

Meme Kanseri Sağaltımında Radyoterapinin Yeri

The Role of Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer

Yard. Doç. Dr. Hilmi Alanyalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İnciraltı, İzmir

Özet: Son yirmi yıldır, erken evre meme kanserinin sağaltımında, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulamalarını mastektomiyle karşılaştıran, geniş hasta sayılı prospektif randomize birçok çalışma yapılmıştır. Sonuçta, bu sağaltım yönteminin, mastektomi ile aynı lokal kontrol ve sağkalımı, memeyi koruyarak sağlayabildiği gösterilmiştir. Bu yöntemde kozmetik sonuçlar da son derece önemlidir. Bu nedenle gerek cerrahi gerekse radyoterapi için bu yönde kalite güvenliği standartları içinde çeşitli teknik değişiklikler önerilmiştir.

Anahtar Sözcükler: meme koruyucu cerrahi, radyoterapi

İlk kez 16. yüzyılda tanımlanan mastektomi girişiminden yıllar sonra 19. yüzyılın sonlarında Halsted'in geliştirdiği modifikasyonlarla meme kanseri sağaltım sonuçlarında gerçek bir devrim yaşandı. O zamana dek % 60-80'ler civarında rapor edilen 3 yıllık nüks oranları, % 56 ya inmiş ve sağkalım oranları % 9'lardan % 38'lere yükselmişti. Yirminci yüzyıl ise, teknik atılımlara koşut olarak, tıp alanında da geliştirilen modern yöntemler sonucu, meme kanseri sağaltımında köklü değişikliklere sahne oldu. Bu konuda ilk çabalar, Halsted radikal mastektomi girişimini daha da genişleterek (int. mam. ve supraklv. disseksiyon) lokal kontrol ve sağkalım oranlarını arttırmaya çalışmak yönünde oldu.

Ancak bu yöntemler beklenen sonucu vermeyince, radyoterapi tekniklerindeki gelişmelerin de katkısıyla Evre I ve II meme kanseri sağaltımında giderek, aynı lokal kontrol ve sağkalımla daha iyi kozmetik sonuç veren

Summary: During the last two decades, many large prospective trials have been performed on conservative surgery plus radiotherapy versus mastectomy in the treatment of early stage breast cancer. As a result, it has been shown that, this procedure gives similar local and survival results as those obtained with mastectomy while preserving the breast. Cosmetic results are also important in this procedure. So, some changes were proposed for surgery and radiotherapy in technical manner according to the quality assurance.

Key Words: conservative surgery, radiotherapy

konservatif cerrahi girişimlere yönelik başladı. Önce retrospektif, daha sonra prospektif randomize dizilerde Halsted radikal mastektomi ile, modifiye radikal mastektomi girişimleri arasında, gerek hastalısız sağkalım gerekse genel sağkalım oranları arasında istatistiksel açıdan önemli fark olmadığı gösterildi, Patey tekniğinden sonra geliştirilen Auchinloss-Maden modifiye radikal mastektomi tekniği (total mastk.+aks diss.) de bu açıdan farksız bulundu. Daha sonra NSABP B04 (National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project) başta olmak üzere, çeşitli prospektif çalışmalarla özellikle klinik N(-) hastalarda yalnızca total mastektomi + RT ile de istatistiki önemde fark bulunmadığı kanıtlandı. Burada vurgulanması gereken önemli bir nokta da aksiller nüks gelişse de disseksiyon uygulandığında, radikal mastektomi uygulanan hasta gruplarıyla aynı sağkalım oranları elde edilmesiydi. Ancak özellikle

doğru patolojik evreleme ve buna bağlı olarak adjuvan sistemik sağaltıma karar verilebilmesi için, aksiller disseksiyonla lenf düğümü (N) tutulumu olup olmadığının değerlendirilmesinin daha uygun olduğu büyük gruplarca kabul edildi.

Bütün bu girişimler, sonuç olarak meme gibi önemli bir sekonder seks organının yitimiyle sonuçlandığından, aynı yıllarda birçok büyük merkezce memeyi koruyucu, yani konservatif cerrahi prosedürleriyle birlikte radyoterapinin primer tedavi modalitesi olarak kullanıldığı, prospektif randomize çalışmalar başlatıldı. Milan, NCI (National Cancer Institute), JCRT (Joint Center for Radiation Therapy), EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), Curie Enstitüsü gibi büyük çalışma gruplarınca erken evre meme kanserinde tümörektomi + RT nin mastektomi girişimleriyle lokal kontrol ve genel sağkalım açısından eşit sonuçlar elde edildiği gösterildi. Bu çalışmalar sonucunda, konservatif sağaltım uygulanan hastalarda korunan memede lokal nüksün de, mastektomi sonrası gelişenlerden ayrı olarak çok daha iyi seyirli olduğu, uzak metastazlara çok daha az sıklıkla eşlik ettiği ve kurtarma mastektomileri hatta reeksizyonlarla çok başarılı bir biçimde tedavi edilebileceği de kanıtlandı.

Son yıllarda bazı çalışmalarda T3 meme kanserlerinde bile eğer uygun kozmetik sonuç elde edilebileceğine karar verilirse konservatif sağaltım yönteminin her zaman uygun bir seçenek olduğu, ayrıca çeşitli neoadjuvan kemoterapi prosedürleriyle tümörün küçültülerek kozmetik başarının artırılabilceği gösterildi.

Lokal sağaltımdaki bu gelişmelere koşut olarak, sistemik kontrolü arttırmak amacıyla uygulanan adjuvan sağaltım yöntemlerinde de çeşitli gelişmeler yaşandı. Son çalışmalarda, adjuvan sistemik sağaltımın 1 cm'yi aşan tüm meme tümörlerinde hastalısız sağkalım ve seçilmiş hasta gruplarında da genel sağkalım oranlarını arttırdığı gösterildi. Sistemik kemoterapinin, tüm N(+) ya da N(-) ancak kötü prognostik faktörlere (ER(-), yüksek nükleer ve histolojik grade, büyük tümör çapı, TLI yüksekliği, yüksek S fazı, anöploid) sahip premenopozal hastalarda ve ER(-) ya da 4 ten çok sayıda lenf düğümü pozitifliği gösteren postmenopozal hastalarda etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterildi. Bu çalışmalarda, kombine

rejimlerin, tek ajanlardan, Doksorubisin içerenlerin içermeyenlerden, maksimum tolerans sınırındaki dozların diğerlerinden, erken devrede uygulanmaya başlanan kemoterapinin, geç devrede uygulandıktan daha etkili olduğu, ancak kemoterapide kür sayısını arttırmanın (6 ya 12) ek bir yarar sağlamadığı gösterildi.

Hormonal sağaltımda primer seçenek olarak kabul edilen Tamoksifen (Tmx)'nin etkisinin kesin olarak kanıtlandığı hasta grubunun postmenopozal, ER(+), N (+) hastalar olduğu gösterilmiş olsa da, tedavi dozlarında kesin bir toksisitesi olmaması nedeniyle, N(-), ER(+), hatta ER(-) hastalarda bile indirekt potansiyel etkileri nedeniyle (NKC "Natural killer cell" aktivasyonu gibi) bazı gruplarca kullanılmaktadır. Postmenopozal hastalarda kemohormonal sağaltım uygulamaları birçok grupça bir süredir denenmekte olmakla birlikte etkinin yalnızca endokrin mi yoksa sitostatik mi olduğunun analizi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Ancak yüksek riskli alt gruplarda her iki sistemik yaklaşımın da birlikte ya da sırayla uygulanmasının teorik de olsa bir avantaj sağlayabileceği çoğu grupça kabul edilmektedir

Meme Kanserinde Radyoterapinin Yeri

Preoperatif

Postoperatif

Definitif

Palyatif

Yerel Yineleme Açısından Risk Bölgeleri

- İntakt meme ya da göğüs duvarı

- Aksiller

- Supraklavikuler

- İnternal mammarial bölgeler

- Komple aksiller disseksiyondan sonra, gros tümör ya da aksiller yağ dokusuna invazyon yoksa, rekürrens %1'in altındadır.

- Düzey I ve II aksiller disseksiyonun dahi yeterli olduğu gösterilmiştir (NSABP, Pensilvanya Üniv).

- Aksilla (+): Supraklaviküler nüks %25

RT yapılırsa % 5

Aksilla (-): RT ye gerek yoktur.

- İnt. mam. tutulum riski:

Lateral tm., aksilla (-): % 5

Medial tm., aksilla (-): %20

Medial tm., aksilla (+): %40

(Haagensen)

Rt Planlanması

- Hedef volümde homojen doz (+ - % 5).

- Olabildiğince az akciğer volümünün sağaltım alanı içine girmesi (genellikle % 20'si girer ve bu emniyetlidir).

- Mediasteninin korunması (özellikle kemoterapi alanlarda önem kazanır).

- İnt. mam. lenf düğümlerinin sağaltım alanına girmesi (endikasyon varlığında).

- Komşu alanların üstüste binmesinden ya da aralık kalmasından kaçınmak.

- Kolay ve hızlı uygulanabilir set-up.

Işınlar

- Co 60

- 4 Mv, 6 Mv foton (Düşük deri dozu, fakat büyük memelerde ideal)

- 6-12 Mev elektron (göğüs duvarı, int. mam. alanı ve boost uygulamaları)

Dozlar

Lokal:

- Tüm meme ya da göğüs duvarı: 50 Gy

- Boost (ek doz): (-) cerrahi sınır: 10 Gy
(+) " " : 15 Gy

Bölgesel:

- Aksiller: 45 Gy (Rezidüel hastalık varsa 55-60 Gy)

- İnt. mam.: 45 Gy

Boost (ek) doz:

- Mastektomi spesimenlerinde yapılan özenli patolojik incelemelerde primer gros tümörün 2 cm çevresinde % 20-40 mikroskopik tm. bulunduğu gösterilmiştir.

- Bu durum cerrahi sınırlar (-) bile olsa, marjinal rezidüel tm. kalabileceğini göstermektedir.

- NSABP B-06: (-) cerrahi sınırlarda, boost uygulanmadığında %12 meme rekürrensi.

- Meme koruyucu sağaltımında lokal rekürrenslerin % 65-80'i primer tm. çevresinde oluşmaktadır.

- 1 cm'den küçük tümörlü ve 2 cm'den daha çok emniyet sınırı olanlar ya da reeksizyon yapıp, spesimende tümöre rastlanmayanlar dışında tüm hastalarda boost uygulanması önerilmektedir. Ancak, aşağıdaki kriterlerin tümüne uyan hastalarda da uygulanmayabilir:

* 40 yaşın üstünde

* T1 tümör

* EIC, mononükleer infiltrasyon, nekroz göstermeyen

* Düşük tm. dereceli

Elektronlar mı? İnterstisiel İmplantla mı?

Elektronun avantajları:

* Kolay set-up

* Hastayı yatırmak gerekmez

* Düşük maliyet

* Daha az zaman kaybı

* İmplantla aynı kozmetik sonuç ve tm. kontrolü (Washington, Cincinatti)

Elektron boost' unda;

- Cerrahi sırasında tm. yatağını klipsle işaretleme, en güvenilir yöntem (6 yin)

- Bu yapılmamışsa, RT başlamadan operasyon endürasyonunun ya da ultrasonla bulunan kavitenin çevresinde 2-3 cm bırakarak deri üstüne işaretlemek gereklidir.

Konservatif Yaklaşımdaki Kombine Sağaltım- da Zamanlama

- Cerrahi-RT arasında en çok 16 hafta olmalı (JCRT)

- Lenf düğümü pozitif hastalarda kemoterapi cerrahiden hemen sonra başlamalı (sistemik kontrol açısından)

- Doz modifikasyonları açısından lökosit değil granülosit sayısı esas alınmalı

- RT Antrasiklin içeren KT ile birlikte uygulanacaksa mitoksantron ya da epirubisin tercih edilmeli (Deri reaksiyonları ve kemik iliği açısından)

- Deri risk altında değilse 4-6Mv x tercih edilmeli (Kozmetik sonuç açısından)
- Pulmoner ve kardiyak toksisitedeki olası artış dikkate alınmalı (Teknik seçiminde)
- Lokal kontrol, uzak kontrol ve toksisitedeki artış birlikte değerlendirildiğinde en uygun yaklaşımla elverdiğince sandviç uygulamalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann surg* 1907; 46: 1-14.
2. Fisher B. Surgical adjuvant therapy for breast cancer. *Cancer* 1972, 30: 1556-1568.
3. Rutqvist LE, Wallgreen A. Long term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer* 1985; 55: 658-664.
4. Keynes G. The radium treatment of carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1932; 19: 415-20.
5. Mustakallio S. Conservative treatment of breast carcinoma-review of 25 years follow up. *Clin Radiol* 1972; 23:110-19.
6. Peters MV. Cutting the Gordian Knot in early breast cancer. *Ann R Coll Phys Surg Can* 1975; 8:186-93.
7. Calle R, Vilcoq JR, Pilleron JP 0, et al. Conservative treatment of operable breast carcinoma by irradiation with or without limited surgery-ten year results. In: Harris JR, Hellman S, Silen W, eds. Conservative Management of Breast Cancer. New Surgical and Radiotherapeutic Techniques. Philadelphia: JB Lippincot, 1983; 3-9.
8. Pierquin B. Conservative Management for Carcinoma of the Breast: Experience of Creteil-ten year results. In: Harris JR, Hellman S, Silen W, eds. Conservative Management of breast cancer. New Surgical and Radiotherapeutic Techniques. Philadelphia: JB Lippincot, 1983; 11-14.
9. Clark RM: Alternatives to mastectomy-The Princess Margaret Hospital Experience. In: Harris JR, Hellman S, Silen W, eds. Conservative Management of Breast Cancer. New surgical and Radiotherapeutic Techniques. Philadelphia: JB Lippincot, 1983; 35-46.
10. Prosnitz LR, Goldenberg IS, Packard RA, et al. Radiation therapy as initial treatment for early stage cancer of the breast without mastectomy. *Cancer* 1977; 39: 917-21.

Aksillanın Yönlendirimi

- Klinik N0'larda radyoterapi ve aksiller disseksiyon arasında lokal kontrol aynı
- Kuşku N1 ler disseke edilmeli
- Kesin bir kanıt olmasa da, 3'ten çok lenf düğümü tutulumu ya da kapsül dışı yayılımında aksiller RT eklenmeli.

11. Harris JR, Hellman S: The Results of Primary Radiation Therapy for Early Breast Cancer at the Joint Center for Radiation Therapy. In: Harris JR, Hellman S, Silen W, eds. Conservative Management of Breast Cancer, New Surgical and Radiotherapeutic Techniques. Philadelphia: JB Lippincott, 1983; 47-52.
12. Prosnitz RL, Goldenberg IS, Weshler Z, et al. Radiation therapy instead of mastectomy for breast cancer-the Yale experience. In: Harris Jr, Hellman S, Silen W, eds. Conservative management of breast cancer. New Surgical and Radiotherapeutic Techniques. Philadelphia: JB Lippincott, 1983; 61-70.
13. Hayward J: The Guys Hospital trials on breast conservation. In: Harris Jr, Hellman S, Silen W, Eds. Conservative Management of Breast Cancer, New Surgical and Radiotherapeutic Techniques. Philadelphia: JB Lippincott, 1983; 77-90.
14. Veronesi U, Sacozzi R, Del Vecchio M, et al. Y Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305:6-14.
15. Sarrazin D, Le M, Rouse J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 mm or less. *Cancer* 1984; 53: 1209-21.
16. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822-31.
17. Zucali R. Radiotherapy of breast cancer (lecture). European School of Oncology Breast Cancer Course , Orta San Gullio, Oct 1991.
18. Findlay PA, Lippman ME, Danforth D, Jr, et al. Mastectomy vs radiotherapy as treatment for stage I-II breast cancer : A prospective randomized trial at The National Cancer Institute. *World J Surg* 1985; 9:671-79.

19. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast conserving surgery. *Cancer* 1985; 56:979-87.
20. Recht A, Silver B, Schnitt S, et al. Breast relapse following primary therapy for early breast cancer. I. Classification, frequency, and salvage. *J Radial Oncol Biol Phys* 1985; 11:1271-82.
21. Chu AM, Cope O, Russo R, et al. Patterns of locoregional recurrence and results in stages I and II breast cancer treated by irradiation following limited surgery, an update. *Am J Clin Oncol* 1984; 7: 221-29.
22. Recht A, Harris JR. To boost or not to boost, and how to do it. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1991; 20:178-81.
23. Recht A, Silen W, Schnitt S, et al. Time course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for breast cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1988; 15: 255.
24. Friedman S, Boyages J, Silver B, et al. A comparison of local control and cosmetic outcome in patients boosted with electrons or implant in the conservative management of early breast carcinoma (Abstract). *Proc. 17th Int Congress Radiol Paris, July 1989.*
25. Regine W, Ayvanger K, Komarnicky L, et al. Computer ct planning of the electron boost in definitive breast irradiation. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1991, 20:121-26.
26. Solin L, Chu JCH, Larsen R. Determination of depth for electron breast boosts. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 1987, 13:1915.
27. Boyages J, Recht A, Connolly JL, et al. Early breast cancer: Predictors of breast recurrence for patients treated by conservative surgery and radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 1990, 19:29-35.
28. Kurtz JM, Spitalier JM. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy, what have we learned. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1990; 19:1087-93.
29. Osborne MP. Salvage mastectomy. *Sem Surg Onc* 1991, 7: 291-97.
30. Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *Int J Rad Onc Biol Phys.* 1989, 16: 3-12.