

Dr. Maktav Dinçer

Erken Evre

1997 yılında Danimarka¹ ve Kanada (British Columbia)² çalışmalarının yayınlanması ve mastektomiden sonra lenf bezi metastazı ya da 5 cm'den büyük tümörü saptananlarda adjuvan radyoterapinin lokal nüksleri azalttığı ve sağkalımı %9 mutlak değerde artırdığının bildirilmesi bir dönüm noktası oldu. Bu tarihe kadar, mastektomi sonrasında adjuvan radyoterapi tereddütle uygulanan bir tedavidir. 1987 yılında yayınlanmış bir meta-analizde, adjuvan radyoterapinin (kardiak mortalite etkiler nedeniyle) sağkalımı azalttığı bildirilmişti.³ Bu yayının etkisiyle, birçok kooperatif grup, mastektomi sonrası adjuvan (sistemik) tedavi araştırma protokollerine, histopatolojik bulgular ne olursa olsun, radyoterapi koymuyorlardı.

Danimarka ve Kanada çalışmalarının yayınlanmasını meta-analizler takip etti.⁴⁻⁷ Bu meta-analizlerde radyoterapinin lokal kontrolü artırdığı gibi sağkalımı da artırabileceği ortaya konuldu. Oxford Grubu (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group-EBCTCG) meme kanserlerinde yapılmış tüm adjuvan randomize çalışmalara ait ham verileri toplayıp adjuvan tedavilerin katkısını araştırır; belirli aralarda sonuçları tekrar değerlendirir. Adjuvan radyoterapi meta-analizi 2005 yılında yayınlanmıştı.⁴ Bu analize alınan 9933 kadında adjuvan radyoterapi, ganglion metastazlı olanlarda lokorejyonel nüksleri, 15 yılda %29'dan %8'e indirmişti. Bu yarar, 15 yılda meme kanseri mortalitesini %5 azaltıyordu. Ganglion metastazı olmayan kadınlarda, radyoterapisiz nüks oranı zaten çok düşüktü (%8). Radyoterapi bu oranı %3'e indirirken, bir sağkalım avantajı yaratmıyordu. Van de Steene ve ark.,⁷ Oxford erken meme kanseri grubunun yaptığı meta-analizde yer alan randomize çalışmaları⁴ bazı objektif parametreler açısından yeniden analiz etmişlerdir. Araştırmalarına göre, mastektomi sonrasında şu çalışmalarda radyoterapi kolunda anlamlı sağkalım artışı görülmektedir: 1980'den sonra yapılmış yeni çalışmalar (2p= 0.05), 600'den fazla hasta içeren büyük çalışmalar (2p=0.03), 200-275 cGy/gün doz ile yapılan standart fraksiyonlu çalışmalar (2p=0.02), prognozu iyi, şifa oranı %50'den yüksek olan erken evre hastalarla yapılan çalışmalar (2p=0.03). Bu sonuçlara göre, modern teknik ve standart fraksiyonlarda radyoterapi yapıldığında sağkalım avantajı gösterilebilir; radyoterapiden en fazla yarar gören alt-gruplarda ölümler %20 azalmaktadır. Whelan,⁵ mastektomiden sonra sistemik tedavi almış ve bundan sonra radyoterapi için randomize edilmiş 18 çalışmadaki, 6367 kadın arasında radyoterapi kolunda sağkalım avantajını meta-analiz ile araştırmıştır. Cerrahiden sonra sistemik tedavi yapılan hastalarda radyoterapi eklendiğinde ölüm riski %17 azalmaktadır (p=0.04). Bir meta-analizde de Gebiski ve ark., uygulanmış olan radyoterapinin kalitesinin önemini araştırdılar.⁵ Araştırmacılar, optimal doz büyüklüğünü 2 Gy /fraksiyon/gün, toplam dozu 40-60 Gy, ve alan seçimini göğüs duvarı ve periferik lenfatikler olarak kabul ettiler. Optimal teknikle ışınlandığı kabul edilenlerde radyoterapi ile lokorejyonel nüksler %80 azalıyor ve meme kanserine bağlı sağkalım anlamlı artıyordu. Oysa, suboptimal radyoterapi dozu ile nüksler %70 ve suboptimal ışın alanı seçimi ile nüksler %64 azalabilirken, sağkalıma katkı oluşmuyordu.

Tartışmalı kalan konu ise kime adjuvan radyoterapi yapılacağıdır. Ganglion metastazı bulunmayan, tümör çapı ufak (5 cm'den az), cerrahi sınırları negatif bir olguda mastektomiden sonra radyoterapiye gerek olmadığı konusunda fikir birliği vardır. Konsensüsler^{8,9} ve *guideline*'lara¹⁰⁻¹³ göre mastektomi sonrası radyoterapi "yüksek" (% 10-20'den fazla) lokal nüks riski taşıyan hastalara, başka bir deyişle, 4'ten fazla ganglionda metastazı bulunan, T3N+, T4, cerrahi sınır pozitif hastalara kesin uygulanmalıdır. Bu kapsam içersine T1/T2 N1-3+ hastalar girmemektedir. Fakat bazı analizlerde ise aksillasında bir ganglion metastazı bile olan hastaların adjuvan radyoterapiden yarar gördüğü bildirilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Bu durumda, mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi endikasyonu açısından en tartışmalı alan 1-3 ganglion metastazı bulunanları içermektedir.

Danimarka Meme Kanseri Kooperatif Grubu(DBCG), premenopoziklerde adjuvan sistemik kemo-terapi (CMF) (82 b çalışması) ve postmenopoziklerde adjuvan tamoksifen (82 c çalışması) alırken, olgularını adjuvan radyoterapi (toraks duvarı ve periferik lenfatikler) için randomize etti.^{1,17} Her iki çalışmada da hem lokal kontrol ve hem de sağkalımlar istatistiki anlamlı şekilde artıyordu. Bu iki çalışma uygulanmış olan sistemik tedavilerin ve cerrahi tekniğinin yetersiz oluşu bakımından eleştirilmiş, bu nedenle araştırmada kontrol kolunun (radyoterapi almayan hastalar) optimal tedavi görmediği savunulmuş, radyoterapi uygulanmasıyla bu yetersiz tedavilerin kompanse edildiği, ve bu nedenle radyoterapinin katkısının (gerçekte olabileceğinden) büyük görüldüğü öne sürülmüştür. DBCG bu eleştirileri göz önüne alarak yaptığı son çalışmasında, sadece 8 ve daha fazla ganglion diseke edilmiş olgularının alt-grup analizini yayınlamıştır.¹⁴ Danimarka çalışmalarına yönelik en büyük eleştirilerden biri, yetersiz aksiler diseksiyon yapılmış bulunması ve "aksiler diseksiyonda" çıkarılmış ortalama

Tablo 1: Danimarka Çalışmalarında 8'den Fazla Ganglion Diseke Edilmiş 1152 Olguda Mastektomi Sonrası Adjuvan Radyoterapinin (RT) Lokal-rejyonel (LR) Nüks ve Genel Sağkalıma (SK) Katkısı.¹⁴

	RT(+)	RT(-)	P=
%LR nüks (15 yıl)			
1-3+	4	27	.001
>4+	10	51	.001
%SK (15 yıl)			
1-3+	57	48	.03
>4+	21	12	.03

ganglion sayısının 7 olmasıdır. Buna karşın, araştırmacılar çalışma başında planlanmamış olan bir alt-grup analizi yaparak, 82 b ve 82 c çalışmalarında yer alan toplam 3083 hasta içersinden 8 ve üzeri ganglion diseke edilmiş 1152 tanesini seçerek adjuvan kemoterapi ya da tamoksi- fene randomize şekilde eklenen radyoterapinin katkısını sunmuşlardır (Tablo 1). Analizde öne çıkan en çarpıcı tespit 1-3 ganglion metastazlı olgularda adjuvan radyoterapinin lokal kontrol ve 15 yıllık genel sağkalımı anlamlı şekilde artırmasıdır. Bu analizin sonuçlarından kuşku duymamıza yol açacak üç belirgin husus vardır. Birincisi, çalışma başlatılırken planlanmamış bir şekilde, çalışma kapatıldıktan sonra, 8 ve daha fazla ganglion diseke edilmiş hastaların iki farklı çalışmadan seçilerek bir alt-grup analizi yapılmış olmasıdır. İkincisi, 1-3 ganglion metastazlı ve radyoterapi yapılmamış olgularda görülen %27'lik lokal- rejyonel nüks oranıdır. Bu beklenmedik derecede yüksek nüks oranı, yapılmış olan cerrahinin teknik yetersizliği konusunda kuşku doğurmaktadır. Dolayısıyla, adjuvan radyoterapi bu yetersizliği kompanse etmekte olabilir. Son olarak, 4 ve daha fazla ganglion metastazlılarda görülen sağkalım oranının düşüklüğü (%12), yapılmış olan kemoterapinin yetersizliği konusunda kuşku doğurmaktadır. Tanı sırasında rezektabl olmayan, lokal ileri olgularda dahi günümüzde uzun sağkalım oranı olarak en az %50-60 hedeflenmektedir.¹⁸ Günümüzün etkin sistemik tedavi ve optimal cerrahi tekniklerini göz önüne alırsak, ufak tümörlü ve aksillasında birkaç lenf bezi metastazlı erken evre bir olgunun mastektomiden sonra yine de adju- van radyoterapiye ihtiyacı kalır mı konusu irdelenmeye değer.

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1-3 metastazlı olgularda radyoterapinin etkisini göstermek için 2003 yılında bir analiz yayınlanmıştır.¹⁵ Bu çalışmada radyoterapi, erken evre olgular içersinde, az ganglion metastazlı bulunarlarda sağkalımı daha fazla artırmıştır (Tablo 2). Başka bir deyişle, mastektomi sonrası adjuvan radyoterapinin sağkalıma en büyük ve anlamlı katkısı 1-3 lenf bezi pozitif olgularda görünmektedir. Bu analiz ve sonuç, yazalarının da belirttiği gibi tedaviyi belirlemede kullanılmamalıdır, ancak, yeni

Tablo 2: EORTC Çalışmalarında Radyoterapinin (RT) Ölümde (SK) ve Lokal Nüksde (LN) Risk Azaltıcı (RR) Katkısı (15).

RT Yapılan	SK-RR	LN-RR
1-3+	0.48	0.28
P=	.001	.003
>4+	1.15	0.48
P=	.37	.08

bir çalışma (randomize) başlatmak için bilgi sağlamıştır. Çünkü, bu planlanmamış bir alt-grup analizinin sonucudur. Bu analize üç farklı çalışmanın hastaları konularak araştırma yapılmıştır; üç çalışmadan toplanan hasta sayısı 4018 olmuştur. Mastektomi sonrası radyoterapinin katkısını araştırmak için hasta seçilen bu üç çalışmadan hiçbirisi aslında bu soruya cevap arayan bir araştırma değildir: birisi, meme koruyucu tedavi ile mastektomi, ikincisi, perioperatif kemoterapi ile postoperatif kemoterapiyi, üçüncüsü, preoperatif kemoterapi ile postoperatif kemo- terapiyi randomize şekilde mukayese eden araştırmalardır. Dolayısıyla 1-3 metastazlı olgularda mastektomi sonrasında yapılan radyoterapinin katkısı olarak bildirilen sonuç ancak "hipotez oluşturmaya" yardımcı kabul edilmiştir.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group'un (EBCTCG) yaptığı ve 1995 yılından beri belirli aralıklarla yenilediği ve postoperatif radyoterapinin katkısını bildirdiği meta-analizlerin özel bir önemi ve değeri vardır. Çok fazla hasta sayısını içeren güvenilir kabul edilen, kanıt düzeyi en üstte olan verilerdir. Bu grup tarafından 2005'te yayınlanan makalede, mastektomi sonrasında radyoterapiye randomize edilmiş olgularda, bu adjuvan tedavinin katkısı 1-3 pozitif ve 4'ten fazla pozitif olgularda ayrı ayrı alt-grup analizlerinde incelenmiştir.⁴ Radyoterapi eklenmesi 1-3 pozitiflerde lokal nüksleri %11.6, 4'ten fazla pozitiflerde %14.8 mutlak değer olarak azaltıyordu. Yani lokal kontrol açısından, 1-3 veya 4'ten fazla metastazlı olanlarda radyoterapinin faydası bulunmuştu. EBCTCG, mastektomi sonrası radyoterapinin hem 1-3 hem de 4'ten fazla ganglion metastazlı olgularda 15 yılda meme kanserine bağlı ve de genel ölümleri eşit oranda ve de istatistiki anlamlı şekilde azalttığını bildirdi.¹⁹ Kanıt düzeyi yüksek bir meta-analiz olmasına rağmen EBCTCG bulgularından tedaviye yönelik çıkarım yaparken şu husus göz önüne alınmalıdır: Mastektomi, aksiler küraj, ve radyoterapi meta-analizine giren 25 randomize çalışmadaki 9933 olgunun, 3083 tanesi iki Danimarka çalışmasından alınmaktadır. Danimarka çalışmasındaki hastaların cerrahi ve sistemik tedaviler açısından optimal tedavi almadığı kuşkusudur. Bu olgular nedeniyle meta-analiz sonucu radyoterapi lehine, bugünkü koşullarda olabileceğinden, daha fazla avantaj ortaya koymakta olabilir.

Sıklıkla ortaya sürülen bir kuşku da, günümüzde yapılan mastektomi ve sistemik tedavilerden sonra (radyoterapi yapılmadan) görülen

lokal-rejyonel nüks oranlarının, meta-analize giren çalışmalardaki kadar yüksek olmadığıdır. Bu bağlamda dört merkezden, hastaların mastektomiden sonra çeşitli sistemik tedavi rejimlerine randomize edildiği, ancak hiçbirine radyoterapi uygulanmadığı serilerde görülen lokal-rejyonel nüks oranları yayınlanmıştır. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),²⁰ MD Anderson Cancer Center (MDACC),²¹ International Breast Cancer Study Group (IBCSG),²² National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP),²³ serilerinde T1-T3 ve 1-3 ganglion metastazli olgularda radyoterapi yapılmadığı zaman lokal nüks oranları (uzak metastaz ile birlikte ortaya çıkanlar da dahil olmak üzere), sırasıyla, %13, %14, %19, %13 bulunmuştur. Bugün esas tartışılmalı grup olan T1-T2 hastalara ve de radyoterapinin asıl katkısını beklediğimiz uzak metastaz bulunmadan ortaya çıkan lokal-rejyonel nüks oranlarına bakacak olursak daha da düşük değerler görülmektedir. Mastektomi ve sistemik tedavi uygulanmış, radyoterapi yapılmamış T1-T2 ve 1-3 metastazli olgularda izole lokal-rejyonel nüks oranları 10 yılda ECOG'da %7-9, MDACC'de %11, IBCSG'da %10, NSABP'de %4-7 bildirilmiştir. Buradaki soru, bu kadar düşük nüks oranı için radyoterapi endike midir; radyoterapi uygulanırsa katkısı, bu düşük oranları daha azaltarak, gösterilebilir mi, olmaktadır. Bu serilerde verilen düşük lokal nüks oranlarının bazı kliniko-patolojik faktörlere göre hastalar seçilip alt-gruplara ayrıldığında arttığı bulunmuştur. ECOG, MDACC, IBCSG, NSABP serilerinde öne çıkan ve lokal nüks oranını yükselten faktörler, artan tümör çapı, artan metastatik ganglion sayısı, azalan diseke edilmiş ganglion sayısı, negatif östrojen reseptörü, makroskopik ekstranodal yayılım, artan histolojik grad, azalan yaş, ve özellikle lenfovasküler invazyon varlığı olarak gösterilmiştir. Ayrıca, yeterli aksiller diseksiyon ile lokal nüks arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır (Tablo 3). MDACC'den 2010 yılında yayınlanan makalede,²⁴ mastektomiden sonra radyoterapi yapılmış, 1997-2002 arasında tedavi edilmiş, 1019 T1/T2 hastada, lokorejyonel nüksler 1 ganglion metastazlıda %3.3, 2 ganglion metastazlıda %7.9 bildirilmiştir. Cheng ve ark. tarafından yapılan retrospektif değerlendirmede, mastektomi, kemoterapi, tamoksifen uygulanmış 110 tane T1/T2 ve 1-3 ganglion metastazli olguda lokal nüksler bildirilmiştir.²⁵ Adjuvan radyoterapinin uygulanmadığı bu olgularda 4 yılda lokal-rejyonel nüks oranı %16 bulunmuştur. Oysa, üç risk faktörü bir arada bulunan, yani, premenopozik, lenfovasküler invazyonu bulunan, ve tümör çapı 3'den büyük hastalar seçilirse lokal nüksün %67'ye çıktığı bildirilmiştir. Katz ve ark. retrospektif analizinde, 466 mastektomi uygulanmış, kemoterapi almış, radyoterapi almamış, 1-3 ganglion metastazli olguda lokal nüksler bildirilmiştir.²⁶ Lenfovasküler invaz-

Tablo 3: Farklı Çalışmalarda, Aksiller Metastatik Ganglion ve Çıkarılmış Toplam Ganglion Sayısı (Medyan Diseke Ganglion) ile ilişkili Olarak, Radyoterapi Yapılmamış Olgularda Görülen Lokal-rejyonel Nüks Oranları. (Çalışma Gruplarının isim Kısaltmaları Metin içinde Açıklanmıştır).^{1,2,17,20-23}

Çalışma	nüks %		m. Diseke gng
	1-3+	>4+	
DBCG82b	30	42	7
DBCG82c	31	46	7
Kanada	33	46	11
ECOG	13	29	15
MDACC	14	25	17
IBCSG prem.	19	30	15
IBCSG postm.	16	29	15
NSABP	13	24	16

yon, pektoral fasyaya komşuluk, nipple invazyonu, makroskopik multisantristite gibi risk faktörlerini taşıyanlarda lokal nüks %33-47, taşımayanlarda %13 bulunmuştur. Yukarıda bildirilen kliniko-patolojik faktörlerin lokal nüks riskini, aksillada az ganglion metastazlı bulunan olgularda bile artırdığı ve bu hastaların adjuvan radyoterapiden yararlanacağı kanaati oluşmaktadır. Günümüzde, lenfovasküler invazyon, grad, hormon ve HER2 reseptörü, P53 ekspresyonu, pektoral kasa uzaklık, kapsül dışı metastaz gibi risk faktörlerinin hangilerinin radyoterapi endikasyonu için kullanılacağı konusunda uzmanlar arasında fikir birliği yoktur.⁹

Radyoterapi endikasyonu hakkında, örneğin mastektomi yapılmış ve 1-3 gibi az sayıda ganglionda metastazlı bulunduğu için düşük lokal nüks riski taşıdığı düşünülen olgularda, sorgulayıcı davranılmaması iki gereksesi olabilir: radyoterapinin katkısı ufaksa bunu istatistiki olarak gösterememek kaygısı, ve major komplikasyonlar için risk oluşturmamak isteği.²⁷ EBCTCG tarafından ortaya konulduğu gibi her 4 lokal nüksü önlemek, 1 hastanın meme kanserinden ölmesini engellemeyi sağlamaktadır.¹⁹ Radyoterapi lokal nükslerin kabaca üçte ikisini önleyebilmektedir. Bir hasta grubunda yüksek lokal nüks riskini mutlak değer olarak %20 azaltırsak bu %5'lik bir sağkalım avantajı getirir ki, bunu yeterli hasta sayısı ile anlamlı bir katkı olarak gösterebiliriz. Fakat zaten %10'dan az lokal nüks riski taşıyan bir gruba radyoterapi uygularsak burada ortaya çıkacak %1'lik sağkalım katkısını anlamlı olarak göstermek mümkün olmaz.

Yukarıda sayılan veriler ve gerekçeler göz önüne alınınca "orta" riskli, örneğin, erken tümörlü ve 1-3 ganglion metastazlı olgularda, mastektomi sonrasında radyoterapi endikasyonu koyabilmek için yeni kriterlerin araştırılmasına başlanmıştır. Aksillada tutulmuş ganglionların oranının, metastatik ganglion adedinden daha önemli bir lokal prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir.^{28,29} Kanada² ve MDACC.²¹ serilerinde 1-3 ganglion metastazlı hastalarda radyoterapi yapılmadan ortaya çıkan lokal nüks oranlarına bakıldığında önemli ve anlamlı farklar ortaya çıkmaktadır (bakınız Tablo 3). Oysa aksilladaki metastatik ganglion/diseke edilmiş toplam ganglion oranına göre lokal nüks oranları kıyaslandığında iki seri arasında lokal kontrol benzer bulunmaktadır.²⁹ Kanada serisinde ortalama 11, MDACC serisinde ortalama 17 ganglion diseke edilmiştir. Metastaz ile tutulu ganglion sayısı/diseke edilmiş toplam ganglion sayısının vereceği "aksiller tutulum oranına" göre radyoterapi endikasyonu koymak, bu oran %20-25'ten yüksek ise ışınlama önermek savunulmaktadır. Tümörün

genetik profili lokal nüks etme riskini gösterir mi? Bu konuda öncü çalışmalar başlamıştır.³⁰ Elbette, “orta” riskli hastalara randomize bir çalışma içerisinde radyoterapi uygulayarak, bu hastalarda lokal kontrol ve sağkalıma adjuvan radyoterapinin katkısını göstermek en bilimsel yoldur. Böyle bir çalışma Avrupa’da başlatılmıştır;³¹ fakat erken sonuçlarının alınması birkaç yıl sonra olacaktır.

Bu bilgiler ışığında 1-3 ganglion metastazlı erken evre hastalarda Avrupa’da (ESTRO üyesi) ve Amerika’da (ASTRO üyesi) radyoterapistlerin %36 ve %41’i, sırasıyla, mastektomi sonrasında radyoterapi önermiştir.^{32,33}

Lokal İleri ve Enflamatuvar Hastalık

Lokal ileri meme kanseri (LİMK)’nde, radyoterapinin lokal kontrole katkısını irdeleyen, randomize olmayan seriler yayınlanmıştır. Bu seriler içerisinde lokal tedavi olarak sadece radyoterapi uygulanmış (mastektomi yapılmamış) çalışmalar vardır.^{34, 35} Radyoterapi ve mastektomi kombine edildiğinde lokal nüksler azalmaktadır. Piccart ve ark., doksorubisin ve vinkristin ile siklofosfamid, me- totreksast ve fluorourasil kombinasyonlarını alterne olarak kullandıktan sonra, hastalarına önce radyoterapi sonra mastektomi yapmışlar ve lokal nüks oranını %8 bulmuşlardır.³⁶ Hortobagyi ve ark.ise, fluorourasil, doksorubisin ve siklofosfamid neoadjuvan kombine kemoterapi- sinden sonra mastektomi ve bundan sonra da radyoterapi yaptıkları hastalarında %15 lokal nüks bildirmişlerdir.³⁷ Sadece radyoterapi ile radyoterapi - mastektomi kombinasyonunu karşılaştıran retrospektif analizler de vardır. Bedwinek ve ark.na göre, LİMK’nde mastektomi ve postoperatif radyoterapi ile lokal nüks oranı %13 iken, sadece radyoterapiyle %61’dir.³⁸ Perez ve ark.nın serisinde, 5 yıllık lokal nüks oranları, sadece radyoterapi yapılmışlarda %69, radyo-kemoterapi yapılmışlarda %46, mastektomi ve adjuvan postoperatif kemoterapi yapılmışlarda %20, mastektomi ve postoperatif radyo-kemoterapi yapılmışlarda ise %9 bulunmuştur.³⁹

LİMK’nde, lokal tedavi yöntemleri olarak mastektomi ve radyoterapiyi randomize şekilde karşılaştıran çalışmalar da vardır. Milano’daki Ulusal Kanser Enstitüsü’nün çalışmasında, doksorubisin ve vinkristin neoadjuvan kemoterapisinden sonra 67 olguya radyoterapi, 65 olguya da mastektomi lokal tedavi olarak randomize şekilde uygulanmıştır; lokal nüks oranları ışınlananlarda %31, cerrahi yapılanlarda %3 bulunmuştur.⁴⁰ Bir başka çok merkezli çalışmada siklofosfamid, doksorubisin, fluorourasil, vin- kristin ve prednisonla neoadjuvan kemoterapiden sonra, randomizasyonla 43 olguya radyoterapi, 43 olguya mastektomi yapılmış; lokal nüks oranları ışınlanmışlarda %27, cerrahi yapılmışlarda %19 bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.⁴¹ En üstün lokal kontrol için seçilmesi gereken tedavi yöntemi hakkında, en iyi bilgiyi Klefström ve ark.nın çalışması vermektedir: Mastektomi ve postoperatif vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid (VAC) yapılmışlarda lokal nüks %45 olurken, mastektomi ve postoperatif radyoterapi yapılmışlarda bu oran %8, mastektomi ve postoperatif radyoterapi ile VAC uygulanmışlarda ise %5 bulunmuştur.⁴²

Neoadjuvan kemoterapiden sonra klinik ve radyolojik olarak tam yanıt elde edilmişse, bu seçilmiş olgularda lokal tedavi olarak sadece radyoterapi uygulanmış bazı serilerde ise iyi lokal kontrol oranları bildirilmiştir: M.D. Anderson Hastanesi’nde bu şekilde seçilerek tedavi edilmiş olgularda lokal nüks %5 bulunurken; Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü’nde aynı şekilde, kemoterapiyle tam yanıt elde edildikten sonra seçilerek, sadece radyoterapi uygulanan (cerrahi yapılmayan) hastalarda lokal nüks oranı %16 bulunmuştur.^{37,43} Kemoterapiden sonra makroskobik tümör kalmamış hastalarda eksternal radyoterapiyle elde edilen başarılı bu sonuçlara rağmen, bugün standart olarak kabul edilen yaklaşım operabl hastalarda mastektomi ve radyoterapinin kombine edilmesidir. Paris’de yapılan bir çalışmada, kemoterapiden sonra eksternal ve in- terstisyel ışınlama yapılmış 98 konsektif (seçilmemiş) LİMK hastada üç yılda lokal nüks oranı %13 ve genel sağ- kalım %77 olarak bildirilmiştir.⁴⁴ Yine, Fransa’dan Clais ve ark., eksternal ve interstisyel radyoterapiyi kombine ettikleri LİMK serisinde, kemoradyoterapi kombinasyonu (cerrahi yapılmadan) başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.⁴⁵

LİMK’nde cerrahi ve/veya radyoterapi ile görülen lokal nüks oranları Tablo 4’de görülmektedir .

LİMK’nde neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıt veren “meme koruyucu tedaviye uygun hale gelen” hastalarda geniş tümör eksizyonu ile radyoterapiyi kombine eden bazı çalışmalarda başarılı lokal kontrol ve sağkalım oran-

Tablo 4: LİMK’nde Mastektomi ve/veya Radyoterapi ile Lokal Nüks Oranları

Yazar	Çalışma Metodu	Lokal Tedavi	Kemoterapi var/yok	5 yılda Lokal/ Rejyonel Nüks %
Sheldon ³⁴	Retrospektif	RT (<60 Gy)	-	43
Syed ³⁵	Retrospektif	RT (>60 Gy)	-	30
	Retrospektif			12
Piccart ³⁶	Retrospektif	RT (eksternal ve interstisyel)		
	Retrospektif	RT + M	+	8
Hortobagyi ³⁷	Retrospektif	M + RT	+	15
Bedwinek ³⁸	Retrospektif	RT	-	61
	Retrospektif	M + RT	-	13
Perez ³⁹	Retrospektif	RT	-	69
	Retrospektif	RT	+	46
DeLena ⁴⁰	Retrospektif	M	+	20
	Retrospektif	M + RT	+	9
	Randomize	RT	+	31
Perloff ⁴¹	Randomize	M	+	30
	Randomize	RT	+	27
	Randomize	M	+	19

Klefström ⁴²	Randomize	M	+	45
	Randomize	M + RT	-	8
Jacquillat ⁴⁴	Randomize	M + RT	+	5
	Prospektif	RT (eksternal ve interstisyel)	+	13

RT= Radyoterapi; M= Mastektomi.

ları bildirmiştir.^{46/47} Buna rağmen, bugüne kadar randomize, Faz III bir çalışmada mastektomi ile meme koruyucu tedavi LİMK'nde mukayese edilmemiştir. Böyle bir randomize çalışmanın sonucu yayınlanana kadar uzun dönemdeki güvenilirlik ve etkinlik kuşkuları nedeniyle, meme koruyucu tedavi, LİMK'nde deneysel bir tedavi olarak uygulanabilir.

Sonuç olarak, LİMK'nde lokal tedavi olarak radyoterapinin yeri ile ilişkili olarak şunlar bildirilebilir:

1. Günümüzde, standart ve optimum lokal tedavi (rezektabl olgularda) mastektomi ve radyoterapi kombinasyonudur.
2. Lokal tedavi olarak mastektomi yapılmamış ve sadece radyoterapi uygulanmış olgularda %20-25 oranında ileri fibrozis ve nekroz gibi ciddi ışın komplikasyonları görülmektedir; bu yüksek komplikasyon oranlarının nedeni, gros tümör varlığında lokal kontrolü sağlayabilmek amacıyla çıkılması gereken yüksek radyoterapi dozlarıdır.^{35,38} Yukarıdaki serilerde görüldüğü gibi, LİMK'nde lokal tedavi için sadece ışınlama yapıldığında %30-45 oranında lokal nüks beklenmelidir. Oysa, mastektomi ve radyoterapi kombinasyonu ile lokal nüksler %10-15'e inmektedir.
3. Rezektabl hale gelmemiş olgularda radyoterapi tek başına uygulanabilir. Gros tümör varken sadece radyoterapi ile lokal tedavi yapılacak ise eksternal ve inters- tisyel ışınlama kombinasyonu en iyi lokal kontrolü sağlar. Deneysel çalışma olarak, kemoterapiye tam yanıt veren olgularda sadece radyoterapi yapılabilir. Meme koruyucu tedavi LİMK'nde halen standart tedavi kabul edilmez.
4. Kemoterapiden sonra rezektabl hale gelmiş olgularda önce mastektomi ve sonra radyoterapi ardışıklığı günümüzde en yaygın kullanılan lokal tedavi protokolüdür.
5. Enflamatuvar meme kanserinde meme koruyucu tedavi denenmemelidir. Bu gruplarda en iyi lokal kontrolü radyoterapi ve mastektomi kombinasyonu sağlamıştır.^{38/48/50}

Neoadjuvan kemoterapi bu evrede sağkalımı uzattığı kesinleşmiş tedavi yöntemidir. Bu nedenle tedaviye kemoterapi ile başlaması şarttır.^{37/51} Ancak, neoadjuvan kemoterapi kombinasyonları ile rezektabl hale getirilemeyen olgularda preoperatif radyoterapi yapılması uygundur. Preoperatif radyoterapiyle 46-50 Gy dozlar verilmesine rağmen rezektabl hale gelmeyen olgularda lokal tedavi radyoterapiyle tamamlanır ve meme dozu 65 Gy'e kadar yükseltilebilir. Enflamatuvar kanserde postmastektomi radyoterapi tekniği olarak bazı özellikler vardır;⁵² göğüs duvarı ışınlanmasında: bolus kullanılması, deri eriteminin orta düzeyi aşacak kadar oluşması, toplam dozun 60-66 Gy'e kadar çıkması.

6. LİMK'de postmastektomi radyoterapi, hem lokal kontrolü hem de sağkalımı artırır; bu yarar neoadjuvan kemoterapiyle *patolojik tam yanıt* alınmış hastalarda dahi belirgin ve anlamlıdır.⁵³ Patolojik tam yanıt bulunmuş olgularda lokal nüks radyoterapisiz %33, radyoterapiyle %7 bildirilmiştir.
7. NSABP verisine göre, T3N0 olgularda mastektomiden sonra radyoterapi (eğer sınır sorunu yoksa) gereksiz görünmektedir, çünkü lokal nüksler %7 civarında kalmaktadır.⁵⁴ T3N0 olgularda, SEER gibi bazı başka büyük veri çalışmalarında ise sağkalım avantajı gösterilmiş ve çelişkili sonuçlar oluşmuştur.⁵⁵ Daha az hasta sayılı çalışmalarda da grad3, LVI gibi ilave faktörlerin radyoterapi seçimine yardımcı olacağı bildirilmiştir.^{56,57}
8. Neoadjuvan kemoterapiden sonra mastektomi yapılanlarda postoperatif radyoterapi günümüzde aktif olarak randomize şekilde hem ypN0 hem de ypN+ olgularda araştırılmaktadır.^{58,59} Mevcut kılavuzlara göre, neoadjuvan kemoterapiden sonra residüel ganglion metastazı varsa radyoterapi kesin önerilir.¹⁰

Kemoterapi ve Radyoterapi Ardışıklığı

Bir randomize çalışmada, radyoterapiyi kemoterapi kürleri arasına alan "sandviç" modeli daha üstün sonuçlar vermiştir; ancak bu çalışmanın sadece preliminer sonuçları bildirilmiş olup, bundan kesin bir karara gitmek mümkün değildir.⁶⁰

Ardışıklık konusunda başka randomize çalışma bulunmadığından, tercih hekimlerin kanaatine kalmaktadır. Eş-zamanlı (konkomitan) kemo-radyoterapi uygulaması için yapılmış ve yayınlanmış bir çalışmada, halen meme kanseri adjuvan tedavisinde kullanılmayan bir ajan olan, mitoksantron uygulanmıştır.⁶¹

Radyoterapi ile eş-zamanlı tamoksifen, aromataz inhibitörü, trastuzumab kullanılabilir.⁹ Mastektomiden sonra kemoterapi alan hastalarda, adjuvan radyoterapi kemoterapi sonuna ertelenir; radyoterapinin ameliyattan sonraki 6-7 ay içerisinde başlaması önerilir;^{62,64} kemoterapi almayanlarda cerrahi-radyoterapi arasındaki sürenin 6-8 haftayı geçmemesi istenir.

Radyoterapi ile Rekonstrüksiyonun Uyumu

Onkolojide ve özellikle de meme kanserli kadınlarda onkolojik tedavinin yanısıra yaşam kalitesini artırıcı yöntemler de giderek önem kazanmaktadır. Mastektomi ile cerrahi tedavisi tamamlanan kadınlar içerisinde de artan sayıda plastik rekonstrüktif cerrahi ile tamamlayıcı tedavi talebi vardır. Rekonstrüktif yöntemlerinden birisi mastektomi ile aynı seansta yapılan erken rekonstrüksiyondur (ER); mastektomi sonrasında doku genişleticilerin veya kalıcı implant konulmasıyla yada flep rekonstrüksiyon ile süreç başlatılır. Daha sonra bu olguların bir bölümünde post-mastektomi radyoterapi (PMRT) yapılması gerekeceğinden, rekonstrükte alanın ışınlanması zorunlu olur. PMRT günümüzde daha sıklıkla konulan bir endikasyon- dur. PMRT endikasyonu, aksilla pozitifliği, sınır pozitifliği, tümör çapı gibi patolojik evrelemeye bağlı

olarak konular ve bu bilgiler ancak piyessin patolojide incelenmesinden sonra elde edilir. Bu durumda ER sonrasında PMRT gerekeceği bilmediğinden, ışınlama sırasında doku genişletici saha içersinde kalır. Erken evre olmakla birlikte mastektomi ile cerrahi tedavi edilmiş ve ER yapılmış olgularda PMRT gerekmeden takibe girenlerin bir kısmında lokal nüks gelişmesi çok az bir ihtimal de olsa söz konusudur ve klinikte karşımıza çıkmaktadır. Bu tür olgularda da rekonstrüksiyonu da içeren sahalardan radyoterapi yapılmaktadır. Bazı olgularda ise mastektomi ve PMRT sonrasında ışınlanmış alanlar içersinde rekons- trüksiyon, geç rekonstrüksiyon (GR) yapılmaktadır. Radyoterapi ve rekonstrüksiyonun uyumu komplikasyonlar, kozmetik, lokal kontrol, hasta tercihi bakımlarından önemlidir. Bu iki tedavinin birlikteliği ayrıca radyasyon dozimetrisi açısından da incelenmiştir. Radyoterapi tekniği ve doz dağılımı da implantdan olumsuz etkilenir.⁶⁵

Washington Üniversitesi'nde, 66 olguda, 70 rekon- trükte edilmiş (meme) dokusu kanser tanısı sonrasında ışınlanmıştır.⁶⁶ Altmışbir olguda kanser tanısından sonra mastektomi ve rekonstrüksiyon ile PMRT endikasyonu konulmuş ve 5 olguda daha önce meme büyütmesi yapılmış, kanser sonrasında MKC ve radyoterapiyle tedavi edilmiştir.. Meme büyütmesi bulunan ve kanser sonrasında MKC ve radyoterapi yapılmış beş olguda lokal nüks yoktur. Şiddetli ağrı, yumuşak doku nekrozu, implantın çıkartılması gereği, semptomatik meme fibrozu, enfeksiyon gibi grad 2-3 komplikasyonlar 34 (%51) olguda tespit edilmiştir. Rekonstrüksiyon yöntemi bu seride daha sıklıkla doku genişletici ve bunu takip eden kalıcı silikon implant (57 olgu) şeklindedir; sadece otolog doku transferi yapılmış hasta sayısı 9'dur. Rekonstrüksiyon yöntemine göre hasta dağılımı çok dengesiz olmakla birlikte bu serinin sonuçlarına göre implant veya otolog flep ile rekonstrükte edilmişler arasında komplikasyon oranları farksızdır. Kozmetik sonuç (rekonstrüksiyon ve radyoterapi sonrasında) doktorların subjektif değerlendirmesine göre %49 hastada iyi/çok iyi ve hastaların değerlendirmesine göre %67 oranında benzer şekilde tatminkar bulunmuştur. Otolog flep ve radyoterapi kozmetik açıdan daha uyumlu bulunmuştur. Hastalara sorulduğunda sadece %48 olgu bu tecrübeyi yaşadıkdan sonra aynı rekonstrüksiyon yöntemini tercih edebileceğini bildirmiştir. Çalışmacılar rekonstrüksiyon ve radyoterapinin uyumsuz olmadığını bildirmekle birlikte komplikasyonlar ve kozmetik açılardan önemli sorunların çıkma ihtimaline dikkat çekmektedirler. Eğer mastektomi yapılacak bir olguda PMRT endikasyonu klinik olarak belirlenmişse (örneğin, evre II-III olgular) bu hastalarda ER yapılmamasını ve bilhassa doku genişletici ile rekonstrüksiyon yapılmamasını önermektedirler. PMRT uygulanmış bir hastada daha sonra rekonstrüksiyon yapılacaksa radyoterapinin subakut etkilerinin geçmesinin beklenmesini tavsiye etmektedirler. Her zaman tümör kontrolünün en önemli ve birinci öncelikli olduğunu hatırlatmaktadırlar.

Cleveland kliniği, transvers rektus abdominis kas-deri flebi (TRAM) ile rekonstrüksiyon sonrasında PMRT uygulanmış yirmibeş hastasının akut sonuçlarını ve radyoterapi toleransını bildirmiştir.⁶⁷ Bu hastaların tümü modifi- ye radikal mastektomi ve TRAM flep ile aynı operasyon seansında ER uygulanmış ardışık olgulardır. Araştırılan ana başlıklar eritem, deskuamasyon ve radyoterapiye ara verme gereğidir. Meme dozu 5040 cGy olup hastaların 13'ünde (%52) ek-doz (boost) uygulanmıştır. Olguların %48'inde hafif eritem gelişmiştir. Sadece 5 (%20) olguda kuru ve 5 (%20) olguda ise yaş deskuamasyon gözlenmiştir. Bu akut yan etkiler nedeniyle hiçbir hastada tedaviye ara verilmesi gerekmemiştir. Kemoterapi, cerrahi ile radyoterapi arasındaki süre, sigara içmek, bolus ile radyoterapi yapmak, boost dozu vermek gibi yan etkileri değiştirebilecek faktörler incelenmiş ancak, hiçbirisinin eritem ya da deskuamasyonu artırıcı bir rolü bulunmamıştır. TRAM flep ile rekonstrüksiyon yapılmış hastalarda radyoterapinin iyi tolere edildiği, akut yan etkilerin artmadığı, radyoterapi öncesinde yapılan kemoterapinin ve radyoterapi tekniği ile ilgili faktörlerin bu yan etkiler üzerinde bir rolünün görülmediği bildirilmiştir.

Victor ve arkadaşları, mastektomiden sonra erken dönemde protez rekonstrüksiyonu yapılmış veya protez ile meme büyütmesi uygulanmış, ancak, kanser gelişmesi üzerine koruyucu cerrahi yapılmış, yirmibir olguda bu protezleri içeren radyoterapinin sonrasında kozmetik sonuçları değerlendirmişlerdir.⁶⁸ Hastaların hepsinde meme eksternal olarak 5040 cGy ışın almış ve bunun üzerine tümör yatağına 10 Gy ek doz verilmiştir. Ayrıca, 12 hastada periferik lenfatikler de 50 Gy ışınlanmıştır. Altı hastada ışın dozunu cilde çekmek için bolus materyali ile ışınlama yapılmış ve 17 hastada radyoterapi öncesinde adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Kozmetik değerlendirme radyoterapi bittikten 3 ve 6 ay sonra radyasyon onkoloğu ve cerrah tarafından birlikte Baker sınıflamasına göre sub- jektif yöntemle gözleme dayalı olarak yapılmıştır. Medyan takip 32 aydır. Sadece iki hastada (ikisi de protez ile daha önce meme büyütmesi yapılmış) PMRT'ye rağmen lokal nüks tespit edilmiştir. Çok iyi/iyi gibi kozmetik sonuç %71 hastada bildirilmiştir; meme büyütmesi amacıyla protezi bulunanların (8 hasta) tamamında (%100) kozmetik sonuç iyi olmuştur, oysa, mastektomi sonrasında ER için protez konulmuş 13 hastanın %54'ünde çok iyi/iyi kozmetik sonuç vardır. Dört (%19) olguda kötü kozmetik sonuç nedeniyle implantın çıkartılması veya revizyon ameliyatı gerekmiştir. Işınlanmış implantlarda kozmetik sonuca etkili olabilecek klinik ve tedaviye bağlı faktörler analiz edilmişlerdir. Kozmetik sonucun kötü olmasına yol açan faktörler, ileri evre (p=0.08), mastektomi sonrası rekonstrükte edilmiş olmak (meme büyütmesi için protez konulmuşlara kıyasla) (p=0.03), ışınlama sırasında bolus kullanılması (p=0.02) olarak sıralanmıştır. Ayrıca, rekonstrüksiyon sonrasında radyoterapi ne kadar erken başlarsa kozmetik sonuca olumsuz etkisi fazla olmuştur. Yazarlara göre, protez ile büyütülmüş memelerde daha sonra kanser gelişmesi nedeniyle MKC yapılırsa bu hastalara PMRT uygulandığında çok iyi kozmetik sonuçlar beklenebilir. Ancak, mastektomi ve protez ile ER yapılmış hastalarda PMRT gerektiğinde kötü kozmetik sonuca yol açma ihtimali belirgin şekilde yüksektir. Bu son gruptaki hastalar eğer ileri evredeyse, bolus ile ışınlama yapılırsa, PMRT erken başlatılırsa kötü kozmetik sonuç ihtimali artmaktadır. Ancak PMRT endike olduğunda bu rekonstrükte edilmiş hastalara da ışınlama yapılmasından kaçınılamaz, herkesin kabul ettiği gibi öncelikli olan tümör kontrolüdür, kozmetik kaygılar daha sonra gelir. Mastektomi sonrasında radyoterapi gerekeceği öngörüle- biliyorsa ER yerine, rekonstrüksiyon PMRT sonrasında geç bir döneme ertelenebilir.

Michigan Üniversitesi'nden, mastektomi sonrasında doku genişletici (ekspander) veya implant ile (E/i) rekonstrüksiyon yapılmış ve daha sonra radyoterapi gerekmemiş 62 hasta ile E/i sonrasında PMRT uygulanmış 19 hastanın komplikasyon ve hasta memnuniyeti sonuçları bildirilmiştir.⁶⁹ Hastaların estetik sonuçtan memnuniyeti bir anket çalışması ile tedavi bittikten 1 yıl sonra araştırılmıştır. Komplikasyonlar da yine tedaviler bittikten 1 ve 2 yıl sonra değerlendirilmiştir. Rekonstrükte edilmiş göğüs duvarının aldığı medyan ışın dozu, boost dahil, 60.4

Gy'dir (50.0-66.0 Gy). Toplam komplikasyon oranları PMRT grubunda %68 ve radyoterapi yapılmamış grupta %31 bulunmuştur (p=0.006). Oniki (%15) olguda protezin çıkartılması gerekmiştir. Bu işlem büyük oranda komplikasyon gelişmesi (p=0.0001) veya PMRT yapılmış olmasına (p=0.005) bağlı bulunmuştur. Radyoterapi yapılmış 19 hastanın 7'sinde (%37) ve PMRT yapılmamış 62 hastanın 5'inde (%8) implantın çıkartılması gereği oluşmuştur. Tamoksifen kullanılması da hem komplikasyon gelişmesi (p=0.07) hem de implant başarısızlığı (p=0.01) açılarından anlamlı bir risk artırıcı olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, E/î sonrasında PMRT uygulanması komplikasyon oranını artırmıştır. Ancak, implant tamamıyla başarısız olan olguların dışındakiler, radyoterapiden sonra estetik sonuçların bozulduğunu bildirmemektedirler. Yazarlara göre, TRAM flep için aday olamayan hastalarda E/î ile rekonstrüksiyon kabul edilir bir alternatiftir.

M.D. Anderson Hastanesi'nden bildirilen sonuçlara göre, protez implant ile rekonstrüksiyon yapılmış hastalarda, daha sonra kapsül kontraktürü (Baker sınıflamasına göre grad III), ağrı, implant çıkartılması zorunluluğu gibi major komplikasyonlar ışınlanmış 14 hastanın 6'sında (%43) ve ışınlanmamış 266 hastanın sadece 33'ünde (%12) görülmüştür (p=0.001).⁷⁰ Aynı klinikte eğer protezler otolog kas-deri flebi altına konulursa ve ışınlama yapılırsa major komplikasyon oranı %40 (10/25), fakat bu cerrahi yöntemden sonra PMRT gerekmezse %8 (6/72) olarak bulunmuştur. Protez implantasyonu sonrasında görülen bu komplikasyon oranları, doku genişleticiler ve radyoterapi sonrası sonuçlarda da benzer şekilde görülmüştür.

American Society of Clinical Oncology, mastektomi sonrasında radyoterapi konusunda bir konsensüs bildirisi yayınlanmıştır.¹⁰ Bu konsensüs bildirisi içerisinde "re- konstrüktif cerrahi ile mastektomi sonrası radyoterapinin entegrasyonu" konusunda bir "tavsiye ya da öneride bulunabilmek için yeterli veri olmadığı" sonucu ortaya çıkmaktadır. Rekonstrüktif cerrahiden sonra uygulanan PMRT'nin tümör kontrolü, komplikasyon oranı, kozmetik sonuç gibi gelişmeleri nasıl etkilediği konusunda sınırlı ve retrospektif veriler mevcuttur. Ayrıca bu serilerde hasta grupları da çok heterojen olup, hem otolog doku ile hem de protez ile rekonstrükte edilmişler birlikte değerlendirilmiş olup, bu hastaların bir kısmı rekonstrüksiyon öncesinde bir kısmı sonrasında ışınlanmalardır. Genelde lokal ve rejyonel nüks oranlarına bakıldığında ister ER ister GR yapılmış olsun bir artış gözlenmemektedir. Dolayısıyla rekonstrüksiyon tümör kontrolünü bozmamaktadır. Ayrıca, ER yapılmış olması kemoterapi ve radyoterapi başlama zamanını etkilememekte ve bu adjuvan tedavilerin başlamasını geciktirmemektedir. Lokal ileri hastalarda dahi rekonstrüksiyonun diğer adjuvan tedavileri geciktirmede ileri sürülmüştür. Otolog kas-deri flebi ile yapılan rekonstrüksiyondan sonra PMRT gerekirse, eğer protez implantı yoksa, komplikasyon ve kötü kozmetik oranlar ışınlama nedeniyle yükselmektedir. Rekonstrüksiyon protez kullanılarak yapılırsa, radyoterapinin varlığı, ister protez öncesinde preoperatif olsun isterse protez sonrasında postoperatif uygulansın, komplikasyon riskini ve kötü kozmetik sonuç oranını artırmaktadır. Buna rağmen, protez ile rekonstrüksiyon yapılmış ve radyoterapi gerekmiş hastaların yine de çok ufak bir kısmında komplikasyon nedeniyle major cerrahi revizyon gerekmektedir. Buna karşın otolog doku ile rekonstrüksiyon hem hasta hem de cerrah için daha karmaşık bir girişimdir. Bu durumda, radyoterapi ile entegrasyonu düşünerek, ve sadece bu faktöre bakarak otolog doku ile rekonstrüksiyonu önermek için yeterli dayanak yoktur. Çok açıktır ki, re- konstrüksiyon ve yönteminin sistemik tedavi ve radyoterapiyi engellememesi şarttır. Konsensus panelistlerine göre ER nispeten erken klinik evredeki (evre I ve II) hastalarda tercih edilmelidir. Oysa PMRT uygulanacağı belli hastalarda (evre IIIB) ER'nin yeri konusunda panelistlerin fikir birliği oluşmamıştır. Rekonstrüksiyonun zamanı primer ve adjuvan tedavileri engellemeyecek şekilde tayin edilmelidir. Tümör kontrolü her zaman önceliklidir

Mastektomi ve rekonstrüksiyon ile PMRT'nin uyumunu sağlamak için bir algoritma yayınlanmıştır.⁷¹ Buna göre, ER ekspander yerleştirilmesi ile başlar, PMRT yapılacaksa, dolun indirilir, radyoterapi bitiminden 2 hafta sonra tekrar şişinilir, ve 3 ay sonra flep veya implant ile GR yapılır.

Yeni radyoterapi tekniklerinin kullanılmasıyla, PMRT yapılmış ve öncesinde erken-rekonstrükte edilmiş memelerde kozmetik sonuç ve komplikasyonlar açısından sorun olmadığı bildirilmiştir.⁷²

Radyoterapi Komplikasyonları

Kot fraktürü, semptomatik olan perikardit, pnömoni- tis veya plevral effüzyon gibi ciddi kabul edilen komplikasyonlar, meme radyoterapisi sonrasında %1-2 oranında bildirilmektedir.⁷³⁻⁷⁶

Periferik lenfatik ışınlama yapılan hastalarda akciğer apeksinde fibrozis sıklıkla gelişmesine rağmen, pnömoni- tisin semptomatik hale gelmesi %10'dan daha düşük oranlarda (sıklıkla %1-12 arasında) bildirilmektedir.^{18, 77}

Meme kanseri tedavisinden sonra hafif-orta derecede kronik kol ödemi gelişmesi oranı %7-63 arasında bildirilmiş olmakla birlikte, daha güncel yayınlarda bu oran %6- 9 arasında bildirilmektedir.^{76,79} Bu komplikasyonun fiz- yopatolojisinde sıklıkla lenfatik obstrüksiyonun üzerinde durulmakla birlikte, venöz akımda meydana gelen ob- trüksiyonun da önemli bir neden olduğu öne sürülmüştür.⁸⁰ Kronik lenf ödemi ekstremitelerde çok nadiren (%0.5) lenfanjiosarkom geliştiği bildirilmiştir.⁸¹ Postoperatif radyoterapi (periferik lenfatik ışınlama) yapılan hastalarda semptomatik (parestezi, hipoestezi, kas gücünde azalma, reflekslerde yavaşlama ve/veya ağrı) brakial plek- sopati %0.6-9 arasında bildirilmektedir.^{18, 77, 82} Bu bulgular genellikle reversibl olup, hafif derecede olarak nitelendirilmişlerdir. Üst ekstremitelerde ödem, hareket kısıtlı- ğı, ağrı, nörolojik defisit gibi tedavi komplikasyonlarının ortaya çıkmasında cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin ortak sorumlulukları vardır. Gustave Roussy Enstitü- sü'nde yapılan bir çalışmada üst ekstremitelerde sekel oranı sadece aksiller disseksiyon yapılmışlarda %7, sadece radyoterapi yapılmışlarda %26, hem disseksiyon hem de aksiller ışınlama yapılmışlarda %34 olarak bildirilmiştir.⁸³ Brakial pleksopati, radyoterapi-kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilenlerde, sadece adjuvan ışınlama yapılanlara kıyasla, anlamlı derecede daha sık gelişmektedir.⁸² Periferik lenfatik ışınlamada brakial pleksopati riskini artırdığı için günde 200 cGy'den daha yüksek fraksiyonların kullanılmaması önerilir.⁸²

İsveç'te yapılan Stockholm I çalışmasında randomize şekilde sadece mastektomi veya mastektomi ile adjuvan radyoterapi yapılan gruplar arasında, tedavi bittikten sonraki yıllar içerisinde (en az 10 yıl takip), morbiditeye bağlı iş günü kaybı farksız bulunmuştur.⁸⁴ Adjuvan

radoterapi meme kanserli bu hastalarda tedavi sonrası morbidi- teyi artırmamıştır.

Adjuvan radyoterapiye bağlı kardiyak sekeller önemle üzerinde durulması gereken bir konudur. Radyasyonun kardiovasküler komplikasyonlara yol açabileceği şüphesizdir.⁸⁵ Üzerinde durulacak husus ise, bütün ışınlanan hastalarda kardiyak komplikasyon riskinin artmadığı ve radyoterapi tekniği ile kardiyak komplikasyon arasındaki ilişkidir. Meme kanserlilerde postoperatif radyoterapi ile kardiyak komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırılırken, iyi ışınlama tekniği kullanılmış seriler göz önüne alınmalıdır; çünkü, radyoterapinin başarılı (sağkalım avantajı sağlayıcı) olabilmesi için iyi teknikle ve yeterli dozda verilmesi şarttır. Radyoterapi tekniği açısından günümüzün şartlarına yakın olarak ve titizlikle yapılmış nadir randomize adjuvan radyoterapi çalışmalarından birisi olan Stockholm I çalışmasında kardiovasküler mortalite incelenmiştir.⁸⁶ Modifiye radikal mastektomiden sonra takip veya adjuvan radyoterapi kollarına randomize edilen hastalarda, 16 yıl ortalama takipten sonra, genel sağkalımda istatistiksel anlamlılık sınırında adjuvan radyoterapi yapılanlarda bir avantaj belirmiştir. Meme kanseri dışındaki ölüm nedenleri bakımından ışınlanan ve ışınlanmayan gruplar arasında bir fark görülmemiştir. Ancak, sonuçlar miyokardın aldığı tahmini olarak hesaplanan toplam ışın dozlarına göre analiz edildiğinde, en yüksek miyokard dozunu alan altgrupta (sol tarafı, kobalt-60 ile tanjansiyel ışınlananlar) iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler, hiç ışınlanmamışlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (relatif risk: 3.2, p<0.05). Mi- yokarda daha az ışın alanlarda (toraks duvarı ve mam- marya interna zinciri elektron ile ışınlanan veya sağ tarafı ışınlanan hastalar) böyle bir artış görülmemiştir. Kardiyak komplikasyonların ortaya çıkmasında ışınlanan taraf, ışın alanların seçimi, ışın alanına giren kalp hacmi, ışın enerjisi, fraksiyonasyon, toplam ışın dozu önemli faktörler olarak sıralanmaktadır.⁸⁶

Cuzick ve ark. 1949 ile 1979 arasında yürütülmüş ve mastektomiden sonra randomize şekilde adjuvan radyoterapi yapılmış 10 çalışmanın meta-analizini yaptıklarında, kardiyak mortalitenin adjuvan ışınlananlarda hiç ışın- lanmayanlara kıyasla arttığını gösterdiler.³ Bu artış, sol tarafı ışınlanan ve toplam radyoterapi dozu daha yüksek olan hasta gruplarında daha belirgin bir durumdaydı. Megavoltaj döneminde ışınlanmış hastalarda kardiyak mortalite relatif riski hiç radyoterapi yapılmamışlara göre 1.35 bulunmuştu (p=0.18); ortovoltaj ve megavoltaj dönemleri birarada değerlendirildiğinde bu risk 1.62 olmuştu (p=0.001).

Uygun radyoterapi tekniğinin kullanılması ve gereksiz ışınlamalardan kaçınılması ile kardiovasküler mortalite komplikasyonu azalacaktır. Nitekim toraks duvarına elektron ışınlaması yapılmış ve kalp dozları titizlikle düzenlenmiş olan Danimarka çalışmasına katılan 3038 kadın arasında yapılan araştırmada radyoterapi alan kolda 10 yıl sonunda kardiyak morbidite ve mortalitenin artmamış olduğu ispat edilmiştir.⁸⁷ Bu sonuçları diğer çağdaş radyoterapi uygulanmış hasta serilerinin sonuçları da te- yid etmektedir. Harvard Tıp Fakültesi'nin araştırmasına göre, radyoterapiden sonra en az 12 yıl takip edilmiş hastalar içerisinde sol ya da sağ memesi ışınlanmışlar arasında kardiyak ölüm oranları ayındır.⁸⁸

Nükleer anjiyografi ile yapılan bir çalışmada, hem sol hem de sağ mammarya interna lenf bezi bölgesi ışınlamasında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda, radyoterapi bittikten 15 gün sonra anlamlı düşüş tespit edilmiş olup, bu bulgu 2 ay içinde düzelmiştir.⁸⁹

Meme ışınlamasından sonra 2-7 (ortalama 6) yıl latent periyod geçtikten sonra, deri anjiosarkomları geliştiği bildirilmektedir.⁹⁰⁻⁹⁵ Bu lezyonlar multipl, mavi-siyah, eritemli deri nodülleri şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bildiriler genellikle 2-3 hastayı içermekte ve sarkom tedavisi olarak mastektomi uygulanan bu hastalarda medyan sağ- kalım 2 yıl civarında olmaktadır.^{93, 95} Meme koruyucu tedaviden sonra anjiosarkom gelişme riski %0.4 olarak hesaplanmıştır.⁹³

Mastektomi sonrasında ışınlanan hastalarda da radyasyona sekonder kemik ve yumuşak doku sarkomlarının göğüs duvarında ve diğer ışın alanına giren bölgelerde geliştiği bilinmektedir.⁹⁶⁻⁹⁸ En sık görülen patoloji osteosarkomdur ve kemik, yumuşak dokudan daha sık etkilenebilir; medyan latent periyod 10 yıl ve en çok tutulan kemik skapula olarak bildirilmektedir. Tedavide cerrahi rezeksiyon ve amputasyonlar ön planda bildirilmiş olup, prognoz kötüdür. Post irradyasyon sarkom gelişmesi riski, uzun takip edilebilen kanserli hastalar için %0.03-0.8 arasında hesaplanmıştır.⁹⁹ Ancak, bu riskin postoperatif ışınlanan meme kanserli hastalarda, bilinmeyen bir nedenden dolayı, daha yüksekçe ve %0.2 civarında olduğu bildirilmiştir.⁹⁸

Meme kanseri nedeniyle mastektomi sonrası tanjansiyel radyoterapi yapılan ve en az 10 yıl takip edilen kadınlarda akciğer kanseri relatif riskinin 1.8-2.0 olduğu bildirilmiştir.^{100, 101} Bir çalışmada relatif riskin sadece ışınlanan taraftaki akciğerde arttığı bildirilirken, bir çalışmada da relatif riskin ışınlanmış tarafta daha yüksek olmasına rağmen her iki akciğer arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.^{100, 101} Amerikan Ulusal Kanser Enstitü - sü'nün yaptığı analize göre, 4600 cGy'lik tipik bir post- mastektomi tanjansiyel ışınlama nedeniyle ipsilateral akciğer kobalt-60 ile ışınlamada 1546 cGy, 6 MV ile ışınlamada 989 cGy, kontrlatéral akciğer ise kobalt-60 ile ışın- lamada 216 cGy ve 6 MV ile ışınlamada 55 cGy toplam doz almaktadırlar.¹⁰¹ Meme koruyucu cerrahiden sonra memesi tanjansiyel ışınlanmış, dolayısıyla günümüze daha yakın bir dönemde daha çağdaş tekniklerle ışınlanmış, kadınlarda akciğer kanseri riski araştırılmıştır.¹⁰² 10 yıla kadar akciğer kanseri riskinde bir artma olmadığı anlaşılmıştır. Bu sonuçlar, erken olmakla ve daha uzun takip gerekmele birlikte, bazı önemli noktalara işaret edebilir. Günümüzün teknolojisi ve tedavi yaklaşımı nedeniyle meme koruyucu tedavide kullanılan tanjansiyel alanlar daha iyi kolime edildiğinden ve çok daha az akciğer hacimleri ışın aldığından dolayı, mastektomili eski serilere kıyasla, akciğer kanseri insidansı anlamlı şekilde düşebilir.

Meme kanseri için postoperatif radyoterapi yapılanlarda karşı memenin aldığı toplam ışın dozu, konservatif tedavi edilenlerde (memesi tanjansiyel ışınlananlarda) ve mastektomi ile tedavi edilenlerde (toraks duvarı tanjansi-

9 K>s>m XIII: Meme Kanserinde Radyoterapi

Belirtilen alanlarda) 50-400 cGy civarında bulunmamada.^{103,105} Tanjansiyel alanlara periferik lenfatik ışınlama alanlarının ilave edilmesi, kullanılan wedge'lerin özellikleri, blok kullanılması, alan kenarlarının oryantasyonu gibi faktörler karşı memenin aldığı dozu etkilemektedir.¹⁰³ Karşı meme kanseri insidansı, sadece mastektomi yapılmışlarda %5-9 arasında, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi yapılmışlarda %2-9 arasında bildirilmektedir.¹⁸ Meme kanseri tanısından sonra en az 10 yıl yaşayan kadınlar arasında radyoterapi yapılmışlarda ışınlanmamışlara göre kontrateral meme kanseri gelişmesi relatif riski 1.2-1.4 arasında bulunmaktadır.^{105,106} Kontrateral memenin aldığı toplam ışın dozu miktarı arttıkça bu riskin de arttığı ve radyoterapiye bağlı bu risk artışının sadece 45 yaşından genç bir yaşta ışınlananlarda tespit edilebildiği, daha yaşlılarda indeks meme kanseri için yapılan ışınlamanın kontrateral meme kanseri relatif riskini artırmadığı bildirilmiştir.¹⁰⁵ Sonuç olarak, meme kanseri tedavisinde uygulanan radyoterapi kontrateral memede kanser gelişmesi riskini anlamlı şekilde artırmamaktadır.^{18,104,106,107}

Bir çalışmada meme kanseri için yapılan postoperatif radyoterapinin lösemi riskini artırmadığı gösterilmiştir.¹⁰⁸ Kollajen vasküler hastalığı bulunanlarda ışınlamadan sonra, yumuşak doku nekrozları gibi, önemli akut ve kronik komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir.^{18,109}

Sigara içen ve radyoterapi görenlerde akciğer kanseri riski 19 kat artarken, sigara içmeyen ve meme radyoterapisi görenlerde bu risk artmamıştır.¹¹⁰

Radyoterapi uygulanırken sigara içmeye devam edenlerde meme kanserinin tekrarlama oranı daha yüksek bulunmuştur.¹¹¹

Radyoterapi Tedavi Alanı Seçimi

Mastektomiden sonra adjuvan radyoterapinin güncelleşmesine ve yeniden taraftar bulmasına neden olan Danimarka çalışmaları,^{1,17} göğüs duvarına ilaveten tüm periferik lenfatik alanlar (aksillanın tüm seviyeleri, supraklaviküler bölge, mamarya interna zinciri) ışınlanmıştır. Ancak günümüzde aksiller diseksiyon yeterli yapılmışsa, bu lenfatik bölge ışınlanmamaktadır;¹¹² bu durumda radyoterapi göğüs duvarına yönlendirilmektedir. Sadece göğüs duvarına radyoterapi yapılması, Danimarka çalışmalarındaki tüm alanların (lokal ve rejyonel) ışınlanması ile elde edilmiş sağkalım avantajını, yaratır mı bilinmemektedir. Buna karşın, aksilla metastazlı hastalarda dahi nükslerin çoğunun göğüs duvarında geliştiği görülmektedir. Örneğin, Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) aksilla pozitif hastalarında, radyoterapi yapılmadan ortaya çıkan nüksler %12 göğüs duvarında, %8 supraklaviküler bölgede, %4 aksillada, %0.2 mamarya internada bildirilmiştir.^{20,113} Bu nedenlerle, "orta riskli" kabul edilen, ve PMRT endikasyonu tartışmalı olan hastalarda (örneğin, mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılmış, aksillası 1-3 tutulu bulunan hastalarda) yürüyen randomize çalışmada, sadece göğüs duvarı ışınlamasına hastalar randomize edilmektedir.¹¹⁴ PMRT endikasyonu konulan tüm hastalarda göğüs duvarı mutlaka ışınlanmaktadır.

Periferik lenfatik alanların ışınlanmasında, teorik olarak meme kanserinin yayılmasını bloke edecek bu bölgelerin direncinin düşürülmesi söz konusu olmakla birlikte, klinik sonuçlara göre lenfatik bölgesi ışınlanmışlarda, buralarda nüksler daha az görülür.¹¹⁵

Supraklaviküler bölge lenf bezlerinin metastazla tutulma oranı, tam (level I,II,III) aksiller diseksiyon yapılmış ve 4'den fazla ganglionda metastaz görülmüşlerde %15- 20'yi geçmektedir.¹¹⁶ Bu verilerin ışığında, aksillada 4'den fazla ganglion metastazı varsa, medyal supraklaviküler alanın ışınlanması prensip kabul edilir.^{10,11,115}

Mamarya interna lenf bezlerinde nüks görülme oranı ve radyoterapisinin gerekliliği yeni bir derlemede ele alınmıştır;¹¹⁷ buna göre, bu bölgeye özel bir radyoterapi alanı yönlendirilirse dahi, burada nüks görülme oranı %1'den az olmaktadır. Finlandiya'da yapılan randomize mamarya interna bölgesini radyoterapiye dahil etme çalışmasında, hasta sayısı sadece 270 olduğundan anlamlı sonuç çıkmamıştır.¹¹⁸ Fransa'da, 1334 hasta göğüs duvarı ve supraklaviküler bölgeler ışınlamasına ek olarak, mamarya interna zincirine radyoterapi için randomize edilmişlerdir.¹¹⁹ On yıllık takip sonunda mamarya interna ışınlaması sağkalımı artırmamıştır. İki büyük yeni randomize çalışmada mamarya interna ışınlamasının katkısı araştırılmıştır (European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22922/10925 ve National Cancer Institute of Canada (NCIC) MA20). Bu son iki çalışmada iç kadranda veya aksilla pozitif hastalara göğüs duvarı veya meme ışınlamasına ilaveten mamarya interna ve supraklaviküler bölge ışınlaması randomize şekilde eklenmiştir.^{120,121} İki çalışmanın sonuçlarına göre, anlamlı bir genel sağkalım avantajı gösterilememiş olmasına rağmen, hastaliksiz sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım uzamış, ve meme kanseri mortalitesi azalmıştır.

Aksiller diseksiyon tam yapılmış, ve ganglion metastazı görülmüş olgularda, aksilla radyoterapisine genel olarak ihtiyaç yoktur. Çünkü bazı özel durumlar dışında cerrahi tedavi edilmiş aksillada nüks oranı %10'dan azdır, ve radyoterapi eklendiğinde kol ödemi ihtimali %30-40'a çıkar.¹¹⁵ Tam diseksiyon sonrasında ekstraksilyer yayılım bildirilmiş olsa dahi, aksillada nüks ihtimali azdır, ve aksilla ışınlamasının bir sağkalım katkısı yoktur.¹²² Aksilla radyoterapisi şu olgularda önerilebilir: N2, N3 hastalık varlığı; pozitif sentinel ganglion sonrası diseksiyon yapılmamış; aksilla metastazı mevcut ve diseksiyon yerine cerrahi örneklem yapılmış; diseksiyon sonrasında cerrah veya patolojik residüel hastalık kaldığını bildirmiş; aksiller diseksiyon veya örneklem yapılmamış bir olguda aksillada metastaz bulunma ihtimali %10'dan fazla olarak düşünülüyorsa.

Lenfatik bölgelerin ışınlanması, kardiyotoksikite, pno monitis, lenfödem, brakial pleksopati, ikincil malignite

gelişimi riskleri açısından dikkatle irdelenmelidir (Bu riskler “Komplikasyonlar Bölümü”nde ayrıntılı açıklanmıştır). PMRT önerilenlerde göğüs duvarını tedaviye almak bugün standarttır. Mamarya interna ışınlamasının yararı vardır ama yukarıda belirtildiği şekilde kısıtlıdır. Dörtten fazla ganglion metastazı bulunanlarda, supraklaviküler alan ve diseke edilmemişse Level III aksilla ışınlaması önerilir. Tam diseksiyon yapılmış hastalarda alt-aksilla ışınlaması endikasyonu, cerrahiden sonra residüel hastalık kalma ihtimali varsa konulur; genelde gerek yoktur.

KAYNAKLAR

1. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.
2. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal woman with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
3. Cuzick J, Stewart H, Peto R. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:15-29.
4. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
5. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.
6. Gebiski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses; a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:26-38.
7. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000;55:263-272.
8. Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley C, Curran WJ, Desler A et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement; adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
9. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP et al. Deescalating and escalating treatments for early stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference. *Ann Oncol* 2017; 28: 1700-12.
10. Recht A, Comen EA, Fine R et al. Postmastectomy radiotherapy: an ASCO, ASTRO, and SSO focused guideline update. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6: e219-e34.
11. Moo TA, McMillan R, Lee M et al. Selection criteria for postmastectomy radiotherapy in t1-t2 tumors with 1 to 3 positive lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3169-74.
12. Kurtz J. EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1961-74.
13. Belkacemi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourcier C, Hery M, Ganem G. et al. Radiotherapy for invasive breast cancer: Guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint Paul de Vence. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2011; 79: 91-102.
14. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG b and c randomised trials. *Radiother Oncol* 2007; 82: 247-253.
15. Van der Hage JA, Putter H, Bonnema J. Impact of locoregional treatment on the early stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2192-99.
16. Whelan T, Darby S, Taylor C. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. Educational Book, ASCO Meeting, 2007, p. 3-10.
17. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J. Randomized trial evaluating postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen. Results from the DBCG 82c trial. *Lancet* 1999;353:1641- 1648.
18. Buchholz TA, Haffty BG. Breast cancer: Locally advanced and recurrent disease, postmastectomy radiation, and systemic therapies. In: Halperin ED, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5 th ed. Philadelphia: Lippincott W&W; 2008. p.1292-1317.
19. EBCTCG, McGale P, Taylor C. et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality; meta-analysis of individual data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127-35.
20. Recht A, Gray R, Davidson N, Fowble B, Solin LJ, Cummings FJ et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-1700.
21. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-27.
22. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglioni GM, Holmberg SB et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I-VIII. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1205-13.
23. Taghian A, Jeong J-H, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4247-54.
24. Sharma R, Bedrosian I, Lucci A, Hwang RF, Rourke L, Qiao W, et al. Present day locoregional control in patients with T1-2 breast cancer with 0 and 1 to 3 positive lymph nodes after mastectomy without radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010, doi 10.1245/s10434-010-1089-x
25. Cheng JC, Chen C, Liu M, Tsou MS, Yang PS, Jian JJ et al. Locoregional failure of postmastectomy patients with 1-3 positive axillary lymph nodes without adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 980-88.
26. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Theriault R, Sindletary SE, McNeese MD. The influence of pathological tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 735-42.
27. Dinçer M. Mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi: Tartışılan endikasyonlar. *Meme Sağ Der* 2008; 4: 9-14.
28. Karlsson P, Cole B, Price K, Coates AS, Castiglioni GM, Gusterson BA et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2019-26.
29. Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivoto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 59-65.
30. Cheng SH, Horng CF, West M. Genomic prediction of locoregional recurrence after mastectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4594-602.
31. Kunkler IH, Canney P, van Tienhoven G, Russell NS. MRC/EORTC (BIG 2-04) SUPREMO Trial Management Group. Elucidating the role of chest wall

- irradiation in intermediate-risk breast cancer. *Clin Oncol* 2008; 20: 31-4.
32. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S. Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 365-73.
 33. Ohri N, Haffty BG, Buchholz TA. The role of postmastectomy radiotherapy in patients with stage II breast cancer. *Cancer* 2018; 124: 450-2.
 34. Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, Osteen R, Silver B et al: Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1987; 60: 1219-25.
 35. Syed AMN, Puthawala AA, Orr LE. Primary irradiation in the management of early or locally advanced carcinoma of the breast. *Br J. Radiol* 1984; 57:317-21.
 36. Piccart MJ, De Valeriola D, Paridaens R. Six year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62:2501-6.
 37. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D et al: Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507-16.
 38. Bedwinek J, Rao DV, Perez C, Lee J, Fineberg B. Stage III and localized stage IV breast cancer: Irradiation alone versus irradiation plus surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982, 8:31-6.
 39. Perez CA, Graham ML, Taylor ME. Management of locally advanced carcinoma of the breast: I) Noninflammatory. *Cancer* 1994, 74:4453-65.
 40. DeLena M, Varini M, Zucalli R, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. *Cancer Clin Trials* 1981, 4:229-36.
 41. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun, Chu F, Holland JF, Thirwell MP et al. Combination of chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1988, 6:261-9.
 42. Klefström P, Gröhn P, Heinonen E, Holsti P, Holsti M. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1987, 60:936-2.
 43. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, Swain E, Oshagussy J, Bader J et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23:949-60.
 44. Jacquillat CL, Baillat F, Weil M. Results of a conservative treatment combining induction and consolidation chemotherapy, hormonal therapy, and external and interstitial irradiation in 98 patients with locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988, 61:1977-82.
 45. Calais G, Descamps P, Chapet S, Turgeon V, Reynaud BA, Lemarie E et al. Primary chemotherapy and radiosurgical breast conserving treatment for patients with locally advanced operable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26:37-42.
 46. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN: Feasibility of breast conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992, 69:2849-52.
 47. Schwartz GF, Birchansky Ca, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Bierman WA et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994, 73:362-9.
 48. Fields J, Perez C, Kuske R, Fineberg BB, Bartlett N. Inflammatory carcinoma of the breast: treatment results on 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, 17:249-255.
 49. Arriagada R, Mouriessie H, Spielmann M, Mezlini A, Oudinot P, Lechavalier T et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 19:1207-1210.
 50. Bedwinek J. Natural history and management of isolated local-regional recurrence following mastectomy. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4: 260-9.
 51. Gianni L, Norton L, Wolmark N, Suter TM, Bonadonna G, Hortobagyi GN. Role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4798-808.
 52. Bristol JJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Domain D, Singletary E et al: Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 47484.
 53. McGuire SE, Gonzalez-Angulo A, Huang EH, Tucker SE, Kau SW, Yu TK et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 68:1004-9.
 54. Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP, Parida DS, Deutsch M, Castanio A et al. Low locoregional recurrence rate among node negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006, 24:3927-32.
 55. Johnson ME, Handorf EA, Martin JM, Hayes SB. Postmastectomy radiation therapy for T3N0 : a SEER analysis. *Cancer* 2014; 120: 3569-74.
 56. Floyd SR, Buchholz TA, Haffty BG. Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 358-64.
 57. Goulart J, Truong P, Woods R, Speers CH, Kennecke H, Nichol A: Outcomes of node negative breast cancer 5 centimeters and larger treated with and without postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80: 758-64.
 58. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 17-23.
 59. Huang EH, Tucker SL, Strom EA et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4691-99.
 60. Lara Jimenez P, Garcia Puche JL, Pedraza V: Adjuvant combined modality treatment in high risk breast cancer patients. Ten year results. 5th European Organization for Research and Treatment of Cancer, Breast Cancer Working Conference, Leuven, (abstr): 293, 1991.
 61. Rouesse J, Dela-Lande B, Bertheault-Cvitkovic F. A phase III randomized trial comparing concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1072-80.
 62. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop W: Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003, 21: 555-563.
 63. Livi L, Borghesi S, Saieva C, Meattini I, Rampini A, Petrucci A. Radiotherapy timing in 4820 patients with breast cancer: University of Florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 73:365-369.
 64. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, Belkacemi Y: Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: A comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009; 71: 102-16.
 65. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, Butler CE, Lee GK, Langstein HN, et al: The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 66:76-82.

66. Kuske R et al: Radiotherapy and breast reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21: 339-346.
67. Hanks S, Lyons JA, Crowe J, Lucas A, Yetman RJ. The acute effects of postoperative radiation therapy on the transverse rectus abdominis myocutaneous flap used in immediate breast reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47: 1185-1190.
68. Victor S, Brown DM, Horwitz E, Martinez AA, Kini VR, Pettinga J et al. Treatment outcome with radiation therapy after breast augmentation or reconstruction in patients with primary breast cancer. *Cancer* 1998, 82: 1303-1309.
69. Kruger E. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 49: 713721.
70. Evans G. Reconstruction and the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg* 1995, 96: 1111-1115.
71. Kronowitz SJ: Delayed-immediate breast reconstruction: Technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg* 2010, 125:463-474.
72. McCormick B: Breast reconstruction combined with radiation therapy: Long term risks and factors related to decision making: *Cancer J* 2008, 14:264-268.
73. Bedwinek J, Perez C, Kramer S, Brady L, Goodman R, Grundy G. Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast. *Cancer Clin Trials* 1980, 3: 11-16.
74. Pierce SM, Recht A, Lignos TI, Abner A, Vicini F, Silver B et al. Long term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 23: 915-923.
75. Calle R, Pilleron J, Schlienger P, Vilcoq J. Conservative management of operable breast cancer. Ten years' experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1978, 42: 2045-2053.
76. Danoff BF, Pajak TF, Solin LJ, Goodman RL. Excisional biopsy, axillary node dissection and definitive radiotherapy for stages I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985, 11: 479-483.
77. Uematsu M, Bornstein BA, Recht A, Abner A, Come SE, Shulman LN et al. Long-term results of postoperative radiation therapy following mastectomy with or without chemotherapy in stage I-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 25: 765-770.
78. Mortimer PS, Regnard CFB: Lymphostatic disorders. *Br Med J* 1986, 293: 347-349.
79. Montague ED, Gutierrez AE, Barke JL. Conservation surgery and irradiation for the treatment of favorable breast cancer. *Cancer* 1979, 43: 1058-1061.
80. Svensson WE, Mortimer PS, Tohno E, Cosgrove DO: Colour Doppler demonstrates venous flow abnormalities in breast cancer patients with chronic arm swelling. *Eur J Cancer* 1994, 30: 657-660.
81. Martin MB, Kon ND, Kawamoto EH, Myers RT, Sterchi JM. Postmastectomy angiosarcoma. *Ann Surg* 1984, 50: 541-545.
82. Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L, Schröder H; Rose C. Radiation induced brachial plexopathy. Neurological follow up in 161 recurrence free breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26: 43-49.
83. Dewar JA, Sarrazin D, Benhamou E, Petit Jy, Benhamou S, Arriagada R et al. Management of the axilla in conservatively treated breast cancer. 592 patient treated at Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987, 13:475-481.
84. Rotstein S, Nilsson B, Gustave-Kadaka E, Andersson S: Long-term follow up of sickness periods in breast cancer patients primarily treated with surgery and radiotherapy or surgery only. *Acta Oncol* 1989, 28: 817-822.
85. Levitt SH: Cardiac damage following radiation treatment of primary breast cancer. Assessing the risk, exploring the cause. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 22: 1157-1158.
86. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johannsson H: Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 22:887-896.
87. Hojris I, Overgaard M, Christensen J, Overgaard J. morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy. 1999, *Lancet* 354:1425-1430.
88. Nixon A, Manola J, Gelman R et al: No long term increase in cardiac related mortality after breast conserving surgery and radiation therapy using modern techniques. *J Clin Oncol* 1998, 16:1374-1379.
89. Lagrange JL, Darcourt J, Benoliel J, Bensadoun RJ, Migne- co O. Acute cardiac effect of mediastinal irradiation. Assessment by radionuclide angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 22:897-903.
90. McCormick B: Radiation therapy for breast cancer. *Curr Opin Onc* 1995, 7:511-516.
91. Del Mastro, Garrone O, Guenzi M. Angiosarcoma of the residual breast after conservative surgery and radiotherapy for primary carcinoma. *Ann Oncol* 1994, 5: 163-165.
92. Zucali R, Merson M, Placucci M, Dipalme S, Veronesi U. Soft tissue sarcoma of the breast after conservative surgery and irradiation for early mammary cancer. *Radiother Oncol* 1994, 30: 271-273.
93. Wijnmaalen A, van Ooijen B, Geel BN. Angiosarcoma of the breast following lumpectomy, axillary lymph node dissection, and radiotherapy for primary breast cancer: Three case reports and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, 26: 135-139.
94. Chov A, Barr LC, Serpell JM, Baum M: Radiation induced sarcoma of the retained breast after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993, 19: 376-377.
95. Stokkel MPM, Peterse HL : Angiosarcoma of the breast after lumpectomy and radiation therapy for adenocarcinoma. *Cancer* 1992, 69: 2965-2968.
96. Souba WW, McKenna RJ, Meis J. Radiation induced sarcomas of the chest wall. *Cancer* 1986, 57: 610-615.
97. Dinçer M, Kocaoğlu M, Eralp L. Radyoterapiye bağlı se- konder sarkom oluşumu. Vaka takdimi. *Acta Orthop Tra- umatol Turc* 1994, 28: 59-61.
98. Pendlebury S, Bilous M, Langlands A: Sarcomas following radiation therapy for breast cancer. A report of three cases and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31: 405-410,.
99. Mark RJ, Poen J, Tran LM, Fu YS, Heaps J, Parker RG. Post-irradiation sarcomas. A single institution study and review of the literature. *Cancer* 1994, 73: 2653-2662.
100. Inskip P, Stovall M, Flannery J: Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86: 983-989.
101. Neugut AI, Robinson E, Lee WC. Lung cancer after radiation therapy for breast cancer. *Cancer* 1993, 71: 30543057.
102. Travis L, Curtis R, Inskip P: Lung cancer risk and radiation dose among women treated for breast cancer (Letter). *J Natl Cancer Inst* 1995, 87: 60-65.
103. Fraas BA, Roberson PL, Lichter AS, Murray T, Karwoski K, Kutcher GJ. Dose to the contralateral breast due to primary breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985, 11: 485-496.
104. Levitt SH, Mandell J: Benefits versus risks in conservation surgery with irradiation for breast cancer. *Am J Med* 1984, 77: 93-100.
105. Boice JD, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992, 326: 781-785.
106. Hankey BF, Curtis RE, Naughton MD. A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1983, 70: 797-804.

107. Horn PL, Thompson WD: Risk of contralateral breast cancer. *Cancer* 1988, 62: 412-424.
108. Curtis RE, Hankey BF, Myers MH, Young JL: Risk of leukemia associated with the first course of cancer treatment. An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results section. *J Natl Cancer Inst* 1984, 72: 531-544.
109. Fleck R, McNeese MD, Ellerbroek NA, Hunter TA, Holmes FA. Consequences of breast irradiation in patients with preexisting collagen vascular diseases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, 17: 829-833.
110. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut A: Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26:392-398.
111. Reynold P, Hurley S, Goldberg DE, Anton H, Bernstein, Deapen D, et al: Active smoking, household passive smoking, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 96: 1-6.
112. Kunkler I. Adjuvant chest wall radiotherapy for breast cancer. Black, white, and shades of grey. *EJSO* 2010; 36: 3314.
113. Recht A. Evidence based indications for postmastectomy irradiation. *Surg Clin North Am* 2003; 83: 995-1013.
114. Kunkler IH, Canney P, van Tenhoven G, Russel NS. On behalf of the MRC/EORTC (BIG 2-04) SUPREMO Trial Management Group. Elucidating the role of chest wall irradiation in "Intermediate-risk" breast cancer. *Clin Oncol* 2008; 20: 31-4.
115. Kunkler I. Radiotherapy of the regional lymph nodes: Shooting at the sheriff? *Breast* 2009; 18: S112-20.
116. Strom EA, Woodward WA, Katz A, Buchholz TA, Perkins GH, Jhigran A, et al. Regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1508-13.
117. Chen R, Lin NU, Golshan AM, Harris JR, Bellon JR. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management- a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 20: 4981-9.
118. Holli K, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation. Results of a randomized trial. *Radiother Oncol* 1995; 36: 172-6.
119. Romestaing P, Belot A, Hennequin C, Bosset J, Maignon P, Dubois J, et al. Ten year results of a randomized trial of internal mammary chain irradiation after mastectomy. *Proc 51th Annual ASTRO Meeting, 2009, S1.*
120. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317-27.
121. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 307-16.
122. Hetelikidis S, Scdhnitt SJ, Silver B, Manola J, Bornstein BA, Nixon AJ, et al. The significance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 31-4.

Meme koruyucu cerrahi yapılmış olgularda tüm memenin postoperatif ışınlanması yerine, sadece tümörü içeren belli bir meme hacmine radyoterapi uygulamak ilgi çekmektedir. Bu radyoterapi yöntemine “ak- selere parsiyel meme ışınlanması” (APMI) ismi verilir. Bu yöntemde radyoterapi süresi çok kısaldır, komşu normal organlar çok düşük doz alır, ve memenin tümör yatağına uzak dokusu az ışın dozu alır. Buna karşılık teorik dezavantajı, tümör yatağına uzak meme dokusu içersinde bulunan okült kanser odakları tedavi almaz ve nüks oranları uzun dönem takipte yüksek çıkabilir. APMI için ilginin artması üzerine birçok randomize çalışma başlatılmış olup, bu uygulama ile tüm meme ışınlanması kıyaslanmaktadır. Ancak büyük ve çok merkezli randomize çalışmaların sonuçları yayınlanmamış olmasına rağmen, APMI uygulamaları artmakta olduğundan, uygun hasta seçimine yol göstermek için, radyoterapi birlikleri A.B.D ve Avrupa’da Rehberler yayınlamışlardır. Holland,¹ Vaidya,² Faverly,³ Frazier,⁴ Rosen⁵ gibi çalışmacılar, lum- pektomiden sonra memenin diğer kadranslarında bulunan kanser odaklarını spesimenlerde araştırmışlardır. Olguların, %60’lara ulaşan bölümünde indeks tümörün bulunduğu kadranın dışında da kanser odakları bildirilmiştir. Bu bulgular APMI ile ilgili kuşkuları doğurmaktadır. Radyoterapi süresini kısaltmak, hipofraksiyone tedavi, geç yan etkileri artırmak bakımından riskli görülür. APMI ile radyoterapi süresi 6-7 haftadan, 1 gün ile 5 gün arası bir süreye inmektedir. APMI yönteminin radyobiyojisi de üzerinde çalışılmakta olan bir konudur. Meme kanseri hücrelerini alfa-beta oranı 4 olarak kabul edilir, böylece normal yumuşak doku gibi davranacağı kabul edilerek, hipofraksiyone tedaviden daha fazla yarar görüleceği öne sürülür.⁶

Teknikler **Interstisyel Brakiterapi**

APMI uygulamaları interstisyel brakiterapi yöntemi uygulanarak başlamıştır.⁷ İlk bildirilen Ochsner Kliniği çalışmasında, 1992-1993 arasında tümürlü kadrana kate- ter yerleştirerek brakiterapi uygulanmış 50 hastanın, 6 yıllık takibinde sadece bir kadında meme nüksü açıklanmıştır. Bu teknik ile en geniş seriyi Vicini ve ark. yayınlamıştır:⁸ 199 olguda 4-5 gün süren implant tedavisinden sonra, 5 yıllık takiple meme nüksü %1 ve iyi-mükemmel kozmetik sonuç %99’dur. Teknik olarak hem low-dose-rate (LDR) (4 günde 50 Gy), hem de high-dose-rate (HDR) (günde 2 fraksiyon, toplam 10 fraksiyon, 5 günde, 34 Gy) ışınlanmış olgular vardır. Implant hacmi, lumpektomi ka- vitesine 1-2 cm meme dokusu eklemek ile oluşturulmuştur ve çok planlı uygulama yapılmıştır.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) pros- pektif bir faz II çalışma sonucu yayınlamıştır;⁹ 99 olguda, 5 yıl sonunda meme nüksü HDR yapılanlarda %3, LDR uygulanmışlarda %6 bulunmuştur. Major toksisite %3 (HDR) ve %9 (LDR) olguda bildirilmiştir.

Çok planlı interstisyel brakiterapi ile APMI ve tüm meme ışınlanmasını randomize şekilde karşılaştıran iki çalışmanın sonuçları Budapeşte’den bildirilmiştir.^{10,11} Beş yıllık takiple hastalısız sağkalım, meme kanserine bağlı sağkalım, genel sağkalım sonuçları farksızdır. Kozmetik açıdan APMI daha kötü bulunmamıştır.

Balonlu Kateter ile Brakiterapi

A.B.D.’de geliştirilmiş ve Mammosite ismi ile patent- lenmiş, bir brakiterapi kateteri, ucunda şişirilebilen ve lumpektomi kavitesini doldurup fikse eden balonu ve radyoaktif kaynağı taşıyan aplikatörü 2002 yılında kullanım izni almıştır.¹² Bu aplikatör A.B.D.’de çok yaygın kullanıma alanı bulmuştur.¹³ Buna rağmen, enfeksiyon, semptomatik seroma, hedef hacmi yeterince kapsayama- ma, yağ nekrozu gibi riskleri bulunduğu bildirilmekte- dir.¹⁴

Mammosite ile en geniş seriyi Cuttino ve ark. bildirmişlerdir.¹³ Dokuz merkezden toplanan 483 hastada, 3 cm’den ufak, temiz cerrahi sınırlı, ve tek odaklı tümörlerde, lumpektomiden sonra ışınlama Mammosite ile tümör lojuna yapılmıştır. İki yıllık takip sonunda meme nüksü %1.2 ve mükemmel-iyi kozmetik sonuç oranı %91’dir. 2009 yılında yayınlanan bildirimde¹⁵1440 hastanın sonuçları duyulmuştur. Bu kayıtlı hastaların erken evre ve iyi prognostik özellikli olgulardan seçilmiş oldukları görülmektedir. Medyan yaş 65, medyan tümör çapı 1 cm, aksilla negatif hasta oranı %92, sınır negatif hasta oranı %100’dür. Uygulamada 5 günde, 10 fraksiyon ışınlama ile toplam 34 Gy verilmiştir. Üç yılda me- me-içi nüks oranı %1 bulunmuştur.

Üç-Boyutlu Konformal APMI

İlk APMI uygulamaları brakiterapi ile başlamış olsa da eksternal radyoterapi cihazlarını kullanarak ve üç-boyut- lu planlama tekniklerinden yararlanarak bu tedavi yöntemini uygulamak cazip gelmiştir.¹⁶ Avantajları invazif yöntem olmaması, memeye enstrumantasyon gerektirmemesi, enfeksiyon veya kanama riski yaratmaması, daha homojen ışınlama olanağı sunması, öğrenme süresinin daha kısa olması, her radyoterapi merkezinde özel cihaz veya aplikatör alımı gerektirmeden uygulanabilmesi olarak sıralanır. Bu ışınlamada hedef hacmin seçilmesi konusunda halen tartışmalar sürmektedir.¹⁷ Tedavi ve normal doku tolerans dozları, tedavi hacmi, tedavi alanı, seçimi açısından genellikle William Beaumont Hastanesinin tarifi

adapte edilerek kullanılmaktadır;¹⁸ bu teknikle APMI uygulanmış 94 hastada, 4 yıl sonra meme-içi nüks oranı %1, iyi kozmetik %89 bildirilmiştir.¹⁹ Bu tekniğin geliştirilmesindeki amaç, lumpektomiden sonra yeni bir cerrahi girişim yapmadan, parsiyel meme ışınlanması gerçekleştirmek, doz homojenizasyonunu artırarak, yağ nekrozu oranını azaltmak ve böylece daha iyi bir kozmetik sonuç elde etmektir. Ayrıca eksternal radyoterapi ve 3-boyutlu planlama artık her radyoterapi merkezinde bulunan ve öğrenme süresi nispeten daha kısa olan yöntemlerdir. Bu hastanenin tarif ettiği yöntemde hasta sırtüstü yatarken, kolu başının üstünde olarak planlama BT'sine alınır. BT kesitlerinde CTV (clinical target volume) olarak, lumpektomi kavitesine 1,5 cm ilave edilir. Ancak, derinin 5 mm altından ve akciğer-göğüs duvarı bileşkesinin 5 mm dışından geçilecek şekilde hedef hacim modifiye edilir. Solunum sırasındaki hareketi ve günlük hastaya pozisyon vermedeki (setup) değişimleri kompanse etmek için PTV (planning target volume) oluşturulurken CTV'ye 1 cm sınır eklenir. Tedavi sabah ve akşam olmak üzere, iki tedavi arasında en az 6 saat bırakılarak, günde 2 defa uygulanır. Tedavi dozu 3.85 Gy'dir. Böylece 10 tedavi, 5 günde, toplam 38.5 Gy doz verilmiş olur. Bu dozun radyobiyojik eşdeğer karşılığı 45 Gy/ 1.8 Gy/ 25 fraksiyondur; dolayısıyla bu doz, halen standart uygulama kabul edilen ve tüm memenin 45-50 Gy ile tümör lojunun ek-doz (boost) ile 60-66 Gy aldığı uygulamadan düşüktür. Bu nedenle APMI ile verilen 38.5 Gy dozdan sonra uzun süreli takiplerde, tümör loju nükslerinin artıp artmayacağı takip edilmelidir. Bu yöntem, halen yürümekte olan NSABP ile RTOG'nin ortak randomize çalışmasında, standart tüm meme radyoterapisi ile mukayese edilen eksternal APMI için kullanılmaktadır.

Intraoperatif APMI

Lumpektomi sırasında (intraoperatif) elektron ışını kullanılarak, tek fraksiyon radyoterapiyle APMI uygulaması Milano Kanser Enstitüsü'nde geliştirilmiştir (20). Tümör çıkartıldıktan sonra özel geliştirilmiş bir lineer hızlandırıcının konus-aplikatörü tümör lojuna sokularak tek dozlu bir tedavi verilir. Faz II çalışma sonrasında 21 Gy'lik tek doz benimsenmiş olup, halen bu doz ile yürütülen bir Faz III çalışmaları vardır. Kadrantektomi sonrasında, tümör lojunun pektoral fasya tarafına bir ışın bloke edici metal disk konularak, akciğer ve kalp korunduktan sonra, tümör lojunu çevreleyen sınırlı meme dokusu intraoperatif olarak tek dozda ışınlanmaktadır. Tümör loju kavitesi etrafındaki "normal" meme dokusu 1.5-3.0 cm bir sınır ile bu tedavi dozunu almaktadır. Işınlama bittikten sonra radyoterapiye ait bütün aplikatörler uzaklaştırılıp, kavite kozmetik bir şekilde kapatılır, ve hastanın meme koruyucu tedavisinin radyoterapi komponenti de bitirilmiş olur. Bu enstitüde halen yürütülmekte olan Faz III çalışmaya ELIOT adı verilmiştir.

Intraoperatif radyoterapi ayrıca, elektron yerine yüzeysel ışınlama yapan X-ışınları ile de uygulanabilmektedir. Bu yöntem ile halen İngiltere'de yürütülen bir prospektif çalışma (TARGIT) vardır.²¹ Özel ortovoltaj cihazının bu uygulama için kullanılan enerjisi 50 kV'dir. İntra-operatif tedavide, tümerektomi lojuna sokulan küresel aplikatör ile 1 mm uzaklığa verilen tek fraksiyon radyoterapi dozu 2.0 Gy'dir; bu da 1 cm uzaklıkta 5-7 Gy'lik bir doza karşılık gelir. Lumpektomi sonrasında kavitenin büyüklüğüne göre seçilen çeşitli çaplarda küresel intraoperatif uygulama aplikatörleri yapılmıştır. Aplikatör boşluğa sokulduktan sonra yaklaştırma sutürleri konular ve ışınlama 20-25 dakika sürer. Hasta uyandıığında meme koruyucu tedavinin cerrahi ve radyoterapi uygulamaları bitmiş olur.

Final patoloji raporu hasta uyandıktan günler sonra çıkar. Bu durumda eğer cerrahi sınırdaki kanser sorunu varsa, hastanın hangi ek dozu, hangi meme bölgesine alması gerektiği sorun oluşturur. Intraoperatif radyoterapinin meme tedavisindeki önemli sorunlarından birisi budur. Ayrıca, intraoperatif tedavi ile efektif kanser tedavisi dozunu alan, genellikle 1 cm çapındaki çevre meme dokusu yeterince tedavi edilen bölgemidir bilinmemektedir.

APMI'nın Geleceği

Günümüzde en popüler APMI tekniği olan 3-boyutlu konformal radyoterapi ile yapılmış çalışmaların sınırlı hasta sayısı ve kısa dönemli takip sonuçları yayınlanmıştır. Yine A.B.D.'de en sık kullanılan yöntemlerden Mam-mosite ile de kısa dönemli takip sonuçları bilinmektedir. En eski uygulama olan çok planlı brakiterapi ise, invazif olması, özel eğitim ve deneyim gerektirmesi nedeniyle tercih edilmemektedir. Ancak APMI ile tedavi süresi çok kısaldığından hastalar ve hekimler tarafından tercih edilmektedir. Bu durumda, büyük ve çok merkezli randomize çalışmaların uzun dönemli sonuçları bilinmeden uygulamalar artmaktadır. Ulusal dernekler, Uluslararası akademik kuruluşlar bazı rehberler yayımlayarak, hekimleri doğru hasta seçimi konusunda yönlendirmektedirler. Bu rehberler içerisinde enson yayınlananı ASTRO²² ve GEC-ESTRO'ya²³ aittir. ASTRO bildirgesine göre, eğer bir hastaya prospektif çalışmaya dahil edilmeden APMI uygulanacaksa, "en uygun hasta grubu (suitable)", "riskli hasta grubu (cautionary)", "uygun olmayan hasta grubu (unsuitable)" gibi seçim kategorileri vardır. Uygun hastalarda, bilgilendirilmiş onam alınarak APMI önerilebilir. Diğer iki kategorideki hastaların sadece araştırma protokollerinde APMI ile tedavi edilebileceği söylenmektedir. Günümüzde APMI için "uygun" bulunan ve çalışma dışında, bu yöntem uygulanabilecek hastaların özellikleri şöyle sıralanmıştır: 60 yaşın üzerinde, T1N0M0, tek odaklı, sınırlar 2 mm'den fazla temiz, östrojen reseptörü pozitif, invazif duktal kanser histopatolojisinde, lenfovasküler boşluk invazyonu görülmeyen olgular. ASTRO Rehberinde, bugüne kadar yayınlanmış randomize ve tek kollu prospektif çalışmaların sonuçları da sunulmaktadır. Ayrıca, uygulama teknikleri ile hedef doku ve korunması gereken normal doku ile

organların tolerans sınırlarından da söz edilmektedir.

Devam eden randomize çalışmalar içerisinde en önemli ve büyük olanı NSABP B39/RTOG 0413 protokodur. Bu çalışmada APMI ile standart tüm meme ışınlanması kıyaslanmaktadır. Çalışma 2005 yılında açılmış olup, riskli hastalar kategorisinde olgu sayısının artırılmasına ihtiyaç olmuştur. Standart tedavi kolunda tüm meme 50 Gy ve tümör loju 10-16 Gy ek-doza alır, tedavi 6-7 hafta sürer. Deneysel kol kabul edilen APMI uygulamasında üç tekniğe müsaade edilmektedir: interstisyel brakiterapi, Mammosite, 3-boyutlu konformal radyoterapi. Interstisyel ve balonlu intrakaviter yöntemlerde günde iki defa 3.4 Gy doz verilerek, 5 gün ve on tedavide 34 Gy ile tedavi tamamlanır. Eksternal tedavide 3.8 Gy günde iki defa, toplam 10 fraksiyon, 5 günde toplam 38.5 Gy ile tedavi tamamlanır. Bu randomize çalışmaya insitu (DCIS) kanserler, invazif lobüler kanser, aksilları 1-3 pozitif olgular, kemoterapi almışlar gibi aslında ön bilgilere göre APMI için uygun olmadığı, riskli olduğu kabul edilen hastalar da katılabilmektedir. Teknik açıdan merkezler titizlikle izlenmektedir. Lokal kontrol, sağkalım, toksisite açısından kıyaslamalar yapılacaktır. Ayrıca, üç farklı APMI yönteminin de dolaylı bir kıyaslaması olabilmektedir. Sonuçların açıklanması beklenmemektedir.

APMI kısa süren bir tedavi olması nedeniyle kabul gören ve tercih edilen bir uygulamadır. ASTRO ve ESTRO gibi radyoterapinin en önemli ve en büyük derneklerince yayınlanmış rehberdeki kriterlere uygun düşen olgularda yapılması medikolegal açıdan sorunsuz görünmektedir. Bu düşük riskli hastaların dışında kalanlara APMI, ancak etik kurul onaylı bir araştırma içerisinde uygulanabilir. Herşeye rağmen, APMI ile ilgili sonuçlar az hasta sayılı serilerde ve kısa takip süreleri sonrasında verilmiştir. Bu bilgi eksikliğinden, APMI tedavisi alacak hastaların haberdar edilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JHCL. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-90.
2. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mitra I. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 1996; 74: 820-4.
3. Faverly DRG, Hendriks JHCL, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001; 91: 647-59.
4. Frazier TG, Wong RWY, Rose D. Implications of accurate pathologic margins in the treatment of primary breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 37-8.
5. Rosen PP, Fracchia AA, Urban JA. "Residual" mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. *Cancer* 1975; 35: 739-47.
6. Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: A systematic review. *Radiation Oncol* 2009; 90: 1-13.
7. King TA, Bolton JS, Kuske RR, Fuhrman GM, Scroggins TG, Jiang XZ. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for T (is, 1,2) breast cancer. *Am J Surg*. 2000; 180: 299304.
8. Vicini FA, Kestin L, Chen P, Benitez P, Goldstein NS, Martinez A. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95: 1205-1210.
9. Kuske RR, Winter K, Arthur DW, Bolton J, Rabinowitz R, White J, et al. Phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: toxicity analysis of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 45-51.
10. Polgar C, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Mangel L, et al. Sole brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: five-year results of a phase I-II study and initial findings of a randomized phase III trial. *J Surg Oncol*. 2002; 80: 121-128.
11. Polgar C, Fodor J, Major T, Nemeth G, Lövey K, Orosz Z, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma: 5 year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69: 694-702.
12. Keisch M, Vicini F, Kuske RR, Herbert M, White J, Quiet S, et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 289-293.
13. Cuttino LW, Keisch M, Jenrette JM, Dragun AE, Prestige BR, Quiet CA, et al. Multi-institutional experience using the MammoSite radiation therapy system in the treatment of early-stage breast cancer: 2-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 107-114.
14. Biagioli MC, Harris EER. Accelerated partial breast irradiation: Potential roles following breast conserving surgery. *Cancer Control* 2010; 17: 191-204.
15. Nelson JC, Beitsch PD, Vicini FA, Quiet CA, Garcia D, Snider HC, et al. Four-year clinical update from the American Society of Breast Surgeons MammoSite brachytherapy trial. *Am J Surg*. 2009; 198: 83-91.
16. Karaman Ş, Dinçer M, Küçüçük S, Çakır A, Sakalhoğlu B, Dağoğlu N. Üç boyutlu konformal eksternal radyoterapi kullanılarak yapılan akselere parsiyel meme ışınlanması. *Türkiye Klinikleri* 2013; 33: 825-35.
17. Kirby AM, Coles CE, Yarnold JR. Target volume definition for external beam partial breast radiotherapy: clinical, pathological and technical studies informing current approaches. *Radiation Oncol* 2010; 94: 255-63.
18. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, Frazier RC, Fayad J, Kestin LL, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 302-311.
19. Chen PY, Wallace M, Mitchell C. Four-year efficacy, cosmetic, and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76: 991-997.
20. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 76-83.
21. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1075-80.
22. Correa C, Harris EE, Leonard MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence based consensus statement. *Practical Radiation Oncology* 2017; 7: 73-9.
23. Polgar C, VanLimbergen E, Potter R, Kovacs G, Polo A, Lyczek J, et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation after breast conserving surgery: Recommendations of GEC-ESTRO breast cancer group based on clinical evidence. *Radiation Oncol* 2010; 94: 264-73.

