

Meme Kanseri Hastalarında Radyoterapi Sonuçlarımız ve Etki Eden Faktörler

Breast Cancer Radiotherapy Outcomes and Affecting Factors

Suheyla Aytaç Arslan



Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Ankara - Türkiye

Özet

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizde başvuran hastalarda, farklı evre, klinik durum ve RT tekniklerinin tedavi sonuçları üzerindeki etkisi ve bu sonuçların literatür ile uyumunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesinde Nisan 2012- Haziran 2016 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile küratif radyoterapi almış 121 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik durumları, tümör lokalizasyonu, evresi, kemoterapi protokolleri, doz- volüm histogramları, akut ve kronik yan etkileri, tedavi yanıtı ve son durumu tespit edilmiş; akut yan etki, hastalısız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) sonuçları değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hastalık evresi arttıkça anlamlı olarak GSK ve HSK kötüleşmiştir. GSK hasta yaşı düştükçe (≤ 40), cT, pT evresi ilerledikçe düşme eğilimi göstermiştir. Klinik evresi yüksek hastalarda daha agresif aksiller diseksiyon yapıldığı görülmüştür. Çok değişkenli analizlerde ise klinik evreden bağımsız olarak agresif aksiller diseksiyon kolunda daha düşük GSK izlenmiştir. Çalışmamızın ortanca 37 aylık takip süresinde hiçbir hastamızda lokal nüks izlenmemiş, altı hastada uzak metastaz izlenmiştir. Tümör boyutu artışının CS pozitifliği ile ilişkili olduğu görülmüştür. CS negatif olan hastaların ortanca patolojik tümör boyutu 3 cm iken, CS pozitif kolda patolojik tümör boyutu 8 cm'dir. Tedavi tekniğinin değerlendirilmesinde sol lezyonlarda ve bilateral tümörlerde YART tercih edildiği izlenmiştir. Onkolojik sonuç ve akut yan etki açısından radyoterapi tekniğinin anlamlı bir etkisi olmamıştır. Hiçbir hastamızda grad 3 yan etki izlenmemiş olup en sık izlenen yan etki grad 1 radyodermittir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Meme kanserinde hastalık evresi ve yaş GSK ve HSK açısından önemli prognostik faktörlerdir ve çalışma sonuçları literatür ile uyumludur.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Radyodermit, Radyoterapi, Toksikite, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

Abstract

INTRODUCTION: The aim of this study was to evaluate the effect of different stage, clinical status and RT techniques on the treatment outcome and to compare these results with the literature.

METHODS: In our center, 121 breast cancer patients which treated with curative radiotherapy between April 2012-June 2016 were evaluated retrospectively. Patient demographics, tumor localization, stage, chemotherapy protocols, dose-volume histograms, acute and chronic side effects, treatment response and final status were determined; acute side effect, disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated.

RESULTS: The clinical and pathological stage was the most important determinant for OS and DFS. More aggressive axillary dissection was seen in high-disease patients. In multivariate analyzes, a lower OS was observed in the aggressive axillary dissection arm independently of the clinical setting. No local recurrence was observed in any of our patients and distant metastasis was observed in six patients at median follow up of 37 months. Increased tumor size was found to be associated with surgical margin (SM) positivity. Patients with SM negative had a median pathologic tumor size of 3 cm, whereas SM positive pathologic tumor size was 8 cm. When the treatment techniques were evaluated, it was seen that the intensity modulated radiotherapy technique was chosen for patient with left breast tumors or bilateral tumors. In terms of oncologic outcome and acute side effects, the choice of technique was not significant.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The disease stage and age in breast cancer are important prognostic factors in terms of OS and DFS and the results of the study are consistent with the literature.

Keywords: Breast cancer, radiodermatitis, radiotherapy, toxicity, intensity modulated radiotherapy

GİRİŞ

Dünya genelinde meme kanseri kadınlarda en sık görülen cilt-dışı kanser olup kanser tanısı alan her 4 kadından biri meme kanseridir. Meme kanseri, toplam kanser vakalarının % 23'ünü ve kanser ölümlerinin %14'ünü oluşturmaktadır (1). Meme kanseri geleneksel olarak sanayileşmemiş ülkelerde daha az yaygın olmasına rağmen, bu bölgelerdeki insidansı da sanayileşmeye paralel

olarak artmaktadır (2). Ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Tanı yaşı %44,5 vakada 50-69, %40, vakada ise 25-49 olup tanı anında hastaların %11,1'inde uzak metastaz mevcuttur (3).

Meme kanseri lokal tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve hipertermi gibi tedavi modaliteleri ile birlikte sistemik tedavisinde kemoterapi (KT), hormonoterapi (HT) ve

immünoterapi gibi farklı gruptan sistemik ajanlar kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde bireysel prognostik ve prediktif faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında tümör histolojisi, primer tümörün klinik ve patolojik özellikleri, ALN durumu, tümör hormon reseptör (ER / PR) durumu, tümör HER2 durumu, çoklu gen testi, saptanabilir metastatik hastalığın varlığı veya yokluğu, hastaya ait komorbidite, hastanın yaşadığı yer, yaş ve menopoz durumu yer almaktadır. Erkeklerde %1 oranında görülür, ve postmenopozal kadınlara benzer şekilde tedavi edilir (4).

Meme kanserinde radyoterapi (RT), geçmişten günümüze önemli bir role sahiptir. RT invaziv meme kanserlerinde küratif ve palyatif tedavi seçeneği olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) bazlı tedavi planlaması, hedef hacimleri daha doğru tanımlayıp, komşu organları daha net sınırladığı için giderek daha fazla oranda tercih edilmektedir. Daha iyi hedef doz homojenliği ve normal dokuların korunması için ileri planlama ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi güncel tedaviler de başarı ile uygulanmaktadır. Gelişen tekniklerin yanı sıra, derin soluk alıp nefes tutma (DINT) ve pron pozisyon gibi simülasyon teknikleri de, özellikle kalp ve akciğer olmak üzere komşu normal dokuları korumak için kullanılmaktadır (4). Kliniğimizde 3 boyutlu konformal RT (3B-KRT) ve görüntü rehberliğinde yoğunluk ayarlı RT (GR-YART) teknikleri ile meme ışınlaması yapılmaktadır.

Çalışmamızda kliniğimize meme kanseri tanısı ile başvurup, küratif RT alan 121 hastanın sonuçları sunulmuştur. Hastalar GSK, HSK ve akut yan etkiler açısından değerlendirilmiştir. Farklı evre, klinik durum ve RT tekniklerinin tedavi sonuçları üzerindeki etkisi ve bu sonuçların literatür ile uyumunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER

Hastanemizde 02.04.12-15.06.16 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile küratif

radyoterapi almış 121 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için hasta görüşme bilgileri, hasta dosyaları ve elektronik sistem verileri kullanılmıştır. Hastaların demografik durumları, tümör lokalizasyonu, evresi, kemoterapi protokolleri, doz- volüm histogramları, akut ve kronik yan etkileri, tedavi yanıtı ve son durumu not edilmiştir. Akut yan etki için RTOG/EORTC Acute Radiation Morbidity Scoring Schema kullanılmıştır. Hastalara ait genel sağkalım ve hastalısız sağkalım bilgisi için başlangıç tarihi sırasıyla tani tarihi ve RT başlangıç tarihi olarak alınmıştır. GSK için sonlanım noktası ise yaşayan hastalar için son kontrol tarihi, ex olanlar için exitus tarihidir. HSK için sonlanım noktası olarak nüks ve uzak metastaz için ilk olay tarihi nüks olmayan hastalar için son kontrol tarihi seçilmiştir. Çalışmaya küratif RT uygulanan meme kanseri tanılı ve bilgilerine eksiksiz ulaşılan American Joint Committee of Cancer (AJCC TNM 7) göre evre 1-3 arası erişken hastalar dahil edilmiştir. Palyatif RT alan, dosya ve takip bilgileri eksik olan hastalar dışlanmıştır.

İstatistik

Veriler SPSS ver. 20 kullanılarak incelenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analiz yöntemleri ile değerlendirilmiş ve normal dağılıma uymadığı için nonparametrik testler kullanılmıştır. Hastaların kategorik olan demografik özellikleri Chi-square ve Fisher's exact test ile hesaplanmıştır. Univariate korelasyon analizi için Spierman's rank korelasyon testi kullanılmıştır. Bağımsız 2 grup istatistik analizi için Mann-Whitney U testi, 3 ve daha fazla bağımsız grup analizleri ise Kruskal Wallis testi ile yapıp bonferoni düzeltmesinden sonra post hoc analizler ile anlamlılık değerlendirilmiştir. Tek değişkenli sağkalım analizlerinde Kaplan Meier kullanılıp, log rank testi ile karşılaştırma yapılmıştır. Çok değişkenli analizlerde ise Cox regresyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık p² 0.05 olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

Epidural Ortanca hasta yaşı 51 (aralık 23-81)'dir. Hastalarımızın 36'sı (%29) premenopozal, 64'ü (%52) postnemopozal, 21'i (%17) perimenopozaldır. İki hastada (%1,7) eşlik eden ikinci bir senkron tümör mevcuttur (pankreas adenokarsinom ve bilateral seröz over kanseri). Aile öyküsü 10 hastada (%8,3) tespit edilmiştir. Tümör boyutu açısından değerlendirildiğinde 32 hasta (%26) T1, 63 hasta (%52) T2, 18 hasta (%14) T3, 6 hasta (%5) T4 iken 2 hasta Tx (%1,7)'dir. Tümör biyolojisi açısından; 55 hasta (%45,4) luminal A, 46(%38) hasta luminal B, 12 hasta (%9,9) üçlü negatif, 8 hasta (%6,6) Her2 neu+ tir.

Hastaların 95'ine (%78,5) modifiye radikal mastektomi (MRM), 26'sına (%21,5) meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanmıştır. Sadece 13(%10) hastaya Sentinel lenf nodu diseksiyonu (SLND) yapılmış olup, ortanca çıkarılan lenf nodu sayısı 3 (aralık1-6)'dür. Hastaların %90'ına aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) uygulanmıştır ve çıkarılan lenf nodu sayısı ortanca 19 (aralık 1-80)'dur.

Ortanca RT dozu 50 (aralık 45-66) Gy dir. Hastaların 17'sine (%14) tüm meme RT (TMRT), 74'üne (%61) hastaya göğüs duvarı (GD), aksilla ve skf, 29'una (%24) GD+aksilla+skf+MI, sadece bir hastaya parsiyel meme RT uygulanmıştır. Hastaların 103'ü (%85) 3B-KRT, 18'i (%15) YART ile tedaviye alınmıştır. Hastalara ait demografik bilgiler, tümör detayları ve tedavi şeması Tablo 1 de özetlenmiştir. Ortanca takip süresi 37 (aralık 14-66) aydır. Çalışmamıza dahil olan hastalarda lokal nüks izlenmemiştir. Takipte 6 hastada uzak metastaz izlenmiştir. 70 hastada (%57,9) akut yan etki görülmüştür. Ortanca HSK 35 aydır (aralık 6-65). Ortanca GSK ise 37 ay (aralık 14-65)'dir.

Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Cox regresyon analizi ile GSK'ye etki eden değişkenler değerlendirilmiştir. Hastanın yaşının, toplam çıkarılan lenf nodu sayısının, klinik evresinin, patolojik ve klinik tümör boyutunun GSK üzerinde anlamlı etki gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda grad, ekstra kapsüler yayılım (EKY)

varlığı, cerrahi sınır durumu, aile öyküsü, cerrahi şekli, histolojik alt-tip veya tümör lokalizasyonun (sağ/sol) GSK'ye anlamlı etkide bulunmadığı görülmüştür.

Table 1. Hastalara ait demografik bilgiler, tümör detayları ve tedavi şeması

Yaş		51 (range 23-81)
Menopozal durum	Premenopoz	36 (%29)
	Perimenopoz	21 (%17)
	Postmenopoz	64 (%52)
T evresi	Tx	2(%1.7)
	T1	32 (%26)
	T2	63(%52)
	T3	18 (%14)
	T4	2(%1.7)
N evresi	N0	59(%48.8)
	N1	41(%33.9)
	N2	13(%10.7)
	N3	8(%6.6)
Cerrahi	Meme Koruyucu Cerrahi	26(% 21.5)
	Mastektomi	95(%78.5)
Aksiller cerrahi	SLND	9(%7.4)
	AD+SLND	4(%6.3)
	AD	108(%89.3)
Cerrahi Sınır	Negatif	110(%90)
	Pozitif	6(%5)
	1mm veya altı	5(%4.1)
Patoloji	İnvaziv Duktal Karsinom	90(%74)
	İnvaziv Lobüler Karsinom	3(%2.5)
	İnvaziv Duktal +lobüler Karsinom	14(%11.6)
	Diğer	14(%11.6)
Histolojik Grade	Grade 1	15 (%12.5)
	Grade 2	56(%46.3)
	Grade 3	43(%35.5)
	bilinmiyor	4(%3.3)
Histolojik Subtip	Luminal A	54(%45)
	Luminal B	46(%38)
	Triple Negatif	12 (%9.9)
	Her2 Pozitif	8(%6.6)
Akut yan etki	İzlendi	70(%57.1)
	İzlenmedi	51(%42.1)
Akut yan etki Grade	Grade 1 dermatit	38(%31.4)
	Grade 2 dermatit	24(%19.8)
	Grade 1 mukozit	4(%3.3)
	Grade 1 mukozit	4(%3.3)
RT Alanı	Standart meme alanı	17(%14)
	Göğüs duvarı aksilla ve skf	74(%61)
	Standart GD+aksilla+skf+MI	29(%24)
	Parsiyel RT	1(%0.8)
Moleküler subtip	Luminal A	55(%45.4)
	Luminal B	46(%38)
	Triple Negatif	12(%9.9)
	Herneu2+	8(%6.6)
RT Bilgileri	Ortanca Fraksiyon	25(range 23-28)
	Ortanca Doz	50 Gy (range 45-66)
	YART	18(%15)
	3D	103(%85)
Akut Yan Etki	İzlenen	70(%57.9)
	İzlenmeyen	51(%42.1)
Akut Yan Etki Grade	Gr1dermatit	38(%31.4)
	Gr2 dermatit	24(%19.8)
	Gr1mukozit	4(%3.3)
	Gr2mukozit	4(%3.3)
Lokalizasyon	Sağ meme	55(%45.5)
	Sol meme	62(%51.2)
	Bilateral	4(%3.3)

Hastanın yaşı ile GSK arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (p0.012). Genç hasta popülasyonunda (yaş ≤40, n=14) ortalama GSK 29 ay (aralık 17-62) iken, 40 yaş ve üzeri hastalarımızda ortalama GSK 37 aydır (aralık 14-65) (p0.012) (Şekil 1).

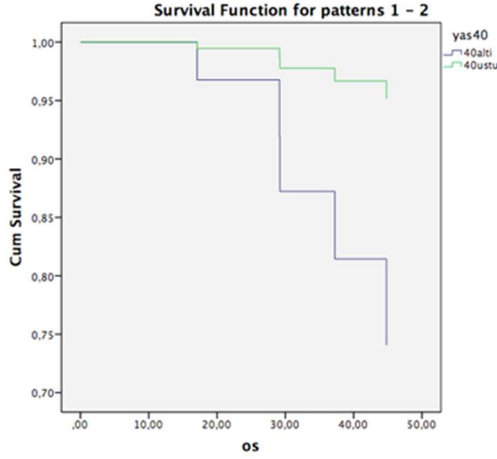
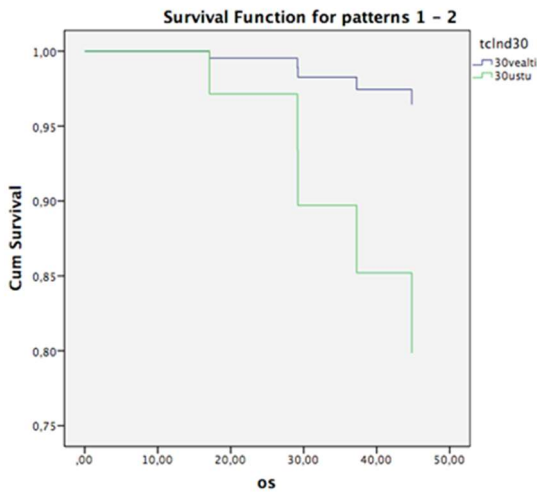


Figure 1. 40 yaş altı hastalarda anlamlı olarak daha kötü GSK izlenmiştir

Hastaların T evresi ve genel (TN) evresi ile ortalama sağkalım ilişkilidir. GSK T evresi ilerledikçe düşmektedir ve bu hali ile sonuçlarımız literatür ile uyumludur (Tablo 2,3) (Şekil 2).



Şekil 2. Agresif diseksiyon yapıp 30 nod üzerinde lenf nodu çıkarılan hastalarda daha düşük genel sağkalım elde edilmiştir.

Table 2. Klinik tümör evresine göre ortalama GSK verileri

	cT1	cT2	cT3	cT4	p
Ortalama GSK	41 ay (range 14-65)	37 ay (range 14-64)	37 ay (range 17-57)	27 ay (range 16-41)	0.030

Table 3. Klinik evreye göre ortalama GSK verileri

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	p
Ortalama GSK	42 ay (range 17-62)	38 ay (range 14-65)	31 ay (range 14-64)	0.013

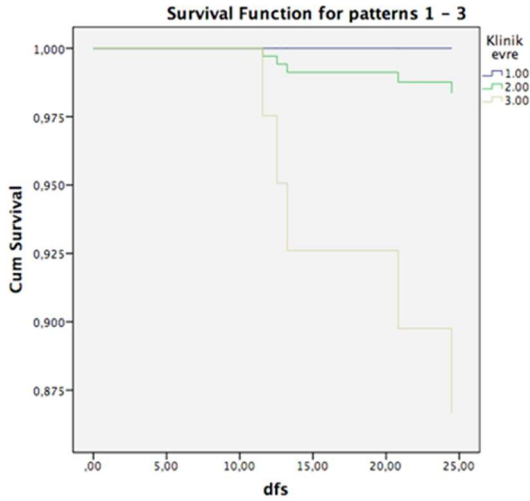
Ortalama GSK toplam çıkarılan lenf nodu sayısı (p0.01) ve pozitif lenf nodu sayısı (p0.001) ile ilişkilidir. Hasta grubumuzda ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 20'dir (range 1-80). Klinik olarak ileri evre olan hastalara daha agresif aksiller diseksiyon yapıldığı izlenmiştir. Klinik evre 1 de toplam çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 11 (2-23), evre 2'de 18 (1-42) ve evre 3'te 24 (11-80)'tür (p0.063).

Çalışmamızda sağkalım ile agresif aksiller diseksiyon (30 ve üzeri LND) arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizlerde agresif diseksiyonun klinik evreden bağımsız bir şekilde GSK'ı olumsuz etkilediği izlenmiştir (p0.046) (Şekil 2).

Hastalısız Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Hastalarda 37 (aralık 14-66) aylık ortalama takipte lokal nüks izlenmemiş olup 6 hastada uzak metastaz görülmüştür. Erken evre cT'lerde, ileri evre cT (T3-4) e göre daha iyi HSK izlenmiştir (p=0.05). T1-2'lerde ortalama HSK 37 ay iken (range 11-65); T3-4 de ise ortalama HSK 31 aydır (ortalama 6-57).

Ayrıca klinik evre, HSK üzerinde anlamlı etki sağlamıştır. Evre 1'de ortalama HSK 43 ay (range 17-62), evre 2'de ortalama HSK 37 ay (range 14-65) ve evre 3'de ortalama HSK 28 aydır (range 6-64) (p0.033) (Şekil 3).



Şekil 3. Klinik evre ile HSK arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Uzak Metastaz

Takipte 6 hastada uzak metastaz izlenmiştir. Metastazların 3'ü kemik, 2'si beyin metastazı ve 1 tanesi akciğer metastazıdır. Takipte gelişen 6 metastazın 3 tanesi sağ meme, 2 tanesi sol meme, 1 tanesi de bilateral memede tümörü olan hastada izlenmiştir. Çok değişkenli analizde pozitif cerrahi sınırı olan ($p=0.001$), klinik evresi ($p<0.05$) ve patolojik evresi ($p<0.05$) yüksek olan hastalarda uzak metastaz anlamlı olarak daha fazladır. Ayrıca metastaz izlenmeyen hasta grubunda ortalama yaş 51 (aralık 30-81) iken; metastaz gelişen hastalarda ortalama yaş 44 (aralık 23-52)'tür ($p=0.038$). Yaş düştükçe metastaz riski artmıştır. Genç yaş olarak tanımladığımız 40 yaş ve altı grubunda toplam 14 hastamız mevcuttur ve bu hastaların 3'ünde (%21) takipte uzak metastaz görülmüştür. Bu oran 40 yaş üstüne göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0.02$). Çok değişkenli regresyon analizlerinde, genç yaş ile diğer olumsuz prognostik faktörlerin (grad, evre, LVİ, PNI) ilişkisi değerlendirilmiştir olup, genç yaşın bu faktörlerden bağımsız olarak uzak metastaz üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu izlenmiştir. Grad, LVİ, PNI, tümör biyolojisi ile uzak metastaz arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olup, uzun dönem takip sonuçlarımız ile tekrar değerlendirilecektir.

Rt Tekniği

Kliniğimizde Elekta Sinergy cihazı ile 3B-Konformal RT (3BKRT) ve Tomotherapy Hi-Art cihazı ile Görüntü kılavuzluğunda / Yoğunluk

ayarlı RT (GK-YART) tekniği ile meme radyoterapisi uygulanmaktadır. Hastalarımızdan 103'ü (%85) 3BKRT, 18'i (%15) ise GK/YART ile tedavi almıştır. RT tekniği açısından, bilateral meme hastalarının tamamı GK/YART ile tedavi edilmiştir, sağ meme tümörü olan 5 (%9) sol meme tümörü olan 9 (%14.5) hasta GK/YART ile tedavi edilmiştir. Cihaz tercihi sol meme de anlamlı olarak YART lehine olmuştur ($p<0.001$). Onkolojik sonuç ve akut yan etki açısından cihaz tercihinin anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Akut Yan Etki

Hastaların 70'inde (%58) akut yan etki gelişmiş, 51(%42) hastada akut yan etki izlenmemiştir. Hiçbir hastamızda grad 3 yan etki görülmemiştir. Akut yan etki gelişimi tümörün ve hastanın değişkenlerinden etkilenmemiştir. Eş zamanlı HT kullanımı da akut yan etki profiline etki etmemiştir. YART ile tedavi edilen hastaların %50 sinde (9 hastada) 3B-KRT uygulanan hastaların ise %59 unda akut yan etki gelişmiştir. YART ile RT alan hastalarda akut yan etki daha az izlense de aradaki fark istatistiksel anlamlı değildir ($p=0.3$) (Şekil 4).

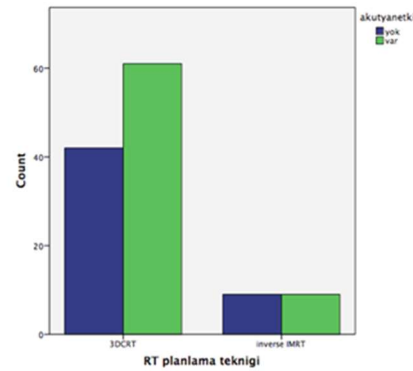


Figure 4. YART uygulanan hastalarda daha az oranda akut yan etki izlenmiştir ($p=0.3$)

En sık izlenen akut yan etki grad 1 radyodermittir. YART ile grad 2 özefajit izlenmemiştir, 3-B-KRT tedavi alan hastaların %4'ünde grad 2 özefajit izlenmiştir (Tablo 4).

Table4. Akut yan etki ile RT tekniği arasındaki ilişki

	yok	Gr 1 dermatit	Gr 2 dermatit	Gr 1 özefajit	Gr 2 özefajit
Konformal	42(%40.8)	33 (%32)	20(%19.4)	4(%3.9)	4(%3.9)
YART	9(%50)	4(%22.2)	4(%22.2)	1(%5.6)	0

Cerrahi Sınır

Cerrahi sınır (CS) 110 hastada (%90,9) negatif iken, 5 hastada (%4,9) 1 mm ve altında, 6 hastada (%5) pozitifdir. MKC uygulanan 3(%11), mastektomi uygulanan 2 hastada (%3) CS+'liği izlenmiştir. Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalar re-cerrahi açısından değerlendirilmiştir, MKC uygulanan 3 hastaya re-eksizyon yapıp cerrahi sınır negatifliği sağlanmıştır.

Hastaların cerrahi sınır durumunun, klinik ($p=0.022$) ve patolojik tümör boyutundan ($p=0.002$), toplam çıkarılan lenf nodu sayısından ($p=0.006$) anlamlı olarak etkilendiği izlenmiştir (Tablo 5).

Table 5. Klinik ve patolojik tümör boyutu ile CS arasındaki ilişki

Cerrahi Sınır	Negatif (N=110)	1mm altında(N=5)	Pozitif(N=6)	p
Klinik tm boyutu	Ortanca 29mm (range 7-80)	Ortanca 15mm (range 8-25)	Ortanca 39mm (range 22-100)	0.029
Patolojik tm boyutu	Ortanca 30mm (range 0-120)	Ortanca 25 (range 9-30)	Ortanca 80mm (45-90)	0.02

Cerrahi sınırı negatif olan hastaların patolojik tümör boyutu ortanca 30 mm iken, 1mm ve altındaki tümörlerde ortanca tümör boyutu 25 mm (aralık 9-30), pozitif olanların ortanca değer 80 mm ($p=0.001$). Tümör boyutu arttıkça CS +liği oranı anlamlı olarak artmıştır.

Klinik tümör boyutu da çalışmamızda cerrahi sınır durumunu etkilemiştir. CS negatif olan hastaların klinik tümör boyutu 29 (aralık 7-80) iken, 1 mm ve altında 15mm (aralık 8-25) ve pozitif olanlarda 39 mm (aralık22-100)'dir ($p0.029$).

TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 121 hastanın verileri analiz edildiğinde; klinik ve patolojik evre GSK ve HSK için en önemli belirleyici olmuştur. Literatürle uyumlu şekilde hastalık evresi arttıkça anlamlı olarak GSK ve HSK kötüleşmiştir. GSK, hasta yaşı düştükçe (≤ 40), cT, pT evresi

ilerledikçe düşme eğilimi göstermiştir. Klinik evre ilerledikçe daha agresif aksiller diseksiyon (30 ve üzeri) yapıldığı görülmüştür. Agresif lenf nodu diseksiyonun GSK üzerinde evreden bağımsız olarak olumsuz etki yaptığı görülmüştür. HSK için en önemli belirleyici klinik evre olmuştur. Çalışmamızın ortanca 37 aylık takip süresinde hiçbir hastamızda lokal nüks izlenmemiş altı hastada uzak metastaz izlenmiştir. Uzak metastaz riski ise yine patolojik ve klinik evresi yüksek, CS pozitifliği olan ve genç hasta (≤ 40), kolunda daha yüksek saptanmıştır. Tümör boyutunun artışının CS pozitifliği ile ilişkili olduğu görülmüştür. CS negatif olan hastaların ortanca patolojik tümör boyutu 3 cm iken, CS pozitif kolda patolojik tümör boyutu 8 cm'dir. Kliniğimizde 3D ve YART ile RT yapılmaktadır. Sol lezyonlarda ve bilateral tümörlerde YART tercih edildiği izlenmiştir. Onkolojik sonuç ve akut yan etki açısından cihaz tercihinin anlamlı bir etkisi olmamıştır. Hiçbir hastamızda grad 3 yan etki izlenmemiş olup en sık izlenen yan etki grad 1 radyodermittir.

Meme kanserinde en önemli risk faktörü kadın cinsiyet olup vakaların yalnızca %1'inden azı erkeklerde izlenmektedir. En önemli ikinci risk faktörü ise yaştır. 40 yaş üzeri kadınlar tüm yeni meme kanseri vakalarının %95'ini oluşturmaktadır. Meme kanseri gelişme riski yıllık olarak 40 yaşından menopoza yaşına kadar hızla artmaktadır. Menopozdan sonra ise meme kanserine yakalanma hızındaki artış yavaşlamaktadır ve 80 yaşından sonra meme kanseri insidansında hafif bir düşme izlenir (14). Menopozdan sonra, insidans artmaya devam etse de, artış oranı premenopozal dönemde görülen oranın yaklaşık altı da birine düşmektedir. Yaş spesifik insidans eğrisindeki artış oranındaki dramatik yavaşlama, over aktivitesinin meme kanseri etyolojisinde önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (15). Çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak, tanı anında hastalarımızın %52'si post menopozal, %17 'si perimenopozal ve %29'u premenopozaldır.

Tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %6.6'sı, 40 yaşın altındaki kadınlarda; %2.4 'ü 35 yaş altındaki kadınlarda izlenmektedir. Her ne kadar meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda daha az yaygın olsa da, tanı anı ileri evre olma, daha agresif tümör biyolojisi ve daha kötü prognoza sahip olma açısından daha risklidir (18,19). Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'inin 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4 ünün ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir (3). Bu çalışmadaki hastaların ortanca tanı yaş 53'tür. Çalışmamızda 40 yaş altı olan hasta grubumuz daha agresif tümör biyoloji (grad 3, üçlü negatif histoloji, PNI, LVI) veya tanı anı daha ileri evre ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda, hastanın yaşı ile GSK arasında anlamlı olarak negatif korelasyon görülmüştür. Ortanca GSK 40 yaş altındaki 14 (%12) hastamızda 29 ay (range 17-62) iken; 40 üzeri 107 (%88) hastalarımızda ortanca GSK 37 aydır (range 14-65) (p=0.012). Bu sağkalım farkının genç hastalarda daha sık görülen metastazla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Serimizde gelişen 6 metastazın 3'ünde (%21) hasta 40 yaş ve altında iken 3 metastaz (%3) 40 yaş üzeri hastalarda gelişmiştir. Metastaz gelişimi açısından, 40 yaş ve altı hasta grubu, 40 yaş üstüne göre anlamlı olarak daha yüksek metastaz riskine sahip olarak görülmüştür (p=0.02).

Aksiller nodal durum meme kanseri olan hastalar için en önemli prognostik faktördür. ALN'lerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, evreleme ve tedavi seçenekleriyle ilgili kılavuzluk sağlar. Ultrasonografi, manyetik rezonans, mamografi, pozitron emisyon tomografisi ve 99 mTechnetium (Tc) lenfosintigrafisi gibi modern görüntüleme yöntemleri de ALN değerlendirilmesinde kullanılabilir ancak özellikle küçük (<0.5 cm) boyutlu lenfatik metastazlarda duyarlılıkları düşmektedir. Günümüzde hala ALN'lerin cerrahi diseksiyonu ve histopatolojik değerlendirilmesi, en güvenilir ve doğru prosedürdür (5). ALN cerrahisi meme cerrahisinin önemli bir bileşeni olmaya devam

etmektedir (6). National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04 (NSABP B-04) çalışmasında, 3-5 düğüm çıkarıldığında kalitatif nodal durumun (pozitif veya negatif) doğru bir şekilde belirlenebileceği sonucuna varılmıştır. Kantitatif nodal durumu değerlendirilmesi için ise (metastatik lenf nodu sayısı) ≥ 10 aksiller lenf nodununun çıkarılması gerektiği belirtilmiştir (7). Diğer çalışmalar bu sonucu desteklemektedir (8,9). Aksiller nodal lenf nodu diseksiyonunun yeterliliğini matematiksel modeller yardımıyla araştıran, 1652 hastayı içeren bir çalışmada aksiller lenf nodu metastaz riski ≤ 10 olan T1 tümörlerde bir, iki ve üç tutulu lenf nodu tespiti için sırası ile 8,15 ve 20 lenf nodu diseke edilmelidir. Aynı koşullarda T2 tümör için ise diseke edilmesi gereken sayılar 10,16 ve 20'dir (10). Aksiller cerrahinin kapsamının klinik veya tümörle ilişkili faktörlere göre uyarlanıp uyarlanmayacağı ayrıca çıkarılan lenf nodu sayısı onkolojik sonuç arasındaki ilişki konusunda çok az bilgi vardır (11). Bu çalışma grubunda ise ortanca çıkarılan lenf nodu sayısı 20'dir (aralık 1-80). Ortanca GSK toplam çıkarılan lenf nodu sayısı (p=0.01) ve pozitif lenf nodu sayısı (p=0.001) ile ilişkilidir. Çalışmamızda, agresif aksiller diseksiyonun genel sağkalıma etkisi de izlenmiş olup, 30 ve üzerinde lenf nodu çıkarılan hastalarda, GSK'nin daha düşük olduğu izlenmiştir (p=0.023). Çıkarılan lenf nodu sayısı hastanın klinik evresi arttıkça anlamlılık sınırına yakın olarak artmıştır (p=0.063). Ancak daha agresif diseksiyonun katkısı izlenmemiştir.

Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, tümör boyutu meme rekürrensi için bağımsız bir prognostik faktördür. Çapı 1 cm'den küçük tümürlü hastalarda 5 yıllık GSK oranı % 99 iken, 3-5 cm çapındaki tümörlerde GSK %86 civarındadır (16). Çalışmamızda, lenf nodu durumuna bakılmaksızın yalnızca tümör boyutuna göre yapılan değerlendirmede GSK T1-2 tümörlerde T3-4'e göre daha yüksek saptanmıştır ve bu hali ile sonuçlar literatür ile uyumludur. Erken evre cT lerde, ileri evre cT (T3-4) e göre daha iyi HSK izlenmiştir (p=0.006) T1-

2'lerde ortanca HSK 37 ay iken (range 11-65) T3-4'de ise ortanca HSK 31 aydır (ortanca 6-57).

Tümör boyutunun 5 cm ve altında olduğu durumlarda veya 0-3 arasında aksiller lenf nodu olan hasta grubunda CS pozitifliği sık değildir (%5) (17). Bunu destekler şekilde bizim verilerimizde de, tümör boyutu arttıkça CS+'lığı riski anlamlı olarak artmıştır. CS- negatif olan hasta grubumuzda patolojik tm boyutu ortanca 30 mm iken, pozitif olanların ortanca değeri 80 mm'dir(p=0.001). Bernardi ve ark.'nın 1192 hastayı değerlendirdiği retrospektif çalışmada ise CS pozitifliğinin onkolojik sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. CS pozitifliği veya yakınlığının GSK ve HSK'a anlamlı etkisi gösterilememiştir (16). Çalışmamızda da benzer şekilde CS durumunun GSK ve HSK etkisi olmamıştır.

RT ile eş zamanlı HT kullanımı birçok klinikte radyoterapi yan etkilerinde artış kaygısı nedeniyle tercih edilmemektedir. Cecchini ve arkadaşlarının 39 çalışmayı derlediği analizde; eş zamanlı HT (tamoksifen, anastrozol, letrozol) kullanımının yan etkileri artırdığına dair kuvvetli kanıtların olmadığı belirtilmiştir. Ancak artan TGF-beta oranlarının, yumuşak doku, akciğer ve meme dokusundaki fibrozis oranları artırabileceğini belirten literatür verilerinin de mevcut olduğunu belirtip ardışık tedaviyi önermiştir (12). Li ve ark.'larının 1291 eş zamanlı HT (tamoksifenveya Aromataz inh.) alan ve 1179 ardışık HT (tamoksifenveya Aromataz inh.)alan alan hastayı değerlendirdiği güncel meta-analizinde ise HT –RT zamanlamasının, hem onkolojik sonuçlar hemde yan etkiler üzerinde etkisi olmadığı belirtmiştir (13). Kliniğimizde 94 hastaya HT (68 tamoksifen, 26 Aromataz inhibitörü) uygulanmış olup bu tedavi 62 hasta (%66) ardışık, 32 (%34) hastaya ise eş zamanlı uygulanmıştır. Bu hastaların akut yan etki, HSK ve GSK'leri karşılaştırılmış ve iki kol arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ancak çalışmamız uzun dönem yan etkiyi değerlendirmemiştir.

YART, hedefde homojen doz dağılımının yanı sıra minimal çevre organ dozları nedeniyle birçok kanser türünde yaygın olarak kullanılmaktadır (14). Meme kanseriyle ilgili dozimetrik çalışmalar YART 'nin hedef kapsama anlamında; 3B-KRT'ye kıyasla üstünlüğünü göstermiştir (20). Bu dozimetrik yaklaşımlar klinik olarak test edildiğinde YART ile benzer lokal kontrol ile daha az yan etki izlenmiştir. Grad 2 dermatitin azaltılmasında, meme boyutundan bağımsız olarak YART ile belirgin bir iyileşme görülmüştür (21,22). Bizim çalışmamızda ise hastaların %85'i 3B-KRT, %15'i YART ile tedaviye alınmış olup grad 3 akut yan etki hiç bir hastamızda izlenmemiştir. 3B-KRT alan 4 hastada gr2 özefajit gelişmiş YART alan hastalarda izlenmemiştir. Grad 2 dermatit açısından ise iki teknik arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

SONUÇ

Meme kanserinde hastalık evresi ve yaş GSK ve HSK açısından önemli prognostik faktörlerdir. Tümör çapı arttıkça R1 rezeksiyon olasılığı artmaktadır. 3BKRT ile YART arasında akut yan etki ve onkolojik sonuçlar açısından fark bulunamamıştır. Çalışma sonuçları literatür sonuçlarıyla benzerdir.

Yazar hiçbir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90.
2. Goyal S,vBuchholz TA, Haffty BG. Breast Cancer:Early Stages. In: Halperin EC,Perez CA, Brady LW(Eds) Principles and Practice of Radiation Oncology, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2013, 1044-73.
3. <http://kanser.gov.tr/index.php/kanser/kanser-turleri/49-meme-kanseri>.
4. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Lyons J, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran MS, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli ML, Ward JH, Kumar R, Shead DA. Breast

- Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Nat Compr Canc Netw* 2018;16(3):310-20.
5. Samphao S, Eremin JM, El-Sheemy M, Eremin O. Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(5):1282-96.
 6. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Is there a role for axillary dissection for patients with operable breast cancer in this era of conservatism? *Anz J Surg*. 2002;72(11):786-92.
 7. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1981; 152: 765–72.
 8. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2496–501.
 9. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J. Cancer* 1992; 28A: 1415–18.
 10. Iyer RV, Hanlon A, Fowble B, Freedman G, Nicolaou N, Anderson P, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Torosian M. Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 47: 1177–83.
 11. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1491–512.
 12. Cecchini MJ, Yu E, Potvin K, D'souza D, Lock M. Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review. *Cureus* 7(10): e364.
 13. Li YF, Chang L, Li WH, Xiao MY, Wang Y, He WJ, Xia YX, Wang L, Chen Y. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis. *Breast*. 2016;27: 93-8.
 14. Buchholz A. Breast Cancer Stages 1 and 2. In: Tepper JE, Gunderon LL (Eds) *Clinical Radiation Oncology*, Philadelphia, Elsevier 2012;1305-6.
 15. Harold JR, Burstein J, Morrow M. Malignant Tumors Of Breast. In: Vincent TS, DeVita T, Roseberg SA (Eds) *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2014;1401-4.
 16. Bernardi S, Bertozzi S, Londero AP, Gentile G, Angione V, Petri R. Influence of surgical margins on the outcome of breast cancer patients: a retrospective analysis. *World J Surg*. 2014;38(9):2279-87.
 17. Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL, Myint MA, Hoffman JP, Sigurdson ER, Eisenberg BL, Goldstein LJ, Fein DA. A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(3):599-605.
 18. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. 2013;52-8.
 19. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009;208: 341-7.
 20. Buwenge M, Cammelli S, Ammendolia I, Tolento G, Zamagni A, Arcelli A, Macchia G, Deodato F, Cilla S, Morganti AG. Intensity modulated radiation therapy for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9: 121-126.
 21. Popescu CC, Olivotto IA, Beckham WA, Ansbacher W, Zavgorodni S, Shaffer R, Wai ES, Otto K. Volumetric modulated arc therapy improves dosimetry and reduces treatment time compared to conventional intensity-modulated radiotherapy for locoregional radiotherapy of left-sided breast cancer and internal mammary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):287-95.
 22. Rudat V, Alaradi AA, Mohamed A, Ai-Yahya K, Altuwajri S. Tangential beam IMRT versus tangential beam 3D-CRT of the chest wall in postmastectomy breast cancer patients: a dosimetric comparison. *Radiat Oncol* 2011;21(6):26.