

Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Doç.Dr.Dilek

DİNÇOL*

Meme kanserinde tedavinin başarısı, hızlı ve kötü bir seyir gösterme potansiyeli olan hasta gruplarının belirlenmesi ile yakından ilişkilidir. Meme kanseri, genelde, diğer pek çok solid tümörden daha yavaş büyümekle birlikte, tümörün biyolojik davranışı her olguda önceden tahmin edilebilir nitelikte değildir. Bazı olgular agresif bir seyir gösterirken bazı olgularda hastalık sessiz ve yavaş ilerlemektedir. Bu klinik gözlem ile uyumlu olarak tümör dokusunun proliferatif aktivitesi de çok farklı olabilmektedir. Örneğin, timidinle işaretleme indeksi ortalama %60 olguda %4'den az iken, geri kalanlarda %4 ile %41 arasında değişmektedir (1).

Meme kanserli hastalarda, tümörün klinik seyrini etkileyen prognostik faktörlerle ilgili bilgilerimiz giderek artmaktadır (Tablo 1). Günümüzde, özellikle aksiller lenf bezi tutulumu olmayan olguların cerrahiye adjuvant (yardımcı) tedavisinin planlanmasında bu faktörlerin belirleyici rolü üzerinde önemle durulmaktadır.

Aksiller Lenf Bezi Tutulumu

Meme kanserinde değeri tartışmasız kabul edilen en önemli prognostik faktördür. Aksilla negatif olgular prognozu en iyi olan gruptur. Aksilla pozitif olgularda da metastatik lenf bezlerinin sayısı ve lokalizasyonu önem kazanmaktadır.

Aksiller lenf bezi tutulumunun sadece fizik muayene ile değerlendirilmesi yetersizdir. Fizik muayene aksiller lenfadenopati saptanan olguların yaklaşık %25'inde histopatolojik inceleme ile metastaz saptanmamaktadır. Öte yandan, palpe edilebilir aksiller lenf bezi bulunmayan olguların da %30-40'ında histopatolojik metastaz vardır. Bu nedenle aksiller lenf bezi tutulumunun değerlendirilmesinde cerrahi diseksiyon ve histopatolojik inceleme esastır.

Aksiller lenf bezleri yaklaşım kolaylığı açısından üç seviyede değerlendirilmektedir; Proksimal (seviye I), pektoralis minör kasının alt sınırındaki lenf bezleri; Orta (seviye II), pektoralis minör kasının hemen altındaki lenf bezleri; Distal (seviye III), pektoralis minör kasının

proksimalinde, aksilla apeksindeki lenf bezleri. Aksilla apeksindeki lenf bezlerinin tutulması durumunda prognoz en kötüdür (2).

Metastatik lenf bezlerinin sayısı da prognozu olumsuz yönde etkiler. Bir-üç lenf bezi pozitif olan hastalarda nüks oranı, dört ve dörtten fazla lenf bezi pozitif olan hastalardan daha düşük olup uzun süreli sağkalım olasılığı da daha yüksektir (3).

Tümör Büyüklüğü

Meme kanserinde primer tümör ne kadar büyükse prognoz o kadar kötüdür. İki santimetreden küçük tümörlerde uzun süreli sağkalım oranı en yüksektir (4). Primer tümörün lokalizasyonu prognozu etkilememektedir (1).

Histopatolojik Tip ve Grade

Meme kanserinde histopatolojik alt gruplar prognostik öneme göre üç grupta toplanabilir (5).

İyi prognozu olanlar: müsinöz, tübüler, papiller

Orta derecede iyi prognozlu olanlar: medüller, invaziv, lobüler

Kötü prognozlu olanlar: infiltratif duktal (NOS=not otherwise specified), atipik medüller.

Bu histopatolojik alt gruplar içinde infiltratif duktal karsinoma en sık görülmektedir. Tümörün diferansiyasyon derecesini belirleyen grade sistemleri içinde en çok kullanılan iki tanesi Scarff-Bloom-Richardson ve Fisher sistemleridir (6). Her ikisinde de hücre dizilimi, nükleer diferansiyasyonun derecesi ve mitotik aktivite dikkate alınmaktadır. Fisher ve arkadaşlarının çalışmasında nükleer grade'i I ve II olan olgular iyi prognozlu, grade III olanlar ise kötü prognozlu grupta değerlendirilmiş ve aralarında anlamlı bir prognostik fark olduğu gösterilmiştir (7).

Hastalık seyrini etkileyen diğer histopatolojik faktörler içinde lenfatik invazyonun da önemi büyüktür. Lenfatik invazyon meme lenfatikleri içinde tümör embolilerinin varlığını göstermekte olup kötü prognoz işaretidir (1).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

HORMON RESEPTÖRLERİ

Meme kanserinde hormon reseptörlerinin varlığı ve önemi uzun zamandan beri bilinmektedir. Gsiroien reseptörleri hücre sitoplazmasında yer alırlar ve hormon etkisi ile uyarılarak bazı protei nlerin (yeni östrojen reseptörleri, progesteron reseptörleri, bazı büyüme faktörleri) sentezine yol açarlar. Tümör dokusunda progesteron reseptörlerinin bulunması fonksiyonel östrojen reseptörlerinin varlığına işaret eder.

Aksilla negatif olgularda tümör dokusunda reseptör varlığının prognoz üzerinde etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da olmakla birlikte (8), genel yaklaşım östrojen ve progesteron reseptörlerinin önemli bir prognostik faktör olduğu şeklindedir. Reseptör pozitif olgularda hem hastalısız yaşam hem de sağkalım süreleri daha uzundur. Ancak bu fark %8-9 gibi düşük bir orandadır ve bazı araştırmacılara göre adjuvant tedavinin sadece reseptör durumu gözönünde tutularak yönlendirilmesi doğru değildir (6). Clark ve arkadaşlarının bir çalışmasında, aksilla pozitif olgularda progesteron reseptörlerinin prognoz üzerindeki etkisinin östrojen reseptörlerinin etkisinden daha güçlü olduğu da vurgulanmıştır.

Reseptör pozitifliği postmenapozal-yaşlı hastalarda premenapozalgenç hastalara göre daha sıktır. Hormon reseptörlerinin varlığı prognozun yanısıra ilaç tedavisinin seçiminde de önemli olm hormonal tedavinin başarısını belirleyen en önemli faktördür.

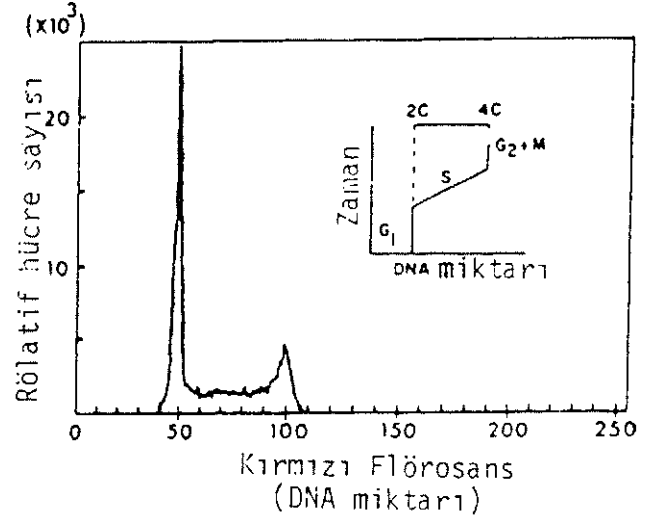
Proliferatif Aktivite ve DNA Analizi

Tümörün proliferasyon hızı, hücre siklusunun DNA sentez fazındaki (S-faz) hücrelerin oranı olarak tanımlanabilir. Bu hızın belirlenmesinde iki yöntem kullanılır; 1. Timidinle işaretleme indeksi, 2 S faz fraksiyonu.

Timidinle işaretleme indeksi, taze ve canlı tümör dokusunun "tritiated timidin" ile enkübasyonu sonunda sentez fazındaki hücrelerde DNA'ya enkorpore olan timidin miktarının otoradyografi ile ölçümü esasına dayanır. Zaman ve özel eğitilmiş eleman gerektiren güç bir yöntemdir S-faz fraksiyonunun flow sitometrik ölçümü daha kolay ve hızlı bir metottür. Hem taze dondurulmuş doku hem de parafin bloklardaki arşiv preparatları bu inceleme için kullanılabilir. S-faz fraksiyonunun hesaplanmasında tümör dokusunun DNA analizi ile elde edilen histogramlardan yararlanılır (Şekil 1).

DNA analizi, tümör dokusunun ploidl durumu hakkında da bilgi verir. Normal insan hücreleri 46 kromozom içerirler ve diploid olarak tanımlanırlar. Kromozom sayısı 46'dan farklı olan hücreler sitogenetik olarak anöploidirler. DNA analizi, sitogenetik inceleme ile iyi bir korelasyon göstermekle birlikte selüler DNA içeriğinin ölçülmesi kromozom sayısındaki ± 2 değişiklikleri ayırtetmekte yetersizdir (10). Bu nedenle DNA analizinde diploid olarak tanımlanan tümörler 46+2 kromozom içeren hücreleri kapsamaktadırlar.

Meme kanseri olgularının pek çoğunda anöploidi saptanmıştır. Anöploidi tek başına ve özellikle de S-faz fraksiyonu ile birlikte değerlendirildiğinde prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Bu etki aksilla negatif



Şekil 1. Bir DNA histogram örneği.

meme kanseri olgularında en belirgindir. Clark ve arkadaşları 395 aksilla negatif meme kanseri olgusunda hem ploidi hem de S-faz fraksiyonlarını incelemiştir (11). Bu çalışmada olguların %68'inde anöploidi saptanmıştır. Beş yıllık takipte nüks olasılığı diploid grupta %12, anöploid grupta ise %26 olarak belirlenmiştir ($p=0.02$). Nüks olasılığı S-faz fraksiyonu düşük olan diploid tümörlerde %10 iken S-faz fraksiyonu yüksek olan diploid tümörlerde %29'dur ($p=0.007$). Sağkalım süreleri ile ilgili olarak da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada anöploid tümörlerde S-faz fraksiyonunun hesaplanması ile ilgili modeller geliştikçe anöploid tümörlerde de düşük ve yüksek S-faz fraksiyonlarına göre nüks ve sağkalım olasılıklarının farklılık göstermesi beklenmektedir (6).

isveç'ten bildirilen bir diğer çalışmada da S-faz fraksiyonunun en önemli prognostik faktör olduğu ve diğer faktörlerden progesteron reseptörü ve tümör büyüklüğünün onu izlediği bildirilmiştir.

Proto-onkogen Aktivasyonu

Pek çok çalışmada meme kanserinde c-myc, c-erbB2 (HER-2 veya neu) ve int-2 onkogenlehnin amplifikasyonu gösterilmiştir. Prognostik faktör olarak üzerinde en çok durulan erbB2'dir. Bu onkogen, epidermal büyüme faktörü reseptörüne benzeyen bir proteinin sentez edilmesini sağlar. Meme kanseri olgularının yaklaşık %30'unda erbB2 amplifikasyonu saptanmıştır.

Tandon ve arkadaşlarının çalışmasında 728 meme kanseri olgusunda Western blot analizi ile HER-2/neu

Tablo 1. Meme kanserinde prognostik faktörler

1. Aksiller lenf bezi tutulumu
2. Primer tümör büyüklüğü
3. Hormon reseptörleri
4. Proliferatif aktivite ve ploidi
5. Proto-onkogen aktivasyonu
6. Katepsin D

onkogen proteini incelenmiş ve prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir (13). Aksiller lenf bezi tutulumu olmayan 378 olguda bu onkogen proteininin prognostik önemi gösterilememiştir. Aksilla pozitif olgularda ise HER-2/neu proteini yüksek olan hastalarda hastaliksız yaşam (p=0.0014) ve sağkalım sürelerinin (p<0.0001) protein düzeyi düşük olan olgulara göre daha kısa olduğu saptanmıştır.

Tsuda ve arkadaşları da histolojik grade ile erbB2 gen amplifikasyonunun korelasyonunu incelemişler ve erbB2 onkogeninin önemini histolojik grade'e göre daha az olduğunu ama her ikisinin de tümörün agresif davranışı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (14).

Katepsin D

Hormona bağımlı meme kanseri hücre kültürlerinden elde edilen bir glikoprotein olup ilk kez 1979'da tanımlanmıştır. Lizozomal asidik bir proteaz olan bu enzim bazal membran, ekstraselüler matriks ve bağ dokusunu parçalayarak kanser hücrelerinin göç ve invazyonunu kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Ayrıca mitojenik aktivitesinin olduğu da gösterilmiştir.

San Antonio'da yapılan bir çalışmada, 397 meme kanseri olgusunda tümör dokusunda katepsin D seviyeleri ölçülerek prognostik önemi incelenmiştir (15). Bu çalışmada, aksilla negatif 199 olguda yüksek katepsin D düzeylerinin hem hastaliksız yaşam (p=0.018) hem de sağkalım sürelerini (p=0.009) olumsuz yönde

etkilediği saptanmıştır. Katepsin D düzeyi yüksek olan olgularda düşük olan olgulara göre, relatif nüks riski 2.6, relatif ölüm riski ise 3.9 bulunmuştur. Yüksek katepsin D düzeylerinin bu olumsuz etkisi aksilla pozitif olgularda gösterilememiştir.

Tüm bu prognostik faktörlere ek olarak, tümör hücresinin çeşitli antijenik özelliklerini ve bunların hastalığın seyri üzerindeki etkilerini inceleyen yeni araştırmalar da yayınlanmaktadır (16). Klinik uygulamada aksiller lenf bezi tutulumunun önemi en fazladır. Aksilla pozitif meme kanseri olgularının hepsinde adjuvant kemoterapi ya da hormonal tedavi verilmesi standart uygulama olarak kabul edilmektedir. Aksilla negatif meme kanseri olgularında cerrahi tedavi ile %70-75 şifa sağlanmaktadır. Geri kalan %25-30 olgu ise yine meme kanserinden kaybedilmektedir. Bu nedenle bu hastalar içinde de adjuvant kemoterapiden yarar görebilecek alt gruplar bulunması beklenir. Ancak bu hastaların seçiminde hangi prognostik kriterlerin kullanılması gerektiği konusunda görüş birliği henüz sağlanamamıştır. Daha önce sözü edilen prognostik faktörlerden günümüzde en sık kullanılanlar tümör büyüklüğü, histolojik tip, hormon reseptörleri ve eğer mümkünse nükleer grade'dir. Diğerleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Önümüzdeki günlerde bu konudaki görüşlerin tam bir açıklığa kavuşacağı ve adjuvant kemoterapi alması gereken aksilla negatif meme kanseri olgularının seçiminde en yararlı olan faktörlerin belirleneceği umulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Hendersen IC, Harris JR, Kinne DW, et al. Cancer of breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. CANCER principles and practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1989:1197.
- Schottenfeldt D, Nash AG, Robbins GF, et al. Ten-year results of the treatment of primary operable breast carcinoma. Cancer 1976; 38:1001.
- Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Cancer 1978; 41:1170.
- Carter CL, Allen C, Nenson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63:181.
- Ingle JN. Prognostic factors in women with node negative breast cancer. In: ASCO Educational Book, 1991.
- McGuire WL. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node negative breast cancer patients. In: ASCO Educational BOOK, 1991.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. J Clin Oncol 1988; 6:1076.
- Butler JA, Bretsky S, Mendez-Botet C, et al. Estrogen receptor protein of breast cancer as a predictor of recurrences. Cancer 1985; 55:1178.
- Clark GM, McGuire WL, Hubay CA, et al. Progesterone receptors as a prognostic factor in Stage II breast cancer. N Engl J Med 1983; 309:1343.
- Freidlander ML, Hedley D, Taylor IN. Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumors. J Clin Pathol 1984; 37:961.
- Clark GM, Dressier LG, Owens MA, et al. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. N Engl J Med 1989; 320:627.
- Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A, et al. Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. N Engl J Med 1990; 322:1045.
- Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. Her-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J Clin Oncol 1989; 7:1120.
- Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB2 gene in breast carcinoma. Cancer 1990; 65:1794.
- Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. N Engl J Med 1990; 322:297.
- Hayes DF, Mesa-Tejada R, Papsidero LD, et al. Prediction of prognosis in primary breast cancer by detection of a high molecular weight mucin-like antigen using monoclonal DF3, F36/22, and CU18. A Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 1991; 9:1113.