

EVRE 1 MEME KANSERLİ HASTALARDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Atilla Bozdoğan, Beyza Özçınar, Sibel Özkan Gürdal, Mahmut Müslümanoğlu, Abdullah İğci, Mustafa Keçer, Vahit Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, İstanbul, Türkiye

Bu çalışma, Ege Cerrahi Kongresi, 2009'da sunulmuştur.

ÖZET

Giriş: Tarama mamografisi ve meme kanseri farkındalığının artması, evre I meme kanseri (T1NOMO) görülme sıklığını artırmaktadır. Ancak, erken tanıya rağmen, bazı hastalar meme kanserinin nüksü sonucu kaybedilmektedir. Bu çalışmanın amacı, evre I meme kanseri tanısı ile tedavi ve takip edilen hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 1995-Aralık 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme Hastalıkları Ünitesi'nde, evre I meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen 250 hastaya ait demografik ve patolojik özellikler retrospektif olarak incelendi. Takip süresi içerisinde meme kanserinin nüksü sonucu kaybedilen 25 hasta ile hastaliksız olarak yaşayan 225 hasta karşılaştırılarak, mortalite üzerinde etkili faktörler araştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalca yaşı 53 (27–81), ortalca takip süresi 35 ay (8-158), 5 yıllık sağkalım oranı ise %87,1'dir. Takip sırasında 25 (%10) hasta, hastalığa bağlı nedenlerle kaybedildi [Ortalca takip süresi 60 ay (24–150)]. Evre I meme kanseri (T1NOMO) olup kaybedilenler ile hastaliksız yaşayan hastalar yaş, tümör çapı, histopatolojik tip, tümör lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon varlığı, östrojen, progesteron ve Her 2 reseptör durumu ve histolojik grad yönünden karşılaştırıldığında, 35 yaş altında olmak ($p=0.026$) ve progesteron reseptör negatifliği ($p=0.017$) mortaliteyi etkileyen faktörler olarak tespit edildi.

Tartışma: Bu çalışmanın sonuçları, evre I meme kanseri olan kadınlarda, tümör çapı, yaş (<35) ve progesteron reseptörü negatifliğinin mortaliteyi arttırıcı bağımsız faktörler olduğunu göstermekle beraber, progesteron reseptörü negatifliğinin-östrojen reseptörü pozitifliği ile birlikte olması mortalitede anlamlı bir artışa neden olmaktadır.

Anahtar sözcükler: evre 1, meme kanseri, mortalite

THE FACTORS EFFECTING MORTALITY IN STAGE 1 BREAST CANCER

ABSTRACT

Introduction: The incidence of stage 1 breast cancer has been increasing with screening mammography and awareness of breast cancer. However, some patients with early stage breast cancer have been died due to the recurrence of disease. The aim of this study was to examine the factors effecting the mortality in patients with stage 1 breast cancer.

Materials and Methods: 250 stage 1 breast cancer patients treated and followed at Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of General Surgery, The Breast Unit between January 1995 and December 2008 were eligible and included in this study. Demographic and pathological data were collected retrospectively. Twenty-five patients of them had died during the follow up period due to tumor recurrence and the factors affecting the mortality in stage 1 breast cancer were examined.

Results: The median age of patients was 53 (27–81) years, median follow up time was 35 months (8-158), 5 year survival was 87,1%. Twenty-five patients had died during follow up period [Median follow up time was 60 months (24–150)]. The relation between mortality and age, tumor size, histopathology, tumor localisation, lymphovascular invasion, estrogen, progesterone and Her 2 receptor status and histologic grade was examined. Young age (<35 years old, $p=0.026$), tumor size more than 15 mm ($p=0.002$) and progesterone receptor negativity ($p=0.017$) were the only factors affecting the mortality.

Discussion: This study showed that tumor size, being under age of 35 years, progesterone receptor negativity and progesterone reseptor negativity with estrogen reseptor positivity were the factors related with the stage 1 breast cancer mortality.

Keywords: stage 1, breast cancer, mortality

Giriş

Meme kanseri, tüm insanlarda akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerin birçoğunda en sık görülen kadın kanseridir. Kadınlarda kanserden ölüm nedenlerinin de başında gelmektedir. Meme kanserli hastalarda tüm evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranı, gelişmiş ülkelerde %80'nin üzerindeyken, gelişmekte olan ülkelerde %60

civarındadır (1). Aradaki bu önemli fark, gelişmiş olan ülkelerde tarama mamografisi sayesinde erken tanı konulması ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilir. Meme kanseri kadınlardaki bütün kanserlerin yaklaşık 1/4'ünü teşkil etmektedir (2). Meme kanseri T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılı verilerine göre, kadın erkek birlikte değerlendirildiğinde Türkiye'de ilk on kanser türü içerisinde akciğer, prostat ve deri kanserinden sonra dördüncü sırada yer al-

maktadır. Yine bu verilere göre meme kanseri kadınlarımızda yüzde 35.47'lik görülme sıklığı ile ilk sırada yer almaktadır (3).

Meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör, erken dönemde tanı konulmasıdır. Bu amaçla, toplumda ve hedef kit- lede meme kanseri hakkında farkındalık oluşturulması ve tarama mamografisinin yaygın olarak uygulanması gerekmektedir. Bunun sonucu olarak **nonpalpable** meme kanseri sıklığı artmaktadır. Ancak, erken tanı konulmasına ve etkin tedavilere rağmen bazı hastalar meme kanserinin nüksü sonucu kaybedilmektedir. Bu çalış- manın amacı, evre I meme kanseri tanısı ile tedavi ve takip edilen hastalarımızda mortaliteyi etkileyen faktörleri araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmaya Ocak 1995-Aralık 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme Hastalıkları Ünitesi'nde, evre I meme kanseri (T1N0M0) ta- nısı ile tedavi ve takip edilen 250 hasta dahil edildi. Tüm hastala- rın demografik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Takip süresi içerisinde meme kanserinin nüksü sonucu kaybe- dilen 25 hasta ile hastalısız olarak yaşayan 225 hasta karşılaştırılarak, mortalite üzerinde etkili faktörler araştırıldı. Meme kanseri nüksü ile yaşayan ve tedavi süreçleri devam eden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for windows 15,0 programı kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen veriler ilk önce dağılımlarına ve homojen olma durumlarına göre incelendi, bu amaçla "Kolmogorov smirnov testi ve Oneway anova" testleri uygulandı. Yapılan bu incelemeler sonucu çalışma verilerinin parametrik olmayan veriler olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Bu nedenle verilerin analizlerinde parametrik olmayan testler uygulandı. Çalışma verileri değerlendirilirken sayı, yüzdelik, ortanca değer ve Ki-Kare testleri (Ki Kare bağımsızlık, Spearman korelasyon, ve Mann whitney U) kullanıldı ve sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortanca yaşı 53 (27–81) idi. Tümör lokalizasyonu açısından veriler incelendiğinde tümörün; 125 (%50) hastada üst dış kadran, 47 (%18,8) hastada üst iç kadran, 22 (%8,8) hastada alt dış kadran, 15 (%6,0) hastada alt iç kadran ve 41 (%16,4) hastada santral yerleşimli olduğu belirlendi. 172 (%68,8) hastada invaziv duktal karsinom, 21 (%8,4) hastada invaziv lobüler karsinom, 30 (%12,0) hastada mikst tip, 27 (%10,8) hastada ise diğer histolojik tiplerde tümörler tespit edildi. Hastaların 57'sinde (%22,8) lenfovasküler invazyon, 21'inde (%8,4) nekroz varlığı saptandı. 99 (%47,4) hastada histolojik tümör gradı III idi. Hastaların reseptör durumlarına bakıldığında; 189 (%75,6) hastada östrojen reseptörü, 173 (%69,2) hastada progesteron reseptörü pozitif ve 188 (%75,2) hastada Her 2 reseptörü negatif olarak tespit edildi. Meme kanseri ile yaşayan ve kaybedilen hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Olguların özellikleri.

	Bütün hastalar		Hastalıktan ölenler	
	N	%	N	%
Ortanca yaş (aralık)	53 (27–81)		59 (29–79)	
≤ 35	15	6,0	4	16,0
> 35	235	94,0	21	84,0
Ortanca tümör boyutu (mm) (aralık)	13 (1–20)		15 (5–20)	
T1a	27	10,8	2	8,0
T1b	71	28,4	4	16,0
T1c	152	60,8	19	76,0
Tümör lokalizasyonu				
Üst Dış Kadran	125	50,0	13	52,0
Üst İç Kadran	47	18,8	4	16,0
Alt Dış Kadran	22	8,8	4	16,0
Alt İç Kadran	15	6,0	1	4,0
Santral	41	16,4	3	12,0
Histolojik Tip				
İnvaziv duktal karsinom	172	68,8	21	84,0
İnvaziv lobüler karsinom	21	8,4	1	4,0
İDK+İLK (Mixt)	30	12,0	1	4,0
Diğer	27	10,8	2	8,0
Lenfovasküler invazyon				
Var	57	22,8	2	8,0
Yok	193	77,2	23	92,0
Tümör odak sayısı				
Tek odak	220	88,0	23	92,0
Multifokal	23	9,2	2	8,0
Multisentrik	7	2,8	-	-
İn situ komponent durumu				
Var	172	68,8	8	32,0
Yok	78	31,2	17	68,0
Nekroz				
Var	21	8,4	2	8,0
Yok	229	91,6	23	92,0
Histolojik Grad*				
I	13	6,2	-	-
II	97	46,4	11	52,4
III	99	47,4	10	47,6
Nükleer Grad*				
I	14	5,8	-	-
II	144	59,8	16	69,6
III	83	34,4	7	30,4
Östrojen reseptörü				
Negatif	61	24,4	9	36,0
Pozitif	189	75,6	16	64,0
Progesteron reseptörü				
Negatif	77	30,8	13	52,0
Pozitif	173	69,2	12	48,0
Her 2 reseptörü				
Negatif	188	81,6	20	80,0
Pozitif	16	6,4	1	4,0
Belirsiz	30	12,0	4	16,0

* Tüm hastaların patoloji raporlarında histolojik grad ve/veya nükleer grad belirtilmemiştir.

Tablo 2. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri.

<i>İfadeler*</i>	<i>Hastalısız sağ</i>	<i>Hastalıktan ölen</i>	<i>Toplam</i>
Cerrahi tedavi			
Meme Koruyucu Cerrahi	170 (%94,0)	10 (5,6)	180(%72,0)
Mastektomi	55(%78,6)	15(%21,4)	70(%28,0)
Kemoterapi			
Var	70(%86,4)	11(%13,6)	81(%32,4)
Yok	155(%91,7)	14(%8,3)	169(%67,6)
Radyoterapi			
Var	177(%92,2)	15(%7,8)	192(%76,8)
Yok	48(%82,8)	10(%17,2)	58(%23,2)
Hormonoterapi			
Var	189(%90,9)	19(%9,1)	208(%83,2)
Yok	36(%85,7)	6(%14,3)	42(%16,8)

*Tedavi yöntemleri karşılaştırılmasında satır yüzde değerleri kullanılmıştır.

Meme kanseri tanısıyla ameliyat edilen 180 (%72,0) hastaya meme koruyucu cerrahi, 70 (%28,0) hastaya mastektomi yapıldı. Ameliyat sonrası 192 (76,8) hasta radyoterapi, 81 (%32,4) hasta kemoterapi ve 208 (%83,2) hasta hormonoterapi aldı. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Meme koruyucu cerrahi yapıp kemoterapi alan hastalar ile mastektomi yapıp kemoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında, mastektomi sonrası kemoterapi alan hastalarda mortalite anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$).

Tüm hastaların ortanca takip süresi 35 ay (8–158), 5 yıllık ortalama sağkalım oranı ise %87,1'dir. Takip sırasında 25 (%10) hasta, hastalığa bağlı nedenlerle kaybedildi [Ortanca takip süresi 60 ay (24–150)]. Kaybedilen hastaların %52,9'u ilk 3 yıl içerisinde kaybedilirken, ortanca nüks süresi 31 (4–108) ay olarak tespit edildi, hastalığın nüks süresi ile yüksek histolojik grad (grad III) varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,048$). Hastalık nedeniyle kaybedilen lokal nüks ve/veya uzak metastaz başlangıç zamanı bilinen 17 hastanın, birinde lokal nüks, 16'sında uzak metastaz varlığı saptandı. Uzak metastaz 4 hastada akciğer, 3 hastada karaciğer, 3 hastada kemik ve 6 hastada çoklu organ metastazı şeklindeydi. Lokal nüks ve/veya uzak metastaz başlangıç zamanı kesin olarak bilinmeyen 8 olgu da uzak organ metastazına bağlı olarak kaybedilmiştir. Evre 1 meme kanseri olup kaybedilen 25 hasta ile yaşayan 225 hasta yaş, tümör çapı, memedeki tümör sayısı, histopatolojik tip, tümör lokalizasyonu, lenfovasküler invazyon varlığı, östrojen, progesteron ve Her 2 reseptör durumu ve histolojik grad yönünden karşılaştırıldı. Progesteron reseptör negatifliği ($p=0.016$) ve 35 yaş ve altında olmak ($p=0.026$) mortaliteyi etkileyen bağımsız faktörler olarak tespit edildi. Ayrıca ≤ 35 yaş olan hastaların daha fazla östrojen reseptör negatifliği olduğu saptandı ($p=0,033$). Östrojen reseptörü pozitif ve progesteron reseptörü negatif olan hasta grubu ile diğer (ER, PR negatif; ER negatif, PR pozitif) reseptör durumları karşılaştırıldığında bu grupta mortalite

tedede anlamlı bir artış tespit edildi ($p=0.021$). Ayrıca, ER pozitif, PR negatif ve Her2 negatif hastalar, diğer Her 2 reseptör negatif hasta grupları ile karşılaştırıldığında bunlarda (ER+, PR-, Her2-) mortalitenin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.017$). Yaşayan 225 hastanın ortanca tümör boyutu 12 mm (aralık:1–20), hastalık nedeniyle kaybedilen 25 hastanın ortanca tümör boyutu ise 15 mm (aralık:5–20) olarak bulundu. Mevcut bu durum Mann Whitney U testi ile değerlendirilerek, istatistiksel anlamlılık açısından " $Z=3,073$, $p=0,002$ " sonucu elde edildi. Bu veriler ışığında meme kanserinin nüksü sonucu hayatını kaybeden olguların tümör boyutunun, hastalısız sağ olarak yaşayan olgulara göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu görüldü ($P=0,002$). Mortaliteyi etkileyen prognostik faktörlerin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tartışma

Meme kanseri, kadınların en sık görülen ve en sık ölüm nedeni olan malign hastalığıdır. Ancak, toplumun bilgilendirilmesi ve tarama programları meme kanserinde erken tanıyı sağlamakta, hastalısız sağkalım süresini uzatmakta ve meme koruyucu cerrahi oranını artırmaktadır (4). Gelişmiş ülkelerde yapılan mamografi ile tarama çalışmaları sonucunda 50 yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesinde %35'e varan azalma saptanmıştır (5). Tarama sonucu mortalitede azalma, tümörlerin daha küçük olarak tespit edilmesi ve in situ dönemde tanı konulan hasta oranının artması (%25) ile ilgilidir (6).

pT1N0 evrede olup, sistemik tedavi almayan meme kanserli hasta grubunda 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerinde bildirilmektedir (7–9). Ayrıca, nod negatif hastalarda sadece lokal tedavi ile 10 yıllık hastalısız sağkalım oranları %70–80 civarındadır, ancak bu grup heterojen bir grup olup nod negatif, tümör boyutu küçük, histolojik gradı düşük olan tümörlerde prognoz daha iyidir (7,10–12). Fisher ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmalarda hiç adjuvan tedavi almamış pT1N0 evreli meme kanserli vakalarda 10 yıl içerisinde meme kanserine bağlı mortalite %7 olarak bildirilmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada takip sürecinde kaybedilen 25 olgudan adjuvan kemoterapi almayan olguların (n:14) ortanca yaşam süresi 45,50 ay (aralık: 12–115), kemoterapi alan olguların (n:11) ortanca yaşam süresi 60 ay (aralık: 24–150) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca tüm evre 1 meme kanserli vakalarımızda 5 yıllık sağkalım oranı %87,1 olup, meme kanserine bağlı mortalite ise %10 olarak tespit edilmiştir.

Meme kanseri, farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip olup, bu özellik kişiden kişiye farklılık gösterir. Meme kanserinde bilinen prognostik faktörler tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, histolojik ve nükleer grad, hormon reseptörleri (östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve Her 2 reseptörü) durumlarıdır (13). Chuwa ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada tümörün palpable olması, tümör boyutunun 20 mm'den büyük olması, lenf nodu tutulumu varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, Her 2 aşırı ekspresyonu hastalığın tekrarlamasında bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada ise, daha erken lokal veya sistemik nüks görülen hastalar ayrı bir alt grup olarak in-

Tablo 3. Mortaliteyi etkileyen prognostik faktörlerin karşılaştırılması.

	Hastaliksız sağ	Hastalıktan ölen	X ²	P
Yaş				
≤ 35	11	4	4,925	0,026
> 35	214	21		
Histolojik tip				
İnvaziv duktal karsinom	151	21	2,990	0,084
Diğer	74	4		
Tümör odak sayısı				
Tek odak	197	23	0,421	0,517
Multifokal- Multisentrik	28	2		
Lenfovasküler invazyon				
Var	55	2	3,457	0,078
Yok	170	23		
Nekroz				
Var	19	2	0,006	1,0
Yok	206	23		
Histolojik grad*				
I ve II	99	11	0,001	0,981
III	89	10		
Nükleer grad*				
I ve II	142	16	0,181	0,671
III	76	7		
Östrojen reseptörü				
Negatif	52	9	2,026	0,155
Pozitif	173	16		
Progesteron reseptörü				
Negatif	64	13	5,858	0,016
Pozitif	161	12		
Her 2 reseptörü				
Negatif	184	20	0,217	0,641
Pozitif	15	1		
Belirsiz**	26	4		
Kemoterapi				
Var	70	11	1,707	0,191
Yok	155	14		
Radyoterapi				
Var	177	15	4,400	0,036
Yok	48	10		
Hormonoterapi				
Var	189	19	1,030	0,310
Yok	36	6		

*Tüm hastaların patoloji raporlarında histolojik grad ve/veya nükleer grad belirtilmemiştir.

**Her 2 değeri belirsiz olan 30 hastanın verileri istatistiksel anlamlılık testine dahil edilmemiştir.

celendiğinde, yüksek histolojik gradın (grad III) erken nükste istatistiksel olarak anlamlı tek faktör olduğu görülmüş olup, mortalite görülen vakaların yaklaşık yarısında ilk üç yıl içerisinde meme kanserinde tekrarlama olduğu ve hastalığın nüksüne (sistemik veya lokal) kadar geçen ortalama sürenin 31 ay (4-108) olduğu saptanmıştır.

Fisher ve arkadaşlarının (8) T1a-bN0 meme kanserli hastaların klinik seyirlerini inceledikleri çalışmalarında, 8 yıllık genel sağkalım oranı %92 olarak bulunurken, östrojen reseptör pozitif olup, adjuvan sistemik tedavi almayan ve alan hastaların 8 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırası ile %81 ve %90 olarak tespit edilmiştir. Östrojen reseptörü negatif olup adjuvan sistemik tedavi almayan ve alan gruplardaki 8 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise %86 ve %93 olarak bildirilmiştir (8). Birçok lenf nodu pozitif klinik kohort çalışması sonucunda östrojen reseptör pozitif hastaların negatif olanlara göre tanıdan itibaren ilk iki yıl içerisinde daha iyi hastaliksız sağkalıma sahip olduğu, ancak bu durumun takip eden yıllarda tersine döndüğu (14) veya hastaliksız sağkalım oranının azaldığı (15) görülmektedir. Gray ve arkadaşlarının (14) çalışmasında, östrojen reseptörü pozitif hastaların ilk iki yıldaki nüks riskinin negatif olanlardan daha az olduğu görülmekte, ancak dördüncü yılda bu durum tersine dönmekte ve östrojen reseptör pozitif hasta grubunda daha fazla nüks tespit edilmektedir, benzer sonuçlar Hess ve ark. ile Hilsenbeck ve ark.'nın (16) çalışmalarında da görülmektedir. Bu çalışmada da östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü negatif olan hasta grubunda mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Meme kanseri görülme riski yaş ile artmaktadır. Batı toplumunda tüm meme kanserlerinin %5-7'si 40 yaş altında iken, Türkiye'de bu oran %20 civarındadır (17,18). Çalışmalar meme kanserinin genç hastalarda daha agresif seyrettiğini, daha yüksek mortalite ve nüks oranına sahip olduğunu göstermektedir (19-23). Yapılan uzun takipli çalışmalar tümör çapının 1 cm'den küçük olması, 35 yaş üstündeki hastalar (genç yaş ≤35), düşük grad ve lenfovasküler invazyonu olmayanların prognozunun daha iyi olduğunu bildirmektedir (%90-100) (7,8,24,25). Ek olarak, 40 yaş altındaki kadınlara yönelik bir tarama programının olmaması, mamografinin bu yaş grubunda duyarlılığın düşük olması, bu kadınların daha yüksek oranda palpable kitle ile karşımıza çıkmasına ve genellikle daha fazla oranda aksilla tutulumunun görülmesine neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da 35 yaş ve altında olmak ve progesteron reseptörünün negatifliği mortaliteyi (nüksü) etkileyen bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir.

Chung ve ark. (20) 3722 meme kanserli kadının 5 yıllık kanser spesifik sağkalımını araştırmış ve 40 yaş ve altı kadınlarda 5 yıllık kanser spesifik sağkalım oranını %69,7 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranını ise %60,8 olarak bulmuşlardır. Diğer bir retrospektif çalışmada ise, 10 yıllık lokal nüks %38 bulunmuş olup, bölgesel yineleme oranının 40 yaş altında, azalan her yaşla beraber %7 oranında arttığı saptanmıştır, ve genç yaş, hastalığın yinelemesinde bağımsız tek prognostik faktör olarak bulunmuştur (26). Genç meme kanserli kadınlarda yapılan çalışmalar, bu hasta grubunda tümö-

rün daha yüksek grad, hormon reseptör negatifliği, kötü **diferansiyasyon**, daha yüksek oranda Her 2 ekspresyonuna sahip ve lenfovasküler invazyon varlığının daha fazla olduğunu göstermektedir ve bu da daha kötü prognoz ile sonuçlanmaktadır (27-30). Bizim çalışmamızda, östrojen reseptör negatifliği mortaliteyi etkileyen bağımsız kötü prognostik bir faktör olarak görülmektedir. 35 yaş ve altındaki kötü prognostik hasta grubu ile 35 yaş üstündeki hastalığı nükseden hasta grubu karşılaştırıldığında, 35 yaş ve altındakilerde östrojen reseptör negatifliğinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir.

Son yıllarda yapılan gen ekspresyon analizleri değişik meme kanseri alt gruplarını ortaya koymuştur (Basal benzeri, Her 2+/ER-, luminal tip A ve luminal tip B) (31). Bu alt gruplar yüzey marker ekspresyonları, proliferatif kapasite ve tedaviye cevap açısından değişiklik göstermektedir (32). Anders ve ark. (30) genç kadınlarda 367 genin değişik şekillerde ifade edildiğini, ancak yaşlı kadınlarda bu gen serilerinde, genç kadınlar ile karşılaştırıldığında ortak ekspresyonlar olmadığını göstermiştir. Bu çalışma genç kadınların daha fazla östrojen reseptör negatif, Her 2 pozitif ve daha düşük hastalısız sağ kalım oranına sahip olduğunu göstermektedir. Bazı bilgi eksikliklerine rağmen SEER database (National Cancer

Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results) den alınan veriler ile yapılan çok değişkenli analiz sonuçları, erken evre (evre 1 ve 2) meme kanserinde 40 yaş altının daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir (33).

Coburn ve ark. (34) nın çalışmasında tümör boyutunun 2 cm'den 1,5 cm'e düşmesi halinde ileri evre tümör görülme sıklığının azaldığı ve böylece de mortalitenin de azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da, evre1 meme kanseri tanısı alıp yaşayan hastaların ortanca tümör boyutu 12 mm, kaybedilen hastaların ortanca tümör boyutu ise 15 mm olarak bulunmuştur, bu durum bize tümör çapı arttıkça mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğunu göstermektedir (p=0,002).

Tüm bu sonuçlar ve çalışmalar doğrultusunda, halen bazı erken evre meme kanserli hastaların neden daha kötü prognoza sahip olduğu net olarak bilinmemektedir. Ayrıca özellikle genç yaş grubundaki hastalığın daha spesifik bir hastalık olduğu ve farklı tedavi protokollerine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Bu amaçla, artmış mortaliteyi azaltmaya yönelik spesifik tümör biyolojisi ile ilgili yeni çalışmaların daha fazla yapılması ve bunların sonucunda kişiye spesifik tedavi rejimlerinin belirlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol Ü, Dede İ, Göker E, Güllüoğlu M. B, I Abdurrahman, Topal U, Uhri M, Utkan Z, Zengin N, Tuncer M. Türkiye'de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması "Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu". Meme Sağlığı Dergisi 2009,3: 125-134.
2. Koç Z, Sağlam Z, Kadınların meme kanseri, koruyucu önlemler ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi ve eğitimin etkinliği, Meme Sağlığı Dergisi 2009,1:25-33.
3. TC Sağlık Bakanlığı, Kadınlarda en çok görülen onkolojik kanser türü, Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı, 2005 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri <http://www.saglikgov.tr>. Ulaşım tarihi: 27.11. 2009.
4. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G, Gad A, Grönroft O, South MC, Day NE. Breast screening, prognostic factors and survival-results from the Swedish two county study. Br J Cancer 1991;64:1133-1138.(PMID: 1764377)
5. Tabar L, Fagerberg G, Day NE, Duffy SW, Kitchin RM. Breast cancer treatment and natural history: new insights from the results of screening. Lancet 1992;339:412-414.(PMID: 1346670)
6. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, Alexander FE, Huggins A, Muir BB, Kirkpatrick AE, Chetty U, Hepburn W, Smith A. Comparative pathology of breast cancer in a randomized trial of screening. Br J Cancer 1991;64:108-113.(PMID: 1854609)
7. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. Cancer. 1999;85: 2183-2189.(PMID: 10326696)
8. Fisher ER, Redmond C, Fisher B, Bass G Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. Cancer 1990;65:2121-2128.(PMID: 2328478)
9. Chin SK, Speers CH, Bryce CJ. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. J Clin Oncol 2004;22:1630-1637. (PMID: 15117985)
10. McGuire WL, Tandon AK, Allred DC, Chamness GC, Ravdin PM, Clark GM. Prognosis and treatment decisions in patients with breast cancer without axillary node involvement. Cancer 1992;70(6 Suppl):1775-1781.(PMID: 1355403)
11. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:3357-3365. (PMID: 12847142)
12. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19:972-979.(PMID: 11181659)
13. Esteva FJ, Sahin AA, Cristofanilli M, Arun B, Hortobagyi GN. Molecular prognostic factors for breast cancer metastasis and survival. Semin Radiat Oncol. 2002;12:319-328.(PMID: 12382190)
14. Gray RJ. Flexible methods for analyzing survival data using splines, with application to breast cancer prognosis. J Am Stat Assoc. 1992;87:942-951.
15. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Estrogen receptors and distinct patterns of breast cancer relapse. Breast Cancer Res Treat. 2003;78:105-118.(PMID: 12611463)
16. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, deMoorCA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1998;52:227-237.(PMID: 10066085)
17. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Database 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. Cancer 1998;83:1262-1273.(PMID: 9740094)
18. Ozmen V. Breast Cancer in the world and Turkey. The Journal of Breast Health 2008;2:7-12.
19. Adami HO, Walker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis and breast cancer. N Engl J Med 1986;315:559-563. (PMID: 3736639)

20. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97–103.(PMID: 8630946)
21. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, Shamseddine Al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6: 194.(PMID: 16857060)
22. Nixon AJ, Neuburg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I and stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:888-894.(PMID: 8164038)
23. de la Rochefordiere A, Campana F, Fenton J, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, Durand JC, Pouillart P, Magdelenat H, Fourquet A. Age as a prognostic factor in premenopausal breast cancer. *Lancet* 1993; 341:1039–1043.(PMID: 8096955)
24. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-negative breast cancer: a study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1995;13: 1144-1151.
25. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 1995; 76:2266-2274.(PMID: 8635031)
26. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V, Savignoni A, de la Rochefordiere A, Vincent-Salomon A, Salmon R, Campana F, Kirova YM, Dendale R, Fourquet A. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82:272–280.(PMID: 17287037)
27. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictor of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16:35–42.(PMID: 7999467)
28. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer: histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75:1318–1323.(PMID: 9155052)
29. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer* 2003;39:2632-2642.(PMID: 14642925)
30. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2006;26:3324–3330.(PMID: 18612148)
31. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lønning P, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–10873.(PMID: 11553815)
32. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100: 10393–10398.(PMID: 12917485)
33. Merrill RM, Dearden KA. How representative are the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program cancer data of the United States. *Cancer Cause Control* 2004;15: 1027–1034.(PMID: 15801487)
34. Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage and mortality in Rhode Island: an example of a well screened population. *Cancer Control* 2004;11:222-230. (PMID: 15284713)

İletişim

Atilla Bozdoğan
E-Posta : atillabozdogan@gmail.com