

Postmastektomi Adjuvan Radyoterapi Alan Meme Kanserli Olgularda Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Didem KARAÇETİN (1), Hande KOÇAR (2), Özlem MARAL (2), Şükran ÖZTÜRK (2), Berrin YALÇIN (2), Oktay İNCEKAYA (2)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada meme kanseri tanısı olarak mastektomi uygulanan ve adjuvan radyoterapi alan hastalarda hastaliksız ve genel sağkalıma etkisi olan prognostik faktörler incelendi.

Materyal ve Metod: Ocak 2000 - Aralık 2006 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde tedavi uygulanan 264 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ortalama 60 aylık izlemde 31 hastada (%11.7) lokal nüks, 54 hastada (%20)uzak metastaz saptanmıştır. 2 yıllık hastaliksız sağkalım %71 genel sağkalım %82 olarak bulunmuştur. Lokal nüksüz sağkalım oranları ise %88'dir. Lokal kontrolü etkileyen faktörlerden T evresi ($p=0.05$), N evresi ($p=0.04$), metastatik aksiler lenf nodu sayısı ($p=0.01$), kapsül invazyonu ($p=0.02$), histolojik ve nükleer grade ($p=0.05$), lenfovasküler invazyon ($p=0.04$), prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler; T evresi ($p=0.02$), N evresi ($p=0.02$), metastatik aksiler lenf nodu sayısı ($p=0.03$), kapsül invazyonu ($p=0.01$), histolojik ve nükleer grade ($p=0.04$), lenfovasküler invazyon ($p=0.02$), vasküler invazyon ($p=0.01$) dir. Genel sağkalımı etkileyen faktörler ise; T evresi ($p=0.02$), N evresi ($p=0.02$), kapsül invazyonu ($p=0.01$), histolojik ve nükleer grade ($p=0.04$), lenfovasküler invazyon ($p=0.02$), vasküler invazyon ($p=0.02$) dir.

Sonuç ve Tartışma: Mastektomi sonrası radyoterapi yapılan hastalarda lokal kontrolü, hastaliksız sağkalımı ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler, T evresi, N evresi, kapsül invazyonu, tutulan metastatik lenf nodunun sayısı, histolojik ve nükleer grade, lenfovasküler invazyon ve vasküler invazyon olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Postmastektomi adjuvan radyoterapi, Prognostik faktörler

SUMMARY

Evaluation of Prognostic Factors in Patients Received Adjuvant Radiotherapy After Mastectomy

Objective: In this study, the aim was to evaluate prognostic factors which have effect on overall survival and disease free survival in patients with breast cancer. All patients had mastectomy and then received adjuvant radiotherapy.

Material-Methods: Between the January 2000-December 2006, 264 breast cancer patient who treated and followed up in Sisli Etfal Research and Training Hospital, were evaluated retrospectively.

Results: In 60 month followed up, 31 patients (11.7%) had locally recurrence, 54 patients (20%) had distant metastasis. 2 years disease free survival is 71%, overall survival is 82%. Survival without recurrence is 88%. Prognostic factors which effects on locall control are; T stage ($p=0.05$), N stage ($p=0.04$), metastatic axiller lymph nodes ($p=0.01$), invasion of capsule ($p=0.02$), hystologic and nucleer grade ($p=0.05$), lymphovascular invasion ($p=0.04$). Prognostic factors effects disease free survival are; T stage ($p=0.02$), N stage ($p=0.02$), metastatic axiller lymph nodes ($p=0.03$), invasion of capsule ($p=0.01$), hystologic and nucleer grade ($p=0.04$), lymphovascular invasion ($p=0.02$), vascular invasion ($p=0.01$). Prognostic factors which effects overall survival are; T stage ($p=0.02$), N stage ($p=0.02$), invasion of capsule ($p=0.01$), hystologic and nucleer grade ($p=0.04$), lymphovascular invasion ($p=0.02$), vascular invasion ($p=0.02$).

Conclusion: Prognostic factors of breast cancer patients who have mastectomy and than radiotherapy are; T stage, N stage, invasion of capsule, metastatic lymph nodes, hystologic and nucleer grade, lymphovascular invasion and vascular invasion.

Key Words: Breast cancer, Postmastectomy adjuvant radiotherapy, Prognostic factors

GİRİŞ

Meme kanseri tedavisinde mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi yaygın olarak uygulanan bir tedavi modalitesidir. Mastektomi sonrasında uygulanan adjuvan radyoterapinin lokoregional rekürrensleri belirgin olarak azalttığı ve sağkalımı arttırdığı pek çok çalışma ve metaanalizde gösterilmiştir (1, 2).

1- İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul
2- Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüş; 5 cm'den büyük tümör, pektoralis fasya invazyonu, T4 tümör (cilt-toraks duvar invazyonu), 4 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında radyoterapi uygulanması şeklindedir. Fakat bazı olgularda risk faktörlerine göre özgül yaklaşımlar gerekmektedir. Bu nedenle meme kanserinde prognostik faktörlerin değerlendirilmesiyle iyi ve kötü prognozlu hastalar tanımlanarak bu hastalarda hangi tedavi modelinin daha yararlı olacağı saptanabilir. Meme kanseri tedavisinde kul-

	Sayı	%
Hastanın Yaşı		
<50	141	53.4
>50	123	46.5
Performans durumu		
0-1	248	93
2-3	16	6
Histolojik grad		
I	28	10
II	106	41
III	130	49
Nükleer grad		
I	28	10
II	106	41
III	130	49
Hormon reseptör durumu		
Pozitif	153	
Negatif	111	
Tevresi		
T1a	11	4.1
T1b	25	9.4
T1c	34	12.8
T2	77	29
T3	61	23
T4a	15	5.6
T4b	11	4.1
T4c	9	3.4
T4d	9	3.4
N evresi		
N0	74	28
N1a	38	14.3
N1b	41	15.5
N2a	29	10.9
N2b	28	10.6
N3a	16	6
N3b	19	7.1
N3c	8	3

Tablo 1 . Hastaların Genel Özellikleri

lanılan ve kabul gören prognostik faktörler; yaş, aksiller lenf bezi durumu, tümör büyüklüğü, histopatolojik alt tip, nükleer ve histolojik grade, östrojen ve progesteron reseptör durumu ve proliferasyon ölçümleridir.

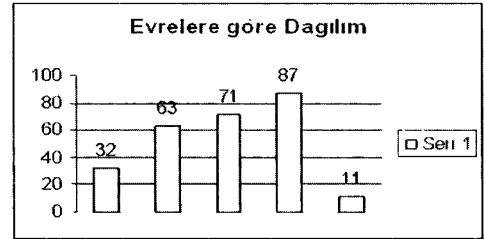
Bu çalışmanın amacı meme kanseri tanısı alarak mastektomi uygulanan ve kliniğimizde adjuvan radyoterapi alan hastalarda hastaliksız ve genel sağkalıma etkisi olan prognostik faktörlerin incelenmesidir.

MATERYAL VE METOD

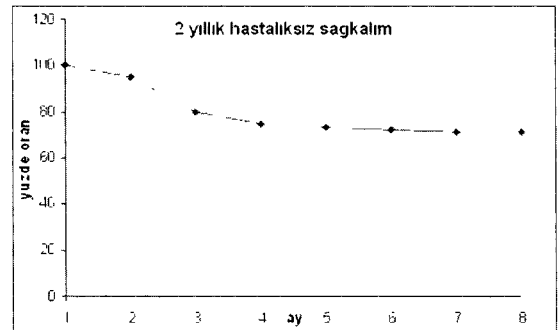
Ocak 2000-Aralık 2006 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde tedavi uygulanan 264 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Radyoterapi uygulaması, göğüs duvarına ve riskli olgularda bölgesel lenfatiklere 2 Gy fraksiyon dozlarında toplam 50 Gy olarak yapılmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar; Ortalama, Standart sapma ve Ki-Kare testi kullanıldı.

Evrelere göre sağkalım değerlendirmesi ise Kaplan Meier analizi kullanılırken; sağkalımların karşılaştırılması Log Rank analizi ile yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.



Evre 1 ;32 hasta, Evre 2 ;63 hasta, Evre 3A; 71 hasta, Evre 3B; 87 hasta, Evre 4; 11 hasta



BULGULAR

Hastalarımızın, median yaşı 46 (22-78)'dir. 32 hasta (%12.2) evre I, 63 hasta (%23.8) evre II, 71 hasta (%26.8) evre IIIA, 87 hasta (%32.9) evre IIIB ve 11 hasta (%4) evre IV olarak belirlenmiştir.

Ortalama 60 aylık izlemde 31 hastada (%11.7) lokal nüks, 54 hastada (%20) uzak metastaz saptanmıştır. 2 yıllık hastaliksız sağkalım %71 genel sağkalım %82 olarak bulunmuştur. Lokal nüksüz sağkalım oranları ise %88'dir.

Lokal kontrolü etkileyen faktörlerden T evresi (p=0.05), N evresi (p=0.04), metastatik aksiler lenf nodu sayısı (p= 0.01), kapsül invazyonu (p= 0.02), histolojik ve nükleer grade (p=0.05), lenfovasküler invazyon (p=0.04), prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir. Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler; T evresi (p=0.02), N evresi (p=0.02), metastatik aksiler lenf nodu sayısı (p=0.03), kapsül invazyonu (p=0.01), histolojik ve nükleer grade (p=0.04), lenfovasküler invazyon (p=0.02), vasküler invazyon (p=0.01) dur. Genel sağkalımı etkileyen faktörler ise; T evresi (p=0.02), N evresi (p=0.02), kapsül invazyonu (p=0.01), histolojik ve nükleer grade (p=0.04), lenfovasküler invazyon (p=0.02), vasküler invazyon (p=0.02) dir.

TARTIŞMA

Meme kanserinde prognostik faktörlerin sağkalıma etkilerinin anlaşılması için öncelikle hastalığın doğal seyri ortaya konması ve hiç tedavi edilmemiş hastalarda hastalığın nasıl seyrettiğinin gösterilmesi gerekliliği araştırmacıları bu yöne sevk etmiştir. Yapılan çalışmalarda; cerrahi, hormon ya da kemoterapi uygulanmamış hastalarda sağkalımın çok çeşitli değişkenlere bağlı olduğunu ve tedavi edilmese bile bazı olgularda sağkalımın uzayabileceğini gösterilmiştir (3).

Mastektomi sonrası radyoterapi yapılan hastalarda lokal kontrol, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler, T evresi, N evresi, tutulan metastatik lenf nodunun sayısı, histolojik ve nükleer grade, lenfovasküler invazyon ve vasküler invazyon olarak değerlendirilmiştir. Mastektomi sonrası radyoterapi lokal kontrolü ve sağkalımı artırmakta olup, yüksek riskli hastaların seçimi ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi tedavi kararını etkilemektedir. Risk guruplarının belirlenmesi hastaya özgü tedavi yaklaşımının oluşturulabilmesi için önem taşımaktadır.

Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli ve güvenilir bir prognostik faktördür (4). Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (5).

Bölgesel lenf nodu metastazı olasılığı, nüks ve sağkalım oranlarının

tümör çapı ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle lenf nodu tutulumu negatif olan olgularda sağkalımda primer tümörün çapı çok önemli bir prognostik belirleyici haline gelmektedir. T1a tümörlerde aksiler lenf düğümü metastazı riski %8 iken T1b tümörlerde bu risk %12'ye çıkmaktadır (6). Tümör boyutunun lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olduğu gözlenmektedir. Tümör çapı 1 cm 'nin altında olan lenf nodu tutulumu negatif hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları %90 veya daha iyidir. Oysa çapı 2-4 cm arasındaki tümörlerde bu oran yaklaşık %55'tir (6).

Tümör çapı aksiller nod tutulumunu da etkilediği gibi, çap büyüdükçe aksiller tutulumun yanında tutulan nod sayısında da artış söz konusudur (7).

İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiler lenf nodu sayısı hayatta kalımdaki en önemli prognostik belirleyicidir. 10 yıllık sağ kalım oranı aksiler lenf nodu tutulumu negatif olgularda %65 iken 4 ya da daha fazla lenf nodu tutulumu olan olgularda bu oran %15 tir (8,9). Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır (10).

Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71'dir. 13 veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87'ye çıkarmaktadır. Bu bilgilere dayanarak denilebilir ki tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır (11).

Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüks olasılığı yüksek olmakla kalmayıp, tutulum göstermeyenlere göre çok daha erken görülmektedir (12).

Bu çalışmada ; evrelere göre sağkalım değerleri de (Evre 1'de %85; Evre 2A'da %72 ; Evre 2B'de %70; Evre 3A'da %52; Evre 3B'de %44) olup, literatürdeki 5 yıllık sağkalım değerleri ile örtüşmektedir.

Çalışmada hastaliksız sağkalım ve nüksüz sağkalım için T ve N evrelerine göre dağılımının yapıldığı değerlendirmede T evresi (p= 0.05), N evresi (p= 0.04), metastatik aksiler lenf nodu sayısı (p=0.01), kapsül invazyonu (p=0.02), histolojik ve nükleer grade (p=0.05), lenfovasküler invazyon (p=0.04), (p<0,05 düzeyinde anlamlı) bulunmuş; böylece evresi yüksek olan olgularda sağkalımının da kötü olduğu istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmada da aksilla durumu ile sağkalım arasında yapılan incelemede p=0,04 bulunmuş (p<0,01 anlamlı) ve bu sonuç istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişkiyi göstermiştir.

Aksilla tutulumu olmayan olgularda sağkalım %78 iken aksillası pozitif olanlarda %62'di. Ayrıca 1-3 tane lenf nodu pozitif olan olgularda sağkalım %70 iken; 4 ve 4'den daha fazla lenf nodu pozitif olanlarda %32 olarak bulundu. Bu sonuçlar da çalışmada literatürle uygun olarak aksillada tutulan lenf nodu sayısı arttıkça prognozun da kötüleştiğini göstermiştir ve bu sonuç istatistiki olarak anlamlandırılmıştır.

Bu çalışmada 2 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %71 ve %82 olarak bulunmuştur. Medyan 60 aylık izlemde 31 hastada (%11.7) lokal nüks, 54 hastada (%20) uzak metastaz saptanmıştır. Lokal nüks olmadan sağkalım oranı ise %88'dir. Meme kanserli hastalarda tümör evresi ilerledikçe lokoregional rekürrens oranlarının arttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Aksiller lenf nodunda metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Bir çok klinik çalışmada tutulan lenf nodu sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir. Aksiler metastaz varlığı hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında azalamaya işaret eder (5,13). Histolojik ve nükleer grade, lenfovasküler invazyonun varlığı, kapsül invazyonunda lokal nüksüz sağkalım ve genel sağkalımda önemli prognostik parametreler olarak çalışmada gösterilmiştir.

Tümörün çapı ile lokal nüks insidansı ve yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Tümör çapı arttıkça aksiller lenf nodu negatifliği azalmaktadır (13,14). Tümörün meme içindeki lokalizasyonu aksiller tutulum riskini belirleyen bir diğer faktör olarak göze çarpmaktadır. "J 978 ACS" çalışmasında dış kadran tümörlü hastaların %43'ünde, iç kadran tümörlerinin ise %35'inde aksiller nod tutulumu saptanmıştır (15). Benzer oranlar Fisher ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (16).

Mastektomiye RT eklenmesi, genel olarak %30 oranında görülen rekürrens riskini, %7-10 düzeyine düşürmektedir. Modern RT cihazlarını içeren iki geniş vakalı "Danish" ve "Vancouver" çalışmalarında, post-mastektomi radyoterapinin lokal kontrolü arttırdığı ve bunun da sağkalımda yaklaşık %10 oranında avantaj sağladığı bildirilmiştir (3,17).

KAYNAKLAR

1. 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 breastcancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
2. 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.
3. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 331-40.
4. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger Jr. RM, Brumberg DJ and Shuck JM. Primary tumor size: Relevance to breast cancer survival. *Arch Surg* 1992; 127: 910-5.
5. Fisher B, Bauer M, Wickerman DL, et al. Relation of number of positive axillary lymph nodes to the prognosis of patient with primary breast cancer: an NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-9.
6. Sener SF, Lee LH. "Staging of Breast Cancer" in *Singletery SE, Robb GL: Advanced Therapy of Breast Disease* BC Decker Inc. 2000; 113-9
7. Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. *J Breast* 1997; 3:9-12.
8. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122: 1311-8.
9. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5:102-9.
10. Fisher B, Boyer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-8.
11. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American Colloge of Surgeons. *Cancer* 1980; 45:2917-24.
12. Donegan WL. In *Cancer of Breast*. Donegan and Spratt (ed) WB Sanders Comp. 4.Ed pp 387-9.
13. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-7.
14. Nemato T,Vana J, Bedwani RN. Management and survival of famale breast cancer :Results of a national surgery by the American collage of surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-24
15. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, et al. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 National Survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983; 51:1333-40.
16. Fisher B, Slock N, Ausman R, et al. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129:705-9.
17. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Eng J Med* 1997; 337: 956-62.