

MASTEKTOMİ SONRASI ADJUVAN RADYOTERAPİ: 1494 Olgunun değerlendirilmesi

Ayfer Haydaroglu, Serra Kamer, Deniz Yalman, Zeynep Özşaran, Senem Dubova, Arif Aras, Yasemin Bölükbaşı, Rasih Yılmaz

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

AMAÇ: Mastektomi sonrası radyoterapi uygulanan meme kanserli olgularda tedavi sonuçlarının ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 1982-Aralık 2002 arasında adjuvan radyoterapi uyguladığımız 1494 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Radyoterapi göğüs duvarına ve yüksek risk taşıyan olgularda bölgesel lenfatiklere 1,8-2 Gy günlük fraksiyonlarla medyan 50 Gy dozunda uygulanmıştır.

BULGULAR: Medyan yaşı 49 olan olguların 22'si (%1,5) evre I, 222'si (%14,9) evre IIA, 421'i (%28,2) evre IIB, 607'si (%40,6) evre IIIA, 174'ü (%11,6) evre IIIB iken 48 olgu (%3,2) Tx veya Nx olmaları nedeniyle evrelendirilememiştir. Medyan 46 aylık (aralık 6-276 ay) izlemde 73 olguda (%4,8) lokal-bölgesel yinelenme, 439 olguda (%29,3) uzak metastaz saptanmış, tüm grupta 5 yıllık lokal nüksüz, hastaliksız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %94,2, %65,5 ve %82,9 bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde lokal nüksü etkileyen tek prognostik faktör metastatik aksiller lenf bezi sayısı ($p=0,029$) iken hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler T evresi ($p=0,042$), nodal evre ($p=0,041$) ve metastatik aksiller lenf bezi sayısı ($p=0,000$); genel sağkalımı etkileyen faktörler T evresi ($p=0,008$), nodal evre ($p=0,005$), metastatik aksiller lenf bezi sayısı ($p=0,001$), lenf damarı invazyonu ($p=0,004$) ve histolojik derece ($p=0,042$) olarak belirlenmiştir.

SONUÇ: Çalışmamızda mastektomi sonrası adjuvan RT uygulanan meme kanserli olgularda tümör evresi, nodal evre, evre, metastatik aksiller lenf bezi sayısı, cilt invazyonu, lenf damarı invazyonu gibi prognostik faktörlerin lokal-bölgesel kontrol, hastaliksız ve genel sağkalımı etkilediği saptanmıştır.

ADJUVANT RADIOTHERAPY FOLLOWING MASTECTOMY: EVALUATION OF 1494 CASES

PURPOSE: To evaluate the treatment results and the prognostic factors after postmastectomy radiotherapy in patients with breast cancer.

Materials and methods: One thousand four hundred ninety four patients treated with radiotherapy after mastectomy during January 1982-December 2002 were evaluated retrospectively. Radiotherapy was applied to the chest wall and also to the regional lymphatics in patients carrying high risk factors with 1.8-2 Gy daily fractions up to the total median dose of 50 Gy.

RESULTS: Median age was 49. Twenty-two patients (1.5%) had Stage I, 222 (14.9%) had Stage IIA, 421 (28.2%) had Stage IIB, 607 (40.6%) had Stage IIIA, 174 (11.6%) had Stage IIIB disease, 48 patients (3.2%) could not be staged due to Tx or Nx status. During a median follow-up duration of 46 months (range:6-276 months) 73 patients (4.8%) developed locoregional recurrence and 439 patients (29.3%) developed distant metastases. Five-year local-recurrence-free, disease-free and overall survival rates were 94.2%, 65.5% and 82.9% respectively. In multivariate analysis the only prognostic factor influencing local control was the number of metastatic axillary lymph nodes ($p=0,029$) and the prognostic factors affecting disease-free survival were T stage ($p=0,042$), nodal stage ($p=0,041$) and number of metastatic axillary lymph nodes ($p=0,000$) and the factors influencing overall survival were T stage ($p=0,008$), nodal stage ($p=0,005$), number of metastatic axillary lymph nodes ($p=0,001$), lymphovascular invasion ($p=0,004$) and histologic grade ($p=0,042$).

CONCLUSION: In the present study prognostic factors that affect loco-regional control, disease-free and overall survival after postmastectomy radiotherapy in patients with breast cancer were T stage, nodal stage, stage, the number of metastatic axillary lymph nodes, skin invasion and lymphovascular invasion.

Meme kanserinin tedavisinde mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi yaygın olarak uygulanmaktadır. Mastektomi sonrası adjuvan radyoterapinin lokal yinelenmeleri belirgin olarak azalttığı ve sağkalıma katkısı pek çok çalışma ve meta-analizde gösterilmiştir (1-5). Günümüzde yaygın olarak kabul gören yaklaşım; T3 ve üzeri tümör evresinde ve/veya 4 ve üzeri aksiller lenf bezi metastazı varlığında radyoterapi uygulanması şeklindedir. Ancak seçilmiş olgularda risk faktörlerine göre özgül yaklaşımlar gerekmektedir (6-9). Bu nedenle meme kanserinde prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ile uygun olguların seçilmesi gündemi almıştır.

Günümüzde prognostik faktörlerin belirlenmesiyle prognozu çok iyi olup lokal tedavi sonrası sistemik tedaviden yarar görmeyecek hastaların tanımlanması, prognozu çok kötü olguların belirlenip daha agresif tedavilerin uygulanması, cerrahi tedavi sonrası hangi tedavi modelinin yararlı olacağına saptanması beklenmektedir.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan kabul görmüş prognostik faktörler; yaş, aksiller lenf bezi durumu, histopatolojik alt tip, tümör büyüklüğü, nükleer ve histolojik derece, östrojen ve progesteron reseptör durumu ve proliferasyon ölçümleridir (10).

Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısı ile mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalım oranlarını ve bunları etkileyen prognostik faktörleri tanımlamaktır.

Gereç ve yöntem

Ocak 1982-Aralık 2002 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi uygulanan olgulardan 6 aydan uzun süre takipli olan 1494 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular AJCC 1997 (American Joint Committee on Cancer) TNM evreleme sistemine göre retrospektif olarak tekrar evrelendirilmiştir (11).

Radyoterapi kobalt-60 teleterapi cihazı veya 6 MV lineer hızlandırıcı ile günlük 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 50-56 Gy olarak uygulanmıştır. Radyoterapi sahaları 1355 olguda (%90,7) göğüs duvarı ve periferik lenfatikler, 90 olguda (%6) yalnız göğüs duvarı, 32 olguda (%2,2) yalnız periferik lenfatikler şeklinde olup 17 olguya (%1,1) bilateral meme kanseri nedeniyle bilateral göğüs duvarı ve periferik lenfatik ışınlanması yapılmıştır. Göğüs duvarı ve periferik lenfatik ışınlanması yapılan 1355 olgunun 439'unda internal mammarian lenf bezleri de ışınlanmıştır. Internal mammarian lenf bezi radyoterapisi 1993 yılına kadar Co 60 teleterapi cihazıyla 50 Gy, 1993 yılından itibaren 16-20 Gy foton, 30-34 Gy elektron şeklinde uygulanmıştır. Aksiller lenf bezi metastazı olup da dış kadran yerleşimli 5 cm'den küçük, iç kadran yerleşimli 3 cm'den küçük tümörlerde yalnız periferik lenfatikler radyoterapi sahasına dahil edilmiştir. Aksiller lenf bezi metastazı yapmamış ancak santal veya iç kadran yerleşimli 3 cm'den büyük ve/veya multisentrik veya alt dış kadran yerleşimli 5 cm'den büyük tümörlerde yalnız göğüs duvarı ışınlanmıştır. T3-T4 tümör ve/veya aksiller lenf bezi metastazı bulunan olgularda, yetersiz aksiller diseksiyon uygulanan olgularda, aksiller lenf bezinde çevre yumuşak doku invazyonu bulunan olgularda, cerrahi sınırı yakın olan olgularda T evresine bakmaksızın göğüs duvarı ve periferik lenfatikler radyoterapi sahasına dahil edilmiştir. Kliniğimizde postmastektomi radyoterapi endikasyonları 1995 yılından itibaren konsensus sonuçlarına uygun şekilde değiştirilmiş olup günümüzde T3 ve üzeri tümör evresinde ve/veya 4 ve üzeri aksiller lenf bezi metastazı varlığında uygulanmaktadır. T1-2 olup da 1-3 aksiller lenf bezi metastazı olan olgularda ise radyoterapi kararı eşlik eden risk faktörlerine (aksiller lenf bezinde çevre yumuşak doku invazyonu; 2,5 cm'den büyük lenf bezi; yetersiz aksiller diseksiyon; göğüs duvarında cerrahi sınır yakınlığı; lenfovasküler invazyon; cerbB2 pozitifliği vb.) göre değerlendirilmektedir.

Mastektomi sonrası lokal nüks aynı taraf göğüs duvarında, ciltte, cilt altında, kostada; bölgesel nüks ise aksilla, mamma interna, supra ve infraklaviküler lenf bezlerinde hastalığın yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır. Karşı memede takipte bir yıl içinde histopatolojik olarak kanıtlanmış tümör varlığı senkron meme kanseri, bir yıldan sonra ortaya çıkanlar metakron meme kanseri olarak tanımlanmıştır. Tümör evresi, nodal evre, aksiller tutulu lenf bezi sayısı, histopatolojik alt tip, yaş, östrojen ve progesteron re-

septör durumu, histolojik ve nükleer derece, aksiller çevre yumuşak doku yayılımı, kapsül invazyonu, cerrahi sınır, meme başı tutulumu, cilt invazyonu lokal bölgesel yineleme, hastaliksız ve genel sağkalıma etkili prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Lokal bölgesel yineleme, uzak metastaz, ölüm veya son kontrole kadar geçen süre mastektomi tarihinden itibaren belirlenmiştir.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS-9.0 programı kullanılarak; sağkalım analizleri Kaplan Meier, prognostik faktör analizleri tek değişkenli analizde Log-rank regresyon testi, çok değişkenli analizde Cox regresyon testi ile yapılmıştır. "p" değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Olgu özellikleri

Olguların medyan yaşı 49 (aralık: 22-82) olup 685 olgu (%45,9) premenopozal, 809 olgu (%51,1) postmenopozal'dir. 1430 olgu (%95,7) modifiye radikal mastektomi (MRM), 17 olgu (%1,1) simple mastektomi (SM), 42 olgu (%2,8) radikal mastektomi (RM) ve 5 olgu (%0,3) subkutan mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi programına alınmıştır. Sağ meme yerleşimli tümör 717 olguda (%48), sol meme yerleşimli tümör 753 olguda (%50,4), bilateral senkron tümör 24 olguda (%1,6) tespit edilmiştir. Takipte 39 olguda (%2,6) metakron meme kanseri saptanmıştır. En sık tümör lokalizasyonu üst dış kadrandır (%45,8). Olguların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olguların evrelere göre dağılımı; 22 olgu (%1,5) evre I, 222 olgu (%14,9) evre IIA, 421 olgu evre IIB (%28,2), 607 olgu (%40,6) evre IIIA, 174 olgu (%11,6) evre IIIB şeklindedir. Olguların tümör evresi ve nodal evrelere göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olguların klinik ve patolojik prognostik özellikleri incelendiğinde 14 olguda (%0,9) cerrahi sınır pozitifliği, 121 olguda (%8,1) cilt invazyonu, 187 olguda (%12,5) damar invazyonu, 82 olguda (%5,5) meme başı invazyonu, 337 olguda (%22,5) lenfatik invazyon, 102 olguda (%6,8) perinöral invazyon, 104 olguda (%7,0) fasya invazyonu, 44 olguda (%2,9) pektoral kas invazyonu, 87 olguda (%5,8) yaygın intraduktal komponent saptanmıştır. En sık histopatolojik tip invaziv duktal karsinomdur (%66,9) (Tablo 3).

Lokal-bölgesel yineleme

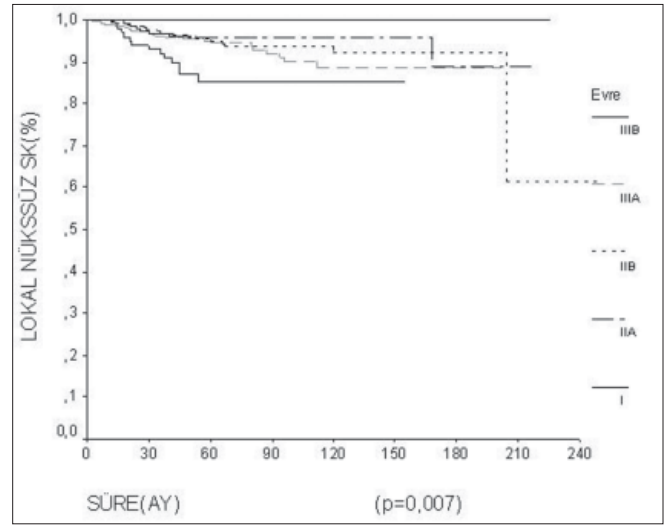
Lokal bölgesel yinelemesiz geçen süre medyan 45 aydır(aralık: 3-276). Tüm grupta beş ve on yıllık lokal bölgesel yinelemesiz sağkalım oranları sırasıyla %94,2 ve %91,2'dir. Evrelere göre beş yıllık lokal bölgesel yinelemesiz sağkalım oranları Evre I olgularda %100, Evre IIA'da %95,6, Evre IIB'de %94,9, Evre IIIA'da %94,4, Evre IIIB'de %85,3'dür (Şekil 1). Lokal bölgesel yineleme saptanan 73 olgunun 31'i (%42,5) göğüs duvarında, 15'i (%20,5) ciltte, 13'ü (%17,8) aksillada, 7'si (%9,6) supraklaviküler bölgede, 1'i (%1,4) internal mammarian lenf bezlerinde, 6'sı (%8,2) multipl odakta yinelemiştir.

Lokal bölgesel yinelemeyi etkileyen prognostik faktörler tek değişkenli analizde tümör evresi, nodal evre, evre, metastatik aksiller

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

Özellik	Sayı (%)
Yaş	
Medyan 49 (aralık:22-82)	
Menopoz durumu	
Premenopozal	685 (%45,9)
Postmenopozal	809 (%51,1)
Taraf	
Sağ meme	717 (%48)
Sol meme	753 (%50,4)
Senkron bilateral	24 (%1,6)
Tümör Lokalizasyonu	
ÜDK	684 (%45,8)
ÜİK	122 (%8,2)
ADK	130 (%8,7)
AİK	53 (%3,5)
Santral	143 (%9,6)
Okült	3 (%0,2)
Multisentrik	241 (%16,1)
Bilateral senkron	14 (%0,9)
Üst orta kadran	53 (%3,5)
Alt orta kadran	27 (%1,8)
Bilinmeyen	24 (%1,6)
Operasyon	
MRM	1430 (%95,7)
SM	17 (%1,1)
RM	42 (%2,8)
Subkutan mastektomi	5 (%0,3)
Evre	
Evre I	22 (%1,5)
Evre IIA	222 (%14,9)
Evre IIB	421 (%28,2)
Evre IIIA	607 (%40,6)
Evre IIIB	174 (%11,6)
Evrelendirelemeyen	48 (%3,2)
Histopatoloji	
İDK	1000 (%66,9)
İLK	126 (8,4)
Mikst Tip	141 (%9,4)
İnflamatuar	63 (%4,2)
Medüller	58 (%3,9)
Diğer	106 (%7,1)

ÜDK: Üst dış kadran, **ÜİK:** Üst iç kadran, **ADK:** Alt dış kadran, **AİK:** Alt iç kadran, **MRM:** Modifiye radikal mastektomi, **SM:** Simple mastektomi, **RM:** Radikal mastektomi; **IDK:** İnvaziv duktal karsinom; **İLK:** İnvaziv lobüler karsinom.



Şekil 1. Evrelere göre lokal-bölgesel nüksüz sağkalım

Tablo 2. Olguların T ve N evresine göre dağılımı

	T0	T1	T2	T3	T4	TX	Toplam
N0	-	22	163	75	21	4	285
N1	1	58	346	136	44	9	594
N2	2	54	309	106	101	9	581
Nx	-	1	14	5	8	6	34
Toplam	3	135	832	322	174	28	1494

lenf bezi sayısı, cilt invazyonu, lenf damarı invazyonu, çok değişkenli analizde ise yalnızca metastatik aksiller lenf bezi sayısıdır (p=0,02) (Tablo 4).

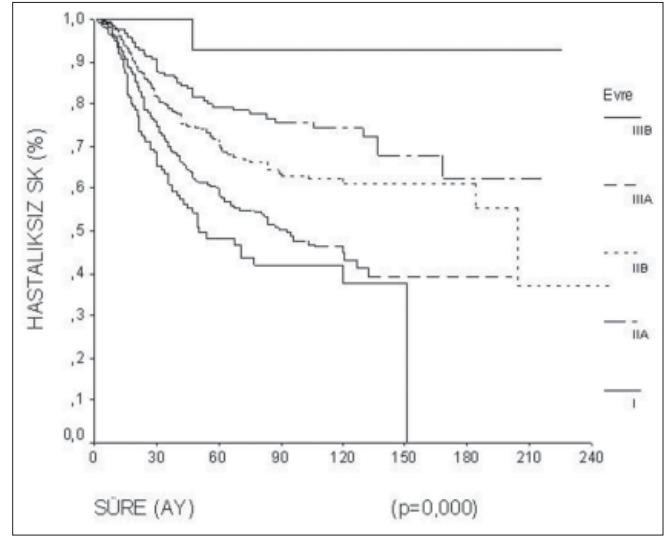
Hastalısız sağkalım

Medyan 46 aylık takip sonrası (aralık 6-276) tüm grupta beş ve on yıllık hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %65,5 ve %55,1 olarak tespit edilmiştir. Evrelere göre beş yıllık hastalısız sağkalım oranları Evre I olgularda %92,8, Evre IIA'da %75,3, Evre IIB'de %70,3, Evre IIIA'da %60,1, Evre IIIB'de %48,3'dür (Şekil 2). Hastalısız sağkalımı etkileyen prognostik faktörler tümör evresi, nodal evre, evre, metastatik aksiller lenf bezi sayısı, aksiller lenf bezinde çevre yumuşak doku invazyonu, kapsül invazyonu, cilt invazyonu, lenf damarı invazyonu, kan damarı invazyonu, histolojik derece, histopatolojik alt tiptir. Çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde tümör evresi, nodal evre, metastatik aksiller lenf bezi sayısı etkili faktörler olarak bulunmuştur. Hastalısız sağkalımı etkileyen prognostik faktörler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Olguların Prognostik Özelliklere Göre Dağılımları

Özellik	Sayı (%)
Östrojen reseptörü	
Negatif	394 (%26,4)
Pozitif	433 (%29)
Bilinmeyen	667 (%44,6)
Progesteron reseptörü	
Negatif	421 (%27,6)
Pozitif	363 (%24,3)
Bilinmeyen	720 (%48,2)
Lenf damarı invazyonu	
Yok	1062 (%71,1)
Var	337 (%22,5)
Bilinmeyen	95 (%6,4)
Kan damarı invazyonu	
Yok	1211 (%81,1)
Var	187 (%12,5)
Bilinmeyen	96 (%6,4)
Cilt invazyonu	
Yok	1278 (%85,5)
Var	121 (%8,1)
Bilinmeyen	95 (%6,4)
Meme başı invazyonu	
Yok	1316 (%88,1)
Var	82 (%5,5)
Bilinmeyen	96 (%6,4)
Yaygın intraduktal komponent	
Yok	1311 (%87,8)
Var	87 (%5,8)
Bilinmeyen	96 (%6,4)
Histolojik derece	
I	70 (%4,7)
II	445 (%29,8)
III	167 (%11,2)
Bilinmeyen	812 (%54,4)
Nükleer derece	
I	70 (%4,7)
II	445 (%29,8)
III	167 (%11,2)
Bilinmeyen	812 (%54,4)
Cerrahi sınır pozitifliği	
Negatif	1385 (%92,7)
Pozitif	14 (%0,9)
Bilinmeyen	95 (%6,4)

İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobuler karsinom



Şekil 2. Evrelere göre hastaliksız sağkalım

Tablo 4. Lokal-Bölgesel Yinelemeyi Etkileyen Prognostik Faktörler

Prognostik faktör	5 yıllık lokal-bölgesel yinelemesiz sağkalım (%)	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
Tümör evresi			
T1	%90,7	0,004	0,880
T2	%95,9		
T3	%93,4		
T4	%85,3		
Nodal evre			
N0	%97,4	0,023	0,925
N1	%93,4		
N2	%92,9		
Evre			
I	%100	0,007	0,970
IIA	%95,6		
IB	%94,9		
IIIA	%94,4		
IIIB	%85,3		
Metastatik aksiller lenf bezi sayısı			
0	%97,4	0,011	0,029
1-3	%94,8		
4-9	%92,7		
≥10	%90,7		
Cilt invazyonu			
Yok	%94,7	0,001	0,069
Var	%83,6		
Lenf damarı invazyonu			
Yok	%94,8	0,004	0,190
Var	%90,6		

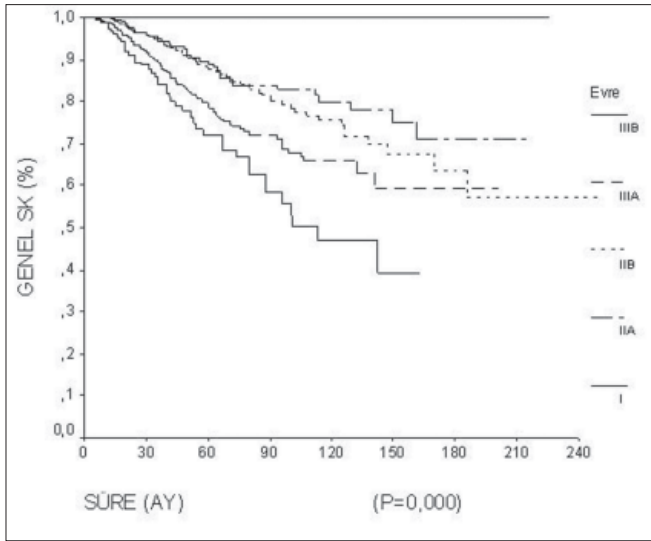
Tablo 5. Hastaliksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Prognostik faktör	5 yıllık hastaliksız sağkalım (%)	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
T evresi			
T1	%70,6	0,000	0,042
T2	%69,2		
T3	%58,4		
T4	%48,3		
Nodal evre			
N0	%84,5	0,000	0,041
N1	%62,7		
N2	%55,4		
Evre			
I	%92,8	0,000	0,072
IIA	%79,3		
IIB	%70,3		
IIIA	%60,1		
IIIB	%48,3		
Metastatik aksiller lenf bezi sayısı			
0	%84,5	0,000	0,000
1-3	%68,9		
4-9	%56,3		
≥10	%47,3		
Lenf bezinde çevre yumuşak doku invazyonu			
Yok	%69,9	0,000	0,391
Var	%54,6		
Lenf bezinde kapsül invazyonu			
Yok	%70,4	0,000	0,960
Var	%56,3		
Cilt invazyonu			
Yok	%69,9	0,001	0,415
Var	%50,3		
Lenf damarı invazyonu			
Yok	%67,2	0,000	0,166
Var	%52,9		
Kan damarı invazyonu			
Yok	%66,0	0,000	0,379
Var	%50,8		
Histolojik derece			
I	%65,8	0,001	0,052
II	%69,5		
III	%54,7		
Histopatoloji			
IDK	%64,8	0,000	0,678
ILK	%60,7		
Medüller Karsinom	%84,4		
İnflamatuvar	%42,4		
Mikst tip	%60,8		
Diğer	%70,4		

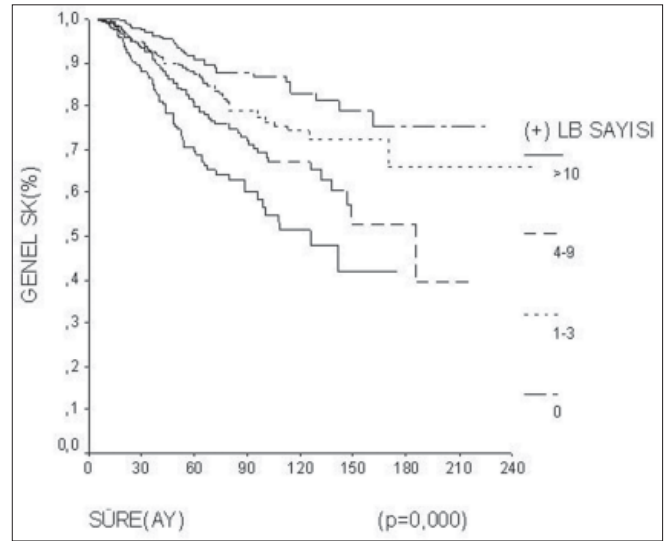
İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobuler karsinom

Tablo 6. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Prognostik faktör	5 yıllık genel sağkalım (%)	Tek değişkenli analiz (p değeri)	Çok değişkenli analiz (p değeri)
T evresi			
T1	%86,5	0,000	0,008
T2	%86,4		
T3	%78,6		
T4	%72,1		
Nodal evre			
N0	%90,9	0,000	0,005
N1	%84,6		
N2	%76,0		
Evre			
I	%96,5	0,000	0,051
IIA	%88,9		
IIB	%87,6		
IIIA	%78,6		
IIIB	%72,1		
Metastatik aksiller lenf bezi sayısı			
0	%90,9	0,000	0,001
1-3	%89,7		
4-9	%79,7		
≥10	%69,7		
Lenf bezinde çevre yumuşak doku invazyonu			
Yok	%85,9	0,000	0,090
Var	%76,6		
Lenf bezinde kapsül invazyonu			
Yok	%86,0	0,000	0,948
Var	%77,9		
Cilt invazyonu			
Yok	%83,9	0,000	0,817
Var	%74,1		
Lenf damarı invazyonu			
Yok	%85,6	0,000	0,004
Var	%76,1		
Kan damarı invazyonu			
Yok	%84,4	0,022	0,684
Var	%77,9		
Histolojik derece			
I	%85,8	0,004	0,042
II	%85,3		
III	%75,3		



Şekil 3. Evrelere göre genel sağkalım



Şekil 4. Pozitif aksiller lenf bezi sayısına göre genel sağkalım

Uzak metastaz tespit edilen 439 olgunun 153'ünde (%34,9) kemik metastazı, 54'ünde akciğer metastazı (%12,3), 30'unda karaciğer metastazı (%6,8), 22'sinde beyin metastazı (%5), 157'sinde multipl metastaz (%35,6), 23'ünde diğer bölgelerde metastaz (%5,2) tespit edilmiştir. Metastaz gelişme süresi medyan 40 aydır (aralık:1-276).

Genel sağkalım

Tüm grupta beş ve on yıllık genel sağkalım oranları sırası ile %82,9 ve %69,8'dir. Evrelere göre beş yıllık genel sağkalım oranları Evre I olgularda %96,5 Evre IIA'da %88,9, Evre IIB'de %87,6, Evre IIIA'da %78,6, Evre IIIB'de %72,1'dir (Şekil 3). Tek değişkenli analizde tümör evresi, nodal evre, evre, metastatik aksiller lenf bezi sayısı, aksiller lenf bezinde çevre yumuşak doku invazyonu, kapsül invazyonu, cilt invazyonu, lenf damarı invazyonu, kan damarı invazyonu, histolojik derece prognozu etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizde tümör evresi, nodal evre, tutulu aksiller lenf bezi sayısı, lenf damarı invazyonu ve histolojik derece genel sağkalım üzerine etkili bulunmuştur (Tablo 6).

Tartışma

Meme kanserinde mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi, lokal kontrolü ve sağkalımı arttırmak amacı ile uygulanmaktadır. Lokal bölgesel yineleme riski yüksek olgularda adjuvan radyoterapi eklenmesi yineleme oranlarını belirgin olarak azaltmaktadır (7,12). Mastektomi sonrası tek başına kemoterapi uygulamalarının lokal bölgesel hastalıkta yetersiz kaldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (1,13). Konsensus sonuçları mastektomi sonrası adjuvan radyoterapinin yerini tanımlamasına karşın, adjuvan radyoterapi uygulanan olgularda risk gruplarının belirlenmesi hastaya özgün yaklaşımların oluşturulabilmesi için önem taşımaktadır.

Bu çalışmada beş yıllık lokal-bölgesel yinelemesiz, hastaliksız ve genel sağkalım oranları sırası ile %94,2, %65,5 ve %82,9'dir. Medyan 46 aylık takip sonrası uzak metastaz oranı %29,4, lokal böl-

gesel yineleme oranı %4,9 olup literatürdeki radyoterapi çalışmaları ile uyumludur (14-16). Nükslerin tedavi sonrası ilk üç yılda yoğunlaştığının tespit edilmesi günümüzde kabul gören tedavi yaklaşımlarının, yineleme riski yüksek olgularda yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bu nedenle nüks riski yüksek olguların tanımlanması hastalığa yaklaşımda bugün için standart tedavilerde yerini almamış daha agresif tedavi modellerine bizi yönlendirebilir.

Son yıllarda yayınlanan çalışmalar meme kanserinde lokal bölgesel kontrolün sağlanmasının sağkalım üzerine olumlu etkisini işaret etmektedir (1-3,17). Bu çalışmada tümör evresi, nodal evre, evre, metastatik aksiller lenf bezi sayısı, cilt invazyonu, lenf damarı invazyonu, lokal bölgesel yinelemeyi etkileyen prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumlu olmasına karşın çalışmamızda; yaş, östrojen reseptör negatifliği, yüksek histolojik derece ve yineleme arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (13,18,19-21).

Meme kanserinde tümör evresi ilerledikçe lokal bölgesel yineleme oranlarının arttığı pek çok çalışmada işaret edilmiştir. Özellikle aksiller lenf bezi tutulu olmayan olgularda tümör evresi hastalığın prognozunda en önemli belirleyici olmaktadır. Mc Guire ve ark. aksiller lenf bezi metastazı bulunmayan olgularda tümör evresi ve histolojik alt tip kullanılarak tedavi kararlarının verilebileceğini ortaya koymuşlardır (22). Çalışmamızda tümör evresi hem hastaliksız hem de genel sağkalım üzerine etkili bulunmuştur. Willner ve arkadaşları yineleme saptanan olgularda tümör evresine göre sağkalım oranlarının azaldığını bildirmişlerdir (23). Tümör evresinin yükselmesiyle hastalığın nodal yayılım riski ve davranış modelinin daha agresif olacağı açıktır (16, 19-21).

Meme kanserinde cilt invazyonu lokal ileri hastalık olarak tanımlanmaktadır. Cilt ülserasyonu, göğüs duvarına fiks tümör, meme cildinde ödem varlığında cerrahi sonrası lokal yineleme %37 olarak

bildirilmektedir (17). Cilt ve meme başı invazyonu olan olgularda adjuvan radyoterapi sonrası lokal bölgesel yineleme oranı 10 yılda %19, invazyon olmayan olgularda %7 olarak bildirilmektedir (18). Bu çalışmada cilt invazyonu bulunan olgularda beş yılda yineleme oranı %9, cilt invazyonu bulunmayan olgularda %4 olarak tespit edilmiştir. Cilt invazyonu varlığı hastalısız ve genel sağkalım üzerine prognostik önem göstermiştir. Cilt invazyonu varlığında genel sağkalım oranları %85'lerden %75'e düşmektedir. Lokal bölgesel yinelemede önemli bir prognostik faktör olan cilt invazyonu ile birlikte genel sağkalım ilişkisinin gösterilmesi lokal nükslerin meme kanserinde sağkalım üzerine fark yarattığını savunan görüşleri desteklemektedir (24).

Nod pozitif meme kanserinin tedavisinde mastektomi ve sistemik tedaviye radyoterapinin eklenmesinin sağkalım avantajını gösteren üç modern çalışma mastektomi sonrası radyoterapiye ilgiyi arttırmıştır (1-3). Aksiller lenf bezi durumunun tanımlanması lokal ve sistemik hastalık için belirleyici olmaktadır. Günümüzde konsensus sonuçlarına göre 4 ve üzeri aksiller lenf bezi metastazı olan olgularda adjuvan radyoterapi önerilmektedir. T1-2 evresinde olup da aksiller lenf bezi metastazı 1-3 ile sınırlı olgularda postoperatif radyoterapi rutin olarak önerilmemektedir. Saint Gallen adjuvan tedavi konsensusunda 1-3 aksiller lenf bezi metastazı varlığında mastektomi sonrası radyoterapinin yerini irdelleyen randomize bir çalışma yapılması önerilmiştir (8). "Intergroup"un postmastektomi radyoterapi çalışması bu sorunun cevabını bulmak için yürütülmektedir. Bu çalışmanın sonucu tümör boyutu 5 cm'den küçük ve 1-3 aksiller lenf bezi metastazı bulunan olgularda mastektomi ve adjuvan kemoterapi sonrası radyoterapinin yerini tanımlayacaktır. Bizim çalışmamızda lenf bezi metastazı olmayan olgularda lokal bölgesel yineleme oranı %3, 1-3 lenf bezi metastazı olanlarda %4'tür. Her iki hasta grubunda lokal bölgesel yineleme oranlarının yakın olması 1-3 lenf bezi metastazı olan olguların metastaz olmayan olgularla aynı tedavi modellerine yönlendirilmesi görüşünü destekleyebilir. Ancak metastatik lenf bezi sayısı 4'ün üzerindeki olgularda lokal yinelemesiz sağkalım oranlarının 5 yılda %97'den %90'lara, genel sağkalım oranlarının %90'lardan %69'a düştüğü göz önünde tutulmalıdır. Metastatik aksiller lenf bezi sayısı bu çalışmada da hem lokal bölgesel sağkalım hem de genel sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak ortaya çıkmıştır (Şekil 4).

Lenf damarı invazyonu varlığı aksiller lenf bezi metastazı bulunmayan hastalar dahil olmak üzere sağkalım için anlamlı bir belirleyici ola-

rak gösterilmektedir (14,25,26). Bu çalışmada lenf damarı invazyonu varlığı 5 yıllık lokal-bölgesel yinelemesiz sağkalım oranlarını %95'den %90'a, genel sağkalım oranlarını %86'dan %76'ya düşürmektedir. Truong ve arkadaşlarının çalışmasında; nodal tutulumu olmayan olgularda lenf damarı invazyonu varlığı yineleme ve sağkalım için en önemli prognostik faktör olarak bildirilmektedir (25). Lenf damarı invazyonu; genç yaş, premenopozal dönem, yüksek histolojik derece, östrojen reseptörü negatifliği gibi kötü prognostik özellikleri taşıyan olgularda lokal bölgesel yineleme riskini üç kat arttırmaktadır.

Histolojik ve nükleer derece meme kanserinde patolojik prognostik faktörlerden kabul edilmektedir (13,19,21). Ancak çalışmamızda yalnızca histolojik derecenin genel ve hastalısız sağkalımı etkilediği saptanmış, nükleer derece ile sağkalım arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Aksiller lenf bezi metastazı çevre yumuşak doku ve kapsül invazyonu oluşturduğunda, sağkalım açısından kötü prognozu göstermektedir. Çevre yumuşak doku yayılımını lokal bölgesel yinelemede bağımsız prognostik faktör olarak bildiren çalışmalar bulunmaktadır (1-16). Bizim çalışmamızda ise aksiller çevre yumuşak doku yayılımının lokal bölgesel nükse etki etmemekle birlikte genel ve hastalısız sağkalımda etkili olduğu belirlenmiştir. Cerrahi sonrası patolojik evrelemede aksiller çevre yumuşak doku yayılımı ve kapsül invazyonu tespit edilen olgularda mastektomi sonrası radyoterapi lokal yineleme ve genel sağkalıma katkısı nedeniyle önerilmekte, aksiller çevre yumuşak doku yayılımının radyoterapi ile kontrol edilebileceği düşünülmektedir (26). Çalışmamızda da aksiller çevre yumuşak doku yayılımının lokal nükse etki etmemesi bu görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada çevre invazyonu olsa bile aksiller lokal kontrolün sağlanmasında radyoterapi etkili bulunmuştur. Gerek lokal yinelemesiz ve hastalısız sağkalım gerekse genel sağkalım oranlarımız kaynaklarda belirtilen oranlara benzer bulunmuştur. Çalışmamızda mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi uygulanan meme kanserli olgularda tümör evresi, nodal evre, evre, metastatik aksiller lenf bezi sayısı, cilt invazyonu, lenf damarı invazyonu gibi prognostik faktörlerin lokal-bölgesel kontrol, hastalısız ve genel sağkalımı etkilediği saptanmıştır. Mastektomi sonrası T3, T4 tümörlerde, aksiller lenf bezi tutulumu 1-3 olan yüksek riskli olgularda, tüm 4 ve daha fazla aksiller lenf bezi tutulmuşlarında radyoterapi vazgeçilmez bir tedavi yöntemidir.

Kaynaklar

1. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Eng J Med 1997;337:949-55. PMID: 9395428.
2. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivetto IA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Eng J Med. 1997;337:956-62. PMID: 9309100.
3. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M, Mouridsen HT. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet. 1999; 353:1641-8. PMID: 10335782.
4. Buchholz TA, Strom EA, Perkins GH, McNeese MD. Controversies regarding the use of radiation after mastectomy in breast cancer. The Oncologist 2002;7:539-46. PMID: 12490741.
5. Recht A, Bartelink H, Fourquet A, Fowble B, Haffty BG, Harris JR, Kurtz J, McCormick B, Olivetto IA, Rutqvist L, Solin LJ, Yarnold J. Postmastectomy radiotherapy: questions for the twenty-first century. J Clin Oncol 1998;16:2886-9. PMID: 9704743.

6. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG; American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001;19:1539-69. PMID: 11230499
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 2000;355:1757-70. PMID: 10832826.
8. Goldhirsch A, Glick JH, Gerber RH, Coates AS, Senn HJ Meeting Highlights: 7 th International Conference on Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer. J Clin Oncol. 2001;19:3817-27. PMID: 11559719.
9. National Institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Nat Cancer Inst Monographs. 2001;30:5-15. PMID: 11773285.
10. Haagansen CD, Diseases of breast . Philadelphia ,WB Saunders, 1971.
11. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP. American Joint Committee cancer Staging manual. 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
12. 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;18:1220-9. PMID: 10715291.
13. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, Thurlimann B, Fey M, Werner ID, Forbes JF, Price K, Coates AS, Collins J; International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. J Clin Oncol 2003; 21:1205-13. PMID: 12663706.
14. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Valero V, Perkins GH, Schechter NR, Hunt KK, Sahin AA, Buchholz TA. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:2:351-7. PMID: 15890574.

İletişim

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