

Meme Kanserinde 5 Yıllık Tedavi Sonuçlarımız ve Prognostik Faktörler: Tek Merkez Deneyimi

Five-Year Survival Outcomes of Breast Cancer and Prognostic Factors. A Single Institution Experience

Gül Kanyılmaz, Meryem Aktan, Berrin Benli Yavuz, Mehmet Koç

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, Meram, Konya

Özet

Kliniğimizde tedavi edilen olgu serisini retrospektif olarak inceleyerek 5 yıllık sağkalım sonuçlarını ve sağkalımı etkileyen prognostik parametreleri saptamaktır. Meme kanseri tanısıyla başvuran ve kliniğimizin rutin meme prosedürüne göre küratif olarak tedavi olmuş olgu verileri incelenmiştir. Tüm olgular üç boyutlu konformal RT tekniği ile göğüs duvarı veya meme dokusuna karşılıklı paralel tanjansiyel alanlar kullanılarak günlük 2 Gy fraksiyon dozuyla haftada 5 gün olacak şekilde tedavi edilmiştir. Rejyonel lenf nodu bölgesinin tedavi edilmesi gereken durumlarda ise supraklavikuler fossa ışınlanması da tedaviye eklenmiştir. Olgulara sıklıkla antrasiklin bazlı kemoterapi rejimleri uygulanmış olup, östrojen reseptörü pozitif olan olgular hormon tedavisi, Her-2 reseptör pozitif olgular da trastuzumab tedavisi almıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktaları genel sağkalım (GS) ve hastalıksız sağkalım (HS) idi. İkincil sonlanım noktası ise sağkalım süreleri üzerine etkili olan prognostik faktörleri saptamak idi. Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. 11.02.2010- 01.05.2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran toplam 559 meme kanseri olgusu değerlendirilmiştir. 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %97 ve %84; 2 ve 5 yıllık HS oranları sırasıyla %97 ve %71 olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde, ≥ 70 yaş, triple (-) olmak, T3-4 evre hastalığa sahip olmak, N2-3 nodal evre hastalığa sahip olmak ve metastaz yada lokal- bölgesel nüks olması GS' yi olumsuz etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulunurken; N2-3 nodal hastalığa sahip olmak ve triple (-) olmak HS' yi olumsuz etkileyen faktörler olarak saptanmıştır. Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında görülen en sık kanser türü olup insidansı artmasına rağmen hastalığa bağlı mortalite oranları zamanla düşmeye başlamıştır. Güncel tedavi modaliteleri ışığında prognostik faktörlerin bilinmesi hem en doğru tedavi modalitesinin seçilmesi hem de uygulanan tedavi modalitesine alınacak yanıtın öngörülebilmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, prognostik faktörler, radyoterapi, sağkalım sonuçları.

Abstract

To evaluate the five year survival outcomes of breast cancer patients treated at our department and to assess the prognostic factors that affect survival parameters. All patients underwent our department's routine procedure for breast cancer. All patients received RT to the breast or chest wall using 3D conformal technique with 2 Gy fraction doses, five days a week with two opposite tangential fields. If necessary, ipsilateral supraclavicular fossa field was added to the treatment field. Anthracycline-based chemotherapy was primarily used, patients with estrogen receptor- positive disease received hormonal therapy and patients with Her-2 receptor-positive disease received trastuzumab. The primary end points of this study were to evaluate the overall survival (OS) and the disease-free survival (DFS) of the patients. The secondary end points of this study were to assess the prognostic factors that affect the survival outcomes. Statistical analysis were carried out using SPSS Statistic program version 13. Between 11.02.2010 and 01.05.2016, 559 patients with breast cancer who had been irradiated postoperatively were included in this retrospective study. 2 and 5 year OS rates were 97% and 84%; 2 and 5 year DFS rates were 97% and 71%, respectively. According to multivariate analysis, ≥ 70 year, to have triple (-) hormonal status, to have T3-4 disease, to have N2-3 nodal stage and to have locoregional recurrence or distant metastasis were the independent prognostic factors that affect OS. Also, to have N2-3 nodal stage and to have triple (-) hormonal status were independent prognostic factors that affect DFS. Breast cancer is the most common cancer among women. Its incidence has been increasing but mortality has been decreasing in the last 10-15 years. In the light of current treatment modalities, to know the prognostic factors that affect survival outcomes is very important for both choosing the most appropriate treatment modality and the prediction of treatment response.

Key words: Breast cancer, prognostic factors, radiotherapy, survival outcomes.

GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında görülen en sık kanser türü olup hayat boyu görülme riski %12'ye, bu hastalık sebebiyle hayat boyu ölüm riski de %5'e yükselmiştir (1). Meme kanseri insidansı artmasına rağmen hastalığa bağlı mortalite son 10-15 yılda düşmeye başlamıştır (2). Bu düşüş, meme kanseri tarama programları ile küçük

fakat agresif tümörlerin erken saptanması ve daha etkili adjuvan tedavilerin uygulanmasına bağlanmıştır (3). Kanser tanısı konduktan 5 yıl sonra hala hayatta olmak uzun dönem sağkalım sonuçlarını değerlendirmek açısından önemlidir (4). Meme kanseri için rölatif 5 yıllık sağkalım oranları %88 olarak bildirilmiştir (4).

Türkiye'de de kadınlarda en sık görülen kanser türü meme

kanseridir. 2013 yılı içerisinde tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1'i meme kanseridir. Meme kanseri tanısı alan kadınların %45'i 50-69 yaş aralığında, %40'ı ise 25-49 yaş aralığındadır. Meme kanseri evreleri incelendiğinde veri tabanında yer alan invaziv vakaların %90'u kür edilebilir evrededir (5).

Meme kanserinde sağkalımı etkileyen birçok prognostik faktör bilinmektedir. Yaş, genetik, ırk/etnik farklılık yada sosyoekonomik değişimler gibi kişisel faktörler; histolojik alt tip, tümör boyutu, histolojik grad, bölgesel lenf nodu (LN) tutulumu, lenf nodunda ekstrakapsüler ekstansiyon (ECE), lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), hormon reseptör durumu (östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR), Her-2 ekspresyonu, ki-67 indeksi, mitotik aktivite indeksi, çeşitli moleküler belirteçler ve gen ekspresyon profili gibi tümöre bağlı faktörler bilinen en önemli prognostik faktörlerdir (6).

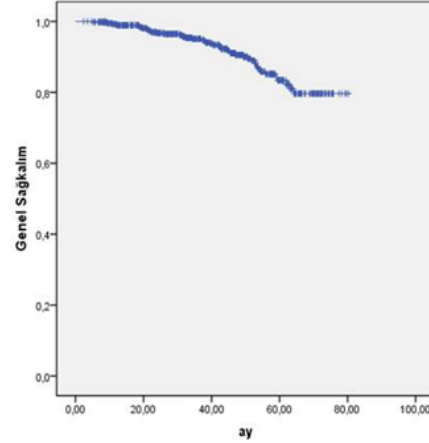
Bu çalışmada, 2010-2016 yılları arasında küratif olarak tedavi edilen 559 olgu verisini retrospektif olarak inceleyerek 5 yıllık sağkalım sonuçlarını ve sağkalımı etkileyen prognostik parametreleri saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Ocak 2010- Mayıs 2016 tarihleri arasında kliniğimizde modifiye radikal mastektomi (MRM) veya meme koruyucu cerrahi (MKC) ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) veya sentinel lenf nodu örnekleme (SLNÖ) yapıldıktan sonra küratif amaçla postoperatif radyoterapi (RT) uygulanan, dosya takip bilgileri bulunan veya telefonla ulaşılabilen 559 olgu verisi geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya başlanmadan önce etik kurul onayı alınmış olup, Helsinki Beyannamesinin son versiyonunda yer alan etik prensiplere uyulmuştur. Çalışmaya 18 yaş üstü, kadın, invaziv meme karsinomu tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış, tanı anında uzak metastazı olmayan ve takip süresi 6 aydan uzun olan olgular dahil edilmiştir. MRM yapılan olgularda T3/4 tümör varlığı, lenf nodu tutulumu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, yetersiz aksiller diseksiyon, ECE varlığı, LVI veya PNI varlığı durumlarında adjuvan RT uygulanmıştır. MKC yapılan olguların tamamına postoperatif RT standart olarak uygulanmıştır. Rejyonel lenf nodu bölgesinin tedavi edilmesi gereken durumlarda ise supraklavikuler fossa (SCF) ışınlanması tedavide eklenmiştir. Olgulara sıklıkla antrasiklin bazlı kemoterapi rejimleri uygulanmış olup, östrojen reseptörü pozitif olan olgular hormon tedavisi, Her-2 reseptör pozitif olgular da trastuzumab tedavisi almıştır.

Olguların izlem süreleri yaşayan olgular için tanı tarihinden son kontrol tarihine kadar geçen süre, ölen olgular için ise tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım (GS), tanı tarihinden ölüm tarihine geçen süre, hastalıksız sağkalım (HS) tanı tarihinden herhangi bir bölgede uzak metastaz/rekürrens gelişinceye kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson's Ki-kare testi, sürekli değişkenler ise bağımsız değişkenler t-testi ve ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler, gerektiğinde standart kesim noktaları ve gruplamalara göre yeniden gruplanarak ayrıca değerlendirilmiştir. Olguların sağkalım süreleri Kaplan-Meier sağkalım yöntemiyle hesaplanmıştır. Prognostik faktörlerin sağkalım eğrileri ile karşılaştırılmasıyla yapılan tek değişkenli analizde Log-rank testi, bu analizde anlamlı ya da anlamlılık düzeyine yakın faktörler Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edilmiştir.

Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi



BULGULAR

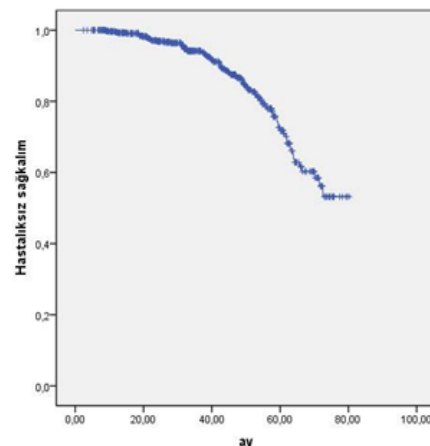
Hasta, tümör ve tedavi özellikleri

11.02.2010-01.05.2016 tarihleri arasında N.E.Ü., Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran 559 meme kanseri olgusu değerlendirilmiştir. Olguların tamamı kadın olup ortalama yaş 50 (27-87) yıl idi. %84 olgu invaziv duktal karsinom patolojine sahipti. %57 olgu ER(+), PR(+), c-erbB2(-) idi. Olguların %83'ü T1-2 evre, %61'i N0-1 evre hastalığa sahipti. Hasta ve tümör özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olguların %59'una MRM+ ALND yapılmıştı. Çıkarılan lenf nodu sayısı ortalama 16 (0-50), patolojik lenf nodu sayısı ortalama 1 (0-36) idi. Kırk dört olguya (%7) yetersiz aksiller diseksiyon yapılmıştı. %91 olgu kemoterapi almıştı ve bunların %82'si antrasiklin bazlı idi. Olguların %79'u hormonoterapi, %26'sı da trastuzumab almıştı. Olguların %62'sine GD+SCF ışınlanması yapılmıştı. Uygulanan tedavilerin ayrıntıları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sağkalım analizi

Medyan takip süresi 38 (7-80) ay idi. Bu süre içinde 84 olguda (%15) uzak metastaz saptanmıştı. İki olguda (%0.3) izole lokal-bölgesel nüks gelişmişti. Dört (%0.7) olguda uzak metastaz ve lokal-bölgesel nüks birlikte izlenmişti. Takip süresinin sonunda 473 olgu (%85) hastalıksız,

Şekil 2. Hastalıksız sağkalım eğrisi



Tablo 1. Hasta ve tümör özellikleri

Özellikler	Sayı(n=559)	%
Medyan yaş (aralık): 50 (27-87)		
<70 yaş	521	93
≥70 yaş	38	7
<45 yaş	165	30
≥45 yaş	394	70
Menopoz Durumu		
Premenopoz	257	46
Perimenopoz	53	9
Postmenopoz	249	45
Histoloji		
İnvaziv duktal karsinom	469	84
İnvaziv lobuler karsinom	29	5
Diğer	61	11
Hormonal Durum		
ER(+) PR(+) c-erbB2(-)	322	57
ER(+) PR(+) c-erbB2(+)	115	21
ER(-) PR(-) c-erbB2(+)	56	10
Triple (-)	66	12
Evre		
Evre 1	81	14
Evre 2	243	44
Evre 3	195	35
değerlendirilmemiş	40	7
T evre		
T1-T2	462	83
T3-T4	97	17
N evre		
N0-N1	344	61
N2-N3	171	31
Nx	44	8
LN tutulum yüzdesi		
<%16	319	57
≥%16	196	35
Nx	44	7
ECE		
var	171	31
yok	251	45
değerlendirilmemiş	137	24
PNI		
var	146	30
yok	108	26
değerlendirilmemiş	55	19
LVI		
var	224	40
yok	234	42
değerlendirilmemiş	101	18

ECE= ektrakapsüler ekstansiyon, ER= östrojen reseptörü, PNI= perinöral invazyon, LN= lenf nodu, LVI= lenfovasküler invazyon, PR= progesteron reseptörü.

41 olgu (%7) da hastalıklı şekilde yaşıyordu. Kırk beş olgu (%8) hayatını kaybetmişti. Ortalama GS süresi 73 ay olup, 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %97 ve %84 olarak bulundu (Şekil 1). Tek değişkenli analizlerde yaş, hormon durumu, triple (-) olmak, evre, tümör boyutu, T-evre, N-evre, patolojik lenf nodu tutulumu olması ve patolojik lenf nodu sayısı, lenf nodu tutulum yüzdesinin %16'yı geçmesi, ECE durumu ve metastaz veya lokal-bölgesel nüks olma durumu genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulundu. Tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir. Yaş, hormon durumu, T-evre, N-evre, ECE, PNI, LVI ve metastaz veya lokal-bölgesel nüks durumunun analize eklendiği çok değişkenli analizlerde, ≥70 yaş, triple (-) olmak, T3-4 hastalığa sahip

Tablo 2. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri

Tedavi	Sayı	%
Cerrahi		
MRM+ ALND	330	59
MKC+ ALND	122	22
MRM+ SLNÖ	11	2
MKC+ SLNÖ	96	17
Kemoterapi		
Var	510	91
Yok	49	9
Hormonoterapi		
Var	441	79
Yok	118	21
Trastuzumab durumu		
Var	145	74
Yok	414	26
Radyoterapi alanı		
Göğüs Duvarı	196	35
Göğüs Duvarı+ skf	346	62
Göğüs Duvarı+ skf+ mamma interna	17	3
Radyoterapi dozu		
50 Gy	304	54
60 Gy	196	35
66 Gy	59	11

ALND=aksiler lenf nodu diseksiyonu, MKC=meme koruyucu cerrahi, MRM=modifiye radikal mastektomi, SLNÖ=sentinal lenf nodu örnekleme, skf=supraklavikuler fossa.

olmak, N2-3 evre hastalığa sahip olmakve metastaz veya lokal- bölgesel nüks olmasıgenel sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Ortalama HS süresi 68 ay olup, 2 ve 5 yıllık HS oranları sırasıyla %97 ve %71 olarak bulundu (Şekil 2). Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörlere tek değişkenli analizlerde bakıldığında; yaş, <45 yaş, menopoz durumu, triple (-) olmak, tümör boyutu, evre, T-evre, N-evre, patolojik lenf nodu tutulumu olması ve sayısı, lenf nodu tutulum yüzdesinin %16'yı geçmesi, ECE durumu ve LVI durumu hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulundu. Yaş, menopoz durumu, triple (-) durumu, T-evre, N-evre, ECE durumu, LVI durumunun analize eklendiği çok değişkenli analizlerde N2-3 evre hastalığa sahip olmak (HR=3.83 [1.17-12.53]; p=0.02) ve triple (-) olmak (HR=4.41 [1.75-11.10];p=0.02) hastaliksız sağkalımı olumsuz etkileyen prognostikfaktörler olarak bulundu.

TARTIŞMA

Genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarını saptamanın primer sonlanım noktası olduğu bu çalışmada, 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %97 ve %84; 2 ve 5 yıllık HS oranları sırasıyla %97 ve %71 olarak bulunmuştur. Sağkalım sürelerinin birçok prognostik faktörle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meme kanserinde prognostik faktörlerin bilinmesi hem en doğru tedavi modalitesinin seçilmesi hem de uygulanan tedavi modalitesine alınacak yanıtın öngörülebilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, tek değişkenli analizlerde yaş (<70 vs ≥70 yıl), hormon durumu, triple (-) olmak, evre, tümör boyutu, T-evre, N-evre, patolojik lenf nodu tutulumu olması ve patolojik lenf nodu sayısı, lenf nodu tutulum yüzdesinin %16'yı geçmesi, ECE durumu ve metastaz veya lokal-bölgesel nüks olma durumu GS'yi etkileyen prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Ancak yapılan çok değişkenli analizlere göre, ≥70 yaş, triple (-) olmak, T3-4 evre hastalığa sahip olmak, N2-3 nodal evre hastalığa sahip olmak ve metastaz veya lokal- bölgesel nüks olması genel sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak

Tablo 3. Tek değişkenli regresyon analizi sonucunda genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Değişkenler	HR	95% CI	P- değeri
Yaş			
<70 yaş	1		
≥70 yaş	3.26	1.45-7.35	0.004*
Hormon durumu			
ER (+) PR (+) c-erbB2 (-)	1		
ER (+) PR (+) c-erbB2 (-)	0.66	0.22-1.95	0.46
ER (-) PR (-) c-erbB2 (+)	2.11	0.95-4.65	0.06
Triple (-)	2.89	1.41-5.92	0.004*
Triple (-)			
Yok	1		
Var	2.64	1.36-5.12	0.004*
T evre			
T1-2	1		
T3-4	2.82	1.54-5.16	0.001*
N evre			
N0-1	1		
N2-3	4.40	2.25-8.61	<0.0001*
Evre			
Evre 1-2	1		
Evre 3	5.34	2.55-11.16	<0.0001*
LN tutulumu			
Yok	1		
Var	2.07	0.96-4.45	0.06
Tümör boyutu	1.16	1.07-1.26	<0.0001*
Patolojik LN sayısı	1.06	1.03-1.09	<0.0001*
LN tutulum yüzdesi			
<%16	1		
≥%16	3.37	1.79-6.35	<0.0001*
ECE			
Yok	1		
Var	3.08	1.45-6.54	0.003*
Metastaz/ nüks gelişme durumu			
Yok	1		
Var	36.02	14.20-91.40	<0.0001*

bulunmuştur.

Literatürde artan yaşla birlikte kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi komorbid hastalıklarında artması nedeniyle sağkalımın azaldığı gösterilmiştir (7-9). Louwman ve ark.'nın yaptığı çalışmada komorbitesi olmayan olguların 5 yıllık sağkalım oranları %87 iken diabetes mellitus veya kardiyovasküler hastalığı olan olgularda bu oranın %78'e düştüğü gösterilmiştir (8). Bu çalışmada da, <70 yaş olan olgularda 5 yıllık sağkalım %85 iken ≥70 yaş olanlarda %57 olarak bulunmuştur (log rank; p=0.002). ≥70 yaş olan olgulardaki bu düşüş komorbid hastalıkların bu yaş grubunda daha yüksek olmasına bağlanmıştır. Yapılan Cox regresyon analizine göre de ≥70 yaş olgularda ölüm riskinin 3.26 kat yüksek olduğu görülmüştür (HR:3.26 %95 CI [1.45-7.35];p=0.004). Benzer şekilde meme kanserinde ciddi komorbite olması durumunda ölüm riskinin 2.7-4.4 kat arttığını bildiren çalışmalar vardır (7,9). Aslında literatürle çok genç meme kanserli olguların da tıpkı ≥70 yaş olgular gibi kısa sağkalım sürelerine sahip olduğu gösterilmiştir (10) ancak bu çalışmada <30 yaş olgu az olduğu için (n=20, %3.6) sağkalım oranları istatistiksel olarak diğer yaş gruplarından farklı bulunmamış olabilir. Ayrıca genç yaş olguların sahip olduğu kötü prognostik özelliklerin son zamanlarda uygulanan etkili adjuvan tedavilerin katkısı ile azaltılmış olması da bu farkın ortaya çıkmamasının sebebi olabilir (11).

Bu çalışmada GS'a etkisi olduğu gösterilen bir diğer faktör de hormon

durumudur. Triple (-) olguların GS sonuçları diğer gruplara göre belirgin olarak düşük saptanmıştır. Triple (-) olguların 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %88 ve %76 iken bu oran ER (+) PR (+) C-erbB2 (-) grubunda sırasıyla %99 ve %85, ER (+) PR (+) C-erbB2 (+) grubunda sırasıyla %99 ve %92, ER (-) PR (-) C-erbB2 (+) grubunda ise sırasıyla %96 ve %72 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda ER ve PR gibi hormon reseptörlerinin pozitif olmasının sağkalımı öngörmeye önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (12). ER (+) olgularda hormon tedavisi uygulanmakta olup ve bu grup ER (-) olgulara göre daha iyi prognozla ilişkilendirilmektedir (13). Triple (-) olması durumunda hastalığın daha agresif seyir gösterdiği ve sağkalımın diğer gruplara göre daha kısa olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olup bu çalışma da literatürle uyumlu bulunmuştur (14,15). Bu çalışmada triple (-) hastalığa sahip olanlarda ölüm riski diğer gruplara göre 2.64 kat artmış olarak saptanmıştır (HR: 2.64 %95 CI [1.36-5.12];p=0.004).

Uzun dönem sağkalımı öngörmeye rejyonel lenf nodu tutulumunun önemli bir belirteç olduğu bilinmektedir (16,17). Lenf nodu tutulumu olan olgular tutulum olmayan olgulara kıyasla 4-8 kat daha fazla mortalite oranlarına sahiptir (16,18,19). Tutulu lenf nodu sayısının artması riski daha da artırmaktadır. Literatürde 10 ve üstü tutulu lenf nodu olan olguların, 1-3 tutulu lenf nodu olanlara göre %70 daha fazla ölüm oranlarına sahip oldukları görülmüştür (17). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak N-evre, patolojik lenf nodu tutulumu olması, patolojik lenf nodu sayısı ve lenf nodu tutulum yüzdesinin %16'yı geçmesi anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuş olup yapılan çok değişkenli analizlerde 4 ve üstü tutulu lenf nodu olan olgular (N2-3 evre) 3 den az lenf nodu olan olgulara göre 4.40 kat daha fazla ölüm riskine sahip olarak bulunmuştur (HR: 4.40 (2.25-8.61); p=<0.0001). Nod pozitif hastalığa sahip olan olguların sağkalım oranlarının da uygulanan etkin sistemik tedavilerin sonucunda artmaya başladığı gösterilmiş olup (20-22), bu çalışmada N3, N2, N1 ve N0 hastalığa sahip olguların sağkalım süreleri sırasıyla ortalama 62, 69, 75 ve 76 ay olarak bulunmuştur (p<0.0001).

Primer tedavi sonrası rekürrens veya metastaz gelişmesi sağkalımı olumsuz etkileyen bir diğer faktördür (18,23,24). Yapılan çalışmalarda cerrahiden 10 yıl sonra bir sonraki 10 yıl için yani tanıdan 20 yıl sonrası için hayatta kalma olasılığı; ≥45 yaş ve lenf nodu tutulumu olmayan, ≤1 cm tümör boyutu olan, grad 1 hastalığa sahip ve metastaz ya da rekürrens olmayan olgularda 0.89 saptanmıştır, bu olasılık rekürrens olması durumunda 0.72'ye metastaz olması durumunda ise 0.18'e düşmektedir (23). Bu çalışmada, metastaz ya da lokal-bölgesel nüks olan olgularda ölüm riski olmayan olgulara göre 32.72 kat artmış olarak bulunmuş olup metastaz ya da lokal-bölgesel nüks olan olgularda ortalama sağkalım süresi 52 ay iken olmayanlarda 79 ay olarak saptanmıştır (<0.0001).

Bu çalışmada HS sürelerine etki eden prognostik faktör de incelenmiş olup; yaş, <45 yaş, menopoz durumu, triple (-) olmak, tümör boyutu, evre, T-evre, N-evre, patolojik lenf nodu tutulumu olması ve sayısı, lenf nodu tutulum yüzdesinin %16'yı geçmesi, ECE durumu ve LVI durumu hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli analizlerde triple (-) olmak ve N2-3 hastalığa sahip olmak hastaliksız sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Triple (-) olguların GS sürelerinin diğer gruplara göre daha kısa olduğu bilinmekle birlikte HS üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar daha kısıtlıdır (25,26). Nguyen ve ark.'nın (25) 89 triple (-) hastalığa sahip 793 olguyu değerlendirdikleri çalışmada, bu grubun genç yaş, yüksek grad ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkilendirildiği gösterilmiş olup 5 yıllık lokal rekürrens oranı %7.1 olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde de triple (-) grubun hem artmış lokal rekürrens hem de uzak metastazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Bu çalışmada,

yapılan çok değişkenli analizlerde, triple (-) olgularda uzak metastaz ya da lokal-bölgesel yineleme riskinin diğer gruplara kıyasla 4.41 kat artmış olduğu bulunmuştur (HR=4.41 [1.75-11.10]; p=0.02).

Özetle; meme kanseri dünya genelinde kadınlar arasında görülen en sık kanser türü olup insidansı artmasına rağmen hastalığa bağlı mortalite oranları zamanla düşmeye başlamıştır. Güncel tedavi modaliteleri ışığında prognostik faktörlerin bilinmesi hem en doğru tedavi modalitesinin seçilmesi hem de uygulanan tedavi modalitesine alınacak yanıtın öngörülebilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %97 ve %84; 2 ve 5 yıllık HS oranları sırasıyla %97 ve %71 olarak bulunmuş olup sonuçlar literatürle uyumludur. Çok değişkenli analizlerde, ≥ 70 yaş, triple (-) olmak, T3-4 evre hastalığa sahip olmak, N2-3 nodal evre hastalığa sahip olmak ve metastaz yada lokal- bölgesel nüks olması genel sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulunurken; triple (-) olmak ve N2-3 nodal evre hastalığa sahip olmak hastalısız sağkalımı olumsuz etkileyen bağımsız değişkenler olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74–108.
2. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003;39:1718–29.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures (2005-2006). Available from: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/breastcancerfactsfigures/index>. Last accessed: Feb 15,2013.
4. ACS: Cancer facts and figures (2005). Atlanta, 2005.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri (2013). http://www.kanser.gov.tr/daire_faaliyetleri/kanser_istatistikleri, Son erişim tarihi: 20.11.2016.
6. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:309-30.
7. West DW, Satariano WA, Ragland DR, Hiatt RA. Comorbidity and breast cancer survival: a comparison between black and white women. *Ann Epidemiol* 1996;6:413–9.
8. Louwman WJ, Janssen-Heijnen ML, Houterman S, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer* 2005; 41:779–85
9. Tammemagi CM, Nerenz D, Neslund-Dudas C, Feldkamp C, Nathanson D. Comorbidity and survival disparities among black and white patients with breast cancer. *JAMA* 2005; 294:1765–72.
10. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, et al. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14–30 years. *Cancer* 2000;88:804–13.
11. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000;320:474–8.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
13. Costa SD, Lange S, Klinga K, Merkle E, Kaufmann M. Factors influencing the prognostic role of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer—results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up. *Eur J Cancer* 2002;38:1329–34.
14. Liedtke C, Mazouni C, Hess K, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275–81.
15. Dent RTM, Pritchard KI, Hanna WM. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:429–34.
16. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 2006;106:743–50.
17. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E, et al. 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;21:1825–35.
18. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 2001; 91:1679–87.
19. D'Erredita 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; 37:591–6.
20. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen receptor- positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355:1869–74.
21. Warwick J, Tabar 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; 100:1331–6.
22. Kato T, Kameoka S, Kimura T, Tanaka S, Nishikawa T, Kobayashi M. p53, mitosis, apoptosis and necrosis as prognostic indicators of long-term survival in breast cancer. *Anticancer Res* 2002; 22:1105–12.
23. Hatteville L, Mahe C, Hill C. Prediction of the long-term survival in breast cancer patients according to the present oncological status. *Stat Med* 2002; 21:2345–54.
24. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24:2028–37.
25. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26:2373-8.
26. Kyndi M, Sørensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:1419-26.