

# MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ KEMOTERAPİ ETKİLEŞİMİ

Füsun Tokatlı

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Bu çalışma, 9. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi'nde (2007) sunulmuştur.

## ÖZET

Sitotoksik ajanlar radyasyonun etkinliğini artırır. Radyoduyarlayıcı etkileri additif veya supra-additif olabilir. Radyoduyarlayıcı etkide çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar; artmış radyasyon hasarı, DNA hasar onarımının engellenmesi, hücre siklusunda senkronizasyon, hipoksik hücrelere karşı artmış sitotoksosite ve hızlı tümör repopülasyonunun yavaşlatılması veya engellenmesidir. Radyoduyarlayıcı etkisi en fazla olan ajanlar sisplatin ve paklitaksel'dir. Bununla birlikte, radyoterapi (RT) ile eşzamanlı olarak verildiklerinde ümit vaat eden hedefe yönelik yeni ajanlar vardır (EGFR inhibitörleri, antiangiogenik ajanlar gibi). Günümüzde erken evre meme kanserinin tedavisinde standart tedavi sıralı tedavidir. Ancak, nüks riski yüksek olan (aksilları pozitif, yakın veya pozitif cerrahi sınır, genç yaş, büyük tümör, lenfovasküler invazyon varlığı) hastalarda eşzamanlı tedavi yapılabilir. Gelecekte taksanlar, kapasitabin veya hedeflenmiş tedavilerle birlikte eşzamanlı olarak modern RT tekniklerinin (3 boyutlu konformal, yoğunluk ayarlı veya görüntü rehberliğinde RT) yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavide kullanımının faydası ve geç etkileri ile ilgili Faz III çalışmalar planlanmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** meme kanseri, eşzamanlı tedavi, radyoduyarlayıcı etki, radyoterapi, kemoterapi

## THE INTERACTION OF RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER TREATMENT

### ABSTRACT

Cytotoxic agents can increase the efficacy of radiation. Radiosensitizing effects (interaction within the radiation field) can be additive or supra-additive. Multiple mechanisms underlie radiosensitizing properties of cytotoxic agents and include increased radiation damage, inhibition of DNA repair, cell-cycle synchronization, increased cytotoxicity against hypoxic cells, inhibition of prosurvival pathways, and abrogation of rapid tumor cell repopulation. The agents, which have the most radiosensitizing effects, are cisplatin and paclitaxel. In addition to the classic cytotoxic agents with radiosensitizing properties several novel agents show promising interactions with radiation (e.g. EGFR inhibitors, antiangiogenic agents). Today, a sequential treatment is the standard treatment in the early stage breast cancer patients. However, concomitant chemotherapy and radiotherapy (RT) could be more appropriate to patients with high risk of recurrence, for example, in those with axillary lymph node metastases, close or positive surgical margins, large tumor size, young age and presence of lymphovascular invasion. Phase III trials are needed to define the benefits and the late effects of concomitant modern RT techniques (with 3 dimensional conformal, intensity modulated or image guided RT) with taxanes, capecitabine and targeted biologic agents in the adjuvant settings.

**Key words:** breast cancer, concomitant therapy, radiosensitizing effect, radiotherapy, chemotherapy

**R**adyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) meme kanserinin tedavisinde rol oynayan iki önemli tedavi modalitesidir. Meme kanseri tedavisinde RT ve KT arasındaki etkileşimi anlayabilmek için öncelikle bu iki tedavi şeklinin biyolojik etki mekanizmalarına göz atmamız gerekmektedir.

### A. Radyasyonun biyolojik etki mekanizması (1):

1. *Subletal ve potansiyel letal hasar oluşumu:* Radyasyonun hedef molekülü DNA'dır. X ışını ve elektronların DNA'da yol açtığı subletal ve potansiyel letal hasarın (SLH, PLH) 2/3'ü indirekt yani su molekülü ile reaksiyona girerek ortaya çıkan reaktif serbest

radikaller ( $H_2O^+$ ,  $OH\cdot$  vs.) yoluyla meydana gelir. Hasarın 1/3'ü ise fotonun direkt olarak DNA ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Radyasyonun biyolojik etkisini gösterebilmesi için ortamda moleküler oksijen olmalıdır. Oksijen serbest radikaller yoluyla DNA'da oluşan hasarı sabitler. SLH, radyasyon uygulaması sonrası saatler içinde onarılan hasarlar iken, PLH hücrelerin bulunduğu ortamın değiştirilmesi (ısının azaltılması, dengeli tuz eriyiğinin katılması gibi) ile onarılan hasarlardır.

2. *Hücre siklus fazlarına selektif etki:* G2 ve M fazları radyasyona duyarlı fazlardır. Geç S fazı ise en dirençli fazdır.

3. *Hücre sağkalım (doz-cevap) eğrisinde değişiklik:* Radyasyon dozları ile sağkalım hücre oranı arasındaki ilişkiyi gösteren eğrilere hücre sağkalım eğrisi denir. Nötron ve proton gibi partiküler radyasyonlarda sağkalım eğrisi dik iken, X ışını ve elektronlarda eğim artar ve bir omuz bölgesi oluşur. Bu bölge, SLH ve PLH birikimi ve onarımı ile sağkalım hücrelerin varlığını ve popülasyonu gösterir. Radyoterapide tedavinin fraksiyone verilmesindeki amaç; oksik hücrelerin ölmesi ile hipoksik hücrelerde oksijenlenmenin sağlanması (reoksijenasyon), radyoduyar fazdaki hücrelerin ölmesi ile S fazındaki hücrelerin G2/M fazına geçmelerinin sağlanması (redistribüsyon) ile tümör hücrelerindeki hasarın arttırılmasıdır. Buna karşılık, fraksiyonasyon SLH ve PLH onarımı ve repopülasyon ile de normal doku iyileşmesine izin verir.
4. *Apoptosis (Programlanmış hücre ölümü):* Radyasyon hücreleri 24–36 saat sonra apoptosise sokar ve bu durum p53, Bcl-2, BclX ve bax genlerine bağımlı bir olaydır. Apoptosis, radyasyona hassas olan hücrelerde daha erken meydana gelir.

Radyoterapinin tümör kontrolündeki katkısına rağmen meme kanserlerinin yaklaşık 1/3'ü sıklıkla ilk 5 yılda nüks (lokal-bölgesel ve uzak) etmektedir (2). Radyoterapi sırasında veya sonrasında tümörde progresyon görülebilmektedir ki bu durum hücrelerin tedaviye direnç kazandığının bir göstergesidir. Radyodirenç gelişimi ile ilgili olarak ileri sürülen mekanizmaları şu şekilde sıralayabiliriz (3):

1. *Artmış tümör yükü (yüksek klonojenik-anoksik hücre oranı):* Büyük tümörlerin yok edilmesi küçük tümörlere göre daha zordur. Damardan uzaklaştıkça tümör hücrelerinde anoksi ve sonucunda nekroz ortaya çıkar. Nekrotik hücreler radyasyona dirençlidirler.
2. *Hipoksi:* Hipoksik hücreler, radyasyona normoksik hücrelere göre 2.5–3 kat daha fazla dirençlidirler. Kan damarından uzaklaştıkça tümör hücrelerinde hipoksi artar. Hücre sağkalım eğrilerine bakıldığında oksik hücrelerde eğri daha dik ve omuz bölgesi dar iken, hipoksik hücre oranı arttıkça eğrinin eğiminin de arttığı ve omuz bölgesinin de genişlediği yani daha fazla hücrenin sağkaldığı saptanmıştır.
3. *Radyodirenç sinyal yollarının aktivasyonu:* Tümör baskılayıcı gen olan p53'ün mutasyonu apoptosise engelleyerek, bir onkogen olan EGFR (epidermal growth factor receptor) ile sinyal yollarının aktivasyonu hücrelerde çoğalmaya yol açarak, DNA onarım genlerinin amplifikasyonu da hasar onarımı yaparak radyodirenç neden olurlar.
4. *Repopülasyon:* Radyoterapi fraksiyonları arasında hücrelerde repopülasyon meydana gelir. Hızla proliferen olan tümörde radyodirençli olan S fazındaki hücre sayısı fazladır.

Radyodirenç azaltmak ya da yok etmek için RT'de alternatif tedaviler denenmektedir. Bunlar; hiperfraksiyone (günde 2 kere) (4,5) veya akselere fraksiyone (haftada 6 kere) tedaviler (6), hiperbarik oksijen, misonidazol, hipertermi gibi hipoksik radyoduyarlaştırıcılar ile eşzamanlı tedavilerdir (7,8). Bu tedavilerin yanı sıra radyodirenç yenmede yardımcı diğer bir tedavi yöntemi ise eşzamanlı kemoterapi uygulamasıdır.

## **B. Sitotoksik ajanların radyasyon ile etkileşim mekanizmaları (1, 3, 9–11):**

Sitotoksik ajanların bir kısmı hücre siklusuna bağımlı iken, bir kısmı da siklustan bağımsız olarak etkisini gösterir. Hücre siklusundan bağımsız olarak etki gösteren ajanlar sisplatin ve alkilleyici ajanlardır. Hücre siklusuna bağımlı olarak etki edenler ise; G2 / M fazlarında hücre siklusunu durduran veya bekleten taksanlar ve S fazındaki hücrelere etki eden 5-flourourasil, metotreksat ve doksorubisindir. Ancak, çalışmalar meme kanserinde tümör hücrelerinin çok az bir kısmının (%5'den azı) hücre siklusuna girerken, geri kalan hücrelerin G0 fazında beklediğini göstermektedir. Sitotoksik ajanların çoğu RT gibi hücre aktif olarak siklusta iken etkilidirler. Bu nedenle; siklustaki hücreyi yakalayabilmesi için bolus yerine devamlı infüzyon şeklinde verilmeleri tercih edilmelidir. Ancak meme kanserinde ilaçların aralıklı olarak (3–4 gün/3-4hf.) verilmesi kandaki konsantrasyonlarını arttırarak etkinliklerinin artmasını sağlarken toksisitede artışa yol açmamış olur. Sitotoksik ajanların ana mekanizmaları DNA'ya entegre olarak sentezi önlemeleridir.

Sitotoksik ajanların radyasyon ile birlikte verildiklerinde oluşan etkileşimleri başlıca şu ana başlıklar altında özetlenebilir:

1. *DNA hasarında artış:* Her iki tedavinin de ana hedefi DNA'dır. Radyasyon DNA'da köprüler yapar, tek veya çift sarmalda kırılmalara neden olur. 1 Gy.lik doz = 40 çift sarmal kırılması = 1000 tek sarmal kırılması meydana getirir. Radyoterapi sonrası hücre ölümü DNA'daki tamir edilemeyen çift sarmal kırıklarının sayısı ile ilişkilidir. Eşzamanlı KT'ye maruz kalan hücrelerde tamir edilemeyen çift sarmal kırıklarının sayısı artar. Bunu açıklayan iki mekanizma vardır: a. Radyasyona bağlı oluşmuş tek sarmal kırıklarının (nonletal) sitotoksik ajanlarla çift sarmal kırık (letal) haline gelmesi, b. Radyasyonla oluşmuş çift sarmal kırığın sitotoksik ajana bağlı olarak oluşmuş yandaş bir lezyon nedeniyle tamir edilememesidir. Bu mekanizma ile etki eden ajanlar; 5-flourourasil, sisplatin ve mitoksantronur.
2. *Hücre sağkalım eğrisinde değişiklik:* Bir tedavi modalitesine dirençli olan hücreler başka bir tedavi modalitesine hassas olabilirler. GOLDIE-COLDMAN hipotezine göre; ilaç ve radyasyona dirençli hücre popülasyonları spontan olarak klonojenik hücrelerin sayısına, mutasyonların sıklığına bağlı olarak ortaya çıkarlar ve dirençli hücrelerin ikinci bir tedavi şekli ile erken eradikasyonu bunu engelleyebilir. Radyoterapi sonrası DNA'da oluşan SLH ve PLH onarımının engellenmesi ile hücre sağkalım eğrisinde dikleşme yani daha fazla hücre ölümü sağlanmış olur. Sitotoksik ajanlar için hücre sağkalım eğrisindeki omuz bölgesi,

RT'den farklı olarak ilacın konsantrasyonu ile ilgili olup, ilacın hücre içine geçmesi için gereken zaman ve hedef molekül ile olan etkileşimini ifade etmektedir. Bu mekanizma ile etki eden ajanlar; 5-florourasil, metotreksat, doksorubisin ve paklitaksel-dir.

3. *Hücre siklusunda senkronizasyon ve selektif etki:* Taksanlar hücreleri G2 / M fazında bekletirler. Bu fazdaki hücreler en radyoduyarlı olan hücrelerdir. 5-florourasil, metotreksat ve doksorubisin S fazına selektif etkili olup, radyasyona dirençli olan bu fazdaki hücrelere etki ederler.
4. *Hipoksik hücrelere selektif etki:* Radyasyona dirençli olan bu hücrelere özellikle doksorubisin ve paklitaksel sitotoksik etki gösteren ajanlardır. Tümör kitlesini azaltarak kanlanmasını ve tümörde reoksijenasyonu sağlayarak radyoduyarlılığı arttırmırlar.
5. *Hücre repopülasyonunun engellenmesi:* Fraksiyone RT sırasında repopüle olan tümör hücreleri radyodirence neden olurlar. Eşzamanlı verilen sitotoksik ajanlar repopülasyonu azaltır ya da engellerler. 5-florourasilin böyle bir etkisi olduğu saptanmıştır.
6. *Apoptosisin artırılması:* Hücreleri normal siklustan DNA'nın parçalanması yoluyla ölüme yol açan apoptosise girmeye zorlayan sinyalleri uyarırlar. Literatürde, özellikle taksanların apoptosisi uyardıklarını gösteren çalışmalar rapor edilmiştir. Racovitch ve arkadaşları (12), kolorektal karsinom hücrelerine (aktif ve inaktif p53 içeren) 1-8Gy radyasyondan 24 saat öncesi 1-10nM dozlarında paklitaksel verip 12 gün sonra koloni sayımı yapmışlardır. Mikronükleasyon ve DNA fragmentasyonunun inaktif p53'lü hücrelerde 4 kat daha fazla olduğu, mitotik akümülyasyonda fark olmadığı ama G2 / M fazındaki hücrelerin arttığını saptamışlardır. Paklitaksel mutant p53 fenotipli hücrelere etkili iken, RT wild tip p53'e etkili olup aralarında çapraz direnç olmadığı gözlenmiştir. Yazarlar, paklitakselin sitotoksik etkisinin başlıca mekanizmasının p53 den bağımsız olarak apoptosisi indüklemesi ve RT ile arasındaki etkileşimin p53'den bağımsız olarak additif olması ve intrinsik hücreselektif faktörlerden ziyade ilaç konsantrasyonuna bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Farklı iki tedavinin birlikte verilmesiyle elde edilen cevabın, bu iki tedavinin ayrı ayrı uygulandığında elde edilen cevabın toplamına eşit ya da daha fazla cevap elde edilmesine additif ya da supra-additif (sinerjizm) etki denir. Doksorubisin, 5-florourasil, kapasitabin, taksanlar ve metotreksat ile radyasyon arasında sinerjizm vardır. Bu, radyoduyarlaştırıcı etki olup daha fazla hücre ölümü demektir. Steel ve Peckham 1979'da **Tamamlayıcı işbirliği (Steel Paradigması)** kavramını tanımlamışlardır (13). Meme kanserinin lokal olmakla birlikte sistemik bir hastalık olması nedeniyle RT ve KT kombine edilir (Neoadjuvan, adjuvan, veya eşzamanlı olarak). Hedefleri birbirlerini etkilemeden farklı bölgelerdeki hastalığın tedavisidir. Lokal-bölgesel hastalığı RT kontrol ederken, KT sistemik hastalığı kontrol eder. Radyoterapiye dirençli olan hücreler KT ile yok edilebilirken aynı durum tersi için de söz konusudur. Deneysel

çalışmalar RT ile KT arasında çapraz direnç olmadığını ve bu tedavilere karşı tümör hücrelerinde oluşan direnç mekanizmalarının farklı olduğunu göstermiştir (1).

Eşzamanlı kemoradyoterapinin esası; minimum zamanda maksimum tedavi konseptine dayanır (MT<sup>2</sup>) (9). Bu şekilde, tedavilerin gecikmesine izin verilmemiş olması, tedavi süresinin kısalması ve böylece tedaviye dirençli klonların oluşmasının engellenmesi, mikrometastazların yok edilmesi ile tedavi etkinliğinin (lokal kontrol ve sağkalım) artması sağlanır ki bu terapötik kazançtır. Grafik olarak gösterildiğinde ideal olan doz-cevap eğrisindeki iki eğrinin arasının açılması, yani tümörde cevap artarken normal dokulardaki yan etkinin artmamasıdır. Ancak her iki eğri de sola kayar ve aradaki fark azalır, bu nedenle akut toksisitedeki artış halen önemli bir problem olarak devam etmektedir.

#### Erken evre hastalıkta eşzamanlı tedavi

Günümüzde adjuvan tedavide standart yaklaşım cerrahi sonrası önce KT, ardından RT'dir. Cerrahi sonrası RT ve KT zamanlamasının nüks üzerine olan etkisini araştıran çalışmalarda önce RT'nin veya KT'nin verilmesinin anlamlı bir fark yaratmadığı rapor edilmiştir (14). Ancak; meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası nüks riski yüksek altgrupta (aksilla pozitif, yakın veya pozitif cerrahi sınır, genç yaş) RT'nin geciktirilmesinin uygun olup olmadığı konusunda tartışma vardır. NSABP çalışmaları, sıralı tedaviye göre eşzamanlı tedavi ile lokal nüks hızının daha düşük olduğunu göstermiştir (>%1/yıl karşılık %0.5/yıl) (15). Bu nedenle erken evre hastalıkta eşzamanlı kemoradyoterapi ilgi çekmektedir. Bu konuda literatürde çok sayıda retrospektif ve prospektif Faz I ve II çalışmalar var iken, Faz III çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmalarda en fazla CMF (siklofosamid, metotreksat, 5-florourasil) rejimi kullanılmış olup (16–21), mitoksantron (22–24) ve paklitaksel (25–29) ile yapılmış yayınlar da mevcuttur. Burada kısaca üç önemli Faz III çalışma ve bir meta-analizden bahsedilecektir.

Faz III çalışmalardan ilki İtalyan çalışması olup (21), 1997–2002 yılları arasında T1 - T2, N0 - N1–3 (+), MKC yapılmış toplam 206 hasta, eşzamanlı CMF ve RT (sadece memeye 50Gy + tümör yatağına ek doz 10-20Gy) (106 hasta) ve sıralı CMF ve RT (100 hasta) kollarına randomize edilmiştir. CMF toplam 6 kür verilmiştir. Medyan takip 65 aydır. İki kol arasında akut toksisitede fark saptanmayıp, radyasyon pnömonisi (RP) ve geç toksisite rapor edilmemiştir. Lokal ve uzak nüks kontrolü her iki kolda da mükemmel olup, 5-yıllık hastalısız, uzak metastazsız, lokal nüksüz ve genel sağkalımlar arasında fark saptanmamıştır.

İkinci çalışma Fransa'dan çok merkezli bir çalışma olup (24), 1994–1999 yılları arasında N (+), MKC veya mastektomi yapılmış toplam 638 hasta, eşzamanlı FNC (5-florourasil-mitoksantron-siklofosamid) (toplam 4 kür) ve RT (meme ve bölgesel lenfatiklere 45-50Gy + tümör yatağına ek doz 10-20Gy) (324 hasta) ve sıralı FEC (5-florourasil-epirubisin-siklofosamid) (toplam 4 kür) ve RT (314 hasta) kollarına randomize edilmiştir. Medyan takip süresi 63 aydır. Medyan tedavi süresi eşzamanlı kolda 64 gün iken, sıralı

**Tablo.** Eşzamanlı taksan ve RT kullanımı ile ilgili çalışmaların dağılımı

	<i>n</i>	<i>RT doz ve tekniği</i>	<i>Antrasiklin bazlı KT sonrası 4 kür Paklitaksel</i>	<i>RP</i>	<i>Cilt Toksisitesi</i>
Burstein (25)	40	Meme: 39.6Gy +10-16Gy ek doz, GD ve BL: 45Gy	60mg/m <sup>2</sup> /hf veya 175mg/m <sup>2</sup> /3hf	%18	Gr 2 %13 Gr 3 %0
Ellerbroek(26)	24	Meme:50.4Gy+16Gy ek doz, BL: 45Gy	175mg/m <sup>2</sup> /3hf	%0	Gr 2 %70
Bellon (27)	44	GD, BL ve Meme: 46.8-50.4Gy+ek doz %60 bolus (+)	175mg/m <sup>2</sup> /3hf veya 20-35mg/m <sup>2</sup> /gün /4gün ve D	%0	Gr 3 %20
Taghian (28)	41	Meme: 42Gy+15Gy ek doz, BL: 42Gy	70mg/m <sup>2</sup> /hf ve 175mg/m <sup>2</sup> /3hf	%15	-
Hanna (29)	20	GD: e <sup>-</sup> ile boluslu 50.4Gy+10Gy ek doz Meme: 45Gy+16Gy BL: 50.4Gy	175mg/m <sup>2</sup> /3hf	%20	Gr 3 %35

**RT:** Radyoterapi, **KT:** Kemoterapi, **RP:** Radyasyon pnömonisi, **D:** Dose-taksel, **GD:** Göğüs duvarı, **BL:** Bölgesel lenfatikler, **e<sup>-</sup>:** Elektron, **Gr:** Grad, **Gy:** Gray, **n:** Hasta sayısı

tedavi kolunda 126 gündür. Eşzamanlı kolda febril nötropeni ve grad 3–4 lökopeni ( $p < 0.0001$ ) ve grad 2 cilt toksisitesi ( $p = 0.03$ ) anlamlı fazladır. 3-yıllık geç toksisitede eşzamanlı kolda telenjektazi ( $p = 0.034$ ) anlamlı fazla rapor edilmiştir. Tüm grupta hastaliksiz ve genel sağkalımlar arasında fark yok iken, MKC yapılanlarda eşzamanlı kolda lokorejyonel nüksüz sağkalım anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%97 vs %91,  $p = 0.01$ ).

Son olarak; 2007'de yayınlanan ARCOSEIN çalışması Faz III çok merkezli Fransız çalışması olup (23), 1996–2000 yılları arasında Evre I ve II MKC yapılmış toplam 716 hasta, eşzamanlı FNC (toplam 6 kür, ilk 3 kür RT ile eşzamanlı) ve RT (memeye ve aksilla pozitif olan hastalarda bölgesel lenfatiklere 50Gy + tümör yatağına ek doz 10-20Gy) (352 hasta) ve sıralı FNC ve RT (343 hasta) kollarına randomize edilmiştir. Medyan takip 60 aydır. Özofajit ( $p = 0.04$ ) ve anemi ( $p = 0.02$ ) eşzamanlı kolda anlamlı olarak daha fazladır. Beş yıllık hastaliksiz, uzak metastazsız, lokal-bölgesel nüksüz ve genel sağkalımlar arasında fark yok iken, aksillası pozitif alt grupta eşzamanlı tedavi ile lokal-bölgesel nüksüz sağkalım anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (HR 0.61,  $p = 0.02$ ).

2007 yılında 2430 hastayı kapsayan Faz III 5 randomize çalışmanın meta-analizinde (30); KT ve RT'nin eşzamanlı ve sıralı verilmesinin hastaliksiz ve genel sağkalımda anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (sırasıyla,  $p = 0.87$  ve  $p = 0.94$ ). Bununla birlikte, eşzamanlı tedavi ile MKC yapılanlarda lokal yinelemenin anlamlı olarak daha az (%2) olduğu saptanmıştır ( $p = 0.025$ ). Tedavi şeklinin seçiminin toksisite ve verilecek KT rejimi ile dengelenmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Literatürdeki çalışmalara genel olarak bakıldığında yazarlar, CMF ve FNC ile eşzamanlı tedavinin tolerabl olduğunu, tedavi süresinin 2 ay kısaltıldığını ama sağkalımların benzer olması nedeniyle nüks riski düşük hastalarda RT'nin 7 aya kadar geciktirilebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, MKC sonrası nüks riski yüksek olan hasta alt grubunun (aksillası pozitif, yakın veya pozitif cerrahi sınır, genç yaş, büyük tümör, lenfovasküler invazyon varlığı) eşzamanlı tedaviden yarar sağlayacak grup olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak; antrasiklinler metabolitlerinin kalp, cilt ve ince barsakta birikmelerinin yol açtığı ciddi cilt ve özofagus toksisiteleri nedeniyle RT ile eşzamanlı verilmemelidirler (31). Mitoksantron antrasenedion sınıfından bir ajan olup antrasiklinlere benzer etki gösterir. Lösemi riski nedeniyle artık Fransa'da da kullanılmamaktadır. Bu nedenle adjuvan tedavide yeni ilaçların (taksan, hedefe yönelik ajanlar) eşzamanlı tedavideki rolünü araştıran faz III çalışmalara gereksinim vardır. Günümüzde standart AC (adriamisin-siklofosamid) kemoterapisi sonrasında paklitaksel alan aksillası pozitif hastalarda sağkalım avantajı gösterilmiştir (32). Eşzamanlı taksan ve RT kullanımı ile ilgili çalışmaların çoğunun Faz I ve II olup az sayıda hasta içerdikleri görülmektedir (Tablo). Taksanların dozunun genelde 21 günde bir 175mg/m<sup>2</sup> olduğu, tüm memenin aldığı radyasyon dozunun düşürüldüğü görülmektedir. Buna rağmen, grad 2 ve 3 cilt toksisitesi (özellikle elektron ve bolus ile ışınlananlarda ve dose-taksel verilenlerde) ve RP riskinin yüksek olduğu saptanmıştır.

#### Lokal ileri evre ve nüks hastalıkta eşzamanlı tedavi

Literatürde bu konuda yapılmış az sayıda Faz I ve II çalışma vardır. Formenti ve arkadaşlarının 44 evre IIb ve III hasta içeren çalışmasında (33), haftada 2 kez paklitaksel (30mg/m<sup>2</sup>, 8–10 hafta boyunca) ve eşzamanlı RT (45Gy/25fr) sonrası hastalara mastektomi yapılmıştır. Preoperatif kemoradyoterapiye klinik cevap oranı %91,

patolojik tam yanıt %16, parsiyel yanıt %18'dir. Grad 3 akut cilt reaksiyonu %7 olarak rapor edilmiştir.

Diğer bir çalışma Gaui ve arkadaşlarının çalışmasıdır (34). Antrasikline dirençli 28 lokal ileri meme kanserli hastada RT (50Gy) ve kapasitabin (850mg/m<sup>2</sup>) günde 2 kez 14 gün boyunca 21 günde bir olacak şekilde verilmiştir. Kemoradyoterapiye klinik cevap oranı %82, patolojik tam yanıt %4.3, tama yakın yanıt %13, parsiyel yanıt %25 ve %50 hasta stabil olarak saptanmış ve grad 1 ve 2 akut cilt reaksiyonu %46 olarak rapor edilmiştir.

Sonuç olarak, yazarlar eşzamanlı tedavinin lokal ileri meme kanserinde uygulanabilir ve etkin bir tedavi olduğunu, ancak primer KT ile karşılaştırmalı randomize çalışmaların gerekliliğini vurgulamışlardır.

Nüks hastalıkta eşzamanlı tedavinin yerini araştıran bir çalışmada, 36 inoperabl hastaya taksan grubu bir ajan (pakli- veya dosetaksel) ve RT (60-66Gy) verilmiştir. Grad 3 cilt reaksiyonu %57, grad 3 pnömoni %3 olarak bildirilirken, cevap oranı %95 olarak saptanmıştır (35).

### Eşzamanlı tedavide toksisite

#### Akut toksisite

Toksisteyi etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar; seçilen sitotoksik ajanlar, dozları, uygulama süreleri, fraksiyon başına radyasyon dozu, toplam radyasyon dozu ve ışınlanan alan içinde kalan normal dokunun volümü ve tipidir. Fiets ve arkadaşlarının prospektif, non-randomize çalışmasında (36), sadece RT ile eşzamanlı kemoradyoterapi alan hastalar akut toksisite açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 61 hasta AC rejimi ve RT, 51 hasta CMF ve RT, 42 hasta da sadece RT (endikasyon olan hastalarda KT sıralı olarak verilmiştir) almıştır. Özellikle AC rejimi uygulanan hastalarda CMF verilenlere göre daha fazla grad 2 ve üstü cilt reaksiyonu (%70'e karşılık %47, p=0.05) ve özofajit (%36'a karşılık %18, p=0.06) gözlenmiştir. Kemoradyoterapi uygulananlar ile sadece RT alan hastalarda ciddi düzeyde cilt toksisitesi oranı %60'a karşılık %26'dır (p<0.001). Bununla birlikte, literatürde eşzamanlı tedavi ile toksistede minimal ya da hiç fark bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (17,18,21). Radyoterapide elektron ve bolus kullanımının da cilt toksisitesini arttırdığı rapor edilmiştir (27,29,36). AC veya CMF rejimleri ile eşzamanlı RT'de RP riski düşük olup, sıralı tedavi alan hastalara göre anlamlı bir fark gösterilememiştir (21,23,24,36,37). Taksanlarla yapılan çalışmalarda ise grad 3 cilt toksisitesi ve nötropeni riskinin anlamlı olarak arttığı rapor edilmiştir (25-27,29). Taksanlar aynı zamanda RP riskini de arttırmaktadırlar. Taghian ve arkadaşları (28), paklitaksel almayan grupta RP'nin ortaya çıkma zamanının ortalama 5 ay iken, alan grupta 1.9 ay olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, paklitakselin tedaviye eklenmesi ile RP riskinin %1'den %16.2'ye çıktığını da bildirmişlerdir. Ancak paklitakselin RT ile sıralı veya eşzamanlı verilmesi ile RP arasındaki fark anlamlı değildir (%14.3'e karşılık %16.4, p=0.87).

#### Geç toksisite:

Geç toksisite ile ilgili olarak literatürde sadece ARCOSEIN çalışması ile ilgili veriler rapor edilmiştir (38). Bu çalışmada eşzamanlı kolda grad 2 ve üstü geç yan etkilerin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. LENT/SOMA sistemine göre yapılan değerlendirmede, subkutan fibrozis, telenjektazi, pigmentasyon ve memede atrofi anlamlı artmış bulunurken, kollar arasında ağrı, meme ödemi ve lenfödem açısından fark saptanmamıştır. Aynı şekilde kardiyak veya pulmoner toksistede de fark gözlenmemiştir. İlk 5 yılda grad 2 ve üstü geç yan etkiler açısından iki kol arasındaki fark anlamlı değilken (p=0.34), 5 yıldan sonra anlamlılık kazandığı saptanmıştır (7 yılda p=0.04). Yazarlar, geç yan etkilerin değerlendirilmesinde uzun dönem takibin önemini vurgulamışlardır. Bu nedenle halen geç toksisite konusundaki veriler yetersizdir. Ancak sonuçları değerlendirirken çalışmalarda farklı KT rejimleri, doz ve kür sayısı ve farklı RT şemalarının kullanıldığı göz önüne alınmalıdır.

Toksisteyi azaltmak için önerilen uygulamalar; ilacın dozunu, kür sayısını veya tedavi verilen gün sayısını azaltmak ve bolus yerine devamlı infüzyon şeklinde vermek, RT'de fraksiyon başına dozu ve total dozu düşürmek, modern RT tekniklerini (3-boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı RT veya görüntü rehberliğinde RT) tercih etmek, RT ile farklı ama etkili ilaçları kombine etmek ve farklı haftalarda farklı ilaçları vermek, RT alanı içinde kalan bir organa spesifik, toksisteyi arttırıcı kümülatif etkisi olduğu bilinen ilacı vermek (doksorubisin ve metotreksat gibi) ve destek tedavi ile birlikte vermektir (profilaktik sitokin ve antibiyotik tedavisi).

### Sonuç

Sitotoksik ajanlar radyasyonun etkinliğini arttırır. Radyoduyarlaştırıcı etkileri additif veya supra-additif olabilir. Radyoduyarlaştırıcı etkide çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar; artmış radyasyon hasarı, DNA hasar onarımının engellenmesi, hücre siklusunda senkronizasyon, hipoksik hücelere karşı artmış sitotoksisite ve hızlı tümör repopulasyonunun yavaşlatılması veya engellenmesidir. Radyoduyarlaştırıcı etkisi en fazla olan ajanlar sisplatin ve paklitakselidir. Günümüzde meme kanserinin tedavisinde sıralı tedavi standarttır. Nüks riski yüksek olan (aksillası pozitif, yakın veya pozitif cerrahi sınır, genç yaş, büyük tümör, lenfovasküler invazyon varlığı) MKC yapılmış hastalarda nüksüz sağkalıma katkısı nedeniyle eşzamanlı tedavi yapılabilir. Ancak akut toksisteye dikkat edilmeli ve yarar-zarar dengesi çok iyi saptanmalıdır. Tedavi sırasında hastanın yakın takibi yapılmalıdır. Geç toksisite halen tam olarak bilinmemektedir. Bugün için eşzamanlı tedavide en uygun tedavi yaklaşımı ne olmalıdır sorusunun cevabı açık değildir ve klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v.1. 2007 sürümünde, MKC sonrası CMF rejiminin RT ile birlikte verilebileceğini, ancak metotreksatın verilmemesi ya da 2 dozdan sonra kaldırılması önerilmektedir. Rehber ayrıca uzun dönemde meme kozmezisinin bozulabileceğine de dikkat çekmektedir. Gelecekte taksanlar, kapasitabin veya hedeflenmiş tedavilerle (EGFR inhibitörleri, antianjiyogenik ajanlar) birlikte eşzamanlı olarak modern RT tekniklerinin (3 boyutlu konformal, yoğunluk ayarlı veya görüntü rehberliğinde RT) yüksek riskli hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar planlanmalıdır.



## Kaynaklar

- Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiologist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Topuz E, Aydiner A, Dinçer M. Meme Kanseri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2003.
- Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The Concurrent Chemoradiation Paradigm-General Principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 86-100. (PMID: 17259930)
- Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123-136. (PMID: 9288840)
- Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, Van Den Bogaert W, Danczak S, Bolla M, Van Glabbeke M, De Pauw M. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-241 (PMID: 1480768)
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, Bentzen J, Bastholt L, Hansen O, Johansen J, Andersen L, Evensen JF. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trials. *Lancet* 2003; 362: 933-940. (PMID: 14511925)
- Overgaard J, Hansen HS, Andersen AP, Hjelm-Hansen M, Jørgensen K, Sandberg E, Berthelsen A, Hammer R, Pedersen M. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1065-1068. (PMID: 2649462)
- Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, González González D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 731-744. (PMID: 8690639)
- John MJ. Radiotherapy and Chemotherapy. In: Leibel SA, Phillips TL, eds. *Textbook of Radiation Oncology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2004: 77-100.
- Özalpan A. Temel Radyobioloji. İstanbul: Haliç Üniversitesi yayınları, 2001.
- Bourhis J, Mornex F. The biological basis for chemoradiation. In: Mornex F, Mazon JJ, Droz JP, Marty M, eds. *Concomitant chemoradiation: current status and future*, 1st ed. Paris: Elsevier, 1999: 16-25.
- Rakovitch E, Mellado W, Hall EJ, Pandita TK, Sawant S, Geard CR. Paclitaxel sensitivity correlates with p53 status and DNA fragmentation, but not G2/M accumulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1119-1124. (PMID: 10421546)
- Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 85-91. (PMID: 422420)
- Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver BJ, Harris JR, Recht A. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1934-1940. (PMID: 15774786)
- Kurtz JM. Can more breasts be saved if chemotherapy and radiotherapy are administered concomitantly? *Ann Oncol* 1999; 10: 1409-1411. (PMID: 10643530)
- Bellon JR, Shulman LN, Come SE, Li X, Gelman RS, Silver BJ, Harris JR, Recht A. A prospective study of concurrent cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil and reduced-dose radiotherapy in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 1358-1364. (PMID: 15042668)
- Denham JW, Hamilton CS, Christie D, O'Brien M, Bonaventura A, Stewart JF, Ackland SP, Lamb DS, Spry NA, Dady P, Atkinson CH, Wynne C, Joseph DJ. Simultaneous adjuvant radiation therapy and chemotherapy in high-risk breast cancer--toxicity and dose modification: a Transtasman Radiation Oncology Group Multi-Institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 305-313. (PMID: 7836084)
- Markiewicz DA, Fox KR, Schultz DJ, Harris EE, Haas JA, Glick JH, Solin LJ. Concurrent chemotherapy and radiation for breast conservation treatment of early-stage breast cancer. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 185-193. (PMID: 7836084)
- Haffty BG, Kim JH, Yang Q, Higgins SA. Concurrent chemo-radiation in the conservative management of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1306-1312. (PMID: 16750318)
- Isaac N, Panzarella T, Lau A, Mayers C, Kirkbride P, Tannock IF, Vallis KA. Concurrent cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy and radiotherapy for breast carcinoma: a well tolerated adjuvant regimen. *Cancer* 2002; 95: 696-703. (PMID: 12209711)
- Arcangeli G, Pinnarò P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 161-167. (PMID: 16226397)
- Serin D, Aimard L, Kirscher S, Brewer Y, Félix-Faure C, Vincent P, Chauvet B, Reboul F. Adjuvant combined radiochemotherapy: a feasibility study of a new strategy in stages I and II. *Bull Cancer* 1997; 84: 247-253. (PMID: 9207869)
- Toledano A, Azria D, Garaud P, Fourquet A, Serin D, Bosset JF, Miny-Buffet J, Favre A, Le Floch O, Calais G. Phase III trial of concurrent or sequential adjuvant chemoradiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: final results of the ARCOSEIN trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 405-410. (PMID: 17264336)
- Rouëssé J, de la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, Serin D, Graïc Y, Combe M, Leduc B, Lucas V, Demange L, Nguyen TD, Castèra D, Krzisch C, Villet R, Mouret-Fourme E, Garbay JR, Noguès C; Centre René Huguenin Breast Cancer Group. A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1072-1080. (PMID: 16504757)
- Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, Lu HM, Kuter I, Taghian AG, Wong J, Gelman R, Bunnell CA, Parker LM, Garber JE, Winer EP, Harris JR, Powell SN. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 496-504. (PMID: 16243442)
- Ellerbroek N, Martino S, Mautner B, Tao ML, Rose C, Botnick L. Breast-conserving therapy with adjuvant paclitaxel and radiation therapy: feasibility of concurrent treatment. *Breast J* 2003; 9: 74-78. (PMID: 12603378)
- Bellon JR, Lindsley KL, Ellis GK, Gralow JR, Livingston RB, Austin Seymour MM. Concurrent radiation therapy and paclitaxel or docetaxel chemotherapy in high-risk breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 393-397. (PMID: 10974452)
- Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, Roche M, Powell SN. Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1806-1811. (PMID: 11734597)
- Hanna YM, Baglan KL, Stromberg JS, Vicini FA, A Decker D. Acute and subacute toxicity associated with concurrent adjuvant radiation therapy and paclitaxel in primary breast cancer therapy. *Breast J* 2002; 8: 149-153. (PMID: 12047471)
- Carlini P, Bria E, Pinnarò P, Papaldo P, Nisticò C. Concomitant versus sequential chemo-radiotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs). *Eur J Cancer, ECCO 14 Abstract book*, 2007; 5: 192 (O2028).

31. Greco FA, Brereton HD, Kent H, Zimble H, Merrill J, Johnson RE. Adriamycin and enhanced radiation reaction in normal esophagus and skin. *Ann Intern Med* 1976; 85: 294-298. (PMID: 183577)
32. Estévez LG, Muñoz M, Alvarez I, Fernández Y, García-Mata J, Ruiz-Borrego M, Tusquets I, Seguí MA, Rodríguez-Lescure A, Adrover E, Lluch A. Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 474-483. (PMID: 17561350)
33. Formenti SC, Volm M, Skinner KA, Spicer D, Cohen D, Perez E, Bettini AC, Groshen S, Gee C, Florentine B, Press M, Danenberg P, Muggia F. Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 864-870. (PMID: 12610186)
34. Gauí MF, Amorim G, Arcuri RA, Pereira G, Moreira D, Djahjah C, Biasoli I, Spector N. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 78-81. (PMID: 17278899)
35. Semrau S, Gerber B, Reimer T, Klautke G, Fietkau R. Concurrent radiotherapy and taxane chemotherapy in patients with locoregional recurrence of breast cancer. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 596-603. (PMID: 17013573)
36. Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JW, van der Tweel I, Struikmans H. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients. a prospective, comparative, non-randomised study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1081-1088. (PMID: 12736107)
37. Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 355-360. (PMID: 2061112)
38. Toledano A, Garaud P, Serin D, Fourquet A, Bosset JF, Breteau N, Body G, Azria D, Le Floch O, Calais G. Concurrent administration of adjuvant chemotherapy and radiotherapy after breast-conserving surgery enhances late toxicities: long-term results of the ARCOSEIN multicenter randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 324-332. (PMID: 16542788)

---

#### **İletişim**

Füsun Tokatlı  
Tel : 0(284)236 10 74  
Faks : 0(284) 236 10 74  
E-Posta : fusun\_t@yahoo.com