

Üçlü (ER, PGR, HER2) Negatif 47 Meme Kanseri Hastanın Değerlendirilmesi

Analysis of 47 Patients with Triple Negative (ER, PGR, HER2) Breast Cancer

Mehmet Emin GÜNEŞ,¹ Gürhan ÇELİK,¹ Fadime Didem TRABULUS,¹
Şefika AKSOY,¹ Emre ÖZORAN,¹ Acar AREN,¹ Zuhul GÜCİN,² Fadime BAHADIR²

ÖZET

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, morfolojik, klinik, hormon reseptör düzeyi, tedaviye yanıtına göre farklı özellikleri olan tümörlerdir. Günümüzde bu tümörlere yapılan medikal tedavilerde ER, PGR, HER2 düzeyleri önemli ölçüde yol gösterici ve sağkalımı etkileyici prognostik faktörlerdir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalarda yapılan tarama sonucu her üç prognostik ve prediktif proteini (ER, PGR, HER2) negatif olan 47 olgu değerlendirilmeye alındı. Ortanca 36 aylık takip ortaya konuldu ve yinelemeler değerlendirildi.

Bulgular: Kırk yedi hastanın 23'ü (%49) 50 yaş altı, 24'ü (%51) 50 yaş üstüdür. Olguların çoğu invazif duktal karsinom (%78) olup ikinci sıklıkla metaplastik karsinom ve miyoepitelyal diferansiyon gösteren invaziv duktal karsinomdur. Olguların %36'sı nükleer grade II, %64'ü nükleer grade III idi, %36'sında anjiyolenfatik invazyon vardı. Olguların ortalama tümör çapı 3,6 cm olup; %14'ü T1 (0-2 cm), %86'sı T2 (2-5 cm), %10'u T3 (>5 cm) idi. Olguların %41,2'sinde lenf bezi metastazı saptanmadı, %58'sinde lenf bezi metastazı vardı. Olguların %68'ine modifiye radikal mastektomi, %32'sine meme koruyucu cerrahi yapıldı. Olguların %92'sine radyoterapi ve kemoterapi yapılmıştır. Otuz altı aylık takipte 17 (%36) olguda yineleme meydana geldi. Yinelemeleri 7'si lokal (%41), 10'u uzak yineleme (%59) idi.

Sonuç: Triple negatif tümörler kötü prognozlu yüksek histolojik gradeye sahip, invazyon riski yüksek, sağkalımı kötü olan tümörlerdir. ER, PGR, HER2'yi hedefleyen günümüz tedavilerinden yararlanamayan bu grup hastaların yeni yaklaşımlara ihtiyaçları vardır.

Anahtar sözcükler: HER2; meme kanseri; östrojen reseptörü; progesteron reseptörü.

SUMMARY

Objectives: Breast cancer is the most common cancer in women. Breast cancer responds variable depending on morphological, clinical, hormonal receptor level differences. In current medical practice ER, PGR, HER2 levels have been important prognostic factors changing the outcome and the treatment modalities.

Methods: Women operated for breast cancer in our clinic were analysed. 47 cases with negative prognostic and predictive proteins (ER, PGR, HER2) were included in the study. Median follow-up was 36 months and recurrences were evaluated.

Results: 23 (49%) patients were younger than 50, 24 (51%) were older than 50. Most of the cases were invasive ductal carcinoma (78%), second most common was metaplastic carcinoma followed by invasive ductal carcinoma showing myoepithelial differentiation. 36% of the tumors were nuclear grade II, 64% were nuclear grade III. 36% of the tumors had angiolymphatic invasion. Average tumor size was 3.6 cm. 14% of the tumors were T1 (0-2 cm), 86% were T2 (2-5 cm), 10% were T3 (larger than 5 cm). There was no lymph node metastasis in 41.2% of the patients. 58% had lymph node metastasis. Modified radical mastectomy was performed in 68%, 32% had lumpectomy. 92% underwent chemotherapy and radiotherapy. During the 36 month follow up recurrence occurred in 17 (36%) cases. 7 were local (41%) and 10 (59%) were distant recurrences.

Conclusion: Triple negative breast cancers have bad prognosis with high histopathological grade, high risk of invasion and short outcome. Current medical practice focuses on therapies useful for ER, PGR, HER2 positive tumors thus new treatment modalities targeting triple negative breast cancer are needed.

Key words: HER2; breast cancer; estrogen receptor; progesterone receptor.

Geliş tarihi (Submitted): 16.03.2012 Kabul tarihi (Accepted): 19.09.2012

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Mehmet Emin Güneş. e-posta (e-mail): memgunes@hotmail.com

GİRİŞ

Meme kanserleri oldukça sık görülen ancak biyolojik davranış olarak geniş bir yelpazede dağılan heterojenöz bir hastalık grubudur. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen karsinomdur.

Meme kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında kanser olgularının %28-32'sinden ve kanser ölümlerinin %17.6'sından sorumludur. Meme karsinomları morfolojik, klinik, hormon reseptör düzeyi, tedaviye yanıtına göre farklı özellikleri olan heterojenöz gruplara sahip tümörlerdir. Bu farklılığın sebebi altta yatan hedef hücre (kanseri hücresi) popülasyonundaki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresör gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlardır.^[1]

Gelişen tanı ve tedavi yöntemleri ile meme kanserinden ölüm oranlarında belirgin azalma olmuştur. Meme kanserinde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde, bu tümörün özelliklerinin iyi anlaşılması önemli rol oynamaktadır. Tümör çapı, tümör gradı, hasta yaşı, aksiler lenf nodlarının tutulması ve hormon reseptörlerinin durumu temel prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Son yıllarda lenfovasküler invazyon durumu ve "Human Epidermal Growth Factor Receptor-2" (HER2) durumu, ER, PGR, düzeyleri de önemli prognostik faktör olmuştur.^[2] Hormon reseptör negatif ve HER2 negatif tümörler meme kanserleri arasında en kötü seyirli gruplar arasındadır. Bazal benzeri meme karsinomlarının tüm meme karsinomları içinde ortalama (%2-18) %10 kadar kısmı oluşturdukları; üçlü negatif grupta ise %50'den fazla yer aldıkları belirtilmektedir. Tümör grupları içinde prognozu kötü medikal tedavilere dirençli ER (-), PR (-), HER (-) olan bazal meme karsinomları üzerinde çok çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yeni fonksiyonel meme karsinomu sınıflamasına göre östrojen reseptörü taşıyan karsinomlar luminal tipe uymakta, iyi gidişli grupta yer almakta ve antiöstrojen tedaviden yüksek oranda yarar görmektedir. En kötü prognozlu grup ise HER2 (+) ve bazal meme karsinomlarıdır. Bu iki grup karsinomda genelde östrojen reseptörü negatif olmakla birlikte HER (+) olanlar trastuzumab tedavisinden faydalanırken bazal benzeri grupta hem hormon reseptörleri hem de HER2/neu onkogen ekspresyonu olmadığından (triple negatif) tedavi seçene-

ği kısıtlıdır. "Triple negatif" grup olarak tanımlanan bu tümörler diğer meme kanserlerinden sağ kalım yönünden de farklılıklar göstermektedir.^[3]

Çalışmamızda 2001-2007 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde meme karsinomu nedeniyle opere edilerek patoloji laboratuvarına gönderilen mastektomi ve eksizyonel biyopsi materyalleri incelendi. Triple negatif 47 meme karsinom olgusu incelenerek sonuçları ortaya konuldu.

BULGULAR

Kırk yedi olguluk çalışma grubunun 23'ü (%49) 50 yaş altı, 24'ü (%51) 50 yaş üstüdür. Olguların %78'i invaziv duktal karsinom olup ikinci sıklıkla metaplastik karsinom ve miyoepitelyal diferensiyasyon gösteren invaziv duktal karsinomdur. Ortalama yaş 52 (27-79) idi. Tüm karsinomlarda nükleer gradleme yapılmıştı. Olguların %36'sı nükleer grade II, %64'ü nükleer grade III idi. Olguların %64'ünde anjiyolenfatik invazyon tespit edilmedi, %14'ünde anjiyolenfatik invazyon tespit edildi. Tümör çapları TNM sınıflamasına göre gruplandırıldı. Olguların tümör çapı 3.6 cm olup %14'ü T1 (0-2 cm), %86'sı T2 (2-5 cm), %10'u T3 (5 cm üzeri) idi. Tümör nekrozu 41 (%87.23) olguda mevcut olup 6 (%12.77) olguda izlenmedi.

Aksiller lenf bezi metastazı sınıflandırması TNM sınıflamasına göre yapıldı. Olguların %41.2'sinde aksiler lenf bezi metastazı saptanmadı (N0). %58.8'inde aksiler lenf bezi metastazı mevcuttu. %25.6 N1 (1-3), %7.6'sı N2 (4-9), %25.6'sı N3 (10 ve üzeri) olarak saptandı. Olguların %68'ine modifiye radikal mastektomi %32'sine meme koruyucu cerrahi beraberinde aksiler küretiler olacak şekilde yapıldı. Olguların %92'sine postoperatif dönemde kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Ortanca 36 aylık takipde 17 (n=36) olguda yineleme meydana geldi. Yinelemeleri 7'si lokal (%41), 10'u uzak yineleme (%59) idi. Ortanca hastalıksız sağ kalım 32 ay genel sağ kalım 42 aydı. Beş yıllık hastalıksız sağ kalım %21, genel sağ kalım %71 idi.

TARTIŞMA

Meme kanseri sık görülen sürekli artış gösteren hastalıktır. Kadınlarda en sık görülen kanser olup tanı ve tedavi yöntemleri alanındaki tüm gelişmelere rağmen

men ölüm nedenleri arasında akciğer karsinomundan sonra 2. sırada yer alır. Bununla beraber tarama programlarının düzenli uygulanması ve erken evre meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi stratejilerindeki gelişmelere bağlı olarak son 3 dekattır gelişmiş ülkelerdeki mortalite oranı azalmaktadır. Hormon reseptör pozitif ve HER2 pozitif meme kanserleri, meme kanserli hastaların sırasıyla %75-80 ve %15-20'sini oluşturmaktadır. HER2 pozitif meme kanserlerinin yarısından fazlası aynı zamanda hormon reseptör pozitifdir. Geriye kalan meme kanserli hastaların %10-15'i hem hormon hem de HER2 negatif hasta grubunu oluşturur. Triple negatif olarak adlandırılan bu grup güncel hormonal tedavilerden fayda görmezler.^[4] Bu nedenle triple negatif meme kanserlerinde yeni tedavi arayışları araştırmacıları meme kanserlerinin bu türü üzerinde çalışmaya yöneltmiştir. Örneğin diğer tiplerden farklı olarak triple negatif meme kanserlerinin yarısında %50-70 EGFR-1 pozitifliği saptanması, bu reseptörün tedavide hedef olabileceğini ortaya koymuştur.^[5]

1987'de Dairkee ve ark. memede bazal CK+ karsinomların daha erken nüks yaptığını ve prognostik öneme sahip olabileceğini belirtmişlerdir.^[5]

Rakha ve ark. 1986-1998 yılları arasında tanı alan 1994 invaziv meme karsinomu olgusunda %16.3'ünde triple negatif fenotipli [ER(-), PGR(-), HER2(-)] tümör grubunun morfolojik ve klinik özelliklerini incelemişlerdir.^[3,4,6-9] IHK olarak: ER, PR, HER2, AR, EGFR, P. cadherin, E. cadherin, CK5/6, CK14, p53 çalışmışlardır. Tümörlerin çoğu invaziv duktal karsinom (NOS), büyük çaplı, ekspansil büyüme paterni gösteren, prognostik indeksi kötü, nüks ve uzak metastaz oranı yüksek, hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım açısından kötü klinik gidişli tümörler olduğunu bildirmişlerdir. Bu tümörlerde: AR (-), E. cadherin (-), bazal CK (+), P. cadherin (+), p.53 (+), EGFR (+) saptanmıştır.^[7-10]

Sonuç olarak lenf nodları negatif olan tümör gruplarında bazal fenotip tek prognostik markerdir denilmiştir.

Kötü prognozlu bu grupta daha az tedavi seçeneğinin olması "triple negatif" meme kanserlerinde yeni tedavi arayışlarına araştırmacıları yöneltmiştir. Triple negatif tümörler genç yaşta görülen, gradı yüksek, aksillası pozitif, lenfovasküler invazyon riski yüksek ve sağkalımı kötü olan tümörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Çiçin İ. Hormon reseptörü negatif ve HER-2 negatif meme kanserli hastalarla hormon reseptörü negatif ve HER-2 pozitif meme kanserli hastaların demografik, patolojik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması. [Yan Dal Uzmanlık Tezi] Edirne: 2008.
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-4.
3. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
4. Filho SJ, Path MRC. Basal like breast cancers: From pathology to Mouse models and beyond. Breast Cancer Research Centre. London UK.
5. Dairkee SH, Ljung BM, Smith H, et al. Immunolocalization of a human basal epithelium specific keratin in benign and malignant breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1987;10:11-20.
6. Hannemann J, Kristel P, van Tinteren H, et al. Molecular subtypes of breast cancer and amplification of topoisomerase II alpha: predictive role in dose intensive adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;95:1334-41.
7. Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235-44.
8. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-60.
9. Kesse-Adu R, Shousha S. Myoepithelial markers are expressed in at least 29% of oestrogen receptor negative invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2004;17:646-52.
10. Bahadır F. Östrojen reseptörü negatif invaziv meme karsinomlarının morfolojik immunofenotipik analizi ve yeni fonksiyonel meme karsinomu sınıflamasındaki yeri. [Uzmanlık Tezi]