

Operabl Meme Kanseri Tedavisinde Konservatif Cerrahi ve Definitif Radyoterapi

Hilmi Feyzi ALANYALI

D.E.Ü. Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada 1922'den 1991'e dek erken meme kanserinin konservatif cerrahi ve definitif radyoterapi ile tedavisi konusunda yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş ve bugüne dek varılan sonuçlar irdelenmiştir. Ayrıca, hala sürmekte olan randomize çalışmalarla hedeflenen amaçlar vurgulanmıştır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, konservatif cerrahi + radyoterapi

SUMMARY

In this article, the trials from 1922 to 1991 on the conservative surgery and definitive radiotherapy of early breast cancer were reviewed and their results were considered. Additionally the informations about the activated trials were also given and the aims of these trials were emphasized.

Key words: Breast cancer, conservative surgery, radiotherapy

ILK ÇALIŞMALAR

Yirminci yüzyılın başlarında, meme kanseri tedavisi hastalık tarafından tutulmuş ve kontamine olma riski bulunan bütün dokuların an blok rezeksiyonundan ibaretti. Bu prosedür Halsted'in(1) meme kanserinin oluştuğu bölgeden periferik doğru sentrifugal bir yayılım gösterdiği şeklindeki görüşlerine dayanamıyordu.

1930'ların sonlarında Fisher(2), kanserin birçok hastada tam konduğu andan itibaren sistemik yayılım göstermiş olduğu ve uzun süreli takiplerin yapılabildiği durumlarda, tüm hastaların sistemik relaps nederiyle öldüğünün gösterilebileceği fikrini ortaya attı.

Ancak sonraki yıllarda önce Rutqvist ve Wallgreen(3) daha sonra Roth ve Bayat (4) çalışmalarında Fisher(2)'in bu görüşünün abartılı olduğunu ve lokoregional tedavinin hastaların bir kısmında kür sağlayabileceğini gösterdiler. Lokoregional tedavinin önemini ortaya çıkışı birçok araştırmacıyı, o yıllarda popülerite kazanmakta olan radyoterapiyi de meme kanseri tedavisinde cerrahi ile kombine veya tek başına kullanmaya yöneltti. Bu konuda ilk ciddi çalışmayı 1922'de St. Bartholomew hastanesinde Keynes(5) başlattı ve bu çalışmada inoperabl meme kanserlerinde, interstisiyel radyum implantasyonlarıyla cerrahiye yakın sonuçlar elde

etti(5). Daha sonra Ward(6) 633 hastalık serisinde özellikle "anaplastik" tip tümörlerde intersitisiyel radyumla olumlu sonuçlar elde ettiğini rapor etti.

Erken evre meme kanserlerinde definitif radyoterapi kullanımıyla ilgili ilk ciddi çalışma ise, Sakari Mustakallio(7) tarafından yine 1940'lı yıllarda başlatıldı. Bu çalışmada klasik evre I hastalarda, tümörektomi + orta voltaj cihazıyla eksternal radyoterapi uygulayan araştırmacı 702 hastalık serisinde %72,5 ve %60, 10 yıllık absolu yaşam yüzdeleri bildirdi. Bu çalışmada hastaların klinik evrelendirilmelerindeki bilgi eksikliği ve radyoterapi tekniğindeki yetersizliğe (180-250 kvp ile 5 hastaya 6 fraksiyonda 350 cGy) karşın, elde edilen sonuçların cerrahi sonuçları ile kıyaslanabilir oluşu ilgi çekiciydi.

1975'te Princess Margareth Hastanesinden Peters (8) 1939-1969 yılları arasında eksizyon sonrası radyoterapi ile tedavi ettiği evre I meme kanserli 217 hastalık serisinin, aynı hastanede radyoterapi uygulanmış I'e I eşlemeli serisiyle karşılaştırmalı yaşam ve hastaliksız yaşam sonuçlarını yayınladı. 30 yıllık takip sonucunda iki seri arasında istatistiksel önemli fark gözlenmediğini rapor etti. Bu seride eksizyon sonrası radyoterapi uygulanmış 17 hastada lokal rekürrens gelişmiş ve kurtarma mastektomisi sonrasında bunların 10'unda en az 5 yıllık hastaliksız yaşam gözlenmişti.

RETROSPEKTİF-NONRANDOMİZE ÇALIŞMALAR

Megavoltaj cihazlarının kullanım alanına girmesiyle birçok Fransız, Kanadalı ve Amerikalı araştırmacı konservatif meme kanseri tedavisiyle ilgili, geniş serili, retrospektif çalışmalar yayınladılar. Bunlardan Curie, Creteil ve Marsilya'dan yayınlanan serilerde, konservatif yaklaşımla T1,2-NO tümörlerde %66 ila %84 arasında 10 yıllık hastaliksız yaşam oranları rapor

edildi(9,10,11). Bu oran T2-N1 tümörlerde Marsilya çalışmasında %61, Curie çalışmasında %42, T3 tümörlerde ise %25 ve %45 olarak (lenf nodu durumuna göre) bildirildi.

Curie çalışmasında, 3cm'den Creteil ve Marsilyada ise 5cm'den büyük ve/veya nod pozitif hastalarda radyoterapi tek başına, diğerlerinde ise lumpektomiye takiben uygulanmış ve tümör bölgesine uygulanan doz intersitisiyel boost tekniği ile eksizyonlularda 6500-7500 cGy, eksizyonsuzlarda 7500-8000 cGy'e ulaşacak şekilde düzenlenmişti.

1980'de Kanada Princess Margareth hastanesinde yürüttüğü araştırmada Clark(12) parsiyel mastektomi sonrası radyoterapi uygulanmış 800 nod negatif hastanın sonuçlarını yayınladı. Hastalara radyoterapi 16 fraksiyonda 40 Gy olarak uygulanmış ve %34'üne 500 cGy boost tatbik edilmişti. Sonuç olarak %79,5 ve %62 10 yıllık hastaliksız yaşam oranları rapor edildi.

ABD de ise önceleri cerrahi kontrendikasyonu olan veya bireysel olarak mastektomiye reddeden hastalara konservatif yaklaşım uygulanmış ve 1977'de Yale, Harvard Tıp Fakülteleri ile Hahneman ve Jefferson Enstitülerinin toplam 150 hastayı kapsayan bir serisi yayımlanmıştır (13). Daha sonraları ise başlangıçtan itibaren meme amputasyonuna alternatif olarak konservatif yaklaşımı seçen hastalardan oluşan daha geniş serili araştırmalar yayımlanmaya başlanmıştır. Bunlardan Harvard Joint Center for Radiation Therapy JCRT 255 evre I, II merce kanserli hastayı kapsayan çalışmasında toplam 266 meme (hastaların 11'i bilateral meme kanserli) primer radyoterapi ile tedavi edilmiştir (14). Hastalara 250 cGy' lik fraksiyonlar halinde 4400-5000 cGy lokoregional radyoterapi uygulanmış ve eksizyon sınırları tümöre yakın olan hastalara 1500-2000 cGy boost tatbik edilmiştir. 5 yıl aktuarial hastaliksız yaşam, evre I'de %85, evre II de %75 olarak bildirilmiştir.

MD Anderson Hastanesinden Montague (15) ise, 345 hastalık serisinde cerrahi olarak segmental mastektomiye seçmiş ve JCRT ile aynı radyoterapi dozlarını uygulamıştır. 10 yıl hastaliksız yaşam evre I'de %78 evre II'de %73 olarak bildirilmiştir.

Pensilvanya Üniversitesinde eksizyonel biopsi, aksiller disseksiyon ve radyoterapi ile tedavi edilen 196 hastadan patolojik evre I olanlarda %86, evre II'lerde %69,4 yıl hastaliksız yaşam rapor edilmiştir(16). Yale Üniversitesinde aynı konservatif yaklaşımla tedavi edilen 179 hastadan evre I'lerde %88, evre II'lerde %69,5 yıl hastaliksız yaşam bildirilmiştir (17).

PROSPEKTİF, RANDOMIZE ÇALIŞMALAR

Bütün bu araştırmalar retrospektif yapıda ve randomizasyondan yoksundur. Bu nedenle son yıllarda gelişen istatistiki güvenilirlikten tam olarak paylarını alamamışlardır.

Bunu gözlemleyen birçok araştırmacı, son yıllarda prospektif randomize çalışmalara yönelmiştir.

Bu tip araştırmalardan ilki, Guy Hastanesinde yürütülmüş ve 1983 te yayınlanmıştır (18). Bu çalışma, 1961-1970 ve 1971-1975 yılları arasında iki dönemli olarak yürütülmüş ve ilkinde 50 yaşından büyük T₁,T₂,T₃-N₀,N₁ 370 operabl hastada mastektomi + nodal bölgelere orta voltaj radyoterapi ile tümörektomi+ meme ve nodal bölgelere orta voltaj radyoterapi karşılaştırılmıştır. Evre I'lerde eşit yaşam yüzdeleri (istatistiki önem açısından), evre II'lerde ise konservatif tedavi aleyhine yüzdeler rapor edilmiştir. Lokal rekürrens oranı ise evre I hastalarda da, tümörektomi grubu aleyhine yüksek bulunmuştur. İkinci dönemde ise, her yaşta operabl T₁,T₂-N₀ 252 hasta aynı şekilde randomize edilmiş ve konservatif tedavide lokal

kontrol ve yaşam yüzdeleri yetersiz bulunmuştur. Ancak bu çalışmada uygulanan radyoterapi teknik ve total doz açısından yetersizdir (nodal bölgelere 18 fraksiyonda 2500-2700 cGy, memeye 15 fraksiyonda 3500-3800 cGy).

1973-1980 yılları arasında yürütülen Milano-I çalışmasında ise 701 klinik T₁-N₀ hasta, Halsted radikal mastektomi ve QUadrantektomi + Aksiller disseksiyon + Radyoterapi (QUART) kollarına randomize edilmiştir.(19) 12 yıllık takip sonucunda hastaliksız yaşamlar arasında istatistiki önemli fark bulunmamış ve lokal başarısızlık %6 olarak rapor edilmiştir. Kozmetik sonuçlarsa hastaların %70 'inde tatmin edici olarak değerlendirilmiştir. Patolojik bakıda lenf nodu pozitifliği tespit edilen her iki koldaki hastalara 1976'dan sonra Bonadonna tarafından 12 siklus CMF protokolü uygulanmış ve sonuçlar QUART kolu lehine bulunmuştur. Radyoterapi 200 cGy'lik fraksiyonlarla tüm memeye 50 Gy ve orta voltajla 10 Gy lik boost olarak tatbik edilmiştir.

Gustave Roussy Hastanesinde 1972'de başlatılan çalışmada 179 T₁-N₀,N_{1a}-M₀ hasta mastektomi ve tümörektomi + aksiller örnekleme + 45 Gy lokoregionel /15 Gy boost radyoterapi kollarına randomize edilmiştir.(20) Konservatif kolda yine %6 lokal başarısızlık elde edilmiş, yaşam yüzdeleri arasında ise istatistiki önemli fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın Milano-I'den farkı, mastektominin pektoralis major ve minor kası bırakılarak uygulanması ve klinik pozitif nodularda bile aksiller örnekleme ile yetinilmiştir olmasıdır.

NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project) in 1976'dan 1980'e dek yürüttüğü B-06 kodlu çalışmada 1843 T₁ (4 cm den küçük)-N₀,N_{1a},N_{1b} hasta,iki kola randomize edilmiştir (21). Birinci kola total mastektomi uygulanmış, ikinci kol ise segmental mastektomi sonrası radyoterapi (50 Gy)

uygulananlar ve uygulanmayanlar olmak üzere ikinci kez randomize edilmiştir. Radyoterapi uygulanmayan segmental mastektomililerde %40 civarında lokal başarısızlık rapor edilmiş, ancak yaşam yüzdeleri arasında her üç kolda da istatistiki önemli fark bulunmamıştır.

DEVAM EDEN ÇALIŞMALAR

Son yıllarda başlatılan ve henüz sonuçları alınmamış bazı önemli randomize çalışmalardan da söz etmenin gerekli olduğu kanısındayım. Bunlardan 1985 Ocak ayında aktive edilen Milano 2 çalışmasında, 2.5 cm'den küçük tümörlü, N0,N1a,N1b-M0 hastalar QUART ve TART (Tümörektomi + Aksiller disseksiyon + Radyoterapi (45 Gy + 15 Gy İr192 boost) kollarına randomize edilmekte ve nod pozitif hastalara adjuvant CMF protokolü uygulanmaktadır(22). Araştırmacının amacı daha konservatif bir yaklaşımın terapötik ve kozmetik sonuçlarının irdelenmesidir. Aralık 1987'de ise, QUART grubu kendi içinde yeniden randomize edilmeye başlanmıştır (Milano 3).Kollardan birine başlangıçta radyoterapi uygulanmamakta ve rekürrens durumlarında eksizyon(tümörektomi) + radyoterapi uygulanmaktadır.Daha sonra TART grubu da hastaların bir koluna boost doz İR192 implantlarıyla diğ er koluna eksternal olarak verilmek üzere yeniden randomize edilmeye başlanmıştır (Milano 4) (22) Bu çalışmalar sonucunda ilk söz edilen amaca ek olarak, konservatif cerrahiye radyoterapi eklenmesinin lokal kontrole katkısı ve interstisyel ve eksternal boostların lokal rekürrens ve kozmetik sonuca etkisi de incelenebilecektir.

European Organization for Research and Treatment of Cancer

(EORTC)'nin 10882 numaralı protokolü ile başlatılan multisentrik çalışmada ise, hastalar öncelikle komplet ve inkomplet eksizyon

gruplarına ayrılmışlardır.(22). Her iki gruba da radyoterapi uygulanmaktadır. Ancak komplet eksizyon grubu boost uygulanan (15 Gy) ve uygulanmayanlar olmak üzere inkomplet eksizyon grubuysa, 10 ve 25 Gy'lik boost grupları olarak ikinci kez randomize edilmektedir (22).

ABD'de ise National Cancer Institute(NCI)'ün 1979'da başlattığı çalışmada klinik T1,T2-N0,N1-M0 meme kanserli hastalar, total mastektomi + komplet aksiller disseksiyon ± meme rekonstrüksiyonu ve tümörektomi + komplet aksiller disseksiyon + lokoregional eksternal radyoterapi (5,5 haftada 4680 cGy ±1500-2000 cGY İr 192 boost) kollarına randomize edilmişlerdir(23). Tüm N1 hastalara doxorubicine (40mg/m² İV, 1. gün) ve siklofosfamid (200mg/m² PO 3-6. gün) (araştırmanın ilk yıllarında il daha sonra 9 siklus) uygulanmaktadır. Ayrıca 50 yaşın üstündeki hastalara 40 mg/gün tamoksifen verilmektedir.

Tümörektomi, emniyet marjı emniyet marjı bırakılmadan gros tümör eksizyonu şeklinde yapılmaktadır. Ön sonuçlar her iki grupta yaşam ve hastahsız yaşam yüzdelerinin birbirlerine çok yakın olduğunu göstermektedir (23).

LOKAL REKÜRRENS

Konservatif tedavi sonrası, lokal rekürrensler, tümör yatağından gelişebildiği gibi (gerçek lokal rekürrens), memenin diğ er bölgelerinde de ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedeninin multisentrik yerleşimli hastalık olduğu düşünülmektedir. Holland ve arkadaşlarının (24) 1985'de yayınlanan, primer tümör büyüklüğü ile multipl hastalık görülme risklerini ve bunların primer tümörden uzaklıklarını irdeledikleri çalışmalarında tümörler 2 cm'den büyük (130 hasta), 2-4 cm (101 hasta), 4-5 cm (105 hasta) olarak sınıflandırılmış ve multipl hastalık sırasıyla %59, %62,%63 olarak bildirilmiştir . Bunların yaklaşık üçte

birinin primer tümöre iki cm'den az uzaklıkta yerleşmiş olduğu rapor edilmiştir.

Bu yüksek yüzdeler karşın, multisentrik hastalığın biyolojik önemi ise henüz tam olarak bilinmemektedir. Çünkü birçok seride, tedavi olarak yalnız eksizyon uygulanan gruplarda dahi, lokal rekürrens oranları, bu multisentrik hastalık oranlarından çok daha düşük bildirilmiştir (12,21,25,26). Ancak, Holland ve arkadaşlarının (24), mastektomi spesmenlerini, radyolojik-patolojik korelasyon yöntemiyle çok hassas bir teknikle (5mm'lik kesitlerle) taradıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca erken dönemdeki lokal rekürrenslerin büyük çoğunluğu tümör yatağına yakın lokalizasyonlarda gelişmektedir(12). Memenin başka bir bölgesinden gelişen rekürrensler ise çoğunlukla 5. yıldan sonra ortaya çıkmaktadır(18,19).

Gros eksizyonun komplet veya inkomplet oluşunun lokal rekürrens gelişmesi üzerine etkisini inceleyen araştırmacılar, inkomplet gros eksizyon uygulanan hastaların yaklaşık üçte birinde rekürrens geliştiğini rapor etmişlerdir (11,27,28). Ancak eksizyon sınırlarının mikroskopik olarak, negatif veya pozitif oluşunun, önemliliği hakkında yeterli veri yoktur. Bu nedenle örneğin NCI (23) ve JCRT (27) gibi merkezlerde radyoterapi aşamasında boost uygulanacağı da gözönünde tutularak, eksizyon sınırlarının mikroskopik olarak negatif olmasına özen gösterilmemektedir. NCI'da 5 yıllık aktuarial rekürrens oranı %9, JCRT'de %7 olarak bildirilmiştir. NSABP B-06 protokolunda ise, mikroskopik negatif tümör sınırları elde edilmesine özen gösterilmekte ve bunun yerine boost doz uygulanmamaktadır(21). Eksizyon sınırlarının tesbitinde kozmetikliği koruyacak ve bunun yanında en iyi lokal kontrolü sağlayacak yöntem seçilmelidir(29,34).

Eksizyon sınırlarının negatif olduğu durumlarda Boost dozun gerekliliği yaygın olarak kabul görmektedir(30). Bunun interstisiyel yöntem

veya elektronla verilmesinin kozmetik veya lokal kontrol üzerine önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir(31,32). Perioperatif implantasyon yöntemi de, son yıllarda rağbet gören bir boost tekniğidir(33,34). Boost için tümör yatağının kesin lokalizasyonunun tesbiti de önemli bir faktördür. Cerrahi sırasında klipsle işaretlemeyi takiben simülasyon(35) veya kompute tomografi planlama(34) yöntemleriyle optimal düzeyde gerçekleştirilebilmektedir.

Eksizyon sınırları mikroskopik olarak negatif olan hastalarda ise boost uygulaması tartışmalıdır. Bu konuda EORTC 1990 yılında bir çalışma başlatmak gereğini duymuştur. Çünkü her ne kadar şimdiye dek alınan sonuçlar, klinik olarak önemli sayılabilecek oranlarda farklılıklar gösterse de bunların istatistikî önemini gösterebilmek için binlerce hasta içeren seriler gerekmektedir(31).

Lokal rekürrens olasılığını etkileyen en önemli faktörlerden biri de radyasyon dozudur. Ancak bunun etkisi eksizyonun genişliği ile birlikte değerlendirilmelidir. JCRT'nin bir çalışmasında, gros eksizyon uygulanan hastalar, 6000 cGy'den düşük, 6000-6999 cGy, 7000 cGy'den yüksek doz gruplarına ayrılmıştır. Lokal rekürrens oranları sırasıyla %7, %4, %1 olarak bildirilmiştir(36). Curie enstitüsünün çalışmasındaysa, 3cm'den büyük olup, kozmetik kaygılarla hiç eksizyon yapılmadan radyoterapi uygulanan hastalarda 8000 cGy'in üstündeki dozlarda bile, %36 rekürrens oranı bildirilmiştir (37). MGH (Massachusetts General Hospital)'ın 152 hastalık bir çalışmasında, eksizyon genişliği ve radyasyon dozlarına göre (TDF: 70'in altı ve üstü) hastalar çapraz gruplar halinde irdelenmiş ve en belirgin farklılık gros inkomplet eksizyon uygulanan grubun TDF: 70'in altında ve üstünde radyasyon uygulanan alt grupları arasında tesbit edilmiştir (%71'e, %18) (28). Gros tümör eksizyonu uygulanan grupta bu oranlar %14'e, %8, daha geniş eksizyon uygulanan grupta %10'a, %7 olarak bildirilmektedir.

Lokal rekürrens olasılığını etkileyen önemli faktörlerden ikisi ise, ekstensif intraduktal karsinom (EIC) ve yaştır. Schnitt'in(38) bu konuda 1984'e sonuçlarını yayınladığı, 356 hastalık seride EIC (+) olgularda 5 yıl aktuarial lokal rekürrens riski %24, (-) olanlarda %2 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar bu gözlemlerinden sonra, eksizyon preparatının patolojik incelemesinde EIC tesbit ettiklerinde, sınırları genişletmeye başladıklarını bildirmişlerdir ve 1987'de rezeksiyon materyalinin %88'inde rezidüel tümör tesbit ettiklerini rapor etmişlerdir (39). Curie enstitüsünden Fourquet(40), EIC (+)'lerde 10 yıllık takipte %77, (-)'lerde %95 lokal kontrol rapor etmiştir (p=0.03). Bu çalışmada, 32 yaşın altında %71, 10 yıllık lokal kontrol sağlanırken, 55 yaşın üstündekilerde bu oranın %97 olduğu bildirilmiştir (p<10⁻⁴). Buradaki bir başka ilginç nokta da, hastalar menapoz durumlarına göre sınıflandırıldıklarında premenapozal hastalarda %87, postmenapozallarda %93 lokal kontrol gözlendiğinin bildirilmesidir (p<0.02). Bu durum lokal kontrolde yaşın gerçek etkisinin, menopoz durumuna göre çok daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada vurgulanan bir başka önemli nokta ise, erken rekürrenslerin (3 yıldan önce), geç ortaya çıkan rekürrenslere göre daha kötü prognoz gösterdiğinin rapor edilmesidir (40).

Boyages'in(41) 1990'da yayınlanan 738 hastalık çalışmasında da EIC (+)'lerde %26 (-)'lerde %7, 35 yaşın altındakilerde %25, üstündekilerde %11 lokal rekürrens bildirilmiştir (80 ayda).

Recht'in(31)597 hastalık serisinde EIC (+)'lerde 5 yılda %25, (-)'lerde %5 rekürrens bildirilmiştir (p<10⁻⁴). Aynı seride 35 yaşın altındakilerde %26, üstündekilerde %10, 5 yıllık rekürrens oranı rapor edilmiştir. Bu çalışmada tesbit edilen enteresan bir gözlem de, genç hastalarda, EIC (+)'liğinin, yaşlılara göre yüksek olduğu ve (-) olsa bile, gençlerde daha yüksek oranlarda rekürrens geliştiğidir.

Çeşitli çalışmalarda primer tümörün büyüklüğünün (27) ve aksiller nod pozitifliğinin (16,38) lokal rekürrens oranını etkilemediği bildirilmektedir.

Histolojik tipin de, infiltratif duktal dışındaki tiplerde yeterli sayıda hasta toplanamaması nedeniyle, istatistik olarak anlamlı bir sonuç elde edilememesine karşın, lokal rekürrens üzerine etkisinin olmadığı kabul edilmektedir(12,38).

Lokal rekürrenslerin kurtarma mastektomisi ile tedavisi konusunda bugüne dek yayınlanan araştırmalar toplam 489 hastayı içermekte ve ortalama %66 oranında 5 yıllık yaşam bildirilmektedir(42,43,44,45,46,47,48,49,50) (Tablo I). Bu sonuçlar mastektomi sonrası ortaya çıkan lokal rekürrensli hastaların yaşam yüzdelerinden daha iyidir(51). Fowble(50) 1978-1986 yılları arasında tedavi ettiği 1030 hastanın gözlemlerine dayanarak bu konudaki görüşlerini şöyle özetlemektedir. a) Rekürrenslerin çoğu, klinik muayene ile tesbit edilebilmektedir. b) Erken dönemdeki rekürrensler tümör yatağında, geç dönemdekiler ise memenin başka bir bölgesinde gelişmektedir. c) Tedavi edilen memede tümör formasyonu (rekürrens veya yeni tümör) limitsiz olarak devam eden bir süreç olabilir. Ancak bu durumun sıklığı ve klinik önemi henüz yeterince irdelenmemiştir. d) Mastektomi sonrası göğüs duvarı rekürrenslerinin aksine, bu tip lokal rekürrensler, nadiren uzak metastazlara eşlik ederler(%10) ve yine nadiren anatomik olarak inoperabldırlar (%10). e) Prognozları da mastektomi sonrası rekürrenslerinkinden iyidir.

Son yıllarda, 2cm'den küçük iyi sınırlanmış, tek, mobil, hızlı büyüme işaretleri göstermeyen rekürrenslerde total mastektomi yerine geniş eksizyonun da kurtarma cerrahisi olarak yeterli olabileceğini vurgulayan çalışmalar da yayınlanmıştır (44,52,53). Son olarak Kurtz(43) 1990'da yayınladığı 176 lokal rekürrens içeren çalışmasında ve mastektomiyi karşılaştırmış ve 5 yıllık yaşam için sırasıyla %77 ve %69, lokal kontrol için %91,2 ve %90,6 oranlarını rapor etmiştir.

Tablo I. Kurtarma mastektomisinde 5 yıllık yaşam yüzdeleri

Yazar	Hasta sayısı	5 yıl yaşam
Callé (42)	19	74
Kurtz (43)	159	69
Clark (44)	87	55
Montague (45)	16	67
Osborne (46)	12	50
Recht (47)	65	63
Haffty (48)	25	48
Veronesi (49)	54	71
Fowble (50)	52	84

Çeşitli çalışma gruplarının konservatif tedavi sonrası gözlenen komplikasyonlar Tablo II'de özetlenmiştir (14,16, 17, 23, 45,54). Genellikle en sık gözlenen komplikasyon olan kol ödemi, eğer çalışmada subjektif kriterler kullanılmışsa, düşük, objektif kriterler kullanılmışsa yüksek oranlarda tesbit edilmiştir.

İkincil tümör indüksiyonu konusu ise kesinlik kazanmamış olmakla birlikte, radyasyonun meme kanserini indükleyebileceğini 1970'lerdeki bazı çalışmalarda gösterilmiştir(55,56,57). Bu konuda relatif risk ise, yılda %1 olarak hesaplanmıştır (58). Bu nedenle teorik olarak çok genç yaşta (30 yaşın altında) hastaların risk altında olduğu hesaplanmaktadır.

Konservatif tedavinin ana amacı, memeyi uygun kozmetik sınırları içinde korumaktır. Bunun için çeşitli objektif skalalar geliştirilmiştir. Pezner (59), tedavi edilen memeyi karşı memeye karşılaştırma esasına dayanan ve 0'dan 3'e dek derecelendirilen bir skala sistemi önermektedir. Olivotto(60), 593 hastalık servisinde, kozmetik sonucu kötü yönde etkileyen faktörleri, 70cc'den fazla meme dokusunun rezeksiyonu, nodal bölgelerin iradiasyonu, geniş volüm implantı ve adjuvan kemoterapi uygulanması olarak rapor etmektedir. Ancak çıkartılan doku miktarının etkisi meme büyüklüğüne göre değişecektir. Bu yüzden bunu, relatif bazda değerlendirmek gereklidir. Çok büyük memelerde de kozmetik

Tablo II. Definitif radyoterapi komplikasyonları

	MDAH	JCRT	Yale	PaloAlto	Pens.Üni.	NCI
Komplikasyon	%	%	%	%	%	%
Pnömoni	7	3	3	2	1	0
Kot kırığı	2	5	-	-	1	8
Meme fibrozisi	4	-	-	3	-	0
Yum. doku nek.	1	1	-	-	-	0
Brakial pleksopati	1	1	1	2	0	0
Kısıtlı kol hare.	1	-	-	-	-	0
Kol ödemi	7	5	1	6	6	18
Perikardit	-	1	1	-	1	0
Meme ödemi	22	-	-	38	-	-
Myozit	-	-	-	6	-	9

sonuç kötü yönde etkilenmektedir(59,61). Ayrıca subareolar tümör yerleşimi de kötü kozmetik sonuçla ilişkilidir.

Cerrahi insizyon şekli de kozmetik sonuçta önemli görülmektedir. NSABP B-06 çalışmasında, körvilineer insizyonla mükemmel yakın kozmetik sonuçlar bildirilmiştir(21). Meme ve kol ödemi gelişiminde aksiller disseksiyon genişliğinin önemi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(54,62,63). İyi kozmetik sonuç için aksiller insizyonun memedekinden bağımsız yapılması da önemlidir (memenin superolateral retraksiyonunu önlemek ve radyoterapi sahasını sınırlamak açısından). Ancak cerrahi sınırları belirlerken, yetersiz disseksiyonda, eklenmesi gereken aksiller radyoterapinin de kozmetiği kötü yönde etkileyebileceği gözönünde tutulmak zorundadır.

Daha önce belirtildiği gibi, boost şeklinin (implant veya elektron), genellikle kozmetik olarak eşit sonuç verdiği bildirilmektedir(61, 62). Ancak derin yerleşimli tümörlerde implant yönteminin seçilmesi ve tellerin giriş yerlerinde deriyle aralarına plastik contalar yerleştirilmesi, ayrıca tellerin lateralden mediale doğru sokulması önerilmektedir. Elektron kullanıldığında ise, düşük enerjilerin seçilmesi ve uygulamanın konvansiyonel fraksiyonasyonda yapılmasının da kozmetiği olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir(62).

SONUÇ

Konservatif cerrahi + definitif radyoterapi kombinasyonu, çeşitli merkezlerde çok farklı tekniklerle uygulanmakta, hatta yıllar boyunca aynı merkezdeki teknikte dahi değişiklikler olabilmektedir. Örneğin konservatif tedavi endikasyonları, eksizyon genişliği, aksiller disseksiyon tekniği ve radyoterapi teknikleri (hedef volüm, alanlar, boostun uygulanıp

uygulanmaması veya uygulama tekniği ve nodal irradiasyon) merkezden merkeze önemli değişiklikler göstermektedir. Oysa birçok prognostik faktörün, lokal kontrol üzerine etkisinin incelenmesi ve bu sayede uygulama tekniği konusunda optimal kararların alınabilmesi, hassas bir şekilde ve ayrıntılı olarak randomize edilmiş, binlerce hastayı içeren çalışmaları gerektirmektedir. Çünkü ancak bu şekilde istatistiki güvenilirliği olan sonuçlara varabilmek mümkün olabilecektir. Ancak meme kanserinde lokal kontrol için takip süresinin 15-20 yıllara vardığı gözönüne alındığında, bu uzun süreç içerisinde, bu çalışmalarda da değişikliklere gidilebileceği ve sonuçların daha da karmaşıklaşacağını beklemek de yanlış olmayacaktır.

Konunun henüz netleşmemesine rağmen konservatif tedavi konusunda bazı yaygın kabul gören kriterler de vardır: 1) Tümör büyüklüğü lokal kontrolü etkileyen 'ci' fa'tör olmamasına karşın, kozmetik açıdan kötü sonuç verebileceği düşünülen tümör meme oranlarında ve multipl tümörlerde, mastektomi + rekonstrüksiyon tercih edilmelidir. 2) Subareolar yerleşimli tümörlerde, meme ucu eksize edilse de, döğme yöntemiyle uygun kozmetik sonuç elde edilebilir. 3) Eğer radyoterapi öncesi çekilen mammografide yaygın mikrokalsifikasyon tesbit edilirse, hasta lokal rekürrens riskinin artacağı yönünde uyarılmalı ve yine de memesinin korunmasını arzu ederse, konservatif tedaviye gidilmelidir. Çünkü kurtarma mastektomisi de çok olumlu sonuçlar vermektedir. Ancak multipl kalsifikasyonların, mammografik takibi güçleştireceği de gözönüne alınmalıdır. 4) Çok genç hastalarda (30 yaşın altı) primer radyoterapinin riskleri hastaya detaylı olarak açıklanmalıdır. 5) Klinik NO hastalarda, aksiller disseksiyonun yaşam oranları üstüne anlamlı bir katkısı bulunmamaktadır(64,65). Bu hastalara yalnızca radyoterapi uygulanması çok düşük komplikasyon oranlarıyla optimal lokal kontrol sağlamakla birlikte, adjuvant sistemik

tedavi endikasyonu için en önemli kriterden yoksun bırakabilir. Hiçbir regional tedavi uygulanmayan hastaların yaklaşık %20'sinde ileri dönemde regional relaps gelişecektir(65). 6) Klinik nod pozitif hastalarda eğer total aksiller disseksiyon yapılırsa nadir durumlar dışında (ekstrakapsüler ekstansiyon, 20'den fazla pozitif nod gibi) bu bölgeye radyoterapi uygulan-

mayabilir. 7) Aksillada düzey-1 ve 2'yi atlayarak 3'e metastaz çok nadir görülmektedir(66). Bu nedenle, düzey-1 ve 2 eksizyonu özellikle klinik NO hastalarda lokal kontrol için genellikle yeterlidir. Ancak, aksiller nod biyopsisi ve örneklemeyle yetinmek vakaların %15-30'unda yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir.

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 patient. *Cancer* 1985; 55: 658-664.
4. Roth D, Bayat H. The role of residual tumor on the chest wall in the late dissemination of mammary cancer. *Ann Surg* 1968; 168: 887-893.
5. Keynes G. The radium treatment of carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1932; 19: 415-420.
6. Ward R. Inoperable carcinoma of the breast treated with radium. *Br Med J* 1929; 242-244.
7. Mustakallio S. Conservative treatment of breast carcinoma-review of 25 years follow up. *Clin Radiol* 1972; 23: 110-119.
8. Peters MV. Cutting the Gordian Knot in early breast cancer. *Ann R Coll Phys Surg Can* 1975; 8: 186-193.
9. Calle R, Vilcoq JR, Pilleron JP, et al. Conservative treatment of operable breast carcinoma by irradiation with or without limited surgery-ten year results. In: Harris and Hellman S, Silen W (eds): *Conservative management of breast cancer. New surgical and Radiotherapeutic techniques*. Philadelphia: J.B. Lippincot 1983; 3-9.
10. Pierquin B. Conservative management for carcinoma of the breast: Experience of Creteil-ten years 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.
11. Amalric RE, Santamaria F, Robert F, et al. Conservative therapy of operable breast cancer-results at five, ten and fifteen years in 2216 consecutive cases. In: Harris JR, Hellman S, Silen W (eds): *Conservative management of breast cancer. New Surgical and Radiotherapeutic techniques*. Philadelphia: JB Lippincot 1983; 15-21.
12. Clark RM. Alternative 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.
13. 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: 917-921.
14. 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 Lippincot 1983; 47-52.
15. Montague ED. Conservative surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 700-705.
16. Danoff B, Goodman RL. Excisional biopsy, axillary node dissection and definitive radiotherapy for stage I and II breast cancer. (abstract) *Int J Rad Onc Biol Phys* 1983; 9: 113-119.
17. 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 Lippincot 1983; 61-70.

18. 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 Lippincot 1983; 77-90.
19. Veronesi U, Sacozzi R, Del Vecchio M et al. 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.
20. Sarrazin D, Le M Rousse J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20mm or less. *Cancer* 1984; 53: 1209-1221.
21. 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: 822-831.
22. Zucali R. Radiotherapy of breast cancer (lectuer) European School of Oncology Breast Cancer Course Orta San Giulio Oct 1991.
23. 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: 671-679.
24. 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: 979-987.
25. Greening WP, Montgomery AC, Growing NF. Report on pilot study for treatment of breast cancer by quadrant excision with an axillary dissection and no other therapy *J R Soc Med* 1978; 71: 261-268.
26. Laigios M, Richards VE, Rose MR et al. Segmental mastectomy without radiotherapy: Short term follow up. *Cancer* 1983; 52: 2173-2181.
27. Recht A, Silver B, Schnitt S et al. Breast relapse following primary therapy for early breast cancer. I. Classification frequency and salvage. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1271-1282.
28. Chu AM, Cope O, Russo R et al. Patterns of locoregional recurrence and results in stage I and II breast cancer treated by irradiation following limited surgery: an update. *Am J Clin Çankol* 1984; 7: 221-229.
29. Fisher B. Reappraisal of breast biopsy prompted by the use of lumpectomy. *JAMA* 1985; 253: 24-31.
30. Recht A, Harris JR. To boost or not to boost, and how to do it. *Int J Rad Onk Biol Phys* 1991; 20: 178-181.
31. Recht A, Silen W, Schnitt S et al. Time course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for breast cancer. *Int J Rad Onk Biol Phys* 1988; 15: 255.
32. 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 Intl Congress Radiol. Paris July 1989.*
33. Krishman I, Mansfield C, Jewel W et al. Breast conservation treatment with perioperative interstitial irradiation. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1987; 10: 383-388.
34. Regine W, Ayyangar K, Komamicky L, et al. Computer ct planning of the electron boost in definitive breast irradiation. *Int J Rad Onk Biol Phys* 1991; 20: 121-126.
35. Solin L, Chu JCH, Larsen R. Determination of depth for electron breast boosts. *Int J Rad Onk Biol Phys* 1987; 13: 1915.
36. Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ et al. Clinical pathologic study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. *J Clin Oncol* 1983; 1: 184-188.
37. Batani JP, Picco C, Martin M et al. Relation between time-dose and local control of operable breast cancer treated by tumorectomy and radical radiotherapy or by radical radiotherapy alone. *Cancer* 1978; 42: 2059-2063.
38. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR et al. Pathologic prediction of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53: 1049-1055.
39. Schnitt SJ, Connolly JL, Khetrl U et al. Pathologic findings on reexcision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer* 1987; 59: 675-679.
40. Forquet A, Campana F, Zafrani B et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer. A 25 year follow up. *Int J Rad Onk Biol Phys* 1989; 17: 719-730.

41. 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.
42. Calle R, Vilcoq JR, Zafrani B et al. Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1986; 12: 873-881.
43. Kurtz JM, Spitalier JM. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy, what have we learned. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1990; 19: 1087-1093.
44. Clark RM, Wilkinson RM, Miceli PN et al. Breast cancer Experiences with conservation therapy. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 461-467.
45. Montague ED, Schell SR, Romsdahl MM et al. Conservation surgery and irradiation in clinically favorable breast cancer. In: Harris JR Hellinan S, Silen W (eds) *Conservative management of breast cancer. New surgical and radiotherapeutic techniques*. Philadelphia, JB Lippincot 1983; 53-60.
46. Osborne MP. Salvage mastectomy. *Sem Surg Onc* 1991; 7: 291-297.
47. 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.
48. Hafty BG, Fischer D. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patients. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1991; 21: 293-297.
49. Veronesi U, Salvadori B, Lunni A et al. Conservative treatment of early breast cancer. *Annals of Surgery* 1990; 211: 250-258.
50. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ et al. Breast recurrence following conservative surgery and irradiation. Patterns of failure, prognosis and pathology findings from mastectomy specimens with implications for treatment *Int J Rad Onc Biol Phys* 1990; 19: 833-845.
51. Osborne MP, Hundahl SA, Urban JA et al. Radical surgery. rational indications and techniques. In: Hoogstraten B, Burn J, Bloom HJG (eds). *UICC Current treatment of cancer-breast cancer*. Berlin. Springer Verlag 1989; 133-160.
52. Barr LC, Brunt AM, Goodman AG et al. Uncontrolled local recurrence after treatment of breast cancer with breast conservation. *Cancer* 1989; 64: 1203-1212.
53. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. frequency, time course and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-1923.
54. Ray GR, Fish VJ, Lee RH, et al. Biopsy and definitive radiation therapy in stages I and II breast carcinoma. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1983; 9: 23-28.
55. Beebe GW, Kato H, Land CE. Studies of the mortality of A bomb survivors *Radiat Res* 1978; 75: 138-143.
56. Shore RE, Hempelmann LH, Kowaluk E et al. Breast neoplasms in woman treated by X ray for acute post-partum mastitis. *J Natl Cancer Inst* 1987; 59: 813-822.
57. Baral E, Larsson LE, Mattsson B. Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer* 1977; 40: 2905-2910.
58. McCredie JA, Inch WR, Alderson M. Consecutive primary carcinoma of the breast. *Cancer* 1975; 35: 1472-1479.
59. Pezner RD, Lippsett JA, Vora NL, et al. Limited usefulness of observer based cosmesis scales employed to evaluate patients treated conservatively for breast cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1985; 11: 1117-1122.
60. Olivetto JA, Rose MA, Silver B et al. Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. Analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1991; 17: 747-751.
61. Harris JR, Levene MB, Svensson G et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II breast cancer. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1979; 5: 257-260.
62. Ray GR, Fish VJ. Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of the breast. Analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1983; 9: 813-819.
63. Rose CM, Botnick LE, Weinstein M et al. Axillary sampling in the definitive treatment of breast cancer by radiation therapy and lumpectomy *Int J Rad Onc Biol Phys* 1983; 9: 339-343.
64. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection, in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47: 170-176.
65. Fisher B, Redmond C, Fisher E et al. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-682.
66. Danforth DN, Jr, Findley PA, Mc Donald HD et al. Complete axillary node dissection for stage I and II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 1986; 4: 655-659.