

F. Özkan 0000-0001-6335-5026

Ayvacic Devlet Hastanesi

İç Hastalıkları Polikliniği,

Çanakkale, Türkiye

O. Ü. Ünal 0000-0001-7698-3574

SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Tıbbi Onkoloji Bölümü,

İzmir, Türkiye

M. Emiroğlu 0000-0002-4968-2570

SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Genel Cerrahi Kliniği,

İzmir, Türkiye

A. Leblebici 0000-0002-5197-6631

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık

Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel

Onkoloji Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

H. Ellidokuz 0000-0001-8503-061X

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji

Enstitüsü, Preventif Onkoloji

Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

N. Ü. Bayol 0000-0003-0735-0567

SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Patoloji Kliniği,

İzmir, Türkiye

G. Demir 0000-0002-2927-8052

SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Radyasyon Onkolojisi Bölümü,

İzmir, Türkiye

H. Akar 0000-0002-0936-8691

SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

İç Hastalıkları Kliniği,

İzmir, Türkiye

Cite as: Özkan F, Ünek İT, Ünal ÖÜ, Emiroğlu M, Ellidokuz H ve ark. HER-2(+) meme kanserinde modifiye lenf düğümü oranının ve LODDS'un prognostik önemi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2021;31(2):253-60.

HER-2(+) Meme Kanserinde Modifiye Lenf Düğümü Oranının ve LODDS'un Prognostik Önemi

The Prognostic Significance of Modified Lymph Node Ratio and LODDS in HER-2(+) Breast Cancer

Fatma Özkan[®], İlkay Tuğba Ünek[®], Olçun Ümit Ünal[®], Mustafa Emiroğlu[®], Asım Leblebici[®], Hülya Ellidokuz[®], Naciye Ümit Bayol[®], Gönül Demir[®], Harun Akar[®]

Öz

Amaç: Tüm meme kanserli hastaların %20'sinde "insan epidermal büyüme faktörü-2" [human epidermal growth factor-2 (HER-2)] reseptörünün aşırı ekspresyonu bulunmaktadır. Sistemik tedavi almayan HER-2(+) meme kanserinde prognoz kötüdür. Modifiye lenf düğümü oranı (mLDO) ve LODDS, meme kanserinde oran temelli yeni lenf düğümü sınıflamalarıdır. HER-2(+) meme kanserli hastalarda, mLDO ve LODDS'un prognostik önemi konusunda literatür bilgisi kısıtlıdır. Bu çalışmada, HER-2(+) meme kanserli hastalarda mLDO ve LODDS'un prognozla ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: 2008-2013 yılları arasında HER-2(+) meme kanseri tanısı ile adjuvan kemoterapi ve trastuzumab uygulanmış olan 75 hasta çalışmaya alındı. Neoadjuvan kemoterapi almış olan hastalar veya koltuk altı diseksiyonu yapılmamış hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Bulgular: Ortalama hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla, 126,36±4,38 ay (aralık: 117,78-134,95) ve 128,87±3,32 ay (aralık: 122,37-135,38) olarak saptandı. mLDO≤0,5 olanlarda hastalısız sağkalım 127,30 ay, mLDO> 0,5 olanlarda 118,08 ay olarak saptandı (p=0,690). LODDS değerlerine göre hastalar LODDS1 (LODDS≤ -1,0), LODDS2 (-1,0< LODDS≤0) ve LODDS3 (LODDS>0) olacak şekilde 3 gruba ayrıldığında, ortalama hastalısız sağkalım sırasıyla, 128,65 ay, 114,07 ay ve 111,78 ay olarak saptandı (p=0,641).

Sonuç: Bu çalışmamızda, HER-2(+) meme kanserli hastalar, mLDO ve LODDS değerlerine göre risk gruplarına ayrılmış, gruplar arasında klinik olarak anlamlı olabilecek sağkalım farkı gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın alındığı çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamız, HER-2(+) meme kanserinde mLDO ve LODDS'un prognostik önemine dikkat çekmektedir. HER-2(+) meme kanserinin, mLDO ve LODDS aracılığıyla risk gruplarına ayrılması, klinisyenlerin en ideal tedavi ve takip stratejileri geliştirmesine yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: HER-2 reseptörü, meme kanseri, modifiye lenf düğümü oranı, LODDS, prognoz

ABSTRACT

Objective: The overexpression of human epidermal growth factor-2 (HER-2) receptor is detected in 20% of patients with breast cancer. The prognosis is poor in patients with HER-2(+) breast cancer not receiving systemic therapy. Modified lymph node ratio (mLNR) and log odds of positive lymph nodes (LODDS) are the novel ratio-based classifications of lymph nodes in breast cancer. In literature, the data about the prognostic significance of mLNR and LODDS is limited in patients with HER-2(+) breast cancer. The objective of the study was to evaluate the prognostic significance of mLNR and LODDS in patients with HER-2(+) breast cancer.

Method: This study included 75 patients who were treated with adjuvant chemotherapy and trastuzumab for the diagnosis of HER-2(+) breast cancer between 2008-2013. The patients who received neoadjuvant chemotherapy or patients without axillary dissection were excluded from the study.

Results: The mean disease-free survival and overall survival were 126.36±4.38 months (range: 117.78-134.95) and 128.87±3.32 months (range: 122.37-135.38), respectively. The mean disease-free survival was 127.30 months in patients with mLNR≤ 0.5 and 118.08 months in patients with mLNR> 0.5 (p=0.690). When the patients were classified into three groups according to LODDS values as LODDS1 (LODDS≤ -1.0), LODDS2 (-1.0<LODDS≤0) and LODDS3 (LODDS>0), the mean disease-free survival were 128.65 months, 114.07 months and 111.78 months, respectively (p=0.641).

Conclusion: In this study, patients with HER-2(+) breast cancer were divided into risk groups according to mLNR and LODDS values, and a survival difference that could be clinically meaningful was observed between the groups, but was not statistically significant. There is a need for studies involving more patients on this subject. Our study highlights the prognostic significance of mLNR and LODDS in HER-2(+) breast cancer. Dividing HER-2(+) breast cancer into risk groups through mLNR and LODDS will help clinicians to develop optimal treatment and follow-up strategies.

Keywords: HER-2 receptor, breast cancer, modified lymph node ratio, LODDS, prognosis

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital.

This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)



GİRİŐ

Meme kanseri, melanom dıŐı cilt kanserlerinden sonra, kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ⁽¹⁾. Tüm meme kanserli hastaların %20'sinde "insan epidermal büyüme faktörü-2" [human epidermal growth factor-2 (HER-2)] reseptörünün aŐırsı ekspresyonu vardır. Sistemik tedavi almayan HER-2(+) meme kanserinin kötü prognozlu olduğu bilinir ⁽²⁾. HER-2(+) opere meme kanserinde standart adjuvan kemoterapiye ek olarak, HER-2 reseptörünü hedef alan monoklonal antikor (trastuzumab) ile 1 yıl süreli tedavinin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım katkısı sağladığı gösterilmiştir ⁽³⁻⁵⁾. Trastuzumab almayanlara kıyasla, 1 yıl trastuzumab alan hastalarda nüks riski, lenf düğümü metastazı olmayanlarda %22 oranında azalırken, 1-3 lenf düğümü metastazı olanlarda %36 oranında, ≥4 lenf düğümü metastazı olanlarda %18 oranında azalmıŐtır ⁽⁶⁾.

Meme kanserinde metastatik lenf düğümü sayısı, hastaların sağkalımını belirleyen en g cl  prognostik belirteçler arasındadır, "Tümör-Lenf Düğümü-Metastaz (TNM)" evreleme sisteminde lenf düğümü kategorisinin (pN) temelini oluŐturur ⁽⁷⁾. Klinik olarak koltuk altı lenf düğümü negatif ve bekçi lenf düğümü biyopsisi negatif saptanan hastalarda koltuk altı diseksiyonu yapılmasının bölgesel kontrolde, hastalıksız ve genel sağkalımda katkı sağlamadığı saptanmıştır ⁽⁸⁾. Bek i lenf düğümü biyopsisi rutin klinik uygulamaya girdikten sonra pNO hastaları için koltuk altı diseksiyonu morbiditesi ortadan kalksa da lenf düğümü pozitif hastalar için koltuk altından en az kaç lenf düğümü diseksiyonu yapılması gerektiği tartışma konusu olmuŐtur ⁽⁹⁾. Güncel klinik rehberlerde, koltuk altının doğru evrelenbilmesi için düzey 1-2 koltuk altı diseksiyonu ile en az 10 lenf düğümünün patolojik olarak incelenmesi önerilmektedir ⁽¹⁰⁾. Cerrahın ve patoloğun deneyimine, hastanın yaşı ve eŐlik eden hastalıklarına bağlı olarak, çıkarılan ve incelenen koltuk altı lenf düğümü sayısı büyük farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle, metastatik lenf düğümü sayısını temel alan prognostik sınıflamanın yanında, metastatik lenf düğümü sayısının incelenen lenf düğümü sayısına oranına (LDO) göre de çalıŐmalar

yapılmıŐ, pN sınıflamasından daha doğru bir Şekilde hastaların prognozunun belirlendiği gösterilmiştir ⁽¹¹⁻¹⁷⁾. Ancak, LDO 0 ya da 1 iken, hastalık prognozunu belirleme gücü azalır ^(18,19). Bu nedenle, LDO sınıflaması, paya ve paydaya 0,5 eklenerek modifiye edilmiŐ, bu oran sonucunda 0 gelme olasılığı ortadan kaldırılmıŐtır ⁽¹⁹⁾. Bir diğer oran temelli yeni lenf düğümü sınıflaması da pozitif ve negatif lenf düğümleri arasındaki olasılıklar oranı logaritması Şeklinde tanımlanan "log odds of positive lymph nodes (LODDS)" sınıflamasıdır ^(18,20,21). Meme kanserinde modifiye LDO (mLDO) ve LODDS,  ıkarılan ve metastaz saptanan lenf düğümü sayısından bağımsız olacak Şekilde, pN sınıflamasından daha üstün bulunmuştur ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

mLDO ve LODDS'un meme kanserli hastalarda prognostik önemini inceleyen çalıŐmalar olmakla birlikte, meme kanserinin HER-2(+) alt tipindeki prognostik önemi konusunda yeterli düzeyde bilgi yoktur. HER-2 ekspresyon durumuna göre mLDO sınıflamasının prognostik önemini değerlendiren çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiŐtir ⁽¹⁸⁾. Literatürde, HER-2(+) meme kanserli hastaların da dâhil edildiği ve meme kanserinde, mLDO değerinin bağımsız prognostik faktör olarak belirlendiği yalnızca 1  alıŐma ⁽¹⁹⁾, LODDS'un prognostik önemini inceleyen ise yalnızca 2 çalışma vardır ^(22,23). Literatür bilgisinin kısıtlı olması nedeniyle, bu çalışmada, HER-2(+) meme kanseri tanısı ile opere olan ve standart adjuvan tedavi uygulanan hastalarda mLDO ve LODDS'un hastalıksız sağkalımla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıŐtır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2008-2013 yılları arasında, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde meme kanseri tanısıyla tedavi edilen 473 hastanın arasından, HER-2(+) opere meme kanseri tanısı ile adjuvan kemoterapi ve trastuzumab uygulanmış olan 75 (%15,9) hastanın dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Neoadjuvan kemoterapi almış olan veya koltuk altı lenf düğümü diseksiyonu yapılmamış olan 36 hasta çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların yaşı, menopozal durumu, operasyon tipi, tümör

patolojisi, evresi, tümör boyutu, incelenen toplam lenf düğümü sayısı (LDT), pozitif lenf düğümü sayısı [LD(+)], negatif lenf düğümü sayısı [LD(-)], almış oldukları adjuvan tedaviler (kemoterapi, radyoterapi, trastuzumab, hormonoterapi), izlemde yerel yineleme ya da uzak metastaz gelişip gelişmediği, metastaz bölgeleri, hastaların hayatta olup olmadıkları kaydedildi.

LDO, LD(+)'in LDT'ye oranı şeklinde hesaplandı. mLDO, [LD(+) + 0,5] / [LDT + 0,5] formülüyle hesaplandı. LODDS, [LD(+) + 0,5] / [LD(-) + 0,5] oranının logaritması alınarak belirlendi. Evre grupları, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)-7 TNM sınıflaması kullanılarak oluşturuldu. Hastalısız sağkalım, tanı tarihi ile yerel yineleme ya da uzak metastaz tarihi arasında geçen süre, genel sağkalım ise tanı tarihinden ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hayatta olanlarda, yerel yineleme ya da metastaz gelişmeyen hastalarda, son izlem tarihi esas alındı. Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel değerlendirmeler SPSS software 25.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programları kullanılarak yapıldı. Sayımla belirlenen değişkenler ki-kare analizi ile ölçümle belirtilen değişkenler Mann-U Whitney testi ile analiz edildi. Pearson korelasyon analizi yapıldı. Yaşam analizinde Kaplan-Meier testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınır değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 75 hastanın medyan yaşı 48 (27-78) idi. Uygulanan cerrahi, 24 hastada (%32,0) mastektomi ve koltuk altı diseksiyonu, 51 hastada (%68,0) meme koruyucu cerrahi ve koltuk altı diseksiyonu idi. Tümör patolojisi olguların çoğunluğunda (%90,7) invaziv duktal karsinom (İDK) idi. Medyan tümör çapı 2,4 cm (0,2-9,0) saptandı. Evre 1, evre 2 ve evre 3 hastaların oranı sırasıyla %26,7, %41,3 ve %32,0 idi. Lenfatik invazyon hastaların %41,3'ünde, vasküler invazyon ise hastaların %24,0'ünde vardı. Hastalarda iyi diferansiye tümör saptanmazken, orta diferansiye tümör %41,3, kötü

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

Değişkenler	S	%
Yaş (medyan, aralık)	48,0	(27-78)
Cerrahi tipi		
Mastektomi	24	32,0
Meme koruyucu cerrahi	51	68,0
Tümör patolojisi		
İDK	68	90,7
İDK+invaziv lobuler karsinom	4	5,4
İDK+müsinöz karsinom	1	1,3
İDK+medüller karsinom	1	1,3
İnvaziv papiller karsinom	1	1,3
Tümör çapı (medyan, aralık)	2,4 cm	(0,2-9,0)
pT		
pT1	32	42,7
pT2	38	50,7
pT3	4	5,3
pT4	1	1,3
pN		
pN0	38	50,7
pN1	14	18,7
pN2	13	17,3
pN3	10	13,3
Patolojik evre		
I	20	26,7
II	31	41,3
III	24	32,0
Lenfatik invazyon		
Negatif	44	58,7
Pozitif	31	41,3
Vasküler İnvazyon		
Negatif	57	76,0
Pozitif	18	24,0
Diferansiyasyon		
İyi	0	0
Orta	31	41,3
Kötü	44	58,7
Hormon reseptörü		
Negatif	29	38,7
Pozitif	46	61,3
LDT (medyan, aralık)	15	(7-31)
LD(+) (medyan, aralık)	1	(0-30)
LD(-) (medyan, aralık)	12	(0-31)
LDO (medyan, aralık)	0,07	(0,00-1,00)
Modifiye LDO (medyan, aralık)	0,10	(0,02-1,00)
LODDS (medyan, aralık)	-0,99	(-1,80-1,32)
Adjuvan kemoterapi kür sayısı (medyan, aralık)	6	(4-9)
Adjuvan trastuzumab kür sayısı (medyan, aralık)	17	(10-18)
Adjuvan radyoterapi		
Yok	10	13,3
Var	65	86,7
Adjuvan hormonoterapi		
Yok	29	38,7
Var	46	61,3

Kısaltmalar: İDK; invaziv duktal karsinom, LD(-); negatif lenf düğümü sayısı, LD(+); pozitif lenf düğümü sayısı, LDO; lenf düğümü oranı, LDT; incelenen toplam lenf düğümü sayısı, LODDS; pozitif lenf düğümlerinin olasılık logaritması

diferansiye tümör %58,7 oranında saptandı. Hormon reseptör pozitifliği hastaların %61,3'ünde saptanırken, hastaların %38,7'sinde hormon reseptörü negatifti. Medyan LDT, medyan LD(+) ve medyan LD(-), sırasıyla 15 (7-31), 1 (0-30) ve 12 (0-31) olarak sap-

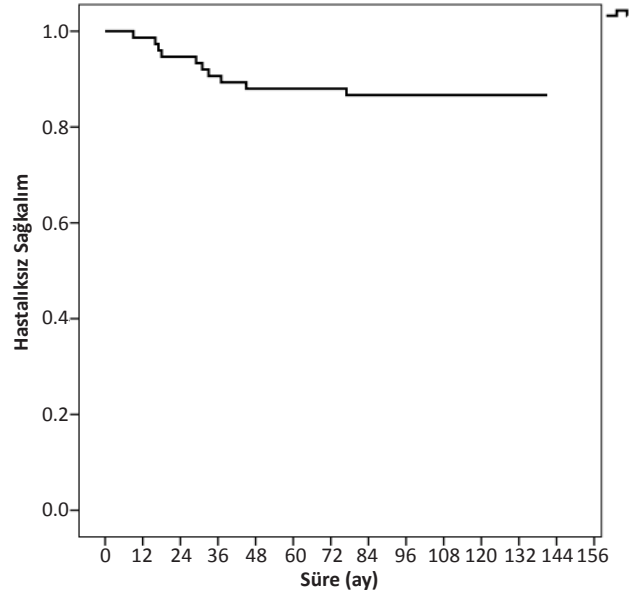
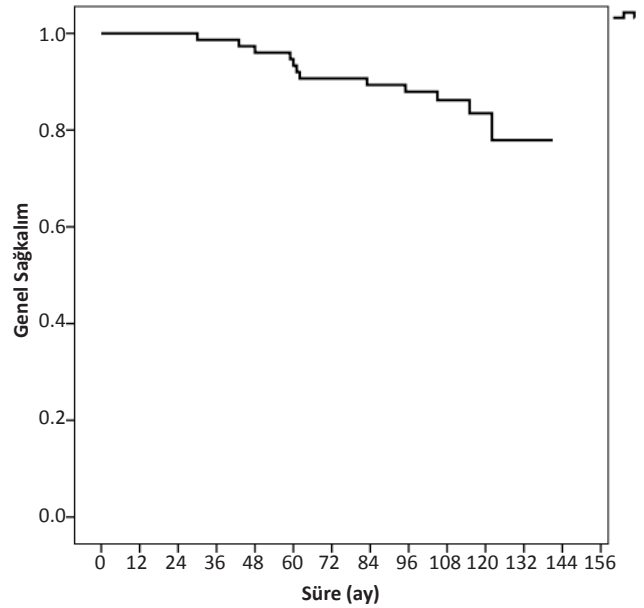
Tablo 2. Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre hastaliksız sağkalımları.

Değişkenler	Ortalama hastaliksız sağkalım (ay)	p
Yaş		
≤50	120,37	0,671
>50	129,47	
Evre		
I ve II	127,77	0,561
III	120,04	
Tümör boyutu		
<2 cm	123,22	0,025
≥ 2 cm	117,88	
Diferansiyasyon		
Orta	130,58	0,416
Kötü	120,02	
Hormon reseptörü		
Negatif	117,93	0,416
Pozitif	129,59	
LDT		
≤15	121,38	0,825
>15	125,06	
Lenf düğümü		
(-)	126,13	0,967
(+)	123,14	
pN		
pN0	126,13	0,287
pN1	118,29	
pN2	122,23	
pN3	102,30	
LD(-)		
≤ 6	118,08	0,690
> 6	127,30	
LDO		
LDO≤ 0,2	127,22	0,402
0,2< LDO≤ 0,65	117,68	
LDO> 0,65	104,57	
Modifiye LDO		
≤ 0,5	127,30	0,690
> 0,5	118,08	
LODDS		
LODDS≤ -1,0	128,65	0,641
-1,0< LODDS≤ 0	114,07	
LODDS> 0	111,78	

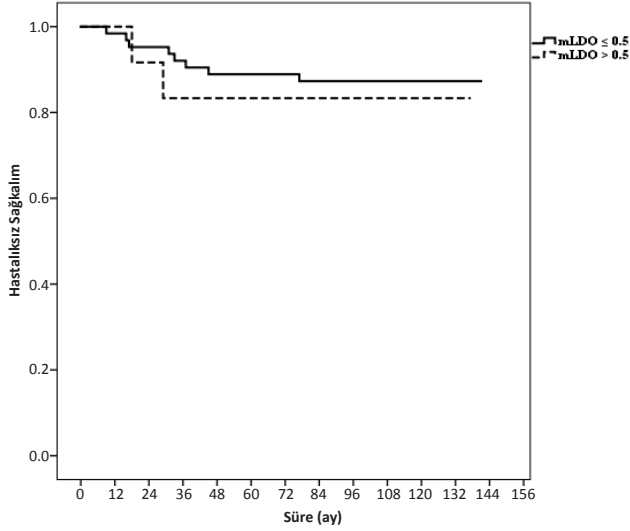
Kısaltmalar: LD(-); negatif lenf düğümü sayısı, LDO; lenf düğümü oranı, LDT; incelenen toplam lenf düğümü sayısı, LODDS; pozitif lenf düğümlerinin olasılık logaritması

tandı. Medyan LDO, medyan mLDO ve medyan LODDS, sırasıyla 0,07 (0,00-1,00), 0,10 (0,02-1,00) ve -0,99 (-1,80-1,32) saptandı. Hastalara medyan 17 kür (10-18) trastuzumab ve medyan 6 kür (4-9) kemoterapi uygulandı. Adjuvan radyoterapi hastaların %86,7'sine, adjuvan hormonoterapi ise hastaların %61,3'üne uygulandı.

Çalışmamızın medyan izlem süresi 112 ay (30-141) idi. İzlemede 12 hasta (%16,0) kaybedildi, 10 hastada (%13,3) yerel yineleme ya da uzak metastaz gelişti. Altı hastada (%8,0) yerel yineleme, 3 hastada (%4,0) karaciğer metastazı, 2 hastada (%2,7) kemik metasta-

**Şekil 1. Kaplan-Meier hastaliksız sağkalım eğrisi.****Şekil 2. Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi.**

zı, 4 hastada (%5,3) beyin metastazı, 3 hastada (%4,0) cilt/yumuşak doku metastazı saptandı. Ortalama hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım, sırasıyla 126,36±4,38 ay (aralık: 117,78-134,95) ve 128,87±3,32 ay (aralık: 122,37-135,38) saptandı (Şekil 1 ve 2). Hastaların klinik/patolojik özelliklerine, LDO, mLDO ve LODDS değerlerine göre, hastaliksız sağkalım süreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaliksız sağkalım, LDT≤ 15 olanlarda 121,38 ay, LDT> 15 olan-

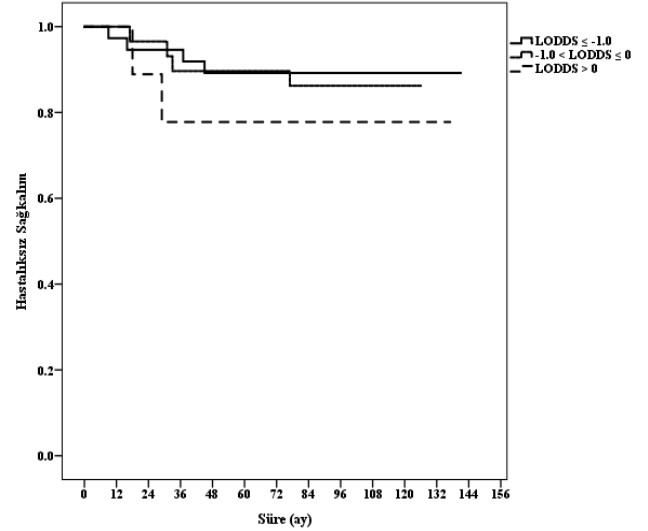


Şekil 3. Modifiye lenf düğümü oranı (mLDO) gruplarına göre Kaplan-Meier hastaliksız sağkalım eğrisi.

larda 125,06 ay saptandı ($p=0,825$). Lenf düğümü negatif olanlarda hastaliksız sağkalım 126,13 ay, pozitif olanlarda ise 123,14 ay saptandı ($p=0,967$). Hastaların pN evrelemesine göre hastaliksız sağkalım süreleri incelendiğinde, pN0, pN1, pN2 ve pN3 gruplarında sırasıyla 126,13 ay, 118,29 ay, 122,23 ay ve 102,30 ay saptandı ($p=0,287$). Hastaliksız sağkalım, LD(-) ≤ 6 olanlarda 118,08 ay, LD(-) > 6 olanlarda 127,30 ay olarak saptandı ($p=0,690$). Hastaların LDO sınıflamasına göre hastaliksız sağkalım süreleri incelendiğinde, LDO ≤ 0,2, 0,2 < LDO ≤ 0,65, LDO > 0,65 olanlarda sırasıyla, 127,22 ay, 117,68 ay ve 104,57 ay saptandı ($p=0,402$). Modifiye LDO ≤ 0,5 olanlarda hastaliksız sağkalım 127,30 ay, mLDO > 0,5 olanlarda 118,08 ay olarak saptandı ($p=0,690$, Şekil 3). LODDS değerlerine göre, hastalar LODDS1 (LODDS ≤ -1,0), LODDS2 (-1,0 < LODDS ≤ 0) ve LODDS3 (LODDS > 0) olacak şekilde 3 gruba ayrıldığında, hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla, 128,65 ay, 114,07 ay ve 111,78 ay olarak saptandı ($p=0,641$, Şekil 4).

TARTIŞMA

Meme kanserinin HER-2(+) alt tipinde, mLDO ve LODDS'un prognostik önemini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma vardır ^(19,22,23). Bu çalışmada, HER-2(+) opere meme kanseri tanısı ile adjuvan kemoterapi ve trastuzumab uygulanmış olan 75 hastanın, mLDO ve LODDS sınıflamasına göre hastaliksız sağkalım süresi



Şekil 4. LODDS gruplarına göre Kaplan-Meier hastaliksız sağkalım eğrisi.

incelendi. mLDO > 0,5 olan hastalara kıyasla, mLDO ≤ 0,5 olanlarda hastaliksız sağkalım 9,22 ay daha uzun saptandı (118,08 ay vb. 127,30 ay) ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. LODDS değerlerine göre, LODDS1, LODDS2 ve LODDS3 olacak şekilde hastalar 3 gruba ayrıldığında, hastaliksız sağkalım süreleri sırasıyla, 128,65 ay, 114,07 ay ve 111,78 ay olarak saptandı. LODDS grupları arasında klinik olarak anlamlı olabilecek sağkalım farkı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

Literatürde meme kanserinde mLDO değerinin bağımsız prognostik faktör olarak belirlendiği ve pN sınıflamasından daha üstün olduğu gösterilen tek çalışmaya HER-2(+) meme kanserli 796 hasta alınmıştır ⁽¹⁹⁾. Meme kanserinde LODDS'un bağımsız prognostik faktör olarak belirlendiği çalışmaya ise HER-2(+) meme kanserli 550 hasta dâhil edilmiştir ⁽²²⁾. Bu çalışmalara kıyasla çalışmamızda, mLDO ve LODDS sınıflamasının sağkalımla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması, çalışmamızdaki hasta sayısının daha az olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. HER-2(+) meme kanserli hastaların da dâhil edildiği ve LODDS'un meme kanserinde prognostik önemini inceleyen ikinci çalışmada ise çok değişkenli analizde LODDS'un sağkalımla anlamlı ilişkisi saptanmamıştır ⁽²³⁾. Bu iki çalışmada birbirini desteklemeyen sonuçların alınmış olması, HER-2(+) meme kanserli hastaların da dâhil edileceği başka

alışmalar ile LODDS'un prognostik öneminin aydınlatılması gerektiğini göstermektedir ^(22,23).

Oran temelli lenf düğümü sınıflaması olan LDO sınıflamasının eksiklerinin olduğu, LDO 0 ya da 1 iken, hastalık prognozunu belirleme gücünün azaldığı bildirilmiştir. Örneğin, pN0 hastalarda çıkarılan lenf düğümü kaç olursa olsun, LDO sonucu 0 olacaktır. Ayrıca, 1 lenf düğümü çıkarılan ve 1 metastatik lenf düğümü olan hastanın prognozuyla, 20 lenf düğümü çıkarılan ve tümü metastatik saptanan hastanın, LDO sonuçları 1 olsa da prognozlarının farklı olacağı kolayca tahmin edilebilir. Bu nedenle LDO sınıflamasının modifiye edilerek prognostik rolünün değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır ^(18,19). Meme kanseri tanısıyla koltuk altı lenf düğümü diseksiyonu yapılan 3.339 hastanın alındığı bir çalışmada, mLDO, hastalık prognozu belirlemede, pN sınıflamasından daha üstün bulunmuştur. Menopozal durumun, tümör çapının, pN evresinin, mLDO değerinin, östrojen ve HER-2 reseptör durumunun dâhil edildiği prognostik bir nomogram oluşturulmuş, geçerli kılınarak hastaların sağkalımlarının doğru bir şekilde belirlendiği gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Yeni yayınlanan bir çalışmada, mLDO sınıflamasının yetersiz lenf düğümü diseksiyonundaki doğruluğu, LDO, LODDS ve pN sınıflama sistemiyle karşılaştırılmıştır. mLDO sınıflamasının, özellikle yetersiz lenf düğümü (<10) diseksiyonunda LDO, LODDS ve pN sınıflamasından üstün olduğu saptanmıştır. Ancak, 2004-2012 yılları arasında opere olan hastaların alındığı bu çalışmada, hastaların HER-2 ekspresyon durumlarının kayıtlı olmaması nedeniyle mLDO sınıflamasının HER-2(+) hastalıktaki prognostik öneminin, diğer lenf düğümü sınıflamalarından üstün olup olmadığının bilinmediği vurgulanmıştır ⁽¹⁸⁾. Çalışmamız, HER-2(+) meme kanseri tanısıyla standart adjuvan tedavi almış hastalarda mLDO sınıflamasının sağkalım ilişkisini değerlendirmesi nedeniyle literatüre bu konuda katkı sağlamaktadır. mLDO grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da 9,22 aylık hastalıksız sağkalım farkı gösterilmesi, mLDO sınıflamasının HER-2(+) meme kanserindeki prognostik önemine işaret eder.

LDO sınıflamasının bir diğer dezavantajı, LDO için çok farklı sınır değerleri bildirilmiş olması ve hastaların risk gruplarına ayrılmasını sağlayacak en uygun LDO sınır değerinin henüz belirlenmemiş olmasıdır ⁽²⁴⁻³⁰⁾. Çalışmamızda, literatürde en yaygın olarak bildirilen sınır değerleri kullanılmış, hastalıksız sağkalım süresi düşük riskli ($LDO \leq 0,20$), orta riskli ($0,2 < LDO \leq 0,65$) ve yüksek riskli ($LDO > 0,65$) gruplarda sırasıyla, 127,22 ay, 117,68 ay ve 104,57 ay saptanmıştır. LDO risk grupları arasında sağkalım farkı saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

Yapılan çalışmalarda, meme kanserli hastaların risk gruplarına ayrılmasında, LD(+) sayısının yanında, LD(-) sayısının da dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır ^(14,23,29). l negatif meme kanseri tanısıyla koltuk altı diseksiyonu yapılan 394 hastada LD(-) sayısı, sağkalımı belirleyen bağımsız prognostik faktör saptanmıştır. pN0, pN1, pN2 ve pN3 evresindeki hasta oranlarının sırasıyla %59,64, %23,86, %10,91 ve %5,58 olduğu çalışmada, negatif lenf düğümü için sınır değerleri 6 seçilmiş, LD(-) ≤ 6 olanlarda, LD(-) > 6 olanlara kıyasla hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım daha kısa saptanmıştır ($p < 0,001$) ⁽¹⁴⁾. Luminal A, luminal B, HER-2(+) ve üçlü negatif meme kanseri alt tiplerinin dâhil edildiği bir çalışmada da yüksek LD(-) değerinin uzun sağkalımla, yüksek LD(+) değerinin ise kısa sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Düzey 1-2 koltuk altı diseksiyonu yapılan hastaların %52,4'ünün LD(-), %47,6'sının LD(+) olduğu çalışmada, LD(-) ≤ 9 olanlarda, LD(-) > 9 olanlara kıyasla sağkalım daha kısa saptanmıştır ($p < 0,001$). LDT, LDO ve LODDS'un sağkalımla anlamlı olarak ilişkili bulunmadığı bu çalışmada, meme kanserinin evrelemesine LD(-) sayısının dâhil edilmesinin düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır ⁽²³⁾. Yalnızca lenf düğümü (+) hastaların dâhil edildiği bir çalışmada da LDT, LD(+), LD(-) ve LDO'nun sağkalımı belirleyen bağımsız prognostik faktör oldukları gösterilmiştir. LDT > 15 olanlarda veya LD(-) > 15 olanlarda sağkalım daha uzun saptanmıştır ($p < 0,001$, $p < 0,0001$, sırasıyla) ⁽²⁹⁾. Bizim alışmamızda da benzer şekilde, LD(-) ≤ 6 olanlarda hastalıksız sağkalım 118,08 ay, LD(-) > 6 olanlarda ise hastalıksız sağkalım 127,30 ay olarak saptanmıştır. LDT ≤ 15 olanlarda hastalıksız sağkalım 121,38 ay, LDT > 15

olanlarda ise hastalısız sağkalım 125,06 ay saptanmıştır (Tablo 2).

LODDS sınıflamasının, mide, pankreas ve kolon kanserlerinde, pN ya da LDO sınıflamasına kıyasla hastalık prognozunu daha iyi belirlediği saptanmıştır⁽³¹⁻³³⁾. Yakın zaman önce meslektaşlarımız tarafından, ampulla adenokarsinomu tanısıyla opere edilen hastalarda LODDS'un sağkalımı belirleyen prognostik faktör olduğu gösterilmiştir⁽³⁴⁾. LODDS, meme kanserinde de bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmiş ve pN evrelemesinden daha üstün bulunmuştur^(20,21). LODDS'un prognostik değerinin, yetersiz lenf düğümü diseksiyonunda (<10) da geçerli olduğu saptanmıştır⁽²²⁾. Meme kanserinde menopozal durumun, tümör çapının, pN evresinin, LODDS'un, östrojen ve HER-2 reseptör durumunun dâhil edildiği prognostik bir nomogram oluşturulmuş, geçerli kılınarak hastaların sağkalımlarının doğru bir şekilde belirlendiği gösterilmiştir. Bu nomogramda hastalar LODDS değerine göre, LODDS1 (LODDS≤ -1,0), LODDS2 (-1,0< LODDS≤ 0), LODDS3 (0< LODDS≤ 1,5) ve LODDS4 (LODDS> 1,5) olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. On yıllık sağkalım oranları LODDS 1., 2., 3. ve 4. gruplarında sırasıyla, %87,1, %74,0, %48,2 ve %14,4 saptanmıştır⁽²²⁾. Bizim çalışmamızda da LODDS grupları için aynı sınır değerleri kullanılmış, LODDS> 1,5 grubunda hasta olmadığı için 3 grup oluşturulmuştur. Wen ve ark.'nın⁽²²⁾ çalışmasını destekler şekilde, LODDS1, LODDS2 ve LODDS3 gruplarında hastalısız sağkalım sırasıyla, 128,65 ay, 114,07 ay ve 111,78 ay olarak saptanmıştır (Tablo 2). HER-2(+) meme kanserinde LODDS için sınır değerleri kullanarak risk grupları oluşturan tek çalışma Wen ve ark.'nın⁽²²⁾ ve bizim çalışmamızdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında geriye dönük çalışma olması ve hasta sayısının az olması sayılabilir. Türkiye'de HER-2(+) opere meme kanserli hastalara adjuvan trastuzumab uygulaması 2009 yılında başlamıştır⁽³⁵⁾. Adjuvan trastuzumab tedavisi almayan hastaları dışladığımız bu çalışmamızda, 2008 yılından itibaren hastaların dâhil edilebilmesi ve çalışmamızın 2008-2013 yılları arasında tek merkezde yürütülmesi, hasta sayısının azlığına yol açmıştır.

Sonuç olarak, mLDO ve LODDS, meme kanserinde oran temelli yeni lenf düğümü sınıflamalarıdır. Bu çalışmamızda, HER-2(+) meme kanseri tanısı ile adjuvan kemoterapi ve trastuzumab uygulanmış olan hastalar, mLDO ve LODDS değerlerine göre risk gruplarına ayrılmış, gruplar arasında klinik olarak anlamlı olabilecek sağkalım farkı gözlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın alındığı çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamız, HER-2(+) meme kanserinde mLDO ve LODDS'un prognostik önemine dikkat çekmektedir. Kötü prognozlu olduğu bilinen HER-2(+) meme kanserinin, pN sınıflamasına katkı sağlayacak şekilde, mLDO ve LODDS aracılığıyla risk gruplarına ayrılması, klinisyenlerin en ideal tedavi ve takip stratejileri geliştirmesine yardımcı olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (16.01.2013/7).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Uygulanamaz.

Ethics Committee Approval: The approval of Tepecik Training and Research Hospital Local Ethics Committee was obtained (16.01.2013/7).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Not applicable.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. [CrossRef]
2. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA.* 2019;321(3):288-300. [CrossRef]
3. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659-72. [CrossRef]
4. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84. [CrossRef]
5. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83. [CrossRef]
6. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al; Herceptin

- Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205. [\[CrossRef\]](#)
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9. [\[CrossRef\]](#)
 8. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33. [\[CrossRef\]](#)
 9. Ebner F, Wöckel A, Schwentner L, et al. Does the number of removed axillary lymph nodes in high risk breast cancer patients influence the survival? *BMC Cancer*. 2019;19(1):90. [\[CrossRef\]](#)
 10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2020.
 11. Vinh-Hung V, Nguyen NP, Cserni G, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer: a compiled update. *Future Oncol*. 2009;5(10):1585-603. [\[CrossRef\]](#)
 12. Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1062-8. [\[CrossRef\]](#)
 13. Solak M, Turkoz FP, Keskin O, et al. The lymph node ratio as an independent prognostic factor for non-metastatic node-positive breast cancer recurrence and mortality. *J BUON*. 2015;20(3):737-45.
 14. Wang QX, Cai YF, Chen YY, et al. Additional prognostic value of lymph node ratio (LNR) and number of negative lymph nodes (NLNs) in Chinese patients with triple negative breast cancer. *Ann Clin Lab Sci*. 2017;47(1):68-75.
 15. Chagpar AB, Camp RL, Rimm DL. Lymph node ratio should be considered for incorporation into staging for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(11):3143-8. [\[CrossRef\]](#)
 16. Ahn SH, Kim HJ, Lee JW, et al. Lymph node ratio and pN staging in patients with node-positive breast cancer: a report from the Korean breast cancer society. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):507-15. [\[CrossRef\]](#)
 17. Danko ME, Bennett KM, Zhai J, Marks JR, Olson JA Jr. Improved staging in node-positive breast cancer patients using lymph node ratio: results in 1,788 patients with long-term follow-up. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):797-805.e1, 805-7. [\[CrossRef\]](#)
 18. Jin ML, Gong Y, Pei YC, Ji P, Hu X, Shao ZM. Modified lymph node ratio improves the prognostic predictive ability for breast cancer patients compared with other lymph node staging systems. *Breast*. 2020;49:93-100. [\[CrossRef\]](#)
 19. Wen J, Yang Y, Liu P, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival on the base of modified lymph node ratio in breast cancer patients. *Breast*. 2017;33:14-22. [\[CrossRef\]](#)
 20. Vinh-Hung V, Verschraegen C, Promish DI, et al. Ratios of involved nodes in early breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2004;6(6):R680-8. [\[CrossRef\]](#)
 21. Chen LJ, Chung KP, Chang YJ, Chang YJ. Ratio and log odds of positive lymph nodes in breast cancer patients with mastectomy. *Surg Oncol*. 2015;24(3):239-47. [\[CrossRef\]](#)
 22. Wen J, Ye F, He X, et al. Development and validation of a prognostic nomogram based on the log odds of positive lymph nodes (LODDS) for breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7(15):21046-53. [\[CrossRef\]](#)
 23. Wu SG, Wang Y, Zhou J, et al. Number of negative lymph nodes should be considered for incorporation into staging for breast cancer. *Am J Cancer Res*. 2015;5(2):844-53.
 24. Hatoum HA, Jamali FR, El-Saghir NS, et al. Ratio between positive lymph nodes and total excised axillary lymph nodes as an independent prognostic factor for overall survival in patients with nonmetastatic lymph node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3388-95. [\[CrossRef\]](#)
 25. Voordeckers M, Vinh-Hung V, Van de Steene J, Lamote J, Storme G. The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. *Radiother Oncol*. 2004;70(3):225-30. [\[CrossRef\]](#)
 26. Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, Olivotto IA. The prognostic significance of the percentage of positive/disseminated axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer*. 2005;103(10):2006-14. [\[CrossRef\]](#)
 27. Xiao XS, Tang HL, Xie XH, et al. Metastatic axillary lymph node ratio (LNR) is prognostically superior to pN staging in patients with breast cancer--results for 804 Chinese patients from a single institution. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(9):5219-23. [\[CrossRef\]](#)
 28. Kim JY, Ryu MR, Choi BO, et al. The prognostic significance of the lymph node ratio in axillary lymph node positive breast cancer. *J Breast Cancer*. 2011;14(3):204-12. [\[CrossRef\]](#)
 29. Kuru B. Prognostic significance of total number of nodes removed, negative nodes removed, and ratio of positive nodes to removed nodes in node positive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(10):1082-8. [\[CrossRef\]](#)
 30. Duraker N, Bati B, Çaynak ZC, Demir D. Lymph node ratio may be supplementary to TNM nodal classification in node-positive breast carcinoma based on the results of 2,151 patients. *World J Surg*. 2013;37(6):1241-8. [\[CrossRef\]](#)
 31. Aurello P, Petrucciani N, Nigri GR, et al. Log odds of positive lymph nodes (LODDS): what are their role in the prognostic assessment of gastric adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg*. 2014;18(7):1254-60. [\[CrossRef\]](#)
 32. La Torre M, Nigri G, Petrucciani N, et al. Prognostic assessment of different lymph node staging methods for pancreatic cancer with R0 resection: pN staging, lymph node ratio, log odds of positive lymph nodes. *Pancreatol*. 2014;14(4):289-94. [\[CrossRef\]](#)
 33. Arslan NC, Sokmen S, Canda AE, Terzi C, Sarioglu S. The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer. *Colorectal Dis*. 2014;16(11):O386-92. [\[CrossRef\]](#)
 34. Agalar C, Aysal A, Unek T, et al. The role of log odds of positive lymph nodes in predicting the survival after resection for ampullary adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2019 Jan 28. [\[CrossRef\]](#)
 35. T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı, Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü. Sayı: B.13.2.SGK.0.11.05.01/GSS/1077. Genelge 2009/158. Available from: <https://docplayer.biz.tr/9125967-Sayi-b-13-2-sgk-0-11-05-01-gss-1077-30-12-2009-konu-sut-ve-eklerinde-yapilan-duzenlemeler-genelge-2009-158.html>