bu faktörler; tümör, hasta ve tedavi özellikleriyle ilişkili olarak gruplandırılmaktadır. Tümöre ait faktörler arasında, tümörün lokalizasyonu, tümör çapı, aksiller metastaz durumu, histolojik gradı, koruyucu cerrahi yapılmışsa ekstensif intraduktal komponent varlığı, multisentrisite, biyolojik marker'lar (östrojen ve progesteron reseptörleri, Her2/neu varlığı, BRCA-1 ve BRCA-2 v.b.) sayılmaktadır. Hastaya ait faktörler; yaş, menopoz durumu, aile hikayesi, menarş yaşı, menopoz yaşı, laktasyon ve doğum sayısıdır. Tedaviyle ilişkili faktörler ise cerrahinin şekli, cerrahi sınırların durumu, radyoterapinin kalitesi ve sistemik tedavilerin varlığıdır.

Literatürde, lokal ve bölgesel radyoterapinin meme koruyucu cerrahi veya mastektomi sonrası lokal kontrol ve sağkalımı arttırdığını bildiren randomize çalışmalar ve meta-analizler mevcuttur (3,4). EBCTCG'nin 2005 yılı meta-analizinde radyoterapinin izole lokal nüksleri 10 yılda %30, meme kanserinden ölümleri 15 yılda %5 oranında azalttığı rapor edilmiştir (5). Mastektomi sonrasında aksillası pozitif yineleme riski yüksek olan hasta alt grubunda

radıyoterapi izole lokal yinelemeleri %17 oranında azaltmaktadır (6,7). Adjuvan kemoterapi yapılsa dahi lokal kontrol radyoterapi ile olduğu kadar başarılı bir şekilde sağlanamamaktadır. Günümüzde iyi bir lokal kontrol sağlayabilmek ve sağkalımı uzatmak için yüksek riskli hastalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu, mastektomi sonrasında standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Meme koruyucu cerrahi sonrası meme içinde yineleme riski radyoterapi yapılmadığında %35-40'lara ulaşmaktadır. Ancak radyoterapi ile bu oran %5-10'lara gerilemektedir (8-13). Bu nedenle günümüzde, meme koruyucu cerrahi sonrası memeye yönelik radyoterapi ve aksiller tutulumu olan olgularda bölgesel lenfatiklerin de ışınlanması standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Lokal yinelemeye etkisi olabilecek radyoterapi ile ilgili faktörler arasında cerrahi radyoterapi zamanlaması, tüm memenin aldığı doz ve ışınlama tekniğı ve ek doz verilip verilmemesi yer almaktadır. Cerrahi ile radyoterapi başlangıcı arasında geçen sürenin yineleme üzerine olan etkisini araştıran çalışmaların çoğı ne yazık ki non-randomize çalışmalardır. Bu konuyla ilgili az sayıdaki çalışma radyoterapinin başlamasındaki gecikmenin nüks oranlarını arttırabileceğini öne sürmektedir (14,15). Çalışmacılara göre, cerrahi ile radyoterapi başlangıcı arasında geçen süre içerisinde rezidüel tümör hücrelerinde repopulasyon meydana gelmekte ve yineleme oranını arttırmaktadır. Bununla birlikte diğere retrospektif çalışmalarda radyoterapinin gecikmesinin lokal nüksü arttırmadığı rapor edilmiştir (16-19).

Bu çalışmada; 1999-2006 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran meme kanseri tanısı patolojik olarak verifiye edilmiş, operasyon sonrası adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve reseptör durumuna göre hormon tedavisi alan veya almayan, non-metastatik 371 olgu retrospektif olarak incelenerek lokal nüks ve sağkalımlar üzerine radyoterapi zamanlamasının etkisinin analiz edilmesi amaçlanmıştır. Sonuçlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Matür kadın memesi, süperiorda ikinci ya da üçüncü kaburgalar seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kaburgalar seviyesindeki memealtı kıvrımına kadar uzanır. Lateralinde, anterior ya da mid-aksiller çizgi, medialinde sternumun lateral sınırı yer alır.

Meme, tubuloalveolar tipte glandular doku içeren 15-20 adet lobdan oluşur. Loblar arasında bulunan fibröz bağ dokusu destek görevi görürken, yağ dokusu boşlukları doldurur. Süperfisyel fasyanın yüzeyel tabakasından, yani hipodermisten meme parenkimine doğru uzanan fibröz bağ dokusu kalınlaşmalarına *Cooper* ligamentleri adı verilir.

Lobların her biri 2-4 mm çaplı birer laktifer duktus ile sonlanır. Bunlar meme başında 0.4-0.7 mm çaplı birer orifise açılırlar. Her bir duktus areola altında dilate bir bölüm içerir. Bunlara laktifer sinüs adı verilir. Laktifer duktuslar dallanarak subsegmental ve terminal duktuslara dönüşürler. Terminal duktuslar gevşek bir bağ dokusu stroma ile, memenin fonksiyonel ünitesi olan lobüller ise yoğun kollajenöz bir stroma ile çevrelenmişlerdir. Memenin fonksiyonel olarak en aktif bölümü olan terminal duktal-lobüler ünite (TDLU) kısa bir terminal duktus bölümünden ve asinüsten (alveol) meydana gelir (20).

MEMENİN KAN DOLAŞIMI

Arteryal Dolaşım

Memenin arteryal beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır.

1. İnternal torasik (internal mammaryan) arterin perforan dalları: Subklavian arterin bir dalı olan internal torasik arter, internal interkostal kasların arkasından sternumun lateral sınırı boyunca ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar ikinci, üçüncü ve

dördüncü interkostal aralıktan interkostal kasları ve *pektoralis majör* kasını geçerek memenin medial yarısının ve bu bölge cildinin kanlanmasını sağlarlar.

2. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları: İkinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklarda posterior interkostal arterler mammaryan dallarını verirler ve memenin lateral yarısının arteriyel beslenmesini sağlarlar.

Aksiller arterin dalları: Supreme torasik, torakoakromial ve lateral torasik arterler aksiller arterin dalları olup bunlar *pektoralis majör* kasının lateral sınırını çevreleyerek memeye ulaşırlar.

Venöz Dolaşım

Memenin venöz drenajı, meme kanserinin metastazı açısından önemlidir. Venöz damarlar, arterlere ve lenfatik damarlara eşlik ederler. Toraks duvarının ve memenin venöz drenajını sağlayan üç ana ven grubu vardır.

1. İnternal torasik venin perforan dalları: Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar internal vene, bu ven de brakiosefalik vene katılır.
2. Aksiller ven ile bağlantılı dallar: Basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir ya da iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven birinci kostanın proksimalinde subklavian ven olur.
3. Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları: İnterkostal venler posteriorda vertabraların venöz sistemi ile bağlantılıdır. Bu sistem azigoz vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır. Anteriorda ise internal torasik venler yoluyla brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar.

Bu venöz yollar ile ilerleyen metastatik emboli kalbe ve oradan da akciğerlere giderek, akciğerlerin kapiler yatağında kalır. Meme karsinomu bu şekilde akciğerlere metastaz yapar.

AKSİLLA

Aksilla toraks duvarı ile üst eksteremite arasındaki piramit şeklindeki boşluktur. Dört duvarı, bir tabanı ve apeksi vardır. Taban kısmını aksiller fasya ve cilt meydana getirir. Apeks, servikoaksiller kanal yoluyla boynun posterior üçgeni ile bağlantılı bir aralıktır. Servikoaksiller kanal anteriorda klavikula, posteriorda skapula, medialde birinci kosta ile sınırlıdır.

Anterior duvarı *pektoralis majör* ve *minör* kasları ile bunların fasyaları meydana getirir. Posterior duvar ise skapulanın anterior yüzeyinde yer alan subkapsüler kas ve daha az

oranda *teres majör* ve *latissimus dorsi* kasları ile bunların tendonları tarafından oluşturulur. Lateral duvarı ise humerus üzerindeki anterior ve posterior duvar kaslarının yapıştığı bölgeler arasındaki *intertuberküler sulkus* ile *korakobrakialis* ve *biceps* kasları meydana getirir. Medial duvar *serratus anterior* kası tarafından oluşturulur.

MEMENİN LENFATİK DRENAJİ

Aksiller Drenaj

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

1. Aksiller ven grubu (lateral grup): Aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşim gösteren 4-6 adet lenf gangliyonundan oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümü bu gangliyonlara olur.
2. Eksternal mammaryan grup (anterior ya da pektoral grup): 4-5 lenf gangliyonundan oluşan bu grup *pektoral minör* kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Lenf akımı bu lenf gangliyonlarından santral ya da subklavikuler lenf gangliyonlarına doğrudur.
3. Skapular grup (posterior ya da subskapular grup): Skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşen ve 6-7 lenf gangliyonundan oluşan bu grup, boyun, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajını sağlar.
4. Santral grup: Bu grup 3-4 lenf gangliyonundan oluşur. Genelde *pektoralis minör* kasının posteriorunda yer alır. Diğer üç gruptan ve direk olarak memeden lenf akımını alır.
5. Subklavikuler grup (apikal grup): *Pektoralis minör* kasının üst sınırının posteriorundaki 6-12 adet lenf gangliyonundan oluşan bu grup, aksiller venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanır. Bu gangliyonlardan çıkan lenfatik damarlar birleşerek subklavian trunkusu oluştururlar.
6. İnterpektoral grup (Rotter grubu): *Pektoralis majör* ve *minör* kasları arasında 1-4 adet küçük lenf gangliyonundan oluşan bu gruptan çıkan lenfatikler santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına giderler.

Aksiller lenf gangliyonları, anatomik olarak, *pektoralis minör* kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılırlar. *Pektoralis minör* kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan lenf gangliyonları Level I olarak adlandırılırlar. Bu gruba eksternal

mammaryan, aksiller ven ve skapuler lenf gangliyonu grupları girer. *Pectoralis minör* kasının posteriorunda yerleşen gangliyonlar Level II grubu olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf gangliyonu grubunu içerir. Level III lenf gangliyonları *pektoralis minör* kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde yer alırlar ve subklavikuler lenf gangliyonu grubunu kapsarlar.

İnternal Mammaryan Drenaj

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

EVRELEME

Son yıllarda tarama amaçlı mamografik tetkiklerin yaygın uygulanması, sentinel lenf nodu disseksiyonu tekniklerinin ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesi invaziv meme kanserlerinin giderek daha erken evrelerde saptanmasına yol açmıştır. Ayrıca infraklaviküler, supraklaviküler ve internal mammaryan lenf nodları ile ilgili artan deneyimler bu konudaki eski yargıların sorgulanmasına neden olmuştur. Meme kanserinin doğal seyrinde gözlenen bu değişimler evreleme sisteminde de yenilik gereksinimini doğurmuştur. Bu gereksinim doğrultusunda oluşturulan Meme Kanseri Çalışma Grubu iki yıllık çalışmanın sonucunda yeni bir evreleme yolundaki çalışmalarını tamamlamış ve Amerikan Birleşik Kanser Komitesine sunmuştur. Yeni evreleme sisteminde de kanıta dayalı bulgulara yer verilmiş ve klinik konsensusun oluşabileceği ortak bir zemin sağlanmaya çalışılmıştır. 2002 yılında yeni evreleme sistemi uygulanmaya başlanmıştır.

Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır (21). T; tümör büyüklüğünü, N; bölgesel lenf bezlerinin tutulumunu, M; ise uzak metastazları gösterir.

Primer Tümör

Klinik ve patolojik sınıflaması aynıdır

Tx :Değerlendirilemeyen primer tümör

T0 :Primer tümöre ait bulgu yok

Tis :İn situ karsinom

Tis (DCIS) :Duktal karsinom in situ

Tis (LCIS)	:Lobuler karsinom in situ
Tis (Paget)	:Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)
T1	:En büyük çapı ≤ 2.0 cm tümör
T1mic	:En büyük çapı ≤ 0.1 cm mikroinvazif tümör
T1a	:Tümör çapı > 0.1 cm, ancak ≤ 0.5 cm
T1b	:Tümör çapı > 0.5 cm, ancak ≤ 1.0 cm
T1c	:Tümör çapı > 1.0 cm, ancak ≤ 2.0 cm
T2	:Tümör çapı > 2.0 cm, ancak ≤ 5.0 cm
T3	:Tümör çapı > 5.0 cm
T4	:Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör
T4a	: <i>Pectoralis major</i> kası dışında göğüs duvarına yayılım
T4b	:Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri
T4c	:T4a ve T4b
T4d	:İnflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları

Klinik sınıflandırma: Klinik ve radyolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

Nx	:Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
N0	:Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	:Hareketli, ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı
N2	:Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral <i>internal mammaryan</i> (İM) nodal metastaz
N2a	:Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b	:Aksiller metastaz klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N3	:İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a	:İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3b	:Klinik + radyolojik olarak (lenfosintigrafi dışı) görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı

N3c :Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Patolojik sınıflandırma: Patolojik bulgulara göre sınıflandırılmıştır.

pNx :Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pN0 :Bölgesel lenf nodu metastazı yok

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

pN1a :1-3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN1b :Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

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

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

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

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

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

pN3a :10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı > 2.0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

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

pN3c :Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastazlar

Mx	:Değerlendirilemeyen uzak metastaz
M0	:Uzak metastaz yok
M1	:Uzak metastaz var

PATOLOJİK SINIFLAMA

I- Epiteyal tümörler

A. Benign

1. İntraduktal papillom
2. Meme başı adenomu
3. Adenom
 - a- Tubuler
 - b- Laktasyon

B. Malign

- 1- Noninvaziv
 - a- İntraduktal (in situ duktal) karsinom
 - b- İn situ lobuler karsinom
- 2- İnvaziv
 - a- İnvaziv duktal karsinom
 - b- İntraduktal komponenti baskın invaziv duktal karsinom
 - c- İnvaziv lobuler karsinom
 - d- Müsinöz karsinom
 - e- Medüller karsinom
 - f- Papiller karsinom
 - g- Tubuler karsinom
 - h- Adenoid kistik karsinom
 - i- Sekretuar karsinom
 - j- Apokrin karsinom
 - k- Metaplastik karsinom

II- Mikst konnektif doku ve epiteyal tümörler

- a. Fibroadenom
- b. Filloides tümör
- c. Karsinosarkom

III – Çeşitli tümörler

- a. Yumuşak doku tümörleri
- b. Deri tümörleri
- c. Hematopoietik ve lenfoid dokuların tümörleri

IV- Sınıflandırılmayan tümörler

V- Meme displazisi

VI- Tümöre benzer lezyonlar

- a. Duktal ektazi
- b. İnflamatuar psödötümör
- c. Hamartom
- d. Jinekomasti
- e. Diğerleri

İnvaziv Duktal Karsinom

Meme karsinomların %47-75'ini oluşturan en sık tipidir. Genellikle 50'li yaşlarda görülür. Makroskopik olarak iyi sınırlı veya yıldız şeklinde olabilir.

İnvaziv Lobuler Karsinom

Bütün invaziv meme karsinomların %0.7-15'ini oluşturur. Hastaların yaşı 26-86 arasında değişir. Düzensiz infiltratif veya iyi sınırlı, indüre kitlelerdir. Birkaç santimetre boyutta kötü sınırlı alanlar oluşturabilirler veya tüm memeye yayılmış masif tümör oluşturabilirler.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Doğal seyri çok değişken olan meme kanserinde nüks riskini hesaplayabilmek ve kötü seyirli hasta altgruplarını belirlemek için biyolojik işaretleyicilere ihtiyaç vardır.

Tanı veya cerrahi sırasında mevcut olup adjuvan tedavi yapılmadığı durumda hastalıksız ve genel sağkalım ile ilişkili bulunan her türlü ölçüm prognostik faktör olarak adlandırılır. Prognostik faktörler bir tümörün doğal seyrini önceden belirlemek amacıyla da kullanılabilir. Belirli bir tedaviye yanıtı veya yanıtızsızlığı önceden gösteren ölçümlere ise prediktif faktör denir. Tümörün östrojen reseptör durumu hormonal tedaviye yanıtı belirleyen bir prediktif faktör örneğidir.

Yaş, menopoiz durumu ve etnik yapı gibi demografik özellikler, tümör büyüklüğü, aksiller nod durumu ve patolojik alttip gibi tümör özellikleri, onkogenler, tümör supressör

genleri, büyüme faktörleri ve proliferasyon ölçümleri gibi biyolojik işaretleyiciler muhtemel prognostik faktörlerdir.

Tümöre Bağlı Özellikler

Aksiller nod tutulumu: Aksiller nodlar meme için major drenaj bölgesidir. Klinik olarak tespit edilebilen meme kanserli hastaların %50'sinde aksiller nod tutulumu saptanır. Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Birçok klinik çalışmada hastalar nod (-), 1-3 nod (+) ve > 4 nod (+) olarak gruplanmakla birlikte, tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (22). Lenf nodu tutulumu tümör büyüklüğü ile ilişkilidir. Bu birçok çalışmada ve daha geniş olarak NCI 'Surveillance, Epidemiology and End Results' (SEER) programında gösterilmiştir (23-25). Tümör boyutu arttıkça aksiller nod tutulum olasılığının arttığı, en küçük tümörlerde bile (0.5 cm'den küçük) %20 tutulum riski olduğu gösterilmiştir (26).

Tümörün meme içindeki lokalizasyonu aksiller tutulum riskini belirleyen bir diğer faktördür. Yapılan çalışmalar sonucunda dış kadran tümürlü hastaların %43-52'sinde, iç kadran tümörlerinin ise %35-40'ında aksiller nod tutulumu saptanmıştır (24,26).

Aksiller tutulumun düzeyi de prognozla ilişkilidir. Level III nodların tutulumunda prognoz daha kötüdür. Ancak, nod sayısı ile tutulum düzeyinin prognozla ilişkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada nod sayısı sabit tutulduğunda, sağkalımın tutulum düzeyinden bağımsız ve nod sayısının prognozu tayinde daha önemli olduğu gösterilmiştir (27).

Histolojik tip: En sık rastlanan meme kanseri tipleri invaziv duktal ve invaziv lobüler kanserdir. Birden fazla türde hücre bir arada görüldüğünde prognoz en habis elemana göre tayin edilir. İnvaziv duktal karsinomlu hastalarda aksiller nod tutulumu daha sık ve buna bağlı olarak klinik seyir daha kötüdür (28).

SEER programı ile 160000 invaziv meme kanserinde histolojik alttipin etkisi araştırılmıştır. Olguların %68'i invaziv duktal karsinom, %6'sı invaziv lobüler karsinom, %3'ü medüller, %2'si musinöz, %4'ü tubuler, %0.5'i inflamatuvar karsinom bulunmuştur. Beş yıllık sağkalımlar ise bu alttiplere göre sırası ile %79, %84, %82, %95, %96 ve %18'dir (29). En sık görülen invaziv duktal karsinomların prognozu diğer alttiplerden daha kötüdür. İnvaziv duktal karsinomların %30'u başka bir alttiple birlikte (30). İnvaziv lobüler karsinomlarda multifokalite, multisentrisite ve bilateral olma özelliği daha sıktır.

İnvaziv duktal ve lobüler karsinomların prognozları birbirine yakın kabul edilebilir. Tubuler, musinöz ve papiller özellikler gösterenlerin prognozları ise daha iyidir ve bunlarda

aksiller lenf bezi tutulumu görülme oranı daha düşüktür (31,32). Medüller karsinomların prognozunun invaziv duktal ve lobulere göre daha iyi olması tartışmalıdır. Tipik medüller karsinomlar için prognoz daha iyi olduğu, ama atipik olanların invaziv duktal ve lobulerle benzer seyrettiği düşünülmektedir. İnflamatuvar karsinom en kötü prognoza sahip olan tiptir.

Tümör büyüklüğü: Nod (-) hastalık altgrubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör büyüdükçe hastalık nüksünün arttığı ve klinik seyrin kötüleştiği birkaç çalışmada gösterilmiştir (33-35). Tümör çapı ve sağkalım arasında ters bir ilişki vardır (36). Tümör çapı tutulan aksiller lenf nodu sayısı ile korelasyon göstermekle birlikte bağımsız olarak da önemli prognostik faktördür (37). Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi'nin verilerine göre 1 cm'nin altındaki tümörlerde 20 yıllık nüks oranı %12, bir NSABP çalışmasında ise nod (-), ER (-) tedavi almamış hastalarda nüks oranı %25'tir.

Tümör gradı: 'Grad' terimi karsinomlarda differansiyasyon derecesini ifade etmek için kullanılmaktadır. Tümör gradı patoloji raporunun standart bir parçası olup meme kanseri açısından prognostik önem taşır. Tümör gradlaması ile ilgili en önemli sorun kişiler arası yorum farkıdır. Bu neden ile tekrarlanabilirlik özelliği düşük olan prognostik faktördür. Bazı sistemler sadece nükleer yapıları değerlendirir ve nükleer grad olarak sonuç verir. Bazı sistemlerde ise nükleer yapılar tümör yapısı ile birleştirilerek histolojik grad olarak sonuç bildirilir. Nükleer grad tümörün çekirdek özelliklerini ve atipi derecesini yansıtır. Histolojik grad hücresel ve dokuyla ilişkili kriterlere dayandığı için, nükleer graddan daha güvenilir bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir; fakat nükleer gradı sitolojik örneklerde de değerlendirme şansı vardır. En sık kullanılan gradlama sistemleri Scarff-Bloom-Richardson (SBR) sınıflaması ve Fisher'in nükleer gradlama sistemidir; ancak çoğu zaman bunların modifiye şekilleri kullanılmaktadır (38,39).

Meme tümörleri tubul oluşturma, hücrelerin çapları, nükleus çapı, hiperkromatizm derecesi ve mitoz sayısına dayanarak üç histolojik dereceye ayrılır. Grade I iyi; grade II orta ve grade III kötü derecede diferansiye olmuş tümörleri tanımlar (40).

Lenfovasküler ve perinöral invazyon: Primer meme tümörünün etrafındaki lenfatiklerin, kan damarlarının ve perinöral dokunun invazyonunun prognostik önemi konusunda da çalışmalar mevcuttur. Meme tümörlerinin üçte birinde lenfatik invazyon mevcuttur. Lenfatik invazyon kötü bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada lenfatik invazyon lenf nodu pozitifliğini arttırıcı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (41). Dört veya daha fazla lenf nodu pozitif olan olgularda lenfatik invazyon oranı artmaktadır. Fisher ve ark. (42)'nin bir çalışmasında lenfatik invazyon ve yüksek histolojik gradlı tümörleri olan olgularda lokal nüksün daha fazla olduğu ve sağkalımlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir.

Kan damarı invazyonu 4 veya daha fazla lenf nodu tutulanlarda veya lenfatik invazyon olanlarda görülür. Perinöral invazyon da çoğunlukla lenfatik invazyonla birlikte bulunur (43).

Östrojen ve progesteron reseptörleri: Uzun yıllardan beri ileri evre meme kanserinde steroid reseptör durumu tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Knigh ve ark. (44) 1977 yılında erken meme kanserinde östrojen reseptörünün (ER) erken nüks açısından bağımsız prognostik önem taşıdığını bildirdiler. Daha uzun takipli büyük çalışmalarda ER (+) hastalarda hastalıksız sağkalımın ER (-) hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup, San Antonio ve NSABP verilerine göre hastalıksız sağkalım avantajı 5 yılda %10'dur (45). Nod (-) hastalarda progesteron reseptör (PgR) ölçümünün sağkalım konusundaki bilgilere katkısı bilinmemektedir. Teorik olarak östrojen uyarılması ile oluştuğu için PgR, ER işleme yolunun sağlam olduğunun bir göstergesidir. Nod (-) hastalarda yapılan çok değişkenli analizlerde ise, ER veya PgR klinik seyirle ilişkili bulunmaktadır; ancak her ikisinin birden prediktif değer taşıması nadirdir. Genellikle, ER hastalıksız sağkalım için kuvvetli prediktif değer taşımakta, PgR ise muhtemelen hastalık nüksü durumunda endokrin tedaviye daha iyi yanıt göstergesi olduğundan, genel sağkalımla ilişkili bulunmaktadır.

Bazı çalışmalarda uzun takipte hastalıksız sağkalım eğrilerinin birleşme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (46). Bu ER'nin tümörün metastatik potansiyelinden çok, proliferasyon yeteneğini yansıttığını düşündürmektedir. Hem ER, hem de PgR düzeyleri proliferasyon ölçümleri ile ters ilişkilidir. ER düzeyleri yaş ile hemen hemen lineer olarak artar; PR düzeyleri ise daha çok menopoz durumu ile ilişkilidir (47).

Proliferasyon ölçümleri: Meme kanserinin gelişiminde büyüme fraksiyonu ya da proliferasyon yeteneği önemlidir. Bu, araştırmacıların hücre siklusunun çeşitli fazlarında yer alan ve tümör hücresinin proliferasyon yeteneğini yansıtabilecek bazı ölçümleri (Mitotik indeks, Timidin işaretleme indeksi, Akım sitometrisi ile S-faz fraksiyonu, Ki67) değerlendirmek için yeni teknikler geliştirmesine yol açmıştır.

Mitotik indeks: Mİ hematoksilen-eosin ile boyanmış parafin doku kesitlerinde ışık mikroskobu ile mitotik figür sayılarak tespit edilir. Mİ bazı çalışmalarda çok değişkenli analiz kapsamında değerlendirilmiş ve nüks-ölüm açısından göreceli risk bildirilmiştir (48,49). Mİ başka histopatolojik özellikler ile birlikte çeşitli prognostik indekslerde yer alır. Örneğin, Nottingham Prognostik İndeksi Mİ ile tümör boyutu ve lenf nodu durumunu birleştirmektedir ve bu birleşimin prognostik faktör olarak gücünün tek başına herhangi bir ögesinden fazla olduğu gösterilmiştir (50).

Timidin işaretleme indeksi: Tİİ tümör dokusunun işaretlenmiş timidin ile inkübe

edilmesinden sonra otoradyografik olarak işaretlenmiş nukleusların sayılması yöntemiyle tayin edilir. Tanı sırasında hastalığın yaygınlığı, aksiller tutulum ve tümör büyüklüğünden bağımsız, ancak steroid reseptör düzeyleri ile ters orantılıdır. Bonadonna ve ark. (51)'nin nod (-) yüksek riskli meme kanserli hastalarda yaptıkları randomize bir çalışmada Tİİ stratifikasyon faktörü olarak kullanılmış, ancak yüksek Tİİ değeri olan hastalarda adjuvan tedavinin yararı diğer altgruplarda farklı bulunmamıştır. Bir başka çalışmada lokal ileri meme kanserinde sitoredüktif kemoterapi uygulanmış, Tİİ ile objektif tümör yanıtı arasında ilişki saptanamamıştır (52). Dolayısıyla Tİİ'nin prediktif değeri henüz belirlenememiştir.

Akım sitometrisi ile S-faz fraksiyonu: DNA akım sitometrisi taze dokuda, 'frozen' biopsi materyalinde, ince iğne aspirasyon materyalinde veya parafin dokuda uygulanabilir. Bu teknikle ploidi ve hücre siklusu komponentleri hesaplanabilen bir DNA histogramı oluşturulur. Hücre siklusu kompartmanları üç bölümde incelenir. G0-G1 fazında normal, bölünmeyen (G0) ve sessiz (G1) hücreler bulunur; S-faz fraksiyonunda sentez yapan veya replikasyon fazında hücreler, G2-M fazında ise sentez-sonu fazda veya bölünmekte olan (M) hücreler vardır.

Yüksek S-fazı fraksiyonu ile diğer kötü prognostik faktörler arasında güçlü korelasyonlar saptanmıştır. Bu konuda yayınlanmış 43 çalışmanın gözden geçirildiği bir konsensus toplantısının sonucunda, yöntem standardizasyon eksiklikleri ve suboptimal ölçümlere rağmen, hem nacl(-), hem de nacl(+) hastalarda yüksek S-faz fraksiyonu ile artmış nüks riski ve mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (53).

Ki67: Ki67 sadece proliferen olan hücrelerde (geç G1, S, M, G2) bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Taze ve donmuş meme dokusunda çalışılabilir. Ki67 ile boyanma tümör büyüklüğü, histolojik grad, vasküler invazyon ve aksiller nod tutulumu ile doğrudan, steroid reseptör durumu ile ters ilişkilidir. Ki67'nin prognostik önemi birçok çalışmada tek değişkenli analizlerde gösterilmiştir (54).

Büyüme faktörleri ve reseptörleri: Memenin epitelyal hücreleri çeşitli hormon ve büyüme faktörleri tarafından etkilenmektedir. Bunların içinde en çok çalışılmış olanlar tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörleridir; tirozin kinaz reseptörleri hücre dışı ligand-bağlayıcı yapıları ve hücre içi kinaz yapılarına göre altgruplara ayrılırlar. Tip 1 büyüme faktörü reseptörleri, memede bulunan ve meme kanseri gelişiminde rol oynayan bazı polipeptidleri içeren epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) ailesini içine alır. Bu ailenin üyeleri EGFR (c-erbB-1), Her2/neu (c-erbB-2), HER-3 (c-erbB-3), HER-4 (c-erbB-4)'tür. HER-3 ve HER-4 yeni keşfedilmiş olup prognostik değeri henüz belirlenmemiştir. Prognostik değeri en fazla incelenmiş büyüme reseptörü HER-2/neu'dur.

Her2/*neu*: Her2/*neu* 17q21 kromozomunda yer alan 185-kd'luk bir glikoproteindir. Normal meme epitelyal ve miyoepitelyal dokusunda düşük düzeyde eksprese olur. Her2/*neu* ölçümü iki yöntemle yapılır. Onkogen ürünü olan protein reseptörü immünohistokimyasal yöntemler ile; gen amplifikasyonu ise floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile ölçülür.

Her2/*neu*'nun prognostik önemini araştıran ilk çalışmalarda gen amplifikasyonu ölçülmüştür. Nod (+) hastalarda Her2/*neu* amplifikasyonu daha kötü hastalıklı Her2/*neu* ve genel sağkalım göstergesi olmuştur (55). Daha sonraki çalışmalarda gen amplifikasyonu yerine proteini ölçülmüş, gen amplifikasyonu ile protein ölçümünün korelasyon gösterdiği saptanmıştır (56).

Slamon ve ark. (57) nod (-) hastalarda çok değişkenli analizde Her2/*neu* (+)'liği ile nüks ($p=0.001$) ve kötü sağkalım ($p=0.02$) arasında anlamlı bağımsız bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Nod (+) hastalarda Her2/*neu* pozitifliğinin daha kısa hastalıklı sağkalıma işaret ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (58,59). Son çalışmalar Her2/*neu* ekspresyonunun çeşitli terapötik ajanlara direnç ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada tedavi almayan nod (+) hastalarda klinik seyir ile ilişkisi yokken, adjuvan kemoterapi veya hormonal tedavi yapılan hastalarda Her2/*neu*'nun hastalıklı ve genel sağkalım açısından güçlü prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir (60).

Hastaya Ait Özellikler

Tanı sırasında yaş: Primer meme kanserli hastalarda yaş ve menopoz durumunun prognoza etkisi tartışmalıdır. Genç hastalarda meme kanserinin seyrini inceleyen iki büyük çalışma vardır (61,62). Her iki çalışmada da 35 yaş altındaki meme kanserli kadınlarda prognoz daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Nixon ve ark. (61) yaşlanma ile grad III histoloji, yaygın intraduktal komponent, lenfatik invazyon, nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu gibi kötü prognostik faktörlere rastlanma oranının azaldığını bulmuştur. Albain ve ark. (62) da benzer şekilde 30-35 yaş altındaki hastalarda lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, hormon reseptör negatifliği, S-faz fraksiyonu ve p53 anomalilerinde artış saptamışlardır. Her iki çalışmada da genç yaştan nüks ve ölüm açısından prognostik anlam taşıdığı gösterilmiştir. Otuzbeş yaş altındaki olguların kötü seyretmesinin nedeni olarak hastanın yaşı değil bu tümörlerin bölünme hızı fazla, hızlı büyüyen tümörler olması düşünülmektedir. Doğal seyirleri zaten agresif olan bu tümörlerin klinik olarak belirgin hale gelmesi daha çabuk olduğu için tanı genç yaşta konulmaktadır.

Etnik özellikler: Siyah ırkta ve Hispaniklerde meme kanseri tanısından sonra

sağkalım beyaz ırktan daha kötüdür (63). SEER programındaki 100.000'den fazla kadında yapılan analizde siyah kadınlarda tanıdan erken meme kanseri oranının beyazlara göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür (64). Azınlıklarda düşük sosyo ekonomik durum kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

A. Mastektomiler

1. Radikal mastektomiler
2. Genişletilmiş radikal mastektomi
3. Modifiye radikal mastektomi
4. Total mastektomi
 - a. Basit mastektomi
 - b. Kurtarma mastektomisi
 - c. Profilaktik mastektomi

B. Meme koruyucu cerrahi

1. Lumpektomi ya da geniş lokal eksizyon
2. Kadranektomi

Radikal Mastektomi

Tüm meme dokusu, *pektoralis major* ve *minör* kasları, aksiller I., II. ve III. düzey lenf gangliyonları birlikte çıkarılır. Günümüzde *pektoral* kasa invaze olan tümörlerde ve bazı erkek meme kanserlerinde yapılmaktadır.

Genişletilmiş Radikal Mastektomi

Radikal mastektomi'ye ilaveten supraklaviküler, mediastinal ve *mammarya interna* lenf nodları da içine alınarak yapılmaktadır.

Modifiye Radikal Mastektomi

Tümörü içeren meme ile birlikte, *pektoralis minör* kası çıkarılarak aksillanın I., II. ve III. düzeyinde lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. RM'den farklı olarak *pektoralis major* kası yerinde bırakılmaktadır.

Total Mastektomi

Meme başı, areola, meme cildinin bir kısmı, meme dokusunun tamamı ve *pektoralis major* kasının fasiasının çıkartılması basit mastektomidir. Önceden MKC yapılmış hastalarda; memede nüks ya da aynı memede yeni bir kanser gelişmesi durumunda yapılacak olan total mastektomiye kurtarma mastektomisi denir.

Lumpektomi ya da Geniş Lokal Eksizyon

Makroskopik tümör içermeyen sınırlar elde edilebilecek kadar yeterli miktarda normal bir doku (tümör çevresindeki 2 cm) çıkarılmalıdır. Kozmetik bakımdan kötü sonuçlanmaması için eksizyon yapılırken cilt fleplerinin altlarındaki doku tamamıyla alınarak cilt flepleri inceltilmemelidir. Lumpektomi ameliyatında insizyon memenin üst yarısında sirküler ve alt yarısında radial olarak tümörün tam üstüne yapılmalıdır. Aksiller diseksiyon insizyonu, memedeki tümörün çıkarılması için uygulanan lumpektomi insizyonundan ayrı olarak yapılır.

Kadranektomi

Primer karsinomun yerleştiği meme kadranının büyük bir bölümü, tümörün üzerindeki meme cildinin bir kısmı ve *pektoralis major* kasının fasiasının kadranın altında kalan parçası birlikte çıkarılır. Kadranektomi ve aksiller diseksiyon ayrı insizyonlarla yapılır ancak tümör üst-dış kadranda ve aksillaya yakın olarak bulunuyorsa, aksiller diseksiyon için ayrı bir insizyon yapılmasına gerek yoktur (65).

Kemoterapi

Kemoterapi, cerrahi sonrası kalabilecek, yapılan standart tetkiklerle saptanamayan mikrometastatik odakları ortadan kaldırmak ve dolayısıyla ileride gelişebilecek metastazları önlemek amacıyla yapılmaktadır. Eldeki çalışmalar değerlendirildiğinde kemoterapi alan hastalarda mortalitenin azaldığı gözlenmiştir. Bu azalma hastaların nod, ER durumları ve tamoksifen kullanıp kullanmamış olmalarına göre değişkenlik göstermektedir. Kemoterapinin yararı hastanın yaş ve menopoz durumu ile de değişkenlik gösterir

Farklı kemoterapi şemaları kullanılmaktadır. EBCTG metaanalizinde Siklofosfamid, Metotreksat, 5-Fluorourasil (CMF) bazlı kemoterapiler antrasiklin bazlı tedavilerle karşılaştırılmış ve 5 yıllık nüksüz sağkalım antrasiklin grubunda daha iyi bulunmuştur (66). Günümüzde nod (+) hastalarda taksan (dosetaksel ve paklitaksel) grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Nod pozitif 3000 hastanın katıldığı postoperatif 4 kür doksorubisin, siklofosfamid (AC) ile 4 kür AC ve ardından 4 kür paklitaksel'in karşılaştırıldığı NSABP-28

çalışmasının 64.4 aylık takip sonuçlarında AC sonrası paklitaksel alan kolda hastalıksız sağkalım anlamlı olarak daha iyi bulunmuşken, genel sağkalım açısından iki kol arasında fark olmadığı saptanmıştır (67). Dosetaksel ile yapılan PACS 01 ve BCIRG 001 çalışmalarında da gerek hastalıksız, gerekse genel sağkalımlarda anlamlı katkı saptanmıştır (68,69). Yüksek riskli hastalarda antrasiklin bazlı şema sonrası taksanlı rejimlerin uygulaması düşünülmelidir.

En uygun kemoterapi zamanlaması tam olarak bilinmemektedir. Preoperatif kemoterapi yapılması MKC yapılmasını sağlamaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi yapılma sırası ve önceliği yönünde bazı randomize çalışmalar vardır. CMF ve doksorubisin 4 kür verilmesini takiben radyoterapi yapılması ile radyoterapi sonrası bu şemanın uygulandığı iki kollu 244 hastanın katıldığı çalışmanın sonucu olarak 5 yıllık sağkalım önce radyoterapi uygulanan grupta %73, önce kemoterapi yapılan grupta %81 ($p=0.11$), lokal nüks 5 yılda ilk radyoterapi yapılanlarda %5, kemoterapi ilk yapılanlarda %14, uzak metastaz oranı ise sırasıyla %32 ve %20 bulunmuştur ($p=0.07$). Radyoterapi sonrası kemoterapi alan grupta cerrahi sonrası ortalama 17 haftalık gecikmiş olarak kemoterapinin başlanması ve kemik iliği baskılanması nedeniyle bu grupta kemoterapi dozlarının düşük uygulanması bu uzak metastaz oranında artışın sebebi olarak düşünülmüştür (70). Bellon ve ark. (71)'nin 2005 yılında yayınlanan çalışmasında, kemoterapi ve radyoterapi sıralamasının 5 ve 10 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı rapor edilmiştir.

Radyoterapi

Meme kanserinin multimodel tedavisinde radyoterapi, primer tedavi veya adjuvan tedavi olarak önemli bir yer tutmaktadır. Radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdığı, hem de genel sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (72). Bu durum, hem MKC, hem de mastektomi sonrası yapılan radyoterapi için geçerlidir.

Meme koruyucu cerrahi yapılmış tüm hastalarda postoperatif meme ışınlaması yapılması standart bir uygulamadır. Randomize olmayan ve erken evre meme kanserinde sadece MKC uygulanmış serilerde meme içi nüks oranı %10-54 arasında değişmekte olup, bu oran tümörün büyüklüğüne, cerrahi rezeksiyonun genişliğine, takip süresinin uzunluğuna bağlıdır (73). Randomize olmayan ve MKC sonrasında memeye radyoterapi uygulanmış serilerde meme içi nüks oranı %0-20 arasında değişmektedir (74).

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalıma olan katkısı randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Bu randomize çalışmalarda bir tedavi kolunu sadece MKC oluştururken, diğer tedavi kolunda MKC'ye meme radyoterapisi eklenmiştir. Radyoterapinin eklenmesi ile tüm hastalarda, gerek aksilla metastazı olan gerekse

olmayanlarda, meme içi nüks anlamlı şekilde azalmıştır (75).

Mastektomi sonrasında adjuvan radyoterapi uygulamanın iki ana hedefi vardır: Lokal bölgesel kontrol oranını arttırmak ve sağkalımı uzatmak. Lokal bölgesel nüks riski yüksek hastalarda adjuvan radyoterapi bu riski en az üç kat azaltmaktadır (6,76).

2000 NIH konsensus raporuna göre yüksek risklilerde lokal bölgesel nüksün azalmasında postoperatif radyoterapinin yararı vardır. Yüksek risk grubunu 4 veya daha fazla pozitif nod veya lokal ileri tümörü olan hastalar içermektedir. Lokal ileri tümör; tümör çapı > 5 cm, göğüs duvarı, cilt tutulumu ve derin fasya invazyonu olan tümördür. Postmastektomi radyoterapi endikasyonu olanlarda göğüs duvarı ışınlanmalıdır. Göğüs duvarı ışınlaması için standart doz 50 Gy / 25 fr'dir. Tam aksiller küraj veya level I ve II diseksiyonu yapılmış olanlarda aksiller metastaz yoksa aksilla ışınlamasına gerek yoktur. Dört ve daha fazla aksiller metastazı olanlarda aksiller bölge ve supraklaviküler alan ışınlanmalıdır.

2005 EBCTCG metaanalizinde; MKC sonrası RT'nin lokal nüksleri 5 yılda %19, mastektomi sonrası ise %17 oranında azalttığı ve postoperatif radyoterapinin 1-3 lenf nodu pozitif hastalarda, 4 ve üzeri lenf nodu pozitif hastalardaki kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Onbeş yıllık meme kanserinden ölüm oranının da RT yapılan MKC'li hastalarda %5.3, mastektomili hastalarda ise %4.4 azaldığı rapor edilmiştir. Metaanaliz, 4 lokorejyonel nüksün önlenmesinin 15 yılda bir meme kanserinden ölümü önleyeceğini de göstermiştir (5).

RADYOTERAPİ ALANLARI

İntakt Meme veya Göğüs Duvarı

Bu bölgenin üst sınırı klavikula başının alt ucudur. Medial sınırın belirlenmesinde *mammarya interna* lenf nodu zincirinin alana dahil edilip edilmeyeceği rol oynar. Eğer dahil edilmeyecekse medial sınır orta hattır. *Mammarya interna* zinciri tedavi edilecekse, tanjansiyel alanın medial sınırı direk elektron alanı ile çakıştırılabilir veya subkutanöz dokuda soğuk alanların oluşmasını engellemek amacıyla elektron alanıyla 1 cm kadar üst üste bindirilebilir. Ayrı bir *mammarya interna* alanı kullanılmayacaksa, *mammarya interna* lenf nodları tanjansiyel alana medial kenar orta hattı karşı tarafa doğru 2-3 cm aşacak şekilde planlanarak dahil edilebilir. Alanın lateral kenarı orta aksilla çizgisidir. İntakt meme ışınlamalarında meme dokusu palpe edilerek verilen 1 cm marj lateral kenar için yeterlidir. Alt kenar ise intakt memede meme kıvrımının 1-1.5 cm altından geçer. Göğüs duvarı ışınlamalarında ise karşı memenin meme kıvrımı dikkate alınmalı, alt sınır bu kıvrım hizasının 1-2 cm altından geçmelidir.

Aksilla ve Supraklaviküler Alan

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

Arka aksilla alanının üst kenarı klaviküladır. Alt kenar tanjansiyel alanların üst kenarı ile çakıştırılır. Medial kenar yaklaşık 1 cm akciğer dokusunu içine alır. Lateral kenar ise humerus başının iç kenarındadır.

***Mammarya Interna* Alanı**

Mammarya interna lenf nodlarının tanjansiyel alanlara dahil edildiği durumlarda eğer istenenden fazla akciğer volümü ışınlanıyorsa ayrı bir *mammarya interna* alanı hazırlanır. Lenf nodlarının tam lokalizasyonu BT altında tanımlanır, ama genelde mediyal kenar orta hattadır. Alan 5 cm açılarak lateral alan, intakt meme alanının veya toraks cidarı alanının mediyal alanıyla çakıştırılır. Alanın üst kenarı supraklaviküler alanın alt sınırı ile çakıştırılır. Bölgenin alt kenarındaki lenf nodlarının tutulma olasılığının üst taraftakilere göre daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu yüzden kardiyak ışınlamayı azaltmak amacıyla alanın alt kenarı dördüncü interkostal aralığa çekilebilir.

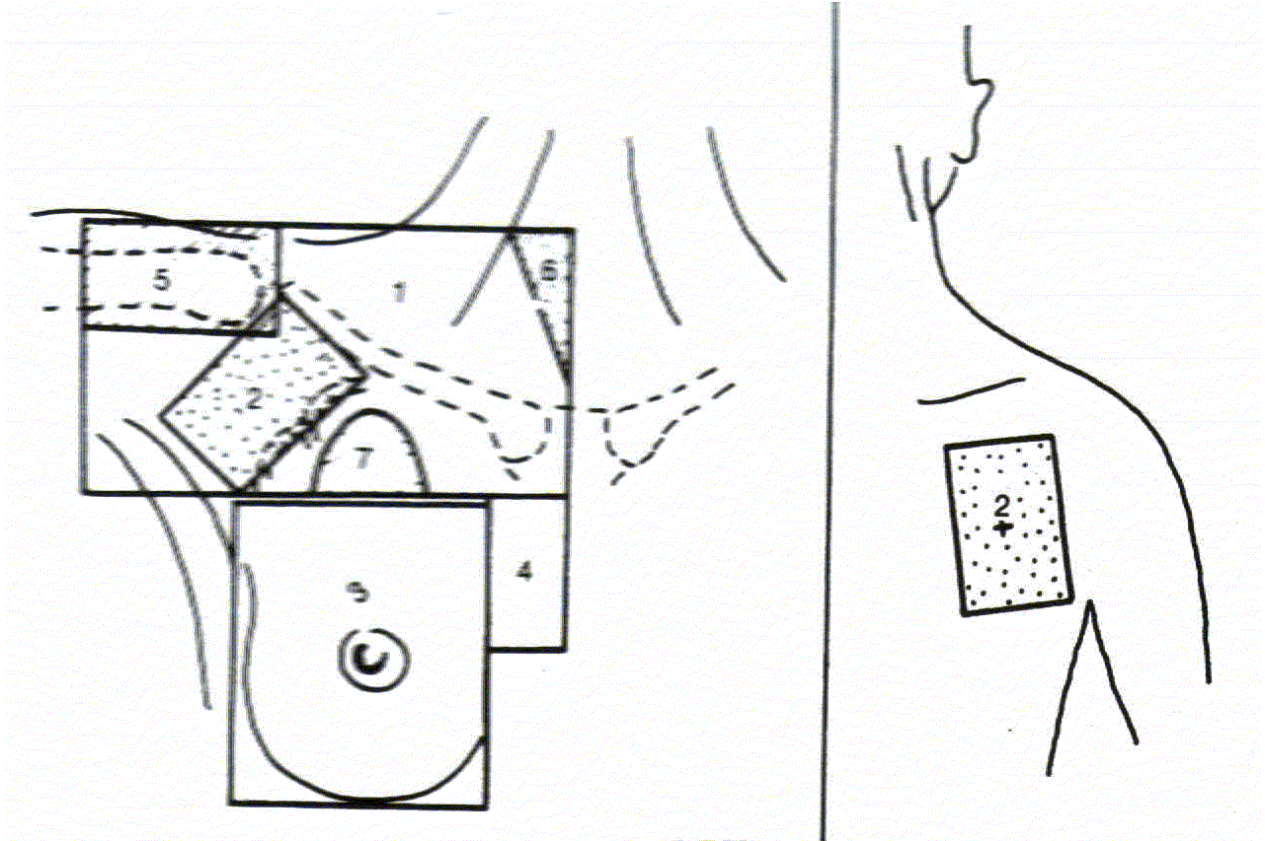
Mammarya interna lenf zinciri ayrı bir alandan sadece fotonlarla kobalt-60 veya düşük enerjili lineer akseleratörlerle tedavi edilebilir. Fakat bu teknik kardiyak yan etkileri arttırır ve kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Altta kalan akciğer ve kalp dokusunun aldığı dozu azaltmak için toplam dozun %50-70'i elektronlarla verilmelidir. Radyoterapi alanları Şekil 1'de gösterilmektedir (77).

Hormonoterapi

Meme kanseri için endokrin tedavi kararı bazı faktörlere bağlıdır. Endokrin tedaviye cevap alınabileceğinin en önemli göstergesi, tümörde östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığıdır. Endokrin tedavi alan hastaların %20-30'unda hastalığın ilerlemesi durdurulur.

Endokrin ilaçların seçimi hastanın menopozal durumuna bağlıdır. Çünkü bu faktör östrojenin kaynağını belirler. Premenopozal kadınlarda östrojenin ana kaynağı overlerdir. Premenopozal kadınlarda tedavi seçenekleri antiöstrojenler ve over ablasyonudur. Over

ablasyonu cerrahi, radyoterapi veya LHRH agonistleri ile sağlanabilir. Postmenopozal dönemde overlerde steroid hormon yapımı çok azalır ve östrojen yağ, kas, karaciğer, meme gibi periferik dokularda adrenal androjen prekürsörlerinin östrojenlere aromatazasyonu sonucu sentezlenir. Postmenopozal kadınlarda endokrin tedavi seçenekleri antiöstrojenler, aromataz inhibitörleri ve projestinlerdir.



Şekil 1. Meme kanserinde radyoterapi alanları (77)

Endokrin Tedavide Kullanılan İlaçlar

1- Antiöstrojenler:

I- Nonsteroidal antiöstrojenler:

a- Tamoksifen

Tamoksifen östrojen reseptörlerine bağlanır ve östrojenin bağlanmasını yarışma yoluyla engeller. Endokrine duyarlı premenopozal hastalarda adjuvan olarak kullanılmaktadır. Adjuvan tedavide nüks oranı (%40), mortalite (%34) ve kontrilateral meme kanseri (%39) sıklığının azaldığı gösterilmiştir (78).

b- Toremifen

c- Droloksifen

- d- Raloksifen
- e- İdoksifen

II- Steroidal antiöstrojenler: Fulvestrant yakın zamanda geliştirilmiş steroidal bir antiöstrojendir. Tamoksifen tedavisine cevapsız kalan ileri evre meme kanserli hastalarda kalıcı remisyon bildirilmiştir. Tamoksifen veya diğer endokrin tedaviler altında progresyonu olan hastalarda ikinci basamak tedavide kullanılmaktadır.

2- LHRH agonistleri: Meme kanserli premenopozal hastalarda endokrin tedavide amaç pitüiter bez tarafından üretilen dolaşımdaki gonadotropinlerin kontrolü altında olan over kaynaklı östrojen üretimini önlemektir. Gonadotropin üretimi pulsatil olarak salınan hipotalamik LHRH kontrolü altındadır. Lüteinizan hormon salgılatıcı ‘releasing’ hormon agonistleri LHRH’nın sentetik analoglarıdır. LHRH analogları hipofizer LHRH reseptörlerini etkileyerek hipotalamik-hipofizer-gonadal sistemi etkiler. LHRH agonistleri ile tedavi serum gonadotropin düzeylerinde dramatik bir düşüşe neden olur. Premenopozal kadınlarda bu durum tıbbi geri dönüşebilir kastrasyondur. LHRH agonistleri aşağıda gösterilmiştir.

- a- Goserelin
- b- Leuprolid

3- Aromataz inhibitörleri: Aromataz östrojen biyosentezi için gerekli bir enzimdir. Premenopozal kadınlarda başlıca östrojen kaynağı overlerdir. Postmenopozal kadınlarda östrojenler adrenal bezden salınan androjenlerden kas, yağ dokusu ve meme tümörünün kendisi gibi periferik dokularda üretilir. Yağ dokusu ekstragonadal östrojen sentezinin ana kaynağıdır. Burada androjenlerin östrojenlere dönüşümünden sorumlu enzim aromataz enzimidir. Aromataz enzimi, sitokrom P-450 enzim sistemine dahil olan, androjenler, androstenedion ve testosteronu östron ve östrodiol çeviren enzimdir. Kadın memesi aromataz ekspresyonu için önemli bir bölgedir. Sağlıklı postmenopozal bir kadın memesinde östrojen konsantrasyonu serumdakinin 4-6 katıdır. Aromataz ekspresyonu tümör olan kadınlarda tümör olmayan kadınlara nazaran daha sık görülür. Bu nedenle aromataz inhibisyonu meme kanseri tedavisinde mantıklı bir yaklaşımdır (79).

Aromataz inhibitörleri etki mekanizmalarına göre iki gruba ayrılırlar. Her iki tipte androjen prekürsörleri ile aromataz enzimi için yarışır. Klinik gelişim sıralarına göre 1., 2., 3. jenerasyon olarak isimlendirilirler.

I- Steroidal aromataz inhibitörleri:

1. Jenerasyon

Formestan

2. Jenerasyon

Eksemestan

II- Nonsteroidal aromataz inhibitörleri:

1. Jenerasyon

Aminoglutetimid

2. Jenerasyon

Rogletimid

Fadrozol

3. Jenerasyon

Vorozol

Letrozol

Anastrozol

LOKAL VE BÖLGESEL NÜKS

Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Lokal ve Bölgesel Nüks

Lokal nüksler değişik şekillerde sınıflandırılmaktadır. Primer tümör yatağında gelişen nüksler gerçek nüks, eksizyon sınırında gelişen nüksler sınır nüksü tümör yatağı uzağında gelişen nüksler de yeni primer tümör olarak adlandırılır. Radyoterapi ile memedeki subklinik hastalığın %90'ı eradike edilmekte, ancak radyoterapi daha sonra gelişecek yeni primerleri engellemediği için meme koruyucu tedavi (MKT) yapılan hastalarda gerek korunan meme gerekse karşı meme her zaman kontrol altında tutulmalıdır. Randomize çalışma sonuçları MKT ile ilgili farklı sonuçlar göstermekte olup 7-18 yıllık takiplerde lokal nüks oranı %7-19 arasında değişmektedir. Takip süreleri uzadıkça MKT sonrası ortaya çıkan lokal nüks oranlarında artış olduğu saptanmaktadır; 5 yılda %7, 10 yılda %14 iken 20 yılda %20 lokal nüks görülmektedir (80).

Lokal Bölgesel Nüksü Etkileyen Risk Faktörleri

Tümöre ait risk faktörleri: İki önemli altgrupta incelenebilir.

EİK (Yaygın İntraduktal Komponent): EİK'in varlığı ve yaygınlığı, mamografide ve

özellikle spot mamografi ile mikrokalsifikasyonların kapladığı alanın değerlendirilmesi ile anlaşılabilir. EİK (+) hastalarda sınır incelemesi dikkatli yapılmalı ancak sınır (-) hastaların MKC'ye aday olabileceği unutulmamalıdır. Rezeksiyon sınırlarının incelenmediği hastalarda EİK önemli bir risk faktörüdür. EİK bulunan hastalarda gerçek lokal veya sınır nükslerinin fazla olduğu ancak memenin diğer kadrantlarında ve karşı memede nüks artışı olmadığı gösterilmiştir. EİK (+) hastalarda geride radyoterapi ile eradike edilebilecek minimal tümör bırakmak için daha geniş eksizyon yapılmalıdır, ancak bu şekilde lokal nüks riski azaltılabilir (65).

Rezeksiyon sınırı: Pozitif cerrahi sınırda lokal nüks artmaktadır. MKC için fokal (+)'den daha fazla sınır pozitif hastalarda reeksiyon yapılması ve ek doz radyoterapinin artırılması önerilmektedir (81). Cerrahi sınırda fokal (+) tümör olan hastalarda adjuvan tedavi ile lokal nüks oranının düşürüldüğü 45 hastada gösterilmiş olmasına rağmen bu geniş serilerle doğrulanmamıştır. Rezeksiyon sınırının mikroskopik durumu MKC kararını etkileyen en önemli faktördür. Negatif veya yakın sınır tanımlamasında farklılıklar olmakla birlikte genel olarak mürekkeple işaretlenmiş sınırda invaziv veya in situ kanserin bulunmadığı çalışmalarda lokal nüks oranları düşük olmaktadır.

Tedavi faktörleri: Nüksü etkileyen tedavi faktörleri üç grupta incelenebilir.

Adjuvan sistemik tedavi: NSABP B-14 nod (-), ER (+) 1,062 hastada meme koruyucu tedavi sonrası bir gruba Tamoksifen verilmiş diğer gruba verilmemiştir. On yıllık izlem sonunda TMX alanlarda %4.3 almayanlarda %14.7 oranında lokal nüks saptanmıştır. MKT yapılan hastalarda adjuvan tedavinin lokal nüksü azalttığını gösteren randomize çalışmalar vardır. NSABP B-13 çalışmasında nod (-), ER (-) hastalar kemoterapi (KT) alan ve almayanlar olarak randomize edilmişlerdir. Sekiz yıllık izlem sonucunda 235 hastada KT grubunda lokal nüks %2.6 iken, KT almayanlarda %13.4 olarak bulunmuştur (82).

Ek doz radyoterapi verilmesi: Literatürde ek dozun yararını sorgulayan çalışmalar mevcuttur. NSABP-B06 çalışmasında; tümör yatağına ek doz verilmediği halde lokal nüks oranlarının ek doz verilen grupla aynı olması nedeniyle ek dozun negatif cerrahi sınırlı hastalarda gereksiz olduğu bildirilmektedir (83). Lyon grubu 1.024 hasta (tümör ≤ 3 cm) eksizyon yaptıktan sonra tüm memeyi 50 Gy ile ışınlamışlardır. Daha sonra hastaları 10 Gy ek doz alan ve almayan olarak randomize etmişlerdir. Hastaların %98'inde sınırlar negatiftir. Ortanca 3.3 yıllık izlem sonunda lokal nüks ek doz verilen grupta %3.5, verilmeyen grupta %4.5'tir. EORTC 22881-10882 çalışmasında MKC yapılmış erken evre cerrahi sınırları negatif olan 5318 hasta tüm memeye 50 Gy RT sonrası ek doz verilmeyen ve 16 Gy ek doz

verilen iki kola randomize edilmişlerdir. Ortanca 10.8 yıllık takip sonucunda lokal nüks 16 Gy ek doz verilen kolda %6.2 iken, ek doz verilmeyen kolda %10.2 ($p<0.0001$) olarak bulunmuştur. Lokal nüks oranındaki en fazla azalmanın < 40 yaş grubta olduğu gözlenmiştir (%13.5 karşılık %23.9), fakat her iki kolda 10 yıllık sağkalım açısından fark saptanmamıştır (%82) (84). EORTC çalışmasında mikroskobik (+) cerrahi sınır olan 251 hasta memeye 50 Gy RT aldıktan sonra düşük (10 Gy) ve yüksek (26 Gy) ek doz verilen iki kola randomize edilmişlerdir ve bu çalışmanın sonuçlarının konu ile ilgili tartışmalara açıklık getireceği beklenmektedir.

Rezeksiyon genişliği: Milan çalışmasında 2.5 cm'den küçük tümörü olan 705 hasta kadranektomi + aksiller diseksiyon + eksternal RT (QUART) ve tümörektomi + aksiller diseksiyon + eksternal RT + ek doz (iridyum) (TART) olmak üzere randomize edilmişlerdir. Sınır pozitifliği TART grubunda %16, QUART grubunda %5'tir. Ortanca izlem 113 aydır, 10 yıllık lokal nüks TART grubunda %19, QUART'da %7'dir. Ancak uzak metastaz ve mortalitede her iki grup arasında fark saptanmamıştır ve QUART grubunda kozmetik sonuçların daha kötü olduğu bildirilmiştir.

Meme koruyucu cerrahi uygulanırken optimal rezeksiyon sınırının ne olacağı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Amerika'da daha sınırlı rezeksiyon (lumpektomi) yaygın iken Avrupa'da kadranektomi daha sık uygulanmaktadır. Kadranektomi tümörlü segmentin çıkarılması anlamına gelse de pratikte segment sınırları belirgin bir anatomik oluşum değildir (83).

Hastaya bağlı risk faktörleri: İki altgrubta incelenebilir.

Genetik yük: Aile hikayesi (+)'lerde 5 yıllık lokal nüks %3, karşı meme kanseri %14; aile hikayesi (-)'lerde lokal nüks %14, karşı meme kanseri %3'dür. Bu çalışmaya göre aile hikayesi sadece karşı memede kanser gelişme riskini anlamlı oranda arttırmıştır. Bu nedenle genç hastalarda MKC yapılırken aile hikayesi bulunması, karşı meme riski açısından dikkate alınmalıdır. Lokal nüksü etkilemediği kabul edilmektedir (85). Bu durum aile hikayesi olanlarda (BRCA 1-2 taşıyıcılarında) radyasyon tamir genlerinin bulunması veya yaygın intraduktal komponenti (EİK) negatif kanserlerin fazla olması ile açıklanabilir. BRCA 1 ve 2 gibi genetik mutasyonları taşıyanlarda taşımayanlara göre lokal nüks sonuçları daha kötü olmaktadır.

Genç yaş: Çalışmalarda genç yaş sürekli olarak lokal nüksü etkileyen faktör olarak gösterilmektedir. Mastektomi çalışmalarında genç yaşın, lokal nüks ve yaşam süresi açısından kötü prognozu gösteren bir faktör olarak gösterilir. Curie enstitüsünde yapılan 1703 premenopozal hasta ile ilgili çalışmada 34 yaşından küçüklerde yaşam süresi lokal tedaviden

bağımsız olarak kötüdür. NSABP B-06 ve Milan çalışmalarında da 35 yaşından küçük hastalarda sonucun lokal tedaviden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar genç yaşın prognostik olduğu ancak prediktif olmadığını göstermektedir. JCRT çalışmasında genç yaşın bazı olumsuz patolojik faktörlerle beraber olduğu gösterilmiştir. Lenfatik invazyon, yüksek grad, ER negatifliği, EİK bulunması bu faktörler arasındadır. Yaş grupları ve primer tümöre ait histopatolojik bulgular dikkate alınarak yapılan çalışmalarda da genç yaş yaşam süresini kısaltan bir faktör olarak saptanmakta, olası lokal nüksü de arttırmaktadır.

Mastektomi Sonrası Lokal Bölgesel Nüks

Lokal bölgesel nüksün oluşumu, primer tümörün ilk tedavisinde yetersiz rezeksiyon, tümör hücreleri içeren lenf kanallarının kesimesi ve hematojen yolla toraks duvarına veya fleplere yayılma sonucu meydana gelmektedir.

Mastektomiden sonra lokal bölgesel nüksün görülme sıklığını bir çok faktör etkilemektedir. Bunların en önemlisi aksiller lenf gangliyon tutulumu, tümör çapı, tümörün gradı, tümörün deriye, pektoral fasyaya invazyonu, radyoterapi ve kemoterapi verilip verilmemesidir (86).

Mastektomiden sonra lokal ve bölgesel nüksün görülme sıklığı 5 yıl içinde aksillası negatif olanlarda %10-20, 4 veya daha fazla lenf gangliyon tutulumu olan hastalarda ek bir tedavi uygulanmaz ise %40-60 civarındadır. Riskli hastalarda postoperatif radyoterapi ve kemoterapinin kullanımı ile bu oranlar %0-12'ye kadar düşmektedir. Radikal mastektomiden sonra radyoterapi yapılan ve yapılmayan grupların randomize edilerek karşılaştırıldığı bir çalışmada; radyoterapi yapılmayan grupta nüks %33 iken, radyoterapi yapılan grupta %9 olarak tespit edilmiştir (87).

Lokal ve bölgesel nüksün büyük çoğunluğu cerrahiden sonra ilk 2 yılda, %80-90'ı ise 5 yıl içinde görülür (88). Cerrahiden sonraki ikinci yıl nüksün en fazla görüldüğü zamandır. Başlangıç tedavisinden 15-20 yıl sonra lokal bölgesel nüksün meydana gelebildiği bildirilmektedir (89).

Mastektomiden sonra lokal bölgesel nüks riskini artıran birçok faktör vardır. Bunları klinik, patolojik ve tedavi ile ilgili faktörler olarak ayırabiliriz.

Klinik faktörler: Mastektomiye takiben lokal bölgesel nüks riski tümör çapının artmasıyla artar (90). Tümör çapı 5 cm'den büyüklerde en fazladır.

Mastektomi esnasında hastanın yaşı lokal bölgesel nüksü etkilemektedir. Kırk yaşından önce meme kanseri nedeniyle ölen kadınların %44'ünde, 40 yaşından sonra ölenlerin ise %24'ünde lokal bölgesel nüks saptanmıştır (91).

Östrojen ve progesteron reseptör durumu lokal nüksten daha çok bölgesel nüks riskini göstermektedir. Campbell ve ark. (92) lokal bölgesel nüksün östrojen reseptörü negatif olanlarda %15, pozitif olanlarda %7.5 olduğunu bildirmişlerdir.

Patolojik anatomik faktörler: Mastektomiden sonra aksillanın durumu lokal bölgesel nüksü etkileyen en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Aksilladaki pozitif lenf gangliyon sayısı arttıkça nüks riski artmaktadır. Radikal mastektomiyi takiben aksiller lenf gangliyonu negatif hastalarda lokal nüks %3-8 iken , pozitif olanlarda %19-27'dir (93).

Lokal bölgesel nüks ile tümör tipi ve diferansiyasyonu arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Tümör gradının artmasıyla nüks riski artmaktadır (94).

Cerrahi sınırın mikroskopik veya makroskopik pozitifliği lokal nüks için tartışmasız olarak riski arttırmaktadır; ancak, cerrahi sınırın tümöre uzaklığı ile nüks riski tartışmalıdır (95).

Tedavi ile ilgili faktörler: Aksiller lenf nodu tutulumu lokal bölgesel nüksü etkilemektedir. Aksillada 4 ve daha fazla pozitif lenf nodu olan hastalarda nüks riski %25-30 arasındadır. Aksiller diseksiyon yapılmamış, klinik olarak negatif olanlarda 2 yıl içinde aksiller nüks %17-37 iken, pozitif olanlarda %48'dir (96).

Radyoterapi, mastektomi sonrası lokal bölgesel nüks riskini azaltmaktadır. Fletcher ve ark. (97) toraks duvarı ve aksillaya radyoterapi yapılan ve 10 yıl takip edilen hastalarda lokal bölgesel nüksün, aksiller lenf nodu negatif olanlarda %4, 1-3 pozitif olanlarda %9, 4 ve üzeri pozitif nodu olanlarda %14 olarak bildirmişlerdir. EBCTG'nin son metaanalizinde 5 yıllık nüks mastektomi sonrası radyoterapi yapılan gruplarda %6, radyoterapi yapılmayan gruplarda %23'tür (5).

Mastektomiden sonra lokal bölgesel nüks riski üzerine, sistemik adjuvan kemoterapinin etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, kemoterapinin lokal bölgesel nüks riskini etkilemediğini ileri sürerken, diğer bazı çalışmalar kemoterapinin lokal nüksü azalttığını ileri sürmüşlerdir.

RADYOTERAPİ ZAMANLAMASININ LOKAL BÖLGESEL NÜKS ÜZERİNE ETKİSİ

Operasyon ile radyoterapi arasındaki optimal süre ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu randomize değildir. Birkaç çalışma radyoterapinin gecikmesinin nüksü arttırdığını göstermiştir (15,98). Operasyon ve radyoterapi arasındaki sürede rezidü tümör hücrelerinde repopulasyon meydana gelebilir. Rezidüel hastalığın miktarı lokal nüks riskini etkiler. Operasyon ve radyoterapi arasındaki süre uzadıkça nüks oranı artmaktadır. Radyoterapinin

başlamasını geciktiren en önemli nedenler, günümüzde standart olan adjuvan kemoterapinin operasyondan sonra hemen başlanması ve yara iyileşmesindeki gecikmedir.

Aksine, diğer bazı retrospektif çalışmalar da radyoterapinin gecikmesinin lokal nüksü arttırmadığını rapor etmiştir (16-19). Operasyon ile radyoterapi arasındaki optimal süre bilinmemektedir. Kanada Klinik Rehberi, lokal meme ışınlamasının operasyondan sonra mümkün olan en kısa zamanda başlamasını ve bu sürenin 12 haftayı geçmemesini önermektedir.

Meme kanserinin tedavisinin yönetimi multidisipliner olmalıdır. Operasyon sonrası kemoterapi, hormonoterapi ve radyoterapi uygun yapıldığı zaman sağkalımı arttırmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1999-2006 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı polikliniğine meme kanseri tanısı ile başvuran cerrahi yapılan adjuvan kemoterapi ve radyoterapi alan non-metastatik 371 olgunun dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların yaşı, menopoz durumları, meme kanserinin evresi, cerrahi şekli ve tarihi, kemoterapi tarihi ve radyoterapi şekli ve tarihi poliklinik dosya kayıtlarından, tümörün histolojik alttipleri, tümör çapı, hormon reseptör durumu, lenfovasküler invazyon olup olmadığı, aksiller lenf nodu tutulumu, tümörün gradı (Scharf-Bloom-Richardson gradına göre) ve HER2/*neu* ekspresyonu patoloji raporlarından öğrenildi. Evreleme AJCC 1997 sistemi esas alınarak yapıldı (99).

Hastaların nüks edip etmedikleri, nüks tarihleri, nüks yeri, hastalıksız ve genel sağkalımları dosyalardaki takiplerden belirlendi. En son takipleri 6 aydan öncesinde olanlara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Tüm hasta grubunda belirtilen prognostik faktörlerin belirlenebildiği ölçüde dağılımı incelendi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı (Ek-1).

Ortanca yaş 48 (ortalama 49.8, aralık 28-80), ortanca tümör çapı 3 cm (ortalama 3.8 cm, aralık 0.6-15 cm)'dir. Aksiller küretaj ile çıkartılan lenf nodu sayısı ortanca 13 (ortalama 13.8, aralık 0-67) dir. Pozitif lenf nodu sayısı ortanca 4 (ortalama 5.82, aralık 0-30)' tür. Tümör yeri 210 (%54.2) olguda sol meme yerleşimli iken, 170 (%45.8) olguda sağ yerleşimli idi. Dış kadran yerleşimli tümör oranı %61.7, iç kadran %21.6, areola %4.3 ve çok odaklı tümör yerleşim oranı %12.4 idi. Olguların 29 (%7.8)'unun ailesinde meme kanseri hikayesi mevcut idi.

Cerrahi olarak 260 (%70.1) olguya MRM, 109 (%33.3) olguya MKC ve iki (%0.5) olguya sadece aksiller küretaj uygulanmıştır. Olguların 348 (%93.7)'inde cerrahi sınır negatiftir. Sekiz (%2.3) olguda yakın cerrahi sınır pozitif iken, 15 (%4) olguda pozitifdir. Olgularda tüm meme/göğüs duvarı Co-60 cihazında gama ışını veya Linak cihazında 6 MV X ışını ile ışınlanırken, tümör yatağına ve riskli hastalarda insizyona ek doz elektron ile verilmiştir. Olgular 50-50.4 Gy / 25-28 fr.da ışınlanmışlardır. MKC yapılan olgularda tümör yatağına derinliğine göre seçilen elektron enerjisi ile 10 veya 16 Gy ek doz verilmiştir. Aksiller lenf bezi tutulumuna göre aksiller bölge ve supraklaviküler bölge Co-60 cihazında gama ışını ile 50 Gy / 25 fr.da ışınlanmıştır. Buna göre 277 (%74.7) olguda bölgesel lenfatik ışınlama yapılmıştır. Operasyon ile radyoterapinin başlangıcı arasında geçen süre ortanca 5.3 ay (ortalama 5.1 ay, aralık 0.6-8.7 ay)'dir. Olguların adjuvan kemoterapisinde CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil), CAF (Cyclophosphamide, Doxorubicin, 5-Fluorouracil) veya AC (Doxorubicin, Cyclophosphamide) rejimleri uygulanmıştır. Hormon reseptörü pozitif olan 285 (%76.8) olguda hormon tedavisi verilmiştir. Premenopozal hastalarda tamoksifen ve/veya LHRH analogları, postmenopozal hastalarda ise tamoksifen veya aromataz inhibitörleri 5 yıl süreyle verilmiştir.

Tablo.1 de 371 olgunun klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımları gösterilmektedir.

İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada; operasyon sonrası adjuvan kemoterapi ve radyoterapi alan non-metastatik 371 olguda lokal nüks ve sağkalımlar üzerine radyoterapi zamanlamasının etkisi analiz edilmiş ve bilinen prognostik faktörlerin sağkalımlar üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olmadığı için nüks olan ve olmayan grupların operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki süre bakımından karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin değişkenleri arasında ilişki olup olmadığı korelasyon analizi ile incelendi.

İlk tanı ile hastalığın ilk nüksü (lokal, bölgesel, uzak) arasında geçen süre hastalıksız sağkalım, ilk tanı ile ölüm ya da son vizit tarihi arasında geçen süre genel sağkalım süresi olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerine etki eden prognostik faktörlerinin belirlenmesinde aşamalı Cox Regresyon analizi kullanıldı. Cox Regresyon Analizi sonucunda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri üzerinde önemli etkisi bulunan prognostik faktörlerin alt kategorilerinin kendi içinde önemliliklerinin incelenmesinde Kaplan-Meier Analizi uygulandı (100,101). İstatistiksel analizler 'Stastistica' paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 1. Tüm hasta grubunun klinikopatolojik özelliklere göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
Yaş		
≤ 50	213	%57.4
> 50	158	%42.6
Menopoz		
Premenopoz	203	%54.7
Postmenopoz	168	%45.3
Tümör çapı		
< 2 cm	61	%16.5
2-5 cm	257	%69.3
> 5 cm	53	%14.2
Evre		
1	26	%3
2a	109	%29.4
2b	134	%36.1
3a	56	%15.1
3b	46	%12.4
Aksilla		
Negatif	105	%28.1
1-3 pozitif	121	%32.7
> 4 pozitif	145	%39.2
Patoloji		
İnvaziv duktal	294	%79.2
İnvaziv lobüler	25	%6.8
Mikst	29	%7.8
Medüller	7	%1.9
Müsinöz	5	%1.3
Diğerleri	11	%3
Histolojik grad		
1	61	%16.2
2	158	%42.6
3	136	%36.6
Bilinmeyen	16	%4.6
Östrojen reseptörü		
Negatif	102	%27.5
Pozitif	258	%69.5
Bilinmeyen	10	%3
Progesteron reseptörü		
Negatif	107	%28.8
Pozitif	255	%68.8
Bilinmeyen	9	%2.4
Lenfovasküler invazyon		
Yok	100	%27
Var	180	%48.5
Bilinmeyen	91	%24.5
Perinöral invazyon		
Yok	192	%51.8
Var	116	%31.2
Bilinmeyen	63	%17
Her2/neu		
Negatif	138	%37.3
Şüpheli	8	%2.2
Pozitif	37	%10
Bilinmeyen	188	%50.5

BULGULAR

Dosyası incelenen non-metastatik 371 olguda olay sayısı 100 (%27)'dür. Ortanca 42.4 aylık (ortalama 54.8, aralık 4.77-343.5 ay) takipte olguların 81'inde (%21.8) metastaz, 19'unda (%5.1) ise lokal bölgesel nüks gelişmiştir. Operasyon ile nüks arasında geçen süre ortanca 29.2 ay (ortalama 36.8 ay, aralık 10.8-81.9 ay) idi. Operasyon ile metastaz arasında geçen süre ortanca 28.9 aydır (ortalama 42.5 ay, aralık 2.1-259 ay). Takipleri yapılan 371 olgunun 288'i hayatta olup, 83 olgu kaybedilmiştir.

En genç olgu 29 yaşında, en yaşlı olgu 80 yaşındadır. Ortalama yaş 51.6 (ortanca 48)'dir. Nüks gelişen olguların yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olguların yaş gruplarına göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
≤ 50	10	52.6
> 50	9	47.4

Olgular menopozal durumlarına göre değerlendirildiklerinde %47.4'nün postmenopoze, %52.6'sının premenopoze olduğu görülmüştür. Olguların menopozal durumları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Olguların menopozal durumlarına göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
Postmenopozal	9	47.4
Premenopozal	10	52.6

Nüks eden olguların 17'sinde (%89.5) MRM, 2'sinde (%10.6) MKC yapılmıştır. Tablo 4'te olguların operasyon şekilleri gösterilmiştir.

Tablo 4. Olguların cerrahi şekline göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
MKC	2	10.6
MRM	17	89.4

MKC: Meme koruyucu cerrahi; **MRM:** Modifiye radikal mastektomi.

Olgular primer tümör çapına göre değerlendirildikleri zaman en küçük tümör çapı 0.7 cm, en büyük tümör çapı 10 cm olarak saptanmıştır. Ortalama tümör çapı 4.85 cm (ortanca 4.5cm)'dir. Olguların tümör çaplarına göre dağılımları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Olguların tümör çaplarına göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
< 2 cm	2	10.5
2-5 cm	11	57.9
> 5 cm	6	31.6

Nüks saptanan 19 olgu patolojik evrelerine göre değerlendirildilerinde; % 5.3'ü evre 1, %15.8'i evre 2a, %21.1 evre 2b, %21.1'i evre 3a, %36.8'i evre 3b olarak bulunmuştur. Olguların TNM sınıflamasına göre evreleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Olguların TNM evrelemesine göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
1	1	5.3
2a	3	15.7
2b	4	21.1
3a	4	21.1
3b	7	36.8

Meme kanseri tanısı anında aksiller lenf bezlerinin histopatolojik değerlendirmesinde; 2 (%10.5) olguda lenf bezi tutulumu olmadığı, 17 (%89.5) olguda lenf bezi tutulumu olduğu saptanmıştır. Olguların lenf bezi tutulumuna göre dağılımları Tablo 7'de belirtilmiştir. Lenf bezi tutulumu olan olgularda en az 1, en çok 24 lenf bezinin tutulduğu saptanmıştır. Ortalama lenf bezi tutulumu 9.5'tir.

Tablo 7. Olguların aksiller lenf bezi tutulumuna göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
Negatif	2	10.5
1-3 pozitif	4	21.1
> 4 pozitif	13	68.4

Aksiller lenf bezi tutulumu olan olguların perinodal (kapsül dışı) yayılımlarına bakıldığında 7 (%36.8) olguda perinodal yayılım olmadığı, 12 (%63.2) olguda ise perinodal yayılım olduğu görülmüştür. Olguların perinodal yayılımlarına göre dağılımları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Olguların perinodal yayılıma göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
Negatif	7	36.8
Pozitif	12	63.2

Olguların histopatolojik gruplanması WHO klasifikasyonuna göre yapılmıştır. Buna göre 18 (%94.7) olgu invaziv duktal karsinom, 1 (%5.3) olgu medüller karsinom idi. Olguların histolojik alttipleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Olguların histolojik alttiplere göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
İnvaziv duktal ca	18	94.7
Medüller ca	1	5.3

Ca: Karsinom

Olgular histolojik gradlarına göre değerlendirildiklerinde; 2 (%10.5) olguda grad I, 6 (%31.6) olguda grad II ve 11 (%57.9) olguda grad III olarak bulunmuştur. Olguların histolojik gradları Tablo10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Tümörlerin histolojik gradlarına göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
I	2	10.5
II	6	31.6
III	11	57.9

Tümörlerin östrojen reseptörlerini eksprese etme durumuna bakıldığında 6 (%31.6) olguda negatif, 13 (%68.4) olguda pozitif olduğu saptanmıştır. Tümörlerin östrojen

reseptörünü eksprese etmelerine göre dağılımları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tümörlerin östrojen reseptörü durumları

	Olgu sayısı	%
Negatif	6	31.6
Pozitif	13	68.4

Tümörlerin progesteron reseptörlerini eksprese etme durumuna bakıldığında 9 (%47.4) olguda negatif, 10 (%52.6) olguda pozitif olduğu saptanmıştır. Tümörlerin progesteron reseptörünü eksprese etmelerine göre dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tümörlerin Progesteron reseptör durumları

	Olgu sayısı	%
Negatif	9	47.4
Pozitif	10	52.6

Olgulardan 13 (%68.4)’ünün adjuvan hormonoterapi aldığı, 6 (%31.6)’ının adjuvan hormonoterapi almadığı saptanmıştır. Olguların adjuvan hormonoterapi alıp almadıkları Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hormonoterapi

	Olgu sayısı	%
Yok	6	31.6
Var	13	68.4

Patolojik incelemede 14 (%73.7) olguda lenfovasküler invazyon olup olmadığı gösterilmiştir. Beş (%26.3) olguda lenfovasküler invazyon durumu patoloji raporlarında belirtilmemiştir. Bu bulgular Tablo 14’te özetlenmiştir.

Tablo 14. Tümörlerin lenfovasküler invazyon durumları

	Olgu sayısı	%
Yok	2	10.5
Var	12	63.2
Bilinmiyor	5	26.3

Patolojik incelemede 15 (%79) olguda perinöral invazyon olup olmadığı gösterilmiştir. Dört (%21.1) olguda perinöral invazyon patoloji raporlarında belirtilmemiştir. Bu bulgular Tablo 15’te özetlenmiştir.

Tablo 15. Tümörlerin perinöral invazyon durumları

	Olgu sayısı	%
Yok	6	31.6
Var	9	47.4
Bilinmiyor	4	21.1

Olguların sadece 8’inde (%41.1) Her2/*neu* tayini yapıldığı saptanmıştır. Onbir (%57.9) olguda Her2/*neu* bilinmemektedir. Olguların Her2/*neu* durumları Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Tümörlerin Her2/*neu* durumu

	Olgu sayısı	%
Negatif	6	31.6
Pozitif	2	10.5
Bilinmiyor	11	57.9

Olguların metastaz durumlarına bakıldığında 12 (%63.2) olguda metastaz geliştiği görülmüştür. Olguların metastaz durumları Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Olguların metastaz durumları

	Olgu sayısı	%
Yok	7	37.8
Var	12	63.2

Metastaz yapan olgulara bakıldığında 5 (%41.6) olguda birden fazla organda metastaz olduğu, 4 (%33.4) olguda kemik, 2 (%16.6) olguda akciğer, 1 (%8.4) olguda ise beyin metastazı saptanmıştır. Olguların metastaz yerlerine göre dağılımları Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo18. Olguların metastaz yerlerine göre dağılımları

	Olgu sayısı	%
Birden çok organ	5	41.6
Kemik	4	33.4
Akciğer	2	16.6
Beyin	1	8.4

Nüks eden hastalarda operasyon ve radyoterapi başlaması arasında geçen süre ortalama 4.5 aydır (ortanca 4.5, aralık 1.3-6.4). Olguların operasyon ile radyoterapi zamanlamasına göre dağılımları Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo19. Operasyon-radyoterapi zamanlaması

	Olgu sayısı	%
< 4.5 ay	8	42.1
> 4.5 ay	11	57.9

On (%52.6) olguda nüks sadece toraks cidarında, 6 (%31.6) olguda sadece bölgesel lenfatiklerde, 3 (%15.8) olguda hem lokal (TC veya tümör loju) hem de bölgesel lenfatiklerde görülmüştür. Olgularda nüks yerleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Olguların nüks yerlerine göre dağılımları

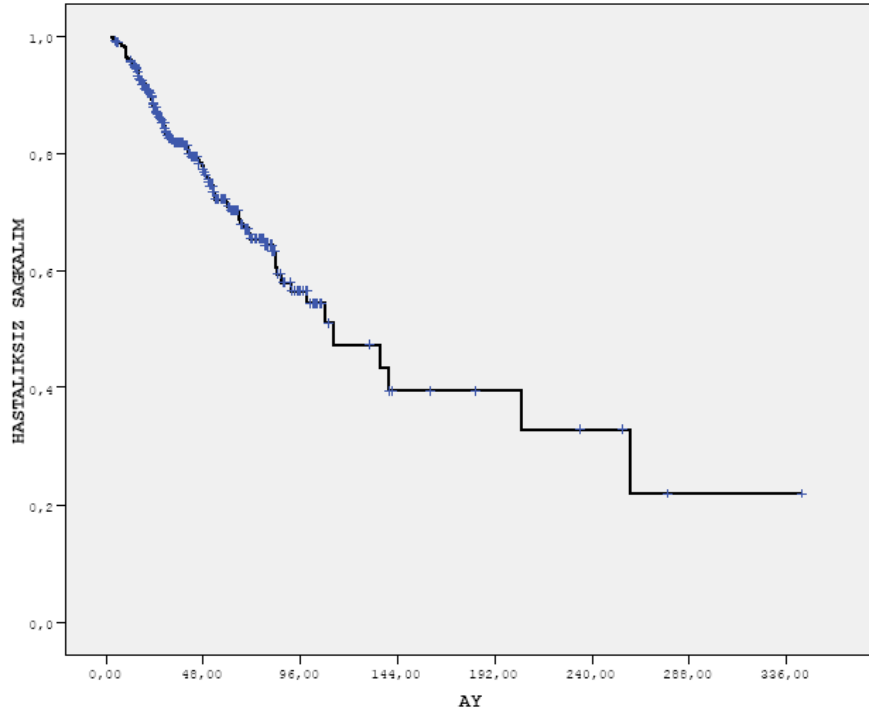
	Olgu sayısı	%
Sadece TC	10	52.6
Sadece BL	6	31.6
Mikst (Lokal ve BL)	3	15.8

TC: Toraks cidarı; **BL:** Bölgesel lenfler.

Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin tüm grupta nüks üzerine olan etkisine bakıldığında p değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.052$). Ancak bu sürenin tüm hasta grubunda hastalıksız ve genel sağkalım üzerine olan etkisi tek başına analiz edildiğinde; gerek hastalıksız sağkalım ($r= -0.211$, $p<0.0001$), gerekse genel sağkalım ($r=-0.203$, $p<0.0001$) ile negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

On dokuz olgunun 12 (%63.2)’si ölmüştür. Yedi (%36.8) olgu hayattadır. Olguların olay sonrası ortalama 20.6 ay (ortanca 12, aralık 2.8-93 ay) yaşadıkları gözlenmiştir.

Tüm grupta (371 olgu) 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalımlar %70.8 ve %47.4, 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar %81 ve %49.4 olarak saptanmıştır (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. Tüm grubta hastalıksız sağkalım

Cox regresyon analizinde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak LVI ($p=0.04$), PgR ($p<0.001$) ve aksiller tutulum durumu ($p=0.032$) bulunurken, hormonoterapi ($p=0.049$) ve aksiller tutulum durumu ($p=0.011$) genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Cox regresyon analizinde diğer prognostik faktörler ile operasyon radyoterapi arasındaki süre analize sokulduğunda sağkalımları etkileyen prognostik faktörler arasında yer almadığı görülmüştür.

Bu faktörler Kaplan-Meier yöntemine göre analiz edildiğinde elde edilen grafik dağılımları ve p değerleri Şekil 4 – 8’de gösterilmiştir.

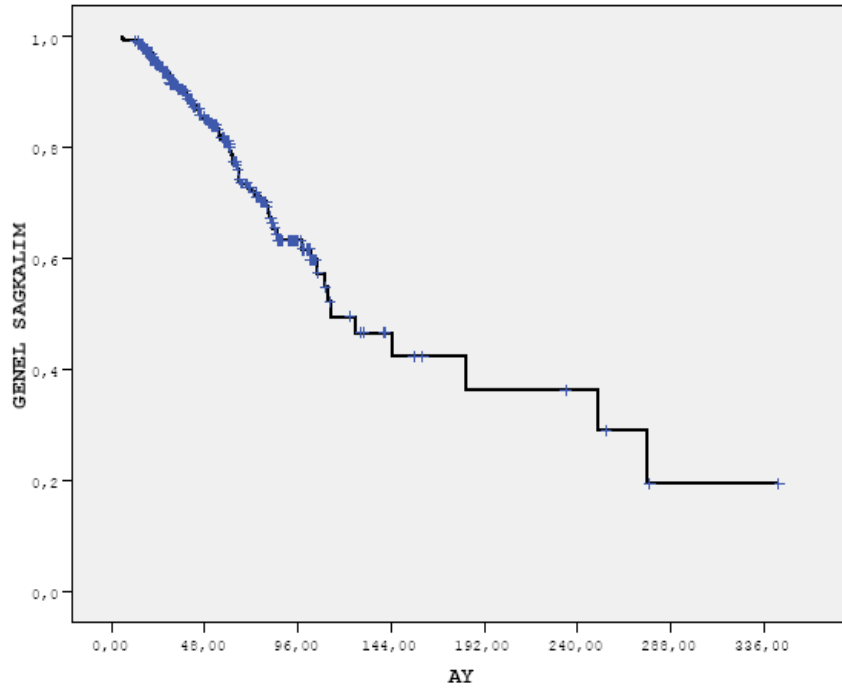
Hastalıksız sağkalımlara bakıldığında; LVI pozitif olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 81.4 ay iken, negatif olan grupta 201.9 aydır ($p=0.001$) (Şekil 4).

Progesteron reseptörü negatif olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 113.7 ay, pozitif olan grupta 154.5 ay, reseptör durumu bilinmeyenlerde 219.4 aydır ($p<0.0001$) (Şekil 5).

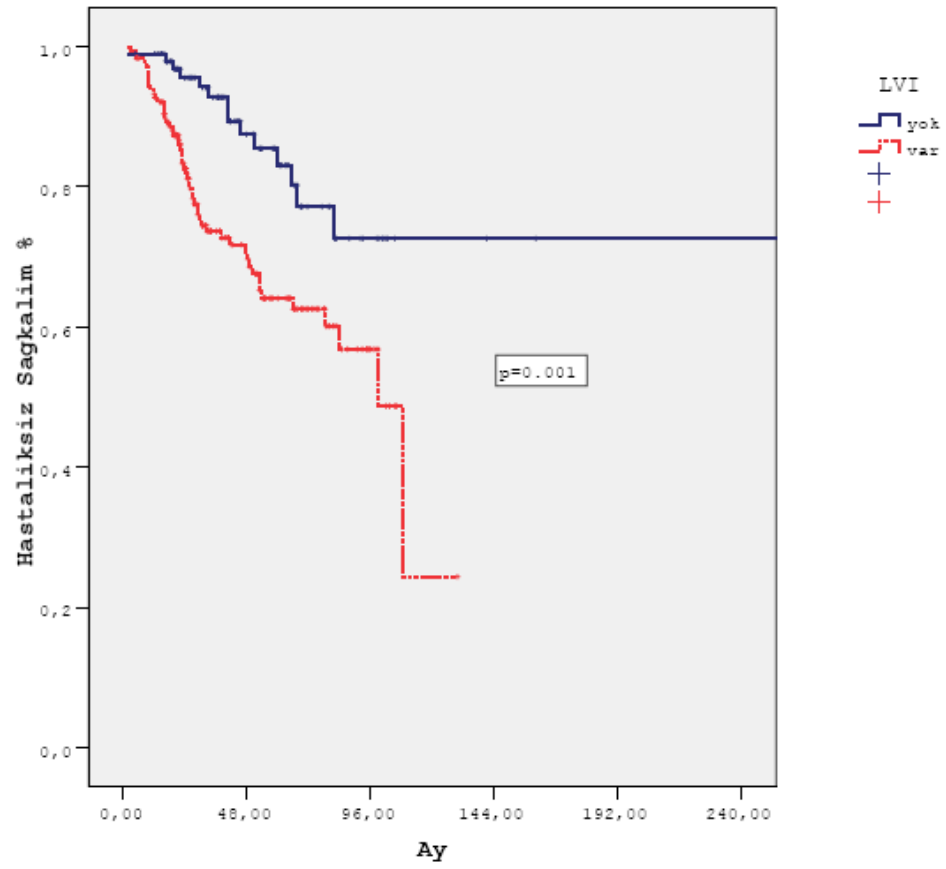
Aksillası negatif olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 184.2 ay, pozitif olan grupta 143.6 aydır. ($p<0.0001$) (Şekil 6).

Genel sağkalımlara bakıldığında; aksillası negatif olan hastalarda ortalama genel sağkalım 182.1 ay, pozitif olan grupta 164.5 aydır ($p=0.006$) (Şekil 7).

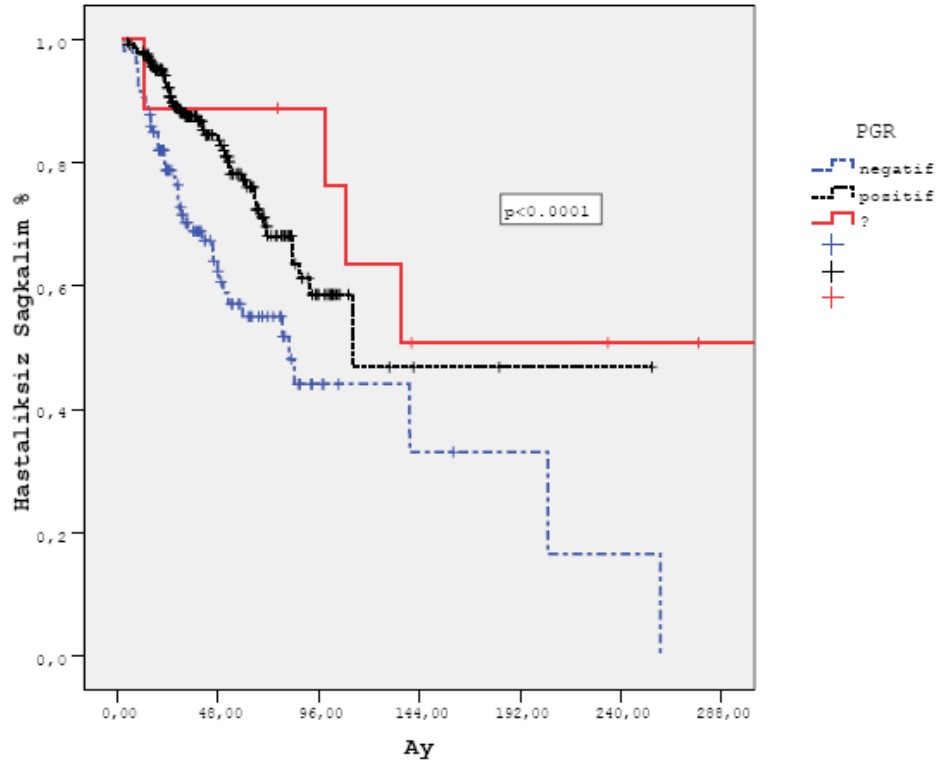
Hormonoterapi alan hastalarda ortalama genel sağkalım 160.5 ay, hormonoterapi almayanlarda 154.1 aydır ($p=0.039$) (Şekil 8).



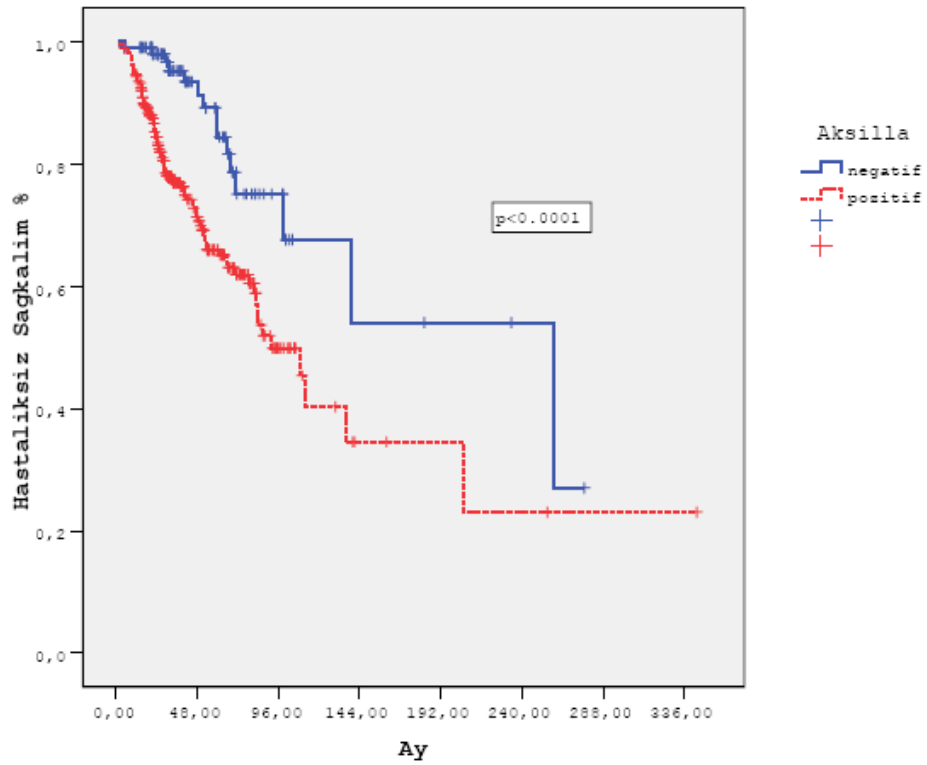
Şekil 3. Tüm grupta genel sağkalım



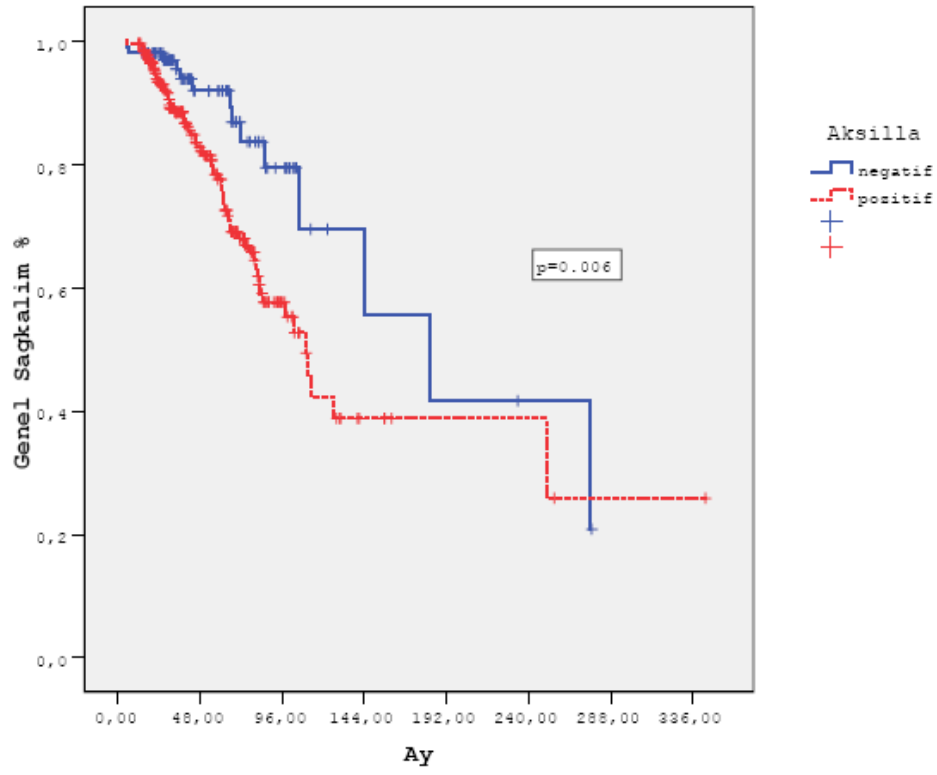
Şekil 4. Lenfovasküler invazyon durumuna göre hastalıksız sağkalımlar



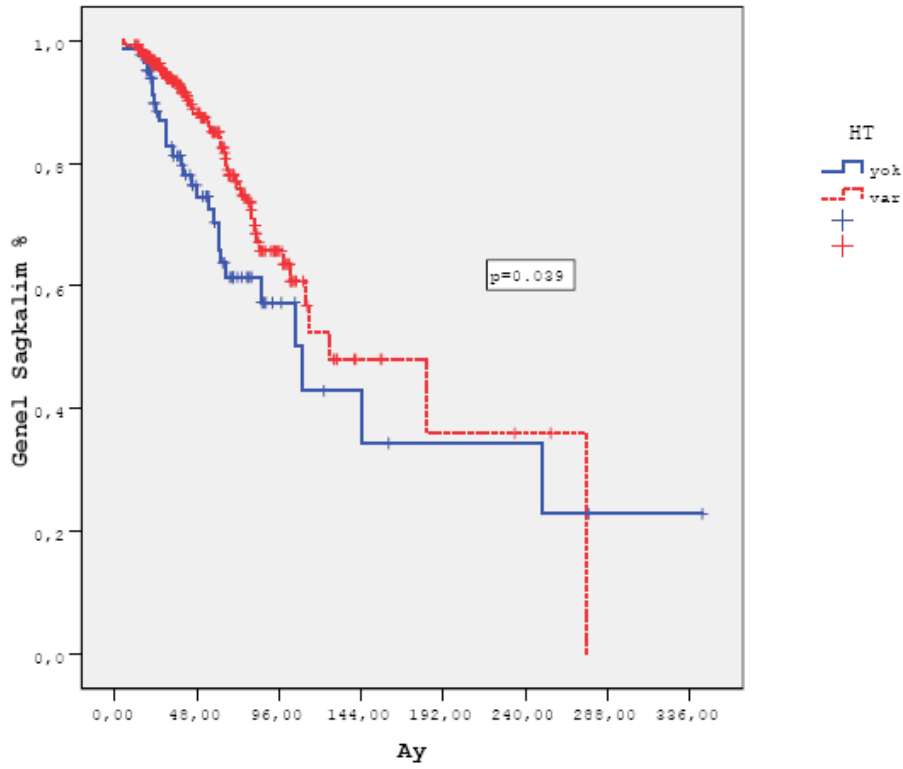
Şekil 5. Progesteron reseptör durumuna göre hastaliksiz sağkalımlar



Şekil 6. Aksiller tutulum durumuna göre hastaliksiz sağkalımlar



Şekil 7. Aksiller tutulum durumuna göre genel sağkalımlar



Şekil 8. Hormonoterapi durumuna göre genel sağkalımlar

TARTIŞMA

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Polikliniğine meme kanseri tanısı ile başvuran cerrahi yapılan adjuvan kemoterapi ve radyoterapi alan non-metastatik 371 olgunun ortanca 42.4 aylık (ortalama 54.8 ay) takibinde 19 olguda (%5.1) lokal bölgesel nüks gelişmiştir. Nüksler 10 olguda toraks cidarında, 6 olguda bölgesel lenfatiklerde, 3 olguda hem lokal (TC veya tümör loju) hem de bölgesel lenfatiklerde birlikte saptanmıştır. Operasyon ile nüks arasında geçen süre ortanca 29.2 ay (ortalama 36.8 ay) idi. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin (ortanca 5.3 ay, ortalama 5.1 ay) tüm grupta nüks üzerine olan etkisine bakıldığında p değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0.052$). Ancak bu sürenin tüm hasta grubunda hastalıksız ve genel sağkalım üzerine olan etkisi tek başına analiz edildiğinde; gerek hastalıksız sağkalım ($r=-0.211$, $p<0.0001$), gerekse genel sağkalım ($r=-0.203$, $p<0.0001$) ile negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı. Tüm grupta (371 olgu) 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalımlar %70.8 ve %47.4, 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar %81 ve %49.4 idi. Cox regresyon analizinde diğer prognostik faktörler ile operasyon radyoterapi arasındaki süre analize sokulduğunda sağkalımları etkileyen prognostik faktörler arasında yer almadığı görüldü. Cox regresyon analizinde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak LVI ($p=0.04$), PgR ($p<0.001$) ve aksiller tutulum durumu ($p=0.032$) bulunurken, hormonoterapi ($p=0.049$) ve aksiller tutulum durumu ($p=0.011$) genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptanmıştır.

Mastektomiden sonra lokal bölgesel nüksün görülme sıklığı 5 yıl içinde aksillası negatif olanlarda %10-20, 4 veya daha fazla lenf gangliyon tutulumu olan hastalarda ek bir tedavi uygulanmaz ise %40-60 civarındadır. Riskli hastalarda postoperatif radyoterapi ve

kemoterapinin kullanımı ile bu oranlar %0-12'ye kadar düşmektedir. Radikal mastektomiden sonra radyoterapi yapılan ve yapılmayan grupların randomize edilerek karşılaştırıldığı bir çalışmada; radyoterapi yapılmayan grupta nüks %33 iken, radyoterapi yapılan grupta %9 olarak tespit edilmiştir (102). Randomize çalışma sonuçları MKT ile ilgili farklı sonuçlar göstermekte olup 7-18 yıllık takiplerde lokal nüks oranı %7-19 arasında değişmektedir. Takip süreleri uzadıkça MKC sonrası ortaya çıkan lokal nüks oranlarında artış olduğu saptanmaktadır; 5 yılda %7, 10 yılda %14 iken 20 yılda %20 lokal nüks görülmektedir (103).

2005 yılı EBCTCG'nin meta-analizinde radyoterapinin izole lokal nüksleri 10 yılda %30, meme kanserinden ölümleri 15 yılda %5 oranında azalttığı rapor edilmiştir (5). MKC sonrası RT'nin izole lokal nüksleri 5 yılda %19, mastektomi sonrası ise %17 oranında azalttığı ve postoperatif radyoterapinin özellikle aksillası pozitif olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir (7,74). Bizim çalışmamızda cerrahi ve sonrasında kemoterapi yapılan olgularda radyoterapi uygulanması ile lokal nüks oranımız sadece %5'tir.

Çalışmamızda nüks eden olguların %52.6'sı premenopozal dönemde, %57.9'u Evre 3, %89.5'inde tümör çapı >2cm ve aksiller tutulum pozitif, %63.2'sinde perinodal yayılımın pozitif, %52.6'sında PgR pozitif, %57.9'unda HG III ve %63.2'sinde LVİ pozitif olarak bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Literatürde premenopozal olgularda ve özellikle < 35 yaş olanlarda nüks oranı yüksek olarak rapor edilmiştir (19,104). Genç hastalarda meme kanserinin seyrini inceleyen iki büyük çalışmada 35 yaş altındaki meme kanserli kadınlarda prognoz daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Nixon ve ark. (61) yaşlanma ile grad III histoloji, yaygın intraduktal komponent, lenfatik invazyon, nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu gibi kötü prognostik faktörlere rastlanma oranının azaldığını bulmuştur. Albain ve ark. (62) da 30-35 yaş altındaki hastalarda lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, hormon reseptör negatifliği, S-faz fraksiyonu ve p53 anomalilerinde artış saptamışlardır. Genç olgularda Xiong ve ark. (105) tarafından 5 yıllık genel sağkalım oranları Evre I'de %87, Evre II'de %60, Evre III'te %42 ve Evre IV'te ise %16 olarak bulunmuştur. Benzer tümör özelliklerine sahip diğer yaş gruplarıdaki olgularla kıyaslandığında 35 yaşın altındaki olguların kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. Evre I ve II genç olgularda anlamlı daha yüksek lokal nüks oranı ($p=0.002$), daha çok uzak nüks riski ($p=0.03$) bildirilmektedir (61).

Tümör çapı büyüdükçe nüks oranı artmaktadır. Literatürde tümör çapı ile nüks arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (106). Nod (-) hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör büyüdükçe hastalık nüksünün arttığı ve klinik seyrin kötüleştiği birkaç çalışmada gösterilmiştir (33-35,107). Memorial Sloan

Kettering Kanseri Merkezi'nin verilerine göre 1 cm'nin altındaki tümörlerde 20 yıllık nüks oranı %12'dir (34). Gebaur ve ark. (108) 1162 meme kanserli olguda yaptıkları çalışmada 2 cm'den büyük tümörü olan olgularda hastalıksız sağkalımın ve genel sağkalımın daha küçük tümörlü olanlardan daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.

Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu tutulumunun pozitif olmasının nüks (lokal ve uzak) oranlarını arttırdığı literatürde gösterilmiştir (15,17,109). Birçok klinik çalışmada hastalar nod (-), 1-3 nod (+) ve > 4 nod (+) olarak gruplanmakla birlikte, tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (22). Valagussa ve ark. (110)'nın yaptığı çalışmada radikal mastektomi yapılan hastalarda aksiller nod durumuna göre 10 yıllık sağkalım oranlarını nod negatiflerde %80, nod pozitiflerde %38, 1-3 nod pozitiflerde %50, > 4 nod pozitiflerde %24 olarak bulmuşlardır.

Literatürde perinodal yayılımın hastalıksız sağkalım ve lokal bölgesel nüks üzerinde etkisini gösteren çalışmalar rapor edilmiştir. Hetelikidis ve ark. (111)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış T1 - T2 aksiller lenf nodu tutulumu pozitif 368 hastada perinodal yayılımının hastalıksız sağkalım, genel sağkalım, lokal bölgesel nüks ve uzak nüks üzerinde anlamlı farklılık yaratmadığını rapor etmişlerdir. Görken ve ark. (112)'nin yaptığı çalışmada perinodal yayılımın T1-T2 aksiller lenf nodu tutulumu pozitif 221 hastada hastalıksız sağkalımı (p=0.04) ve uzak metastazsız sağkalımı (p=0.002) anlamlı olarak azalttığı rapor edilmiştir. Ancak genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Fischer ve ark. (113)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC veya MRM yapılmış Evre II veya III lenf nodu pozitif ve perinodal yayılımı olan kemoterapi veya hormonoterapi alan bölgesel lenf nodlarına radyoterapi yapılmayan 82 olgu, perinodal yayılımı olmayan 172 olgu ile karşılaştırılmıştır. Hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve lokal bölgesel nüks için perinodal yayılımın tek değişkenli analizde anlamlı prognostik faktör olduğu, ancak çok değişkenli analizde anlamlılığını kaybettiği saptanmıştır. Yazarlar, perinodal yayılımın hastalıksız sağkalım, genel sağkalım ve lokal bölgesel nüks için diğer faktörlerden bağımsız olarak sağkalımları etkilemediğini bildirmişler ve perinodal yayılımı olan tüm hastalarda lokal ve bölgesel lenfatiklere yönelik adjuvan radyoterapiyi önermişlerdir.

Lokal ileri evrede olan hastalarda adjuvan tedavilere rağmen lokal ve uzak nüks oranlarının erken evre hastalığa göre daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Lokal bölgesel nüks riski tümör çapının artmasıyla artar. Tümör çapı 5 cm'den büyüklerde en fazladır. Rosenman ve ark. (114) lokal nüksü MRM veya RM yapılan olgularda T1'de %8, T2'de %18, T3'te %32 olarak bildirmişlerdir. Aksillanın durumu lokal bölgesel nüksü

etkilemektedir. Aksilladaki pozitif lenf gangliyon sayısı arttıkça nüks riski artmaktadır. Aksiller lenf gangliyonu negatif hastalarda lokal nüks %3-8 iken, pozitif olanlarda %19-27'dir (115).

Patoloji raporunun bir parçası olan tümör gradı meme kanseri açısından prognostik önem taşır. En sık kullanılan gradlama sistemi olan Scarff-Bloom-Richardson (SBR) sınıflamasına göre grad III kötü prognostik faktör olarak kabul edilmekte ve nüks oranını arttırdığı bildirilmektedir (16,19,104,116). Ancak, meme kanserinde prognostik bir faktör olup, olmadığı halen tartışmalı olup evreleme sisteminde yer almamasına rağmen adjuvan tedavi seçiminde sıklıkla kullanılan bir parametredir (117,118).

Primer meme tümörünün etrafındaki lenfatiklerin ve vasküler yapıların invazyonu prognostik öneme sahiptir. Lenfovasküler invazyonun pozitif olmasının nüks oranını arttırdığı literatürde rapor edilmiştir (119). Primer meme tümörünün etrafındaki lenfatiklerin, kan damarlarının ve perinöral dokunun invazyonun prognostik önemi konusunda da çalışmalar mevcuttur. Meme tümörlerinin üçte birinde lenfatik invazyon mevcuttur. Lenfatik invazyon kötü bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada lenfatik invazyon lenf nodu pozitifliğini arttırıcı bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (41). Dört veya daha fazla lenf nodu pozitif olan olgularda lenfatik invazyon oranı artmaktadır. Fisher ve ark. (42) bir çalışmada lenfatik invazyon ve yüksek histolojik gradlı tümörleri olan olgularda lokal nüksün daha fazla olduğu ve sağkalımlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir.

Meme kanserinde steroid reseptör durumu tedavi kararlarını vermede kullanılmaktadır. Östrojen reseptörü erken nüks açısından bağımsız prognostik önem taşımaktadır. ER hastalıksız sağkalım için kuvvetli prediktif değer taşımaktadır. PgR ise muhtemelen hastalık nüksü durumunda endokrin tedaviye daha iyi yanıt göstergesi olduğundan, genel sağkalımla ilişkili bulunmaktadır (16,104,116). Knigh ve ark. (44) 1977 yılında erken evre meme kanserinde östrojen reseptörünün erken nüks açısından bağımsız prognostik önem taşıdığını bildirdiler. Daha uzun takipli büyük çalışmalarda ER (+) hastalarda hastalıksız sağkalımın ER (-) hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olup, San Antonio ve NSABP verilerine göre hastalıksız sağkalım avantajı 5 yılda %10'dur (45). ER düzeyleri yaş ile hemen hemen lineer olarak artar; PgR düzeyleri ise daha çok menopoz durumu ile ilişkilidir (47).

Nüks eden olgularda dağılıma bakıldığında; %52.6'sında sadece toraks cidarında, %31.6'sında bölgesel lenfatik alanlarda ve %15.8'inde hem tümör loju hem de bölgesel lenfatiklerde birlikte meydana geldiği saptanmış olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Literatürde genel olarak nüksler lokal nüks ve uzak nüks olarak verilmiştir. Bölgesel lenf

bezlerine olan nüksler ayrıca belirtilmemiştir. Lokal nüksler en çok toraks cidarında görülmektedir. Bedwinek ve ark. (120)'nin yaptığı çalışmada nükslerin %46 toraks cidarında, %35 bölgesel lenf alanlarında meydana geldiği saptanmıştır Chen ve ark. (121)'nin yaptığı çalışmada %55 toraks cidarında, %29 bölgesel lenfatik alanlarda nüks rapor edilmiştir. Slotman ve ark. (15)'nin yaptığı çalışmada lokal bölgesel nüks 25 (%4.9) olguda görülmüştür. Lokal nüks 11 olguda (%44), bölgesel lenf bezlerinde nüks 7 olguda (%28), lokal ve bölgesel lenf bezlerinde birlikte nüks 6 olguda (%24) görülmüştür. Recht ve ark. (98)'nin yaptığı çalışmada 27 (%11) olguda lokal nüks, bölgesel lenf bezlerinde nüks ve uzak nüks görülmüştür. Sadece lokal nüks 19 olguda (%70), bölgesel lenf bezlerinde nüks 3 olguda (%11) görülmüştür

Literatürde operasyon ile radyoterapi arasında geçen sürenin lokal bölgesel nüks üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar rapor edilmiştir. Operasyon ile radyoterapi arasındaki optimal süre ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu randomize değildir. Bu çalışmalara bakıldığında, sürenin uzaması ile nüks oranları arasında bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte bu oranın arttığını bildiren yayınlar da mevcuttur.

Vujovic ve ark. (16)'nin yaptığı retrospektif bir çalışmada MKC yapılmış ve adjuvan kemoterapi almamış T1-T2, N0 568 hastada cerrahi ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-8 hafta (201 hasta), 8-12 hafta (235 hasta), 12-16 hafta (91 hasta), > 16 hafta (41 hasta) olarak ayrılmıştır. Daha sonra operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-12 hafta ve > 12 hafta olarak analiz edilmiştir. Hastalar ortalama 63.5 ay izlenmiştir. Dört gruba dağılmış olan hastaların yaş ve patolojik özellikleri benzerdi. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının 4 grupta da lokal nüks ($p=0.189$) ve hastalıksız sağkalımda ($p=0.413$) istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.

Nixon ve ark. (18)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış ve adjuvan kemoterapi almamış Evre I veya II, nod negatif (N0) 653 hastada operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-4 hafta (283 hasta), 5-8 hafta (308 hasta) ve 9-12 hafta (54 hasta) olarak ayrılmıştır. Tüm hastalar tümör lojuna en az 60 Gy radyoterapi almıştır. Ortalama izlem süresi 531 ay, ortalama sağkalım 100 aydır. Operasyonu ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-4 hafta ve 5-8 haftaya dağılmış gruplar arasında patolojik özellikler ve tedavi karakteristikleri benzerdi. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının iki grupta da (0-4 hafta ve 8-12 hafta) lokal nükste ($p=0.63$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.

Meek ve ark. (17)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış, adjuvan kemoterapi almış veya almamış T1, T2, N0 ve N1 297 hastada cerrahi ile radyoterapi

arasındaki zaman aralığı 1-4 hafta (33 hasta), 5-8 hafta (142 hasta), 9-12 hafta (58 hasta), 13-16 hafta (10 hasta), 17-20 hafta (16 hasta), 21-24 hafta (8 hasta), 25-28 hafta (10 hasta) ve > 28 hafta (33 hasta) olarak ayrılmıştır. Sadece 76 hasta adjuvan kemoterapi almıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının 8 grubta da lokal nüks ($p=0.42$) istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir. Daha sonra operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 2 gruba ayrılarak analiz edilmiştir. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki ortalama süre birinci grupta 8 hafta, ikinci grupta 31 haftadır. Analizde 2 grup arasında lokal nükste ($p=0.57$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.

Froud ve ark. (19)'nın yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış T1, T2, T3 ve nod negatif veya pozitif 1962 hastada operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-5 hafta (244 hasta), 6-8 hafta (768 hasta), 9-12 hafta (681 hasta), > 13 hafta (269 hasta) olarak ayrılmıştır. Hastalar ortalama 71 ay izlenmiştir. Dört gruba dağılmış olan hastaların yaş, T evresi, tümör çapı ve patolojik özellikleri benzerdi. Daha sonra operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-5 hafta, 6-8 hafta, 9-12 hafta ve > 13 hafta olarak analiz edilmiştir. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı en kısa olan 0-5 hafta ile diğer zaman aralıkları lokal nüks oranları açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir. (0-5 hafta ile 6-8 hafta arasında $p=0.567$; 0-5 hafta ile 9-12 hafta arasında $p=0.305$; 0-5 hafta ile > 13 hafta arasında $p=0.109$). Meme kanserine bağlı ölümler ve/veya uzak nüks arasında cerrahi ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı en kısa zaman aralığı olan 0-5 hafta diğer zaman aralıkları ile karşılaştırılarak analiz yapılmıştır. 0-5 hafta ile 6-8 hafta arasında ($p=0.522$), 0-5 ile 9-12 hafta arasında ($p=0.926$) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak en kısa zaman aralığı (0-5 hafta) ile en uzun zaman aralığı (> 13 hafta) analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.02$).

Wallgren ve ark. (122)'nin yaptığı çalışmada nod pozitif 1554 pre/perimenopozal hasta ve 1266 postmenopozal hasta operasyondan sonra tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Pre/perimenopozal hastalarda operasyon sonrası adjuvan 3 kür veya 6 kür kemoterapi sonrası radyoterapi başlanmıştır. Adjuvan 3 kür kemoterapi alan hastalarda operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı ortalama 4 ay (3.4-4.2 ay), adjuvan 6 kür kemoterapi alan hastalarda operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı ortalama 6.6 ay (6.3-7 ay) idi. Postmenopozal hastalarda ise operasyon sonrası adjuvan tamoksifen ve radyoterapi başlanmıştır ya da adjuvan 3 kür kemoterapi ve eşzamanlı tamoksifen sonrası radyoterapi başlanmıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı operasyon sonrası adjuvan tamoksifen ve radyoterapi başlanan hastalarda ortalama 2.3 (1.5-3.5) ay,

adjuvan kemoterapi sonrası tamoksifen ve radyoterapi alan hastalarda ortalama 3.9 ay (3.5-4.3) idi. Tüm gruplarda yaş, ER durumu ve aksilla lenf nodu tutulumları benzerdir. Dört yıllık izlem sonrasında hasta grupları arasında lokal bölgesel, uzak nükste ve genel sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Pre/perimenopozal hastalarda 4 yıllık lokal nüks oranları, radyoterapisi operasyondan sonraki 4 veya 7 ay sonra başlayanlarda sırasıyla %8 ve %9 idi. Postmenopozal hastalarda ise bu oranlar, radyoterapisi operasyondan sonraki 2 veya 4 ay sonra başlayanlarda sırasıyla %3 ve %6 idi.

Benchalal ve ark. (104)'nın yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış Evre I, II, III ve lenf nodu tutulumu pozitif hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta 475 hastada MKC sonrası radyoterapi başlandı. İkinci grupta 567 hasta MKC sonrası 3 kür kemoterapi aldı ve sonrasında radyoterapi başlandı. Üçüncü grupta 789 hasta MKC sonrası 6 kür kemoterapi sonrasında radyoterapi başlandı. Hasta ve tümör özelliklerinin dağılımı gruplar arasında farklılık göstermektedir. Kemoterapi verilen hastalar daha kötü prognostik faktörlere sahip idi. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki ortalama süre birinci grupta 5 hafta, ikinci grupta 12 hafta ve üçüncü grupta 25 haftadır. Ortalama izlem süresi 102 aydır. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin lokal nükse etkili olmadığı ($p=0.36$), ancak tümör çapının > 2 cm ve hormonoterapinin olmamasının lokal nüks oranını arttıran prognostik faktörler olduğu bulunmuştur.

Hebert-Croteau ve ark. (123)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış patolojik (926) veya klinik (136) toplam 1062 Evre I veya II, aksiller lenf nodu negatif, adjuvan kemoterapi alan veya almayan hastalar alındı. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki zaman aralığı ≤ 8 hafta (452 hasta), 8-12 hafta (319 hasta) ve >12 hafta 291 hasta olarak ayrılmıştır. Kemoterapi alan hastalarda ortalama radyoterapiye başlama zamanı 12.4 hafta, kemoterapi almayan hastalarda radyoterapiye başlama zamanı 8.4 haftadır. Ortalama izlem süresi 7.1 yıldır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının 3 grupta da lokal nüks ($p=0.41$), hastalıksız sağkalımda ($p=0.84$) ve genel sağkalımda ($p=0.72$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.

Bellon ve ark. (71)'nin yaptığı çalışmada MKC yapılmış T1, T2, lenf nodu tutulumu negatif veya pozitif 244 hastadan 122 hasta önce adjuvan kemoterapi sonra radyoterapi, 122 hasta ise önce adjuvan radyoterapi sonra kemoterapi kollarına randomize edildi. Operasyondan sonra hastalar ≤ 30 gün, 31-60 gün, 61-89 gün olarak ayrıldı. Operasyondan sonra önce kemoterapi sonra radyoterapi verilen kolda 84 hasta ≤ 30 gün, 32 hasta 31-60 gün, 2 hasta 61-89 günde (4 hastada zaman bilinmiyor) tedavi başladı. Operasyondan sonra önce radyoterapi sonra kemoterapi verilen kolda 87 hasta ≤ 30 gün, 30 hasta 31-60 gün, 1 hasta 61-

89 günde (4 hastada zaman bilinmiyor) tedavi başladı. Hastalar ortalama 135 ay izlendi. Gruplar arasında hastaların yaş ve patolojik özellikleri benzerdi. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının iki tedavi sıralamasında lokal nüks ($p=0.88$) ve genel sağkalımda ($p=0.41$) istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir.

Leonard ve ark. (106)'nın yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış T1, T2, aksiller lenf nodu negatif veya pozitif 262 hasta operasyondan sonra iki kola ayrıldı. Birinci grupta 105 hasta vardı. Operasyondan sonra adjuvan kemoterapi ve radyoterapi aldı. İkinci grupta 157 hasta vardı. Operasyondan sonra sadece radyoterapi aldı. Birinci grupta operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki süre: < 1 ay 5 hasta, 1-3 ay 10 hasta, 3-6 ay 48 hasta, > 6 ay 42 hasta vardı (ortalama 5 ay). İkinci grupta operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki süre: < 1 ay 20 hasta, 1-3 ay 123 hasta, 3-6 ay 11 hasta, > 6 ay 2 hasta vardı (ortalama 1.5 ay). Grup 1'de lokal nüks oranı %4 iken, grup 2'de %5 idi ve aradaki fark anlamsız idi. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralıklarının hem grup 1'de ($p=0.7$) ve hem grup 2'de ($p=0.8$) lokal nüks ve genel sağkalımda istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin grup 1 ve grup 2'nin aynı zaman aralıkları ile karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Daha sonra operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı hem grup 1'de, hem grup 2'de < 4 ay ile > 4 ay ve; < 6 ay ile > 6 ay olarak analiz edilmiş ve sonuçta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Recht ve ark. (98)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC sonrası adjuvan kemoterapi almış Evre I veya II, lenf nodu pozitif 295 hasta çalışmaya alınmıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı 0-8 hafta 210 hasta, 8-16 hafta 42 hasta ve > 16 hafta 34 olarak ayrılmışlardır. Hastalar ortalama 78 ay izlendi. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının 3 grupta da lokal nükste istatistiksel anlamlı farklılık yaratmadığı gösterilmiştir. Daha sonra hastalar operasyonu ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı < 16 hafta ile > 16 haftaya göre analiz edilmişlerdir. Lokal nükste istatistiksel olarak anlamlılığa yakın fark gösterdiği bulunmuştur ($p=0.055$).

Hershman ve ark. (116)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış ve adjuvan kemoterapi almamış 65 yaş ve üzeri, T1-T2 13907 hastada operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı < 1 ay (7966 hasta), 1-2 ay (4664 hasta), 2-3 ay (800 hasta), > 3 ay (477 hasta) olarak ayrılmıştır. Dört gruba dağılmış olan hastaların operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının > 3 ay grubunda lokal nüks ($p<0.0001$) ve genel sağkalımda ($p<0.0001$) istatistiksel anlamlı farklılık yarattığı gösterilmiştir. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin 3 aydan fazla olmasının lokal nüksü arttırdığı, genel sağkalımı

azalttığı bu çalışmada gösterilmiştir.

Slotman ve ark. (15)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış Evre I ve II 508 hasta vardır. Premenopozal aksiller lenf nodu pozitif hastalara adjuvan kemoterapi verilmiştir. Postmenopozal aksiller lenf nodu pozitif hastalar ise adjuvan hormonoterapi almıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı < 25 gün (42 hasta), 25-50 gün (256 hasta), 50-75 gün (184 hasta) ve > 75 gün 32 hasta olarak ayrılmıştır. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki ortalama süre 45 gündür. Hastalar operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı < 50 gün ve > 50 gün olarak analiz edilmiştir. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının iki grup arasında lokal nüks ($p<0.05$) ve hastalıksız sağkalımda ($p<0.001$) istatistiksel anlamlı farklılık yarattığı gösterilmiştir.

Clarke ve ark. (14)'nin yaptığı retrospektif çalışmada MKC yapılmış adjuvan kemoterapi almamış T1, T2, N0 veya N1 436 hasta çalışmaya alınmıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı < 7 hafta (378 hasta) ile ≥ 7 hafta (58 hasta) olarak ayrılmıştır. Hastalar ortalama 5 yıl izlenmiştir. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığının iki grup arasında lokal nükste ($p=0.01$) istatistiksel anlamlı farklılık yarattığı gösterilmiştir.

Serimizdeki olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Olgularda MKC veya MRM operasyonu yapılmıştır. Olgular T1, T2, T3, aksiller lenf nodu tutulumu negatif veya pozitifdir. Tüm olgular operasyon sonrası adjuvan kemoterapi almışlar ve takiben toraks cidarına veya memeye ve aksiller lenf nodu durumuna göre bölgesel lenfatik alanlara radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapiyi takiben hormon reseptör durumuna göre hormonoterapi başlanmıştır. Operasyon ve radyoterapi başlaması arasında geçen süre ortalama 4.5 aydır. Olgular operasyon ile radyoterapi arasında zaman aralığı < 4.5 ay ile > 4.5 ay olarak analiz edilmiştir. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin tüm grupta nüks üzerine olan etkisine bakıldığında p değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.052$). Ancak bu sürenin tüm hasta grubunda hastalıksız ve genel sağkalım üzerine olan etkisi tek başına analiz edildiğinde; gerek hastalıksız sağkalım ($r=-0.211$, $p<0.0001$), gerekse genel sağkalım ($r=-0.203$, $p<0.0001$) ile negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiğini saptanmıştır. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin uzaması hastalıksız ve genel sağkalımı düşürürken, kısalmasının sağkalımlar üzerine pozitif yönde etki yaptığı gösterilmiştir. Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak LVI ($p=0.04$), PgR ($p<0.001$) ve aksiller tutulum durumu ($p=0.032$), genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak hormonoterapi ($p=0.049$) ve aksiller tutulum durumu ($p=0.011$) bulunmuştur. Bu bulgular literatür ile uyumludur. Recht ve ark. (98)'nin çalışmasında LVI'nin hastalıksız

sağkalımı anlamlı olarak etkilediği bulunmuştur. ($p<0.001$). Slotman ve ark. (15)'nin yaptığı çalışmada T evresinin nüks üzerine etkili olduğu ve aksiller lenf bezi tutulumunun sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. T1 tümör olup aksilla pozitif olanlarda negatif olanlara göre hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Benchalal ve ark. (104)'nin çalışmasında hormon tedavisi alan hastalarda hastalıksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı iyi bulunmuştur ($p=0.02$). Froud ve ark. (19)'nin yaptığı çalışmada da hormon tedavisinin lokal nüksü istatistiksel olarak azalttığı bildirilmiştir ($p=0.002$). Meek ve ark. (17)'nin yaptığı çalışmada tümör çapı ve evrenin uzak nüks üzerine etkili faktörler olduğu saptanmıştır ($p=0.02$).

Çalışmamızda tüm olgular operasyondan sonra, önce adjuvan kemoterapi almışlardır. Olgulara farklı kemoterapi rejimleri 3-6 kür olacak şekilde uygulanmıştır. Olguların 93'ünde (%25) cerrahi yara iyileşmesindeki gecikme veya kemoterapiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle radyoterapiye başlama zamanı 6 ayı geçmiştir. Literatürde operasyon ile radyoterapi arasındaki sürenin adjuvan kemoterapi alan hastalarda 6 ayı geçmemesi önerilmektedir (124,125). Bu durumun lokal bölgesel yinelemeyi arttırabileceği rapor edilmiştir. Bizim serimizde nüks eden 19 olgunun sadece birinde operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki süre 6.4 aydır.

Literatürde yer alan çalışmaların çoğu bizim çalışmamızda olduğu gibi retrospektiftir. Ancak bu çalışmaların çoğunda olgulara adjuvan kemoterapi uygulanmamıştır. Operasyon ile radyoterapi arasındaki zaman aralığı çalışmalarda çok farklı olarak gruplandırılmıştır. Çalışmalardaki hasta gruplarının heterojen, test edilen zaman aralıklarının farklı olması ve adjuvan kemoterapi yapılan az sayıda çalışma olması nedeniyle sonuçlar tartışmalıdır. Randomize edilmiş çok sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran meme kanseri tanısı patolojik olarak verifiye edilmiş, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi almış olguların lokal nüks ve sağkalımlar üzerine radyoterapi zamanlamasının etkisini amaçladığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi almış non-metastatik 371 olgu çalışmaya dahil edildi.
2. Non-metastatik olgular çalışmaya alınmıştır ve reseptör durumuna göre hormon tedavisi almışlardır.
3. Operasyon ile nüks arasında geçen süre ortanca 29.2 ay (ortalama 36.8 ay) idi.
4. Ortanca 42.4 aylık (ortalama 54.8 ay) takipte 19 (%5.1) olguda lokal bölgesel nüks saptandı.
5. Nüks eden hastalarda operasyon ve radyoterapi başlaması arasında geçen süre ortalama 4.5 aydır (ortanca 4.5, aralık 1.3-6.4).
6. On (%52.6) olguda nüks sadece toraks cidarında, 6 (%31.6) olguda sadece bölgesel lenfatiklerde, 3 (%15.8) olguda hem lokal (TC veya tümör loju) hem de bölgesel lenfatiklerde görüldü.
7. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin tüm grupta nüks üzerine olan etkisine bakıldığında *p* değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.
8. Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin hastalıksız ve genel sağkalım üzerine olan etkisi tek başına analiz edildiğinde negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı.

9. Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak lenfovasküler invazyon, progesteron reseptör ve aksiller tutulum durumu saptandı.

10. Genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak hormonoterapi ve aksiller tutulum durumu saptandı.

11. Diğer prognostik faktörler ile operasyon radyoterapi arasındaki süre analize sokulduğunda sağkalımları etkileyen prognostik faktörler arasında yer almadığı görüldü.

12. Adjuvan radyoterapi yapılmasının lokal nüksleri azalttığı ve bunun sonucunda olgularda hastaliksız ve genel sağkalımı olumlu etkilediğı sonucuna varıldı.

ÖZET

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen malign tümördür. Multimodel tedavisinde radyoterapi, primer ve adjuvan tedavide yer alır. Radyoterapi meme koruyucu cerrahi veya mastektomi sonrası lokal bölgesel kontrol ve sağkalımı arttırmaktadır. Adjuvan tedaviler sonrasında nükslerin dörtte üçü ilk beş yılda ortaya çıkmaktadır. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yapılan çalışmamızın amacı operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin lokal nüks ve sağkalımlar üzerine etkisini belirlemektir.

1999- 2006 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran meme kanseri tanısı patolojik olarak verifiye edilmiş, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve reseptör durumuna göre hormon tedavisi alan veya almayan, non-metastatik 371 olgu retrospektif olarak incelendi. Nüks eden hastalarda operasyon ve radyoterapi başlaması arasında geçen süre ortalama 5 ay, (ortalama 4.5 ay) bulundu. Ortanca 42.4 aylık (ortalama 54.8 ay) takibinde 19 (%5.1) olguda lokal bölgesel nüks gelişmiştir. Nüksler 10 (%26.9) olguda toraks cidarında, 6 (%16.2) olguda bölgesel lenfatiklerde, 3 (%8.1) olguda hem bölgesel lenfatiklerde hem de tümör lojunda birlikte saptandı. Operasyon ile nüks arasında geçen süre ortalama 29.2 ay (ortalama 36.8 ay) olarak bulundu. Nüks eden hastalarda operasyon ve radyoterapi başlaması arasında geçen süre ortalama 4.5 ay idi (ortalama 4.5, aralık 1.3-6.4).

Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasındaki sürenin tüm grupta nüks üzerine olan etkisine bakıldığında p değeri sınırda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0.052$). Ancak bu sürenin tüm hasta grubunda hastalıksız ve genel sağkalım üzerine olan etkisi tek başına analiz edildiğinde; gerek hastalıksız sağkalım ($r= -0.211$, $p <$

0.0001), gerekse genel sağkalım ($r = -0.203$, $p < 0.0001$) ile negatif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Tüm grupta (371 olgu) 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalımlar %70.8 ve %47.4, 5 ve 10 yıllık genel sağkalımlar %81 ve %49.4 bulunmuştur.

Cox regresyon analizinde hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak lenfovasküler invazyon ($p=0.04$), progesteron reseptör ($p<0.001$) ve aksiller tutulum durumu ($p=0.032$) bulunmuştur. Genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak hormonoterapi ($p=0.049$) ve aksiller tutulum durumu ($p=0.011$) saptanmıştır. Cox regresyon analizinde diğer prognostik faktörler ile operasyon radyoterapi arasındaki süre analize sokulduğunda sağkalımları etkileyen prognostik faktörler arasında yer almadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Lokal bölgesel nüks, Operasyon radyoterapi zamanlaması

DETERMINATION OF THE EFFECT OF RADIOTHERAPY TIMING OVER LOCOREGIONAL CONTROL AS PROGNOSTIC FACTOR IN BREAST CANCER PATIENTS

SUMMARY

Breast cancer is the most frequent malignant tumor among women. Radiotherapy is used both in primary and adjuvant therapy in multimodal treatment. Radiotherapy following breast conserving surgery or mastectomy increases locoregional control and survival. Three fourths of the recurrences following adjuvant treatment occur in first five years. The aim of our study at Trakya University Medical Faculty Department of Radiation Oncology is to determine the effect of the period between surgery and beginning of radiation therapy over locoregional failure and survival.

Between 1999-2006, non-metastatic 371 patients who admitted to Radiation Oncology Department, Trakya University Medical Faculty, with pathologically verified breast cancer, who received adjuvant chemotherapy, radiotherapy, hormonotherapy according to their receptor status following surgery were retrospectively reviewed. The time between surgery and beginning of radiation therapy in patients with recurrence was median 5 months (mean 4.5 months). Locoregional failure was observed in 19 patients with median 42.4 months (mean 54.8 months) follow up. Ten (52.6%) patients had locoregional failure at chest wall, six (31.6%) patients had in the regional lymphatic nodes, and three (15.8%) patients had both at tumor bed and in the regional lymphatic nodes. The time between operation and locoregional failure was median 29.2 months (mean 36.8 months). The time between operation and

radiation therapy in patients with locoregional failure was median 4.5 months (mean 4.5 months).

When the effect of time between the operation and beginning of radiation therapy over locoregional failure in all group is considered, although p value was at the limit, it was statistically not significant ($p=0.052$). However, when the effect of this period over disease-free survival and overall survival in all patient group is analyzed; it is found to have a negative correlation both with disease-free survival ($r=-0.211$, $p<0.0001$) and overall survival ($r=-0.203$, $p<0.0001$). In all patient group (371 patients), 5 and 10-year disease-free survivals were 70.8% and 47.4%, 5 and 10-year overall survivals were 81% and 49.4%.

In Cox's regression analysis, lymphovascular invasion ($p=0.04$), progesterone receptor ($p<0.001$), and axillary nodal involvement status ($p=0.032$) were predictive factors for disease-free survival. Hormonotherapy ($p=0.049$), and axillary nodal involvement status ($p=0.011$) were predictive factors for overall survival. When time between operation and beginning of radiation therapy was put in together with other prognostic factors for Cox's regression analysis, it was seen that it did not affect the disease-free and overall survivals.

Key Words: Breast cancer, Locoregional recurrence, Surgery radiotherapy interval

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2006*. Atlanta, GA, American Cancer Society, 2006.
3. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Baum M, Fisher B, Host H, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat* 1987;71:15-29.
4. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.
5. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Favorable and unfavorable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer. *Lancet* 2000;355:1757-70.
7. Fowble B, Gray R, Gilchrist K, Goodman RL, Taylor S, Tormey DC. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1988;6:1107-17.
8. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456-61.

9. Veronessi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer*. 1995;31A:1574-9.
10. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, Mcculloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Nat Cancer Inst* 1996;88:1659-64.
11. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren A, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2326-33.
12. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, PrescottRJ, MC Ardle. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group *Lancet*. 1996;348:708-13.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials *Lancet*. 2005;365:1687-717.
14. Clarke DH, Lee MG, Sarrazin D, Lacombe M, Fontaine F. Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:137-45.
15. Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, Karim AB. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer *Radiotherapy and Oncology* 1994;30 206-12.
16. Vujovic O, Perera F, Dar AR, Stitt L, Yu E, Voruganti SM, et al. Does delay in breast irradiation following conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients have an impact on risk of recurrence? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:869-74.
17. Meek AG, Park TL, Weiss TA, Bethune WA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996;200:615-9.
18. Nixon AJ, Recht A, Neuberg D, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, et al. The Relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:17-21.
19. Froud PJ, Mates D, Jackson JS, Philips N, Andersen S, Jackson SM, et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:363-72.
20. Topuz E, Aydinler A, Dinçer M. Meme Kanseri İstanbul. *Nobel Tıp Kitapevi*; 2003.s.1-12.
21. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* Sep 1 2002;20:3628-36.

22. Fisher B, Bauer M, Wickherman DL. Relation of number positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update, *Cancer* 1983;52:1551-8.
23. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, Vana J, Murphy GP. Breast cancer in the medial half: result of the 1978: national survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983;51:1333-8.
24. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24:1071-80.
25. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
26. Fisher B, Slack N, Ausman R, Bross ID. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 1969;129:705-16.
27. Smith J, Gamez-Araujo J, Gallagher H, White EC, McBride CM. Carcinoma of the breast: analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer* 1977;39:527-32.
28. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer. *Cancer* 1975;36:1-85.
29. Berg JW, Hutter RVP. Breast Cancer. *Cancer* 1995;75:257-69.
30. Retsky M, Swartzendruber D, Bame P, Wardwell RH. A new paradigm for breast cancer. In: Senn H-J, Gelber R, Goldhirsch A. (Eds.). *Adjuvant therapy of breast cancer*, vol 4. Berlin, Springer-Verlag, 1993;127:13-22.
31. Speer J, Petrosky V, Retsky M, Wardwell RH. A stochastic numerical model of breast cancer growth that simulates clinical data. *Cancer Res* 1984;44:4124-30.
32. Holland R, Veling S, Mravunac M, Hendriks JH. Histological multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. *Cancer* 1985;56:979-90.
33. Rosen P, Groshen S, Siago P. A long-term follow-up stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:355-60.
34. Koscielny S, Tubiana M, Le M, Valleron AJ, Mouriessse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984;49:709-15.
35. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
36. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22616 cases of breast cancer. *Cancer* 1991;68:2142-9.
37. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.

38. Bloom HJ, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer, Br J Cancer II: 1957;359-77.
39. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. Pathol Ann 1980;15:239-51.
40. Page DL. Prognosis and Breast Cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. Am J Surg Pathol 1991;15:334-49.
41. Bath A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymphnode metastases in patients with T1 breast carcinoma. Cancer 1997;79:1918-22.
42. Fischer ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6): Relation of local breast recurrence to multicentricity. Cancer 1986;57:1717-24.
43. Mansour EG, Ravidin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. Cancer 1994;74:381-400.
44. Knight WA, Livingston RB, Gregory FJ. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. Cancer Res 1977;37:4669.
45. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. Semin Oncol 1988;15:20-5.
46. Adami H-O, Graffman S, Lindgren, Sallstrom J. Prognostic implication of estrogen receptor content in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1985;5:293-300.
47. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor and patient characteristics in human breast cancer. J Clin Oncol 1984; 2:1102-9.
48. Russo J, Frederick J, Ownby HE, Fine G, Hussain M, Krickstein HI, et al. Predictors of recurrence and survival of patients with breast cancer. Am J Clin Pathol 1987;88:123-31.
49. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, Kosma VM, Marin S, Alhava E, et al. Predictive value of morphometric prognostic index in female breast cancer. Oncology 1993;50:57-62.
50. Galea MH, Blamey RW, Elston CW. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1992;22:207.
51. Zambetti M, Bonadonna G, Valagussa P, Daidone MG, Coradini D, Bignami P, et al. Adjuvant CMF for node-negative and estrogen receptor-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst Monogr 1992;II:77-83.
52. Daidone MG, Silvestrini P, Valentini B. Changes in cell kinetics induced by primary chemotherapy in breast cancer. Int J Cancer 1991;47:380.

53. Hedley DW, Clar GM, Cornelisse CJ, Killander D, Kute T, Merkel D. Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. *Cytometry* 1993;14:482-5.
54. Brown RW, Allred DC, Clark GM. Prognostic significance and clinical-pathological correlations of cell-cycle kinetics measured by Ki67 immuno-cytochemistry in axillary node-negative carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1990;16:191.
55. Winstanley J, Cooke T, Murray GD, Platt-Higgins A, George WD, Holt S, et al. The long-term prognostic significance of c-erbB-2 in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1991;63:447-50.
56. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Fernö M, Fuqua SA, et al. HER-3/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:4332-7.
57. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
58. Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11:1936-42.
59. Tokatli F, Altaner S, Uzal C, Ture M, Kocak Z, Uygün K, Bilgi S. Association of HER-2/neu overexpression with the number of involved axillary lymph nodes in hormone receptor positive breast cancer patients. *Exp Oncol* 2005;27(2):145-9.
60. Tetu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer: The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer* 1994;73:2359-65.
61. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.
62. Albain KS, Alfred KC, Clark DM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:35.
63. Elledge RM, Clark GM, Chamnes GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-12.
64. Swanson GM, Ragheb NE, Lin C-S, Hankey BF, Miller B, Horn-Ross P, et al. Breast cancer among black and white women in the 1980's. *Cancer* 1993;72:788-98.
65. Engin K. *Meme Kanserleri İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi*; 2005.s.145-152.
66. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352(9132):930-42.

67. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.
68. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Ca Res Treat* 2004;88(suppl 1):S16.Abstract 27.
69. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl Med* 2005;352:2302-13.
70. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334(21):1356-61.
71. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-40.
72. Cuzick J, Stewart H, Peto R, Houghton J, Edwards R, Redmond C, et al. Cause specific mortality in long term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447-53.
73. Fowble M. Local-regional treatment options for early invasive breast cancer, In: Fowble B, Goodman RL, Glick JH (Eds.). *Breast Cancer Treatment-A Comprehensive Guide to Management*, St Louis, Mosby Yearbook, 1991.
74. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levitt SH. Breast: Stage T1 and T2 Tumors, In: Perez CA and Brady LW (Eds.). *Principles and Practice of Radiation Oncology* p.877-947, Philadelphia, JB Lippincott, 1992.
75. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrida S. Conservation approaches for the management of stage I-II carcinoma of the breast. *Milan Cancer Institute Trials. World J Surg* 1994;18:70-5.
76. Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:277-82.
77. Uzal C. *Kanserde Işınlama Teknikleri* Ankara: Öncü Limited; 1995.s.211.
78. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992;339:1-15,71-85.
79. Goss PE, Yow O. An overview of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Current Oncology* 2001;8(2):1-9.

80. Abram R, Steven EC, Susan L. Locoregional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. M. Jay, R Harris (Eds.). Disease of the Breast. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2000;p.731-48.
81. Cajucom CC, Tsangaris TN, Nemoto T, Driscoll D, Penetrante RB, Holyoke ED. Results of salvage mastectomy for local recurrence after breast conserving surgery without radiation therapy. Cancer 1993;71:1774-9.
82. Müslümanoğlu M. Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Görülen Lokal Nükslerde Cerrahi Yaklaşım. Topuz E, Aydın A, Dinçer M (Editörler). Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul;2003.s.471-5.
83. Davidson NE. Controversies in systemic therapy. American Society of Clinical Oncology educational book 2002;p.291-5.
84. Bartelink H, Haniout JC, Poormans PM, Struikmans H, Wan der Bougert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast conserving therapy of early breast cancer: 10 year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007;25: 3259-66.
85. Spitalier JM, Ayme Y, Brandone H, Treatment of mammaryan recurrences after breast conservation. Breast Dis 1991;4:20.
86. Kwai AH, Stomper PC, Kaplan WD. Clinical significance of isolated scintigraphic sternal lesions in patients with breast cancer. J Nucl Med 1988;29:324-8.
87. Wallegren A, Arner O, Bergstrom J, Blomstedt B, Granberg PO, Räf L, et al. Radiation therapy in operabl breast cancer: results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy, Int J Radial Oncol Biol Phys 1986;12:533-7.
88. Zoetmulder FAN and Van Dongen JA. Chest wall resection in the treatment of local recurrence of the breast cancer. Eur J Surg Oncol 1988;14:127.
89. LaRaja RD, Meo MA, Alcindor F. Local chest wall recurrence of breast cancer forty years after radical mastectomy: a cases report. Breast 1994;7:203.
90. Rosenman J, Bernard S, Kober C, Leland W, Varia M, Newsome J. Local recurrences in patients with breast cancer at the North Carolina Memorial Hospital (1970-82), Cancer 1986;57:1421-5.
91. Fowble B, Schwaibold F. Local-regional following definitive treatment for operabl breast cancer. In: Fowble B. Goodman RL, Glick JH, Rosato EF (Eds.). Breast Cancer Treatment St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book, Inc. 1991.
92. Campell FC, Blamey W, Elston CW. Estrogen-receptor status and sites of metastasis in breast cancer. Br J Cancer 1981;44:456.
93. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadosky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. In: Harris JR, Lippman KE, Morrow M, Hellman S (Eds.). Diseases of the Breast, Philadelphia, Lippincott Company, 1996.

94. Donegan WL. Local and regional recurrence, in Donegan WL, Spratt JS Cancer of the breast . Philadelphia, W.B Saunders Company. 1995.
95. Ahlborn TN, Gump FE, Bodian C, Habif DV, Kister S. Tumor to fascia magrin as a factor in local recurrence after modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1988;166:523-6.
96. Di Pietro S, Bertario L, and Piva L. Prognosis and treatment of loco-regional breast cancer recurrences: critical considerations on 120 cases. Tumori 1980;66:331-8.
97. Fletcher GH, McNeese MD and Oswald MJ. Long-range results for breast cancer patients treated by radical mastectomy and postoperative radiation without adjuvant chemotherapy: an update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;17:11-4.
98. Recht A, Come SE, Gelman RS, Goldstein M, Tishler S, Gore SM, et al. Integration of conservative surgery, radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early stage, node-positive breast cancer: Sequencing, timing and outcome. J Clin Oncol 1991;9:1662-7.
99. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE. AJCC cancer staging manuel, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;171-80.
100. Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. Kaan Kitabevi; Eskişehir 2003.
101. Kleinbaum DG and Klein M. Survival analysis. A self-learning text, Springer, USA. 1996.
102. Wallgren A, Arner O, Bergstrom J, Blomstedt B, Granberg PO, Räf L, et al. Radiation therapy in operabl breast cancer: results fro the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy. Int J Radial Oncol Biol Phys 1986;12:533-7.
103. Abram R, Steven EC, Susan L. Locoregional recurrence after Mastectomy or Breast Conserving Therapy. In: M. Jay R Harris (Eds.). Disease of the Breast. Philadelphia. Lippincott Willams and Wilkins 2000;731-48.
104. Benchalal M, Prise EL, Lafontan B, Rigaud D, Belkacemi Y, Romestaing P, et al. Influence of the time between surgery and radiotherapy on local recurrence in patients with lymph node-positive, early-stage, invasive breast carcinoma undergoing breast-conserving surgery. Cancer 2005;104:240-50.
105. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis The M.D. Anderson Cancer Center experience. Cancer 2001;92(10):2523-8.
106. Leonard CE, Wood ME, Zhen B, Rankin J, Waitz DA, Norton L, et al. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control? J Clin Oncol 1995;13:2906-15.

107. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995;75:65-71.
108. Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jager W. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75(2):167-73.
109. Irene LW, Stewart JA, Eleftherios PM, Charles EG, Jong-Hyeon J, Elizabeth TC, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five national surgical adjuvant breast and bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24:2028-37.
110. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978;41:1170-8.
111. Hetelekidis S, Schnitt SJ, Silver B, Manola J, Bornstein BA, Nixon AJ, et al. The significance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(1):31-4.
112. İlknur GB, Hilmi A, Tülay C, Oguz C, Selma S, Serdar S, ve ark. Dokuz Eylül University Medical Faculty Breast Tumors Study Group. The importance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in breast cancer Tumori. 2004;90(1):107-11.
113. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, Opeitum A, Dar AR, Venkatesan VM, et al. Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: an indication for radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(3):551-9.
114. Rosenman J, Bernard S, Kober C, Leland W, Varia M, Newsome J. Lokal recurrences in patients with breast cancer at the North Carolina Memorial Hospital (1970-1982), *Cancer* 1986;57:1421-5.
115. Recht A, Hayes DF, Eberlein TJ, Sadowsky NL. Local-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy. In: Harris JR, Lippman KE, Morrow M, Hellman S (Eds.). *Disease of the Breast*, Philadelphia, Lippincott Company 1996.
116. Hershman DL, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol* 2006;65(5):1353-60.
117. Schumacher M, Schmoor C, Sauerbrei W, Schauer A, Ummenhofer L, Gatzemeir W, et al. The prognostic effect of histological tumor grade in node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25(3):235-45.
118. Younes M, Laucirica R. Lack of prognostic significance of histological grade in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997;3(4):601-4.
119. Abram R, Steven C, Rebecca SG, Michael G, Sigrid T, Stacey G, et al. Integration of conservative surgery, radiotherapy and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing and outcome. *J Clin Oncol* 1991;9:1662-7.

120. Bedwinek JM, Fineberg B, Lee J and Ocweiza M. Analysis of failures following local treatment of isolated local regional recurrence of breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1981;7:581-5.
121. Chen K, Montaque E, Oswalt M. Result of irradiation in the treatment of locoregional breast cancer recurrence. *Cancer* 1985;56:1269-73.
122. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, Goldhirsch A, Roncadin M, Joseph D, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(4):649-59.
123. Hebert-Croteau, Freeman CR, Latreille J, Rivard M, Brisson J. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2004;88:187-96.
124. Bucholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, Ellis GK, Livingston RB, Pelton JG, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23-5.
125. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.

EKLER

EK I



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 12

Karar Tarihi: 13.07.06

1-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 13.07.2006 tarihinde “Meme Kanserli Hastalarda Lokal Nüks Üzerine Radyoterapi Zamanlamasının Prognostik Faktör Olarak Araştırılması” adlı TUTFEK-2006/119 protokol no.lu Dr.Hasan YILMAZ’ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Prof. Dr. Betül BİNER ORHANER izinli olması nedeniyle toplantıya katılamadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında yapılacağı, Doç. Dr. Füsün TOKATLI’nın yürütücüsü olduğu araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve Etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde sakınca olmadığına mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile ilişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52