

MEME KORUYUCU CERRAHİ VE RADYOTERAPİ UYGULANAN ERKEN EVRE MEME KANSERLERİNDE LOKAL KONTROL VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Ayfer Haydaroğlu¹, Zeynep Özşaran¹, Özlem Akagündüz¹, Serra Arun Kamer¹, Deniz Yalman¹, Senem Dubova¹, Arif Aras¹, Murat Kapkaç², Necmettin Özdemir³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

AMAÇ: Meme koruyucu cerrahi (MKC) ve radyoterapi (RT) uygulanan olgularda tedavi sonuçları ve bu sonuçları etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 1990-2002 yılları arasında meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi gören 365 olgu geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Radyoterapi günlük 2 Gy fraksiyon dozunda tüm meme 50 Gy ve tümör yatağına ek 10-20 Gy, medyan 60 Gy (aralık:50-74) olarak uygulanmıştır.

BULGULAR: Medyan yaş 47 (aralık: 19-80) olan olguların 166'sı (%45.5) evre I, 180'i (%49.3) evre IIA, 19'u (%5.2) evre IIB olup 347 olguda medyan 13 (aralık:1-44) olacak şekilde aksiller örneklem/disseksiyon yapılmıştır. En sık görülen histopatoloji (%66.0) invaziv duktal karsinom olarak saptanmıştır. Medyan 68 ay (aralık:5-185) takip edilen olguların 21'inde (%5.8) lokal nüks, 33'ünde (%9.0) uzak metastaz saptanmış, 25 olgu (%6.8) hastalığı nedeniyle kaybedilmiştir. Beş yıllık sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal kontrol oranları sırasıyla %92.1, %88.4 ve %93.7 olan olgularda sağkalımı etkileyen tek prognostik faktör östrojen reseptörü (ER) negatifliği ($p=0.05$), lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler ise cerrahi sınır pozitifliği ($p=0.01$) ve operasyon-radyoterapi arası sürenin 60 günden fazla oluşu ($p=0.02$) olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli analizlerde hastaliksız sağkalımı lenf bezi metastazı varlığının ($p=0.05$) ve ER negatifliğinin ($p=0.03$) kötü yönde etkilediği belirlenmiş, lokal kontrol ve sağkalım ile ilişki gösterilmemiştir.

SONUÇ: Üçyüztümüşbeş olgunun değerlendirildiği çalışmamızda, ER durumu, cerrahi sınır, lenf bezi metastazı ve radyoterapiye geç başlanması önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

PROGNOSTIC FACTORS INFLUENCING LOCAL CONTROL AND SURVIVAL AFTER BREAST CONSERVING SURGERY AND RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH EARLY STAGE BREAST CANCER

PURPOSE: In the present study treatment results and the prognostic factors influencing survival and local control rates after breast conserving surgery and radiotherapy were evaluated.

MATERIALS AND METHODS: Three hundred sixty five patients treated with radiotherapy after breast conserving surgery during 1990-2002 were evaluated retrospectively. Radiotherapy dose was 50 Gy for the whole breast and 10-20 Gy boost for the tumor bed. Median total dose was 60 Gy (range 50-74) with a daily fraction dose of 2 Gy.

RESULTS: One hundred sixty-six patients (45.4%) had Stage I, 180 (49.3%) had Stage IIA, 19 (5.2%) had Stage IIB disease. Axillary sampling or dissection was performed in 347 patients with a median of 13 lymph nodes (range 1-44) dissected. Median age was 47 (range: 19-80). The most common histologic type was invasive ductal carcinoma (66%). During a median follow-up duration of 68 months (range: 5-185) 21 patients (5.8%) developed local recurrence and 33 patients (9.0%) developed distant metastasis and 25 patients (6.8%) had died due to breast cancer. Five-year overall, disease-free survival and local control rates were 92.1%, 88.4% and 93.7% respectively. The only prognostic factor influencing overall survival was estrogen receptor (ER) negativity ($p=0.05$). The factors affecting local control were (+) surgical margins ($p=0.01$), operation-radiotherapy interval more than 60 days ($p=0.02$). In multivariate analysis lymph node metastasis ($p=0.05$) and ER negativity ($p=0.03$) were the prognostic factors influencing disease-free survival.

CONCLUSION: In the present study ER status, surgical margins, lymph node metastasis and starting radiotherapy late were the significant prognostic factors.

Erken evre meme kanseri tanısı almış olgularda, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile yapılan tedavinin amacı, tedavi edilen memede güzel bir kozmetik görünüş ve düşük lokal nüks ile beraber, mastektomiye benzer yaşam süresi sağlamaktır. Altı prospektif randomize çalışma sonucu mastektomi ile eşdeğer sağkalım gösterilmesi üzerine 1990 yılında NIH (Nasional Institutes of Health) konsensus toplantısı

sonucu evre I-II meme kanserli kadınlarda meme koruyucu tedavi uygun tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir(1-7). Son yıllarda yaygınlaşan mammografik tarama programları nedeniyle meme kanseri erken evrede yakalanmakta ve buna bağlı olarak meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi giderek artan oranlarda kullanılmaktadır.

Meme koruyucu tedavi yaklaşımı sonrası lokal yineleme oranları yılda %1-2 olarak bildirilmekte olup meme içi nüks gelişimine etki eden tümöre ait faktörler; tümör lokalizasyonu, tümör büyüklüğü, aksiller metastaz durumu, biyolojik marker'lar, hastaya ait faktörler; yaş, menapoz durumu, meme büyüklüğü, aile anamnezi, tedaviye ait faktörler ise cerrahi eksizyonun yeterliliği, radyoterapinin kalitesi ve dozu, sistemik tedavi ve hormonoterapinin varlığı olarak bildirilmektedir(8-10).

Bu çalışmada evre I-II meme kanseri tanısı ile meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi gören olgularda lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalım oranları ve bu oranları etkileyen faktörler değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem

Ocak 1990- Aralık 2002 tarihleri arasında meme koruyucu cerrahi uygulanan 365 olgu radyoterapi sonrası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya daha önce meme bölgesine yönelik radyoterapi almamış, invaziv meme kanseri tanısı alan, ikinci bir malignitesi veya radyoterapi uygulamasına engel sistemik cilt veya bağ dokusu hastalığı olmayan olgular alınmıştır.

Meme koruyucu cerrahi uygulanan 365 olgunun 347'sinde medyan 13 (aralık:1-44) olacak şekilde aksiller örneklemeye veya disseksiyon yapılmıştır. Yüzyirmi olguda 10 veya daha az sayıda, 245 olguda ise 10'nun üzerinde lenf bezi çıkarılmıştır. Cerrahi sınır pozitif (<1 mm) olarak belirlenen 19 olgu için reeksizyon önerilmiş ancak hasta reddi, sosyal veya tıbbi problemler nedeniyle uygulanamamıştır. AJC evrelendirme sistemine göre 166 olgu (%45.5) evre I, 180 olgu (%49.3) evre IIA ve 19 olgu evre IIB (%5.2) olarak saptanmıştır.

Radyoterapi öncesi tüm olguların meme muayeneleri yapılmış, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri ve rutin kan değerleri istenmiş, batin ultrasonografisi, akciğer grafisi ve evrelendirme amacıyla başlangıç kemik sintigrafisi, mammografi ve meme USG'leri çekilmiştir. Radyoterapi günlük 2 Gy fraksiyon dozunda tanjansiyel sahadan tüm memeye toplam 50 Gy uygulanmış sonrasında 1993 yılına kadar foton ile, 1993 yılından sonra ise uygun enerji seviyesinde elektronlarla tümör yatağına 10 Gy boost dozu verilmiştir. Tümör yatağı ultrasonografi veya cerrahi klipslerle belirlenmiş, cerrahi sınır pozitif olup reeksizyon yapılmamış olgularda boost dozu 16-20 Gy'e yükseltilmiştir. HDR microSeletron cihazının kullanıma girmesi ile brakiterapi için uygun olan 29 vakada 3 Gy'lik fraksiyonlarla toplam 18 Gy intertisyel boost yapılmıştır. Tedavi sırasında immobilizasyon 1993 yılına kadar ölçülü kol tahtası ile yapılırken, sonrasında eğik düzlem kullanılmıştır. Operasyon sonrası radyoterapi medyan 60 günde (aralık:4-210) başlamış olup radyoterapi öncesi veya sonrasında olmak üzere olguların 195'ine (%53.4) kemoterapi, 179'una (%49.0) hormonoterapi verilmiştir.

Medyan takip süresi 68 ay (aralık:5-185) olan olguların sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmış; tek değişkenli analizlerde "Log-rank", çok değişkenli analizlerde "Cox" regresyon modeli kullanılmıştır.

Bulgular

Medyan yaş 47 (aralık:19-80) olan olguların 198'i (%54.29) premenapozal, 167'si (45.8) postmenapozal dönemdedir. Tümör lokalizasyonu 226 olguda (%61.9) üst dış kadranda olup olguların 13'ünde senkron veya metakron bilateral meme kanseri tanısı mevcuttur. Tümör histopatolojisi 241 olguda (%66.0) invaziv duktal karsinom, 29 olguda (%7.9) medüller karsinom, 21 olguda (%5.8) invaziv lobüler karsinom, 11 olguda (%3.0) tübüler karsinom, 8 olguda (%2.2) müsinöz karsinom ve 55 olguda (%15.1) diğer histopatolojik tipler olup olguların 25'inde (%6.8) ekstensif duktal komponent, 13'ünde (%3.6) perinöral invazyon, 29'unda (%7.9) lenfatik invazyon, 19'unda (%5.2) cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır. Nükleer derecesi bilinen olguların %66.9'u derece II, histolojik derecesi bilinen olguların %51.8'i derece II olarak belirlenmiştir. Lenf bezi metastazı 76 olguda (%20.8) saptanmış, 142 olguda (%38.9) östrojen reseptörü, 125 olguda (%34.2) ise progesteron reseptörü pozitif olarak bulunmuştur. Olguların genel özellikleri tablo 1'de, tedavi özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Medyan 68 ay (aralık:5-185) takip edilen olguların 21'inde (%5.8) lokal nüks, 33'ünde uzak metastaz saptanmış, 25 olgu (%6.8) hastalığı nedeniyle kaybedilmiştir. Lokal yinelemelerin 14'ü (%3.0) meme parankiminde, 3'ü (%0.8) supraklaviküler, 1'i (%0.3) infraklaviküler, 1'i (%0.3) aksiller bölgede saptanmış, 2 olguda ise (%0.6) meme parankimi ve supraklaviküler bölgede aynı anda gelişmiştir. Uzak metastaz 14 olguda (%3.8) akciğer, 6 olguda (%1.6) kemik, 3 olguda (%0.8) karaciğer, 3 olguda (%0.8) beyin ve 7 olguda (%1.9) multiple lokalizasyonda belirlenmiştir. Beş yıllık sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal kontrol oranları sırasıyla %92.1, %88.4 ve %93.7 olan olgularda sağkalımı etkileyen tek prognostik faktör östrojen reseptör negatifliği (p=0.05), lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler ise cerrahi sınır pozitifliği (p=0.01) ve operasyon-radyoterapi arası sürenin 60 günden fazla oluşu (p=0.02) olarak belirlenmiş, hastaliksız sağkalımı etkileyen prognostik faktör saptanmamıştır. Aynı değerlendirme çok değişkenli analizlerde tekrarlandığında hastaliksız sağkalımı lenf bezi metastazı varlığının (p=0.05) ve östrojen reseptör negatifliğinin (p=0.03) kötü yönde etkilediği belirlenmiş, sağkalımı ve lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörlerle karşılaşılmamıştır. Lokal kontrol, genel ve hastaliksız sağkalım oranlarının çeşitli prognostik faktörlere göre karşılaştırılması tablo 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Tartışma

Erken evre meme kanserinde meme koruyucu tedavi ve radikal mastektomi sonuçlarının eşdeğer olduğunun belirlenmesinden sonra çalışmalar kozmetik değerlendirme ve lokal kontrolü etkileyen faktörler konusunda yoğunlaşmıştır. Lokal yinelemenin hasta üzerinde yarattığı stres ve sonrasında radikal mastektomi gerektirmesi nedeniyle lokal nüksü etkileyen faktörler araştırılmış, en önemli prognostikler genç yaş (<40 yaş), premenapozal durum, intraduktal komponent varlığı, vasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği olarak belirlenmiştir. Geniş seri içeren 2 randomize Avrupa çalışmasında (EORTC ve DBCG) benzer özelliklere sahip olan olgular meme koruyucu tedavi ve mastektomi kollarına ran-

Tablo 1. Olgu özellikleri

	<i>Olgu Sayısı</i>	<i>%</i>
Yaşmedyan 47 (aralık:19-80)		
< 45 yaş	157	43.0
> 45 yaş	208	57.0
Menapoz durumu		
Premenapozal	198	54.7
Postmenapozal	167	45.3
Evre		
Evre I	166	45.5
Evre IIA	180	49.3
Evre IIB	19	5.2
Histopatoloji		
İnvaziv duktal karsinom	241	66.0
Medüller karsinom	29	7.9
İnvaziv lobüler karsinom	21	5.8
Tübüler karsinom	11	3.0
Müsinöz karsinom	8	2.2
Diğer	55	15.1
Histolojik derece		
I	33	15.5
II	110	51.8
III	69	32.5
Nükleer derece		
I	32	15.7
II	136	66.9
III	35	17.2
Ekstensif Duktal Komponent		
Yok	340	93.1
Var	25	6.9
Östrojen reseptörü		
Negatif	88	24.1
Pozitif	142	38.9
Progesteron reseptörü		
Negatif	100	27.4
Pozitif	125	34.2
Perinöral invazyon		
Yok	307	84.1
Var	13	3.6
Lenfovasküler invazyon		
Yok	284	77.8
Var	9	7.9
Cerrahi sınır		
Negatif (≥ 1 mm)	346	94.7
Pozitif (< 1mm)	19	5.2

Tablo 2. Tedavi özellikleri

	<i>Olgu sayısı</i>	<i>%</i>
Aksiler disseksiyon sayısı		
≤ 10	120	32.9
> 10	245	67.1
Lenf bezi metastazı		
Yok	289	79.2
Var	76	20.8
Operasyon-RT arası ara		
≤ 60 gün	214	48.7
> 60 gün	151	41.3
Hormonoterapi		
Yok	182	49.8
Var	179	50.2

domize edilmiş, meme koruyucu tedavi kolunda 35 yaş altı olgularda, 60 yaş üzeri ile karşılaştırıldığında lokal yineleme riskinin 9.24 kat daha fazla olduğu, buna karşın mastektomi grubunda yaş ile yineleme oranlarının etkilenmediği belirlenmiştir. İntraduktal komponenti belirgin olan olgularda ise lokal yinlemelerin meme koruyucu tedavi grubunda 2.52 kat fazla olduğu, mastektomi kolunda değişmediği ancak lobuler karsinoma histolojisinde invazyon varlığında ise hem meme koruyucu tedavi hem de mastektomi kollarında 10 yıllık yineleme oranları %15 olarak bulunurken invazyon olmayan grupta %8 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada tümör boyutu, nodal durum, cerrahi sınır, histolojik derece risk faktörleri açısından araştırılmış ancak ilişki bulunmamıştır(11). Touboul ve ark.larının 528 erken evre meme koruyucu tedavi uygulanan olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında lokal yineleme ve uzak metastazı etkileyen risk faktörleri araştırılmış, 5 ve 10 yıllık lokal yineleme oranları sırasıyla %7-%14 olarak bulunurken, çok değişkenli analizlerde 40 yaş altında, premenapozal dönemde, ekstensif intraduktal komponent varlığında lokal yinlemenin daha fazla olduğu belirlenmiştir(8). Mansfield ve ark.larının benzer çalışmasında 1070 evre I-II meme koruyucu tedavi uygulanmış olgu değerlendirilmiş, 5-10 yıllık lokal kontrol oranları evre I için sırasıyla %93 ve %85, evre II için %92 ve %87 olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde lokal yinlemeyi etkileyen risk faktörleri, premenapozal durum ve östrojen reseptör negatifliği iken, çok değişkenli analizlerde ise premenapozal durum ve cerrahi sınır anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada yaş, evre, boost tekniği, intraduktal komponent varlığı, lenf bezi pozitifliği, kemoterapi uygulaması araştırılmış ancak ilişki gösterilmemiştir(12). Fortin ve ark.larının 2030 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında lokal yinlemenin mortalite oranlarını arttırdığını lokal yineleme görülen olgularda mortalitenin 3.6, uzak metastazın 5.1 kat arttığı belirlenmiştir. Beş ve 10 yıllık lokal kontrol oranları %93 ve %87 olarak bulunan olgularda tek değişkenli analizlerde yakın cerrahi sınır, genç yaş, hormonal tedavi uygulanmaması ve tümör çapı, çok değişkenli analizlerde ise 40 yaş altı, yakın cerrahi marjin ve hormonal tedavi uygulanmaması lokal yineleme ile ilişkili bulunmuştur(13). Meme koruyucu tedavi uygulanan olgularda lokal kontrolü etkileyen hasta ve tedaviye ilişkin çok sayıda prognostik

Tablo 3. Lokal kontrole etki eden prognostik faktörler

	5 yıllık lokal nükssüz sağkalım oranı (%)	Tek değişkenli analiz (p) değeri	Çok değişkenli analiz (p) değeri
Yaş medyan 47 (aralık:19-80)			
≤ 45 yaş	94.5	0.310	0.935
> 45 yaş	92.9		
Menapoz durumu			
Premenapozal	96.9	0.254	0.445
Postmenapozal	98.4		
Evre			
Evre I	94.3	0.466	0.992
Evre IIA	93.5		
Evre IIB	89.1		
Lenf bezi metastazi			
Yok	93.9	0.894	0.998
Var	92.4		
Çıkarılan lenf bezi sayısı			
≤ 10	92.1	0.252	0.983
> 10	94.3		
Histopatoloji			
İnvaziv duktal karsinom	96.4	0.665	0.660
Diğer	98.2		
Histolojik derece			
I	89.1	0.753	0.943
II	97.0		
III	91.5		
Nükleer derece			
I	93.3	0.845	0.984
II	94.3		
III	88.8		
Ekstensif Duktal Komponent			
Yok	95.3	0.904	0.927
Var	94.7		
Östrojen reseptörü			
Negatif	90.0	0.231	0.958
Pozitif	96.4		
Progesteron reseptörü			
Negatif	91.4	0.395	0.969
Pozitif	96.1		
Perinöral invazyon			
Yok	93.8	0.370	0.973
Var	100		
Lenfovasküler invazyon			
Yok	94.6	0.409	0.984
Var	95.6		
Cerrahi sınır			
Negatif	94.9	0.012	0.824
Pozitif	72.6		
Radyoterapi dozu			
≤ 54 Gy	94.4	0.645	0.995
> 54 Gy	93.5		
Operasyon-RT arası süre			
≤ 60 gün	97.4	0.027	0.994
> 60 gün	89.0		

Tablo 4. Genel sağkalıma etki eden prognostik faktörler

	5 yıllık sağkalım oranı (%)	Tek değişkenli analiz (p) değeri	Çok değişkenli analiz (p) değeri
Yaş medyan 47 (aralık:19-80)			
≤ 45 yaş	94.3	0.225	0.323
> 45 yaş	90.5		
Menapoz durumu			
Premenapozal	93.4	0.214	0.444
Postmenapozal	90.6		
Evre			
Evre I	93.8	0.764	0.378
Evre IIA	91.0		
Evre IIB	88.5		
Lenf bezi metastazi			
Yok	92.8	0.125	0.901
Var	89.0		
Çıkarılan lenf bezi sayısı			
≤ 10	90.0	0.145	0.332
> 10	93.1		
Histopatoloji			
İnvaziv duktal karsinom	91.6	0.992	0.762
Diğer	93.0		
Histolojik derece			
I	94.7	0.853	0.246
II	90.7		
III	91.4		
Nükleer derece			
I	94.7	0.187	0.499
II	95.8		
III	85.4		
Ekstensif Duktal Komponent			
Yok	92.3	0.684	0.768
Var	95.4		
Östrojen reseptörü			
Negatif	89.7	0.05	0.911
Pozitif	96.8		
Progesteron reseptörü			
Negatif	93.3	0.254	0.955
Pozitif	95.1		
Perinöral invazyon			
Yok	92.8	0.320	0.986
Var	82.5		
Lenfovasküler invazyon			
Yok	92.0	0.550	0.792
Var	93.3		
Cerrahi sınır			
Negatif	92.7	0.333	0.531
Pozitif	80.5		
Radyoterapi dozu			
≤ 54 Gy	93.7	0.836	0.798
> 54 Gy	92.2		
Operasyon-RT arası süre			
≤ 60 gün	91.9	0.893	0.937
> 60 gün	92.4		

Tablo 5. Hastaliksız sağkalıma etki eden prognostik faktörler

	5 yıllık astaliksız sağkalım oranı (%)	Tek değişkenli analiz (p) değeri	Çok değişkenli analiz (p) değeri
Yaş medyan 47 (aralık:19-80)			
≤ 45 yaş	89.9	0.405	0.143
> 45 yaş	87.1		
Menapoz durumu			
Premenapozal	85.8	0.142	0.442
Postmenapozal	92.0		
Evre			
Evre I	89.2	0.324	0.739
Evre IIA	88.0		
Evre IIB	83.5		
Lenf bezi metastazi			
Yok	89.0	0.386	0.05
Var	85.5		
Çıkarılan lenf bezi sayısı			
≤ 10	86.1	0.389	0.940
> 10	89.4		
Histopatoloji			
İnvaziv duktal karsinom	87.1	0.530	0.845
Diğer	90.4		
Histolojik derece			
I	88.8	0.787	0.729
II	90.3		
III	82.4		
Nükleer derece			
I	91.9	0.753	0.362
II	87.8		
III	89.6		
Ekstensif Duktal Komponent			
Yok	88.7	0.725	0.739
Var	90.9		
Östrojen reseptörü			
Negatif	85.3	0.422	0.03
Pozitif	90.9		
Progesteron reseptörü			
Negatif	87.2	0.321	0.188
Pozitif	91.0		
Perinöral invazyon			
Yok	88.1	0.644	0.974
Var	92.3		
Lenfovasküler invazyon			
Yok	89.4	0.363	0.216
Var	92.3		
Cerrahi sınır			
Negatif	89.2	0.206	0.634
Pozitif	72.3		
Radyoterapi dozu			
≤ 54 Gy	94.4	0.584	0.669
> 54 Gy	89.4		
Operasyon-RT arası süre			
≤ 60 gün	90.4	0.490	0.690
> 60 gün	86.1		

faktör gösterilmesinin yanısıra cerrahi sınır en önemlileri arasında kabul edilmektedir. Bu amaçla Peterson ve ark.ları evre I-II meme koruyucu tedavi uygulanan 1021 olguyu cerrahi sınır durumuna göre 2 mm'den daha uzak (negatif), 0-2 mm arası (yakın cerrahi sınır), pozitif cerrahi sınır ve bilinmeyen olacak şekilde 4 gruba ayırarak incelemişler, lokal yinelemenin pozitif ve bilinmeyen cerrahi sınır durumunda arttığını (p=0.05) belirlemişler, yakın cerrahi sınırın yeterli doz radyoterapi ile tedavisi sonrasında negatif sınırla farklı olmadığını bildirmişlerdir(14). Cerrahi ve radyoterapi arası sürenin lokal yinelemeye etkisinin değerlendirildiği 508 olguluk çalışmada lokal yineleme tüm olgular için %4.9 olarak bulunmuş, operasyondan sonra 25 gün içinde RT başlanan grupta lokal nüks %0, 25-50 gün içinde başlananlarda %2, 50-75 gün içinde başlananlarda %5.4, 75 günün üzerinde başlayanlarda ise %6.3 olarak bildirilmiş ve çok değişkenli analizde 50 günden daha kısa süre içerisinde tedaviye başlanan olgularda lokal yinelemelerin azaldığı (%1.7 ye karşın %5.6) gözlenmiştir(15). Arriagada ve arkadaşları lokal yinelemeyi etkileyen prediktif faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında, tümör çapının 2.5 cm den küçük olduğu 2006 olgunun 717'sine meme koruyucu cerrahi, 1289'una ise mastektomi uygulanmış, meme koruyucu tedavi uygulanan olgularda lokal kontrolü etkileyen tek faktör, 40 yaşın altı olarak bulunmuştur. Çalışma sonunda genç yaş olgularda 60 yaş üzeri olgulara göre lokal yinelemenin 5 kat fazla olduğu belirlenmiştir(16). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde 5 yıllık lokal yineleme oranı %5.8 olarak bulunmuş, lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler ise cerrahi sınır pozitifliği (p=0.001) ve operasyon-RT arası sürenin 60 günden uzun oluşu (p=0.02) olarak belirlenmiştir.

Meme koruyucu tedavi uygulanan olgularda hastaliksız ve genel sağkalım oranları mastektomi uygulanan olguların sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Evre I-II olgular için 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %70-85, genel sağkalım oranı %80-95 arasında değişmekte olup çalışmamızda da sırasıyla %88.4 ve %92.1 olarak bulunmuştur(14,17). Lokal kontrole radyoterapinin büyük katkısının olduğu metaanalizde kabul edilmesine ve bu konuda hemen hemen hiç tartışma kalmamasına rağmen, sağkalıma bir katkısı olmadığını gösteren yayınların yanısıra, aksini ispat ve iddia edenlerde vardır(18). NSABP-B06 çalışmasında 12 yılın sonunda lumpektomi ve lumpektomi ile radyoterapi kolları karşılaştırılmış, genel sağkalım sırasıyla %58 ve %63 (p=0.12), hastaliksız sağkalım %45 ve %50 (p=0.21) bulunmuştur(19). Ontorio çalışmasında da benzer şekilde meme koruyucu cerrahi sonrası olgular takip ve radyoterapi kollarına randomize edilmiş, sağkalım açısından 2 kol arasında fark bulunmamıştır(5 yıllık sağkalım takip kolunda %88, radyoterapi kolunda %86, p=0.45)(20). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün veri tabanının kullanarak, koruyucu cerrahiden sonra radyoterapi almış veya almamış toplam 27399 kadında sağkalım değerlendirilmesi yapılmış, radyoterapi alan olgularda sağkalım anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur(p=0.0001). Bu anlamlılık çalışmanın yüksek hasta sayısı içermesine ve uzun takip süresine bağlanmış ve sonuç olarak radyoterapinin lokal kontrol yanısıra sağkalımı da arttırdığı bildirilmiştir(21). Sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirildiği çalışmalarda ise yaş, menopozal durum, histolojik tip, histolojik ve nükleer derece, tümör evresi,

lenf bezi durumu, ER/PR pozitifliği anlamlı bulunmuştur(1,2,4,18). Çalışmamızda sağkalımı etkileyen tek prognostik faktör ER negatifliği ($p=0.05$) olup hastalısız sağkalımla ilişki saptanmamıştır. Ancak çok değişkenli analizlerde hastalısız sağkalımı lenf bezi metastaz varlığı ($p=0.05$) ve ER negatifliğinin ($p=0.03$) kötüleştir-diği belirlenmiştir.

Kaynaklar

1. 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* 320:822-828,1989.
2. Blichert-Toft M, Brincker H, Andersen JA et al. A Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma: Preliminary results. *Acta Oncol* 27:671-677,1988.
3. Veronesi U, Saccozzi R, DelVecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrenectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl j med* 305:6-11,1981.
4. Sarrazin D, Le MG, Arriagada R et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 14:177-184,1989.
5. Lichter AS, Lippman ME, danforth DN jr et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 10:976-983,1992.
6. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC Trail 1081, breast conservation compared with mastectomy in TNM Stage I and II breast cancer. *Eur J cancer* 28A:801-805,1992.
7. National Institutes of health Consensus Development Panel Consensus Statement: Treatment of early-breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11:11-20,1992.
8. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y et al. Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:25-38,1999.
9. Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:269-277,1991.
10. Gage I, Recht A, Gelman R et al. Long-term outcome following breast-conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:245-251,1995.

Sonuç

Üçyüztümüşbeş olgunun değerlendirildiği çalışmamızda, lokal kontrol ve sağkalım oranları literatürle benzer şekilde yüksek bulunmuş, ER durumu, cerrahi sınır, lenf bezi metastazı ve radyoterapiye geç başlanması önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.

11. Voagd AC, Nielsen M, Peterse JL et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer:pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 19:1688-1697, 2001.
12. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 75(9): 2328-2336, 1995.
13. Fortin A, Larochelle M, Laverdiere J et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 17:1-19, 1999.
14. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:1029-1035,1999.
15. Slotman BJ, Meyer OWM, Njo KH, Karim ABMF. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiotherapy and Oncology* 30:206-212, 1994.
16. Arriagada R, Le MG, Contesso G et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Annals of Oncology* 13: 1404-1413,2002.
17. Arcangeli G, Michelli A, D'Angelo L et al. Conservative surgery and radiotherapy in early stage breast cancer: a comparison between tumorectomy and quadrenectomy. *Radiother Oncol* 46:39-45, 1998.
18. Dinçer M. Meme koruyucu ve mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi; in Topuz E, Aydın A, Dinçer M (eds): Meme kanseri, 301-342, Nobel Tıp Kitabevleri,2003.
19. Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 333:1456-1461, 1995.
20. Whelan T, Clark R, Roberts R et al. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: Results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 11-16,1994.
21. National Institutes of Health Consensus Development Panel: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93: 979-989, 2001.

İletişim

S. Dubova
Tel: 0 232 390 32 70
Faks: 0 232 388 42 94
E-posta: sdubova@hotmail.com