

MASTEKTOMİ SONRASI ADJUVAN RADYOTERAPİ: TARTIŞILAN ENDİKASYONLAR

Maktav Dinçer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ab.D., İstanbul, Türkiye

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

ÖZET

1997 yılında Danimarka ve Kanada (British Columbia) 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 tedaviydi. Danimarka ve Kanada çalışmalarının yayınlanmasını meta-analizler takip etti. Bu metaanalizlerde radyoterapinin lokal kontrolü artırdığı gibi sağkalımı da artırabileceği ortaya konuldu. Tartışmalı kalan konu ise kime adjuvan radyoterapi yapılacağıdır. Konsensüsler ve *guideline*'lara 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 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. Bu yazıda 1-3 ganglion metastazlı ve ufak tümörlü olgulardaki radyoterapi endikasyonu tartışmaları özetlenmiştir. Sorugulayıcı davranılmasının iki gerekçesi olabilir: radyoterapinin katkısı ufaksa bunu istatistiki olarak gösterememek kaygısı, ve major komplikasyonlar için risk oluşturmamak isteği. Buradaki en önemli noktalardan birisi, radyoterapi tekniğinin çok özenle uygulanması ve normal dokulara azami saygının gösterilmesidir.

Anahtar sözcükler: Mastektomi sonrası radyoterapi, meme kanseri, radyoterapinin sağkalıma katkısı

POST-MASTECTOMY ADJUVANT RADIOTHERAPY: CONTRAVERSIAL INDICATIONS

ABSTRACT

1997 has been a turning point for the indication of post-mastectomy radiation therapy (PMRT). Two randomized studies from Denmark and British Columbia showed 9% absolute improvement in overall survival, in addition to local control with the use of PMRT in patients with tumors greater than 5 cm and/or lymph node metastases. Several meta-analyses followed these publications all showing improvement in local control and indicating survival advantage with the use of radiotherapy in breast cancer. Controversy was on the issue of whether radiotherapy should be used in all post-mastectomy patients or only on moderate to high (such as 10-20% or higher) local recurrence risk patients. Most consensus statements and all guidelines report that, high local recurrence risk patients, such as those with more than 4 involved nodes, T3N+, T4 or those with positive surgical margins are candidates for PMRT. T1/T2 N1-3+ patients are not in this category. However, in some analyses an improvement in local control and in survival with the use of radiotherapy has also been shown in patients with even one lymph node metastasis. This article will discuss the PMRT indication in 1-3 node positive patients. The reasons for these discussions are, the difficulty of showing the benefits of radiotherapy in low risk patients and the wish of avoiding major radiation therapy related complications. One crucial issue in this indication is to use precise radiotherapy techniques in order to protect as much normal tissue as possible.

Key words: post-mastectomy radiotherapy, breast cancer, survival benefits of radiotherapy

1 1997 yılında Danimarka (1) 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 tedaviydi. 1987 yılında yayınlanmış bir meta-analizde, adjuvan radyoterapinin (kardiak mortal yan 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.

Gönderilme Tarihi: 04 Ekim 2007 • **Kabul Tarihi:** 18 Aralık 2007

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 (12).

	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

yoterapiden yarar gördüğü bildirilmektedir (12-14). Bu durumda, mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi endikasyonu açısından en tartışmalı alan 1-3 ganglion metastazlı bulunanları içermektedir. Bu yazıda 1-3 ganglion metastazlı ve ufak tümörlü olgulardaki radyoterapi endikasyonu tartışmaları özetlenmiştir.

Danimarka Meme Kanseri Kooperatif Grubu(DBCG), premenopoziklerde adjuvan sistemik kemoterapi (CMF) (82 b çalışması) ve postmenopoziklerde adjuvan tamoksifen (82 c çalışması) alırken, olgularını adjuvan radyoterapi (toraks duvarı ve periferik lenfatikler) için randomize etti (1,4). 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 (12). Danimarka çalışmalarına yönelik en büyük eleştirilerden biri, yetersiz aksiller diseksiyon yapılmış bulunması ve "aksiler diseksiyonda" çıkarılmış ortalama 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 tane-sini seçerek adjuvan kemoterapi ya da tamoksifene 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. Yazının

Tablo 2. EORTC çalışmalarında radyoterapinin (RT) ölümlerde (SK) ve lokal nüksde (LN) risk azaltıcı (RR) katkısı (13).

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

ilerki bölümlerinde bildirileceği üzere, 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 (15). 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 adjuvan radyoterapiye ihtiyacı kalır mı konusunu irdelemeye devam edeceğiz.

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1-3 metastazlı olgularda radyoterapinin etkisini göstermek için 2003 yılında bir analiz yayınlanmıştır (13). Bu çalışmada radyoterapi, erken evre olgular içersinde, az ganglion metastazlı bulunanlarda 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, yazarlarının da belirttiği gibi tedaviyi belirlemede kullanılmamalıdır, ancak, yeni 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 mastektomiyi, ikincisi, perioperatif kemoterapi ile postoperatif kemoterapiyi, üçüncüsü, preoperatif kemoterapi ile postoperatif kemoterapiyi randomize şekilde mukayese eden araştırmalardır. Dolayısıyla 1-3 metastazlı olgularda mastektomi sonrasında yapılan radyoterapinin katkısı olarak bildirilen sonuç ancak "hipotez oluşturmaya" yardımcı kabul edilmiştir(13).

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

Tablo 3. Farklı çalışmalarda, aksiller metastatik ganglion ve çıkartılmış toplam ganglion sayısı (medyan diseke ganglion) ile ilişkili olarak, radyoterapi yapılmamış olgularda görülen lokal-rejyonel nüks oranları. (Çalışma gruplarının isim kısaltmaları metin içinde açıklanmıştır.)

Çalışma	nüks %		m.diseke gng
	1-3+	>4+	
DBCG 82b	30	42	7
DBCG 82c	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

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 metastazı olanlarda radyoterapinin faydası bulunmuştu. Ancak bu yayında, 1-3 veya 4'ten fazla metastazlı diye hastalar alt-gruplara ayrılıp, meme kanserine bağlı ve toplam ölümlere bakıldığında radyoterapinin faydası anlamlılık kazanmamıştı. Ancak, EBCTCG Aralık 2006'da San Antonio ve Haziran 2007'de Şikago (ASCO) toplantılarında yaptığı sunumlarda, 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 istatistikî *anlamlı* şekilde azalttığını bildirdi. Bu sunumların makale olarak yayınlanması ilgiyle beklenmektedir. 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) (16), MD Anderson Cancer Center (MDACC) (17), International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (18), National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) (19), serilerinde T1-T3 ve 1-3 ganglion metastazlı 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 metastazlı 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 ektranodal yayılım, artan histolojik grad, azalan yaş, ve özellikle lenfovasküler invazyon varlığı olarak gösterilmiştir. Ayrıca, yeterli aksiler diseksiyon ile lokal nüks arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır (Tablo 3). Cheng ve ark. tarafından yapılan retrospektif değerlendirmede, mastektomi, kemoterapi, tamoksifen uygulanmış 110 tane T1/T2 ve 1-3 ganglion metastazlı olguda lokal nüksler bildirilmiştir (20). 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 metastazlı olguda lokal nüksler bildirilmiştir (21). Lenfovasküler invazyon, pektoral fasyaya komşuluk, meme başı invazyonu, makroskopik multisantriste gibi risk faktörlerini taşıyanlarda lokal nüks %33-47, taşımayanlarda %13 bulunmuştur. Yukarıda bildirilen kliniko-patolojik faktörlerin lokal nüks riskini, aksillada az ganglion metastazı bulunan olgularda bile artırdığı ve bu hastaların adjuvan radyoterapiden yararlanacağı kanaati olmaktadır. Günümüzde bu risk faktörlerinin hangilerinin endikasyon için kullanılacağı konusunda uzmanlar arasında fikir birliği yoktur. Ayrıca bir merkezin önerdiği risk faktörünün başka merkezler tarafından da doğrulanması gereklidir. Bu faktörleri içeren bir "prognostik indeks" yaratılması yararlı olacaktır.

Radyoterapi endikasyonu hakkında, örneğin mastektomi yapılmış ve 1-3 gibi az sayıda ganglionda metastazı bulunduğu için düşük lokal nüks riski taşıdığı düşünülen olgularda, sorgulayıcı davranılmasının iki gerekçesi olabilir: radyoterapinin katkısı ufaksa bunu istatistikî olarak gösterememek kaygısı, ve major komplikasyonlar

için risk oluşturmamak isteği. EBCTCG tarafından ortaya konulduğu gibi her 4 lokal nüksü önlemek, 1 hastanın meme kanserinden ölmesini engellemeyi sağlamaktadır (4). Radyoterapi lokal nükselerin 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.

Radyoterapinin major komplikasyonları olarak kardiyak morbidite/mortalite, ikincil kanser gelişimi, pnomonitis, brakial pleksopati, kol ödemi, kosta fraktürünü sayabiliriz. Semptomatik pnomonitis, kosta fraktürü, brakial pleksopati güncel radyoterapi teknikleri ile %1 oranında görülmektedir (22-24). Kol ödemi oranı aksiller diseksiyon ile aksiller radyoterapinin birleşmesi halinde %45'e çıkmaktadır (25). Yeterli aksiller cerrahi diseksiyon yapılmış olgularda, geride makroskopik metastaz kalması gibi çok çok nadir durumlar dışında, aksilla ışınlamasından kaçınılmasıyla bu oran %15'e inmektedir (8,25). Sentinel lenf nodu biopsisi sonrasında kol ödemi riski neredeyse ortadan kalkmaktadır (26). Radyoterapi uygulanmış olgularda ışın alanı içerisindeki organ ve dokularda ikincil habaset görülme ihtimalinin arttığı bilinmektedir. Radyoterapi alanı içerisinde sarkom görülme oranı 10 yılda %0,2'dir (27). Mastektomiden sonra radyoterapi yapılmış olgularda, sadece mastektomi yapılmışlara kıyasla 10 yılda göreceli kanser riski, bronş kanserinde 1,62, karşı meme kanserinde 2,19, akut myeloid lösemide 3,0 kat artmış olarak bulunmuştur (28). Takip süresi 20 yıla uzadığında akciğer kanseri mortalitesinin daha önce meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanmışlarda 2,71 kat arttığı bulunmuştur (29). Kardiyak morbidite ve mortalite meme kanseri radyoterapisinin en önemli konularındandır. Son 30 yıl içerisinde meme kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanmış olgularda iskemik kalp hastalığına bağlı mortalite giderek azalmıştır (29-32). Bunun sebepleri radyoterapi tekniğinin gelişmesi, bilgisayarlı tomografi ile yapılan planlama, kalp ışın dozlarının hesaplanıp buna göre planlamada gerekli düzeltmenin yapılması, radyoterapi alan seçiminde gösterilen titizlik gibi faktörlerdir. Burada dikkat edilmesi gereken ve bu azalan kardiyak yan etkiler konusuna yine de tedbirle bakılmasını gerektiren iki husus vardır. İlki, çalışmaların çoğunda sağ ve sol memesi ışınlanmış hastalarda kardiyak mortalite araştırılmaktadır (29-31). Bu seçim, benzer risk faktörlü kadınlarda kardiyak hastalığı değerlendirilerek bakımından istatistiksel avantaj getirir. Ancak unutulmamalıdır ki sağ memesi (özellikle sağ mamarya interna lenfatik bölgesi) ışınlanmış kadınlarda da kalp hastalıkları artabilmektedir (31). Dolayısıyla sağ/sol meme ışınlanmış olgularda kalp hastalığı riskini kıyaslamak radyoterapinin kardiyak morbidite/mortaliteye olan etkisini gerçektekenden daha az gösterebilir. İkinci husus, günümüzde çok yaygın kullanılan antrasiklin, taksan, aromataz inhibitörü, trastuzumab gibi ajanlar hem kardiyotoksik hem de

radyosensitizer etkilidirler. Kardiyak mortalite çalışmaları genellikle bu ajanlardan önceki dönemleri kapsamaktadır. Bu ajanların lokal nüksü azaltıcı etkisi de kayda değer olmaktadır (33). Bu nedenlerle güncel kemoterapi/hormonoterapi lokal nüksü azaltıp, radyoterapi yan etkilerini artırarak, radyoterapinin terapötik etkisini küçültme ihtimaline sahiptir.

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 (34-35). Kanada (2) ve MDACC (17) 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 (35). 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 (36). 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 bir yıl önce Avrupa'da başlatılmıştır (37); fakat en erken sonuçlarının alınması 5-10 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 (38). Fakat bu anket 2001 yılında yapılmıştır. EBCTCG' un 2006 ve 2007'de sunduğu ve yukarıda bildirilen son veriler yayımlandığında radyoterapi uygulamalarının artması beklenebilir. Türkiye'de Kasım 2006'da Meme Dernekleri Koordinasyon Kurulu'nun Bodrum'da düzenlediği konsensus toplantısında söz konusu olgulara radyoterapi çok daha yüksek oranda onkolog tarafından önerilmiştir (39).

Sonuç olarak uluslararası literatürde, erken evre, 1-3 ganglion metastazlı, "orta" riskli olgularda, mastektomi ve sistemik tedaviye ek olarak radyoterapi *henüz* standart önerilmemektedir. Bu hastalarda ampirik bazı yaklaşımlarla seçim yapılarak, kliniko-patolojik kötü risk faktörleri varsa, radyoterapi önerilmektedir. Buradaki en önemli noktalardan birisi, radyoterapi tekniğinin çok özenle uygulanması ve normal dokulara azami saygının gösterilmesidir.

Kaynaklar

1. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, 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;337:949-955.
2. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal woman with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-962.
3. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. 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, 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;366:2087-2106.
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;18:1220-1229.
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. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement; adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-989.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1134-1144.
9. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
10. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:989-990.
11. Kurtz J. EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:1961-1974.
12. 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. *Radiation Oncol* 2007;82:247-253.
13. Van der Hage JA, Putter H, Bonnema J et al. Impact of locoregional treatment on the early stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2003; 39:2192-199.
14. Whelan T, Darby S, Taylor C et al. Overviews of randomized trials of radiotherapy in early breast cancer. Educational Book, ASCO Meeting, 2007, pp. 3-10.
15. Taylor ME, Perez CA, Mortimer J et al. Breast: Locally advanced and recurrent tumors. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th ed. Lippincott Wand W, Philadelphia, 2004: pp 1502-1553.
16. Recht A, Gray R, Davidson N 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.
17. Katz A, Strom EA, Buchholz TA et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18:2817-2827.
18. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD 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; 21:1205-1213.
19. Taghian A, Jeong J-H, Mamounas E 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; 22:4247-4254.
20. Cheng JC, Chen C, Liu M et al. Locoregional failure of postmastectomy patients with 1-3 positive axillary lymph nodes without adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:980-988.
21. Katz A, Strom EA, Buchholz TA et al. The influence of pathological tumor characteristics on locoregional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50:735-742.
22. Lingos TI, Recht A, Vicini F et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:355-360.
23. Powell S, Cooke J, Parsons C. Radiation induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiation Oncol* 1990; 18:312-320.
24. Swedborg I, Wallgren A. The effect of pre- and post-mastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder joint mobility, and gripping force. *Cancer* 1981; 47:877-881.
25. Meek AG. Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer* 1998; 83 (Suppl 12):2788-2797.
26. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4312-4321.
27. Taghian A, Vathaire F, Terrier P. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:361-371.
28. Roychondhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Brit J Cancer* 2004; 91:868-872.
29. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6:557-565.
30. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:419-424.
31. Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:365-375.
32. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999; 354:1425-1430.
33. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
34. Karlsson P, Cole B, Price K et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2019-2026.

35. Truong PT, Woodward WA, Thames HD, et al. 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.
36. Cheng SH, Horng CF, West M, et al. Genomic prediction of locoregional recurrence after mastectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4594-4602.
37. Kunkler I, Tienhoven G, Dixon M, et al. Postmastectomy radiotherapy should not be standart of care for women with 1-3 involved nodes. *Radiother Oncol* 2007; 84:102-105.
38. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S, et al. Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:365-373.
39. 1. Ulusal Meme Kanseri Konsensus Kitabı, Erken evre meme kanseri: Yerel tedaviler. Haydaroğlu A, ed., 2007; 37-54.

İletişim

Maktav Dinçer
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
Tel : +90 212 4142161
E-Posta : dincer@superonline.com