

## Meme kanserinde prognostik faktörler

Dr. Vildan ATICI<sup>1</sup>, Dr. Candan TUNALI<sup>1</sup>, Dr. Vahap GENÇ<sup>1</sup>, Dr. Fazilet KAYASELÇUK<sup>2</sup>, Dr. Ýlhan TUNCER<sup>2</sup>, Dr. Melek ERKÝP<sup>3</sup>, Dr. Refik BURGUT<sup>4</sup>.

Çukurova Üniversitesi Týp Fakóltesi Radyasyon Onkoloji<sup>1</sup>, Patoloji<sup>2</sup>, Onkoloji<sup>3</sup> ve Bioistatistik<sup>4</sup> Anabilim Dallarý Balcalý-ADANA

**ÖZET:** 1990-94 yýllarý arasýnda Çukurova Üniversitesi Týp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalýnda 185 meme kanserli olguya mastektomi sonrasý adjuvan radyoterapi (RT) verildi. Olgular yaþ, menstrüel durum, histopatoloji, grade, östrojen reseptörü, tümör büyüklüdü, aksiller lenf nodu durumu ve tedavi þeklinin prognoza etkisi açýsýndan retrospektif olarak deđerlendirildi.

49 olgu sitotoksik tedavi görmedi. 136 olguya en az 6 kür kemoterapi (KT) uygulandı. 118 olguya tamoksifen verildi. 67 olgu hormonal tedavi görmedi.

Median 27 ay takip sonunda 185 olgunun 5'inde lokal nüks, 13'ünde kemik metastazý, 8'inde organ metastazý, 12'sinde kemik ve organ metastazý tespit edildi. 21 olgu kanser nedeniyle (8 olgu organ metastazý, 12 olgu kemik ve organ metastazý, 1 olgu lokal nüks, kemik ve organ metastazý), 9 olgu kanser dýþý nedeniyle eks. oldu. 138 olgu tümörsüz takiptedir. Lokal rekürrens oraný %2.7, uzak metastaz oraný %18.9, hastalýksýz sađkalým oraný %74.5, sađkalým oraný %88.7'dir.

Ýstatistiksel analizlerde tümör büyüklüdü, aksiller lenf nodu sayýsý, grade, operasyon tipi, aksillaya verilen RT dozu ile hastalýksýz sađkalým ve sađkalým arasýnda anlamlý bir iliþki tespit edildi. T3-4 tümörler, grade II, 4 ve daha fazla sayýda aksiller lenf nodu metastazlý (aksiller bölgeye uygulanan ilave RT prognozu olumlu yönde etkilemedi.) ve simple mastektomi yapýlan olgularýn prognozu daha kötü bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, adjuvan radyoterapi, prognostik faktörler

### GÝRÝþ

Tümör büyüklüdü, aksiller lenf nodu durumu, hormon reseptörleri, grade gibi entrensek, menstrüel durum gibi ekstrensek prognostik faktörler lokal kontrolü ve sađkalýmý etkileyen prognostik faktörlerdir <sup>15</sup>.

Meme kanserli olgularda, mastektomi sonrasýnda görülen lokal ve uzak metastazýn en önemli nedeni, klinik tephis yöntemleriyle tespit edilemeyen mikrometastazlardýr. Göđüs duvarý ve bölgesel lenf nodlarýndaki mikrometastazlar adjuvan radyoterapiyle, tümör yatađý dýþýndakiler adjuvan kemoterapiyle tedavi edilerek hastalýksýz sađkalým ve sađkalým uzatýlmaya çalıþılmaktadır.

Ancak adjuvan RT'nin sađkalýmý arttırdýđý konusu tartýþmalýdır. Adjuvan KT ise lokal ve bölgesel rekürrens riski yüksek olan olgularda yetersiz kalmaktadır <sup>2,8</sup>.

Evre I-II yüksek riskli olgulara (kapsül invazyonu, premenapoz, medial veya santral lokalizasyonlu aksillasý negatif, S fazý yüksek anaploid, yüksek grade'li tümörler, negatif hormon reseptörleri, lenfatik ve vasküler permeasyon mevcudiyeti), pozitif cerrahi marjinli, aksillasý pozitif, 5 cm'den büyük, nekrozlu tümörlere postoperatif adjuvan RT önerilmektedir <sup>5,17</sup>.

## MATERYAL ve METOD

185 olgunun 98'ine modifiye radikal mastektomi (16'sýna aksiller örnekleme, 82'sine aksiller diseksiyon), 51'ine simple mastektomi (29'una aksiller örnekleme, 19'una aksiller diseksiyon yapıldý, klinik olarak aksillasý negatif 3 olguya aksiller cerrahi giripim uygulanmadý) 36'sýna radikal mastektomi (12'sine aksiller örnekleme, 24'üne aksiller diseksiyon) operasyonu uygulanmýptý.

Olgular UICC sistemine göre evrelendirildi. Nükleer grade tayini, Fisher ve Bloom sisteminin modifiye pekli olan Elston Ellis gradeleme sistemine göre yapıldý. Ýnfiltratif duktal ve intraduktal karsinomada nükleer gradeleme, tübüler formasyon, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayýsýna; lobüler karsinomada, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktiviteye göre yapıldý. Östrojen reseptör tayini, Strept-Avidin-Biotin yöntemi ile yapıldý. %10'un altýndaki deđerler negatif, üstündeki deđerler pozitif kabul edildi.

47 olguya Co-60 megavoltaj cihazý ile, 138 olguya lineer acceleratör'ün 6 MeV-10 MeV elektron ve 6 MV foton enerjileri ile postoperatif elektif radyoterapi uygulandı. 185 olgunun göđüs duvarýna ve supraklaviküler fossa sahalarýna, 171 olgunun mamma interna sahasýna 5000 cGy RT verildi. Aksillasý negatif ve tümörü dýp kadrana yerlepen 14 olguya mamma interna ýpýnlanmasý yapılmadı. 88 olguya 5000 cGy RT verildi. 97 olgunun aksiller bölgesine 200-1000 cGy boost uygulandı.

136 olguya en az 6 kür KT verildi. 20 olguya FAC, 116 olguya CMF rejimi uygulandı. 49 olgu yeterli sitostatik tedavi görmedi. 118 olguya günde 2 kez toplam 20 mg tamoksifen 2 yıl boyunca verildi, 67 olgu hormonal tedavi görmedi.

RT tamamlandıktan sonra, hastalar ilk yıl 3 ayda bir, herhangi bir pıkayeti, pozitif muayene veya tetkik bulgusu olmadýđý takdirde 2. yıl ve daha sonraki yıllar 6 ayda bir kontrole çağırıldı.

## BULGULAR

Yap ortalamasý 45.6, median 44 (24-74) yýldýr. Tümör olgularýn 103'ünde (%55.7) sol, 82'sinde (%44.3) sađ memesinde tespit edildi. 66 olgu (%35.6) premenapozal, 55 olgu (%29.9) perimenapozal, 64 olgu (%34.5) postmenapozal dönemde idi. Olgularýn 88'i (%47.5) üst dýp kadrana, 31'i (%16.8) alt dýp kadrana, 29'u (%15.7) üst iç kadrana, 9'u (%4.9) alt iç kadrana, 15'i (%8.1) santral bölgeye yerlepmiþti. 13 olguda (%7) multifokal yerleþim mevcuttu.

Histopatolojik deđerlendirmede tümörlerin 133'ü (%71.9) infiltratif duktal karsinom, 12'si (%6.5) infiltratif lobüler karsinom, 3'ü (%1.6) infiltratif duktal + infiltratif lobüler karsinom ve infiltratif duktal karsinomun alt grupları olarak 12'si (%6.5) komedo karsinom, 11'i (%6) medüller karsinom, 5'i (%2.7) kribriform + komedo karsinom, 3'ü (%1.6) kribriform karsinom, 3'ü (%1.6) tübüler karsinom, 2'si (%1.1) müsinöz karsinom, 1'i (%0.5) infiltratif papiller karsinom idi. 47'si (%25.4) grade I, 53'ü (%28.7) grade II, 5'i (%2.7) grade III'tü. 80 olguya (%43.2) grade derecelendirilmesi yapılamamýptý. 34 olguda (%18.4) östrojen reseptörü negatif, 104 olguda (%56.2) pozitif. 47 olgunun (%25.4) östrojen reseptör durumu bilinmiyordu.

17 olgu (%9.2) T1, 104 olgu (%56.2) T2, 46 olgu (%24.9) T3, 5 olgu (%2.7) T4 olarak evrelendirildi. 13 olguda (%7) multifokal yerleþim tespit edildi. 64 olguda (%34.6) aksiller lenf nodu metastazý yoktu (N0). 68 olguda (%36.8) 1 ile 3 adet, 53 olguda (%28.6) 4 ve daha fazla sayýda aksiller lenf nodu metastazý tespit edildi. (Tablo1) Aksillanın patolojik incelemesinde 6 olguda kapsül invazyonu, 28 olguda 2 cm'den büyük lenf nodu (N1býv), 17 olguda aksiller yađ dokusunda tümör bulundu.

**Tablo I: Unilateral yerleşimli olguların tümör büyüklüğü ve aksiller lenf nodu durumuna göre dağılımı.**

|              | T1 | T2  | T3 | T4 | Multipl | TOPLAM |
|--------------|----|-----|----|----|---------|--------|
| N0           | 8  | 39  | 14 | 1  | 2       | 64     |
| N1-3*        | 7  | 39  | 16 | 2  | 4       | 68     |
| N4 ve üstü** | 2  | 26  | 16 | 2  | 7       | 53     |
| TOPLAM       | 17 | 104 | 46 | 5  | 13      | 185    |

\* :Aksillada 1-3 adet metastatik lenf nodu mevcut.

\*\* :Aksillada 4 ve daha çok sayıda lenf nodunda metastaz mevcut.

Olguların (median 27 ay) takipleri esnasında 5'inde (%2.7) lokal toraks duvarı nüksü (3'ünde

sadece lokal nüks, 1'inde lokal nüks, kemik ve organ metastazı, 1'inde lokal nüks + kemik metastazı) 13'ünde (%7) kemik metastazı, 8'inde (%4.4) organ metastazı, 12'sinde (%6.4) kemik ve organ metastazı tespit edildi. 9 olgu (%5) kanser dıpyı nedeniyle eks. oldu. 138 (%74.5) olgu tümörsüz takiptedir. Lokal rekürrens %2.7, uzak metastaz %18.9 oranındadır. Lenfatik bölgede tümör yinelemesi saptanmadı. Lokal nüks tespit edilen olgulara ilave RT ve KT verilerek tedavi edildiler. Lokal nüks gelişmiş olguların özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo II: Lokal nüks gelişmiş olguların özellikleri.**

| Evre     | M     | H   | G  | ÖR   | Operasyon | KT    | RT Gy | HS ay | S ay |
|----------|-------|-----|----|------|-----------|-------|-------|-------|------|
| T2N1M0   | PostM | IDC | II | %20P | MRM+AÖr   | CMF-T | 60    | 11    | 18   |
| T2N1M0   | PreM  | IDC | -  | Neg  | MRM+AD    | CMF   | 50    | 26    | 37   |
| T3N1M0   | PostM | IDC | -  | -    | SM+AÖr    | -     | 60    | 38    | 38   |
| T2N0M0*  | PostM | IDC | II | %40P | SM        | T     | 60    | 39    | 43   |
| T3N1M0** | PreM  | IDC | -  | %10P | RM+AD     | CMF   | 50    | 25    | 42   |

**NOT:**Lokal nüks, kemik ve organ metastazlı olgu hariç tüm olgular hayattadır.

\* :Lokal nüks, kemik ve organ metastazlı olgu \*\* :Lokal nüks ve kemik metastazlı olgu

**M:** Menapoz **PreM:** Premenapozal **PeriM:** Perimenapozal **PostM:** Postmenapozal **H:**Histopatoloji **G:**Grade **ÖR:** Östrojen reseptör **HS:** Hastalıksız sağkalım **S:**Sağkalım **IDC:**Ynfiltratif duktal karsinom **ILC:**Ynfiltratif lobüler karsinom **P:** Pozitif **Neg:** Negatif **SM:** Simple mastektomi **MRM:** Modifiye radikal mastektomi **RM:** Radikal mastektomi **AD:** Aksiller diseksiyon **AÖr:** Aksiller örneklem **CMF:**Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil **T:**Tamoksifen

#### İstatistiksel analiz sonuçları:

Sonuçlar univariate (Mantel cox testi) ve multivariate yapım analizleri ile (Cox proportional hazard modeli) incelendi.

#### Univariate Analiz sonuçları:

T2 104 olgunun 16'sı, T3 46 olgunun 3'ü, T4 5 olgunun 2'si kanser nedeniyle eks. oldu. T1 (17 olgu) ve multifokal yerleşimli (13 olgu) takip süresince yapıyordu. Sağkalım oranları sırasıyla %84, %93, %60, %100, %100'dür. Tümör büyüklüğü ile hastalıksız sağkalım (p:0.01) ve sağkalım (p:0.05) arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. (Tablo 3)

Menstrüel durum, tümörün histopatolojik tipi, grade, aksiller bölgedeki pozitif lenf nodu sayısı, lenf nodundaki kötü risk faktörleri (kapsül invazyonu, N1b, N2), östrojen reseptör durumu, aksiller RT dozu, RT ve/veya KT tedavisi ve

tamoksifen kullanımı ile hastalıksız sağkalım ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. (Tablo 3)

**Tablo III: Risk faktörlerinin univariate analizdeki p değerleri.**

|                                | Hastalıksız sağkalım p değeri | Sağkalım p değeri |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Menstrüel durumu               | 0.16                          | 0.38              |
| Histopatoloji                  | 0.24                          | 0.10              |
| Grade                          | 0.23                          | 0.28              |
| Östrojen Reseptörü             | 0.70                          | 0.74              |
| Tümör Büyüklüğü                | 0.01                          | 0.05              |
| Aksiller lenf nodu durumu      | 0.20                          | 0.26              |
| Lenf nodundaki risk faktörleri | 0.11                          | 0.37              |
| Operasyon                      | 0.74                          | 0.61              |
| Aksiller RT dozu               | 0.12                          | 0.10              |
| Tamoksifen kullanımı           | 0.33                          | 0.58              |

#### Multivariate Analiz Sonuçları

Histopatolojik tanı, grade, operasyon tipi, aksiller lenf nodu durumu, aksillaya verilen RT dozu ile hastalıksız sağkalım ve sağkalım

arasýnda; menstrüel durum ile de hastalýksýz saðkalým arasýnda iliþki tespit edildi. (Tablo 4) ILC, gradell, simple mastektomi, 4 ve üzeri aksiller lenf nodu metastazý, aksiller bölgeye 5200-6000 cGy RT uygulanan ve postmenapozal olgularýn prognozu daha kötüydü.

Östrojen reseptör durumu, tümör büyüklüdü, RT ve/veya KT tedavisi ve tamoksifen kullanýmý ile hastalýksýz saðkalým ve saðkalým arasýnda anlamlý bir iliþki bulunamadý (Tablo 4).

**Tablo IV: Multivariate analiz sonuçları.**

|                           | Hastalýksýz saðkalým relative risk faktörü | Saðkalým relative risk faktörü |
|---------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| Menstrüel durumu          | 1.18                                       | 0.92                           |
| Histopatoloji             | 1.07                                       | 1.09                           |
| Östrojen Reseptörü        | 0.94                                       | 0.93                           |
| Grade                     | 1.06                                       | 1.06                           |
| Tümör Büyüklüdü           | 0.89                                       | 0.92                           |
| Aksiller lenf nodu durumu | 1.44*                                      | 1.23*                          |
| Operasyon                 | 1.40*                                      | 1.65*                          |
| Aksiller RT dozu          | 1.53*                                      | 1.89*                          |
| RT-KT                     | 0.84                                       | 0.94                           |
| Tamoksifen kullanýmý      | 0.41                                       | 0.52                           |

**Not:** 1'in üstündeki deðerler risk artýþýný ve 1' in altýndakiler riskin azalýþýný ifade etmektedir. \* Risk ölçütünün istatistiksel olarak 1'den farklı olduðunu gösterir.

## TARTIPMA

Lokal ve uzak metastazýn en önemli nedeni olan, göðüs duvarý ve bölgesel lenf nodlarındaki mikrometastazlar adjuvan radyoterapiyle, tümör yatađý dýþýndakiler adjuvan kemoterapiyle tedavi edilerek hastalýksýz saðkalým ve saðkalým uzatýlmaya çalıþılmaktadır. Mastektomi sonrası kemoterapi verilen olgularda gözlenen lokal baþarıszlýđýn nedenlerinden biri, vasküler ve lenfatik drenajý deðilþen göðüs duvarýna, kemoterapotik ajanların yeterli dozda ulaþamamasý ve primer tümörü büyük, aksillasý pozitif olgularýn tümör yükünün fazla olmasýdır<sup>2,8</sup>. Adjuvan KT'nin baþarısz olmasının bir diðer nedeni, Goldie-Coldman hipotezine göre tümör hücrelerinin spontan mutasyon göstermesidir<sup>10</sup>.

Birçok araþtırmacı postoperatif RT'nin lokal kontrolü arttırdýđýný, saðkalýmý etkilemediğini

söylemektedirler<sup>11,21</sup>. Ancak adjuvan RT'nin saðkalýmý uzattýđýný ifade eden takip süresi uzun iki randomize çalıþma (Oslo II ve Stokholm I) mevcuttur. Bu çalıþmalarda mastektomi ve RT ile hastalýksýz saðkalým ve saðkalým oranlarının anlamlý (p:0.001) olarak yükseldiði bulunmuştur<sup>14</sup>.

Total mastektomi sonrası RT ile tedavi edilen olgularla, radikal mastektomi sonrası RT ile tedavi edilenler kıyaslandýđında, hastalýksýz saðkalým ve saðkalým açýsýndan fark tespit edilememiştir. Lokal rekürrens evreye bađlý olarak %5-10 arasýndadır<sup>17,24</sup>.

Simple mastektomi, modifiye radikal mastektomi, radikal mastektomi yapılan olgularımızda lokal baþarıszlýk oranları sırasıyla %3.9, %2, %2.7; hastalýksýz saðkalým oranları %75, %83, %78; saðkalým oranları %87, %91, %87'dir. Multivariate analizde operasyon tipi gözönüne alýndýđında relative risk faktörü yüksek (hastalýksýz saðkalým 1.40, saðkalým 1.65) bulundu. Simple mastektomi yapılan olguların lokal baþarıszlýk oranları diðer iki gruba göre yüksek, hastalýksýz saðkalým ve saðkalým oranları daha düþük tespit edildi. Tümör büyüklüdü, lenf nodu sayısı, grade, östrojen reseptörü, RT ve hormonal tedavi açýsýndan üç grup arasýnda homojen bir dađýlım vardı. Ancak sitotoksik tedavi ve aksiller cerrahi giriþim yönünden farklılık sözkonusuydu. Simple mastektomi yapılan olguların %51'ine (51 olgunun 26'sý) KT verilmemişti ve %55'ine aksiller örnekleme yapılmıştı. Yeterli aksiller diseksiyonun yapılmamasý (çýkarılmayan lenf nodları arasýnda belli bir oranında metastaz olabilir.) ve olguların yaklaþık yarısına sitotoksik tedavi yapılmamasý prognozu olumsuz yönde etkilemiştir.

Grade prognozu etkileyen faktörlerden biridir. Grade ile hastalýksýz saðkalým (p.0.01), saðkalým (p.0.001) arasýnda anlamlý bir iliþki söz konusudur. Grade'i yüksek olguların hastalýksýz saðkalýmı kısılanır. Grade I olguların saðkalımları grade II ve III'ten daha iyidir<sup>3,4,20</sup>.

Grade'i I 47 olguda lokal başarıszlılık tespit edilmedi. Grade II'de lokal başarıszlılık oranı %3.7'dir. Grade'i I,II olan olgularımızda hastalığısz sağkalım oranları sırasıyla %92, %74; sağkalım oranları %93, %81'dir. Univariate analizde grade anlamlı olmamakla birlikte, multivariate analizde grade II olguların prognozunu, grade I'den daha kötü olduğu tespit edildi. Grade III olgular, sayıları yetersiz olduğundan değerlendirmeye alınmamışlardır.

Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olan hastalarda sağkalım, negatif olgulara göre daha uzundur, ancak hastalığısz sağkalım değmez. Postmenapozal hastalarda sağkalımdaki bu fark belirgin değildir, bazı yazarlar ise postmenapozal hastalardaki reseptör durumunun daha çok relaps aşıısından önemli olduğunu söylemektedirler. Bir başka çalışmada reseptör pozitifliği ve menapoz ile sağkalım arasında bir ilişki bulunamamıştır<sup>6,13,22</sup>.

Östrojen reseptörü pozitif ve negatif olgularımızda, lokal başarıszlılık (%2.8, %2.9), hastalığısz sağkalım (%78, %74) ve sağkalım oranları (%87, %85) birbirine benzer değerlerdeydi ve istatistiki olarak bir fark tespit edilmedi.

Tümör büyüklüğü önemli bir prognostik faktördür. 2 cm'den küçük, 2-5 cm, 5 cm'den büyük tümörlü olguların 3 yıllık lokal başarıszlılık oranları sırasıyla %9, %9, %19 (p:0.004); uzak metastaz oranı %18, %27, %27 (p:0.004)'tür. 5 cm'den büyük tümörlü olguların lokal ve bölgesel başarıszlılık oranı yüksektir. Tümör büyüklüğü ile hastalığısz sağkalım (p:0.002) ve sağkalım (p:0.0001) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmektedir<sup>4,9,18,20</sup>.

T1 olgularda takip süresince lokal nüks ve uzak metastaz tespit edilmedi. T1, T2, T3 olgularımızda lokal başarıszlılık oranları sırasıyla %0, %2.8, %4.3; hastalığısz sağkalım oranları %100, %77, %83; sağkalım oranları %100, %84, %93'tür. Univariate analizde tümör büyüklüğü ile hastalığısz sağkalım (p:0.01) ve sağkalım (p:0.05) arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. T4 (5 olgu) ve multifokal (13 olgu)

olgularımız sayıları yetersiz olduğundan dolayı değerlendirmeye alınmamıştır.

Aksillası pozitif olguların çoğunluğu meme kanseri nedeniyle eks. olmaktadır. Aksiller pozitif lenf nodu sayısı artıkça hastalığısz sağkalım azalmakta, lokal ve bölgesel başarıszlılık artmaktadır. Aksillası negatif, 1-3 adet, 4 ve üzeri pozitif lenf nodu metastazlı olguların lokal rekürrens oranı sırasıyla %2, %8, %11; hastalığısz sağkalım oranları %79, %61, %33'tür<sup>12,17,23</sup>.

Olgularımızdaki aksiller lenf nodu sayısı multivariate analizde hastalığısz sağkalım ve sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olarak tespit edildi. Aksillası negatif, aksillada 1-3 adet, 4 ve daha fazla lenf nodu metastazlı olan olgularımızın lokal başarıszlılık oranları sırasıyla %1.5, %2.9, %3.7; hastalığısz sağkalım oranları %86, %82, %70; sağkalım oranları %92, %90, %85'tir.

Mastektomi sonrası adjuvan RT ve/veya sitotoksik ve/veya hormonal tedavi verilen olgularda menstrüel durum ile hastalığısz sağkalım ve sağkalım arasında univariate analizde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Multivariate analizde premenapozal olguların sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur<sup>4,16,18,21,23</sup>.

Premenapozal, perimenapozal, postmenapozal olgularımızın lokal başarıszlılık oranları sırasıyla %3, %0, %4.6; hastalığısz sağkalım oranları %85, %75, %74; sağkalım oranları %95, %89, %81'dir. Premenapozal dönemde bulunan olguların hastalığısz sağkalım ve sağkalım oranı diğer gruplardan daha yüksek, lokal başarıszlılık oranı daha düşüktür. Tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, östrojen reseptörü, grade, operasyon tipi, tamoksifen kullanımı aşıısından 3 grup arasında homojen bir dağılım söz konusuydu. Olguların %80.3'üne aksiller diseksiyon uygulanması ve %87.9'una sitotoksik tedavi verilmesi premenapozal olgularımızın hastalığısz sağkalım ve sağkalım oranlarını olumlu yönde etkilemiştir. Multivariate analizde

menapoz ile hastalýksýz saðkalým (relative risk faktörü 1.18) arasynda anlamlý bir ilþki tespit edilirken, saðkalým (relative risk faktörü 0.92) aýýsýndan böyle bir ilþki bulunamadý.

Erken evre ve 50 yaþýndan genç olgularda sitotoksik tedaviyle saðkalým uzatýlmaktadır. Ancak postmenapozal olgularda sitotoksik tedavinin saðkalýma etkisi sýnýrlýdır. Postmenapozal olgularda RT'ye tamoksifen ilavesiyle saðkalým uzatýlmaya çalyþýlmaktadır. Tamoksifen verilen östrojen reseptörü pozitif, postmenapozal olgularda lokal ve bölgesel rekürrens sýklýðý anlamlý olarak (p:0.05) azalmýþtır, hastalýksýz saðkalým oranlarý artmýþtır (p:0.01). Saðkalým aýýsýndan anlamlý bir farklýlýk tespit edilmemiştir. Östrojen reseptörü negatif hastalarda tamoksifenin hastalýksýz saðkalým ve saðkalýma yararı gösterilememiştir<sup>1,7,19</sup>.

Postoperatif RT sonrası tamoksifen verilen 118 olgunun lokal başarıszlýk oraný %1.6, verilmeyen 67 olguda bu oran %4.4'tür. Univariate ve multivariate analizde tamoksifen kullanýmý ile hastalýksýz saðkalým ve saðkalým arasynda bir farklýlýk bulunamamýþtır. Tamoksifen verilen postmenapozal 42 olgu ile, verilmeyen 22 olgunun lokal başarıszlýk oranlarý sýrasýyla %4.7, %4.5'tir.

Mastektomi ile tedavi edilen, aksillasý negatif olgularýn 5 yýllýk lokal ve bölgesel başarıszlýk oraný %4.8; aksillasý pozitif olgularda, bu oran %25-27'dir. Mastektomiye adjuvan RT ilavesi, özellikle aksillasý pozitif olgularda lokal ve bölgesel rekürrens riskini azaltýr. Yüksek riskli olgularda adjuvan RT ile lokal ve bölgesel rekürrens %33-50 oranýnda azalmaktadır. Göðüs duvarý + bölgesel lenf nodu ýþýnlaması yapılan aksillasý negatif, aksillada 1-3 adet, 4 ve daha fazla pozitif lenf nodu metastazý olan olgularýn 10 yýllýk göðüs duvarý rekürrensi oraný sýrasýyla %2, %8, %11'dir<sup>21,12</sup>.

Göðüs duvarý + bölgesel lenf nodu ýþýnlaması yapılan ve median 27 ay takip edilen aksillasý negatif, aksillada 1-3 adet, 4 ve daha fazla sayýda lenf nodu metastazý olan

olgularýmýzda lokal başarıszlýk oranlarý sýrasýyla %1.5, %2.9, %3.7'dir.

Postoperatif RT ile tedavi edilen olgularýn 5 yýllýk hastalýksýz saðkalým ve saðkalým oranlarý sýrasýyla %59, %67; lokal ve bölgesel rekürrens oraný %5'tir. Postoperatif adjuvan KT-RT ve sadece RT ile tedavi edilen premenapozal olgularýn 5 yýllýk lokal başarıszlýk oranlarý sýrasýyla %9, %28 (p:0.001); hastalýksýz saðkalým oranlarý %54, %40 (p:0.002); saðkalým oranlarý %68, %63 (p:0.03)'tür<sup>23</sup>.

Adjuvan RT-KT ile tedavi edilen (RT öncesi, RT sonrası KT verilenlerle, RT ve KT eþ zamanlý verilen toplam 136 olgu) olgularýmýzla, sadece RT (49 olgu) ile tedavi edilen olgularýmýzýn lokal başarıszlýk oranlarý sýrasýyla %2.2, %4; uzak metastaz oranlarý %17.6, %28.5; hastalýksýz saðkalým oranlarý %82, %71; saðkalým oranlarý %90, %83'tür. Sadece RT ile tedavi edilen olgularýmýzýnda %4 olan lokal başarıszlýk oraný, RT'ye KT ilavesiyle %2.2'ye düþmektedir. Sonuçlarýmýza göre RT'ye KT ilavesi lokal kontrolü arttırmaktadır.

Aksiller bölgeye 5200-6000 cGy (genelde aksillasý pozitif olgular) ve 5000 cGy RT verilen (genelde aksillasý negatif) olgularýmýzýn lokal başarıszlýk oranlarý sýrasýyla %3, %2.3, hastalýksýz saðkalým oranlarý %76, %85; saðkalým oranlarý %87, %91'dir. Multivariate analizde hastalýksýz saðkalým (risk faktörü 1.53) ve saðkalýmý (risk faktörü 1.89) etkileyen relative risk faktörleri yüksek bulundu.

Sonuç olarak erken evre (T1,T2), aksillasý negatif, grade'i düþük olgularýn prognozu; ileri evre, aksillasý pozitif ve grade'i yüksek olgulardan daha iyidir. Postoperatif RT ile tedavi edilen olgularýmýzýn lokal rekürrens oraný %4'tür. RT'ye adjuvan KT ilave edildiðinde bu oran %2.2'ye düþmektedir. Özellikle yüksek riskli olgularda RT'ye KT ilavesinin lokal kontrolü arttırma amacıyla tedaviye eklenmesinin uygun olacaðý kanaatindeyiz.

## SUMMARY

### Prognostic factors in breast cancer.

Adjuvant irradiation (RT) was given to 185 numbers of breast carcinoma case after mastectomy in Çukurova University Medical Faculty Main Science Branch of Radiation Oncology between 1990-94 years. The cases have been evaluated retrospectively according to age, menopausal status, histopatology, grade, estrogen receptors, tumor size, axillary nodal status and the impact of treatment on prognosis.

49 cases haven't got adjuvant chemotherapy. Six cycles chemotherapy have been applied to 136 cases. 118 cases have been given tamoxifen. 67 cases haven't got hormonotherapy.

After a median follow-up of 27 months, local recurrence in 5 of 185 cases, bone metastase in 13 of them, organ metastase in 12 of them have been found. 21 cases have been exitus because of cancer (8 cases organ metastase, 12 cases organ and bone metastase, 1 case local recurrence, organ and bone metastase). 9 cases have been exitus because of the reason out of cancer. 138 cases have being followed without tumor. The incidence of local recurrence, distant metastase, disease free survival, overall survival is %2.7, %18.8, %74.5, %88.7 retrospectively.

A significant relation has been found between tumor size, axillary nodal status, grade, type of operation, the dose of RT given to axilla and disease free survival and overall survival in statistical analysis. The prognos of T3-4 tumor, grade II, the cases with four or more positive nodes (boost irradiation to axillar area hasn't effected prognosis positively) and the cases treated with simple mastectomy has been found worse.

Keywords: Breast cancer, adjuvant radiotherapy, prognostic factors

### KAYNAKLAR

1. Bianco A, de Placido S, Gallo C et al. Adjuvant therapy with tamoxifen in operable breast cancer. Lancet 1988; 2:1095-1099.
2. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, et al. Ten-year experience with CMF- based adjuvant chemotherapy

in resectable breast cancer. Breast cancer Res Treat 1985; 5:95-115.

3. Caldarola L, Volterrani P, Caldarola B, Lai M, Jayme A, Gaglia P. The influence of hormone receptors and hormonal adjuvant therapy on disease-free survival in breast cancer: A multifactorial analysis. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22:151-155.
4. Chevallier B, Heintzman F, Mosseri V, et al. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in operable breast cancer. Cancer 1988; 15: 2517-2524.
5. Danoff B, Gray R, Gilchrist K, et al. Identification of a subgroup of patients with breast cancer and histologically positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy who may benefit from post-op radiotherapy. Proc ASTRO 1985; 11 (suppl 1):151.
6. Davidson EN... Molecular approaches and cell kinetics in assesing breast cancer risk. Yn: Niederhuber John EN, ed. Current therapy in Oncology. USA: 1 st ed, Mosby Year book, 1993: 304-308.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic on mortality in early breast cancer. N Engl J Med 1988; 319(26):1681-1692.
8. Fisher B, Redmond C, Fipher ER, et al. The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology. Cancer 1980; 46:1009-1025.
9. Fisher B, Slack NH, Bross ID et al. Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. Cancer 1969; 24:1071-1080.
10. Goldie JH, Coldman AJ. A matematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979; 63:1727-1731.
11. Griem KL, Henderson IC, Gelman R, et al. The 5-year results of a randomized trial of adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patients treated with mastectomy. J Clin Oncol 1987; 5:1546-1555.
12. Haagensen CD. Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
13. Henderson IC, Harris JR, Kinne DW, Helman S et al. Cancer of the breast. Yn: Devita VT, Helman JR, Rosenberg SA, ed. Cancer Principles and practice of oncology. Philadelphia: 3rd edition: JB Lippincott Company, 1989:1197-1268.
14. Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer-long term results from the oslo study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:727-732.
15. Levitt SH, Potish RA, Boen JR, et al. The effect of definitive irradiation on local control and disease free survival in breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:673-679.

16. Müller AGS, Van Zyl JA, Joubert G. Analysis of prognostic Factors in 568 Patients treated for breast cancer by surgery. J Surg Oncol 1989, 42:126-131.
17. Perez CA, Garcia DM, Kuske RR et al. Breast: Stage T1 and T2 tumors in Perez CA, Brady LW, ed. Principles and practise of Radiation Oncology.. Philadelphia: 2nd ed: JB Lippincott CO, 1992: 877-947.
18. Robins SL. The breast. Ýn: Robbins SL ed.. Pathologic basis of disease. Philadelphia: 1st edition, WB Saunders Company, 1265-1296.
19. Rutquist LE, Cedermark B, Glas U, et al: Randomized trial of adjuvant tamoxifen combined with postoperative radiation therapy or adjuvant chemotherapy in post menopausal breast cancer. Cancer 1990; 66:89-96.
20. Saver R, Schauer A, Rauschecker HF, et al. Therapy of small breast cancer: A prospective study on 1036 patients with special emphasis on prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:907-914.
21. Tapley NO, Spanos WJ, Fletcher GH, et al. Results in patients with breast cancer treated by radical mastectomy and postoperative irradiation with no adjuvant chemotherapy. Cancer 1982; 49:1316-1319,.
22. Thorpe SM, Rose C, Rasmussen BB, Mouridsen HT, Bayer T, Keiding N. Prognostic value of steroid hormone receptors: Multivariate analysis of systemically untreated patients with node negative primary breast cancer. Cancer Res 1987; 47:6126-6133.
23. Uematsu M, Born Stein BA, Recht A, et al. Long-term results of postoperative radiation therapy following mastectomy with or without chemotherapy in stage I-III breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25:765-770.
24. Winchester DP, Bernstein JR, Paige ML, et al. The Early Detection and Diagnosis of Breast Cancer. Atlanta: American cancer Society, 1988: 1-20.

**Yazýþma Adresi:**

Dr. Vahap GENÇ  
Çukurova Üniversitesi Týp Fakóltesi  
Radyasyon Onkolojisi ABD  
01330 Balcalý- ADANA