

ARAŞTIRMA MAKALESİ

MEME KANSERLERİ SUBGRUPLARININ SIKLIĞI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİ

FREQUENCY OF BREAST CANCER'S SUBGROUPS AND EFFECT FOR SURVIVAL

Volkan Tekin¹, Mehmet Yıldırım², Nazif Erkan², Hakan Postacı³, Durmuş Ali Çetin²
Elif Selek³, Levent Genç²

¹SB Aydın Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi

²SB İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

³SB İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

ÖZET: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve 40-44 yaş arası kadınlarda kanser ölümlerinin başlıca nedenidir. Son dönemlerde meme kanserinin tanısında, evrelendirilmesinde ve tedavisinde kaydedilen ilerlemeler, hastaların sağkalımlarında önemli ölçüde düzelme sağlamıştır. Uzun yıllardır histoloji ve morfolojinin ön planda tutulduğu bir klasifikasyon kullanılmaktadır. Fakat günümüzde, aynı tedaviye rağmen aynı histoloji ve klinik evredeki hastaların, yaşam seyirlerinin farklı olabildiği görülmüştür. Moleküler tanımlamalardaki farklılıkların prognoz üzerine etkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızın amacı kliniğimizde tanı ve tedavi almış meme kanseri olgularının, subgruplarının belirlenmesi ve sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya kliniğimizde Ocak 2005 ile Ocak 2010 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen 74 hasta alınmıştır. Patoloji raporlarına göre hastalar, hormon reseptör ve c-erbB2 durumuna göre, Luminal A (hormon reseptör pozitif ve Her-2 negatif), Luminal B (hormon reseptör pozitif ve Her-2 pozitif), Triple negatif (hormon Reseptör negatif ve Her-2 negatif) ve Her-2 overekspresyonu (hormon reseptör negatif ve Her-2 pozitif) olmak üzere 4 subgruba ayrıldı. Çalışmamızda olgular, yaş, tümör boyutu, lenf nodunun metastaz durumu, histolojik grade, histolojik tip, p53 mutasyonu, Ki-67 durumu, ameliyat türü, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri açısından değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal özellikleri itibarıyla, 21(%28,4) hasta luminal A sub grubuna, 24 (%32,4) hasta luminal B sub grubuna, 12 (%16,2) hasta Her-2 overekspresyon sub grubuna, 17 (%23) hasta Triple negatif sub gruba dahil edildi. Hastaların, hastalıksız sağkalım sürelerinin ortalamaları sırasıyla, Luminal A sub grubunda 47,86 ay, Luminal B sub grubunda 45,17 ay, Triple negatif sub grupta 53,18 ay, Her 2 overekspresyonu sub grubunda 48,17 ay olarak saptandı. Hastalar sağkalımları açısından incelendiğinde; Luminal A sub grubunda 1 (%4,8) hastada, Luminal B sub grubunda 3 (%12,5) hastada,

Yazışma Adresi:

Dr Volkan Tekin

Aydın Devlet Hastanesi

E mail: drvt34@hotmail.com

Triple negatif subgrupta 2 (%11,8) hastada, Her 2 overekspresyonu subgrubunda 1 (%8,3) hastada mortalite saptandı. Luminal A hasta subgrubunda; aksilla lenf nodu evresi, tümörün histolojik tipi, tümörün büyüklüğü sağkalım üzerine etkili bulunmuşken, Her-2 overekspresyonu hasta subgrubunda; yaş, aksilla lenf nodu evresi, tümörün büyüklüğü sağkalım üzerine etkili bulunmuştur. Meme kanserlerinin subgruplarına ayrılmasındaki amaç hormonoterapi ve monoklonal antikor bazında tedaviler yapılacak grupların seçimidir. Meme kanserlerinin moleküler olarak gen ekspresyon profilleri açısından sınıflandırılması, uzun yıllardır kullanılan histoloji ve morfolojinin ön planda tutulduğu sınıflandırmaya alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri moleküler sınıflama, Luminal A, Luminal B, Triple Negatif, Her-2 overekspresyonu

ABSTRACT: Breast cancer is the most common cancer type in women and major cause of cancer death in women between the ages of 40-44. Recently, advances in the diagnosis, staging and treatment of breast cancer, provided considerably improvement of patients survival. For many years, a classification has been used that kept in the forefront of histology and morphology. But nowadays, despite the same treatment of patients with the same histology and clinical stage, prognosis can be seen in different. The definitions of molecular differences has positive effects on prognosis. The purpose of this study, identify subgroup, and evaluate the effects on survival of the had diagnosis and treatment of breast cancer cases in our clinic. From January 2005 to January 2010, 74 patients who operated for breast cancer in our clinic were enrolled in this study. Patients were divided into four subgroup according to hormone receptor and c-erbB2 status. These subgroups were; Luminal A (hormone receptor positive and Her-2 negative), Luminal B (hormone receptor positive and Her-2 positive), triple negative (hormone receptor negative and Her-2 negative) and Her-2 overexpressing (hormone receptor negative ve Her-2 positive). In our study, patients age, tumor size, lymph node metastatic status, histological grade, histological type, p53 mutation, Ki-67 status, surgery type, disease free survival and overall survival times were analyzed.

According to immunohistochemical characteristics, 21 (28,4%) patients were included in Luminal A subgroup, 24 (32,4%) patients were included Luminal B subgroup, 17 (23%) patients were included in triple negative subgroup, 12 (16,2%) patients were included Her-2 overexpressing subgroup. The mean disease free survival times of patients were 47,86 months for Luminal A, 45,17 months for Luminal B, 53,18 months for Triple negative, 48,17 months for Her-2 overexpressing. Patients were analyzed by means of survival, the mortality rate 4,8% for Luminal A, 12,5% for Luminal B, 11,8% for Triple negative, 8,3% for Her-2 overexpressing. Axillary lymph node stage, tumor histological type and tumor size were found to affect on survival in Luminal A subgroup. Age, axillary lymph node stage and tumor size were found to affect on survival in Her-2 overexpressing subgroup.

The aim of separation breast cancer to subgroups; determine the groups which to be treated with hormonal treatments or monoclonal antibody. In terms of gene expression profiles as a molecular classification of breast cancers are may be alternative for the classification used in the histology and morphology.

Keywords: Molecular classification of breast cancer, Luminal A, Luminal B, Triple Negative, Her-2 overexpressing.

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve 40- 44 yaş arası kadınlarda kanser ölümlerinin başlıca nedenidir. Kadınlarda görülen kanserlerin %30'unu meme kanseri oluşturur ve kansere bağlı ölümlerin %19'undan

sorumludur. Amerikan Kanser Derneği'nin tahminine göre, 9 kadından 1'inde yaşamı boyunca meme kanseri ortaya çıkmaktadır. 20 yıl içinde bu riskin 7 de 1 olacağı ileri sürülmüştür (1).

Son dönemlerde meme kanserinin tanısında, tiplendirilmesinde, evrelendi-

rilmesinde ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelerle, hastaların sağkalımlarında, hastalısız yaşam sürelerinde önemli ölçüde düzelme sağlanmıştır(2,3). Tedavi rejimlerinin çeşitliliğinin artması ve meme kanserinin sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanması ile "neo-adjuvan" ve "adjuvan" tedaviler gündeme gelmiş ve hangi hastaların hangi tedavi protokolleri için uygun aday olduklarının aydınlatılması amaçlanmıştır. Bundan yola çıkarak hastalar gruplandırılıp evrelendirilmeye başlanmış ve sağkalımla ilgili prognostik faktörler tanımlanmış, bunların klinik gözleme ve tedavi yanıtına olan yansımaları izlenmiştir(2,3). Böylece hastalığın morfolojik özellikleri ve sahip olunan prognostik faktörlerden yola çıkarak hastalığın seyri hakkında bir öngörü edinilmeye çalışılmıştır.

Meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumudur(2,3). Günümüzde aksiller lenf nodu tutulumunun yanısıra prognoza ve tedavi yanıtına etkili diğer faktörler de ön plana çıkmıştır. Steroid hormon reseptör durumu ve c-erbB2, BRCA, p53, cathepsin-D gibi önemli faktörler bu anlamda üst sıralardaki yerlerini almaya başlamışlardır. Bunların yanı sıra tümör çapı, yaş, menapoz durumu, tümörün gradı da prognoza katkıda bulunabilen diğer faktörlerdir(2,3). Uzun yıllardır histoloji ve morfolojinin ön planda tutulduğu bir klasifikasyon kullanılmaktadır(4-6). Fakat günümüzde aynı tedavi uygulanan aynı histoloji ve klinik evredeki hastaların seyirlerinin farklı olabildiği görülmüş, ve bundan yola çıkılarak moleküler tanımlamalardaki farklılıkların prognoz üzerine etkileri araştırmacıların yeni hedefi olmaya başlamıştır(4-6). Kandidatif reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve mikroarray teknolojisindeki gelişmeler sayesinde meme kanserlerinin moleküler olarak gen ekspresyon profilleri çıkarılmış ve bu heterojen tabloya göre de meme kanserleri sınıflandırılmıştır. Bu alanda pivotal çalışma 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından yapılmış ve meme tümörleri 4 ana gruba ayrılmıştır(4-6).

1) Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif)

· En sık görülen tipdir.

· Sadece hormonoterapi yeterlidir.

· Rekkürrens oranı düşüktür.

2) Luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER-2 pozitif)

· Daha nadir görülür.

· Rekkürrens oranı daha yüksektir.

· Hormonoterapi ve kemoterapi tedavisi gerektirir.

3)Triple negatif (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif)

·Kötü prognozludur ve genç yaşlarda görülür.

·Akciğer ve beyin metastaz olasılığı, kemik ve karaciğere metastaz olasılığından daha sıktır.

4)HER2 overekspresyonu (hormon reseptör negatif ve HER-2 pozitif)

·Yüksek gradeli tümör morfolojisi gösterirler.

·Daha sık aksiller lenf nodu metastazı saptanır.

Yeni fonksiyonel meme kanserini sınıflamasına göre östrojen reseptörü taşıyan kansinomer luminal tipe uymakta, iyi gidişli grupta yer almakta ve antiöstrojen tedaviden yüksek oranda yarar görmektedir(6,7).

En kötü prognozlu grup ise HER-2(+) ve triple negatif meme kansinomerleridir. Bu 2 grup kansinomerde genelde östrojen reseptörü negatif olmakla birlikte HER-2(+) olanlar Trastuzumab(Herceptin) tedavisinden faydalanırken bazal benzeri grupta hem hormon reseptörleri hem de HER-2/neu onkogen ekspresyonu olmadığından (triple negatif: ER, PR, HER-2 negatif) tedavi seçeneği kısıtlıdır (6,7).

Bu çalışmada, İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2005- Ocak 2010 tarihleri arasında tanı ve tedavi almış 74 adet meme kanseri olgusunun retrospektif olarak incelenerek, meme kanseri subgruplarının belirlenmesi, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin hesaplanarak, subgrup özellikleriyle korelasyonunun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğince 01.01.2005 ile 01.01.2010 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen 74 olgunun patoloji raporları ve dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olguların kimlik bilgileri kullanılarak hastane dosyalarına, patoloji raporlarına

ve adres kayıtlarına ulaşıldı. Olguların yaşları, tümörlerin boyutu, lenf nodu metastaz durumu, grade'i, histolojik tipi, östrojen ve progesteron reseptörlerinin durumu, yapılan ameliyatın türü, ameliyat sonrası kemoradyo terapi alıp almaması, hastalısız sağ kalım ve genel sağkalım süreleri yönünden olguların tüm bilgileri incelenerek kaydedildi. Hastalar operasyon sonrası ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki üç yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir kontrole çağrılarak abdomen USG, posteroanterior akciğer grafisi ve tümör markırların kontrolleri ile tümör nüksü ve metastaz varlığı açısından değerlendirildi. Mastektomi yapılmış hastalarda diğer memenin mamografisi, lumpektomi yapılmış hastalarda da bilateral mamografi yılda bir kez incelendi ve tümör nüksü olasılığı araştırıldı. Tümör nüksü şüphesi bulunan hastalarda, beyin, karın ve toraks bilgisayarlı tomografileri, kemik sintigrafisi gibi ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulmuştur. Bu bilgiler kullanılarak, 2010 American Joint Committee On Cancer (AJCC)'in TNM evrelemesi esaslarına göre her hasta evrelendirildi. Patoloji raporlarına göre hastalar, hormon reseptör pozitiflikleri ve c-erbB2 pozitifliklerine göre, Luminal A, Luminal B, triple negatif ve HER-2 overekspresyonu olmak üzere 4 subgruba ayrıldı.

- 1) Luminal A (hormon reseptör pozitif ve HER-2 negatif)
- 2) Luminal B (hormon reseptör pozitif ve HER-2 pozitif)
- 3) Triple negatif (hormon reseptör negatif ve HER-2 negatif)
- 4) HER-2 overekspresyonu (hormon reseptör negatif ve HER-2 pozitif)

Herbir subgrupta yer alan olgular telefonla arandı. Hayatta olanların kendilerinden; ölenlerin aile yakınlarından sağkalım bilgileri alınarak kaydedildi. Olguların takip süreleri ameliyat tarihlerinden başlatıldı ve hayatta olanların takip süreleri tarafımızdan arandıkları Mart 2012 tarihinde; ölenlerin ise ölüm tarihlerinde sona erdirildi. Ortalama takip süresi 51,53 ay olarak bulundu. Her bir sub grubun sıklığı ve sağkalım oranları ayrı ayrı hesaplandı. Dosyalardan toplanan veriler bilgisayara girildi, minimum-maksimum ve tutarlılık hata kontrolleri yapıldı ve SPSS yardımı ile verilerin analizi yapıldı. Verilerin

analizinde 60 Statistical Package for the Social Sciences (spss) 19 programından yararlanılmıştır. Kantitatif verilerin analizi için normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov Simirnov testi ve homojenliği Levene testi ile incelenmiş olup; normal dağılım gösterenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanılmıştır. Parametric yöntemlerden, bağımsız grupların grupların ikili karşılaştırılmasında independent *t test* çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında *one way anova* gruplar arası farkı homojen varyansa sahip olanlar için *Scheffe* ve *tukey* homojen varyansa sahip olmayanlar için tamhane 2 ve *Games-Howell* testleri kullanılmıştır. Nonparametric yöntemlerden, bağımsız grupların ikili karşılaştırılmasında *Mann whitney u* testi, çoklu grupların birbiriyle karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis H* testi gruplar arası fark için nonparametric *tukey* kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise *pearson chi-square*, *chi-square*, *continuity correction* ve *Fisher exact* testleri kullanılmıştır. Kantitatif veriler tablolarda ortalama, minimum-maximum değerler şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise *n(count)* ve *yüzdelerle(%)* ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup *p* değeri 0,05 ten küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza immünohistokimyasal özel likleri itibarıyla, 21 luminal A, 24 luminal B, 12 Her-2 overekspresyon, 17 triple negatif meme kanserli hasta dahil edildi. 74 meme kanseri hastasında minimum yaş 32, maksimum yaş 89 olarak saptandı. Ortalama yaş 57,42 olarak hesaplandı. Yaş ortalamaları sırasıyla, Luminal A grubunda 56,10 Luminal B grubunda 64,13, Her-2 overekspresyonu grubunda 51,58, Triple negatif grupta 53,71 olarak saptandı. Hastalar cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde 74 meme kanserli hastanın 72'si kadın, 2'si erkek idi. Erkek hastalar Luminal A ve Luminal B gruplarında bulunmaktaydı. Her-2 overekspresyonu ve Triple negatif gruptaki hastaların tümü kadın idi. 74

meme kanserli hastanın 38'inde tümör sağ meme yerleşimli, 36'sında ise sol meme yerleşimli idi.

Luminal A ve Her-2 overekspresyonu gruplarında tümörün baskın olarak sol meme yerleşimli olduğu gözlemlendi. Luminal B ve Triple negatif grupta ise sağ meme yerleşimi daha baskın olarak saptandı. Hastaların 45'inde ÜDK yerleşimli tümör bulunmaktaydı. Dört grupta da ÜDK en sık yerleşim yeri olarak saptandı. En az yerleşim yeri olarak AİK, 74 meme kanserli hastanın 2'sinde saptandı. Tüm hastalar incelendiğinde ADK, ikinci en sık yerleşim yeri olarak saptandı. Hastaların 70'ine modifiye radikal mastektomi, 3'üne basit mastektomi, birine meme koruyucu cerrahi yapıldığı gözlemlendi. Basit mastektomi yapılan hastaların, Luminal A, Luminal B ve Her-2 overekspresyon gruplarında yer aldığı saptandı. MKC yapılan 74 meme kanserli olgunun, 51 (%68,9)'inde İnvaziv duktal kanser histopatolojisi saptandı. Dört grupta da İDK en sık saptanan histolojik tip idi. İkinci sıklıkta medüller tip (%8,1) varlığı gözlemlendi. İLK, Luminal A ve Luminal B gruplarında saptandı, diğer gruplarda saptanmadı. Taşlı yüzük hücreli tip ve Kombine tip sadece Luminal A grubunda tespit edildi. Triple negatif gruptaki tüm hastalara MRM yapıldığı saptandı.

Hastaların histolojik grade'leri incelendiğinde; Luminal A grupta %28,6 grade 1, % 52,4 grade 2, % 19,0 grade 3 hasta, Luminal B grupta % 20,8 grade 1, % 50,0 grade 2, % 29,2 grade 3 hasta, Triple negatif grupta % 0 grade 1, % 52,9 grade 2, % 47,1 grade 3 hasta, Her-2 overekspresyon grubunda % 0 grade 1, % 66,7 grade 2, % 33,3 grade 3 hasta saptandı. Triple negatif ve Her-2 overekspresyon gruplarında histolojik grade 1 hasta olmadığı gözlemlendi. Tüm hastalar dikkate alındığında histolojik grade 2 hastalar çoğunlukta (%54,1). İkinci sıklıkta grade 3 hastalar yer almaktaydı (%31,1). Hastalar tümör boyutları açısından incelendiğinde; T2 tümörler çoğunlukta ve hastaların yarısını oluşturmaktaydı, 37 hasta (%50,0). T2 hastalar Luminal B grubu hariç diğer tüm gruplarda baskın durumdaydı. Luminal A grupta % 23,8 T1, %57,1 T2, % 14,3 T3, % 4,8 T4 hasta saptandı. Luminal B grupta %41,7 T1, %29,2 T2,

%25,0 T3, %4,2 T4 hasta saptandı. Triple negatif grupta ise %11,8 T1, % 58,8 T2, % 17,6 T3, %11,8 T4 hasta saptandı. Her-2 overekspresyon grubunda %8,3 T1, % 66,7 T2, % 25,0 T3 hasta saptandı. Hastalar aksillada metastatik lenf nodu tutulumu açısından incelendiğinde; Luminal A grubunun % 55,0'ında, Luminal B grubunun % 43,5'inde, triple negatif grubun % 64,7'inde, Her-2 overekspresyon grubunun % 63,6'sında metastatik lenf nodu saptandı. Basit mastektomi yapılan üç hastada aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmadığı için incelemeye dahil edilmedi. Bu hastaların biri Luminal A grubuna, biri Luminal B grubuna, sonuncusu ise Her-2 overekspresyon grubuna ait idi. En fazla metastatik lenf nodu triple negatif grubunda bulunmaktaydı (%64,7). Basit mastektomi yapılan üç hastaya aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmadığı için incelemeye dahil edilmedi. Bu hastaların biri Luminal A grubuna, biri Luminal B grubuna, sonuncusu ise Her-2 overekspresyon grubuna ait idi.

Hastalar aksiller nod tutulumu evresi açısından incelendiğinde; tüm gruplarda histolojik olarak bölgesel lenf nodu saptanmayan hasta sayısı çoğunlukta idi. N0 hasta sayısı 34 (% 47,9), N1 hasta sayısı 16 (% 22,5), N2 hasta sayısı 13 (% 18,3), N3 hasta sayısı 8 (%11,3) olarak saptandı. Hastalar TNM evre klasifikasyonuna göre incelendiğinde; Evre 1' de 12 (%16,2) hasta, Evre 2' de toplam 36 (%48,7) hasta, Evre 3' de toplam 23 (%31,1) hasta, Evre 4' de ise 3 (%4,1) hasta yer almaktaydı. Tüm subgruplar incelenildiğinde Evre 2 hasta sayısı tüm subgruplarda baskın görülmektedir. Hastalar p53 mutasyonu açısından incelendiğinde; Luminal A grubunun % 42,9'unda, Luminal B grubunun % 41,7'sinde, triple negatif grubunun % 23,5'inde, Her-2 overekspresyon grubunu % 50,0'ında, p53 mutasyonu saptandı. Toplam 74 hastanın 45'inde (%60,8) p53 mutasyonu saptanmazken, 29'unda (%39,2) p53 mutasyonu saptandı. Hastalar Ki-67 durumu açısından incelendiğinde; Luminal A grubunun % 33,3'ünde, Luminal B grubunun % 100'ünde, Triple negatif grubunun % 70,6'sında, Her-2 overekspresyon grubunu % 83,3'ünde Ki-67 pozitifliği saptandı. Toplam 74 hastanın,

21'inde (%28,4) Ki-67 durumu negatif saptanırken, 53'ünde (%71,6) pozitif saptandı. Hastalar radyoterapi tedavisi açısından incelendiğinde; Luminal A grubunda 11 (%52,4) hastanın, Luminal B grubunda 9 (%37,5) hastanın, Triple negatif grupta 12 (%70,6) hastanın, Her-2 overekspresyonu grubunda 5 (%41,7) hastanın radyoterapi tedavisi gördüğü saptandı.

Toplam 74 hastanın, yarısı radyoterapi görmüşken, diğer yarısı görmemişti. Hastalar kemoterapi tedavisi açısından incelendiğinde; Luminal A grubunda 17 (%81) hastanın, Luminal B grubunda 19 (%79,2) hastanın, Triple negatif grupta 16 (%94,1) hastanın, Her-2 overekspresyonu grubunda 12 (%100) hastanın kemoterapi tedavisi gördüğü saptandı.

Toplam 74 hastanın, 64'ü (%86,5) kemoterapi almışken, 10 (%13,5) hasta kemoterapi almamıştı. Hastalar hormono terapi tedavisi açısından incelendiğinde; Luminal A grubunda 18 (%85,7) hastanın, Luminal B grubunda 21 (%87,5) hastanın, triple negatif grupta 1 (%5,9) hastanın, Her-2 overekspresyonu grubunda bir (%8,3) hastanın hormono terapi tedavisi gördüğü saptandı. Hastalar mortalite açısından incelendiğinde; Luminal A grubunda 1 (%4,8) hastada, Luminal B grubunda 3 (%12,5) hastada, Triple negatif grupta 2 (%11,8) hastada, Her-2 overekspresyonu grubunda bir (%8,3) hastada mortalite varlığı saptandı. Toplam 74 hastanın, 7'sinde (%9,5) mortalite saptandı. Hastalar metastaz varlığına göre incelendiğinde; Luminal A grubunda 3 (%14,3) hastada, Luminal B grubunda 4 (%16,7) hastada, Triple negatif grupta 3 (%17,6) hastada, Her-2 overekspresyonu grubunda 2 (%16,7) hastada metastaz varlığı saptandı. Toplam 74 hastanın, 12 (%16,2) sinde metastaz varlığı saptandı. Hastalar metastaz görülme sürelerine göre incelendiğinde; Luminal A ve Her-2 overekspresyonu gruplarında tanı anında uzak organ metastazı varlığı saptandı. Triple negatif grubun metastazın en geç görüldüğü grup olduğu tespit edildi. Hastalar metastaz yerleri açısından incelendiğinde; Luminal A grubunda 3, metastatik hastada 6 uzak organ metastazı olduğu, Luminal B grubunda 4 metas-

tatik hastada 5 uzak organ metastazı olduğu, triple negatif grupta 3 metastatik hastada 4 uzak organ metastazı olduğu, Her-2 overekspresyonu grubunda 2 metastatik hastada 5 uzak organ metastazı olduğu saptandı.

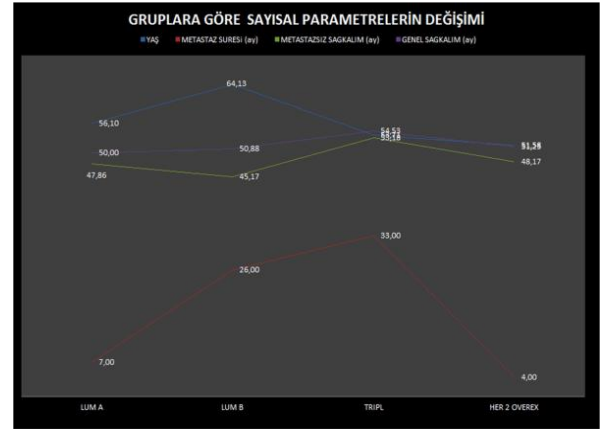
Toplam 12 metastatik hastada, toplam 20 uzak organ metastazı olduğu görüldü. Uzak organ metastazının en sık görüldüğü organ olarak kemik, en az görüldüğü organ beyin olarak saptandı. Hasta gruplarında aksiller metastatik nod tutulumu ile uzak organ metastaz ilişkisini değerlendirmek için *Chi Square* testi yapıldı. Luminal A, B, Triple negatif ve HER-2 overekspresyonu grubunda aksiller metastatik nod tutulumu ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,178,p:0,162,p:0,938,p:0,428).

Hasta gruplarında yaş ile uzak organ metastaz ilişkisini değerlendirmek için *Mann-Whitney* testi yapıldı. Luminal A, B ve triple negatif hasta hasta grubunda yaş ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken (p:0,974, p:0,470, p:0,165), Her-2 overekspresyonu hasta grubunda yaş ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p:0,027). Luminal A hasta grubunda, tümörün histolojik tipi ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken (p:0,019). Luminal B, Triple Negatif ve Her -2 overekspresyonu hasta grubunda, tümörün histolojik tipi ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p:0,504, p:0,432, p:0,670). Luminal A ve tümörün büyüklüğü ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p:0,001, p:0,027). Luminal B ve Triple Negatif hasta grubunda, tümörün büyüklüğü ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,626,p:0,466). Luminal A hasta grubunda, tümörün histolojik gradesi ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel anlam hiçbir grupta saptanmadı. (p:0,660, p:0,424, p:0,600, p:0,584) Luminal A ve Her-2 overekspresyonlu hasta grubunda, aksiller lenf nodu tutulumunun evresi ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p:0,031,

p:0,012). Luminal B ve Triple negatif hasta grubunda ise saptanmadı (p:0,105, p:0,896). Luminal A, B, Triple negatif ve Her-2 overekspresyonu hasta grubunda, tümörün p53 mutasyonu ile uzak organ metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,719, p:0,459, p:0,659, p:0,999). Benzer sonuç Ki-67 durumu ile uzak organ metastaz ilişkisinde de görüldü (p:0,998, p:1,000, p:0,870, p:0,166). Hastaların hastalısız sağ kalım sürelerinin ortalamaları sırasıyla, Luminal A grubunda 47,8 ay, Luminal B grubunda 45,17, Triple Negatif grupta 53,18, Her-2 overekspresyonu grubunda 48,17 ay olarak saptandı. Toplam 74 hastanın, 12 (%16,2) sinde metastaz varlığı saptandı. Hastalar metastaz varlığına göre incelendiğinde; Luminal A grubunda 3 (%14,3) hastada, Luminal B grubunda 4 (%16,7) hastada, Triple negatif grupta 3 (%17,6) hastada, Her-2 overekspresyonu grubunda 2 (%16,7) hastada metastaz varlığı saptandı. Hastaların genel sağkalım sürelerinin ortalamaları sırasıyla, Luminal A grubunda 50 ay, Luminal B grubunda 50,8 ay, Triple negatif grupta 54,5 ay, Her-2 overekspresyonu grubunda 51,2 ay olarak saptandı. Toplam 74 hastanın, 7'sinde (%9,5) mortalite saptandı. Hastalar mortalite açısından incelendiğinde; Luminal A grubunda 1 (%4,8) hastada, Luminal B grubunda 3 (%12,5) hastada, Triple Negatif grupta 2 (%11,8) hastada, Her-2 overekspresyonu grubunda 1 (%8,3) hastada mortalite saptandı (Tablo1).

TARTIŞMA

İmmünohistokimyasal markırların prognoz, sağkalım ve meme kanseri alt gruplarıyla ilişkisi ve tedavi programlarını yönlendirme potansiyeli belirginleştikçe daha da fazla önemli duruma gelmiştir. Bununla birlikte "Triple Negatif" adı altında Östrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR) ve c-erbB2 Reseptörü (Her-2) açısından negatif özel bir alt grup oluşmuştur(8).



Tablo1 Gruplara göre sayısal parametrelerin değişim grafiği

Hormon reseptör pozitif meme kanserlerine (Luminal A ve Luminal B) zit olarak kötü prognozlu bu grupta daha az tedavi seçeneği vardır (9). Triple negatif olarak adlandırılan bu subgrup güncel hormonal ve trastuzumab gibi hedefe yönelik tedavilerden hedef eksikliği nedeniyle fayda görmemektedir(10). Bu grup meme kanserli hastaların %10-15'ini oluşturur (11,12). Diğer meme kanserlerine göre agresif ve kötü prognozlu (8, 13). Özellikle de daha genç yaşta kadınlarda görülür. Olgularda aksillada nodal tutulum daha yüksek oranda olmaktadır(10,14,15). Metastazlar, daha erken dönemde ve sıklıkla visseral organlara olmak tadır(16). Bu hastalar, özellikle uzak metastaz açısından takip edildiğinde, tanı sonrası ilk 5 yılda uzak metastaz oluşma sıklığı oldukça anlamlıdır ve bununla birlikte Triple Negatif subgrupta uzak metastaz oluşma zamanı, tanı sonrası 3. yılda pik yaparken diğer gruplarda takip boyunca risk sabit kalmıştır(9). Bizim çalışmamızda Triple Negatif hasta grubunda yaş ortalaması 53,71(41-77), ve hastaların %52,9'u 50 yaşın altındadır. Luminal A hasta grubunda yaş ortalaması 56,1 ve hastaların % 38'i 50 yaşın altındadır. Luminal B hasta grubunda yaş Ortalaması 64,1 ve hastaların % 12,5' i 50 yaşın altındadır. Her-2 overekspresyonu hasta grubunda yaş ortalaması 51,5 ve hastaların % 41,6'sı 50 yaşın altındadır. Bizim bulgularımız literatür ile uyumludur(10,14,15). Literatürde tümörün; vakaların %47-%50'sinde üst dış kadran yerleşimli olduğu bildirilmektedir(17). Bu oranlar, değişik kadranlardaki meme

dokusu miktarı ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda, Luminal A hasta grubunda üst dış kadranda %71,4; Luminal B hasta grubunda üst dış kadranda %58,3; Triple negatif hasta grubunda üst dış kadranda % 52,9; Her-2 over ekspresyonu hasta grubunda üst dış kadranda %58,3 oranında saptanmıştır. Bizim bulgularımız literatür ile uyumludur(17). Triple Negatif meme kanserleri, diğer meme kanserlerine göre daha agresiv fenotipli olup ve daha kötü prognoza sahiptir. Rekürrens ve uzak organ metastaz oranlarının daha yüksek ve erken dönemde olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur (8,18,19). Ihemelandu ve arkadaşlarının 372 vakalık serisinde, takipte tüm metastazların %42,9'unu Triple Negatif meme kanserli hastaların oluşturduğunu ve çalışmasında Triple Negatif hasta grubunda %18,9, Luminal B hasta grubunda ise %6,8 oranında uzak organ metastazı saptandığını belirtmiştir. Bununla birlikte Triple Negatifliğin uzak organ metastazı için prediktör olduğunu savunmuşlardır(20). Triple negatif meme kanserlerinde diğer kanserlere göre daha az olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur(21,22). Dent ve arkadaşları 1608 vakalık serilerinde Triple negatif hasta grubunda metastazların %63,9'unun viseral organlara ve %16,4'ünün kemiğe, non-Triple Negatif grupta ise, %41,5'inin viseral organlara ve %39,5'inin kemiğe olduğunu bildirmişlerdir(23). Çalışmamızda; Luminal A hasta grubunda uzak organ metastazlarının %50'sinin viseral organlara, %50'sinin kemiğe, Luminal B hasta grubunda uzak organ metastazlarının %20'sinin viseral organlara, %80'sinin kemiğe, Triple Negatif hasta grubunda uzak organ metastazlarının %25'inin viseral organlara, %75'inin kemiğe, Her-2 overekspresyonu hasta grubunda uzak organ metastazlarının %60'ünün viseral organlara, %40'ünün kemiğe olduğu saptanmıştır. Luminal B hasta grubunda literatürle uyumlu bulgular saptanmışken, Triple Negatif hasta grubunda literatürle uyumsuz bulgular mevcuttu. Triple Negatif hasta grubunda uzak organ metastazlarının %25'inin viseral organlara, %75'inin kemiğe, Her-2 overekspresyonu hasta grubunda uzak organ metastazlarının %60'ünün viseral

organlara, %40'ünün kemiğe olduğu saptanmıştır. Luminal B hasta grubunda literatürle uyumlu bulgular saptanmışken, triple Negatif hasta grubunda literatürle uyumsuz bulgular mevcuttu. Bununla birlikte Triple Negatif grupta, uzak organ metastazı oluşma zamanı tanı sonrası 3. yılda pik yaparken diğer gruplarda ise takip boyunca metastaz oluşma riski sabit kalmaktadır (9). Linderholm ve arkadaşları çalışmalarında, ortalama metastaz zamanını Triple Negatif hasta grubu için 19 ay, non-triple Negatif grup için 33,9 ay olarak bildirmiştir(24). Çalışmamızda ortalama metastaz zamanı; Luminal A hasta grubu için 7 ay, Luminal B hasta grubu için 26 ay, Triple Negatif hasta grubu için 33 ay, Her-2 overekspresyonu hasta grubu için 4 ay olarak saptanmıştır. Luminal A ve Her -2 overekspresyonu hasta gruplarında tanı anında uzak organ metastazlarının varlığı olabilir. Ihemelandu ve arkadaşları çalışmalarında, tümör boyunun 2 cm.den büyük olması, aksiler nod tutulumu ve Triple Negatif subtip'in uzak organ metastazı için önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmışlardır(20). Dent ve arkadaşları ise serilerinde aksilla tutulumunu Triple Negatif grup için %54,5, non-Triple Negatif grup için %43,1 olarak bildirmiştir(23). Bu yüksek oranlara rağmen literatürde Triple Negatif meme kanserinde aksillada nod tutulumunu %20-25 gibi daha düşük oranda bildiren çalışmalarda mevcuttur(19,25).

Meme kanserlerinin subgruplara ayrılmasındaki amaç hormonoterapi ve mono klonal antikor bazında tedavilerin yapılacağı grupların seçimidir.

Bizim çalışmamızda; Luminal A hasta grubunda; aksilla lenf nodu evresi, tümörün histolojik tipi ve tümörün büyüklüğü ile uzak organ metastazı arasında ilişki saptanmıştır.

Her -2 overekspresyonu hasta grubunda ise yaş, aksilla lenf nodu evresi, tümörün büyüklüğü ile uzak organ metastazı arasında ilişki saptanmıştır.

Bu hasta gruplarının bireysel olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu sayede yeni çalışmalarla desteklenen tedavi sonuçlarının alınabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1) The Centers for Disease Control and Prevention (US). Deaths from Breast Cancer United States 1991. JAMA 1994; 125:1395-7.
- 2) Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven, 1996: 403-25.
- 3) Rosen PP. Immunohistochemical detection of HER-2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma cancer. BMJ 1995; 75: 1320-6.
- 4) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:10869-74.
- 5) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:8418-23.
- 6) Gusterson A.B, Ross T.D, Heath J.V, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. Breast cancer reseach 2005,7:143- 8.
- 7) Fulford LG, Easton DF, Reis- Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. Histopathology 2006; 49: 22-34.
- 8) Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. Cancer 2007; 109:1721-8.
- 9) Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. Lancet Oncol 2007; 8:235-44.
- 10) Dawson SJ, Provenzano E, Caldas C. Triple-negative breast cancers: clinical and prognostic implications. Eur J Cancer 2009; 45(suppl 1):27-40.
- 11) Linderholm B, Lindh B, Tavelin B et al. p53 and vascular-endothelial-growthfactor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma. Int J Cancer 2000; 89: 62.
- 12) Linderholm BK, Lindahl T, Holmberg L et al. The expression of vascular endothelial growth factor correlates with mutant p53 and poor prognosis in human breast cancer. Cancer Res 2001; 61: 2256-60.
- 13) Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E et al (2009) Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res 11:R31
- 14) Lund MJ, Trivers KF, Porter PL, et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a populationbased study in Atlanta, GA. Breast Cancer Res Treat 2009; 113:357-70.
- 15) Bouchalova K, Cizkova M, Cwiertka K, et al. Triple negative breast cancer: current status and prospective targeted treatment based on HER1 (EGFR), TOP2A, and C-MYC gene assessment. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2009; 153:13-7.
- 16) Luck AA, Evans AJ, Green AR, et al. The influence of basal phenotype on the metastatic pattern of breast cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2008; 20:40-5.
- 17) Ünal A. Meme Kanserleri. Klinik Cerrahi Onkoloji. 1.Baskı, Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1997, Ankara.
- 18) Dees EC, Shulman LN, Souba WW, Smith BL. Does information from axillary dissection change treatment in clinically

node-negative patients with breast cancer? An algorithm for assessment of impact of axillary dissection. *Ann Surg* 19;226:279- 86.

19) Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Hait W, Toppmeyer D: Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative earlystage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5652-7.

20) Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Siram SM, Leffall LD Jr, Dewitty RL Jr, Frederick WA. Basal cell-like (triple-negative) breast cancer, a predictor of distant metastasis in African American women. *Am J Surg* 2008 ;195:153-8.

21) Hicks DG, Sm Short, Prescott NL et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin 5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1097-1104.

22) Ridriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E et al (2006) Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12:1533-9.

23) Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-

negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115:423-8.

24) Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, Elmberger G, Skoog L, Lehtiö J, Lewensohn R. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1639-46.

25) Billar JA, Dueck AC, Stucky CC, Gray RJ, Wasif N, Northfelt DW, McCullough AE, Pockaj BA. Triple-negative breast cancers: unique clinical presentations and outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:384-90.

Yazının alınma tarihi:08.04.2013

Kabül tarihi:30.04.2013

Online basım:02.05.2013