

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ONKOLOJİ HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ BÖLÜMÜ
Şef: Dr. Zeki GÜRAN

MEME KANSERLİ HASTALARDA
LOKAL-BÖLGESEL REKÜRENSLERİN
ÇEŞİTLİ DEĞİŞKENLERE GÖRE İNCELENMESİ

ANKARA ONKOLOJİ HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ BÖLÜMÜ
1/1/1984-31/12/1988 OLGULARI

UZMANLIK TEZİ
DR. VAHİDE IŞIL UĞUR

Ankara-1990

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA ONKOLOJİSİ HASTANESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ BÖLÜMÜ

ŞEF : DR . ZEKİ GÜRAN

**MEME KANSERLİ HASTALARDA
LOKAL-BÖLGESEL REKÜRENSLERİN
ÇEŞİTLİ DEĞİŞKENLERE GÖRE İNCELENMESİ
ANKARA ONKOLOJİ HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ BÖLÜMÜ
1/1/1984 - 31/12/1988 OLGULARI**

UZMANLIK TEZİ

DR.V.İŞİL UĞUR

ANKARA

1990

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	25
SONUÇLAR	30
TARTIŞMA	46
SONUÇ.....	59
KAYNAKLAR	61

GİRİŞ

Meme çeşitli benign ve malign hastalıkların yerleşim yeridir. Bu hastalıklar içinde en önemlisi meme kanseridir.

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan kanserdir. Özellikle Kuzey Yarıküre ve Batı Ülkelerinde sıktır. Güney Avrupa ve Güney Amerika Ülkelerinde daha az oranda görülür. Japonya ve Çin'de ise insidansı oldukça düşüktür.

Kadınlardaki kanserlerin % 25'inden çoğunu meme kanseri oluşturur. 35 yaşından sonraki kadın ölümlerinin yaklaşık % 7-9'u meme kanseri nedeniyledir. 35 yaşından sonra görülme oranı yaşla orantılı olarak artar.

Erkeklerde meme kanseri insidansı 100.000'de 2,5'dur. Tüm meme kanserlerinin %1'den azı erkeklerde görülür.

Türkiye'de yeterli istatistiki çalışmalar olmamakla birlikte, özellikle kentlerde, kadınlarda sık rastlanan bir kanserdir.

Meme kanserinin gelişimi genellikle uzun bir süre alır, tek bir hücreden başlayarak palpabl hale gelmesi ortalama 5 yılda olur, bazı lezyonlarda bu süre daha uzundur. Hiç tedavi edilmemiş vakalarda yaklaşık % 3,6 10 yıllık survival oranı vardır, ortalama survival 2,5 yıldır. Bu uzun süreli survival verileri önemli bir özelliğidir.

Meme kanserinin tedavisinde, erken tanı ve cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, hormonoterapi gibi tedavi yöntemlerinin uygun kullanımı ile tümör kontrolü ve uzun süreli survival sağlanabilmektedir. Ancak halen en uygun tedavinin ne olduğu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Meme kanseri tedavisinin önündeki diğer bir sorunda neden olduğu kötü kozmetik sonuçların yaratacağı psikososyal problemlerdir. Bu nedenle bir yandan hastalık en iyi şekilde tedavi edilmeye çalışılırken, bir yandan da daha iyi kozmetik sonuçlar verecek tedavi şekilleri aranmaktadır.

Bu araştırmada, 1 Ocak 1984 ile 31 Aralık 1988 tarihleri arasındaki 5 yıllık dönemde Ankara Onkoloji Hastanesi , Radyasyon Onkolojisi bölümünde tedavi edilen 794 meme kanserli hasta genel olarak değerlendirildikten sonra, özel olarak lokal-bölgesel rekürens gösteren 155 hasta çeşitli değişkenlere göre incelenmiştir. Retrospektif olması ve uzun sayılamayacak bir gözlem süresini içermesine karşın, oldukça çok sayıda hasta kapsaması nedeniyle, incelenen konularda fikir verebilir.

GENEL BİLGİLER

Meme, memeliler denilen zoolojik sınıfın özelliğidir. Kadınlarda süt verme fonksiyonunu yürüten ikincil cinsiyet organıdır. İleri derecede özelleşmiş bezlerden oluşur. İnsan embryosu 4 mm boyunda iken sonradan aksilla ve inguinal bölge olarak gelişecek olan yerler arasında süt çizgisi denilen bir epitel kabartısı oluşur. Bu kabarcıklar sonradan kaybolur, yerlerinde memelerin gelişeceği epitelial premordiumlar belirir ve insana özgü olan iki meme oluşur. Kadınlarda, puberte sırasında hipotalamik faktörler, hipofiz ve over hormonlarının etkisiyle gelişir. Gebelik dönemlerinde yine hormonların etkisiyle değişerek, laktasyon dönemindeki süt verme işlevine hazırlanır.

ANATOMİ

Meme, meme bezleri, yağ dokusu, fibröz bölmeler, kan damarları, lenfatikler, sinirler ve bunları örten deriden oluşmuştur. Horizontal olarak sternumdan anterior aksiller hatta vertikal olarak 2. kostadan 6.kostaya uzanır. Pektoralis majör kasının üzerinde yer alır. Meme dokusunun ince bir tabakası orta hatta klavikulaya, lateralde latissimus dorsi kasının kenarında değişen derecelerde aksillaya uzanır. Memenin tümü derialtı dokusundan başlayarak m.pektoralis majörün ön yüzü ile ilişki kuran fasial bir örtü ile sarılıdır. Derin ve yüzeysel planda uzanan bu fasianın fibröz bölmeleri meme dokusu içinde uzanarak bir uçları ile dermise yapışır, cooper ligamentlerini oluştururlar.

Memenin süt salgılayan parankim dokusu, birbirinden bağımsız boşaltma kanallarına sahip 15-20 kadar glandüler lobdan oluşmuştur. Bu lobların süt salgılayan birimlerine "asinini" denir.

Asiniler tek sıralı kübik veya silindirik epitelle döşelidirler, bir grup halinde biraraya gelerek lobülleri oluştururlar Asinileri boşaltan kanaliküller birleşerek " toplayıcı duktusları", onlar da birleşerek o lobun "laktiferöz duktus"larını oluşturur. Laktiferöz duktuslar meme başı civarında "laktiferöz sinüs- süt sinüsü" denilen bir genişleme gösterdikten sonra tek bir delik halinde meme başına açılır.

Meme bezlerinin lenfatikleri, interlobüler veya prelobüler alandan başlar, duktusları takip eder ve cildin subareolar lenfatik şebekesinde sonlanır. Memeden gelen lenfatikler pektoralis majör kasının dış kenarı etrafında devam edip, aksiller fasiayı delerek aksiller lenf nodlarına dökülürler. Aksiller lenfatik zinciri, apeks aksillada subklavia nod grubuna boşalır , subklavia lenfatik zinciri supraklaviküler nod grubuna veya juguler-subklavia venöz birleşme yerine dökülür. Muhtemelen direkt supraklaviküler nodlara olan lenfatik akımda vardır. Subklavian nodlara daha direkt bir yol olan aksesori lenfatik drenaj yolu, memenin üst ve iç kısımlarını drene eder. Bu zincir pektoralis majör

ile minör arasında veya pektoralis minör kasının altında seyrederek subklavia nodlarına boşalır.

Memeden mamma interna nodlarına lenfatik drenaj, santral ve medial kısımlardan olur. Mamma interna lenfatik zinciri torasik duktusa, supraklaviküler lenf grubuna veya juguler- supraklavia ven birleşim yerine dökülür.

Dermisin lenfatiklerinin aksillaya direkt akımı vardır. Sternumun bir tarafındaki cilt lenfatikleri, orta hattı geçerek karşı taraf aksilla nodlarına da dökülürler. Karşı tarafa metastazın diğer bir yolu da memenin altındaki derin pektoral fascia lenfatikleri ile.

Memenin lenfatikleri :

A- Yüzeyel lenfatikler

B- Aksilla Grubu lenfatikler

a- Meme laterali nodları

b- Skapular nodlar

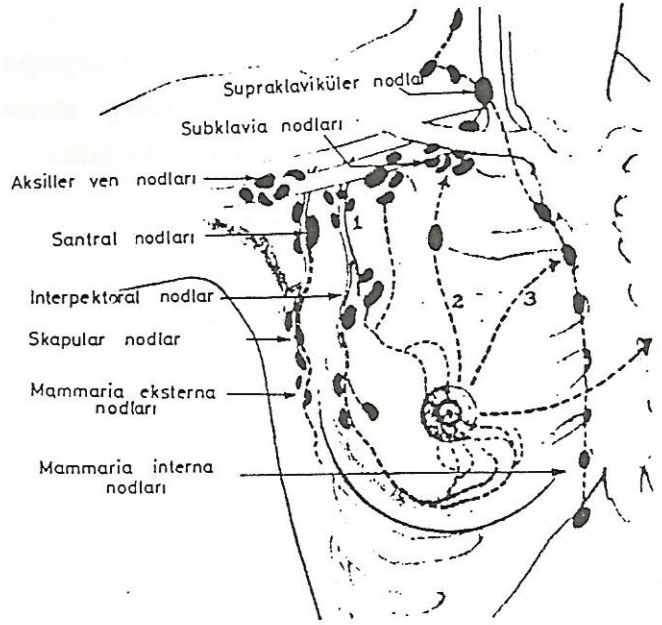
c- Santral nodlar

d- İnterpektoral nodlar

e- Aksiller ven nodları

C- Mamma interna nodları

D- Supraklaviküler nodlar



Memenin Damarları : Arterleri A.Mamma Interna ve A. Aksillaristen gelir. Venleri arterlere eşlik eder.

Memenin Sinirleri : Servikal pleksus ve interkostal sinirlerden gelen zengin bir sinir ağı vardır.

EPİDEMİYOLOJİ - ETYOLOJİ VE RİSKİ ARTIRAN FAKTÖRLER

Meme kanserine yakalanma riski yaşla orantılı olarak artar. 25 yaş altında nadirdir, en sık 34-54 yaşları arasında görülür, 70 yaşından sonra görülme oranı tekrar düşer.

Etyolojisinin tüm malignansilerde olduğu gibi tam anlaşılamamış olmasına rağmen bazı risk faktörleri iyi bilinmektedir.

1- 40 yaşın üzerinde olmak,

- 2- Kişisel veya ailesel meme kanseri öyküsü : Birinci derecedeki akrabalarında meme kanseri olanlarda risk genel popülasyona göre 2-3 kat artar. Akrabalarında erken yaşlarda meme kanseri ortaya çıkanlarda veya bilateral meme kanseri olanlarda bu risk 9 kat artar.
- 3- Hamilelik öyküsü : İlk hamileliği 18 yaşından önce olan kadınlarda meme kanseri riski, 30 yaşından sonra olanlardakinin 1/3-1/4'ü kadardır. Ayrıca nulliparda da risk yüksektir. Bazı çalışmalarda pariete sayısının da ilk doğum yaşının erken olmasına ek bir koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu kesin değildir.
- 4- Memedeki benign hastalıkların meme kanseri ile ilişkisi açık değildir. Çoğu araştırmacı sadece epitelial hiperplazi ile meme kanseri arasında bir ilişki olduğuna inanmaktadır. Ayrıca gross kistik hastalık ve multiple intraduktal papillom premalign kabul edilmektedir.
- 5- Diyetle fazla yağ ve şeker miktarı birbirinden bağımsız olarak meme kanseri riskini artırır. Yağdan zengin diyet kadınlarda östrojen ve prolaktin düzeylerinde artmaya neden olur. Ayrıca şişmanlıkta, adrenalenden salgılanan androstenedione artar, bu yağ dokusu tarafından östrojene çevrilir. Bu işlem menapozdan sonra da devam eder.
- 6- 10-1000 cGy iyonize radyasyona maruz kalanlarda risk artar. Hiroşima ve Nagazakiye atılan atom bombalarından sonra bu bölgelerde yaşayanlarda artmış risk gösterilmiştir. Ayrıca sık fluoroskopi yapılanlarda, mastit nedeniyle radyoterapi ile tedavi edilenlerde, sık mammografi yapılanlarda ve timus büyümesi nedeniyle radyoterapi ile tedavi edilen çocuklarda meme kanseri riski artar.
- 7- Menapoz semptomları nedeniyle uzun süreli östrojen tedavisi uygulananlarda risk artar. Total 1500 mg östrojen tedavisi görenlerde risk 2,5 kat artar. Kontrasepsiyon amacı ile östrojen- progesteron kombinasyonu kullananlarda meme kanseri oluşumunda bir artma gösterilememiştir.
- 8- 35 yaşından önce ooferektomi uygulanan kadınlarda risk azalır. Erken menapoza giren kadınlarda da risk azalır.
- 9- Erken menarş-geç menopoz riski 1,2-1,5 kat artırır.
- 10- Over, uterus, kolon kanseri gibi malignensilerde risk artar.
- 11- Lobüler karsinoma insitu : % 30 invaziv kanser riski taşır.

12- Diğer Etkenler : Diabetes Mellitus, alkol kullanımı riski artırır. Virüsler ve kimyasal maddelerle ilgili pekçok çalışma yapılmış olmasına rağmen bunların rolü kanıtlanamamıştır.

Meme kanseri : Beyazlarda, yahudilerde, yüksek sosyoekonomik durumda olanlarda, evlenmemişlerde, batılı kadınlarda ve geç menapoza girenlerde bu nitelikleri taşımayanlara göre daha sıktır.

Erkeklerde Risk Faktörleri :

- 1- Klinefelter sendromu
- 2- Kabakulak enfeksiyonu geçirmiş olmak,
- 3- Ailede erkek meme kanseri öyküsü,
- 4- Yüksek ısıli fırınlarda veya çelik işlerinde çalışmak,

DOĞAL ÖYKÜ

TÜMÖRÜN KARAKTERİ

Malignensilerin davranışı ile anaplazi derecesi arasında ilişki vardır. Meme kanseri, tübüler formasyon derecesi, hücre boyutları, nükleus boyutları, hiperkromatizm derecesi ve mitoz sayısına göre 3 " histolojik grade" e ayrılmıştır. NSABP'nin (National Surgical Adjuvant Breast Project) analizlerinde tümörlerin % 69,6'sı grade 3, sadece % 2,3'ü grade 1 olarak değerlendirilmiştir.

Tümörün nükleer grade'i ile aksiller lenf nodu durumu ve hastanın survival'ı arasında ilişki bulunmuştur.

Tümör nekrozu, invaziv meme kanserli hastalarda değişik derecelerde bulunur ve ileri derecede bulunduğu zaman tedavi başarısızlığında artma ile korelasyon gösterir, bu artma 5 cm.den küçük tümörlerde, tümör boyutu ile ilişkisizdir ve nod durumuna bağlı değildir.

Meme kanseri sınırlı veya daha infiltratif olabilir. İlkinde prognoz daha iyidir.

Tümör içinde hücre reaksiyonu olması, hastanın tümöre cevabının gösterir. Kanserın malignite derecesi; kan damarı invazyonu ve yüksek histolojik grade ile ilişkilidir.

Hastaların 1/3'ünde lenfatik invazyon vardır, % 23'ü de şüphelidir. Bu bulgu kısa sürede ortaya çıkan tedavi başarısızlıkları ile birliktedir. Kan damarı invazyonu

hastaların sadece % 5'inde görülür, lenfatik invazyon, 4 veya daha fazla aksiller nod tutulumu ve diğer olumsuz bulgulara beraberdir.

Meme kanserinin multisentrik olma niteliği vardır. Aynı şekilde, diğer memede de kanser riski vardır. Ancak 2 memede birden aynı anda kanser görülmesi oldukça nadirdir, ayrıca farklı zamanlarda klinik kanser ortaya çıkması da biopsilerde veya otopsilerde saptanan okült lezyon oranından düşüktür. Bu, tüm kanserlerin ilerlemediğini, hatta gerileme gösterdiğini düşündürmektedir.

Östrojen reseptör durumu , invaziv meme kanserli hastalarda birçok klinik ve patolojik karakterle ilişki gösterir. Pozitif östrojen reseptörü yüksek nükleer, düşük histolojik grade, tümör nekrozunun olmaması, tümör elastozisinin olması ve ileri yaşla yakın ilişki gösterir. İyi diferansiye tümörler daha çok östrojen reseptörü pozitif, yaşlı kadınlarda görülür.

MEME KANSERİNİN LOKAL YAYILMASI

Meme kanseri, % 48 üst-dış kadranda, % 17 santral bölgede, % 15 üst-iç kadranda, % 11 alt-dış kadranda % 6 alt-iç kadranda görülür. % 3 multifokaldir veya tüm memede yaygın tutulum vardır. En sık üst-dış kadranda görülmesi, burada daha fazla meme dokusu olması nedeniyledir. Tümör kadranına göre survivalda fark saptanamamıştır.

Memedeki kitle boyutu önemli bir prognostik faktördür.

Meme kanseri : Meme parankimine direkt infiltrasyon ile, meme duktusları boyunca ve meme lenfatikleri ile yayılır. Tedavi edilmezse cilt ve derin pektoral fascia tutulur. Duktuslar boyunca yayılma sıklıkla görülür ve memenin geniş segmentlerini tutar. Lenfatik pleksuslar boyunca memenin altındaki derin pektoral fasiaya yayılım olur.

BÖLGESEL YAYILIM

Meme kanserinin en sık yayılım yerleri, aksilla, mamma interna ve supraklaviküler lenf nodlarıdır.

Meme kanseri olan hastalarda % 40-50 aksiller lenf nodlarına yayılım vardır. Aksiller nod tutulumu primer tümörün boyutu ile direkt ilişkilidir, tümörün lokalizasyonu ile bağlantısı saptanamamıştır.

Palpabl aksiller nodlar % 25 histolojik olarak negatiftir. Ancak klinik olarak tümör kapsadığı düşünülen nodlar % 92 histolojik olarak pozitiftir. Palpabl olmayan nodlarda % 30 histolojik tutum saptanmıştır.

Aksilla nodları 3 seviyede incelenir. Proksimal-pektoralis minör kasının alt kenarındakiler, orta-pektoralis minör kasının altındakiler ve distal-pektoralis minör kasının üzerindeki. Prognoz, tutulan aksilla nodlarının düzeyi ile de ilgilidir. Üst düzeyde nodal tutulumda relaps oranı ve tutulan total nod sayısı artar.

Mammaria Interna Nod Tutulumu :

Mammaria interna lenf nodları, internal torasik arterlerin yanında, interkostal alanın ön kısmında bulunur. Aksiller nodlara göre daha az tutulur ve daha çok santral ve iç kadranlardaki lezyonlarda tutulur. Ancak santral ve iç kadran lezyonlarında da aksilla nodları daha sık tutulur, bu nodlar tutulmadan mammaria interna nodlarının tutulması nadirdir. 5 cm.den küçük lezyonlarda mammaria interna tutulumu % 19, 5 cm.den büyük lezyonlarda % 37 'dir.

Supraklaviküler Lenf Nodu Tutulumu :

Supraklaviküler nodlara majör yayılım, aksiller nodlardandır. Bir çalışmada supraklaviküler nodlar, aksilla nodlarının tutulduğu hastalarda % 18, tutulmadığı hastalarda % 0 pozitif bulunmuştur. Supraklaviküler nod tutulumu ileri aksiller durumda görülür ve kötü prognoz taşır.

İnterkostal Lenf Nodu Tutulumu:

Operabl meme kanserinde nadirdir. İleri veya rekürens vakalarda görülür.

Uzak Metastaz :

Birçok organa olabilir. Değişik çalışmalara göre metastaz oranları : Akciğer % 59-69, Karaciğer % 56-68, Kemik % 44-71, Plevra % 23-51, Adrenal % 31-49, Böbrekler % 14-17, Dalak % 14- 23, Pancreas % 11-17, Overler % 9-20, Beyin % 9-22, Tiroid % 24, Kalp % 11, Diafragma % 11, Perikart % 5-21, İnce barsaklar % 18, Periton % 9-13, Uterus % 15, Lenf nodları % 72-76, Cilt % 7- 34'dür.

Drene eden lenf nodlarına ve uzak yerleşimlere yayılım embolizasyonla olur. Genel olarak 50 yaş altındaki hastalarda organ metastazları daha sıkken, 50 yaşın üzerindeki hastalarda lokal rekürens daha fazladır. İlk metastazı yumuşak dokuya olan hastalardaki survival oranı, kemik veya organ metastazı olanlardan daha yüksektir.

Meme kanserinden ölümün en sık nedeni, organlara metastaz gelişmesidir, enfeksiyon ise 2. sıradaki ölüm nedenidir.

KLİNİK BULGULAR

- 1- Memede kitle : Genellikle ilk semptomdur ve hasta tarafından farkedilir. Sert, düzensiz yüzeyli, fikse, ağrısız, soliter ve tek taraflıdır.
- 2- Ağrı : Erken evrelerde nadirdir.
- 3- Peau d'orange : Cooper ligamentlerinin gerilerek, deride portakal kabuğu görünümü oluşturmaktadır.
- 4- Meme başı retraksiyonu : Vakaların yaklaşık 1/4'ünde olur.
- 5- Meme başı akıntısı : % 90 benign meme hastalıklarına bağlıdır. 50 yaşından sonra kansere bağlı olma ihtimali daha fazladır. Seröz, serözanjinöz, kanlı ve sulu akıntıların maligniteye bağlı olma ihtimali, sütlü, pürülan, yapışkan akıntılara göre daha fazladır.
- 6- Meme derisinde ülser, kızarıklık, ödem : Genellikle geç olgularda görülür.
- 7- Aksiller veya diğer lenf nodlarında büyüme : Genellikle geç olgularda görülür.
- 8- Kolda ödem : Geç bir bulgudur.
- 9- Meme derisinde satellit nodüler veya cildin yaygın tutulmasına bağlı " cancer en cuirasse " denilen zırh görünümü olabilir.
- 10- Uzak metastaza bağlı bulgular olabilir.

PATOLOJİK SINIFLAMA

American Joint Committee on Cancer - AJC'nin sınıflandırması :

- 1- Duktal
 - a- İntraduktal adeno Ca (in situ)
 - b- İntraduktal komponent ile birlikte invaziv adeno Ca.
 - c- İnvaziv adeno Ca
 - d- Komedo Ca
 - e- Medüller Ca
 - f- Müsinöz (Kolloid) Ca.
 - g- Papiller Ca.
 - h- Skirröz Ca.
 - ı- Tubuler Ca.
 - i- İnflamatuar Ca.

2- Lobüler

a- İn situ Ca.

b- İn situ komponent ile birlikte invaziv Ca.

c- İnvaziv Ca.

3- Meme Başı

a- Paget hastalığı

b- İntraduktal Ca ile birlikte Paget hastalığı

c- İnvaziv Ca ile birlikte Paget hastalığı

4- Diğerleri (Adenokistik Ca., Karsinosarkom, Sarkom, Skuamöz hücreli Ca., Bazal hücreli Ca., Sistosarkoma Filloides)

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

- 1- Aksiller nodların tümör tarafından tutulmuş olması : Nod tutulumu olan hastalarda % 26, olmayan hastalarda % 6,5, lokal rekürens gelişir. Nod sayısı arttıkça daha sık lokal rekürens olur ve survival azalır.
- 2- Tümörün gros karakterleri : Diffüz tümörlerde, büyük tümörlerde lokal rekürens oranı artar. Cilt değişikliklerinden sadece ödemin lokal rekürensi artırdığı gösterilmiştir.
- 3- Tümörün histolojik karakterleri : Andiferansiye tümörlerde lokal rekürens sıklığı artar.
- 4- " Thymidine Labeling Index" (TLI) : Büyüme fraksiyonunun göstergesidir. Ortalama % 4,55'in altında ise 4 yıllık relaps olasılığı % 20, üstünde ise % 52 dir. Relaps olasılığı, tümör evresi, aksilla lenf nodlarının durumu, östrojen reseptör durumu ve menapoz durumuna bağlı olamaksızın TLI ile ilişki gösterir.
- 5- Östrojen veya progesteron hormonal reseptör durumu : Hormonal reseptörleri negatif olanlar daha düşük survival oranı gösterirler.

MEME KANSERİNDE EVRELEME

TNM Klasifikasyonu : AJC Sistemi :

T : Primer tümör- klinik sınıflamada ve postoperatif rezeksiyon-patolojik sınıflamada aynıdır.

T_x : Tümör saptanamamış

T₀ : Primer tümör bulgusu yok

T_{is} : İn situ Ca. (insitu lobüler ca. intraduktal ca. palpabl tümörsüz Paget hastalığı)

T₁ : En büyük çapı 2 cm veya daha küçük tümör

T_{1a} : Alttaki pektoral fasia veya kasa fiksasyon yok

T_{1b} : Alttaki pektoral fasia veya kasa fiksasyon var.

I Tümör $\leq$ 0,5 cm

II Tümör $> 0,5 \leq 1$ cm

III Tümör $> 1 \leq 2$ cm

T₂ : En büyük çapı 2 cm den büyük 5 cm den küçük tümör

T_{2a} : Alttaki pektoral fasia veya kasa fiksasyon yok

T_{2b} : Alttaki pektoral fasia veya kasa fiksasyon var.

T₃ : En büyük çapı 5 cm den büyük tümör.

T_{3a} : Alttaki pektoral fasia veya kasa fiksasyon yok

T_{3b} : Alttaki pektoral fasia veya kasa fiksasyon var.

T₄ : Göğüs duvarı veya cilde direkt yayılım gösteren herhangi bir boyuttaki tümör.

T_{4a} : Göğüs duvarına fiksasyon

T_{4b} : Meme cildinde ödem, ülserasyon, satellit nodüller.

T_{4c} : T_{4a} + T_{4b}

Göğüs Duvarı : Kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını kapsar.

* Ciltte çekilme, meme başı çekilmesi ve T_{4b} dışındaki, diğer cilt değişiklikleri T₁ - T₂ - T₃'de görülebilir.

N : Nodal Tutulum - Klinik sınıflaması ve cerrahi sonrası patolojik sınıflaması farklıdır.

Klinik-tanı sınıflandırması .

N_x : Klinik olarak bölgesel nod saptanamamış

N₀ : Homolateral aksiller lenf nodları palpabl değil

M₁ : Hareketli, homolateral aksiller lenf nodları.

N_{1a} : Nodların metastaz kapsadığı düşünülüyor.

N_{1b} : Nodların metastaz kapsadığı düşünülüyor.

N₂ : Birbirine veya etraf dokulara fikse, metastatik homolateral aksilla lenf nodları.

N₃ : Metastaz kapsayan homolateral supraklavikülerveyainfraklaviküler nodlar, veya kol ödemi . (Kol ödemi lenfatik obstrüksiyon nedeniyle olabilir ve lenf nodları palpe edilmeyebilir.)

Cerrahi Sonrası - patolojik sınıflama

N₀ : Homolateral aksilla lenf nodlarında metastaz bulgusu yok.

N₁ : Metastatik homolateral aksilla lenf nodları hareketli, birbirlerine ve etraf dokulara fiksasyon yok.

N_{1a} : Lenf nodlarında $\leq 0,02$ cm mikrometastaz

N_{1b} : Lenf nodlarında gros metastaz

I > 0,2 < 2 cm , 1-3 lenf nodunda metastaz

II > 0,2 < 2 cm , 4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz

III Metastazın lenf nodu kapsülüne yayılması

IV 2 cm veya daha büyük boyutta metastaz

N₂ : Birbirine veya etraf dokulara fikse, metastatik homolateral aksiller lenf nodları.

N₃ : Homolateral supraklaviküler veya infraklaviküler lenf nodları

M : Uzak metastaz

M₀ : Uzak metastaz bulgusu yok

M₁ : Meme dışındaki cilt tutulumunda dahil , uzak metastaz

Evre I	T _{1a} veya T _{1b}	N ₀ veya N _{1a}	M ₀
Evre II	T ₀	N _{1b}	M ₀
	T _{1a} veya T _{1b}	N _{1b}	M ₀
	T _{2a} veya T _{2b}	N ₀ , N _{1a} veya N _{1b}	M ₀
Evre III	T _{1a} veya T _{1b}	N ₂	M ₀
	T _{2a} veya T _{2b}	N ₂	M ₀
	T _{3a} veya T _{3b}	N ₀ , N ₁ veya N ₂	M ₀
Evre IV	T ₄	Herhangibir N	Herhangi bir M
	Herhangibir T	N ₃	Herhangi bir M
	Herhangibir T	Herhangibir N	M ₁

Columbia Klinik Sınıflaması :

Evre A : Ciltte ödem, ülserasyon veya tümörün göğüs duvarına solid fiksasyonu yok . Aksiller nodlar klinik olarak tutulmamış.

Evre B : Ciltte ödem, ülserasyon veya tümörün göğüs duvarına solid fiksasyonu yok. Nodlar klinik olarak tutulmuş fakat çapları 2,5 cm.den küçük, üstlerindeki cilde ve derin dokulara fikse değil.

Evre C : Aşağıdaki 5 bulgudan herhangi birinin olması.

- 1- Memede 1/3 den az ödem
- 2- Ciltte ülserasyon
- 3- Tümörün göğüs duvarına solid fiksasyonu
- 4- Aksilla nodlarında 2,5 cm.den büyük tutulum.
- 5- Aksilla nodlarının cilde veya derin dokulara fiksasyonu .

Evre D : Aşağıdaki bulguları taşıyan hastalar.

- 1- Evre C'de listelenen bulgulardan 2 veya daha fazlasının bulunması.
- 2- Meme cildinde 1/3 den fazla ödem .
- 3- Satellit nodüller
- 4- Supraklaviküler lenf nodlarının klinik olarak tutulması.
- 5- İnflamatuvar Ca.
- 6- Parasternal tümörün bulgusu olarak mamma interna metastazı
- 7- Kolda ödem
- 8- Uzak metastaz

TANI :

- 1- Anamnez
- 2- Fizik Muayene
- 3- Biopsi : (Eksizyonel veya insizyonel)
 - Histopatoloji
 - Hormon reseptörlerinin durumu
 - "Thymidine Labeling Index" yönünden değerlendirilir.
- 4- Radyografik çalışmalar
 - Akciğer Grafisi
 - Mammografi veya kseromammografi
 - Kemik sintigrafisi
 - Karaciğer-dalak sintigrafisi - Beyin sintigrafisi, Beyin kompüterize tomografisi
- 5- Laboratuvar Tetkikleri
 - Tam Kan, kan biokimyası
 - İdrar Tahlili
 - Karaciğer fonksiyon testleri
 - Tümör markerları

TEDAVİ

Meme Kanserinde Tedavinin Tarihçesi :

Meme kanserinde ilk tedavi yaklaşımı cerrahi olmuştur. İlk olarak Angela Nannoni, 1746 yılında meme dokusu ile birlikte, pektoral kas ve fasiayı ve sert aksiller lenf nodlarını eksize etmeyi önermiştir. 1891 yılında Halsted kendi adıyla anılan mastektomi yöntemini tanımlamıştır. 1948 yılında Margottini operasyona mamma interna lenf nodlarının ekizyonunu da ekleyerek extended radikal mastektomiyi geliştirmiştir. Yine aynı yıl içinde, Patey ve Dyson, ameliyatı daha az radikalleştirerek hastalarına modifiye radikal mastektomi uygulamışlardır. Tedaviye radyasyonun eklenmesi ile de, seçilmiş vakalarda uygulanan cerrahi giderek sınırlandırılmıştır. (54-55).

Meme kanserinde ışınlamanın kullanımı, 1895'de x-ışınlarının bulunmasından 1 yıl sonra denemeye başlanmıştır. Ancak ilk dönemlerde düşük enerjili x-ışını makinalarının kullanılması nedeniyle çok iyi sonuçlar alınamamıştır. 1927'de Finzi, 1929'da Keynes interstitiel radyum tedavisini önermişlerdir.

Daha sonraları ise Pfahler, eksternal irradiasyonla birlikte, radyumun mastektomi sonrası kullanımının göğüs duvarı ve lenf nodlarındaki hastalığı kontrol edebileceğini göstermiştir. Baclesse'de 1929'da 180 Kev'luk makinası ile tedavi uygulamıştır (56).

Co 60 eksternal tedavi makinalarının kullanılmaya başlanması ile daha iyi tedavi, daha az komplikasyon imkanı sağlanmıştır.

Son yıllarda ise daha yüksek enerjili makinaların (6-10 Mev akselatörler ...) ve daha uygun implantların kullanıma girmesi ile tüm malignensiler gibi, meme kanserinin tedavisi de daha iyi yapılmaya başlanmıştır.

Ayrıca sistemik kontrolü sağlamak amacıyla, gereken durumlarda kemoterapi ve hormonoterapi de tedaviye eklenmiştir.

GENEL YAKLAŞIM :

Intraduktal Ca - Lobüler in situ Ca :

Bu lezyonlar % 25 oranında multisentriktir. Tanıdan sonra yeterli tedavi edilmezlerse , 10-20 yıl içinde , intraduktal Ca'nın % 25- 35, lobüler in situ Ca'nın % 45-50 oranında invaziv ca'ya dönüşme ihtimali vardır.

- Bu hastaların standart tedavisi total mastektomi idi. Ancak son çalışmalar lokal eksizyon + radyoterapinin etkili bir alternatif olduğunu düşündürmektedir, her iki tedaviden sonraki rekürens oranları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.
- Genellikle eksizyonel biopsiyi takiben memeye 5000 cGy + tümör yatağına 1000 cGy boost uygulanır.
- Aksiller metastaz insidansı düşük olduğu için aksiller diseksiyon önerilmez.

İnvaziv tümörler

- Operabl hastalarda evreye göre total mastektomi veya modifiye radikal mastektomi uzun yıllar standart tedavi yöntemi olmuştur.
- Ancak Evre I-II tümörlerde (T1,T2,No,N1) tümörün total ekizyonu + radyoterapi etkili bir seçenek olarak gelişmiştir. Eksizyon inkompletse veya sınırların temizliği konusunda şüphe varsa, re- eksizyon, iridium implantasyonu veya elektron demeti ile boost yapılmalıdır.

Erken evrelerde bile modifiye radikal mastektomi gereken durumlar :

- 1- Büyük memeli hastalar (radyoterapi planlaması ve uygulaması zor olacağı için)
- 2- Küçük memeli hastalar (tümörün total eksizyonunun kozmetik sonuçları iyi olmayacağı için)
- 3- Cilt hastalığı olanlar (radyoterapi komplikasyona neden olacağı için)
- 4- 4 cm.den büyük tümörlü hastalardır.

Evre III hastalar :

Cerrahi ile (genellikle modifiye radikal mastektomi) tedavi edilirler. Bu işlemi takiben aşağıdaki durumlarda, göğüs duvarı ve periferik lenfatiklerin ışınlanması endikasyonu vardır. Bunlar yüksek risk faktörleridir.

- 1- 4 veya daha fazla pozitif aksiller nod.
- 2- 5 cm.den büyük lezyonlar
- 3- Tümörün cilt veya pektoral fasiaya invazyonu
- 4- Deri lenfatiklerine tümör yayılımı
- 5- Multisentrik hastalık

Premenapozal hastalar, kötü prognozlu olduğu için, modifiye radikal mastektomi veya radikal mastektomiden sonra adjuvant kemoterapi başlanmalıdır (Genellikle cyclophosphamide, metotraxate, fluorourasil). Elde edilen verilere göre sadece 3 den az pozitif nodlu hastalar bu tedaviden yarar sağlar. Postmenapozal hastaların adjuvant kemoterapiden fayda sağladıklarına dair delil yoktur.

İleri Evre III ve Lokal Evre IV Hastalar:

Kemoterapi, radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilirler. Bazı merkezlerde 2-3 kür kemoterapiden sonra uygun vakalarda total mastektomi yapılır. Bu lokal kontrol oranını artırır (% 50'ye % 60-65)

Hormonoterapi östrojen-progesteron reseptörleri pozitif olanlarda yararlıdır. Metastatik meme ca'lı premenapozal hastalarda ilk seçenek bilateral salpingo ooforektomidir.

4 yıldan fazla süreden beri menapozda olan hastalarda östrojenler etkili olarak kullanılabilir.

Adrenal hormonları, kortikosteroidler, progestinler ve antiöstrojenler de kullanılabilir.

Sistosarkoma Filloides :

Lezyondaki malignensi derecesine göre total mastektomi veya modifiye radikal mastektomi uygulanır. Benign tümörlü hastaların sadece % 10'unda lokal rekürens olur. Tümörün boyutu prognozda önemli değildir, önemli olan ve yüksek rekürens oranı ile uzak metastaza neden olan malign değişikliklerin varlığıdır. Adjuvant radyoterapi uygulanması (5000 cGy göğüs duvarına + 1000 -1500 cGy boost), survival etkilememekle birlikte, lokal rekürens oranının düşürür. Aksiller lenf nod metastazı seyrek olduğu için bölgesel lenfatiklerin ışınlanmasına gerek yoktur.

RADYOTERAPİ ENDİKASYONLARI :

GENİŞ LOKAL EKSİZYON (TYLECTOMY) VEYA SEGMENTAL MASTEKTOMİ + RADYOTERAPİNİN EVRE I-II' DE KULLANIMI:

4 cm çapından küçük tümörler konservatif cerrahi + radyoterapi için uygundur. Meme büyüklüğü ve tümör boyutları ile ilişkisi de önemlidir.

Yaygın intraduktal komponentli tümörler, memede multiple mikrokalsifikasyon gösteren tümörler, yumuşak areolar lokalizasyonlu tümörler yüksek

lokal rekürens riski taşırlar (% 25-30), ancak bu yöntemle kalan % 70 hastada meme korunmuş olur ve başarısız olan hastalarda total mastektomi veya modifiye radikal mastektomi ile yeterli tedavi edilebilirler.

- 1- Tümörde dikkati çeken intraduktal komponent,
- 2- Gros olarak normal komşu dokuda intraduktal ca,
- 3- Kötü diferansiye nuclei durumunda, lokal rekürens oranı artar, bu oran, primer alana boost yapmakla azaltılamaz. Survival oranı da düşer, uzak metastaz oranı, bu nitelikleri taşımayan hastalarla aynıdır.

CERRAHİ TEKNİK :

Meme koruyucu cerrahi, wedge eksizyon (tylectomy, tümerektomi, lumpektomi), segmental mastektomi, quadrantectomy veya parsiyel mastektomi olabilir.

- İlk yapılan biopsi insizyonel biopsi ise,
- İlk yapılan eksizyonel biopsinin patolojik sınırları pozitif ise veya bilinmiyorsa,
- Biopsi sonrası mammografide rezidüel mikrokalsifikasyonlar varsa, re-eksizyonel biopsi yapılmalıdır. Reeksizyon specimeninde rezidüel tümör varlığı prognozla ilişkili değildir.

Pozitif sınırlı hastalara, implantasyon (Ir 192) veya elektronlarla boost yapılırsa, yapılmayanlara göre lokal rekürens insidansı düşer.

AKSİLLER LENF NODU DİSEKSİYONU :

Çoğu hastada, tümör eksizyonuna ek olarak aksiller nod diseksiyonu da yapılır. Bu en çok aksiller nod durumlarının, adjuvant kemoterapi verilip verilmeyeceğini belirleyecek olan premenapozal kadınlarda önemlidir.

Aksiller cerrahi için ayrı bir insizyon yapılmalıdır, tek istisna, 2 insizyon arasında 3 cm. den az aralık kaldığı durumlardır(nekroz olasılığı nedeniyle).

Parsiyel veya tam aksiller diseksiyonun gerekliliği konusunda fikir birliği yoktur. I.II.III düzey aksiller lenf nod diseksiyonu yapılırsa, meme ve kol ödemi olasılığı artar, ayrıca III.düzy diseksiyonunun avantajları gösterilememiştir.

I. ve II. düzey aksilla negatif ise, hastaların sadece % 1,4'ünde yüksek aksilla nodları pozitifdir.

I. ve II. düzeydeki lenf nodlarının diseksiyonu yapıldı ise, nodlar histolojik olarak pozitif bile olsalar, ışınlamaya gerek yoktur. Sadece alt seviyedeki nodlardan örnekleme yapıldı ise ve bunlar histolojik olarak pozitifse, alt aksilla ışınlanmalıdır.

AKSİLLA NODLARINDA METASTATİK TUTULUMUN KLİNİK-PATOLOJİK BULGULARI OLMAYAN HASTALARDA, BÖLGESEL LENF NODLARININ IŞINLANMASI :

Aksilla lenf nodlarında metastatik tutulumun klinik-patolojik bulguları olmayan hastalarda bölgesel lenf nodlarının ışınlanması gerekmediği konusunda genelde bir fikir birliği vardır.

ADJUVANT KEMOTERAPİ VERİLEN AKSİLLA LENF NODU TUTULMUŞ HASTALARDA LENFATİKLERİN IŞINLANMASI :

Bu konuda çelişkiler vardır. Bazı yazarlar sadece meme ışınlanmasının yeterli olduğunu, bazı yazarlar meme+bölgesel lenfatiklerin ışınlanması gerektiğini savunmaktadır.

Adjuvant kemoterapinin tek başına bölgesel nodlardaki rekürensi etkili olarak önleyip önlemediği henüz açık değil.

MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ VE KEMOTERAPİ KOMBİNASYONU:

Adjuvant kemoterapi özellikle geniş tümör eksizyonu + meme irradiasyonu ile tedavi edilmiş premenapozal kadınlarda kullanılır. Cytosan- Metotraxate-5 Fluorouracil tercih edilir.

Kemoterapi-radyoterapi kombinasyonu ile normal doku reaksiyonu ve komplikasyon riski artar.

KONSERVATİF CERRAHİ + RADYOTERAPİDEN SONRA GELİŞEN LOKAL REKÜRENSLERİN TEDAVİSİ:

Konservatif cerrahi+radyoterapi ile tedavi edilen hastalar iyi takip edilmelidir, gelişen lokal rekürensler erken saptanabilirse , lokal eksizyon veya total mastektomi ile survival etkilenmeden tedavi edilebilir.

Operabl meme Ca'ların %15 -30 oranında multisentrik olmasına rağmen, geniş lokal eksizyon+ radyoterapi sonrası gelişen rekürenslerin çoğu orjinal primer tümör yerleşim yeri yanında görülür.

Seçilmiş hastalarda, reküren tümör, sadece tümör rezeksiyonu ile tedavi edilebilir.

TOTAL MASTEKTOMİ + GÖĞÜS DUVARI VE LENF NODU BULUNAN ALANLARA RADYOTERAPİ :

Bu şekilde tedavi :

- Evre I-II yüksek riskli hastalara,
- Rezektabl evre III tümörlere uygulanabilir.

Bölgesel lenf nodları, palpabl aksiller lenf nodu olmasa bile, daha sonra lenfadenopati gelişme riski nedeniyle tedavi edilir.

Lokal olarak ileri, rezektabl tümörü olan hastaları total mastektomi veya modifiye radikal mastektomi+ preoperatif veya postoperatif radyoterapi (5000 cGy kadar) ile tedavi etmek, 7500 cGy gibi yüksek dozlarda tek radyoterapi ile tedavi etmekten iyi sonuç verir.

RADİKAL MASTEKTOMİ VEYA MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİDEN SONRA GÖĞÜS DUVARI VEYA BÖLGESEL LENF NODLARININ VEYA HER İKİSİNİN POSTOPERATİF RADYOTERAPİSİ :

Adjuvant kemoterapi kullanımının yaygınlaşmış olması ile bu konu çelişkili hale gelmiştir, ancak adjuvant kemoterapinin özellikle premenapozal hastalarda uzak me tastaz gelişimini önleyici etkisinin kesin olmasına rağmen göğüs duvarı ve lenf nod rekürensini önleyici etkisi tam açık değildir.

- 3 den az pozitif aksilla lenf nodu olan,
- Primer tümör veya bölgesel nodlarında majör veya minör grave belirtisi olmayan premenapozal hastalara adjuvant kemoterapi verilirse radyoterapi uygulanmaz.
- Yüksek riskli kategoriye giren hastalara, adjuvant kemoterapiye ek olarak göğüs duvarı + periferik lenfatik ışınlaması yapılmalıdır.

- Supraklaviküler nodlar ve yüksek aksilla nodları da ışınlanmalıdır.
- 3 cm.den büyük aksilla lenf nodu varsa,
- 4 den fazla metastatik aksilla lenf nodu varsa,
- Lenf nodu kapsülünde yırtılma ve aksiller dokulara tümör infiltrasyonu varsa, aşağı ve orta aksilla da ışınlanmalıdır.
- Aksilla nodları negatif, 5 cm.den küçük, yüksek risk faktörleri olmayan lateral kadran lezyonlarına postoperatif radyoterapi gerekmez.
- Aksilla nodları negatif, medial kadran lezyonlarında sadece supraklaviküler ve mammaria interna lenf nodları ışınlanır.
- Aksilla nodları pozitif medial kadran lezyonlarında, tüm göğüs duvarı ve lenf nodu içeren alanlar ışınlanır.

PREOPERATİF RADYOTERAPİ

Sınır operabl hastalara veya biopsi gibi operasyon uygulanmış hastalara önerilir. 4000 cGy/4 hf.memeye, 4500 cGy lenf nodlarına uygulanır.

LOKAL OLARAK İLERİ, NON METASTATİK MEME CA'DA VE İNFLAMATUAR MEME CA'DA RADYOTERAPİ :

- Memede 5 cm çapından büyük tümör
- Minör graves belirtileri (peau d'orange, ciltte ülserasyon, cilde veya fasiaya fiksasyon)
- Majör graves belirtileri (satellit cilt nodülleri, kolda ödem, supraklaviküler lenf nodu, fikse aksiller lenf nodu, inflamatuvar Ca), olan hastalar bu gruba girer.

HAAGENSEN'E GÖRE İNOPERABİLİTE KRİTERLERİ :

- 1- Memenin yarısından fazla ödem veya ciltte ülserasyon,
- 2- Göğüs duvarına tümör fiksasyonu,
- 3- Satellit cilt nodülleri,
- 4- Fikse aksiller lenf nodları,
- 5- Supraklaviküler lenf nodları,

Bu gruptaki hastaların % 80'inde uzak metastaz gelişir.

Kemoterapi + radyoterapi + mümkünse mastektomi veya gros tümörün cerrahi rezeksiyonu ile tedavi edilirler.

Evre III, sadece radyoterapi ile tedavi edilen, minör grave belirtili hastalarda lokal başarısızlık % 45, radyoterapi + total mastektomi veya modifiye mastektomi ile % 12, radyoterapi + kemoterapi ile 40 %'dır. Tek radyoterapi uygulanıyorsa, 6000 cGy'den sonra alanı küçülterek veya interstitiel irradiasyon ile 7000-8000 cGy'e çıkmak gerekir.

Artan dozlar tümörün lokal kontrolünü artırır.

Radyasyon fibrozisi, ülserasyon ve diğer komplikasyonlar % 20-25 görülür. Cerrahi + radyoterapi (preoperatif veya postoperatif 4500-5000 cGy/4,5-5 hf.da) lokal tümör kontrol oranını artırır.

Genel olarak ; 3 kür kemoterapi (Cytosan - Adriamycin - 5 Fluorouracil) verilir, sonra modifiye radikal mastektomi veya radyoterapi (4500-5000 cGy) uygulanır, eğer operasyon uygulanabiliyorsa aynı dozlarda radyoterapi postoperatif verilir, operasyon uygulanamıyorsa, radyoterapi uygulanır ve radyoterapinin tamamlanmasından 4-6 hafta sonra cerrahi yönünden tekrar değerlendirilir.

RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ:

1- GENİŞ LOKAL EKSİZYON, SEGMENTAL MASTEKTOMİ, QUADRANTEKTOMİYİ TAKİBEN MEME İRRADİASYONU :

- Meme lateral ve medial tanjansiyel alanlar kullanılarak ışınlanır.
- Tüm meme alana girmelidir.
- Alanın üst sınırı 1. veya 2. interkostal alandadır.
- Eğer mamma interna alanı kullanılmayacaksa, medial kenar orta hattı 1-2 cm geçmelidir.
- Mamma interna alanı kullanılacaksa, medial kenar, bu alanın lateralinden başlar.
- Alanlar hastanın yapısına ve tümörün lokalizasyonuna göre modifiye edilmelidir.
- Aksilla ışınlanmayacaksa alanların üst sınırı biraz daha yukarı alınabilir.

- Memeye 4500-5000 cGy/4,5-5 hf.da (180-200 cGy gün, 5 gün/hf),Doz verildikten sonra, elektronlarla (9-16 MeV) veya Ir 192 implantasyonu ile tümör yatağına boost yapmak uygundur.
- Sınırlar negatif ise T1 lezyonlarda, doz 6000 cGy'e, T2 lezyonlarda 6500 cGy'e tamamlanır, pozitifse T1-T2 lezyonlarda, tümör yatağına 2 cm sınırla dozun 7000 cGy'e tamamlanması uygundur.
- Meme tedavisinde Co 60 veya 4-6 MeV x-ray kullanılmalıdır.
- Memede uniform doz dağılımını sağlamak için wedgeler veya kompensatör filtreler gerekebilir.
- T1 ve T2 lezyonlarda lokal eksizyonu takiben, cilt rekürens riski altında olmadığı için bolus kullanmak şart değildir. Bolus kullanımı, akut cilt reaksiyonları, telenjektazi ve diğer cilt değişikliklerine yol açarak kozmetik sonuçları bozar. Ancak en azından tedavinin bir bölümünde, eksizyon yeri üzerine bolus uygulanır.

INOPERABL TUMÖRLERİN İRRADİASYONU :

- Bu tümörlerde meme, mamma interna nodları, supraklaviküler fossa ve aksilla ışınlanmalıdır.
- Bolus ve wedgeler, uniform tedavi sağlamak amacıyla kullanılırlar.
- 5000- 6000 cGy (180-200 cGy/ gün) uygulandıktan sonra, mümkünse rezidüel gros hastalık eksize edilir, bu mümkün değilse 1500-2500 cGy elektron veya fotonlarla veya Ir 192 implantasyonu ile boost yapılır.
- Mamma interna nodları, supraklaviküler fossa ve aksillaya 4500-5000 cGy/5-6 hf uygulanır, gross nodal hastalık varsa elektronlarla 1000-1500 cGy boost yapılır.

RADİKAL MASTEKTOMİ VEYA MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİDEN SONRA GÖĞÜS DUVARI İRRADİASYONU :

- Co 60 veya 4-6 MeV fotonlar ile, tanjansiyel alanlarla ışınlanır.
- 9-12 MeV elektronlarla, appozisyonel alanlarda kullanılabilir.
- Tanjansiyel alanın üst kenarı, supraklaviküler alanın alt sınırı, medial kenarı, mamma interna, alanının lateral sınırır, lateral kenar midaksiller

çizgidedir, alt sınır, diğer memenin meme altı sulkusunun, en azından 1,5 cm altında olmalıdır. Bazı durumlarda, medial kenar orta hattı 1 cm geçirilerek, mamma interna nodları da bu alana sokulabilir.

- 5000 cGy/5 hf (180 cGy/gün), rezidüel hastalığı olmayanlardaki subklinik hastalığı kontrol için yeterlidir.

Mamma Interna Lenf Nodları :

- Mamma interna alanının medial kenarı orta hattadır, lateral kenarı, orta hattı 6 cm geçer, üst kenarı, supraklaviküler alanın alt sınırında, alt kenar ise ksifoiddedir.

- Doz 4 cm derinlikte hesap edilir.

- 4500-5000 cGy (180-200 cGy/gün) verilir.

- Alttaki akciğer, mediasten ve spinal kordu korumak için, yüksek enerjili elektronlar (13 MeV...) tercih edilir.

Supraklaviküler Fossa :

- Sadece apeks axilla tedavi edilecekse, supraklaviküler alanın alt sınırı 1. interkostal aralıktadır. Medial kenar, orta hattı 1 cm geçer, yukarı doğru sternokleidomastoid kasın medial kenarını takip ederek gider, tirokrikoid oluğa ulaşır. Lateral kenar, klavikulanın dış 1/4'ü hizasından geçen vertikal çizgi hizasındadır. Humerus başı alanın dışındadır.

- Eğer alt aksilla da tedavi edilecekse, alt sınır 2.kosta hizasına indirilir, lateral kenar da daha dışarı taşırılır.

- 4500 cGy (200 cGy/gün), (cildin 3 cm altında) uygun dozdur.

Aksilla lenf nodları :

- Supraklaviküler alan 2.kot hizasına indirilir.

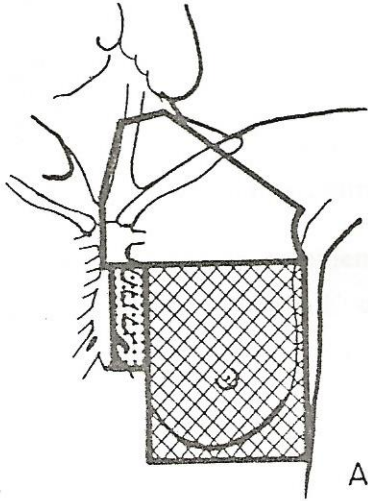
- Posterior aksilla alanı açılarak doz takviye edilir.

- Posterior alanın medial kenarı, 1,5-2 cm akciğer dokusu kapsayacak şekilde, filmde tesbit edilir, alt kenarı supraklaviküler alanın alt kenarı hizasındadır, lateral kenar, posterior aksilla kıvrımındadır, üst kenar, klavikulayı takip eder, süperolateral kenar, humerus başını takip eder.

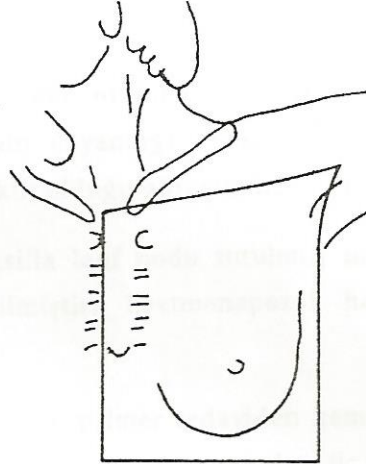
- Aksilla orta hattına 5000 cGy verilir. Klinik olarak palpabl lenf nodu varsa, fotonlarla veya elektronlarla 1000-1500 cGy boost yapılır

TOTAL MASTEKTOMİYİ TAKİBEN İRRADİASYON :

Göğüs duvarı, supraklaviküler nodlar, mammaia interna nodları ve aksilla tedavi edilir. Tedavi tekniği radikal mastektomi veya modifiye radikal mastektomiye takiben yapılanla aynıdır.



A



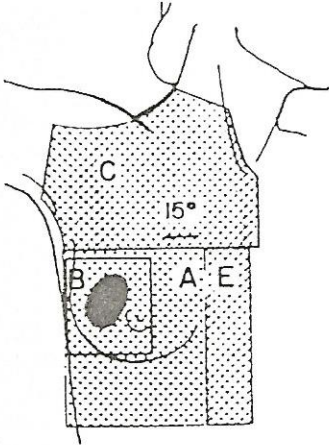
B

Konservatif cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda

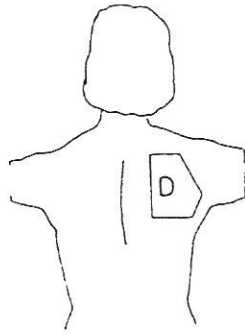
A) Bölgesel lenf nodları + meme

B) Sadece meme tedavisi

Alanlar hastanın yapısı ve tümör lokalizaysona göre modifiye edilebilir.



A



B

A) Lokal olarak ilerlemiş meme kanserinde irradiasyon.

- Memeye tanjansiyel alanlarda 5000 c6y verilir.

- Yüksek enerjili elektronlarla, küçültülmüş alana 1500-2000 c6y boost yapılır.

- Supraklaviküler alan ışınlanırken spinal kordu korumak için 15° laterale tilt edilir. 3 cm derinliğe 5000 cGy verilir.

- Arka alanla aksilla dozu 5000 cGy'e çıkarılır.

- Mammaia İnterna nodlarına 4500-5000 cGy doz verilir.

B) Radikal, modifiye radikal veya basit mastektomiden sonra göğüs duvarı, supraklaviküler fossa, aksilla ve mamma interna nodlarının tedavisi.

KEMOTERAPİ :

- Kemoterapinin, mastektomiye takiben, kür oranını, hastalıksız intervali artırdığı kabul edilir. Bu düşüncenin dayandığı temel, kemoterapinin mikrometastazları elimine etmekte etkili olduğu görüşüdür.
- Kemoterapinin, premenapozal, 1-3 aksilla lenf nodu tutulmuş hastalarda relapssız survivali uzattığı gösterilmiştir. Postmenapozal hastalarda herhangi bir yarar saptanamamıştır.
- Etkili olabilmek için , adjuvant kemoterapi, primer tedaviden hemen sonra başlatılmalıdır. 6 kür uygulama yeterlidir, 12 kürün sonuçları ile arasında fark yoktur.
- Daha yoğun kemoterapiler (CMFVP gibi....), daha etkili olmaktadır. Bu yoğun tedavilerin, bazı çalışmalarda, özellikle çok sayıda lenf nodu tutulmuş postmenapozal hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir.
- Tamoksifenin ilavesi, özellikle östrojen reseptörü pozitif hastalarda, hastalıksız survival oranını artırmaktadır.
- Postmenapozal hastalarda, kemoterapiden ziyade hormonoterapi yarar sağlar.
- İleri vakalarda, kombine kemoterapinin tek ajan kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiştir.
- Adriamycin tek başına kullanıldığında en etkili ajan olarak saptanmıştır. Bu nedenle çoğu kombinasyona sokulmaktadır.
- Tedavinin başlangıcında tercih edilen kombinasyonlar :
 - Cyclophosphamide - 5 Fluorouracil (CF)
 - Cyclophosphamide - 5 Fluorourasil - Metotraxate (CMF)
 - Cyclophosphamide - 5 Fluorourasil - Prednizon (CFP)
 - Cyclophosphamide - 5 Fluorourasil - Metotraxate - Vincristin - Prednizon (CMFVP)
 - Adriamycin - Vincristin (AV)
 - Cyclophosphamide - Adriamycin (CA) 'dir.

2. aşamada : Mitomycin - C, Thiotepa, Vinblastin - Dibromoducital gibi alternatifler vardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada, Ankara Onkoloji Hastanesi , Radyasyon Onkolojisi bölümüne 1984-1988 yılları arasında başvurmuş olan 794 hastanın retrospektif incelemesi yapılmış, daha sonra, lokal-bölgesel rekürens gösteren 155 hasta çeşitli parametrelere göre değerlendirilmiştir.

Gruptaki 794 hastanın, 781'i kadın, 13'ü erkekti. Hastaların yaşları 19 ile 89 arasında değişiyordu. Ortalama yaş kadınlarda $48,1 \pm 11,3$ (2 SD), erkeklerde $58,4 \pm 0,3$ (2 SD), tüm hastalarda $48,2 \pm 11,4$ (2 SD) bulundu (Median yaş 47'dir).

Hastaların evrelendirmesi, U.I.C.C. TNM sistemine göre yapılmıştır. 261 hastanın evresi dosyalardaki bilgi eksikliği nedeniyle saptanamamıştır. 533 hastanın evrelere göre dağılım aşağıdaki gibi bulunmuştur.

Evre I 64 hasta (% 12), Evre II 245 hasta (% 46), Evre III 183 hasta (%34), Evre IV 41 hasta (%8).

664 hastaya çeşitli operasyonlar uygulanmıştır. 102 hastaya sadece biopsi yapılmış (% 12,8), 61 hastaya tümorektomi (%7,6), 232 hastaya basit mastektomi (%29,2), 101 hastaya modifiye radikal mastektomi (%12,7), 168 hastaya radikal mastektomi (%21,1) yapılmıştır (Tablo.9).

Toplam 530 hastaya radyoterapi uygulanmıştır.

Tüm evrelere göre uygulanan tedavi yöntemleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 - Tüm evrelere göre tedavi yöntemleri (409 hastada)

TABLO-1 TÜM EVRELERE GÖRE TEDAVİ YÖNTEMLERİ (409 HASTADA)

	EVRE I	%	EVRE II	%	EVRE III	%	TOPLAM	%
Konservatif Cerrahi+RT	25	39,1	74	34,3	39	30,2	138	33,7
Radikal Cerrahi	26	40,6	38	17,6	22	17,1	86	21,0
Radikal Cerrahi+RT	13	20,3	104	48,1	68	52,7	185	45,2
TOPLAM	64		216		129		409	

Radyoterapi (RT) uygulanan 530'nın 480'ine postoperatif veya primer tedavi olarak ışınlama yapılmış, 50 hastaya ise rekürens sonrası veya paliatif amaçla tedavi uygulanmıştır. Evrelere göre uygulanan tedavi ve doz dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

TABLO-2 EVRELERE GÖRE UYGULANAN TEDAVİ VE DOZ DAĞILIMI (480 HASTADA)

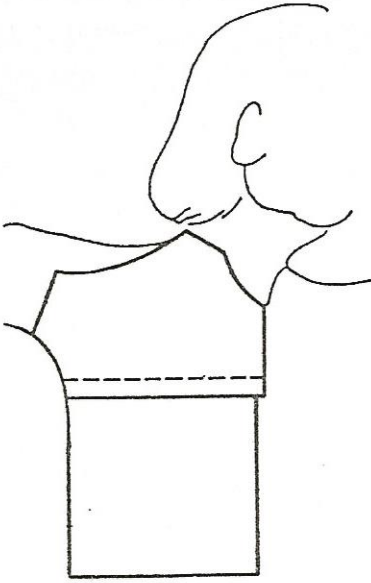
	EVRE I	%	EVRE II	%	EVRE III	%	x
Konservatif Cerrahi+RT							
Meme 5000 cGy üstü	14	56,0	63	85,0	35	90,0	28,0
Meme 5000 cGy altı	11		11		4		
Lenfatikler 3000 cGy üstü	11	44,0	52	70,3	32	82,1	29,0
Lenfatikler 3000 cGy altı	14		22		7		
Radikal Cerrahi+RT							
Meme 5000 cGy üstü	11	84,6	74	71,2	55	81,0	129,0
Meme 5000 cGy altı	2		30		13		
Lenfatikler 3000 cGy üstü	10	76,9	60	58,0	51	75,0	112,0
Lenfatikler 3000 cGy altı	3		44		17		

530 hastadan, 333(% 63) hastaya postoperatif, 119(% 22,5) hastaya primer tedavi olarak, 19 hastaya (%3,6) rekürens sonrası, 45 (% 8,5) hastaya metastaz nedeniyle paliatif amaçla, 10 (% 1,9) hastaya postoperatif + paliatif, 4 (% 0,75) hastaya primer+ paliatif amaçla irradiasyon yapılmıştır.

Postoperatif veya primer tedavi olarak radyoterapi meme veya göğüs duvarı ile bölgesel lenfatiklere uygulanmıştı. Tedavide 200 kv x-ray, Cs 137 veya Co 60 teleterapi cihazları kullanılmıştı. 200 cGy/günlük fraksiyonlarla, haftada 5 gün tedavi uygulanmıştı. Uygulanan total doz memeye veya göğüs duvarına ortalama 5000 $\pm$ 1000 cGy bölgesel lenfatiklere ortalama 4000 $\pm$ 1000 cGy arasında değişiyordu.

Tedavi, memeye iç ve dış tanjansiyel alanlarla verilmişti. Bu alanın üst kenarı, supraklaviküler fossa tedavi alanının alt sınırında (1.veya 2.interkostal aralıkta),alt kenarı, meme altı sulkusunun yaklaşık 1 cm altında, medial kenarı, orta hattın 1 cm lateralinde, lateral kenar orta aksiller hatta idi. Mammaria interna lenfatik bölgesi, meme hacmiyle birlikte tanjansiyel alanlarla ışınlanmıştı.

Supraklaviküler alanın alt sınırı 1. veya 2. interkostal aralıkta, medial kenar orta hattın 1 cm lateralinde, lateral kenar, klavikulanın dış 1/4'ü hizasından geçen vertikal çizgi hizasında idi, medial kenar, sternokleidomastoid kasın medial kenarı ile tirokrikoid oluşu birleştiren hatta devam ediyor, omuz kavsi ile lateral kenarla birleşiyordu.



Omuz eklemi alan dışında bırakılmıştı.

Tüm alanlar önden tedaviye alınmıştı.

Aksilla için ayrı bir posterior alan kullanılmamıştı.

Aksillanın bir kısmı supraklaviküler alana sokulurken, ayrıca ek bir ön alan açılmıştı.

Tedavi, tümör lokalizasyonu veya insizyon yerine göre gerekiyorsa modifiye edilmişti.

Hastaların hiçbirinde bolus veya wedge filtre kullanılmamıştı.

Ayrıca 34 hastada, meme iç-diş tanjansiyel alanlarla, 200 kv x- ray veya Cs 137 ile ışınlanmış, çevre lenfatikleri Co 60 ile tek alanla ışınlanmıştı. Yine 200 cGy/günlük fraksiyonlarla haftada 5 gün tedavi uygulanmıştı. Uygulanan total doz, meme veya göğüs duvarına 5000 ± 1000 cGy, çevre lenfatiklere 4000 ± 1000 cGy arasında değişiyordu.

288 hastaya CMF, 5 hastaya CNF, 9 hastaya AV, 2 hastaya AVC, 4 hastaya FVC, 15 hastaya AC, 4 hastaya CM, 150 hastaya diğer kemoterapilerle beraber veya tek başına Tamoxifen, 44 hastaya diğer kemoterapilerle beraber veya tek başına Orimeten uygulanmıştı (Tablo 10).

(C = Cyclophosphamide, M= Metotraxate, F= Fluorourasil, N= Novantrone, A= Adriamycin, V= Vincristin)

75 hastaya ooferektomi yapılmıştı.

Lokal-bölgesel rekürens yönünden değerlendirme yapılırken, 130 hasta başvurduklarında inoperabl veya inkürabl olmaları veya tedaviyi kabul etmemeleri nedeniyle inceleme dışı bırakıldı. 664 hasta değerlendirmeye alındı. Bu grupta lokal-bölgesel rekürens gösteren 155 hasta vardı. Hastalar 2 ay ile 20 yıl sonra rekürens göstermişlerdi. Ortalama rekürens süresi 24 ± 6 ay (2 SD) dir. Hastaların 153'ü kadın, 2'si erkekti. Yaş ortalaması 47,1 idi.

Başvurduklarında hastaların 9(% 5,8) u evre I, 41 (%26,5) i evre II, 52(%33,5) si evre III'dü. 53 hastanın başlangıç evresi belli değildi (Tablo 12).

Hastaların 81 (%52)'i premenapozal, 74 (%48)'ü postmenapozaldı (Tablo 11).Rekürens gösteren hastalara uygulanan primer tedavi Tablo 3'de gösterilmiştir.

TABLO-3 REKÜRENS GÖSTEREN HASTALARA UYGULANAN PRİMER TEDAVİ

TEDAVİ ŞEKLİ	H A S T A S A Y I S I			
	EVRE I	EVRE II	EVRE III	TOPLAM
Biopsi + RT	2	5	8	15
Biopsi + RT + KT	1	4	2	7
Tümerektomi + RT	1	3	5	9
Tümerektomi+RT+KT		3	3	6
SM+AD		5	6	11
SM+AD+RT	2	10	12	24
SM+AD+KT	1	3	3	7
SM+AD+RT+KT			4	4
MRM			1	1
MRM+RT		3	3	6
MRM+KT		1	1	2
MRM+RT+KT			1	1
RM	2	1		3
RM+RT		1		1
RM+KT		2		2
RM+RT+KT			3	3
TOPLAM	9	41	52	102 *

* 53 hastanın evresi belli değildi.

(SM : Basit mastektomi, AD: Aksilla diseksiyonu, MRM : Modifiye radikal mastektomi, RM : Radikal mastektomi, RT : Radyoterapi, KT: Kemoterapi)

Rekürens gösteren tüm hastalarda uygulanan primer tedavi tablo 4'de gösterilmiştir.

TABLO-4 TÜM HASTALARDA UYGULANAN PRİMER TEDAVİ

TEDAVİ ŞEKLİ	HASTA SAYISI
Konservatif Cerrahi+RT+KT	47
Radikal Cerrahi+KT	55
Radikal Cerrahi+RT+KT	53
TOPLAM	155

Rekürens gösteren hastalarda uygulanan RT dozu ; meme veya göğüs duvarına total 5000 $\pm$ 1000 cGy, bölgesel lenfatiklere 4000 $\pm$ 1000 cGy'dir (Tablo 20).

Düşük dozlarda radyoterapi uygulanan hastalar ya kendi istekleri ile tedaviyi bırakmışlardı yada radyodermi gelişmesi nedeniyle tedavilerine ara verilmiş, ancak hasta radyoterapi için bir daha gelmemiş, rekürens gelişince başvurmuştu.

İstatistiki Yöntem : Çalışmamızda, gruplar arasındaki farklılıklar, " x2 yöntemi" ile hesaplanıp, 0,05'den küçük "P" değerleri istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Hastaların yaş ortalaması : Tüm hastalarda $48,2 \pm 11,41$ (2 SD), median yaş 47'dir.

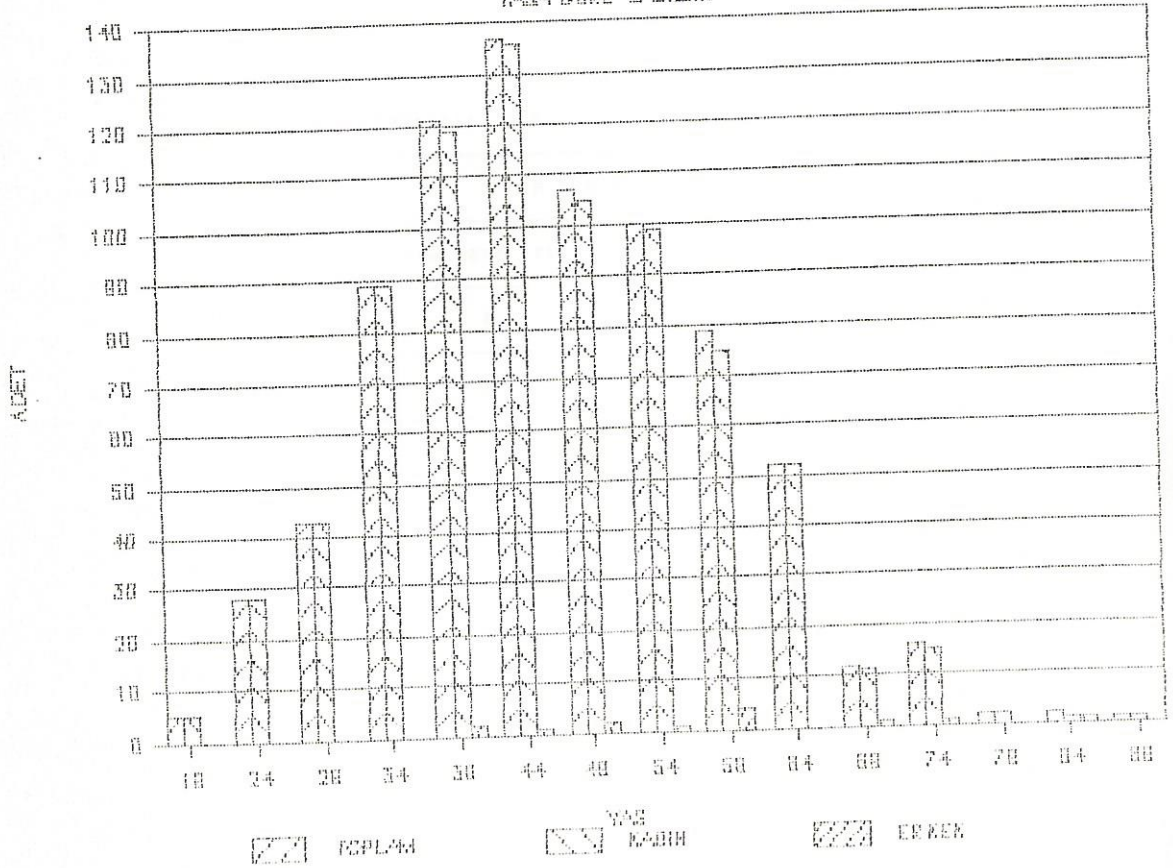
Rekürrens gösteren hastalarda $47,1 \pm 11,91$ (2SD), median yaş 46'dır

Tablo 5'de hastaların histopatolojik dağılımı, Tablo 6'da tümör lokalizasyonu, Tablo 7'de başvuru anındaki bulguları , Tablo 8'de lenf nodlarının durumu, Tablo 9'da uygulanan cerrahi yöntem, Tablo 10'da uygulanan kemoterapi rejimleri gösterilmiştir.

Yaş dağılımları grafikte görüldüğü gibidir.

MEME KANSERLİ HASTALARIN

YAŞ DERE DAĞILIMI



TABLO-5 HASTALARIN HİSTOPATOLOJİK DAĞILIMI

	HASTA SAYISI	%
İnfiltratif duktal Ca	481	60,6
Skirrö komponentli Ca	51	6,4
İntraduktal Ca	47	5,9
Medüller Ca	20	2,5
Komodo Ca	14	1,8
Lobuler Ca	12	1,5
Paget Hastalığı	15	1,9
Diğer	15	1,9
Belirlenemeyen	139	17,5
T O P L A M	794	

TABLO-6 TÜMÖRLERİN LOKALİZASYONLARI

TEDAVİ SEKLİ	H A S T A S A Y I S I			
	SAĞ MEME	SOL MEME	TOTAL	%
Üst-diş kadran	89	105	194	45,8
Üst-iç kadran	16	19	35	8,3
Alt-diş kadran	20	26	46	10,8
Alt-iç kadran	12	12	24	5,7
Santral kadran	8	10	18	4,2
İki kadranda birden	57	39	96	22,6
Tüm Meme	6	5	11	2,6
Kadrani Belirtilmeyen	168	180	348	
Bilateral			22	2,8
TOPLAM	376 (%48.7)	396 (%51.3)	794	

TABLO-7 HASTALARIN BAŞVURU ANINDAKİ İLK BULGULARI

	HASTA SAYISI	%
Kitle	297	69,7
Agri	48	11,3
Ülser	23	5,4
Peau d'orange	14	3,3
Meme başı retraksiyonu	33	7,7
Meme başından akıntı	11	2,6
T O P L A M	426	

TABLO-8 AKSILLA DİSEKSİYONU YAPILAN 317 HASTADA
LENF NODLARININ DURUMU

	HASTA SAYISI	%
Aksilla negatif	18	9,2
1-3 nod pozitif	90	45,2
3'den az nod pozitif	87	44,6
Sonuçları Belirsiz	122	
TOPLAM	317	
Supraklaviküler	9	
Mammaria Interna	1	
T O P L A M	327	

TABLO-9 HASTALARA UYGULANAN CERRAHİ

	HASTA SAYISI	%
Biopsi	102	12,8
Tümerektomi	61	7,6
Basit Mastektomi	232	29,2
Modifiye Radikal Mastek.	101	12,7
Radikal Mastektomi	168	21,1
İnoperabl	89	11,2
Belirlenemeyen	41	5,1
T O P L A M	794	

TABLO-10 HASTALARA UYGULANAN KEMOTERAPİ

	HASTA SAYISI	%
Cyclophosphamid-Metotraxate-5-Fluorourasil (CMF)	288	53,7
Cyclophosphamid-Novatron-5-Fluorourasil (CMF)	5	0,9
Adriamycin-Vincristin (AV)	9	1,6
Vincristin-Adriamycin-Cyclophosphamid (VAC)	2	0,3
Cyclophosphamid-5-Fluorourasil-Vincristin (CFV)	4	0,7
Cyclophosphamid-Adriamycin (CA)	15	2,7
Cyclophosphamid-Metotraxate (CM)	4	0,7
Diger(Alkeron-5 Fluorourasil- Metotraxate ...)	15	2,7
Tamoxifen	150	27,9
Orimeten	44	8,2
T O P L A M	536	

LOKAL-BÖLGESEL REKÜRENS GÖSTEREN HASTALAR

Çalışmamızdaki total hasta sayısı 794 idi. 130 hasta başvurduklarında inoperabl veya inkürabl olmaları veya tedaviyi kabul etmemeleri nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. 664 hasta lokal bölgesel rekürens yönünden incelendi. Bu grupta rekürens oranı % 23,3 bulundu. Toplam 664 hastadan 155'inde rekürens gelişmişti. 651 kadın hastadan 153'ünde , 13 erkek hastadan 2'sinde lokal bölgesel rekürens ortaya çıkmıştı.

Menapozal duruma göre lokal bölgesel rekürens gelişme oranı Tablo 11'de gösterilmiştir.

TABLO-11 MENAPOZAL DURUMA GÖRE LOKAL-BÖLGESEL REKÜRENSORANI

	TOTAL HASTA SAYISI	REKÜREN HASTA SAYISI	%	p değeri > 0,05
Premenapozal	313	81,0	25,8	
Postmenapozal	338	74,0	21,9	
TOPLAM	651	155,0		

Hastalarımızın evrelendirilmesi U.I.C.C. T.N.M. sınıflandırma sistemine göre yapıldı. Tüm hastalardan 533'ünün, rekürens gösteren hastalardan 102'sinin evresi belirlenebildi. Evrelere göre dağılım Tablo 12'de gösterilmiştir.

TABLO-12 EVRELERE GÖRE DAĞILIM

	TOTAL HASTA SAYISI	ÇALIŞM. ALINAN H.SAYISI	REKÜREN HASTA SAYISI	%	p değeri < 0,01
Evre I	64	64	9	14,1	
Evre II	245	216	41	18,9	
Evre III	183	129	52	40,3	
Evre IV	41	-	-	-	
TOPLAM	533	409	102		
Bilinmeyen	261	255	53		
TOPLAM	794	664	155		

Tüm hastaların 317'sinde, reküren hastaların 68'inde aksilla diseksiyonu yapılmıştır.Sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

TABLO-13 AKSİLLA NODLARININ DURUMU

	TOTAL HASTA SAYISI	REKÜREN HASTA SAYISI	%	p değeri < 0.05
Negatif	18	3	16,7	
1-3 nod pozitif	90	22	24,4	
3 den fazla nod pozitif	87	36	41,4	
Belli olmayan	103	7		
TOPLAM	317	68		

Rekürens gösteren 155 hastadan 83'ünde tümör boyutu belirlenebildi. Tümör boyutuna göre dağılım Tablo 14'de gösterilmiştir.

TABLO-14 TÜMÖR BOYUTUNA GÖRE DAĞILIM

	HASTA SAYISI	%
0-2 cm tümör	18	21,7
2-5 cm tümör	36	43,4
5 cm den büyük tümör	29	34,9
T O P L A M	83	

Tümörün histopatolojisine göre rekürens oranları Tablo 15'de, kadranlara göre rekürens oranları Tablo 16'da tutulan memeye göre rekürens oranları Tablo 17'de , uygulanan cerrahiye göre rekürens oranları Tablo 18'de gösterilmiştir.

TABLO-15 HİSTOPATOLOJİYE GÖRE REKÜRENS ORANLARI :

HİSTOPATOLOJİ	TOTAL HASTA SAYISI	REKÜREN HASTA SAYISI	%	p değeri
İnfiltratif duktal Ca	481	106	22,3	anlamsız
Skiröz komponentli Ca	51	5	9,8	< 0.05
Intraduktal Ca	47	10	19,1	anlamsız
Medüller Ca	20	5	25,0	anlamsız
Lobuler Ca	12	3	25,0	anlamsız
Komodo Ca	14	-	0,0	< 0.05
Paget Hastalığı	15	2	13,3	anlamsız
T O P L A M	651	131		

TABLO-16 KADRANLARA GÖRE REKÜRENS ORANLARI :

KADRAN	TOTAL HASTA SAYISI	REKÜREN HASTA SAYISI	%	p değeri
Üst-diş kadran	194	28	14,4	
Üst-iç kadran	35	11	31,4	< 0,05
Alt-diş kadran	46	7	15,2	
Alt-iç kadran	24	3	12,5	
Santral kadran	18	1	5,6	< 0,05
İki kadranda birden	96	19	19,8	
Tüm Meme	11	3	27,0	
Kadranı Belirtilmeyen	348	76		
Bilateral	22	7	4,5	
TOPLAM	794	155		

TABLO-17 TUTULAN MEMEYE GÖRE REKÜRENS ORANLARI :

TUTULAN MEME	TOTAL HASTA SAYISI	REKÜREN HASTA SAYISI	%	p değeri
Sağ Meme	376	78	20,7	
Sol Meme	396	70	17,6	> 0,05
Bilateral	22	7		
TOPLAM	794	155		

TABLO-18 UYGULANAN CERRAHİYE GÖRE REKÜRENS ORANLARI :

CERRAHİ TİPİ	TOTAL HASTA SAYISI	REKÜREN HASTA SAYISI	%
Biopsi	102	24	23,5
Tümerektomi	61	23	37,7
Basit Mastektomi	232	58	25,0
Modifiye Radikal Mast	101	26	25,7
Radikal Mastektomi	168	24	14,3

Uygulanan radyoterapi dozuna göre; meme veya göğüs duvarı alanında rekürens oranları Tablo 19'da, aksilla rekürens oranları Tablo 20'de supraklaviküler nodlarda rekürens oranları Tablo 21'de, evrelere göre uygulanan doz Tablo 22'de gösterilmiştir.

TABLO-19 UYGULANAN RADYOTERAPİ DOZUNA GÖRE MEME
VEYA GÖĞÜS DUVARI ALANINDA REKÜRENS
ORANLARI (155 REKÜREN HASTADA)

DOZ	HASTA SAYISI	MEMESİNDE REKÜRENS GEL.HASTA SAYISI	%	p değeri
3000-4000 cGy	6	4	66,70	> 0,05
4001-5000 cGy	18	14	77,80	
5001-6000 cGy	52	36	69,20	
6001-7000 cGy	17	15	88,20	
> 7000 cGy	7	6	85,70	
RT uygulanmayan	55	44	80,00	
TOPLAM	155	119	76,70	

TABLO-20 UYGULANAN RADYOTERAPİ DOZUNA GÖRE AKSİLLADA
REKÜRENS ORANLARI (155 REKÜREN HASTA)

DOZ	HASTA SAYISI	AKSİLLA REKÜRENS GEL.HASTA SAYISI	%	p değeri
1000-2000 cGy	5	3	60,00	< 0,05
2001-3000 cGy	61	24	39,30	
3001-4000 cGy	28	6	21,40	
4001-5000 cGy	6	0	0,00	
RT uygulanmayan	55	25	45,50	
TOPLAM	155	58	37,40	

TABLO-21 UYGULANAN RADYOTERAPİ DOZUNA GÖRE
SUPRAKLAVİKÜLER NODLARDA REKÜRENS
ORANLARI (155 REKÜREN HASTA)

DOZ	HASTA SAYISI	SUPRAKLA- VİKÜLER NODLARDA REKÜRENS GEL.HASTA SAYISI	%	p değeri
1000-2000 cGy	5	1	20,00	> 0,05
2001-3000 cGy	61	10	16,30	
3001-4000 cGy	28	5	17,80	
4001-5000 cGy	6	3	50,00	
RT uygulanmayan	55	8	14,50	
TOPLAM	155	27	17,40	

Mammaria interna nodlarında gelişen iki rekürensde RT uygulanmayan grupta ortaya çıkmıştır.

TABLO-22 EVRELERE GÖRE UYGULANAN DOZ

DOZ	EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRESİ BELİRLE- NEMEYEN	TOPLAM
3001-4000 cGy		2	3	1	6
4001-5000 cGy	1	5	11	1	18
5001-6000 cGy	3	12	18	19	52
6001-7000 cGy	1	7	8	1	17
> 7000 cGy	1	3	1	2	7
RT uygulanmayan	3	12	11	29	55
TOPLAM	9	41	52	53	155

Uygulanan cerrahi şekline göre dozların dağılımı Tablo 23'de, rekürenslerin dağılımı Tablo 24'de gösterilmiştir.

TABLO-23 UYGULANAN CERRAHİ ŞEKLİNE GÖRE DOZLARIN DAĞILIMI

DOZ	BiOPSİ	TÜME- REKTO- Mİ	BM	BM+AD	MRM	RM
3001-4000 cGy	-	-	-	3	1	2
4001-5000 cGy	2	2	3	4	4	3
5001-6000 cGy	15	13	6	7	6	5
> 7000 cGy	7	8	5	4	-	-

BM: Basit mastektomi, BM+AD : Basit mastektomi + Aksilla diseksiyonu,
MRM : Modifiye radikal mastektomi, RM : Radikal mastektomi

TABLO-24 REKÜRENSLERİN DAĞILIMI

	HASTA SAYISI	%
Meme	81	52,2
Meme+Aksilla	25	16,1
Meme+Aksilla+SKF	9	5,8
Meme+SKF	4	2,6
Aksilla	20	12,9
Aksilla+SKF	4	2,6
SKF	10	6,5
Mammaria interna	2	1,3

SKF : Supraklaviküler fossa

- 58 aksilla rekürensünün, 22'si pozitif aksillada gelişmiştir (% 37,9).

- Rekürens gösteren 155 hasta, 2 ay- 20 sene sonra rekürens ile başvurmuştu.

Hastaların ortalama takip süresi 23,9 aydı.

Uygulanan tedavi şekline göre lokal bölgesel rekürens oranları Tablo 25'te, uygulanan doza göre rekürens oranları Tablo 26'da gösterilmiştir.

TABLO-25 UYGULANAN TEDAVİ ŞEKLİNE GÖRE LOKAL-BÖLGESEL REKÜRENS ORANLARI:

DOZ	EVRE I			EVRE II			EVRE III		
	TOPLAM	REKÜREN	%	TOPLAM	REKÜREN	%	TOPLAM	REKÜREN	%
Konservatif Cerrahi+RT	25	4	16	74	15	20,3	39	18	46,2
Radikal Cerrahi	26	3	11,5	38	11	28,9	22	10	45,5
Radikal Cerrahi+RT	13	9	15,4	104	15	14,4	68	24	35,3
TOPLAM	64	9	14,1	216	41	18,9	129	52	40,3

TABLO-26 UYGULANAN DOZA GÖRE REKÜRENS ORANLARI:

DOZ	EVRE I			EVRE II			EVRE III		
	TOPLAM	REKÜREN	%	TOPLAM	REKÜREN	%	TOPLAM	REKÜREN	%
Konservatif Cerrahi+RT									
Lokal Rekürens									
5000 cGy üstü	14	3	21,4	63	13	20,6	35	13	37,1
5000 cGy altı	11	-		11	2	18,2	4	4	100,0
Bölgesel Rekürens									
3000 cGy üstü	11	1	9,1	52	5	9,6	32	3	9,3
3000 cGy altı	14	-		22	4	18,2	7	5	71,4
Radikal Cerrahi+RT									
Lokal Rekürens									
5000 cGy üstü	11	-		74	6	8,1	55	13	23,6
5000 cGy altı	2	-		30	5	16,7	13	9	69,2
Bölgesel Rekürens									
3000 cGy üstü	10	-		60	3	5,0	51	3	5,9
3000 cGy altı	3	2	66,6	44	4	9,1	17	5	29,4

Çalışmamızda, rekürensın ortaya çıkma süresi çeşitli değişkenlere göre incelenmiştir. Tablo 27'de, menapozal duruma göre rekürens süresi, Tablo 28'de, primer tümör boyutuna göre rekürens süresi, Tablo 29'da aksilla durumuna göre rekürens süresi, Tablo 30'da cerrahi yönteme göre rekürens süresi, Tablo 31'de, radyoterapi dozuna göre memede rekürens süresi, Tablo 32'de, radyoterapi dozuna göre aksillada rekürens süresi gösterilmiştir.

TABLO-27 MENAPOZAL DURUMA GÖRE REKÜRENS SÜRESİ

	PREMENAPOZAL %		POSTMENAPOZAL %		p değeri
0-2 ay	3	3,7	6	8,2	> 0,05
3-6 ay	14	17,2	10	13,6	
7-12 ay	22	27,1	23	31,5	
13-24 ay	31	38,3	23	31,5	
25-36 ay	7	8,6	6	8,2	
>36 ay	4	4,9	5	6,8	
TOPLAM	81		73		

TABLO-28 TUMÖR BOYUTUNA GÖRE REKÜRENS SÜRESİ

	0-2 CM	%	2-5 CM	%	> 5 CM	%	p değeri
0-2 ay	-	-	4	40,0	6	60,0	<0,05
3-6 ay	1	7,1	9	64,3	4	28,6	<0,05
7-12 ay	6	25,0	10	41,7	8	33,3	<0,05
13-24 ay	7	25,9	10	37,0	10	37,0	>0,05
25-36 ay	1	33,3	1	33,3	1	33,3	>0,05
>36 ay			2				>0,05
TOPLAM	15		36		29		

TABLO-29 AKSİLLA DURUMUNA GÖRE REKÜRENS SÜRESİ

	AKSİLLA POZİTİF	%	AKSİLLA NEGATİF	%	p değeri
0-2 ay	6	10,3	1	33,3	> 0,05
3-6 ay	11	18,9			
7-12 ay	17	29,3	1		
13-24 ay	19	32,8	1	33,3	
25-36 ay	5	8,6		33,3	
TOPLAM	58		3		

TABLO-30 CERRAHİ YÖNTEME GÖRE REKÜRENS SÜRESİ

	Biopsi %	Tümerektomi %	SM %	SM+AD %	MRM %	RM %
0-2 ay	4 36,3		3 27,2	1 9,0	3 27,2	
3-6 ay	4 16,7	7 29,2	3 12,5	3 12,5	3 12,5	4 16,7
7-12 ay	4 9,1	4 9,1	16 36,4	5 11,4	9 20,5	6 13,6
13-24 ay	9 17,0	8 15,1	15 28,3	2 3,8	10 1,9	9 17,0
25-36 ay	3 27,3	1 9,1	2 18,2	1 9,1		4 36,4
>36 ay		3 27,3	4 36,4	2 18,2	1 9,1	1 9,1

SM : Simple Mastektomi SM+AD : Simple Mastektomi+Aksilla diseksiyonu
RM : Radikal Mastektomi MRM : Modifiye radikal mastektomi

TABLO-31 RADYOTERAPİ DOZUNA GÖRE MEMEDE REKÜRENS SÜRESİ

	3000- 4000 % cGy	4001- 5000 % cGy	5001- 6000 % cGy	6001- 7000 % cGy	>7000 % cGy	RT OLMAYAN %
0-2 ay	1 11,1	-	-			8 88,9
3-6 ay	2 10,0	3 15,0	3 15,0	2 10,0		10 50,0
7-12 ay	-	7 20,5	16 47,0	2 5,8		9 26,5
13-24 ay	1 2,7	3 8,1	14 37,8	8 21,6	2 5,4	9 24,3
25-36 ay	-	1 7,7	2 15,4	2 15,4	3 23,0	5 38,5
>36 ay	-	-	1 16,6	1 16,6	1 16,6	3 50,0
TOPLAM	4	14	36	15	6	44

TABLO-32 RADYOTERAPİ DOZUNA GÖRE AKSİLLADA REKÜRENS SÜRESİ

	1000- 2000 % cGy	2001- 3000 % cGy	3001- 4000 % cGy	4001- 5000 % cGy	RT OLMAYAN %
0-2 ay	2 22,2	4 36,4			7 63,6
3-6 ay	1 7,7	2 22,2			5 55,6
7-12 ay		7 53,8	1 7,7		4 30,8
13-24 ay		6 37,5	4 25		6 37,5
25-36 ay		2 33,3	1 16,7		3 50,0
>36 ay		3 100			-
TOPLAM	3	24	6		25

- Mammaria interna nodlarında gelişen iki rekürens de RT uygulanmayan hastalarda ortaya çıkmıştır. Bir hastada primer tedaviden 22 ay, diğerinde 24 ay sonra gelişmiştir.

- Lokal-bölgesel rekürens gösteren 155 hastanın 49'unda uzak metastaz gelişmiştir. Uzak metastazların menapozal duruma göre dağılımı Tablo 33'de, yaşa göre dağılımı, Tablo 34'de gösterilmiştir.

TABLO-33 UZAK METASTAZLARIN MENAPOZAL DURUMA
GÖRE DAĞILIMI

TEDAVİ ŞEKLİ	HASTA SAYISI	%
Premenapozal	34	70,8
Perimenapozal	3	6,3
Postmenapozal	11	22,9
TOPLAM	49	

TABLO-34 UZAK METASTAZLARIN'YAŞA GÖRE DAĞILIMI

	%
50 YAŞ ALTI	75,5
50 YAŞ ÜSTÜ	24,5

Tablo 35'de lokal-bölgesel rekürens gösteren hastalara uygulanan tedavi ve tedaviye olumlu cevap veren hastalar gösterilmiştir. Kısmi remisyon veya remisyon olumlu cevap olarak kabul edilmiştir.

TABLO-35 LOKAL-BÖLGESEL REKÜRENSLERDE UYGULANAN TEDAVİ VE SONUÇLARI

DOZ	HASTA SAYISI	OLUMLU CEVAP GEL.HASTA SAYISI	%
CMF	32	8	25,00
CMF+Tamoxifen	24	4	16,70
CMF+ Ooferektomi	12	5	41,70
CMF+ nüks eksizyonu	11	5	45,50
CMF+Ooferektomi+Tamoxifen	7	4	57,10
Lokal Radyoterapi	7	4	57,10
Tamoxifen	8	2	25,00
Ooferektomi	4	1	25,00
Nüks eksizyonu	4	2	50,00
CMF+ Radyoterapi	1	1	100,00
CMF+Ooferekt.+Lokal RT+Tamox	1	-	0,00
CMF+Ooferek.+Tamox.+Adr.+Onc.+Steroid	3	-	0,00
CMF+Ooferek.+nüks eksiz.+RT+End.	1	1	100,00
CMF+Ooferekt.+Lokal RT+Novatron	1	-	0,00
CMF+nüks eksiz.+Tamox.+Orimeten	1	-	0,00
CMF+simp.mastek.+Tamoxifen	1	1	100,00
CMF+ FAC	1	1	100,00
Radyoterapi+Nüks Eksizyonu	1	1	100,00
RT+nüks eks.+CMF+Tamox.+VAC	3	2	66,70
RT+simp.mast.+Tamox	1	1	100,00
RT+Ooferektomi+Tamox	1	-	0,00
RT+Tamox	1	1	100,00
RT+Adr.+Onc.+Depomedrol	1	-	0,00
RT+Onc.+End.+5 FU	1	1	100,00
RT+Novatron+Tamox	1	1	100,00
RT+Simp.mastek.+Ooferek.+Adr.+Onc.	1	-	0,00
CNF	1	-	0,00
Adr.+Endoxan	1	-	0,00
Adr+Oncovin	1	-	0,00
VA+Adr ile idame	1	1	100,00
Nüks eksizyonu +CAP	1	-	0,00
Adr.+Onc.+Depomedrol+Tamox	1	1	100,00
Nüks Eksizyonu +Tamoxifen	1	1	100,00
Nüks Eksizyonu + Ooferektomi	1	-	0,00
Simple Mastektomi +Ooferektomi	1	1	100,00
Simple Mastektomi	1	-	0,00
TOTAL	140	50	35,70
TEDAVİ UYGULANMAYAN	15		
T O T A L	155		

TARTIŞMA

Bölümümüze başvuran 794 hastanın ortalama yaşının $48,2 \pm 11,4$ (2 SD) (Median 47) olması ve % 61,5 oranında 40-60 yaşları arasında saptanması, (% 4,9, 30 yaş altı, % 16,9, 30-40 yaş, % 24,6 40-50 yaş, % 20,8, 50-60 yaş % 4, 60 yaş üstü), meme kanserinin, orta yaştaki kadınlarda daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalarla uyumludur.

Tüm hastaların % 51,5 'inin postmenapozal olması da, diğer serilerde bildirilen " meme kanserinin yarısından fazlasının postmenapozal kadınlarda görüldüğü " bulgusu ile uyumludur.

Hastaların doktora başvurmasına neden olan ilk yakınma, % 69,7 oranında kitle, % 11,2 ağrı, % 5,3 ülser, % 7,7 meme başı retraksiyonu, % 2,5 meme başından akıntı, % 3,2 peau d'orange olmuştur. Bu sonuçlar da, hastayı doktora getiren yakınmanın genelde kitle olması yönünden diğer çalışmalarla uyumludur.

Meme kanseri tanısı alan hastalarımızın histopatolojik tanıları, % 60,6 infiltratif duktalCa, % 6,4 skirröz komponentli infiltratif duktal Ca, % 5,9 intraduktal Ca, % 2,6 medüller Ca, % 1,8 komedo Ca, %1,5 lobuler Ca, % 1,9 Paget hastalığı idi. Bu oranlar kabaca diğer yayınlarda bildirilenlere benziyordu. Hastalarımızın % 51,3'ünde sol meme, % 48,7'sinde sağ meme tutulmuştu. Arada büyük bir fark saptanamamakla birlikte, sol memenin daha sıklıkla tutulması, diğer serilerle uyumludur. % 2,3 oranında bilateral meme Ca saptandı (22 hasta). Bu oranı, John M. Kurtz ve beraberindekiler 276 hastalık bir seride 10-21 yıllık takipten sonra, % 7,2 olarak bildirmişlerdi (13). Diğer çalışmalarda da bilateral meme Ca görülme sıklığı % 2,5 -10 arasında değişiyordu(2). Sonucumuz bu sınırların altında idi, ancak takip süremizin kısa olması bunda başlıca etken olarak düşünüldü.

Tümör, % 45,8 üst-dış kadranda, % 10,8 alt-dış kadranda, % 8,3 üst-iç kadranda, % 5,7 alt-iç kadranda, %4,2 santral kadranda, % 22,6 iki kadranda birden, % 2,6 tüm memede yaygın olarak tesbit edildi. Bu oranlar Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış olan NSABP çalışmasında bulunan sonuçlarla benzerlik göstermektedir(10).

Hastalarımızın 781 (% 98,4)'i kadın, 13 (% 1,6)'ü erkekti. Bu yüzde tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1 'inin erkeklerde görüldüğünü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda retrospektif olarak değerlendirilen toplam 794 hastanın ortalama takip süreleri 24,3 aydı (2 ay ile 20 yıl arasında değişiyordu). 794 hastadan 130'u başvuru anında inoperabl, inkürabl olmaları veya tedaviyi kabul etmemeleri

nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Lokal-bölgesel rekürens yönünden 664 hasta ele alındı, 155 rekürens saptandı(% 23,3). Rekürenslerin 153(%25)'ü kadın hastalarda idi, 13 erkek hastadan 2(%15,3)'sinde rekürens gelişmişti.

Tüm hastaların yaş ortalamaları $48,2 \pm 11,4$ (2 SD) iken, rekürens gösteren hastalarınki $47,1 \pm 11,9$ (2 SD) idi. Arada anlamlı bir fark yoktu. 50 yaş altında lokal-bölgesel rekürens oranı % 23,6, 50 yaş üstünde bu oran % 22,3 bulundu. Rekürens gelişimi yönünden yaşın etkili bir faktör olmaması, diğer birçok yayında bildirilenle uyumlu idi(4). Bernard Fisher ve arkadaşlarının bir çalışmasında, değişik tedavi şekillerinden sonraki, 5 yıllık survival 49 yaş altında, segmental mastektomi ile % $70,6 \pm 4$, segmental mastektomi + radyoterapi ile % $90,9 \pm 3,1$, 50 yaş üstünde segmental mastektomi ile % $72,4 \pm 4,3$, segmental mastektomi+radyoterapi ile % $93,5 \pm 2,1$, bulunmuştu. Sonuçlar arasında yaşa bağlı olarak istatistiki anlamlı bir fark yoktu(10). Çalışmamızda rekürens tedavisinden sonraki survival uzun süre incelenemedi, ancak rekürens tedavilerine olumlu cevap verme yönünden de yaşa bağlı fark saptanamadı. Uygulanan çeşitli tedavilerle, 50 yaşın altındaki hastaların % 30,9'unun, 50 yaş üstündeki hastaları % 35,6'sının lokal-bölgesel rekürensleri kontrol altına alınmıştı. John M.Kurtz ve arkadaşlarının çalışmasında, rekürens tedavisinden sonraki 5 yıllık survival 50 yaş altında % 59, 50 yaş üstünde % 67 bulunmuştu ($>0,05$)(1).

Araştırmamızda, lokal-bölgesel rekürens gelişme riski ile menapozal durum arasında da bir bağlantı saptanamadı. Rekürens oranı premenapozal hastalarda % 25,8, postmenapozal hastalarda % 21,9 idi. Literatürdeki birçok çalışmada yaş veya menapozal durum ile lokal-bölgesel rekürens riski arasında ilişki bulunamazken Robert Calle ve beraberindekilerin Curie Enstitüsündeki bir çalışmasında lumpektomi+aksilla diseksiyonu + radyoterapi ile tedavi edilen, postmenapozal hastalarda % 3 premenapozal hastalarda % 11 rekürens bildirilmiştir (1,4,11). Özellikle 33 yaşın altında hastaliksız survival daha düşük bulunurken, premenapozal hastalarda uzak metastaz oranı da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız, lokal-bölgesel rekürens yönünden bu çalışma ile uyumsuzken, rekürens hastalarda uzak metastaz gelişmesi yönünden tam bir uyum içindedir. Serimizde uzak metastaz gelişen hastaların % 70,8'i premenapozal sadece % 22,9'u postmenapozaldi.

Hastalarımızın histopatolojilerinin rekürens yönünden analizinde, sadece komedo Ca ve skirröz komponentli Ca'da, diğer tiplere göre önemli oranda az rekürens saptandı (Tablo 13). Diğer histopatolojik tiplerde rekürens oranı istatistiki olarak farklı bulunmadı. Bazı çalışmalarda, histolojik grade, invaziv Ca ile birlikte bulunan intraduktal komponent, nöral veya vasküler invazyon mevcudiyeti, lokal-bölgesel rekürens gelişme riskine etkili bulunurken bazı çalışmalarda hiçbir etki saptanamamıştır (4,5). Stuart J.Schnitt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tümördeki intraduktal komponentin derecesi, primer tümöre komşu non invaziv Ca varlığı, yüksek nükleer grade ve mitotik

indeks rekürens oranına etkili bulunmuştur (3). Biz hastalarımızda bu yönden bir çalışma yapmadık. Histopatolojik olarak ise genellikle, medüler Ca, müsinöz Ca, tubuler Ca, papiller Ca daha iyi seyirli olarak bildirilmiştir. Bizim serimizde müsinöz Ca, tubuler Ca, papiller Ca tanısı almış hasta yoktu, medüller Ca'lı hastalarda görülen rekürens oranı ise diğer tiplerden az değildi (Tablo-13).

Çalışmamızda rekürens kontrol oranına, histolojik tip etkisiz olarak tesbit edildi, bu durum diğer çalışmalarla uyumlu idi (11). Grubumuzdaki hastalarda, üst-iç kadranda lokalize tümörlerde rekürens oranı, diğer kadrnlara göre yüksek, santral kadrndakilerde daha düşük bulundu. Literatürde, tümör lokalizasyonu ile rekürens oranı arasında bağlantı olmadığı bildirilmişti. NSABP'in çalışmasında, nodları negatif hastalarda üst-dış kadranda % 17, üst-iç kadranda % 25, alt-iç kadranda % 22, alt-dış kadranda % 26, nodları pozitif hastalarda, üst-dış kadranda % 63, üst-iç kadranda % 59, alt-iç kadranda % 55, alt- dış kadranda % 70,5 yıllık relaps oranları bildirilmiştir (17). Ancak Kuske ve arkadaşları konservatif cerrahi + RT ile tedavi ettikleri 215 hastada iç kadrn tümörlerinde daha yüksek lokal başarısızlık bildirmişlerdir (18).

Rekürens gelişen 155 hastadan 102'sinin evresi belirlenebildi. Evreleme U.I.C.C. TNM sınıflandırma sistemine göre yapıldı. Evre I'de lokal-bölgesel rekürens oranı % 14,1, Evre II'de % 18,9 bulundu (Tablo-12). Evre I'de konservatif c errahi + RT ile % 16, radikal cerrahi ile % 11,5, radikal cerrahi + RT ile % 15,4 oranında rekürens gelişmişti. Uygulanan tedavi şekline göre rekürens oranları arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı. Evre II'de konservatif cerrahi + RT ile % 20,3, radikal cerrahi ile % 28,9, radikal cerrahi + RT ile % 14,4 rekürens saptandı. Radikal cerrahi + RT ile rekürens gelişme oranı, diğer tedavi şekillerine göre biraz daha düşük olmakla beraber, fark konservatif cerrahi + RT'ye göre istatistiki anlamlı değildi, tek radikal cerrahi uygulananlara göre ise anlamlı oranda düşük rekürens gelişmişti ($p < 0,05$).

Lokal-bölgesel rekürens oranları, Abram Recht ve arkadaşlarının 357 hastalık bir çalışmasında konservatif cerrahi + RT ile Evre I'de % 4 ± 2 , Evre II'de % 12 ± 3 olarak saptanmıştır(2). Eksizyonun şekli ile rekürens oranları arasında ilişki bulunarak, eksizyonel biopsiden az cerrahi uygulananlarda % 35 ± 13 eksizyonel biopsi uygulananlarda % 7 ± 2 rekürens bildirilmiştir (2). Harris J.R ve arkadaşları, T1-2 -N o-1 meme kanserinde, eksizyonel biopsi + RT ile % 9, konservatif cerrahi + RT+ implant ile % 2, eksizyonel biopsiden az cerrahi + RT ile % 38 oranında rekürens bildirmişlerdir (19).

Bedwinck J.M. ve arkadaşlarının bir çalışmasında da, eksizyonel biopsi veya segmental mastektomi + external radyoterapi ile % 5,3, buna implant eklenince % 4,8, insizyonel biopsi veya iğne biopsisi+external radyoterapi ile % 28, buna implant eklenince % 7,1 lokal rekürens oranı saptanmıştır (20). Görüldüğü gibi, daha geniş eksizyon durumlarında, implant eklenmesi rekürens oranını fazla değiştirmezken, sınırlı eksizyon durumlarında (insizyonel biopsi-iğne biopsisi gibi...) implant eklenmesi veya

boost yapılması rekürens oranını düşürmektedir. Bizim çalışmamızda konservatif cerrahi; tüm biopsileri ve segmental mastektomi de dahil olmak üzere tüm eksizyonları ifade ediyordu. Ayrıca hiçbir hastaya implant uygulanmamış veya boost yapılmamıştı. Bu nedenlerle ve aşağıda inceleyeceğimiz bazı diğer nedenlerle rekürens oranımız diğer yayınlara göre yüksek olmakla birlikte, bildirilen sınırlar içinde idi. Takip süremiz boyunca (ortalama 23,9 ay) rekürensiz survival Evre I-II'de % 80,2 bulundu. Bu oran, Marseille Cancer Institute ve bazı kliniklerin beraber yaptığı bir çalışmada. konservatif cerrahi +RT ile 5 yılda, % 93, 10 yılda % 86, 15 yılda % 82, 20 yılda % 80, Gustave-Roussy Enstitüsünün çalışmasında, 5 yılda % 93, 10 yılda % 90 olarak bulunmuştur (1,4). John M.Kurtz ve arkadaşları, lumpektomi +RT ile tedavi edilen 276 hastanın 10-21 yıllık takibinden sonra, T1 tümörlerde % 13,3, T2 tümörlerde % 17,5 meme rekürensi saptamışlardır (13).

Evre I-II'de sadece parsiyel mastektomi ile 5 yıllık relaps oranı % 25-37 olarak bildirilmiştir (21,22,23).

Araştırmamızda radikal cerrahi ile Evre I-II'de lokal-bölgesel rekürens oranı % 21,9 bulundu. Lorenzo Magno ve arkadaşları T1-2 No hastalarda, radikal cerrahi sonrası izole göğüs duvarı rekürens oranını % 5,7, tüm operable vakalarda, (T1-2-3a) modifiye radikal mastektomi veya radikal mastektomi sonrası bu oranı % 10-20 olarak bildirmişlerdir (11). Evre II hastalarda radikal cerrahi ile Host % 9,5, Bonadonna % 12,5 4 yıllık rekürens oranı, Host % 72, Bonadonna % 65 rekürensiz 4 yıllık survival bildirmişlerdir (24-25). Tüm evrelerin beraber değerlendirildiği, Lacour ve beraberindekilerin çalışmasında radikal mastektomi veya modifiye radikal mastektomi ile, 10 yıllık relapsız survival % 46, radikal mastektomi ile 5 yıllık lokal rekürens oranı % 25, modifiye radikal mastektomi ile % 21 bulunmuştur (26-27).

Serimizde, bulduğumuz sonuçlar, diğer çalışmalarda evre I ve II için bildirilen oranlardan yüksekti. Bu durum, hastaların ameliyat öncesi durumları ile ilgili kayıtların eksik olması ve yeterli ameliyat raporu bulunmaması nedeniyle hastaların sağlıklı değerlendirilememesine ve hastanemiz dışında uygulanan bazı ameliyatların yetersizliğine bağlı olabilir. National Cancer Institute'de T1NoMo hastalar radikal mastektomi veya limite cerrahi+radyoterapi ile tedavi edilmiş, lokal kontrol ve relapsız survivallerinde fark saptanamamıştır (28,29). Diğer çalışmalarda da radikal cerrahi ile konservatif cerrahi + RT sonuçları arasında (Evre I-II hastalarda) anlamlı fark olmadığı ve konservatif cerrahi+ radyoterapinin, radikal cerrahiye, uygun bir alternatif olarak giderek artan ölçüde kullanıldığı bildirilmiştir (1,2,3,4,5,6,7,10,13,18,21,30,31,32,33,34).

Bizim sonuçlarımızda bu bulgularla uyumludur.

NSAP çalışmalarında erken evre meme kanserli hastalar radikal mastektomi + postoperatif radyoterapi ile tedavi edilmiş aksilla nodları negatif olan hastalarda

radyoterapi ile 5 yıllık relapsız survival % 78,6, radyoterapisiz % 76, bölgesel rekürens radyoterapi ile % 0, radyoterapisiz % 2,1, 1-3 nodu pozitif olanlarda radyoterapi ile 5 yıllık relapsız survival % 49,1, radyoterapisiz % 47,8, 5 yılda bölgesel rekürens oranı, radyoterapi ile % 0, radyoterapisiz % 4,5, 4 den fazla aksilla nodu pozitif olanlarda, radyoterapi ile 5 yıllık relapsız survival % 28,4, radyoterapisiz % 18, 5 yılda bölgesel rekürens oranı radyoterapi ile % 1,5, radyoterapisiz % 12,5 bulunmuştur (35).

Bir başka çalışmada ise yaşlara ve evrelere göre radikal mastektomi+radyoterapi ile lokal eksizyon+radyoterapi sonuçları karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar alınmıştır (57).

	T1 No Mo			T2 No Mo		
	< 50 yaş	50-64	> 65	< 50 y	50-64	> 65
Radikal Mast.+RT	% 92	% 69	% 29	% 76	% 59	% 43
Lokal Eks.+RT	% 89	% 73	% 35	% 67	% 57	% 20

Çalışmada, sadece T2, 65 yaş üstü hastaların daha radikal cerrahiden yarar sağladığı görülmüştür.

Bizim incelememizde, radikal cerrahi+radyoterapi, evre I hastalarda diğer tedavi şekillerine göre, rekürens oranında anlamlı fark sağlamazken, evre II, sadece radikal cerrahi uygulanmış hastalara göre daha düşük rekürens sağlıyordu, evre II'de konservatif cerrahi + radyoterapi sonuçları ile radikal cerrahi + radyoterapi sonuçları arasında da anlamlı fark yoktu. Ancak lokal-bölgesel rekürens oranlarımız, diğer tedavi şekillerinde olduğu gibi radikal cerrahi + radyoterapi ile de yüksekti. Bu durumda aynı şekilde evreleme olanaklarımızın yetersizliğine, hastaları histolojik grade ve diğer risk faktörleri yönünden değerlendiremememize, kullandığımız tedavi makinalarının yetersizliğine ve bazı hastalara, çeşitli nedenlerle düşük dozlar uygulanmış olmasına bağlandı.

Evre III'de lokal-bölgesel rekürens oranı % 40,3 bulundu. Bu oran konservatif cerrahi+radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda (% 46,2) idi. R.Amalric ile arkadaşlarının çalışmasında tek eksternal radyoterapi ile, T3 lezyonların yarısından fazlasının kontrol edilebileceği ve bu oranın interstitiel implantasyon ile düşürülebileceği, ancak elde edilen kozmetik sonuçların bu tür tedavinin tercih edilmesine değmeyeceği bildirilmiştir (6,36).

Thomas Sheldon ve arkadaşları, lokal olarak ileri 192 hastayı konservatif cerrahi+radyoterapi ile tedavi etmişler (4500-5000 cGy meme ve lenf nodlarına + gross hastalığa boost), 53 hastaya multiajan KT2de vermişler, gerçek lokal-bölgesel tümör kontrol oranını, 5 yılda % 73, 10 yılda % 68 bulmuşlardır. Sonuçlarımız, bu sonuçlara yakın olmakla birlikte, uyguladığımız dozun genelde bildirilenlerden düşük olması hiçbir hastaya interstitiel tedavi veya boost uygulanmamış olması nedeniyle daha uzun süreli takiple bu oranın artması beklenebilir.

Tek radikal cerrahi ile, çalışmamızda, % 45,5 lokal-bölgesel rekürens saptadık. Stefanic ve birlikte çalıştığı grup, radikal mastektomi veya modifiye radikal mastektomi+KT ile , T3 tümörlerde % 27, 5 yıllık lokal-bölgesel başarısızlık bildirmişlerdir (aksillada 4 veya daha fazla pozitif nod olanlarda % 36, 3 veya daha az pozitif nod olanlarda %9)(37).

Serimizde radikal cerrahiye postoperatif radyoterapi eklenmiş olan hastalarda rekürens oranı % 35,3 bulundu. Sonuç tek radikal cerrahi uygulanan gruptan anlamlı olarak daha iyi değildi. Griem ve arkadaşlarının çalışmasında T3 tümörlü hastalar tedavi şekline göre karşılaştırılmış, radikal cerrahi +KT ile, radikal cerrahi +KT +RT arasında sadece 4'den fazla aksilla nodu pozitif olan hastalarda, RT eklenmesi lehine sonuç elde edilmiştir (38): Mallinckrodt Institute of Radiology'deki çalışmada yüksek risk faktörlerini taşıyan hastalara postoperatif RT uygulanarak, Evre III'de % 25 rekürens oranı sağlanmıştır (49). De Lena ve arkadaşlarının çalışmasında RT + KT ile % 31,1, cerrahi +KT ile % 29,6 lokal-bölgesel rekürens saptanmıştır (39).

Serimizdeki, hastaların bir bölümünün operasyonu, hastanemiz dışında değişik merkezlerde yapılmıştı, cerrahi uygun ve yeterli değildi, bir kısmının ameliyat raporunun yetersizliği nedeniyle hastalar güvenilir olarak değerlendirilemedi. Postoperatif radyoterapi, hastanın geç gelmesi veya teknik imkansızlıklar nedeni ile hastaların bir kısmına uygun zamanda başlanamamıştı. Hastalarımızın çoğunun ekonomik ve kültürel seviyeleri düşük olduğu için, bazı durumlarda tedavi yarım kalmış veya önerilen tedavilere tam olarak uyulmamıştı. Yine teknik imkansızlıklar nedeni ile tedavilen 200 Kv x-ray, Cs 137 veya Co 60 makinaları ile yapılmış ve hiçbir hastaya elektronlarla boost veya interstitiel tedavi yapılamamıştı. Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda, sonuçlarımızı literatür sonuçları ile karşılaştırmak, genel bir fikir vermekle birlikte, evrelere ve uygulanan tedavilere göre rekürens oranlarını tam olarak değerlendirmek mümkün olamamaktadır.

Serimizdeki 794 hastadan, 195'inde aksilla nod durumu tam olarak belli idi. Lokal-bölgesel başarısızlık oranı aksilla nodları negatif hastalarda % 16,7, 1-3 nodu pozitif hastalarda % 24,4, 3 den fazla nodu pozitif hastalarda % 41,4 bulundu. Sadece 3 den fazla pozitif nodu olan hastalarda, rekürens oranı diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca aksilla tutulumu ile tümör boyutundaki artış

paralel seyrediyordu. Robert Calle ve arkadaşlarının çalışmasında No ve N1a hastalarda 5 yıllık rekürens oranı % 8 olarak bulunmuştur (5). Evre I.II konservatif cerrahi+radyoterapi ile tedavi edilen bir grupta, aksilla örneklemesi sonucunda, hastaların % 58,2'inde aksilla negatif, % 41,8'inde aksillada 1 veya daha fazla nod pozitif bulunmuştur. Lokal kontrol oranı, negatif nodlu hastalarda % 92, pozitif nodlu hastalarda % 77 olarak saptanmış ancak fark istatistiki anlamlı bulunmamıştır (3). Harris J.R. Botnick'in çalışmasında ise konservatif cerrahi +RT ile tedavi edilen hastaların T1No olanlarında relaps oranı % 4,8, T1N1 hastalarda % 11, T2No'larda % 3,17, T2N1'lerde % 13,6 bulunmuştur (19). Spitalier'in verilerinde T1-2No tümörlü hastalarda % 9, T1-2N1 tümörlü hastalarda % 23 meme rekürensi saptanmıştır (57). Başka bir çalışmada, nodları negatif hastalarda segmental mastektomi ile % 68,1 $\pm$ 3,5, total mastektomi ile % 71,9 $\pm$ 3,5, segmental mastektomi +RT ile % 81,4 $\pm$ 2,9, 5 yıllık relapssız survival bulunurken, nod pozitif hastalarda bu oranlar sırası ile % 54,8 $\mp$ 5,7, % 57,9 $\mp$ 5,3 ve % 57,5 $\mp$ 5,4 bulunmuştur (10). Lokal olarak ileri meme kanserlerinin konservatif cerrahi + radyoterapi ile tedavi sonuçlarının incelendiği başka bir çalışmada T3No'da % 43, No-1-2'de % 33, N3'de % 6, 5 yıllık relapssız survival bulunmuştur (N3'deki fark istatistiki olarak anlamlı) (8). Genel olarak özetlenecek olursa konservatif cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen tüm hastalarda nodal tutulum arttıkça rekürens oranında bir artma saptanmakla birlikte, aradaki fark bazı çalışmalarda anlamlı, bazılarında anlamsız bulunmuş. Özellikle T ve N'si ileri vakalarda artış daha anlamlı olarak saptanmış, mastektomi ile tedavi edilen hastalarda nodal durum, tedavi başarısızlığında etkili bulunmuştur (9). Radikal mastektomi ile tedavi edilen hastalarda 10 yıllık hastalıksız survival, aksilla histolojik olarak negatif ise % 72-76, aksilla histolojik olarak pozitif ise % 24-25, 1-3 nod (+) % 34-36, 4'den fazla nod (+) ise % 14-16 bulunmuştur (40-42). Radikal mastektomiden sonra lokal- bölgesel relaps, aksillası negatif hastalarda % 3-8, aksillası pozitif hastalarda % 19-27 olarak bildirilmiştir (40-42). Yine 5 yıllık relaps oranı aksillası negatif T1 hastalarda % 8-12, T2 hastalarda % 19-24, T3 hastalarda % 19-27 bulunurken aksillası pozitif hastalarda bu oranlar sırası ile % 37-50, % 50-64 ve % 65-79 olarak bildirilmiştir (40-41-43).

Genellikle başlangıçtaki klinik nodal evre, 5 yıllık aksiller rekürens oranına etkisiz olarak bildirilmiş, ancak genelde aksillası klinik olarak pozitif olan hastalarda daha yüksek doz verildiği de ifade edilmiştir (8). Çalışmamızda aksillada ortaya çıkan 58 rekürensten 22 (% 37,9)'si başlangıçta klinik olarak pozitif olan aksillada gelişmişti. Ancak başlangıçtaki aksilla durumuna göre lokal bölgesel rekürens gelişme süresi farklı bulunmadı.

Serimizde, ortalama 2 yıllık takipte, rekürens oranı, 0-2 Cm tümörlerde % 21,7, 2-5 Cm tümörlerde % 43,4, 5 Cm'den büyük tümörlerde % 34,9 bulundu. Aralarındaki fark anlamlı değildi. Ayrıca 0-2 Cm tümörlerde, aksilla % 38,9 pozitif, 2-5 Cm tümörlerde % 47,2 pozitif, 5 Cm'den büyük tümörlerde % 51,7 pozitif bulundu. Tümör

boyutu arttıkça, aksilla tutulumu artmakla beraber fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar diğer çalışmalarda bildirilenlerle uyumlu idi. Robert Calle ve arkadaşlarının çalışmasında, konservatif cerrahi radyoterapi ile tedavi edilen Evre I-II hastalarda 5 yıllık rekürens oranı non- palpabl tümörlerde % 5, ≤ 2 Cm tümörlerde % 7, 2-3 Cm tümörlerde % 11, 3-4 Cm tümörlerde % 10 bulunmuştur (Fark anlamlı değil) (5). Başka bir çalışmada, 5 yıllık rekürensiz survival, segmental mastektomi ile tedavi edilmiş hastalarda 0,2 m tümörlerde % 73,8 $\pm$ 3,8, 2-4 Cm tümörlerde % 70,1 $\pm$ 4,4, segmental mastektomi + radyoterapi ile tedavi edilmiş hastalarda 0,2 Cm tümörlerde % 93,5 $\pm$ 2,5 , 2-4 Cm tümörlerde % 90,4 $\pm$ 2,7 saptanmıştır (10). Thomas Sheldon ve arkadaşlarının çalışmasında, eksizyonel biopsiden az cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, 1-3,9 Cm tümörlerde % 14, 4 - 5,9 Cm tümörlerde % 43, 6 - 7,9 Cm tümörlerde % 19,8 Cm'den büyük tümörlerde % 32 lokal- bölgesel başarısızlık bulunmuştur (aradaki fark anlamlı değil) (8). John M, Kurtz ve arkadaşlarının çalışmasında ise lumpektomi + radyoterapi ile tedavi edilmiş T1-2 No-1 tümörlerde 5 yıldan sonraki lokal-bölgesel rekürens T1 tümörlerde, T2 tümörlere göre daha sık bulunmuştur (% 53'e % 25) (13). Diğer bir çalışmada 5 yıllık relaps oranı, aksilla nodları negatif hastalarda, 2 Cm'den küçük tümörlerde % 8-13, 2-5 Cm tümörlerde % 19-24, 5 cm'den büyük tümörlerde % 19-27, aksilla nodları pozitif hastalarda, 2 cm'den küçük tümörlerde % 37-50, 2-5 cm tümörlerde % 50-64, 5 cm'den büyük tümörlerde % 65-79 bulunmuştur (44). Genellikle tümör boyutu aksilla nod tutulumu ile birlikte değerlendirilirse relaps oranında etkili olacağı bildirilmiştir (4). Çalışmamızda, 0-2 cm tümörlerde rekürenslerin % 46,7'si ilk yıl içinde % 53,3'ü 1 yıldan sonra, 2-5 cm tümörlerde rekürenslerin % 63,9'u ilk yıl içinde, % 36,1'i 1 yıldan sonra, 5 cm'den büyük tümörlerde rekürenslerin % 62,1'i 1 yılda, % 38,9'u 1 yıldan sonra gelişmişti. Bu sonuçlarımız ileri T'lerde, rekürenslerin daha erken geliştiğini doğrular niteliktedir.

Konservatif cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen tüm evre I hastalardan, 14'ünde, memeye 5000 cGy üzerinde doz uygulanırken, 11 hastaya uygulanan doz ise 5000 cGy'in altında idi.

Tüm meme rekürensleri 5000 cGy üzerinde doz uygulananlarda ortaya çıkmıştı. 1 hastada aynı zamanda aksillada da rekürens vardı. 5000 cGy üzerinde rekürens oranı % 21,4 bulundu. Konservatif cerrahi + radyoterapi ile Evre I'de rekürens oranı ise % 16 idi. Ancak istatistiki olarak incelendiğinde bu durum anlamlı bulunmadı. Konservatif cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen evre II hastalarda, lokal-bölgesel rekürens oranı % 20,3 bulundu. Bu oran 5000 cGy üzerindeki dozlarda % 20,6 iken 5000 cGy altında dozlarda % 18,2 idi. Fark anlamlı değildi. Evre I'de gelişen 1 (% 9,1) aksilla rekürensi 3000 cGy üstünde doz uygulanan hastada gelişmişti. Evre II'de gelişen bölgesel rekürenslerin ise % 9,6'sı 3000 cGy üzerinde, % 18,2'si 3000 cGy altında gelişmişti. Birçok yazarın çalışmasında, konservatif cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, dozu artırarak ve tümör yatağına boost yapılarak daha iyi lokal kontrol

sağlandığı bildirilmiştir. 5000 cGy'in altındaki dozlarda bildirilen 5 yıllık rekürens oranları, % 10-48 arasında iken 5000 cGy üzerinde % 1-10 arasındadır (28,30,45,46,4,11).

Stuart J.Schnitt ve arkadaşlarının çalışmasında, 6000 cGy altında doz alan hastalarda % 42, 6000 cGy üzerinde % 13 lokal-bölgesel rekürens saptanmış, 5 yıllık lokal kontrol ilk grupta % 48 iken ikinci grupta % 84 bulunmuş ancak sonuçlar hasta sayısı az olduğu için istatistiki anlamlı bulunmamıştır (3).

Abram Recht ve çalışma arkadaşlarının araştırmasında ise 600 cGy'in altındaki dozlarda % 7 ± 3 , 6000-6999 cGy arasında % 4 ± 3 , 7000 cGy üstündeki dozlarda 5 yılda % 1 ± 1 "gerçek rekürens" (tümör yatağında) saptanmış. Ancak farklar istatistiki anlamlı bulunmamıştır. "Marginal rekürens" (primer yakınındaki) ise 6000- 6999 cGy ve 7000 cGy üzerindeki dozlar için, 5 yılda % 4'dür. Sonuçların bu şekilde olması, genellikle, daha fazla risk taşıyan hastalara daha yüksek doz verilme eğiliminde olunması ile açıklanmıştır (2).

Bizim serimizde, evre I reküren hasta sayımızın az olması ve yukarıda bahsedildiği gibi daha fazla risk taşıyan hastalara daha yüksek doz uygulanmış olması sonuçlarımızda etkili olabilir. Ayrıca hiçbir hastaya elektron boost veya implantasyon yapma imkanımızın olmaması, sonuçlarımızı etkilemektedir. Evre I ve II'de radyoterapi dozu ile bölgesel rekürens oranı arasında istatistiki anlamlı ilişki bulamadık. Sarrazin D. ve arkadaşlarının çalışmasında, bölgesel lenf nodları ışınlanmayanlarda % 15, ışınlananlarda % 10 lokal rekürens oranı saptanmıştır (47). Clark ve arkadaşları memedeki relaps oranını aksillası ışınlanan veya ışınlanmayan hastalarda benzer (% 6,8-9,6), aksilla relaps oranını da % 10 olarak bildirmişlerdir (21).

Evre I'de radikal cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen toplam 13 hastadan hiçbirinde (5000 cGy üstünde veya altındaki dozlarda) göğüs duvarında rekürens gelişmemiştir. Sadece postoperatif olarak lenfatiklere 3000 cGy altında radyoterapi dozu uygulanan 2 hastada bölgesel rekürens gelişmiştir (1 hastaya radikal mastektomi uygulanmış, supraklaviküler rekürens gelişmiş, 1 hastaya basit mastektomi uygulanmış, aksiller rekürens gelişmiştir).

Evre II'de radikal cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen hastalardan, postoperatif olarak memeye 5000 cGy üstü doz uygulananlarda % 8,1, 5000 cGy altında doz uygulananlarda % 16,7 oranında göğüs duvarı rekürensi, bölgesel lenfatiklere 3000 cGy üzerinde doz uygulananlarda % 5, 3000 cGy altındaki dozlara % 9,1 bölgesel lenfatik rekürensi saptandı. Evre I'de tedavi şekline veya doza bağlı rekürens oranında fark saptanamazken Evre II'de radikal cerrahi + radyoterapi uygulananlardan, 5000 cGy

üzerinde doz uygulananlarda rekürens oranı daha düşük bulundu ancak bu fark sadece tek radikal cerrahi uygulananlara göre anlamlı idi. Bölgesel lenfatiklerde rekürens oranı her iki evrede de doza bağlı olarak düşüyordu. Bu sonuçlarımız koonservatif cerrahi + uygun dozlarda radyoterapinin, tek radikal cerrahi veya radikal cerrahi + radyoterapiye etkili bir alternatif olduğunu destekler niteliktedir.

Evre III hem konservatif cerrahi + radyoterapi hem de radikal cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilmiş hastalarda, yüksek dozlarda lokal ve bölgesel rekürens oranı anlamlı olarak düşük bulundu. Konservatif cerrahi + radyoterapi ile 5000 cGy üzerindeki dozlarda memede rekürens oranı % 37,1, 5000 cGy altında % 100 bölgesel rekürens, 3000 cGy üstünde % 9,3, 3000 cGy altında % 71,4 radikal cerrahi + radyoterapi ile 5000 cGy üzerinde % 23,6, 5000 cGy altında % 69,2, lenfatiklere 3000 cGy üzerindeki dozlarda % 5,9, 3000 cGy altındaki dozlarda % 29,4 idi. Thomas Sheldon ve arkadaşlarının çalışmasında, lokal olarak ileri meme Ca'da, 6000 cGy üzerinde % 76, 6000 cGy altında % 57 lokal- bölgesel kontrol bildirmiştir. Bu oranlar, eksizyonel biopsiden az cerrahi uygulanmış olanlarda, 6000 cGy altında % 40, 6000 cGy üzerinde % 74'dür. Meme kontrolü de sırasıyla % 60'a % 80 bulunmuştur. İleri meme kanserlerinin, tek radyoterapi ile tedavileri sonucu çeşitli çalışmalarda, 4000 cGy altında % 19, 6000 cGy üzerinde % 46-58, 7000 cGy üzerinde % 70-89 (lokal kontrol) olarak bildirilmiştir (48,49,50,51). Sonuçlarımız yukarıda bildirilen sınırlar içinde idi.

Çalışmamızda, uygulanan cerrahi türü ile, rekürensın ortaya çıkma süresi arasında ilişki saptanmadı. Biopsi veya tümerektomi ile tedavi edilmiş hastalarda, lokal-bölgesel rekürenslerin % 47,8'i basit mastektomi, modifiye radikal mastektomi veya radikal mastektomi ile tedavi edilmiş hastalarda % 52,8' ilk bir yıl içinde ortaya çıkmıştı. 0-2 ay içinde gelişen rekürenslerin % 88,9'u hiç radyoterapi uygulanmayanlarda ortaya çıkmıştı. Ayrıca, düşük doz uygulanan hastalarda lokal rekürensler daha erken ortaya çıkmıştı. Aksilla nodlarında da benzer bir durum saptandı. 3000 cGy altında doz uygulanan veya RT uygulanmayan hastalarda rekürenslerin % 61,5'u ilk yıl içinde gelişmişti. 3000 cGy üzerindeki dozlarda tedavi edilen hastalarda tüm aksilla rekürenslerinin sadece % 10,3'ü gelişmişti ve bu rekürenslerinde % 16,7'si ilk yıl içinde ortaya çıkmıştı.

Hastalarımızda ortaya çıkan rekürenslerin % 52,2'si sadece memede, % 16,1'i meme + aksillada, % 5,8'i meme + supraklaviküler fossa + aksillada, % 2,6'sı meme supraklaviküler fossada, % 12,9'u sadece aksillada, % 2,6'sı aksilla + supraklaviküler fossada, % 6,5'u sadece supraklaviküler fossada, % 1,3'ü mamma interna nodlarında saptandı. Bu oranlar, Daniel H. Clarke ve arkadaşlarının çalışmasında, % 46 tek memede, % 8 meme + ciltte, % 4 meme + nodlar + ciltte, % 17 tek aksillada, % 13 aksilla + supraklaviküler fossada, % 4 aksilla cildinde olarak bildirilmiştir (4). Başka bir çalışmada

geniş eksizyon + radyoterapi ile tedavi edilen evre I hastalarda, rekürenslerin % 22'si aksillada, % 11'i ciltte, % 5'i memede, evre II hastalarda ise % 26'sı aksillada, %22'si ciltte, % 10'u memede bulunmuştur (9).

Thomas Sheldon ve arkadaşlarının lokal olarak ileri meme kanserli 197 hastayı analizinde, rekürenslerin % 75'i tek memede, % 29,5'u aksillada, % 18,2'si supraklaviküler fossada, % 4,5'u mamma interna saptanmıştır (8). Serimizdeki hastalarda gelişen rekürenslerde % 76,8 memede, % 37,4 aksillada, % 17,4 supraklaviküler fossada, % 1,3 mamma interna nodlarında olması ile, bu çalışmaya oldukça yakındır. Gustave-Roussy Enstitüsündeki çalışmada, nod relapslarının meme relapslarından daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır (14). Serilerinde 5 yıldan sonra hiç nod başarısızlığı saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda rekürenslerin ortaya çıkış süresi, meme ve aksillada farklı bulunmadı. 5 yıl ve daha sonra gelişen 5 rekürensten 1'i aksillada idi. John M.Kurtz çalışmasında lumpektomi+ radyoterapi ile tedavi edilmiş T1-2 hastalar, 10-21 yıl takip edilmiş ve % 15,6 oranında meme rekürensi, % 1,8 oranında izole aksilla rekürensi saptanmıştır (7). Serimizdeki hastaların uzun süreli takipleri mümkün olmadığı için geç rekürenslerin dağılımını sağlıklı olarak veremiyoruz.

Buraya kadar olan kısımda, lokal-bölgesel başarısızlık gelişmesinde, bugüne kadar etkili olabileceği düşünülüp, çeşitli çalışmalarda incelenmiş olan parametreler değerlendirildi, ayrıca hastaların genel dökümantasyonu yapıldı. Kanımca, meme kanserinin tedavisinde lokal-bölgesel rekürensler en önemli konulardan biridir, çünkü zamanımızda, yeterli tedavilerle oranları çok düşük düzeylere indirilebilmektedir. Şu anda hastanemizde maalesef bu oranları sağlayamıyoruz, ancak yeterli teknik ve ekonomik imkanlara kavuştuğumuzda, bu mümkün olacaktır. Ayrıca önemli konulardan biri de hastaların takibidir. Bir kısım hastalarımız, ilk tedavileri bittikten sonra düzenli kontrole gelmemekte, bize tekrar metastaz veya ileri derecede rekürenslerle başvurmaktadırlar. Halbuki rekürenslerin erken tesbiti ve tedavisi ile oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Lorenzo Magno ve arkadaşları mastektomi sonrası gelişen, lokal rekürensten sonraki survivalda ve uzak metastazsız survivalda, primer tümörün T evresini, N evresini, rekürensin ortaya çıkmasına kadar geçen hastalıksız intervali, rekürensin sayı ve boyutunu, lokal kontrolde, primer tümörün T evresini, N evresini, rekürensin ortaya çıkmasına kadar geçen hastalıksız intervali ve rekürensin sayısını etkili bulmuşlardır (11). Hormonal durum, tümör kadranı, histolojik tip ve grade ve primer tedavi şekli ile rekürensin prognozu arasında bağlantı olmadığını bildirmişlerdir. Serilerinde, rekürensten sonraki 5 yıllık, survivalı % 34, uzak metastazsız survivalı % 28 ve lokal relapssız survivalı % 45 olarak bulmuşlardır. Diğer taraftan Bedwinek ve arkadaşları tümörün primer T ve N evresini, menapozal durumu ve lokal rekürensin lokalizasyonunu, lokal-bölgesel rekürens sonrası survivalda etkisiz, rekürens sayısını, en büyük rekürens boyutunu ve hastalıksız intervalin süresini etkili bulmuşlardır (52). 5 yıllık survivalı tek rekürenslerde % 45, multipl rekürenslerde % 22, 1 cm'den küçük lezyonlarda % 51, daha

büyük lezyonlarda % 18-23, hastalıksız intervali 24 aydan uzun olanlarda % 56, 24 aydan kısa olanlarda % 17 olarak bildirmişlerdir (52). Guy's Hospital'daki bir çalışmada ise, Evre I-II, geniş eksizyon uygulanmış hastalarda mastektomiye göre, 5- 10 yıllarda 2 kat fazla rekürens geliştiğini, ancak "kurtarma mastektomisini" takiben her 2 grupta da 5-10 yıllık survivalda fark olmadığını ve meme rekürensi ile diğer yerleşim yerlerindeki rekürenslerin prognozlarında da fark olmadığını bildirmişlerdir (53).

Clark ve arkadaşları ise, tek meme rekürensinin, tek aksilla, aksilla + meme ve diğer yerleşimlerdeki rekürenslerden daha iyi survival gösterdiğini bildirmişlerdir (21). Başka bir çalışmada da parsiyel mastektomi + RT'den 5 yıl sonra veya daha önce gelişen rekürenslerin tedavisinden sonraki 10 yıllık hastalıksız survivalda fark saptanmamıştır (% 58'e % 43) (9,46). John M.Kurtz ve arkadaşları konservatif cerrahi + radyoterapi sonrası gelişen rekürenslerden mobil, 2 cm veya daha küçük ve çabuk büyüme belirtileri göstermeyenleri mastektomi yerine geniş eksizyonla tedavi etmeyi önermiş ve bu yöntemle % 79,5 yıllık lokal kontrol sağladıklarını bildirmişlerdir (7). Aynı grubun başka bir çalışmasında Evre I-II meme koruyucu tedaviden sonra gelişmiş, rekürens sonrası survivalda, başlangıç T evresi, başlangıç patolojik N evresi, östrojen reseptör durumu, rekürens lokalizasyonu ve kurtarma cerrahisinin şekli etkili bulunmazken, hastalıksız interval, histolojik grade ve rekürens genişliği etkili bulunmuştur (13). Rekürensten sonra hormonoterapi veya kemoterapi uygulananlarda survivalda bir iyileşme saptanamazken, ooferektomi dahil hormonoterapi uygulananlarda, kemoterapiye göre daha iyi sonuç alındığını bildirmişlerdir. Rekürensleri mastektomi ile tedavi edilenlerde % 88 konservatif cerrahi ile tedavi edilenlerde % 64, 5 yıllık 2.bir lokal-bölgesel rekürenssiz yaşam saptamışlardır (1). Daniel H.Clarke ve arkadaşları, T1-T2 tümörlerde, eksizyon + radyoterapi sonrası gelişen rekürensler erken saptanır ve yeterli tedavi edilirse, hastalıksız survivallarının, hiç rekürens göstermeyen hastalardan farklı olmadığını ve bu rekürenslerin mastektomi sonrası gelişen rekürenslerden daha iyi seyirli olduğunu bildirmişlerdir (4).

Bizim çalışmamızda, sonuçlar sadece rekürenslerin tedaviye cevabı yönünden değerlendirildi. Serimizdeki T1-2 hastalarda tedaviye olumlu cevap % 56, T3 tümörlerde % 42,3 bulundu. Sonuçlar istatistiki olarak anlamlı değildi ($0,10 > p > 0,5$).

Başlangıçtaki nodal evre ile tedaviye cevap arasında da ilişki saptanmadı. Aynı zamanda, hastalıksız intervalin uzunluğu ile tedaviye olumlu cevap verme arasında bağlantı saptayamadık. Hastanın menapozal durumu, uygulanan ilk cerrahinin türü de rekürens sonrası seyrinde etkili bulunmadı. Tedaviye cevap alınması en önemli olarak rekürens boyutu, sayısı ve lokalizasyonuna bağlı bulundu (Tedaviye cevap veren 50 hastanın % 60'ı tek meme veya göğüs duvarı rekürensi gösterenler, % 18'i tek aksilla rekürensi gösterenlerdi) Tedavi uygulanan 140 hastadan 50'sinde, kısa süreli takipte olumlu cevap saptandı (% 35,7).

Reküransleri : Tek radyoterapi ile tedavi edilenlerde ve radyoterapi + cerrahi + kemoterapi veya hormonoterapi (ooferektomi dahil) ie tedavi edilenlerde % 57,1, radyoterapi + kemoterapi ile tedavi edilenlerde % 50, cerrahi + kemoterapi ile tedavi edilenlerde % 47,1, tek cerrahi ile tedavi edilenlerde % 40, tek kemoterapi veya hormonoterapi ile tedavi edilenlerde % 27,6 oranında tedaviye cevap alınmıştı. Cerrahi + radyoterapi kombinasyonu ile 1 hasta tedavi edilmiş ve olumlu cevap alınmıştı.

SONUÇ :

1- Hastalarımız genel niteliklerine göre incelendiğinde, meme kanserinin daha çok orta yaştaki kadınlarda görüldüğü, hastaların yarısından fazlasının postmenapozal olduğu, hastayı doktora getiren ilk yakınmanın genelde kitle olduğu en sık rastlanan histopatolojik tanının infiltratif duktal ca olduğu saptandı. Meme kanserine, sol memede biraz daha fazla oranda rastlanıyordu ve tümör en sık üst-dış kadrana yerleşiyordu. Tüm hastaların % 1,6'sı erkekti.

2- Lokal-bölgesel başarısızlık yönünden yaş ve menapozal durum etkili bulunmadı. Ancak premenapozal hastalarda rekürensten sonraki dönemde uzak metastaz gelişme riski yüksekti.

3- Komedo ca ve skirröz komponentli ca'da daha az oranda rekürens geliyordu, diğer histopatolojik tiplerde lokal-bölgesel rekürens gelişimi farklı değildi.

4- Üst-iç kadranda lokalize tümörlerde rekürens oranı yüksek, santral kadrandakilerde düşük bulundu.

5- İleri evrelerde lokal-bölgesel başarısızlık artıyordu. Evre I'de uygulanan primer tedavi şekline göre rekürens oranı değişmiyordu. Evre II'de radikal cerrahi + RT, özellikle tek radikal cerrahiye oranla daha başarılı bulundu. Evre III'de de radikal cerrahi + RT ile rekürens oranı düşmekle birlikte fark diğer tedavilere göre anlamlı değildi.

6- Aksilla nodlarının pozitifliği, özellikle 3'den fazla nodda tutulma olduğu durumlarda rekürens görülme oranını artırıyordu.

7- Tümör boyutu ile lokal-bölgesel başarısızlık arasında ilişki saptanmadı. Genelde tümör boyutu arttıkça aksilla tutulumu artıyordu. Ayrıca büyük tümörlerde rekürens daha erken geliyordu.

8- Evre I'de konservatif cerrahi veya radikal cerrahi sonrası uygulanan radyoterapi dozu lokal kontrolde etkili değildi. Radikal cerrahi sonrası bölgesel rekürens gelişimi ise düşük dozla ilişkili bulundu. Evre II'de konservatif cerrahi + RT ile tedavi edilen hastalarda lokal rekürens doza bağlı değişmiyordu, bölgesel rekürens ise doz arttıkça azalıyordu. Radikal cerrahi + RT ile tedavide ise hem lokal, hem bölgesel rekürens oranı, düşük dozlarda yüksekti. Evre III'de tüm tedavi şekilleri ile lokal-bölgesel kontrol doz arttıkça artıyordu.

9- Cerrahi türü lokal-bölgesel rekürenslerin ortaya çıkma süresine etkili bulunmadı. Rekürensler en erken hiç radyoterapi uygulanmayanlarda ortaya çıkmıştı. Uygulanan doz arttıkça lokal ve bölgesel rekürens daha geç ortaya çıkıyordu.

10- Rekürensler en çok memede geliyordu, bölgesel başarısızlık oranı daha düşüktü.

11- Gelişen rekürens kontrol altına alınması, rekürens sayısı, boyutu ve yaygınlığı ile ilişkili idi ve tedaviye radyoterapinin eklendiği durumlarda kontrol oranı daha yüksekti.

12- Tüm evrelerde, lokal-bölgesel kontrol oranlarımız ve gelişen rekürensleri kontrol oranımız, son çalışmalarda bildirilenlerden düşüktü. Bunda, hastaların kültürel ve ekonomik düzeylerinin düşük olması yanında, hastanemiz dışındaki merkezlerle koordinasyon ve iletişim eksikliği olması etkili faktörlerdi. Ayrıca teknik olanaklarımızın yetersizliği, tedavide düşük enerjili makinaların kullanılması, boost ve implantasyon yapılamaması ve birçok hastada, kullanılan enerjilere bağlı olarak gelişen radyodermatit nedeniyle tedaviye ara verilmesi veya kesilmesi en önemli etkenlerdi.

ÖZET :

Bu araştırmada, 1 Ocak 1984 ile 31 Aralık 1988 tarihleri arasında bölümümüze başvuran 794 meme kanserli hasta genel olarak incelenmiş, saptanan 155 lokal-bölgesel başarısızlık genel özellikleri ve prognostik faktörler yönünden değerlendirilmeye çalışılmıştır. Takip süresinin kısalığı ve çalışmanın retrospektif olmasına karşın, hastanemizin niteliklerinden dolayı oldukça geniş bir kitleyi yansıttığı kabul edilebilir. Çalışmamızda meme kanserinin tedavisinde cerrah, radyoterapist ve medikal onkoloğun daha iyi bir dialog içinde olmasının gerekliliği yanında, iyi hasta takibinin önemide ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR :

- 1- John M.Kurtz, Robert Amalric ve ark.
Local Recurrence After Breast Conserving Surgery and Radiotherapy.
Cancer 63 : 1912-1917, 1989.
- 2- Abram Recht, Barbara Silver, Stuart Schnitt ve ark.
Breast relaps following primary radiation therapy for early breast cancer.
I. Classification, frequency and salvage.
Radiat. Onco. Bio. Phys. 11: 1271-1276, 1985.
- 3- Stuart J., James L., ve ark.
Pathologic Predictors of Early Local Recurrence in Stage I and II Breast Cancer Treated by Primary Radiation Therapy.
Cancer. 53: 1049-1057, 1984.
- 4- Daniel H., Monique G. ve ark.
Analysis of Local Regional Relapses in Patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: Experience of the Institute Gustave-Roussy.
Radiat. Onco. Bio. Phys. 11 : 137-145, 1985
- 5- Robert C., Jaques R. ve ark.
Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation.
Radiat. Onco. Bio. Phys. 12 : 873-878, 1986.
- 6- Amalric R. Santamaria F., Robert F. ve ark.
Radiation Therapy with or without primary Limited Surgery for operable Breast Cancer.
Cancer. 49 : 30-34, 1982.
- 7- Kurtz J.M., Amalric R., ve ark.
Results of Wide Excision for Mammary Recurrence After Breast Conserving Therapy.
Cancer. 61: 1962-1972, 1988.
- 8- Sheldon T., Hayes D.F. ve ark.
Primary Radiation Therapy for Locally Advanced Breast Cancer.
Cancer. 60 : 1219-1225, 1987.
- 9- Wilson R.E.
Surgical Management of Locally Advanced and Recurrent Breast Cancer

Cancer. 53: 757-757, 1984.

- 10- Fisher B., Bauer M., Margolese R., ve ark.

Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer.

N.Eng.J.M.14; (312) 665-673, 1985.

- 11- Magno L., Bignardi M., Michetti E., ve ark.

Analysis of Prognostic Factors in Patients with isolated Chest Wall Recurrence of Breast Cancer.

Cancer. 60: 240-244, 1987.

- 12- Schnitt S.J., Connolly J.L. ve ark.

Breast Relaps Following Primary Radiation Therapy for Early Breast Cancer.

II. Detection, Pathologic Features and Prognostic Significance Radiat. Onco. Bio. Phys. 11: 1277-1284, 1985.

- 13- Kurtz J.M., Spitalier J.M., Amalric R. ve ark.

Late Breast Recurrence after Lumpectomy and Irradiation

Radiat. Onco. Bio. Phys. 9: 1191-1194, 1982.

- 14- Fritz Rank, Dombernowsky P., ve ark.

Histologic Malignancy Grading of Invasive Ductal Breast Carcinoma.

Cancer 60. 1299-1305, 1987.

- 15- Sami J. Rabadi, Max Haid, ve ark.

Treatment of Breast Carcinoma Recurrent After Adjuvant Chemoimmunotherapy

J.Surg.Onco.26:233-237, 1984.

- 16- Fisher B. Wolmark N., Redmond C. ve ark.

Findings from NSABP Protocol No: B-04; Comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The Clinical and Biologic Significance of Medial-Central Breast Cancers.

Cancer.48: 1863-1872 1981.

- 17- Fisher B., Slack NH, Ausman RK ve ark.

Location of Breast Carcinoma and Prognosis.

Surg. Gyn.Obs.129 : 705-716, 1969.

- 18- Kuske RR, Compaan PJ, Aran BS, ve ark.

Breast Conservation Therapy for Breast Cancer : A report on 215 patients.

Radiat. Onco. Bio. Phys. 11: 184, 1985.

- 19- Harris JR, Botnick L., Bloomer W.D., ve ark.

Primary Radiation Therapy for Early Breast Cancer : The experience at the Joint Center for Radiation Therapy.

- Radiat. Onco.Bio.Phys. 7: 1549, 1981.
- 20- Bedwinek J., Perez C., Kramer S., ve ark.
Irradiation as the Primary Management of Stage I and II
adenocarcinoma of the Breast.
Cancer Clinical Trials. 3: 11, 1980.
- 21- Clark RM., Wilkinson RH., Mahoney LJ ve ark.
Breast Cancer : A 21 year experience with conservative surgery and
radiation.
Radiat. Onco.Bio.Phys. 8: 967-975, 1982.
- 22- Tagart REB: Partial mastectomy for breast cancer.
Br. Med. J.2: 1268, 1978.
- 23- Lagios M.D., Richards VE., Rose M., ve ark.
Segmental mastectomy with radiotherapy : short-term follow-up.
Cancer.52: 2173-2179, 1983.
- 24- Bonadonna G., Valagussa P., Rossi A., ve ark.
Are surgical adjuvant trials altering the course of breast cancer?
Semin.Onco.5: 450, 1978.
- 25- Host H., Brennhovd I.O.
The effect of postoperative radiotherapy in breast cancer.
Radiat. Onco. Bio.Phys. 2: 1061, 1977.
- 26- Lacour J. Bucalossi, P.Caceres E. ve ark.
Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal node
dissection.
Cancer. 37 : 206-214, 1976.
- 27- Lacour J. Le M., Caceres E. ve ark.
Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary
dissection.
Cancer.51 : 1941-1943, 1983.
- 28- Veronesi U., Saccozzi R. ve ark.
Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary
dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast.
N.Eng. J.M. 305 : 6-11, 1981.
- 29- Veronesi U., Del Vecchio M. ve ark.
Results of quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy (QU.
A. RT) in T1No patients. In Harris JR, Hellman S., Silen W: Conservative.
Man. Breast Cancer. (1): 91-99, 1983.
- 30- Peters MV
Wedge resection with or without radiation in early breast cancer.

Radiat. Onco. Bio. Phys. 2: 1151, 1977.

- 31- Pierquin B., Owen R. ve ark.

Radical radiation therapy of breast cancer.

Radiat. Onco. Bio. Phys. 6 : 17, 1980.

- 32- Hellman S., Harris J.R. ve ark.

Radiation therapy of early carcinoma of the breast without mastectomy.

Cancer. 46 : 988, 1980.

- 33- Vilcoq JR., Calle R., ve ark.

The outcome of treatment by tumerectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer.

Radiat. Onco. Bio. Phys. 7: 1327, 1981.

- 34- Danoff BF Pajak TF ve ark.

Excisional biopsy, axillary node dissection and definitive radiotherapy for stages I and II breast cancer.

Radiat. Onco. Bio. Phys. 11 : 479, 1985.

- 35- Fisher B. Slack NH ve ark.

Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: Result of the NSABP clinical trial.

Ann. Surg. 172: 711-730, 1970.

36. Vaeth JM, Clark JC ve ark.

Radiotherapeutic management of locally advanced carcinoma of the breast.

Cancer, 30: 107, 1972.

- 37- Stefanik D., Goldberg R. ve ark.

Local-regional failure in patients treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer.

J.Clinical Oncology 3: 660, 1985.

- 38- Griem KL., Henderson IC. ve ark.

The role of radiotherapy in patients receiving adjuvant chemotherapy after mastectomy : Results of a randomized trial. Radiat. Onco. Bio. Phyl. 11 1985.

- 39-De Lena M., Varini M. ve ark.

Multimodal treatment for locally advanced breast cancer.

Cancer Clinical Trials. 4: 229, 1981.

- 40- Valagussa P., Bonadonna G. ve ark.

Patterns of relapse and survival following radical mastectomy.

Cancer. 41: 1170-1178, 1978.

- 41- Fisher B., Slack NH ve ark.

Cancer and the breast : Size of neoplasm and prognosis.

Cancer. 24 : 1071-1080, 1969.

- 42- Fisher B., Slack NH ve ark.

Ten-year follow up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy.

Surgical Gynecol. Obstet. 140 : 528-534, 1975.

- 43- Nemoto T., Vana J., ve ark.

Management and survival of female breast cancer : Results of a national survey by the American College of Surgeons.

Cancer, 45: 2917-2924, 1980.

- 44- Schottenfeld D., Nash AG. ve ark.

Ten-year results of the treatment of primary operable breast carcinoma.

Cancer. 38: 1001-1007, 1976.

- 45- Calle R., Pilleron JP., ve ark.

Conservation management of operable breast cancer. 10 years experience at the Foundation Cruie.

Cancer. 42: 2045, 1978.

- 46- Atkins H., Hayword JL ve ark.

Treatment of early breast cancer : A report after 10 years of clinical trial.

British Medicine Journal. 2: 423, 1972.

- 47- Sarrazin D. Le. M., Rouesse J., ve ark.

Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 milimeters or less. The experience of the In Gustave Roussy.

Cancer. 53: 1209, 1984.

- 48- Baclesse F. Roentgen therapy as the sole method of treatment of cancer of the breast.

Am JRoentgenal Radium Ther. Nucl. Med. 62: 311, 1949.

- 49- Carlos A. Perez, Luther W. Brady.

Principles and Practice of Radiation Oncology, 730-793, 1987.

- 50- Ghossein N.A., Stacey P., ve ark.

Local control of breast cancer with tumerectomy plus radiotherapy or radiotherapy alone.

Radiology. 121 : 455, 1976.

- 51- Rubens RD., Armitage P., ve ark.

Prognosis in inoperable stage III carcinoma of the breast.

Europ. J. Cancer. 13 : 805, 1977.

- 52- Bedwinek JM., Lee J., Fineberg B., ve ark.

Prognostic indicators in patients with isolated locoregional recurrence of breast cancer.

- Cancer. 47 : 2237-2235, 1981.
- 53- Hayward J.L.,
The Guy's trial of treatments of "early" breast cancer.
World J.Surg. 1 : 314-316, 1977.
- 54- Goldenberg I.S., Prosnitz L.R. ve ark.
Local excision and radiation therapy for early stage breast cancer.
Surg. Clin. North Am. 60 (5) : 1178-1186, 1980.
- 55- Hellman S., Harris J.R., ve ark.
Cancer of breast.
Cancer-principles and Practice of Oncology.
Eds. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.
1 st Ed. Phildelphia-Toronto, J.B. Lippincot Co., 914-970, 1982.
- 56- Hellman S., Harris J.R., ve ark.
Radiation therapy of early carcinoma of the breast without mastectomy.
Cancer. 46: 988-994, 1980.
- 57- Vincent T.De Vita, Samuel Hellman, Steven A, Rossenberg.
Cancer. Principles and Practice of Oncology. 1119-1171, 1985.
- 58- Gilbert H. Fletcher,
Textbook of radiotherapy, 527-584, 1980.