

# MEME KANSERİNDE GENEL VE HASTALIKSIZ SAĞ KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ANALİZİ

**Gül Dağlar, Yunus Nadi Yüksek, Uğur Gözalan, Mutlu Doğanay, Nuri Aydın Kama**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4.Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

14 yıllık tek merkezli çalışma

## ÖZET

**Amaç:** Prognostik faktörler meme kanserli hastaların izleminde ve adjuvan tedavilerin düzenlenmesinde önemlidir. Çalışmamızda tek merkezli, uzun dönem takipli hastalarda genel ve hastaliksız sağ kalımı etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesini amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Ocak 1992- Ocak 2006 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Cerrahi Kliniğinde meme kanseri tanısı ile ameliyat olmuş 214 ardışık hasta geriye dönük olarak incelendi. Homojen bir grup oluşturmak amacıyla sadece modifiye radikal mastektomi yapılan ve patoloji sonucu infiltratif duktal karsinom olanlar çalışmaya alınmıştır. Genel ve hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli sağ kalım analizleri yapılarak belirlendi.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi 57 (12-192) ay olup, 5 yıllık genel sağ kalım 145 (133-157) ay, hastaliksız sağ kalım 127 (113-141) ay olarak bulunmuştur. Yerel yineleme oranı %9.3 (20 hasta), sistemik yineleme oranı %27.5 (59 hasta) olup, genel yineleme oranı %31.3 (67 hasta)' tür. Çok değişkenli analizde genel sağ kalımı etkileyen anlamlı faktörler grad ve aksillada serbest tümör hücresi olması; hastaliksız sağ kalımı etkileyen anlamlı faktörler ise nodal statü (pN) ve grad olarak bulunmuştur (p<0.001). Aksillada serbest tümör hücresi ya da yağ infiltrasyonu pozitif kabul edilen hastalarda meme dışındaki yağ dokusunda tümör hücreleri gözlenmiştir.

**Sonuç:** Modifiye radikal mastektomi yapılan hastalarda genel ve hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörleri araştırdığımız bu çalışmada yaygın olarak kabul gören nodal durumun yanısıra grad, aksiller yağ dokusu tutulumu anlamlı faktörler olarak karşımıza çıkmıştır.

**Anahtar sözcükler:** meme kanseri, sağ kalım, prognostik faktörler

## FACTORS THAT EFFECT OVERALL AND DISEASE FREE SURVIVAL IN BREAST CANCER PATIENTS

*Fourteen years single center study*

### ABSTRACT

**Purpose:** Prognostic factors are important in the follow-up of breast cancer patients and in the arrangement of adjuvant therapies. Purpose of this study was to determine the factors that effect overall and disease free survival in the patients with breast cancer in a long period of time in a single center.

**Patients and Methods:** Breast cancer patients who operated on Ankara Numune Research and Training Hospital at 4th Surgical Clinic, between January 1992 and January 2006 were investigated. There were 214 patients and the factors that effect overall and disease free survival rates were analyzed in univariate and multivariate survival analyses. Patients who undergone a modified radical mastectomy and who have pathology report as infiltrative ductal carcinoma were included in the study.

**Results:** Mean follow-up time was 57 (12-192) months. Five years overall survival was 145 (133-157) months and five years disease free survival rate was 127 (113-141) months. Locoregional recurrence rate was 9.3% (20 patients) and systemic recurrence rate was 27.5% (59 patients). General recurrence rate was 31.3% (67 patients). Grade and free tumor cell in axilla were the significant factors that effect overall survival rate and pN and grade were the significant factors that effect disease free survival rate in multivariate analyses. Free tumor cell in axilla means that extramammary fatty tissues were infiltrated by tumor cells.

**Conclusion:** In patients with modified radical mastectomy, grade and free tumor cell in axilla were the significant factors that effect overall and disease survival rate beside the most popular factor nodal status.

**Key words:** breast cancer, survival, prognostic factors

**M**eme kanseri tedavisinde gelişen değişik prognostik faktörlere (DNA içeriği, S-fazı fraksiyonu, katepsin D gibi) rağmen, tümör boyutu, lenf bezi tutulumu ve histolojik derece gibi klasik prognostik faktörler halen güncelliğini korumaktadır (1,2). Meme kanserinde prognostik faktörlerin çalışılmasının amacı yüksek riskli hastaların tanımlanabilmesi ve adjuvan tedavilerin düzenlene-

bilmesidir. Prognostik faktörlerin araştırıldığı birçok çalışma olmakla birlikte, 10 yılın üstünde uzun dönem takip bildiren çalışma sayısı fazla değildir.

Bu çalışmanın amacı tek merkezce, tek tip cerrahi uygulanan meme kanseri hastalarının 14 yıl boyunca olan seyrini, yerel ve

sistemik yineleme oranlarını ve genel ve hastalısız sağ kalımlarını vermek ve bunlara etki eden klasik prognostik faktörleri yani klinik ve histolojik değişkenleri saptamaktır.

### Yöntem ve Gereçler

Ocak 1992-Ocak 2006 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Cerrahi Kliniğinde meme kanseri tanısı ile ameliyat olmuş 214 ardışık hasta çalışmaya alınmıştır. Retrospektif klinik bir çalışma olup, hasta bilgileri prospektif olarak toplanan hasta arşiv kayıtlarından edinilmiştir. Evre IV olan 24 hasta, patoloji sonucu infiltratif duktal karsinom dışında olan 20 hasta ve meme koruyucu cerrahi uygulanan 12 hasta çalışmaya alınmamıştır. Hastalara preoperatif hazırlığı takiben Patey tip modifiye radikal mastektomi operasyonu yapılmıştır. Postoperatif takip ilk 1 yıl için üç ay, sonrasında 5 yılını doldurana dek 6 ayda bir rutin kan sayımı, biyokimyasal parametreler, CA-15-3, CEA düzeyi, akciğer grafisi; yılda bir karşı meme mamografisi, karşı meme ve bilateral aksilla ultrasonografisi, abdomen ultrasonografisi ve toraks tomografisi ile takipleri sürmüştür. Beş yılını dolduran hastalar ek sorunları olmadıkça yıllık kontrollere çağırılmıştır.

Histolojik derecelendirme modifiye Bloom-Richardson sistemine göre yapılmıştır (histolojik derece 1: iyi diferensiyasyon, histolojik derece 2: orta diferensiyasyon, histolojik derece 3: kötü diferensiyasyon). Patolojik tanıda östrojen ve progesteron reseptör düzeyi, c-erb-B2 düzeyi kemoterapi öncesi belirlenmiştir. Patolojik incelemeye göre lenfatik invazyon, vasküler invazyon, aksiller yağ dokusu tutulumu ve multisentrisite analiz edilmiştir. Aksillada serbest tümör hücresi ya da yağ infiltrasyonu pozitif kabul edilen hastalarda tümör hücreleri lenf bezi kapsülünden çıkıp, perinodal yağ dokusunu ve bağ dokusunu direkt infiltre etmiş, yani meme dışındaki yağ dokusunda tümör hücreleri gözlenmiştir.

Özel durumlar dışında tümör çapı  $\geq 1$  cm olan hastalara veya aksiller lenf bezi  $\geq 1$  pozitif hastalara Medikal Onkoloji kliniği ile konsülte ederek kemoterapi verilmiştir. Kemoterapi rejimi ilk yıllarda siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasiliden oluşan CMF ve siklofosfamid, adriamisin ve 5-fluorourasiliden oluşan CAF protokolleri iken, 2000 li yıllarda CMF den uzaklaşmış, antrasiklinli veya taksanli protokoller yaygın olarak kullanılmıştır. Tümör çapı  $> 2$  cm veya aksillada  $\geq 3$  pozitif lenf bezi olan hastalara Radyasyon Onkolojisi Kliniği tarafından radyoterapi planı yapılmıştır. Genel sağlık durumu uygun yerel ilerlemiş hastalara ( $>5$ cm, T3 veya cilt/ göğüs duvarı tutulumu olan (T4) hastalara neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır.

Genel sağ kalım (GS) cerrahi tarihinden son takip süresi veya ölüme dek geçen süre olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada yer alan hastalarda meme kanseri dışında ölüm nedenine rastlanmamıştır. Yani genel sağ kalım aynı zamanda kansere özgü ölümdür. Hastalısız sağ kalım cerrahi tarihinden ilk yinelemenin (yerel veya sistemik) saptanmasına dek geçen süre olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 13.0, Chicago, IL ile yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde ki-kare, Fisher kesin testi ve Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılmış, karşılaştırmalar log-rank testi ile yapılmıştır. Çok değişkenli analizler cox-regresyon analizi ile yapılmıştır. P <

**Tablo 1.** Hastaların klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı.

		n (%)
Yaş	<40	44 (20.6)
	$\geq 40$	170 (79.4)
Tümör çapı	$\leq 2$ cm	37 (17.2)
	2-5cm	113(52.8)
	$> 5$ cm	64(29.9)
pN	N0	85 (39.7)
	N1	48 (22.4)
	N2	46 (21.5)
	N3	35 (16.4)
Histolojik derece	1	72 (33.6)
	2	103 (48.1)
	3	39 (18.2)
TNM evresi	I	21 (9.8)
	IIA	50 (23.4)
	IIB	34 (15.9)
	IIIA	49 (22.9)
	IIIB	24 (11.2)
	IIIC	36 (16.8)
Menopoz durumu	Premenapozal	102(47.7)
	Postmenapozal	112(52.3)
Östrojen reseptörü	Pozitif	74(34.6)
Progesteron reseptörü	Pozitif	82(53.9)
c-Erb-B2 durumu	Pozitif	54(62.8)
Kemoterapi	Almış	187 (87.4)
Radioterapi	Almış	86 (35.5)
Cilt tutulumu	Pozitif	31 (14.5)
Aksillar yağ dokusu	Pozitif	33 (15.4)
Lenfatik invazyon	Pozitif	46 (21.5)
Vasküler invazyon	Pozitif	49(23.9)
Perinöral invazyon	Pozitif	29(13.7)

pN: nodal durum

0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Eşik değerlerin tespiti için ROC (Receiver operator characteristic) eğrisi kullanılmıştır.

### Bulgular

Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tanı anında ortalama yaş 49 (28-81) idi. Başvuru şikayeti %92,6 hastada kitle ele gelmesiydi. Hastalar kitle fark ettikten sonra ortalama 8,8 (1-84) ay sonra doktora başvurmuştu. Aile öyküsü (anne, teyze veya halada meme kanseri olması) 23 (%12,5) hastada pozitifti. Ortalama çıkarılan lenf bezi sayısı 20 (7-45)' dir. Metastatik lenf bezi 106 (%60.2) hastada saptanmış olup ortalama çıkarılan metastatik lenf bezi sayısı 5 (1-35)' dir.

Neoadjuvan kemoterapi oranımız %6 (13 hasta)' dir. Hormonoterapi oranı %37.5 (79 hasta), bifosfonat kullanım oranı %9.3 (20 hasta)' tür.

**Tablo 2.** Tek değişkenli analize göre genel sağ kalımı anlamlı etkileyen faktörler.

		Ortalama GS (ay)	%95 GA	Log rank	P değeri
Yaş	<40	93.0	72-113		<b>0.0026</b>
	>=40	132.9	121-144	9.23	
Tümör çapı	≤2cm	186.4	175-197		<0.0001
	2-5cm	153.1	139-167	38.42	
	>5cm	71.1	55-86		
Metastatik lenf bezi varlığı	Yok	139.6	126-152		<0.0001
	Var	107.8	63-92	13.93	
pN	N0	139.5	126-152		<0.0001
	N1	137.2	120-154		
	N2	104.4	79-128		
	N3	54.7	38-71	43.06	
Metastatik lenf bezi sayısı	0	140.8	128-153		<0.0001
	1-5	141.7	125-158		
	>5	59.0	45-72	54.46	
Metastatik lenf bezi oranı	≤0.25	169	151-181		<0.0001
	>0.25	92	74-111	37.65	
Histolojik derece	1	159.8	150-168		<0.0001
	2	125.3	110-139		
	3	40.8	30-50	81.13	
TNM	I	137.0	123-150		<0.0001
	IIA	145.0	131-158		
	IIB	131.8	105-158		
	IIIA	112.0	87-136		
	IIIB	110.2	77-143		
	IIIC	54.7	38-71	44.34	
Neoadjuvant kemoterapi	Yok	126.6	115-137		0.005
	Var	40.17	30-50	8.00	
Cilt tutulumu	Yok	126.3	114-138		<b>0.044</b>
	Var	100.4	73-127	4.05	
Aksiller yağ doku tutulumu	Yok	135.8	124-147		<0.0001
	Var	54.9	36-73	39.50	
Lenfatik invazyon	Yok	130.5	118-142		<b>0.012</b>
	Var	94.0	72-115	6.37	

GS: genel sağ kalım, GA: güven aralığı, pN: nodal durum.

**Tablo 3.** Tek değişkenli analize göre hastalıksız sağ kalımı anlamlı etkileyen faktörler.

		Ortalama HS (ay)	%95 GA	Log rank	P değeri
Yaş	<40	70.7	50-91		<0.0001
	>=40	111.3	98-124	12.47	
Tümör çapı	≤2cm	159.5	133-185		<0.0001
	2-5cm	135.1	119-150	42.36	
	>5cm	54.5	40-68		
Metastatik lenf bezi varlığı	Yok	127.9	112-142		<0.0001
	Var	80.9	66-95	14.41	
pN	N0	125.1	109-140		<0.0001
	N1	127.5	106-148		
	N2	55.5	39-71		
	N3	49.1	30-67	41.02	
Metastatik lenf bezi sayısı	0	125.4	110-140		<0.0001
	1-5	104.1	84-123		
	>5	50.9	35-65	34.05	
Metastatik lenf bezi oranı	≤0.25	150	136-165		<0.0001
	>0.25	57	45-70	34.75	
Histolojik derece	1	125.5	103-141		<0.0001
	2	102.4	86-118		
	3	33.7	23-43	40.76	
TNM	I	127.4	106-148		<0.0001
	IIA	125.7	107-144		
	IIB	126.3	103-149		
	IIIA	65.9	48-82		
	IIIB	84.2	49-119		
	IIIC	49.1	30-67	36.6	
Neoadjuvant kemoterapi	Yok	103.4	91-115		0.054
	Var	35.1	20-49	3.72	
Cilt tutulumu	Yok	107.7	95-119		<b>0.002</b>
	Var	69.1	41-96	9.34	
Aksiller yağ doku tutulumu	Yok	112.4	100-124		<0.0001
	Var	42.8	24-60	29.41	
Lenfatik invazyon	Yok	108.6	95-121		<b>0.026</b>
	Var	76.6	54-98	4.97	

HS: Hastalıksız sağ kalım, GA: güven aralığı, pN: nodal durum.

Ortalama takip süresi 57 (12-192) ay olup, ortalama hastalıksız sağ kalım süresi 48 (1-191) aydır. Kaplan-Meier sağ kalım analizine göre genel sağ kalım 145 (133-157) ay, hastalıksız sağ kalım 127 (113-141) ay olarak bulunmuştur. Toplam 9 hasta takipten çıkmıştır. Takipten çıkan hastaların ortalama takip süresi 64 ay (24-130) dir. Yerel yineleme oranı %9.3 (20 hasta), sistemik yineleme oranı %27.5 (59 hasta) olup, genel yineleme oranı %31.3 (67 hasta)'tür.

Hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %77 ve %69; hastalıksız sağ kalım oranları 5 yıl için %67, 10 yıl için %54

idi. Hastalık dışı ölüm gözlenmemiştir. Yaşlı hasta grubunu >=65 kabul edersek 28 hasta 65 yaş ve üstündedir. Bunların 4'ü evre I, 11'i evre IIA, 6'sı evre IIB, 7'si IIIB olarak saptanmıştır. Tanı anında 75 yaş üstü 5 hasta vardır ve hepsi hayattadır.

Hasta yaşı, tümör çapı, metastatik lenf bezi sayısı ve metastatik lenf bezi oranı (metastatik lenf bezi sayısı/ çıkarılan toplam lenf bezi sayısı) için eşik değerler ROC eğrisi ile araştırılmıştır. Buna göre hasta yaşının 40' ın altında olması (p=0.021), tümör çapının >4cm olması (p<0.0001), metastatik lenf bezi sayısının >5 olması

( $p < 0.0001$ ), metastatik lenf bezi oranının  $> 0.25$  olması ( $p < 0.0001$ ) mortaliteyi arttıran faktörler olarak bulunmuştur. Bu faktörler tek değişkenli analize göre genel ve hastalısız sağ kalımı anlamlı olarak etkilemektedir (Tablo 2, 3).

Tek değişkenli analize göre genel ve hastalısız sağ kalımı etkileyen tüm faktörler Tablo 2 ve 3'te görülmektedir. Çok değişkenli analize göre genel sağ kalımı etkileyen anlamlı faktörler histolojik derece ve aksiler yağ dokusu tutulumu (Şekil 2, 3); hastalısız sağ kalımı etkileyen anlamlı faktörler ise nodal tutulum (pN) ve histolojik derece (Şekil 4, 5) olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4).

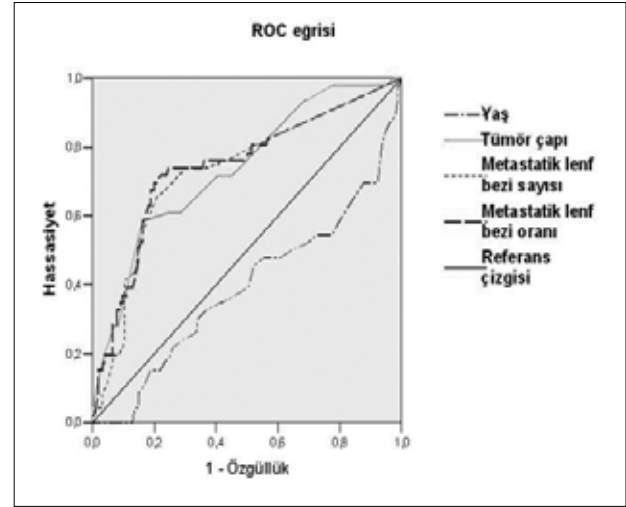
Evrelere göre 5 ve 10 yıllık genel sağ kalımlara bakıldığında evre I için 5 ve 10 yıllık %94, evre IIA için sırasıyla %95 ve %84, evre IIB için %86 ve %78, evre IIIA için %72 ve %62, evre IIIB için %66 ve %44, evre IIIC için %42 ve %28 idi. Evrelere göre 5 ve 10 yıllık hastalısız sağ kalımlara bakıldığında ise evre I için 5 ve 10 yıllık %92, evre IIA için sırasıyla %80 ve %76, evre IIB için %80 ve %70, evre IIIA için %52 ve %35, evre IIIB için %48 ve %40, evre IIIC için 5 yıllık %40 idi.

Bu çalışmada evre ayırımı yapmaksızın tüm hastalar için adjuvan kemoterapinin yararı değerlendirildiğinde ( $p > 0.05$ ) ve her evre için ayrı değerlendirme yapıldığında (evre 2 için  $p = 0.14$ , evre 3 için  $p = 0.36$ ) sağ kalım avantajı sağlamadığı görüldü. Kemoterapi protokolleri arasında karşılaştırma yapıldığında ise antrasiklinli protokollerin metotreksat bileşimlerine üstün olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). Sadece antrasiklin içeren protokollerin uygulandığı hastalar değerlendirildiğinde sağ kalımın KT ile anlamlı olarak uzadığı gösterilmiştir ( $p < 0.05$ ). Adjuvan radyoterapinin ise tüm hastalar için istatistik yapıldığında sağ kalım avantajı sağladığı görüldü ( $p < 0.05$ ). Ancak tutulan lenf bezi sayısına ve tümör çapına göre analiz edildiğinde  $T < 2.5$ cm ve tutulan lenf bezi sayısı  $< 3$  olan hastalarda bir fark yaratmamıştır ( $p > 0.05$ ).

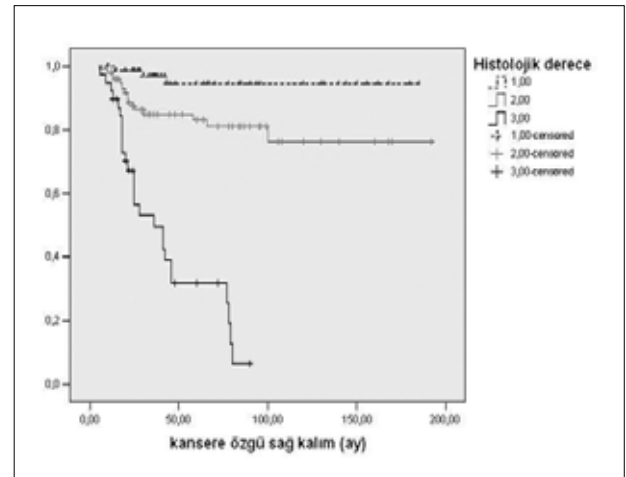
## Tartışma ve Sonuçlar

Meme kanserli hastalarda cerrahi tedavi çeşitliliği ve sonuçları düşünüldüğünde, homojen bir grup elde etmek amacıyla sadece MRM yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Meme kanserli hastalarda uzun süreli sağ kalıma etki eden faktörler birçok çalışmada gösterilmiştir (1-3). Bu çalışmada 5 ve 10 yıllık genel ve hastalısız sağ kalım oranlarını etkileyen faktörlere bakıldığında çok değişkenli analiz sonucunda metastatik lenf bezi sayısı, histolojik derece ve aksiler yağ dokusu tutulumu sağ kalımı etkileyen faktörler olarak bulundu. Bu veriler literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Aksiller lenf bezi tutulumu varlığı ve sayısı ise halen meme kanserli hastalarda en değerli prognostik faktördür (4-6). Mortalite oranları nod pozitif hastalarda, nod negatif gruba göre 4-8 kat daha fazla bildirilmiştir (6, 7). Ayrıca tutulan lenf bezi sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Metastatik lenf bezi sayısı farklı geniş serilerde genel ve hastalısız sağ kalımı etkileyen en güçlü bağımsız değişken olarak bulunmuştur (8,9). Bu tarz yayınlar sonucunda metastatik lenf bezi sayısının prognostik önemi kabul edilmiş ve yeni TNM sınıflaması buna göre düzenlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda



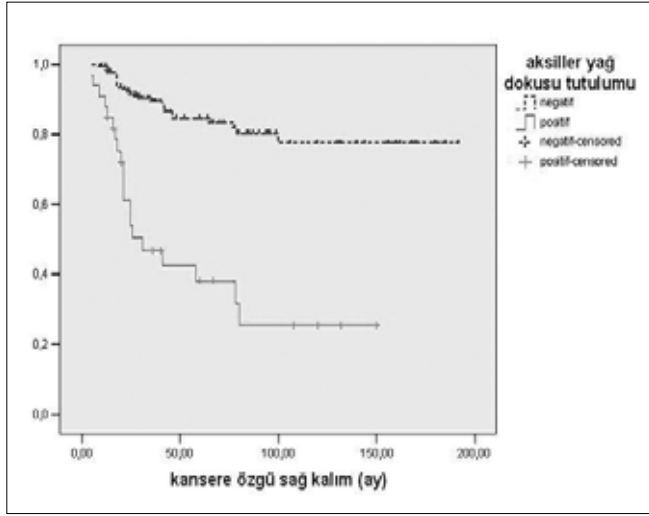
Şekil 1. ROC eğrisi analizi ile eşik değeri saptanan faktörler.



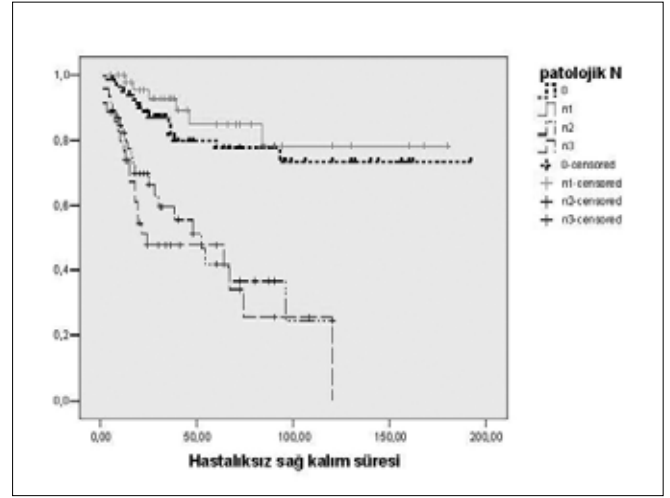
Şekil 2. Histolojik derece ile kansere özgü genel sağ kalım ilişkisi

nodal tutulumuna göre yapılan analiz sonucu pN (patolojik lenf bezi tutulum durumu) hastalısız sağ kalımı etkileyen bağımsız değişken olarak bulunmuştur. Buna göre lenf bezi metastaz sayısı 4-9'a karşılık gelen pN2 ve pN3 hastalarda literatürle uyumlu olarak lokal-bölgesel ve sistemik nüks gelişme riski yüksektir. Öte yandan TNM sisteminden farklı olarak metastatik lenf bezi sayısı için eşik değer bu çalışmada 5 olarak bulunmuştur. Beşten fazla metastatik lenf bezi olan hastaların sağ kalımı 5 ve daha az lenf bezi tutulumu olan hastaların sağ kalımına göre daha düşüktür

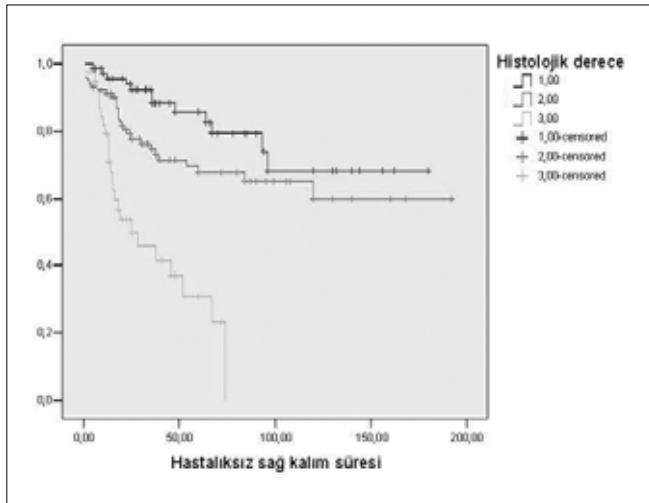
Histolojik derecenin, TNM sınıflamasında yer almamakla beraber, hasta sağ kalımının güçlü bir belirleyicisi olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (11-13). Meme kanserine özgü ve hastalısız sağ kalım ile histolojik derece arasında, T1 ve T2 tümörlerde ve pN0, pN1, pN2 alt gruplarında güçlü ilişki gösterilmiştir. Benzer sonuçlar bizim serimizde de gözlenmiştir. Histolojik derece, evre IIIC dışındaki tüm hastalarda hem genel hem de hastalısız sağ kalımı etkileyen bağımsız bir değişken ve metastatik lenf bezi sayısından daha anlamlı bir prognostik faktör olarak saptandı. Ayrıca aynı evrede olan



Şekil 3. Aksiller yağ dokusu tutulumu ile kansere özgü genel sağ kalım ilişkisi.



Şekil 5. Hastaliksız sağ kalımın nodal durum ile olan ilişkisi.



Şekil 4. Hastaliksız sağ kalımın histolojik derece ile ilişkisi.

hastalarda 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları karşılaştırıldığında histolojik derecenin bağımsız bir değişken olduğunu gördük.

Aksiller yağ dokusu tutulumu, lenf bezleri dışında (ekstranodal yayılım) yayılım olduğunu gösterir. Tümör hücreleri lenf bezi kapsülünden çıkıp, perinodal yağ dokusunu ve bağ dokusunu direkt infiltre etmiş, yani meme dışındaki yağ dokusuna tümör hücreleri yayılmıştır. Bu durum lenf bezi tutulumundan farklı bir özelliktir. Çünkü aksiller relaps oranı artmadığı halde, ekstranodal yayılım varlığında genel ve hastaliksız sağ kalımın anlamlı olarak düştüğü ve yerel bölgesel yineleme riskinin arttığı gösterilmiştir (14). Haydaroğlu ve ark. nın çalışmasında da aksiller çevre yumuşak doku yayılımının lokal-bölgesel nükse etki etmemekle birlikte genel ve hastaliksız sağ kalımda etkili olduğu belirlenmiştir (15). Benzer olarak biz de aksiler yağ dokusu tutulumunun aksiler lenf bezi tutulumundan farklı bağımsız bir değişken olduğunu ve sadece genel sağ kalımı olumsuz etkilediğini gösterdik.

Tablo 4. Genel ve hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları.

	Rölatif risk	%95 güven aralığı	P değeri
<b>Genel sağ kalım</b>			
Histolojik derece			<0.001
Histolojik derece 1			
Histolojik derece 2	4.25	1.24-14.58	
Histolojik derece 3	17.97	5.21-61.95	
Aksiller yağ dokusu tutulumu	2.77	1.49-5.14	0.002
<b>Hastaliksız sağ kalım</b>			
Nodal tutulum			<0.001
N0			
N1	0.65	0.25-1.69	
N2	2.54	1.25-5.18	
N3	3.06	1.48-6.33	
Histolojik derece			<0.001
Histolojik derece 1			
Histolojik derece2	1.83	0.86-3.88	
Histolojik derece3	4.72	2.05-10.83	

Ülkemizden yapılan uzun dönemli sağ kalım analizi veren çalışmalara baktığımızda Haydaroğlu ve ark. nın çalışmasında genel sağ kalım üzerine etkili faktörler tümör evresi, nodal evre, tutulan aksiller lenf bezi sayısı, lenf damarı invazyonu ve histolojik derece bulunurken, hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörlerin tümör evresi, nodal durum, metastatik aksiller lenf bezi sayısı olduğu görülmüştür (15). Genel sağ kalımı etkileyen faktörlerden histolojik

derece, hastaliksız sağ kalımı etkileyen faktörlerden metastatik aksiller lenf bezi sayısı bizim çalışmamızla örtüşmektedir. Haydaroglu'nun serisinde 5 yıllık sağ kalım oranları biraz daha yüksek olup %82 bulunmuştur. On yıllık sağ kalım oranları %69.8 olup, bizim serimizdekine yakındır. Hastaliksız sağ kalım oranları ise 5 ve 10 yıl için %65.5 ve %55.7 olup, bizim serimizle çok yakın değerlerdir. Karanlık ve ark. nin evre I-II meme kanserli hastalarda yaptığı çalışmada mastektomi grubunda 5 yıllık genel ve hastaliksız sağ kalım %85 ve %77 olarak verilmiştir(16). Bu sonuçlar sadece evre I-II hastaları kapsadığından, sağ kalımlar bizim sonuçlarımıza göre daha yüksektir.

Tümörün histolojik derece 3 olması ve aksiller yağ dokusu tutulumu genel sağ kalımı olumsuz etkileyen risk faktörleridir. Cerrahi sonrası patolojik evrelemede aksiller yağ dokusu tutulumu saptanan olgularda mastektomi sonrası radyoterapi önerilmekte, aksiller yumuşak doku yayılımının radyoterapi ile kontrol edilebileceği düşünülmektedir. Histolojik derece aynı zamanda lokorejyonel ve sistemik yineleme riskini de arttıran bağımsız bir değişkendir. Yüksek histolojik dereceli hastalara daha güçlü kemoterapi protokolleri uygulanarak genel ve hastaliksız sağ kalım iyileştirilebilir. Metastatik lenf bezi sayısı 4 ve üstünde olan hasta grubunda ise kemoradyoterapi ile hastalığın lokal-bölgesel ve sistemik kontrolü için çalışılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot GJ, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 309-330. (PMID: 17377838)
2. Carter CL, Allen C, Heuson D. Relation of tumour size, lymph node status and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7. (PMID: 2910416)
3. Warwick J, Tabbar L, Vitak B, Duffy SW. Time dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004; 100: 1331-1336. (PMID: 15042664)
4. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, Holland JF, Berry DA, Falkson G, Cirincione CT, Robbins A, Bothun S, Henderson IC, Norton L, Cancer and Leukemia Group B. Natural history of more than 20 years of node positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1825-1835. (PMID: 12721260)
5. Van der Wal BC, Butzelaar RM, van der Meij S, Boermeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 481-9. (PMID: 12217299)
6. Arrigada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathological factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 2006; 106: 743-750. (PMID: 16411216)
7. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, Fisher B, Eaton L, Wolmark N. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001; 91: 1679-1687. (PMID: 11309768)
8. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *Cancer* 1983; 52: 1551-7. (PMID: 6352003)
9. Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Redmond C. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4) Discriminants for 15 year survival. *Cancer* 1993; 71: 2141-50. (PMID: 8443763)
10. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Basset LW, Berry D, Bland KI, Borgon PI, Clark GM, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 803-19. (PMID: 12875597)
11. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, Blamey RW, Ellis IO. Prognostic significance of Nottingham histologic histolojik derecee in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 1: 3153-8. (PMID: 18490649)
12. Frkovic-Grazio S, Bracko M. Long term prognostic value of Nottingham histological histolojik derecee and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2002; 55: 88-92. (PMID: 11865000)
13. D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, Natale T, Ferrarese F. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001; 37: 591-596. (PMID: 11290434)
14. Bucci JA, Kennedy CW, Burn J, Gillett DJ, Carmalt HL, Donnellan MJ, Joseph MG, Pendlebury SC. Implications of extranodal spread in node positive breast cancer: a review of survival and local recurrence. *Breast* 2001; 10: 213-9. (PMID: 14965587)
15. Haydaroglu A, Kamer S, Yalman D, Özşaran Z, Dubova S, Aras A, Bölükbaşı Y, Yılmaz R. Mastektomi sonrası adjuvant radyoterapi: 1494 olgunun değerlendirilmesi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006; 2: 77-84.
16. Karanlık H, Özmen V, Asoğlu O, İğci A, Keçer M, Tuzlalı S, Müslümanoğlu M, Aslay I, Topuz E. Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006; 2: 89-95.