

Evre düşümü ve modifiye radikal mastektomiden sonra evre III-B meme kanserinde prognoz üzerine etkili faktörler

Prognostic factors of stage III-B breast cancer after downstaging and modified radical mastectomy

Burak Kavlakoglu*, Seckin Akkucuk*, Süleyman Oral*

Amaç:

Bu çalışmanın amacı Evre III-B meme kanseri tanısı sonrası evre düşümü sağlanıp mastektomi ve aksiller disseksiyon uygulanan hastalarda prognoz üzerine etkili faktörlerin belirlenmesidir.

Yöntem:

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ile evre düşümü sağlanan Evre IIIB meme kanserli 97 olguya mastektomi ve aksiller disseksiyon uygulandı. Histopatolojik tanıları, reseptör durumu, aksillada metastatik lenf nodülünün olması, metastatik lenf nodülünün sayısındaki artış, ortalama metastatik / örneklenen lenf nodü oranı, neoadjuvan kemoterapi protokolü, tamoksifen kullanımı, menopoz durumu ve histopatolojik tanıların 5 yıllık sağkalıma etkisi araştırıldı.

Bulgular:

Olguların aksiller disseksiyon materyalleri incelendiğinde 10-42 (ortalama 18,57±0,76) lenf nodülünün çıkarıldığı görüldü. 0-37 (ortalama 8,6±0,79) lenf nodülünde ise metastatik yayılım vardı. Reseptör çalışılmış olan 80 olgunun % 35'inde östrojen reseptör pozitifliği, histopatolojik olarak olguların 86'sında (% 88,7) invaziv duktal karsinom saptandı. Beş yıllık sağkalım oranı % 38,7 ve 5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı % 28 idi. Tek değişkenli analiz sonuçlarına östrojen reseptör negatifliği, aksilladaki lenf nodülü sayısının yüksekliği, histopatolojik olarak inflamatuvar karsinom varlığı sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumsuz etki gösterdi. Bu faktörlerin çok değişkenli analiz verilerine bakıldığında ise ER negatifliği, aksiller lenf nodülü metastazi varlığının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç:

Lokal ileri evre meme kanserinde östrojen reseptör negatifliği, aksilladaki pozitif lenf nodülü sayısının ve pozitif lenf nodüllerinin örneklenen toplam lenf nodülüne oranının yüksekliği ve histopatolojik olarak inflamatuvar karsinom varlığı sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumsuz etki gösterir.

Anahtar kelimeler:

Lokal ileri evre (evre IIIB) meme kanseri, aksiller lenf nodülü metastazi

Evre III-A ve III-B meme kanserleri lokal ileri evre meme kanseri (LİMK) olarak kabul edilirler. Lokal ve uzak yineleme olmadan hastaliksiz sağkalım sağlayabilmek için cerrahiye ek olarak kemoterapi ve radyoterapi protokolleri tedavinin bir parçasıdır. Neoadjuvan olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi, cerrahi tedavi sonrasında adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. En sık tercih edilen kemoterapi protokolleri ise FAC/FEC (5-FU+adriamycin-epirubicin+cyclophosphamide) ve CMF'dir (cyclophosphamide, methotrexate,5-FU) (1). Meme kanserinde yaş, menopozal durum, aksiller lenf nodülü durumu, tümör boyutu, histolojik tümör tipi, histolojik derecelendirme, evre, vasküler ve perinöral invazyon, tümör sınırı, lokal deri ve/veya meme başı tutulumu, tümör nekrozu, multisentrisite, multifokalite, anjiyogenezis, mitotik indeks, östrojen ve progesteron reseptör durumu, c-erbB2 onkogen ekspresyonu gibi birçok prognostik faktör vardır (2). Bu faktörlerden tümör boyutu, lenf nodülü durumu ve histolojik evre prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir. Biz bu çalışmamızda Evre III-B meme kanseri tanısı sonrası neoadjuvan kemoterapi ile evre düşümü sağlanıp mastektomi ve aksiller disseksiyon uygulanan hastalarda prognoz üzerine etkili faktörleri tespit etmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği'ne 1996-2003 yılları arasında Evre IIIB meme ca tanısı ile başvurup neoadjuvan kemoterapi (NAKT) uygulanan ve sonrasında evre düşümü sağlanarak mastektomi ve aksiller disseksiyon uygulanan 97 olgu retrospektif olarak incelendi. Neoadjuvan olarak 27 olguya (%27,8) CMF ortalama 3 siklus, 61 olguya (% 62,9) FAC/FEC ortalama 3,6 siklus, 8 olguya (% 8,2) Navelbine+Doxorubicine ortalama 3,4 siklus, 1 olguya da(% 1,1) Docetaxel+Doxorubicine 3 siklus uygulandı. Yeterli aksiller disseksiyon için en az 10 lenf nodülünün örneklenmiş olduğu hastalar çalışmaya dahil edildi (3-4). Cerrahi sonrası tüm olgulara adjuvan kemoterapi ve tedaviyi aksatan 5 olgu dışında tüm olgulara radyoterapi uygulandı. Adjuvan tedavi komplikasyonu nedeniyle hiçbir tedavi yarıda bırakılmadı.

Demografik dağılım, ortalama yaş, örneklenen ortalama lenf nodülü sayısı, metastaz tespit edilen ortalama lenf nodülü sayısı (MN), ortalama metastatik lenf nodülü / örneklenen toplam lenf nodülü oranı (MN/N) hesaplandı. Histopatolojik tanıları, östrojen reseptör durumu (ER), aksil-

Makalenin Geliş Tarihi : 18.10.2007

Makalenin Kabul Tarihi : 29.01.2008

* S.B. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği, ANKARA

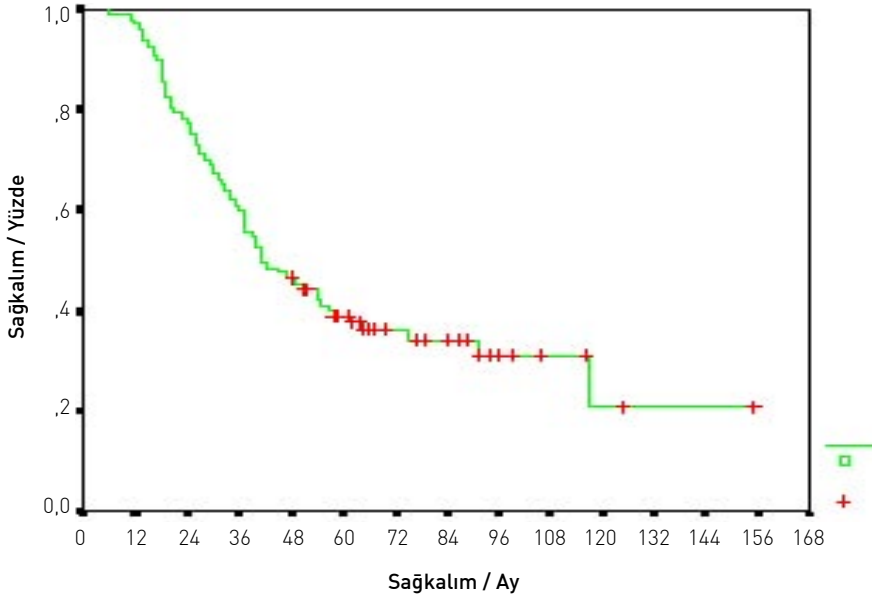
Uzm. Dr. Burak KAVLAKOĞLU

Birlik Mah. 5. Cadde Zirvekent Zambak Sitesi No: 68/4

Çankaya / ANKARA

Tel: 0 [312] 336 090 9 Faks: 0 [312] 345 49 79

e-posta: bkavlakoglu@hotmail.com



Şekil 1: Zamana bağlı genel sağkalım düzeyi.

lada metastatik lenf nodülünün olması, metastatik lenf nodülü sayısındaki artışın sağkalıma etkisi araştırıldı. Histopatolojik olarak olguların 86'sı invaziv duktal karsinom (% 88,7), 6'sı invaziv lobuler karsinom (% 6,2), 5'i diğer (%5,1) grubunda idi. Olguların 80'inde ER çalışılmış olup 28'inde (% 35) pozitif. Tümör çapları T4 olduğundan bu çalışmada değerlendirilmeye alınmadı.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Değişkenlerin 5 yıllık sağkalıma etkisinin analizi Kaplan Meier log rank sağkalım analizi; nonparametrik bağımsız risk faktörlerinin 2 grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U, 3 ve daha çok grup arasındaki karşılaştırmasında Kruskal Wallis varyans analizi ve aralarında fark çıkması halinde post hoc testi kullanıldı. Tek değişkenli analiz ile her bir parametreye göre yaş, MN, MN/N, sağkalım ortalamaları ve 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım olasılıkları tablo halinde verildi. Çok değişkenli istatistiksel analizler sonucunda genel sağkalımı etkileyebileceği görülen faktörlerin (Menopoz durumu, ER: Östrogen reseptörü, POZK= pozitif lenf nodülü, YASK= Yaş, MNNK= Pozitif / Örneklenen toplam lenf nodülü) bağımlı değişkenler üzerindeki çoklu et-

Tablo 1: Hastaların özellikleri.

Neoadjuvan kemoterapi protokolü	
CMF	n=27 [%27,8]
FAC/FEC	n=61 [%62,9]
Navelbine+Doxorubicine	n=8 [%8,2]
Docetaxel+ Doxorubicine	n=1 [%1,1]
Histopatolojik tanı	
İnvaziv duktal karsinom	n=86 [%88,7]
İnvaziv lobuler karsinom	n=6 [%6,2]
Diğer	n=5 [%5,1]
Menopoz durumu	
Premenopozal	n=59 [%61]
Postmenopozal	n=38 [%39]
Çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı(N)	20,19
Çıkarılan ortalama metastatik lenf nodu sayısı(MN)	8,9
MN/N oranı	0,44
5 yıllık sağkalım	%38,7
5 yıllık hastaliksız sağkalım	%28

kilerini incelemek amacıyla Backward Stepwise Cox Regression analizi kullanıldı. Aynı faktörler tek değişkenli Cox regresyon analizi ile de değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar tablo halinde verildi. Her bir bağımsız risk faktörüne ilişkin %95 güven aralıkları ve anlamlılık düzeyleri saptandı. $p < 0.05$ ve altında çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların tümü kadın olup yaş ortalaması (\pm standart sapma) $46,3 \pm 1,05$ (23-72 yaş) idi. Olguların aksiller disseksiyon materyalleri incelendiğinin-

de, ortalama $18,57 \pm 0,76$ (10-42) lenf nodülünün çıkarıldığı görüldü. Ortalama $8,6 \pm 0,79$ (0-37) lenf nodülünde ise metastatik yayılım vardı (Tablo 1). Her olgu için metastatik aksiller lenf nodülü sayısı örneklenen aksiller lenf nodülü sayısına oranlandığında ise, $(0,45 \pm 0,03)$ lük (0-1) ortalama elde edildi. Bu da örneklenen lenf nodüllerinin neredeyse yarısının metastatik olduğu sonucunu verdi. Çalışmaya alınan 97 olgunun 65' i (% 67) ilk 5 yıl içerisinde uzak metastazlar neticesinde hayatını kaybetti. 5 yıllık sağkalım oranı % 38,7 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı % 28 idi (Tablo1). Zamana

Tablo 2: Sağkalım üzerinde etkili olabileceği düşünülen faktörlerin tek değişkenli Cox regresyon analiz sonuçları.

	Regresyon katsayısı (B)	SE	p değeri	Rölatif Risk Exp(B)	Rölatif risk oranı için %95 güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
YAŞK	-,764	,307	,013	,466	,255	,850
MENOPOZ	,024	,255	,925	1,024	,622	1,687
ER	-,653	,300	,030	,520	,289	,937
MNNK	,533	,252	,034	1,705	1,040	2,794
POZK			,012			
POZK(1)	1,008	,361	,005	2,740	1,350	5,562
POZK(2)	,981	,361	,007	2,666	1,314	5,411
KT			,888			
KT(1)	,019	,292	,949	1,019	,575	1,806
KT(2)	,190	,391	,628	1,209	,562	2,603
INF	,929	,370	,012	2,531	1,226	5,224

YASK= Yaş kategorisi, Menopoz: Menopoz durumu, ER: Östrojen reseptörü, MNNK= Pozitif / Örneklenen toplam lenf nodu, POZK= pozitif lenf nodu, POZK1=4-9 pozitif grubun 0-3 pozitif gruba oranı, POZK2=10 ve üzeri pozitif grubun 0-3 pozitif gruba oranı, KT= Kemoterapi, KT1=cmf'in fac'a oranı, KT2=diğer grubunun fac'a oranı, INF= İnflamatuar meme ca

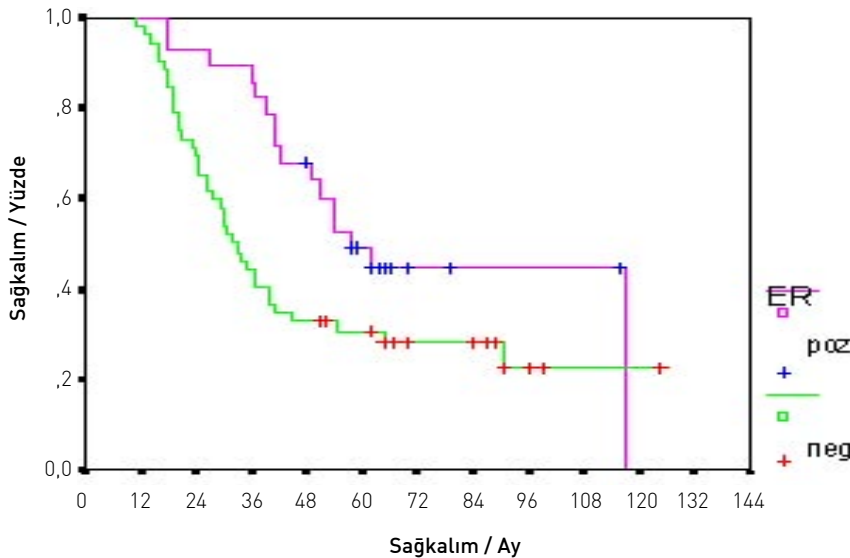
bağlı genel sağkalım düzeyi grafiksel olarak verildi (Şekil 1). Tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucu Yaş, ER, MN, MN/N, INF (İnflamatuar Meme ca) sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı iken KT ve menopoz etkisiz bulundu (Tablo 2). Genel sağkalım üzerinde etkisi olabileceği düşünülen kategorik risk faktörlerinden ER, INF ve tamoksifen kullanma durumunun zamana bağlı genel sağkalım düzeyle-

rine bakıldığında tek değişkenli Kaplan Meier log rank analizi ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde sağkalımı etkilediği tespit edildi ve grafik olarak verildi (Tablo 3, şekil 2 ve 3. Sırasıyla p=0,025; p=0,008; p=0,042). Olguların menopoz, kemoterapi, ER durumu, tamoksifen kullanım durumu ve inflamatuar ca durumu ile elde edilen ortalama verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması (Mann Whitney ve

Kruskal Wallis test) sonucu ER durumu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4, p=0,010). Bu faktörlerin backward stepwise cox regression çok değişkenli analiz verilerine bakıldığında ise ER negatifliği ve aksiller lenf nodülü metastazı varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve bulgular bir tablo halinde verildi (Tablo 5, sırasıyla p=0,004; p=0,006).

Tartışma

Meme kanserinde sağkalımı belirleyen birçok faktör vardır. Bunların arasında önemli faktörlerden birisi de aksiller lenf nodülleri tutulumu olup olmamasıdır. Amersi ve ark. (5) yaptıkları bir çalışmada aksiller lenf nodüllerinin durumunun sağkalımı etkileyen en önemli gösterge olduğunu, evrelemenin tümör büyüklüğü ve aksiller lenf nodülü metastazının varlığına göre yapıldığını, lenf nodülü sayısının prognostik olmasının yanısıra tedavi seçeneklerini etkilemediğini belirtmişlerdir. Sentinel lenf nodülü (SLN) haritalaması ve disseksiyonunun daha düşük cerrahi morbiditeye sahip olduğunu, aksilla durumunu değerlendirmede aksiller lenf nodülü disseksiyonundan (ALND) daha duyarlı ve doğru bir teknik olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak Van Nuys indeksi yüksek duktal karsinoma insitulu hastalarda aksilla



Şekil 2: Östrojen Reseptör Yönünden Zamana Bağlı Genel Sağkalım Düzeyi (p=0,025).

durumunu değerlendirmede, lokal ileri evre meme kanserlerinde tedavinin geleceğinin planlanmasında SLN tekniğinin kullanıldığını, birçok merkezde sentinel lenf nodülü negatif geldiğinde aksiller lenf nodülü diseksiyonunun artık yapılmadığını bunun yanında palpabl aksiller lenf nodülü saptandığında ALND'nun tedavi ve lokal kontrol için gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamıza başlangıçta lokal ileri evre olan, evre düşümü sağlandıktan sonra modifiye radikal mastektomi uygulanan aksilla pozitif olgular dahil edilmiş olup SLN ve lenf nodülü haritalaması yapılmamıştır.

Her ne kadar bazı çalışmalarda tam bir aksiller diseksiyonun gereksiz olduğu, önemli olanın aksillada lenf nodülü metastazının ispat edilmesi olduğu savunulsa da geniş aksiller diseksiyonun prognostik değerinin dışında sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu da bildirilmektedir. Diaconu ve ark. (6) yaptıkları bir çalışmada 5 yılda lokal ileri evre meme kanseri nedeniyle ameliyat ettikleri 31 olgunun 10'una 3 siklus neo-adjuvan kemoterapi verdiklerini, kalan 21 olguya kontrendikasyon nedeniyle neo-adjuvan kemoterapi vermediklerini, tüm olgulara tümör eksizyonu ve aksiller diseksiyon uyguladıklarını, tüm olgulara ameliyattan sonra venotonik flavonoid verdiklerini, sadece 2 olgu-

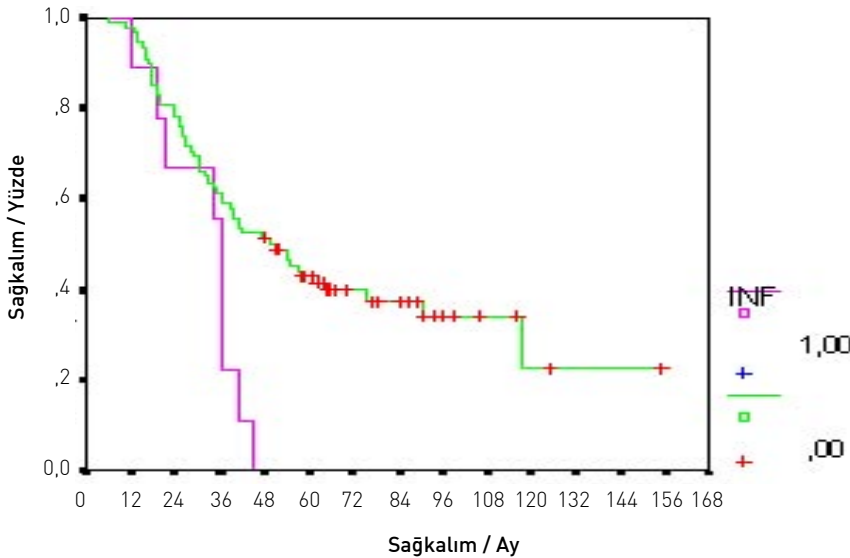
Tablo 3: Genel sağkalım üzerinde etkisi olabileceği düşünülen kategorik risk faktörlerinin tek değişkenli istatistiksel değerlendirme sonuçları (Kaplan Meier Log Rank analizi).

Değişkenler	1 Yıllık Sağkalım	3 Yıllık Sağkalım	5 Yıllık Sağkalım	p
Menopoz				
Premenopoz	96,6	62,7	38,3	0,924
Postmenopoz	97,3	55,2	39,3	
Kemoterapi				
FAC	96,7	57,3	35,4	0,886
CMF	96	61,5	49,7	
Diğer	90	70	30	
ER				
Negatif	98	44	30	0,025
Pozitif	92,8	85,7	49	
İnflamatuvar ca				
Negatif	97,7	61,4	42,7	0,008
Pozitif	88	44,4	0,0	
Tamoksifen				
Negatif	98	44	30,5	0,042
Pozitif	95,5	77,8	48,4	

ya kemo-radyoterapi verdiklerini, 31 olgunun sadece 6'sında nüks geliştiğini, bunlarında 4'ünün kaybedildiğini, 2'sinin hala yaşadığını bildirmişlerdir. Olgu sayısı yetersiz olmakla birlikte neo-adjuvan ve adjuvan tedavilerden yardım almadan sadece cerrahi ile alınabilecek sonuçlar açısından ilginç bir çalışma olarak değerlendirilebilir.

Patolojik lenf nodülü durumu da prognoz üzerinde etkilidir. Meriç ve

ark. (7) kemoterapiden sonra patolojik lenf nodülü durumunun prognozu etkilediğini, beklenenin aksine ameliyat öncesi ve sonrası kemoterapi alan grubun sadece ameliyat sonrası kemoterapi alan gruba göre daha kötü prognoza sahip olduğunu belirtmişlerdir. Serimizde tüm olgular neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi aldıklarından bu şekilde bir karşılaştırma yapılmamıştır.



Şekil 3: İnflamatuvar Karsinom Yönünden Zamana Bağlı Genel Sağkalım Düzeyi (p=0,008).

Tablo 4: Olguların menopoz, kemoterapi, ER durumu ve tamoksifen kullanım durumu ile elde edilen ortalama verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması(Mann Whitney ve Kruskal Wallis test ile).

Değişkenler	Ort.Yaş	Ort. MN	Ort. MN/N	Ort.Sağkalım(Ay)
Menopoz			%	
Premenopoz	39,6	9,6	48	41,3
Postmenopoz	56,8	6,9	43	46,5
p		0,237	0,689	0,728
Kemoterapi				
FAC	46,3	8,9	46	48,2
CMF	46	7,5	43	50,5
Diğer	47,2	8,2	45	52
p	0,972	0,798	0,976	0,990
ER				
Negatif	44,1	8,9	46	42,8
Pozitif	48,7	9,4	49	55,6
p	0,053	0,592	0,747	0,010
Tamoksifen				
Negatif	45,5	8	44	46,4
Pozitif	48,2	9,9	50	55,9
p	0,021	0,067	0,084	0,082
İnflamatuar				
Negatif	49,5	48,3	48	50,6
Pozitif	43,9	55,3	57,8	32,9
p	0,571	0,478	0,319	0,072

Tablo 5: Backward Stepwise Cox Regression çok değişkenli analiz sonuçları. ER ve POZK istatistiksel olarak anlamlı bulundu(sırasıyla p=0,004; p=0,006).

	Regresyon katsayısı (B)	Standart Hata	p değeri	Rölatif Risk Exp(B)	Rölatif risk oranı için %95 güven aralığı	
					Alt sınır	Üst sınır
POZK			,006			
POZK(1)	1,253	,410	,002	3,500	1,568	7,815
POZK(2)	1,149	,401	,004	3,155	1,436	6,929
ER	-,900	,308	,004	,407	,222	,744

POZK= pozitif lenf nodu, POZK1=4-9 pozitif grubun 0-3 pozitif gruba oranı, POZK2=10 ve üzeri pozitif grubun 0-3 pozitif gruba oranı, ER: Östrojen reseptörü

Aksiller lenf nodülü disseksiyonunun yeterli sayılabilmesi için histopatolojik çalışmada en az 10 adet lenf nodülünün tespit edilmesi gerekmektedir (3-4). Bu çalışmada da 10 ve daha fazla sayıda lenf nodülü örneklenmiş olgular dahil edildi.

Lokal ileri evre meme kanserle-

rinde tedaviden sonra lokal nükste (LN) bir diğer sorundur. Neoadjuvan kemoterapi, modifiye radikal mastektomi, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi tedavisinden sonra LN ortaya çıkabilmektedir. Huang ve ark.(8) retrospektif olarak neoadjuvan kemoterapi, modifiye radikal mastektomi,

adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanan 542 lokal ileri evre meme kanseri olgusunu LN açısından değerlendirdiklerini, ortalama 70 aylık takip sonucunda 5 yıllık LN oranını %9, 10 yıllık LN oranını %11 saptadıklarını, yaptıkları istatistiksel inceleme sonucunda sadece 5 faktörün bağımsız olarak LN etkilediğini, bunların cilt/meme başı tutulumu, supraklavikuler lenf nodülü tutulumu, tamoksifen kullanılmaması, ekstraksüpler yayılım, ve östrojen reseptör negatifliği olduğunu, bu faktörlerden yalnız biri ya da hiçbiri pozitifken 10 yıllık LN oranının %4, ikisi pozitifken %8,3 ya da fazlası pozitifken %28 gibi anlamlı oranda yükseldiğini belirterek bu risk faktörleri bulunan olgularda alternatif tedavi yöntemlerinin araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda bu faktörlerden östrojen reseptörü durumu incelenmiş ve negatiflik durumunun sağkalım üzerinde istatistiksel olarak olumsuz etki yaptığı tespit edilmiş olup lokal nüks üzerine etkisine bakılmamıştır.

Metastatik aksiller lenf nodülleri açısından önemli bir nokta da metastatik lenf nodüllerinin örneklenen lenf nodüllerine olan oranıdır. Çalışmamızda tespit edilen 0,44 oranının üzerinde metastatik lenf nodülü olan 45 hastanın 35'i (%78) ilk 5 yıl içinde metastazları nedeniyle hayatını kaybetmişti. Yıldırım ve ark. (9) yaptıkları bir çalışmada, 2258 olgu içerisinde çalışmaya dahil ettikleri pozitif aksiller lenf nodülü bulunan evre II, IIIA ve IIIC'de yer alan 704 modifiye radikal mastektomi olgusunda tüm aksilla seviyelerinde ortalama aksiller lenf nodülü sayısını 20 (10-53), düzey I ve II'de ortalama 15 (10-42), yalnız düzey I'de ortalama 9 (0-39) olarak saptadıklarını, yaş, tümör büyüklüğü ve lenfovasküler invazyona ek olarak pozitif aksiller lenf nodülü sayısı ile pozitif lenf nodülü sayısının tüm çıkarılan lenf nodülü sayısına oranının uzak rekürrens açısından anlamlı olduğu-

nu, sonuç olarak aksilla pozitif meme kanseri hastalarında, pozitif aksiller lenf nodülü oranının, pozitif aksiller lenf nodülü sayısından daha değerli olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada düzey III lenf nodülü pozitifliğinin lokal ve uzak rekürrensi etkileyen prognostik faktör olmadığını vurgulamışlardır. Joslyn ve ark. (10) yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada 1988–2000 yılları arasında A.B.D.’de meme kanseri tanısı almış 257.157 olgu çıkarılan lenf nodülü sayısı, pozitif lenf nodülü sayısı, pozitif lenf nodülü sayısının çıkarılan lenf nodülü sayısına oranı, radyoterapi alması, cerrahi tipi, evre, yaş, ırk ve hormon reseptör durumuna göre değerlendirmişler, lenf disseksiyonu yapılanlarda ölüm riskinin yapılmayanlara göre daha az olduğunu, Evre 2A ve üzerindeki olgularda ölüm riskinin MN sayısı fazla olanlarla MN/N oranı yüksek bulunanlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Benzer olarak serimizde MN sayısı fazla olanlarla MN/N oranı yüksek bulunanlarda sağkalım olumsuz yönde etkilenmiştir.

Lokal ileri evre meme kanseri tedavisinde cerrahinin yerinin olup olmadığı da sık sık tartışmaya açılmaktadır. Favret ve ark. (11) yaptıkları 64 hastada 65 lokal ileri evre meme kanseri (26 olgu evre III-A (% 41), 35 olgu evre III-B (% 53), 4 olgu evre 4 (% 6)) olgusuna neoadjuvan kemoterapi (CAF), cerrahiyle birlikte veya cerrahisiz radyoterapi ardından ek kemoterapi rejimi uyguladıklarını, kemoterapiye cevap ve hasta isteğine göre olguların 44’üne (%69) meme cerrahisi uygulamadıklarını, indüksiyon kemoterapisine cevabın %92 olduğunu, 51 aylık takipte %67,2 hastaliksız, % 12,5 lokal nüks, % 32,8 uzak metastazlı nüks

görüldüğünü, 5 yıllık sağkalımın % 75, hastaliksız sağkalımın % 58, lokal kontrol oranının % 87,5 olduğunu bu bulgular ile indüksiyon kemoterapisine verilen cevaba göre cerrahinin tedaviye eklenmesinin gerekli görünmediğini bildirmişlerdir. Ancak serimizde evre III-B olgular ele alındığından evre düşümü yapıp tedaviye cevap durumu değerlendirildikten sonra tüm olgulara modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır.

Gajdos ve ark.’da (12) yaptıkları bir çalışmada lokal ileri evre meme kanseri hastalarında prognoz üzerine etkili birçok etkeni araştırmışlar, sadece genç yaş ve aksiller lenf nodülü metastazının en önemli prognostik gösterge olduğunu saptadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda yaş prognoza etkili bulunmamışken, MN durumu etkili bulunmuştur.

Beenken ve ark.(13) lokal ileri evre meme kanserinde kemoterapi(ve/veya hormonoterapi), cerrahi(radikal veya modifiye radikal mastektomi), adjuvan radyoterapi uyguladıkları hastalarda aksiller lenf nodülü tutulumu ve tümör boyutunun sağkalım ve lokal nüks üzerine etkilerini araştırdıklarını, tümör boyutunun lokal nüks ve sağkalıma etkisinin olmadığını ancak bizim çalışmamızla paralel olarak aksiller lenf nodülü tutulumu olduğunda lokal nüksün daha fazla, sağkalımın daha az olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Kuerer ve ark. (14) lokal ileri evre meme kanserinde 4 kür neoadjuvan kemoterapi, cerrahi(segmental mastektomi aksiller diseksiyon veya modifiye radikal mastektomi), adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uyguladıkları hastalarda neoadjuvan kemoterapiye tümör cevabı ve neoadjuvan kemote-

rapiden sonra rezidüel pozitif aksiller lenf nodülü sayısının hastaliksız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Sağkalım üzerinde etkili önemli faktörlerden biride ER durumudur (15-17). ER pozitif olması meme kanseri için iyi prognostik kriterdir. Çalışmamızda ER % 35 pozitif bulunmuştur.

Çalışmamızda da anlamlı bulunan diğer bir prognostik faktörde inflamatuvar tip meme kanseridir (18-19). İnflamatuvar meme kanserinde kombine tedavi sonrasında literatürde ortalama sağkalım 25-56 ay ve 5 yıllık sağkalım % 35-50 olarak verilirken serimizde ortalama sağkalım $31,3 \pm 3,74$ ay idi ve 5 yıllık sağkalım yoktu (18).

Sonuç olarak aksiller lenf nodülü metastaz durumu, özellikle MN/N oranı, histopatolojik olarak inflamatuvar tip, östrojen reseptör negatifliği halen kötü prognozun en önemli göstergelerindedir. Bu hasta grubu tedavi bittikten sonra yakından takip edilmesi ve gerektiğinde ek adjuvan tedavi planları veya alternatif tedavi seçenekleri araştırılmalıdır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bir başka çıkarımda 5 yıllık sağkalım sürelerinin düşük bulunmasıydı. Ancak AJCC meme kanseri sınıflamasında 1988’den 2002’ye kadar evre IIIC tanımlaması yoktu. Bu nedenle uygulamamızı topladığımız 1996–2002 yılları arasında yapılan sınıflandırmada evre IIIC grubundaki hastalar IIIB grubunda kabul edilerek tedavi edildiğinden ve literatürdeki çalışmalarda lokal ileri evre sınıfına evre IIB ve IIIA grubunda dahil edildiğinden 5 yıllık sağkalımımız (% 38,7) literatüre göre düşük bulunmuştur (20).

KAYNAKLAR

1. Wolff C.A, Davidson N.E. Preoperative therapy in breast cancer: lessons from the treatment of locally advanced disease The Oncologist 2002; 7: 239-245.
2. Haagansen CD, Diseases of breast . Philadelphia ,WB Saunders, 1971.
3. González-Vela MC, Garijo MF, Fernández FA, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with invasive breast carcinoma by a combination of classical and biological prognostic factors. Pathol Res Pract 1999;195:611-618.
4. Kuijt GP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, et al. Survival after negative sentinel lymph node biopsy in breast cancer at least equivalent to after negative extensive axillary dissection. Eur J Surg Oncol 2007 ; 33: 832-837.
5. Amersi F, Hansen NM. The benefits and limitations of sentinel lymph node biopsy. Curr Treat Options Oncol 2006;141-151.
6. Diaconu C, Gavrilovici V, et al. Combined modality treatment for locally advanced breast cancer. Acta Chir Belg 2003;589-592.
7. Meric F, Mirza NQ, Buzdar AU et al. Prognostic implications of pathological lymph node status after preoperative chemotherapy for operable T3N0M0 breast cancer. Ann Surg Oncol 2000 ;7 :435-440.
8. Huang EH, Tucker SL, et al. Predictors of loco-regional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;351-357.
9. Yildirim E, Berberoglu U. Lymph node ratio is more valuable than level III involvement for prediction of outcome in node-positive breast carcinoma patients. World J Surg 2007 ;31:276-289.
10. Joslyn SA, Konety BR.Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. Breast Cancer Res Treat 2005; 91: 11-18.
11. Favret AM, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Dirbas FM, Stockdale FE. Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? Breast J 2001; 7: 131-137.
12. Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, et al. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 2002; 80: 4-11.

Summary:

Prognostic factors of stage III-B breast cancer after downstaging and modified radical mastectomy

Purpose: The purpose of this study was to determine the prognostic information from mastectomy and axillary node dissection in patients with stage III-B breast cancer after down staging.

Materials and methods: Mastectomy and axillary dissection was performed for 97 patients with stage III-B breast cancer after downstaging. Estrogen receptor status, histologic type, median number of axillary lymph nodes, median number of positive axillary lymph nodes, positive lymph nodes / total lymph nodes ratio were analysed. Overall survival and disease free survival were determined for five years. Survival was calculated using the Cox regression method.

Results: Median number of total axillary lymph nodes was 20,2; median number of metastatic axillary lymph nodes was 8,9; positive lymph nodes / total lymph nodes ratio was 0,44. Among the 80 patients (except 17 unknown receptor status) 35% were found to have estrogen receptor positive and 86 cases (%88,7) were invasive ductal cancer on pathologic examination of the axillary contents. Five year overall survival and disease free survival rates were %38,7 and %28 respectively.

Conclusion: Estrogen receptor status, ratio of positive axillary lymph nodes and inflammatory breast cancer effect 5 year survival rates after total mastectomy and axillary dissection.

Key Words: Locally advanced (stage IIIB) breast cancer, axillary lymph node metastasis.

13. Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, Desmond R, Krontiras H, Medina H, Bland KI. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts loco-regional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer Ann Surg. 2003; 237: 732-8; 738-739.
14. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. Am J Surg 1998; 176: 502-509.
15. Çam R. Meme kanserinde prognostik faktörler. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi 2004: 953-958.
16. Özmen V. Meme kanserinde prognostik faktörler. Genel Cerrahi, Nobel Tıp Kitabevi. Cilt 1. 2002; 574-580.
17. Sanchez-Forgach ER, Mamounas EP, et al. Factors affecting outcome in locally advanced breast cancer. Surg Oncol 1992; 1: 347-355.
18. Singletary ES, Ames FC, Buzdar AU. Management of inflammatory breast cancer. World J Surg 1994; 18: 87-92.
19. Walshe JM, Swain SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. Breast Dis 2005-2006;22: 35-44.
20. W. A. Woodward, E. A. Strom, M. D. McNeese et al. Changes to the 2002 AJCC (American Joint Commission of Cancer) staging system dramatically improve the stage-specific survival of breast cancer patients. 2003 ASCO Annual Meeting, Breast Cancer, Local-Regional Therapy, Abstract No: 17.

KATKIDA BULUNANLAR:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Burak Kavlakoglu

Verilerin elde edilmesi:

Burak Kavlakoglu, Seckin Akkucuk

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Burak Kavlakoglu, Seckin Akkucuk, Süleyman Oral

Yazının kaleme alınması:

Burak Kavlakoglu

İstatistiksel değerlendirme:

Burak Kavlakoglu