

LOKAL İLERİ EVRE (EVRE III) MEME KANSERLERİNDE ERKEN TEDAVİ SONUÇLARIMIZ

Early treatment results of locally advanced (stage III) breast cancer

Bünyamin KAPLAN¹, Eray KARAHACIOĞLU², Mustafa ALTINBAŞ³, Hüseyin BORA⁴,
Serdar SOYUER⁵, Oğuz Galip YILDIZ⁵, Ali ÜNAL⁶

Özet

Amaç: Bu retrospektif çalışmada; cerrahi (C), radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) ± tamoksifen Tmx. ile tedavi edilmiş, non inflamatuvar ve non metastatik 46 lokal ileri evre meme kanserli hastanın, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan hastalar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde 1992 ile 1995 yılları arasında tedavi görmüş olup ortalama yaş 49 (28-74) olup ortalama takip süresi ise 26 (6-47) aydır. Hastalara genellikle önce mastektomi (modifiye radikal veya radikal) uygulanmış ardından RT ve/veya KT ilave edilmiştir. Onüç hastaya KT verilmemiştir. Kemoterapötik ajan olarak sıklıkla cyclophosphamide (C), methotrexate (M), 5-FU (F), adriamycin (A) veya epirubicin (E)'den herhangi üçü (CMF, FEC, FAC) kombine olarak dört yada altı kür uygulanmıştır. Radyoterapide uygulanan doz ise sıklıkla göğüs çeperi ve periferik lenfatiklere 5000 cGy'dir.

Bulgular: Ortalama takip süresi 26 ay olduğu için Kaplan-Meier yöntemiyle elde edilen dört yıllık "projected survival" a göre dört yıllık genel sağkalım % 21.86, yine dört yıllık hastaliksız sağkalım ise % 13.67'dir. C, RT ve KT ± Tmx. ile tedavi edilen 33 hastanın dört yıllık genel sağkalımı % 41.28 iken, KT almayan 13 hastanın dört yıllık genel sağkalımı % 28.76 bulunmuştur (p=0.48). Yine C, RT ve KT ± Tmx. ile tedavi edilen 33 hastanın dört yıllık hastaliksız sağkalımı % 17.90 iken KT almayanlarda bu oran 16.76'dir (p=0.49).

Sonuç: Sonuç olarak, lokal ileri evre meme kanserlerinde C, RT ve KT ± Tmx.'den oluşan multimodal tedavinin hem genel sağkalım ve hem de hastaliksız sağkalım açısından, anlamlılık oranları çok yüksek olmasa da daha iyi sonuçlar verdiğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Radyoterapi, Tamoksifen

Summary

Purpose: In this retrospective study, 46 patients with locally advanced, non metastatic, non inflammatory breast cancer who were treated with postoperative radiotherapy (RT) chemotherapy (CT) ± tamoxiphene (Tmx.) were assessed in terms of overall survival and disease free survival rates.

Patients and methods: The patients involved in the study were treated at Erciyes University Gevher Nesibe Hospital between 1992-1995. The median age of patients is 49 (28-74) years and the median follow up is 26 (6-47) months. In general, the patients were treated primarily by surgery; CT and/or RT was administered after surgery (S). Systemic treatment consisted of a combination of CMF, FEC or FAC in four-six cycles. Thirteen patients were not given CT. Fifty gray RT was given to regional lymph nodes and chest wall.

Results: Since the follow-up was 26 months according to Kaplan-Meier's four years' projected survival; the overall four-year survival rate was 21.86 %, and four-year disease-free survival was 13.67 %. In the CT and RT ± Tmx. group, (33 patients), the overall four-year survival rate was 41.28 % while in 13 patients who were not given CT, this was 28.76 % (p= 0.48). In 33 patients treated with S, RT and CT ± Tmx., the four-year disease-free survival rate was 17.90 %; in patients who were not given CT, this was 16.76 % (p= 0.49).

Conclusion: Multimodal treatment which consisted of S, RT and CT ± Tmx. was more effective in locally advanced breast cancer.

Key Words: Breast neoplasms, Radiotherapy, Tamoxifen

Meme kanseri; en sık görülen kanserlerden birisi olup, tüm kanserlerin % 2'sini, tüm kanser

ölümlerinin % 10'unu ve kadınlar arasındaki kanser ölümlerinin de % 20-25'in oluşturur (1).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 38039 KAYSERİ
Radyasyon Onkolojisi. Uzm.Dr.¹, Y.Doç.Dr.², Araş.Gör. Dr.⁵,
Tıbbi Onkoloji.Y.Doç.Dr.³, Hematoloji Onkoloji. Doç.Dr.⁶,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA
Radyasyon Onkolojisi,Uzm.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 14 Mayıs 1998

Lokal ileri evre meme kanserleri evre IIIA ve evre IIIB meme kanserlerini içeren, değişik derecede lokoregional yayılım gösteren ve lokal tedavi ile oldukça farklı seyir gösteren bir kanserdir. Evre IIIB meme kanserleri inoperabl kabul edilirken, evre IIIA meme kanserlerinde (standart tedavi

bilinmemekle beraber) postoperatif adjuvant RT ve KT ilavesinin lokal kontrol oranlarını artırdığı gözlenmiştir(2,3).

Evre IIIA hastalar teknik olarak operabl olarak kabul edilir (1). Bu grup hastalar için 5 yıllık sürvi oranı % 48 ila % 84 arasında değişmektedir. On yıllık sürvi ise lokal tedaviyi takiben % 36 ila % 56 arasındadır (3).

Evre IIIB hastalar için ise 5 yıllık genel sağkalım % 26 ila % 40 arasında değişmektedir. On yıllık genel sağkalım ise % 26 'nın altındadır (3).

Evre IIIA ve IIIB hastaların çoğu uzak metastaz nedeniyle ölmektedirler. Hastaların önemli bir bölümünde lokal tedaviye rağmen lokoregional rekürrens meydana gelmektedir.

Bu çalışma, 1992-1995 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi'nde lokal ileri evre meme kanseri tanısıyla cerrahi + radyoterapiye(RT) ilave olarak kemoterapi (KT) ± hormonoterapi (tamoksifen) verilip verilmemesinin, lokoregional kontrol, uzak metastaz ve genel sağkalım üzerindeki etkilerinin araştırılması amacıyla yapılmış olup hastaların ortalama takip süreleri 26 (6-47) ay idi.

HASTALAR VE METOD

Hasta-Tümör Karakteristikleri: Mayıs-1992 ile Ağustos-1995 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalları'nda tedavi edilmiş, noninflamatuvar ve başvuru sırasında uzak metastazı bulunmayan ve sıklıkla önce mastektomi uygulanmış 46 lokal ileri meme kanserli bayan hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar ortalama 26 (6-47) ay takip edilmişlerdir. Hastaların yaş dağılımı 28-74 arasında olup, ortalama yaş 49 idi. Yirmibir hasta (% 45) premenapoze, 25 hasta (%55) postmenapoze idi. 1987 AJCC TNM klasifikasyonuna göre; 41 olgu (% 84) evre IIIA ve beş olgu da (% 16) evre IIIB idi.

Tüm hastalar başlangıçta genel cerrah, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğu tarafından değerlendirilmiştir.

Tedavi Planı: Evre IIIA hastalarda önce cerrahi tedavi uygulandıktan sonra ardından adjuvant KT ve/veya RT uygulandı. Evre IIIB hastalarda ise önce neoadjuvant KT, ardından da cerrahi tedavi + RT uygulandı.

Cerrahi tedavi ya modifiye radikal mastektomi veya geniş basit mastektomi (total mastektomi + aksiller diseksiyon) şeklindeydi.

Kemoterapi; postmenapoze hastalarda CMF (1. gün 500 mg/m² cyclophosphamide, 50 mg/m² methotrexate ve 500 mg/m² 5- fluorouracil, kürler 21 gün arayla uygulandı), premenapoze hastalarda ise FAC (1 ve 8. günler 500 mg/m² 5- fluorouracil, 1.gün 50 mg/m² adriamycin ve yine 1. gün 500 mg/m² cyclophosphamide, kürler 21 gün arayla uygulandı) olarak uygulandı. Üç kür KT'den sonra tüm hastalara RT başlandı. Radyoterapi sona erdikten sonra KT altı küre tamamlandı.

Radyoterapi, total mastektomiden sonra, göğüs çeperi + periferik lenfatiklere 5000 rad olarak uygulandı. Gerekli görülen olgularda aksilla ya da primer bölgeye 1000 rad boost (ilave doz) yapıldı.

Genel sağkalım hesabı için, KT'nin başladığı tarih baz alınırken, hastalısız sağkalım mastektominin yapıldığı tarihten itibaren hesaplandı. Sürvi hesabı Kaplan-Meier metoduyla, anlamlılık ise generalize Wilkoxson testiyle değerlendirildi.

SONUÇLAR

Hastaların Sağkalım Analizleri: Bu çalışmada 46 lokal ileri evre (evre IIIA-B) meme kanseri değerlendirildi. Ortalama yaş 49 (28-74) idi. Yirmibir hasta premenapoze, 25 hasta ise postmenapoze idi. Ortalama 26 aylık takip sonunda 20 hasta (% 43) ölmüş, bir hasta (% 2) takip dışı kalmış, 25 hasta (% 55) ise hayattadır.

Genel Sağkalım (Overall Survival): Tüm hastalarda, iki yılın sonundaki genel sağkalım % 78.78 iken, dört yıllık genel sağkalım oranı % 21.86 bulunmuştur.

Kemoterapi verilen hastalarda iki yıllık genel sağkalım % 83.12 iken bu oran KT verilmeyenlerde % 74.45 idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsızdı (p= 0.09) (grafik 2).

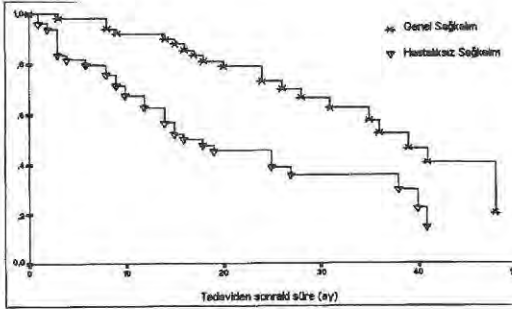
Premenapozal olgularda yalnızca RT ile tedavi edilenlerde dört yıllık sağkalım % 32.95 iken, RT + KT kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda bu oran 41.28 bulunmuştur ve aralarındaki fark

istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.03). Postmenapoze hastalarda ise, kemoterapi alanların iki yıllık genel sağkalımı % 65 iken, kemoterapi almayanlarda bu oran % 71 olup aralarındaki fark istatistiki olarak anlamsızdır (p= 0.18).

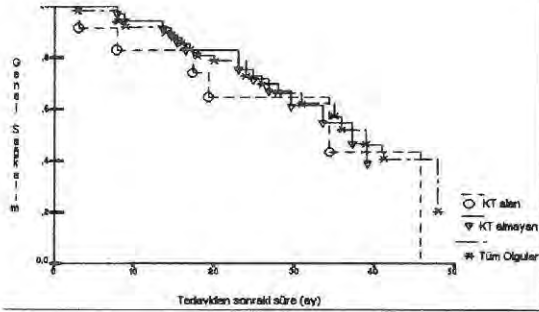
Hastaliksız Sağkalım (Disease Free Survival): İki yılın sonunda tüm hastalardaki hastaliksız sağkalım oranı % 49.51 iken, dört yıllık hastaliksız sağkalım oranı % 13.67'dir. Kemoterapi alan grupta iki yıllık hastaliksız sağkalım oranı % 42.76, kemoterapi uygulanmayan grupta ise iki yıllık hastaliksız sağkalım % 57.32'dir. Her iki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi (p= 0.02) (grafik 3).

Tablo I. Tedavi öncesi hasta/Tm karakteristikleri

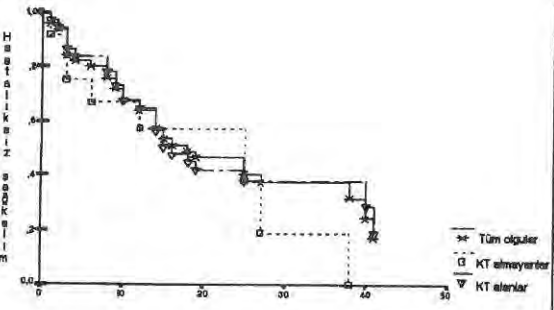
Çalışma grubu	Evre		Total (n=46)
	III A (n=41)	III B (n=5)	
	Hasta sayısı (%)		
Yaş (yıl)	41 (84.0)	5 (16.0)	46 (100.0)
< 50	18 (44.0)	4 (80.0)	22 (48.0)
> 50	23 (56.0)	1 (20.0)	24 (52.0)
Menopoz durumu			
Premenapoze	20 (48.7)	1 (20.0)	21 (47.0)
Postmenapoze	21 (51.3)	4 (80.0)	25 (53.0)
Primer tümör büyüklüğü			
< 5cm	5 (12.2)	1(20.0)	6 (13.0)
>5 cm	36 (87.8)	4 (80.0)	40 (87.0)
Aksiller ktr.da tut. lenf nod. say.			
0-3		-	10 (21.7)
4-6	14 (33.3)	1(25.0)	15 (32.6)
7-10	6 (14.3)	2 (50.0)	8 (17.4)
>10	12 (28.5)	1 (25.0)	13 (28.3)



Grafik 1. Tüm olguların genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri



Grafik 2. KT+Tmx tedavisi alan ve almayan olgularla tüm olguların genel sağkalım eğrileri



Grafik 3. KT+ Tmx. alan ve almayanlarla tüm olguların hastaliksız sağkalım eğrileri

TARTIŞMA

Bu çalışmada lokal ileri meme kanseri tanısıyla, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ya da sadece cerrahi + radyoterapi ile tedavi edilen hastalar değerlendirilmiştir. Maksimum takip süresi dört yıldır.

Kemoterapi verilen hastalarla verilmeyenler arasında bir sağkalım farkı olduğu bu çalışmada gözlenmiştir. Buradan elde edilen sonuçlar, lokal ileri meme kanserlerinde optimal tedavinin cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiden oluşan üçlü tedavi modelini desteklemektedir. Ayrıca, bu şekildeki bir kombinasyon, hastalarda oldukça yüksek genel ve hastaliksız sağkalım elde edilmesini sağlamıştır.

Prospektif olarak yapılan pek çok çalışmada, üçlü kombine tedavinin (cerrahi + KT + RT), cerrahi + RT veya yalnızca cerrahi ya da yalnızca RT'ye kıyasla anlamlı derecede yüksek sağkalım oranları sağladığı gösterilmiştir (3,4).

Evre III meme kanserli vakalarda, indüksiyon ya da adjuvant kemoterapinin, genel sağkalımı artırdığına ilişkin bir çalışmada Klefstrom ve arkadaşları (10) 120 evre III meme kanserli hastayı modifiye radikal mastektomi'den (MRM) sonra RT (Levamisole; KT (VAC:vinkristin, adriyamisin, siklofosfamid) (Levamisole ya da KT + lokoregional RT + Levamisole olmak üzere üç kola randomize etmişler. Mastektomiyi takiben RT + KT uygulanan kolda istatistik olarak anlamlı beş yıllık sağkalım artışı sağlanmıştır (% 67). Oysa mastektomi + RT kolunda bu oran % 22, Mastektomi + KT kolunda ise % 30 bulunmuş (p=0.001). Kemoterapi verilen olgularda genellikle lokoregional rekürrens gözlenirken, RT verilenlerde ise daha çok uzak metastaz tespit edilmiştir.

Hortobagyi ve arkadaşları (9), lokal tedaviye KT (FAC) ilavesinin genel sağkalımı artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada III A evresindeki

hastalarda beş yıllık genel sağkalım % 84, III B evresindekilerde ise % 44 bulunmuştur.

USA Ulusal Kanser Enstitüsü Milan Grubu'nun, lokal ileri meme kanserlerinde indüksiyon KT'si sonuçlarında bildirdiklerine göre, KT verilenlerde beş yıllık sağkalım % 36 iken, KT almayan grupta bu oran %20 bulunmuştur ($p < 0.01$) (5,6).

Bonadonna ve arkadaşları, primer kemoterapi ile tedavi ettikleri hastalarda oldukça yüksek (% 81) lokoregional kontrol elde etmişlerdir (7).

EORTC Meme Kanserleri Ortak Çalışma Grubu, lokal ileri meme kanserlerinde lokal kontrolün, yalnızca radyoterapiye kıyasla, RT + KT birlikte uygulanan grupta daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (% 53'e karşı %37) (8).

Sonuç olarak, premenapoze olgularda kemoterapinin genel sağkalım üzerine etkili olduğu gözlenirken, postmenapoze olgularda bu yönde bir etki tespit edilememiştir. Buradan hareketle, özellikle premenapoze lokal ileri meme kanserli olgularda, kemoterapiyi de içeren multimodal tedavinin daha iyi lokal kontrol ve genel sağkalım elde edilmesine olumlu katkı sağladığını söyleyebiliriz. Bununla birlikte, lokal ileri evre meme kanserlerinin optimal tedavisinin aydınlatılması konusunda daha geniş serilerle ve prospektif çalışmaların yapılması daha anlamlı olacaktır kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of Stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507-2516.
2. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 : 949-960.
3. Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in Stage III breast cancer II. 5-year results and influence of levamisole. *Cancer* 1987; 60:936-942.
4. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66 (Suppl. 6): 1387-1391.
5. Moyak D. Breast: Lokally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors. In: Perez CA, Brady LW (eds), Principles and Practice of Radiation Oncology. (2 nd ed). J B Lippincott Company, Philadelphia 1992, pp 877-969.
6. Bonadonna G, De Lena M, Brambilla C, et al. Combination chemotherapy and combined treatment modality in disseminated and locally advanced breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 1977; 12: 437-458. Fisher B. Malignancies of The Breast. In: Cameron RB (eds), Practical Oncology. Appleton & Lange, Connecticut 1994, pp 417-434.
7. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *JNCI* 1990; 82: 1539-1545.
8. Rubens D, Bartelink H, Engelsman E, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy, An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Trial (10792). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:667-678.
9. Hortobagyi GN. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990; 66 (Suppl. 6): 1387-1397.
10. Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. Five-year results and influence of levamisole. *Cancer* 1987; 60: 936-942.