

MEME KANSERLİ OLGULARDA MASTEKTOMİ SONRASI RADYOTERAPİ SONUÇLARI

THE RESULTS OF RADIOTHERAPY AFTER MASTECTOMY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Dursun DEDE, Mehmet KOÇ, Tülin EREM, Timur KOCA, Ercan BALCI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Bu çalışmada, mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası postoperatif radyoterapi uygulanan meme kanserli 100 kadın olgunun klinik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak incelendi. % 57 olgu premenapoze, % 40 olgu postmenapoze, % 3 olgu ise perimenapozedir. Histopatolojik tanı % 82 infiltratif duktal, % 8 invaziv lobüler, % 4 paget, % 2 medüller ve % 1'er hasta da malign filloides, hemanjioperistoma, komedokarsinoma ve musinöz adenokarsinom idi. Evre IIA'da 13, IIB'de 21, IIIA'da 48 ve IIIB'de 18 olgu vardı. 75 hastaya modifiye radikal mastektomi + aksiller diseksiyon, 17 hastaya basit mastektomi, 7 hastaya radikal mastektomi ve aksiller diseksiyon ve 1 hastaya lumpektomi ve aksiller diseksiyon yapılmıştı. Radyoterapi Co-60 ile 50 Gy (2Gy/fr) periferik lenfatik ve göğüs duvarına uygulandı. 36 hastaya kemoterapi (KT), 18 hastaya KT ve hormonoterapi (HT) ve 9 hastaya da yalnızca HT eklendi. Hastaların % 58'i 2-60 ay süre ile takip edildi. Takipteki hastaların 3'ünde lokal rekkürens, 21'inde uzak metastaz gelişti. Ortanca sağkalım 36 ay olup, 1,2,3 ve 5 yıllık total sağkalım sırasıyla, % 85, % 52, % 40 ve % 29 bulundu. Sonuçta, meme kanserli olgularda multidisipliner tedavinin lokal rekürens oranını düşürdüğü sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: *Meme kanseri, Mastektomi, Radyoterapi*

Summary

In this study, it was analysed the clinical features and treatment outcome in 100 female patients with breast cancer irradiated after mastectomy and axillary dissection, retrospectively. 57 percent of the patients were premenopausal, 40% were postmenopausal and 3% were perimenopausal at that time. Histological types were distributed as follows: infiltrative ductal in 82 patients(82%), invasive lobular in 8 patient, paget in 4 patients (4 %), medullary in 2 patients, and also malign phyllodes, comedocarcinoma, hemangiopericytoma and mucinous adenocarcinoma each in one patient. There were 13 patients at stage IIA, 21 at stage IIB, 48 in IIIA and 18 patients in stage IIIB. Operational treatment involved modified radical mastectomy + axillary dissection in 75 patients, simple mastectomy in 17 patients and radical mastectomy + axillary dissection in 7 patients, and lumpectomy+ axillary dissection in 1 patient. Radiotherapy was performed at peripheric lymphatics and chest-wall with Co-60 in total dose of 50 Gy (2Gy/fr). 36 patients additionally received chemotherapy, 18 patients received chemotherapy+ hormonotherapy and 9 received additional hormonotherapy only. 58% of patients are still on follow-up. The follow-up durations are in the range of 2-60 months. 3% of patients on follow-up developed local recurrences while distant metastases in 21%. Mean survival is 36% and survival at 1, 2, 3 and 5 years is 85 %, 52 %, 40 % and 29 % respectively. We concluded that, early diagnosis and multidisciplinary treatment modalities in breast cancer are also needed- multidisciplinary treatment and a precise follow-up should be done in attempt to provide the patients with a maximum survival without illness.

Key words: *Breast cancer, Mastectomy, Radiotherapy*

Giriş

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümördür. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadır (1). Erken evre meme kanserinde günümüzde uygulanan standart cerrahi, modifiye radikal mastektomidir. Bu total mastektomi ile tam aksiller lenf nodu diseksiyonunu içerir. En azından pektoralis majör kası korunmalıdır (2). Meme kanserinin multimodal tedavisinde radyoterapi, primer tedavi veya adjuvan tedavi olarak büyük ve önemli yer tutmaktadır. Lokal kontrole radyoterapinin büyük katkısının meta-analizde kabul edilmesine ve bu konuda hemen hemen hiç bir tartışma kalmamasına rağmen, sağkalıma bir katkısının olmadığını gösterenlerin yanısıra, bunun ve iddia edenler de bulunmaktadır (3). Postoperatif adjuvan radyoterapi endikasyonu bulunan hastalar Evre II ve III'ü oluşturmaktadır (3-5). Günümüzde modifiye radikal mastektomi yapılmış ve adjuvan sistemik tedavi alan hastalarda şu durumlarda radyoterapi tavsiye edilmektedir (3,4,6,7). 5 cm'den büyük tümör, pektoral fasya invazyonu, T4 tümör (deri veya toraks duvarı invazyonu), 4'den fazla gangliyonda metastaz, N2, N3 gangliyon prezentasyonu, 6 veya daha az gangliyon diseksiyonu. Yakın zamanda yayınlanan iki randomize çalışmada mastektomi sonrasında kemoterapi alan hastalarda tedaviye eklenen postoperatif radyoterapinin sağkalımı anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (8,9). Günümüzde subklinik metastazların kontrolünde hormonal tedavi ve kemoterapi kullanılmaktadır (3). Adjuvan endokrin tedavinin iki ana şekli vardır: Birincisi premenapozal hastalarda ooferektomi veya pelvik radyoterapi ile overlerin çıkarılmasıdır. İkincisi ise pre ve postmenapozal hastaların her ikisinde de tamoxifen (Nolvodex tb®) kullanmaktır (10). Çalışmanın amacı postoperatif radyoterapinin hastalarımızdaki lokal rekkürens oranı ve sağkalıma olan etkisini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem

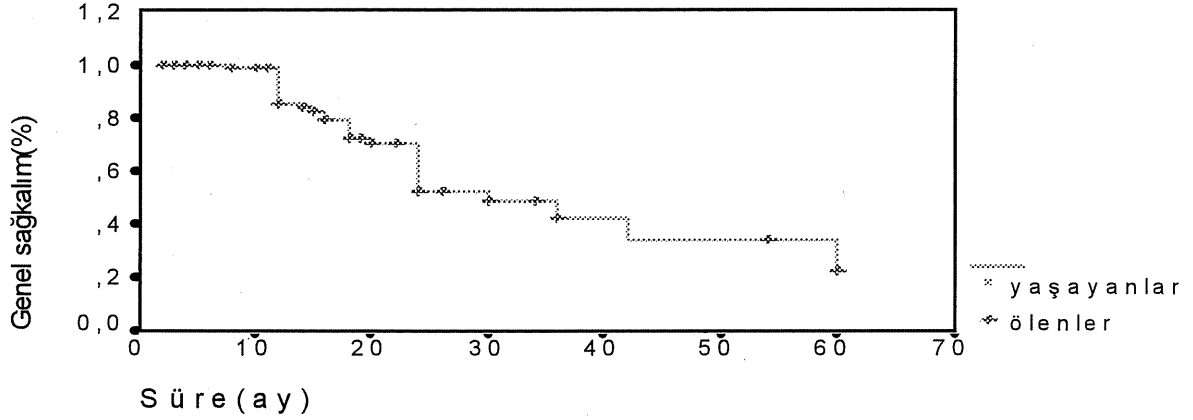
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde mastektomi ve aksiller küretaj sonrası radyoterapi (RT) uygulanan 100 meme

karsinomlu olgu retrospektif olarak analiz edilmiştir. Radyoterapi Co-60 ile evrelerine göre 50-65Gy (2Gy/fr) periferik lenfatik ve göğüs duvarına uygulandı. 36 hastaya kemoterapi (KT) (6 kür CMF), 18 hastaya KT + hormonoterapi (HT) ve 9 hastaya da yalnızca HT eklenmişti.

Tablo 1. Olguların Genel Özellikleri

özellik	%
Menapoz durumu	
premenapoz	57
postmenapoz	40
perimenapoz	3
Evre	
IIA	13
IIB	21
IIIA	48
IIIB	17
Histopatolojik tanı	
infiltratif duktal ca	82
invaziv lobüler ca	8
paget hastalığı	4
medüller ca	2
malign filloides	1
hemanjioperistoma	1
komedokarsinoma	1
müsinöz adeno ca	1
Cerrahi şekli	
MRM+AD	75
basit mastektomi	17
RM+AD	7
lumpektomi+AD	1
KT (6 kür CMF)	36
KT+HT (6 kür)	18
CMF+tamoksifen)	
HT(tamoksifen)	9

MRM: Modifiye radikal mastektomi, RM: Radikal mastektomi, AD: Aksiller diseksiyon, KT: Kemoterapi, HT: Hormonoterapi, CMF: Cyclophosphamide-methotraxate 5-Fluorouracil



Şekil 1. Bütün Olguların Sağkalım Eğrisi

Sonuçlar

Hastaların %58'i halen takibimiz altındadır. Ortalama takip süresi $18,39 \pm 11,86$ (2-60 ay)'dır. Hastaların % 57'si premenapoze, % 40'ı postmenapoze, % 3'ü ise perimenapozedir. Olguların yaşları 27-72 arasında değişmekte olup ortalama yaş $59 \pm 13,1$ 'di. Histopatolojik tiplere göre dağılım ise 82 hasta (%82) infiltratif duktal, 8 hasta (%8) invaziv lobüler, 4 hasta (%4) paget, 2 hasta medüller, 1'er hasta da malign filloides, hemanjioperistoma, komedo karsinoma ve musinöz adenokarsinom idi. Evre IIA'da 13, IIB'de 21, IIIA'da 48 ve IIIB'de 18 olgu vardı. Cerrahi tedavi olarak 75 hastaya modifiye radikal mastektomi (MRM)+ aksiller diseksiyon, 17 hastaya basit mastektomi, 7 hastaya radikal mastektomi(RM)+aksiller diseksiyon ve 1 hastaya lumpektomi + aksiller diseksiyon yapılmıştı (Tablo 1). Hastaların 3'ünde lokal rekkürens, 21'inde uzak metastaz gelişti. Kaplan- Meier metoduyla yapılan sağkalım analizinde ortanca sağkalım 36 ay bulunmuş olup, 1,2,3 ve 5 yıllık total sağkalım oranları sırasıyla %85, %52, %40 ve %29'di (Şekil 1).

Tartışma

Mastektomi sonrasında adjuvan radyoterapi uygulamanın iki ana hedefi vardır: Lokorejyonel kontrol oranını arttırmak ve sağkalımı uzatmak. Özellikle lokorejyonel nüks riski yüksek hastalarda adjuvan radyoterapi bu riski en az üç kat azaltmaktadır (3). Adjuvan kemoterapi yapılırsa da lokal kontrol radyoterapi

ile olduğu kadar başarılı bir şekilde sağlanamamaktadır (11,12). Günümüzde, yüksek riskli hastalarda iyi bir lokal kontrol sağlayabilmek için kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu mastektomi sonrasında standart tedavi olarak kabul edilmektedir (13,14). Ancak operable meme kanserinde cerrahiden sonra radyoterapiyi randomize eden bütün çalışmaları içeren bir meta-analiz 1995 yılında yayınlanmıştır. Otuzaltı çalışmada lokal tedavide cerrahi ile aynı cerrahi yöntemde radyoterapinin eklenmesi karşılaştırılırken, 18 çalışmada lokal tedavi seçeneği olarak, daha geniş cerrahi ile, daha sınırlı cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Toplam 17 273 kadını içeren bu analizde, 10 yılda lokal nüks oranı, radyoterapi almışlarda %38,1, radyoterapi almamışlarda %45,9 bulunmuştur ($p < 0,001$) (15). Uzak metastazı bulunmayan hastalarda lokal nüks oranları arasındaki fark daha da belirgin olup, ışınlananlar da %6,7, ışınlanmayanlarda %19,6 olarak saptanmıştır (15). Görüldüğü gibi, postoperatif adjuvan radyoterapi lokal nüks olasılığını 3 kat azaltmaktadır. Ancak radyoterapinin genel sağkalımı 10 yıllık sonuçlara göre anlamlı şekilde arttırmadığı bildirilmiştir. Buna karşılık ışınlananlarda meme kanserine bağlı ölümlerde anlamlı şekilde azalma saptanmıştır (10 yılda meme kanseri nedeniyle ölüm oranı ışınlananlarda %34,1, ışınlanmayanlarda %36,9, $p=0,03$). Ayrıca meme kanseri-dışı nedenle ölüm oranı ışınlananlarda daha yüksektir (On yılda "meme kanseri-dışı" nedenle ölüm oranı ışınlananlarda %7,7, ışınlanmayanlarda %5,7, $p=0,002$) (3,15).

Radyoterapinin sağkalım açısından avantaj sağlamadığını öne süren bu meta-analiz yayınlandıktan hemen sonra eleştirilmeye başlanmıştır. Arriagada (16), bu analizin çok heterojen bir grubu incelediğini, bu nedenle sonuçların çok tartışılabilir olduğunu öne sürmüştür (3). Heterojeniteyi oluşturan nedenler arasında şunlar vardır: Gangliyon metastazı olan ve olmayanlar birlikte değerlendirilmiştir, orta voltaj ve mega voltaj şartlarında ışınlanmış hastalarda sonuçlar topluca değerlendirilmiştir. Ayrıca farklı radyoterapi tekniği ile tedavi edilen seriler bulunmaktadır. Bütün bu randomize ve retrospektif çalışmalar gözönüne alındığında, mastektomi ve adjuvan sistemik tedaviye postoperatif radyoterapi eklenmesi ile elde edilen avantajlar şunlar olabilir: 1) Adjuvan radyoterapi (özellikle yüksek riskli hastalarda) lokal kontrol oranını yükseltir. 2) Yüksek riskli hastalarda adjuvan radyoterapinin yapılmasıyla daha iyi bir sağkalım elde edilebilir (16,17). Meme kanseri kronik bir hastalıktır. Değişik tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasında tüm hastaların 10 yıl izlenmesi, minimal süre olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sonuçlarımızı sağkalım açısından literatürle karşılaştırmak henüz erkendir. Rekürenslerin pek çoğunun erken dönemde olduğu (%85'i ilk 5 yıl içinde) bildirilmektedir (2). Bedwinek ve ark. (18) ve Dutsch ve ark. (19) serilerinde lokorejyonel nükslerde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi çeşitli şekillerde kombine edilerek kullanılmış, ancak %28-76 oranında tedavi başarısızlığı (nükslerin kontrol altına alınamaması) bildirilmiştir. Bu nedenle meme kanserli hastalarda multidisipliner tedavi ile nüksler minimuma indirilmeye çalışılmalıdır. Sonuç olarak bizim olgularımızda multidisipliner tedavi (cerrahi + RT + KT + HT) sonucu lokal rekürens %5,2 bulunmuştur. Yalnızca cerrahi görenlerde ilk 5 yıl içinde lokal rekürens %19,6 ve RT ilave edilenlerde %6,7 olduğu (15) bildirildiği gözönüne alınırsa meme kanserli olgularımızda multidisipliner tedavinin lokal rekürens oranını azalttığı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Darendeliler E. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etiyolojisi. İçinde: Topuz E (editör). Meme Kanseri. İstanbul: İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997:16-39
2. Sherman CD, Hosfeld DK. Meme kanseri. İçinde: Fırat D, Sarıaloğlu F, Kars A (çeviri editörleri). Klinik Onkoloji. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı ve Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayını, 1992: 236-253
3. Dinçer M. Mastektomi sonrası radyoterapinin sağkalımı artırması ve meme kanserinde değişen paradigma. Türk Onkoloji Dergisi 1997; 4: 49-54
4. Bedwinek JM. Breast cancer. Postoperative irradiation and management of locally advanced disease. 34th Annual Scientific Meeting. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 1992: 206
5. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Lewitt SH. Breast: stage T1 and T2 tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds). Principles and Practice of Radiation Oncology, Philadelphia; Lippincott, 1992: 877-947
6. Monyak D, Lewitt SH. Breast: Locally advanced (T3 and T+) and recurrent tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds). Principles and Practice of Radiation Oncology, Philadelphia; Lippincott, 1992: 948-969
7. Strom EA, Mc Neese MD, Fletcher GH. Treatment of the peripheral lymphatics. Rationale, indications, and techniques. In: Fletcher GH, Lewitt SH (eds). Non-disseminated breast cancer, controversial issues in management. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 57-72
8. Overgaard M, Chirtensen JJ, Johansen H, Nybo-Rasmussen A, Rose C, Van der Kooy P et al. Evaluation of radiotherapy in high risk breast cancer patients. Report from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DCBG 82) Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:1-4
9. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 1997; 337: 956-962
10. Haskell CM. Adjuvant treatment of breast cancer. In: Haskell CM, Berek JS (eds). Cancer Treatment. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 368-413
11. Buzzdar AU, Mc Neese MD, Hortobagyi GN et al. Is chemotherapy effective in reducing the local failure rate in patients with operable breast cancer? Cancer 1990; 65: 394-99
12. Pisansky TM, Ingle JN, Schaid DJ, Hass AC, Krook JE, Donohue JH et al. Patterns of tumor relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node positive breast cancer. Cancer 1993; 72:1247-60
13. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 1997;337: 949-55
14. Ung O, Langlands AO, Barraclough B, Boyages J. Combined chemotherapy and radiotherapy for patients with breast cancer and extensive nodal involvement. J Clin Oncol 1995; 13: 435-43
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Eng J Med 1995; 333: 1444-55
16. Arriagada R. Controversies on the role of adjuvant radiotherapy in breast cancer. In: Sixth International Congress on Anti-cancer Treatment. 1996: 31
17. Klefström P, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, Holsti P. Adjuvan postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in stage III breast cancer. Cancer 1987; 60: 936-42
18. Bedwinek JM, Finerberg B, Lee J et al. Analysis of failures following local treatment of isolated local-regional recurrence of breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 581
19. Dutsch M, Parsons JA, Mittal BB. Radiation therapy for local-regional recurrent breast carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:2061-6

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr.Dursun Dede
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Erzurum.