



Survival Analysis of Triple Negative and Her2 Positive Breast Cancer Patients: Single Center Report

Triple Negatif ve Her2 Pozitif Meme Kanseri Hastalarının Sağkalım Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Umut Varol¹, Burcu Çakar², İbrahim Yıldız¹, Ceyda Tunakan Dalgıç³, Hatice Özışık³, Melih Özışık³, Burçak Karaca², Bülent Karabulut², Rüçhan Uslu²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Triple negative and human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) positive breast tumors are characterized by the absence of expression of estrogen and progesterone receptors and with either Her2 expression or not. Generally, they are larger tumors with higher grade, higher incidence of recurrence and distant metastasis. This article will investigate clinical, pathological, and molecular features of these high risk breast cancer patients and whether these features are correlated with recurrences or not.

Materials and Methods: Breast cancer patients of 109 triple negative and 81 Her2 positive histology followed in the medical oncology department of our hospital between 2004 and 2011 were enrolled in the study. These patients were mostly treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy.

Results: The median age of patients was 51 and 52 years. Median follow-up duration was 22 and 29 months. Four patients in each group died during the follow-up. 5 year survival rates were 81.1% in triple negative group and 73.5% in Her2 positive group. Relapses were seen in 30 patients. Bone and brain were the most common metastatic sites in the first and second groups respectively. Triple negative patients having larger tumor size and Her2 positive patients having positive lymph node or not treated with radiotherapy have a statistically higher chance of relapse during the follow-up.

Conclusion: Despite the short median follow-up time, approximately one sixth of our patients had recurrence and this supported the aggressive course of the disease in high risk patients. For this reason, risk factors that help us to predict the early recurrences in both of the groups are very important.

Key words: Breast cancer, survival analysis, retrospective studies, recurrences

ÖZET

Amaç: Triple negatif ve insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Her2) pozitif meme tümörleri, östrojen ve progesteron reseptörlerinin negatif olması ve HER-2 ekspresyonunun olup olmaması ile karakterizedir. Diğer meme kanserleri ile karşılaştırıldığında daha büyük ve daha yüksek dereceli tümörlerdir, erken nüks ve metastaz sıklığı daha fazladır. Bu yazıda yüksek riskli meme kanserlerinin klinik, patolojik ve moleküler özellikleri ve bu özelliklerin nüks ile ilişkisi araştırılacaktır.

Yöntem ve Gereçler: Hastanemiz tıbbi onkoloji kliniğinde 2004 ile 2011 yılları arasında takip edilen, adjuvan veya neoadjuvan tedavi almış 109 Triple negatif ve 81 Her2 pozitif meme kanseri tanısı olan toplam 190 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 51 ve 52'dir. Ortanca takip süresi 22 (IQR: 11-30 ay) ve 29 (IQR: 20-39 ay) aydır. Her grupta toplam 4 hasta takip sırasında eksitus olmuştur. 5 yıllık genel sağkalım oranları triple negatif grupta %81,1, Her2 pozitif grupta %73,5 olarak belirlenmiştir. Takiplerde 30 hastada nüks gelişmiştir. Birinci ve ikinci grupta en sık görülen nüksler sırasıyla kemik ve beyindir. Triple negatif hastalar arasında tümör çapı daha büyük olanlarda, Her2 pozitif hastalarda ise tanı anında lenf nodu pozitif olanlarda ve adjuvan radyoterapi almayanlarda nüks riski istatistiksel anlamı olarak daha fazla bulunmuştur.

Sonuç: Kısa izlem süresine rağmen hastalarımızın yaklaşık altıda birinde nüks gözlenmesi, bu yüksek riskli hastalardaki agresif seyri desteklemektedir. Dolayısıyla her iki hasta grubunda da, hastalık nüksünü erken dönemde öngörülebilir risk faktörlerinin saptanması önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, sağkalım analizi, retrospektif çalışmalar, nüks

Giriş

Meme kanseri kadınlarda görülen kanserlerin en sık görülen türü olup yaklaşık %25-%30'unu oluşturmaktadır. Kansere bağlı mortalite (%18) ise akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri 30 yaşından önce nadir görülmekle birlikte bu yaş takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir artış gösterir. Bu artış menopoza sonrasında da yavaş eğitimle yükselmeye devam eder (2).

Son dönemlerde meme kanserinin tiplendirilmesinde ve evrelendirilmesinde bazı değişiklikler olmuştur. Hastalığın morfolojik özellikleri ve sahip olunan prognostik faktörleri incelenerek hastalığın seyri hakkında bir öngörü edinilmeye çalışılmaktadır. Meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumudur. Günümüzde aksiller lenf nodu tutulumunun yanı sıra prognoza ve tedavi yanıtına etkili diğer moleküler faktörler; steroid hormon reseptör durumu, insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (Her2,c-erbB2), meme kanseri duyarlılık geni (BRCA), p53 ve cathepsin-D'dir (3). Bunların yanı sıra yaş, menopoza durumu, tümör çapı ve tümörün histolojik gradı da prognoz açısından çok önemli diğer faktörlerdir (4).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi:

Umut Varol, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Phone / Tel.: +90 232 244 44 44 e-mail / e-posta: varolumut@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 16.07.2013
Accepted / Kabul Tarihi: 31.08.2013

Meme kanserlerinde klasik histopatolojik sınıflamanın yanı sıra immünohistokimyasal sınıflama da gün geçtikçe önem kazanmış ve çalışmalar özellikle bu yönde yoğunlaşmıştır (5). Bu alandaki ilk çalışmalardan biri Perou ve arkadaşları (6) yaptığı ve meme tümörlerini 5 ana gruba ayırdığı çalışmadır. Bunlar içinde bazaloid tip ve Her2 pozitif meme kanserleri sırasıyla östrojen reseptörü (ER) (-), progesteron reseptörü (PR) (-), c-erbB2 (-) ve (ER) (-), (PR) (-), c-erbB2 (+) özellikte olanlardır (7). Bazaloid tip meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturur. Triple negatif meme kanserlerinin ise yaklaşık %80'i bazaloid tiptedir (8, 9). Tüm Triple negatif kanserlerde olduğu gibi bazaloid tipte de kemoterapiye yanıt non-triple negatif tiplere göre daha kötüdür ve 5 yıl içinde nüks riski daha fazladır (10). Her2 pozitif meme kanseri ise tüm meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'ini oluşturur ve meme kanserinin bu alt tipi bazal tipte beraber prognoz açısından kötü bir seyir gösterir (11).

Tedavisinde kaydedilen ilerlemelerle, hem Triple negatif hem de Her2 pozitif meme kanserli hastaların sağkalımlarında ve hastalısız yaşam sürelerinde önemli ölçüde düzelmeler izlenmiştir. Özellikle adjuvan ve neoadjuvan tedavi rejimlerinin çeşitliliğinde ve etkinliğinde önemli gelişmeler görülmektedir. Fakat bu kötü prognozlu hastalıklarla mücadelede daha güçlü tedavi ajan ve stratejilerine ihtiyaç duyulduğu da ortadadır. Bu çalışmada adjuvan veya neoadjuvan tedavi almış triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserli hastaların demografik özellikleri, klinik ve patolojik karakteristikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Buradan yola çıkarak değişik klinikopatolojik değişkenlerin hastalısız sağkalım üzerine prognostik etkileri araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Hastanemiz tıbbi onkoloji kliniğinde 2004 ile 2011 yılları arasında takip edilen meme kanserli 655 hastadan adjuvan ve neoadjuvan tedavi almış 109 Triple negatif ve 81 Her2 pozitif toplam 190 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Tanı anında metastatik olan hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır. Hastaların yaşları, tümör lokalizasyonları, histolojik tipleri, operasyon çeşitleri, evreleri, gradları, klinik izlemleri, aldıkları adjuvan ve neoadjuvan kemoterapiler ile aldıkları radyoterapiler incelenmiştir. Bu verilerle birlikte hastaların genel ve hastalısız sağkalımları araştırılmıştır.

Triple negatif hastaların hepsinde ER(-), PR(-), c-erbB2(-) saptanmıştır. c-erbB2 negatif hastalar; immünohistokimyasal olarak c-erbB2 si negatif boyananlar ile c-erbB2 si 2(+) olup fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi ile negatif saptananlar olarak tanımlanmıştır. Her2 pozitif hastaların hepsinde ER(-), PR(-), c-erbB2 pozitif saptanmıştır. c-erbB2 pozitif hastalar; immünohistokimyasal olarak c-erbB2 si 3(+) boyananlar ile c-erbB2 si 2(+) olup FISH yöntemi ile pozitif saptananlar olarak tanımlanmıştır. Tanı tarihleri olarak biyopsi tarihleri, progresyon tarihi olarak ise operasyon sonrası ilk lokal nüks, metastaz ya da tümör belirteç düzeylerindeki artış tarihi esas alınmıştır.

Hastalar operasyon sonrası ilk yıl 3 ayda bir, ikinci ve üçüncü yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir kontrole çağrılarak batın ultrasonografi (USG), posteroanterior akciğer grafisi ve tümör belirteçlerin kontrolleri ile progresyon açısından değerlendirilmiştir. Radikal mastektomi yapılmış hastalarda diğer meme mamografisi ve meme USG, parsiyel mastektomi yapılmış hastalarda da bilateral mamografi ve meme USG yılda bir kez incelenmiş ve nüks kitle olasılığı araştırılmıştır. Ayrıca gerektiğinde bazı hastalarda belirti ve bulgulara göre batın, toraks ve beyin bilgisayarlı tomografileri, kemik sintigrafisi, pozitron emisyon tomografileri metastaz taramasında kullanılmıştır.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde ilk progresyona kadar geçen süre ve eksitus olma sürelerine ilişkin medyan ay değerlerinin saptanmasında Kaplan-Meier sağkalım analizi ve nüks riskini tahmin ettiren faktörleri belirlemek için multivariate Cox's regresyon analizi uygulanmıştır. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik veriler için sayı ve yüzdelikler, ölçümlerle belirtilen veriler için aritmetik ortalama ± standart sapma ve medyan değerleri verilmiştir. Anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Triple negatif 109 ve Her2 pozitif 81 meme kanserli hastanın ortalama yaşı sırasıyla 51 ve 52 olup, her 2 grupta sırası ile 50 yaş üstü 57 (%52) ve 43 (%53) hasta mevcuttur. Triple negatif hastaların 11'inde (%10) ailede meme kanseri öyküsü varken, Her2 pozitif hastaların 6'ında (%7,4) aile öyküsü vardır. Birinci grupta 36 hastanın (%33), ikinci grupta 29 hastanın (%35,8) premenapozal olduğu saptanmıştır. Hastaların klinik, demografik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Triple negatif tümörlerin 53'ü (%48,6) sağ memede, 55'i (%50,5) sol memede ve 1 hastada (%0,9) bilateral lokalize iken, Her2 pozitif tümörlerin 45'ü (%55,5) sağda, 35'ü solda (%43,2) ve 1 hastada (%1,3) bilateral lokalizedir. Hastaların sırasıyla 60'ına (%55,1) ve 52'sine (%64,2) modifiye radikal mastektomi, 31(%28,4) ve 18 (%22,2) meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Olguların 20'sine (%18,4) ve 13'üne (%16) sentinel lenf nodu örnekleme uygulanmıştır. Ortanca tümör çapı birinci grupta 2,5 cm (IQR:1,9-3,5), ikinci grupta 2,45 cm'dir (IQR:1,6-3,5). Ortanca çıkarılan aksiller lenf nodu sayısı her iki grupta da 17'dir; triple negatif grupta 50 (%45,8) hastada, Her2 pozitif grupta 49 (%60,4) hastada lenf nodunda metastaz saptanmıştır.

Tümörlerin sırasıyla %69,7 ve %76,5'inde invaziv duktal karsinom (İDK), %1 ve %1,2'sinde invaziv lobüler karsinom (İLK), %2,8 ve %3,7'sinde İDK+İLK, %4,6 ve %7,4'ünde İDK+diğer ve %22 ve %11,1'inde diğer patolojiler saptanmıştır. Diğer patolojiler grubunu tipik ve atipik medüller karsinom, invaziv papiller ve mikropapiller karsinom, invazif pleomorfik karsinom, metaplastik karsinom, kolloid karsinom ve glikojenden zengin tip oluşturmaktadır. Triple negatif hastaların %9,2'sinde ve Her2 pozitif hastaların %28,4'ünde insitu karsinom (lobüler veya duktal karsinoma insitu) invazif odağa eşlik etmektedir. İlk gruptaki hastalardan 9 hastada (%8,3), ikinci grupta ise 18 hastada (%22,2) tümör multiple veya multifokaldır.

Her iki grupta da birer hasta kendi istekleriyle adjuvan kemoterapi almamıştır. Birinci grupta 8 (%7,3), ikinci grupta 7 (%8,6) hasta kemoterapiyi neoadjuvan olarak almıştır. Toplam 60 hasta postoperatif radyoterapi almamıştır. Hastalar adjuvan tedavi olarak Doz Yoğun (%38,5, %51,9), 6 CEF (5-FU+Epirubisin+Siklofosfomid) (%40,3, %21), 6 TAC (Dosetaksel+Adriamisin+Siklofosfomid) (%7,3, %12,3), 4 AC (Adriamisin+Siklofosfomid) (%2,8, %6,2) veya 3 CEF + 3 Doksetel (%6,4, %6,2) kemoterapilerini almıştır (Tablo 2). Her2 pozitif grupta hastaların %89'u 17 kür adjuvan Trastuzumab tedavisini tamamlayabilmiştir.

Ortanca takip süresi triple negatif grupta 22 ay (IQR: 11-30 ay), Her2 pozitif grupta 29 aydır (IQR: 20-39 ay). Hesaplanmış tahmini 5 yıllık genel sağkalım oranları triple negatif grupta %81,1, Her2 pozitif grupta %73,5 olarak belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p>0,05). İki grupta da dörder hasta takip sırasında eksitus olmuştur. Takiplerde birinci grupta 14 (%12,8) ve ikinci grupta 16 (%19,7) olmak üzere toplam 30 hastada nüks gözlenmiştir. Triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserli hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri birbirleriyle karşılaştırıldığında sadece insitu tümör ve lenf nodu pozitifliği açısından anlamlı bir fark izlenmiştir.

Tablo 1. Triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserli hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

Triple Negatif				Her2 Pozitif			
		n	%			n	%
Yaş	<50	57	52	Yaş	<50	43	53
	>=50	52	48		>=50	38	47
Aile Öyküsü	Var	11	10	Aile Öyküsü	Var	6	7,4
Menapoz Durumu				Menapoz Durumu			
	Premenopozal	36	33		Premenopozal	29	35,8
	Postmenopozal	73	77		Postmenopozal	57	64,2
Operasyon Tipi				Operasyon Tipi			
	Meme koruyucu cerrahi	31	28,4		Meme koruyucu cerrahi	18	22,2
	Mastektomi	56	51,4		Mastektomi	49	60,5
	SLNB Uygulananlar	22	20,2		SLN Uygulananlar	14	17,3
Tm Lokalizasyonu	Sağ	53	48,6	Tm Lokalizasyonu	Sağ	45	55,5
	Sol	55	50,5		Sol	35	43,2
	Bilateral	1	0,9		Bilateral	1	1,3
Tm Histopatolojisi	İDK	76	69,7	Tm Histopatolojisi	İDK	62	76,5
	İLK	1	0,9		İDK+İLK	3	3,7
	İDK+İLK	3	2,8		İDK+Diğer	6	7,4
	İDK+Diğer	5	4,6		İLK+Diğer	1	1,2
Diğer (MK, IPK, IPleok, MeK)	24	22	Diğer (MK, IPK, IPleok, MeK)	9	11,1		
İn situ Tm	Var	10	9,2	İn situ Tm	Var	23	28,4
Tm Çapı	1-2 cm	30	27,5	Tm Çapı	1-2 cm	28	34,5
	2-5 cm	67	61,5		2-5 cm	41	50,7
	>5 cm	12	11		>5 cm	12	14,8
Pozitif Lenf Nodu		50	45,8	Pozitif Lenf Nodu		49	60,4

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; İDK: İnvaziv duktal karsinom; İLK: İnvaziv lobüler karsinom; MK: Medüller karsinom; IPK: İnvazif papiller karsinom; IPleok: İnvazif pleomorfik karsinom; MeK: Metaplastik Karsinom

Tablo 2. Triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserli hastaların aldıkları adjuvan tedaviler

Triple Negatif			Her2 Pozitif		
	n	%		n	%
6 TAC	8	7,4	6 TAC	10	12,3
6 CEF	44	40,4	6 CEF	17	21
Doz Yoğun	42	38,5	Doz Yoğun	42	51,9
4 AC	3	2,8	4 AC	5	6,2
3 CEF + 3 Doseksel	7	6,4	3 CEF + 3 Doseksel	5	6,2
6 TC veya Sadece Taksan	4	3,6	4 CMF	1	1,2
Adjuvan KT Almayan	1	0,9	Adjuvan KT Almayan	1	1,2
Neoadjuvan KT alan	8	7,3	Neoadjuvan KT alan	7	8,6
Adjuvan RT Alan	68	62,4	Adjuvan RT Alan	62	76,5
Toplam	109	100	Toplam	81	100

KT: Kemoterapi; RT: Radyoterapi; TAC: Doseksel+Adriamisin+Siklofosfomid; CEF: 5FU+Epirubisin+Siklofosfomid; AC: Adriamisin+Siklofosfomid; TC: Doseksel+Siklofosfomid; CMF: Siklofosfomid+Metotreksat+5-FU

Triple negatif hastalarda en sık kemik metastazı (n:5/14), Her2 pozitif hastalarda ise en sık beyin metastazı gözlenirken (n:6/16), en nadir metastaz her iki grupta da cilt metastazıdır (n:1/14, n:1/16). Her iki grupta, ikinci en sık metastaz görülen yerler karaciğer ve akciğer olmuştur. Triple negatif hastalarda, çoğunluğunu kemik metastazlı hastaların

oluşturduğu toplam 5 hastada birden çok organ metastazına aynı anda rastlanılmıştır. Toplamda nüks eden 30 hastanın sekizi hariç hepsinin tümör histopatolojisi invaziv duktal karsinomdur. Beyin metastazı ilk relaps bulgusu olan toplam 7 hastanın biri hariç hepsinin tümör histopatolojisi de invaziv duktal karsinomdur (Tablo 3).

Progresyon olan ve olmayan hasta gruplarının demografik ve hastalığa ait özellikleri tek değişkenli analizle incelendiğinde; yaş, aile öyküsü, menopoz durumu, operasyon tipi, tümör lokalizasyonu, tümör patolojisi, tümör gradı, tümör sayısı, in situ tümör varlığı, ki67, p53, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi gibi özelliklerin her iki grupta da anlamlı farklılık göstermediği gözlenmiştir. Lenf nodu pozitifliği Her2 pozitif grupta (n:49, %60,4) anlamlı düzeyde (p=0,006) nüks ile ilişkili iken, triple negatif grupta (n:49, %60,4) ise sınırda anlamlılık göstermekteydi (p=0,06). Değişkenlerin dahil edildiği Cox analizinde; triple negatif grupta nüks izlenenlerde tümörün daha büyük olduğu (tm çapı>2cm n:79, %72,5) (p=0,035), Her 2 pozitif grupta ise lenf nodu pozitif olanlar (n:49, %60,4) (p=0,018) ve adjuvan radyoterapi almayanların (n:19, %23,5) (p=0,039) anlamlı olarak nüksle ilişkili olduğu bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuçlar

Meme kanseri çeşitli tümör alt gruplarından oluşan heterojen bir hastalıktır. Bu her bir tümör alt grubunun kendine özel morfolojik, klinik ve genetik özellikleri vardır. Son zamanlarda gen analizi ile meme kanseri yeniden sınıflandırılmıştır. Buna göre genel sağkalımları fark-

Tablo 3. Triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserli hastalarda metastaz lokalizasyonları

Triple Negatif	n	%	Her2 Pozitif	n	%
Kemik	5	4,5	Beyin	6	7,4
Meme	3	2,7	Karaciğer	3	3,6
Karaciğer	3	2,7	Akciğer	3	3,6
Akciğer	3	2,7	Kemik	2	2,4
Beyin	2	2,7	Lenf Nodu	2	2,4
Cilt	1	0,9	Cilt	1	1,2
Toplam	17	15,3	Toplam	17	20,4

lı olan beş meme kanseri moleküler alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar: Normal, Luminal tip A ve B, HER-2 pozitif meme kanseri ve bazal hücre benzeri meme kanserleridir (6). Bazal hücre benzeri meme kanserlerinin hormon reseptörleri (ER, PR) ve Her2 protein ekspresyonu tümör dokusunda negatiftir ve triple negatif meme kanseri olarak da adlandırılırlar (8, 9). Bunun nedeni triple negatif meme kanserlerinin %80-90'ının genetik profil analizlerine göre incelendiğinde bazal hücre benzeri meme kanser grubunda yer almasıdır (12).

Triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserlerinde yapılan çalışmalarda bu grubun diğer tümör alt tiplerine göre daha genç yaşta tanı aldıkları görülmüştür. Meme kanserinin ortalama tanı yaşının birçok çalışmada değişmekle birlikte 60 yaş civarında olduğu düşünüldüğünde çalışmamızdaki hastaların da ortalama yaşlarının genel meme kanseri popülasyonuna göre daha genç olduğu söylenebilir. Japonya'da Kurebayashi ve arkadaşları (13) Her2 pozitif hasta grubuyla yaptıkları bir çalışmada, hastaların ortalama yaşı 54 çıkmıştır. Bauer ve arkadaşları (14) 2007 de 6370 triple negatif meme kanserli olguyu araştırdığı çalışmada ortalama yaş yine 54 çıkmıştır. Dent ve arkadaşları (15) 180'i triple negatif olmak üzere toplam 1601 adet meme kanserli hasta üzerinde yaptığı araştırmada triple negatif meme kanserli hastaların ortalama yaşlarının 53, diğer meme kanserli grubun ortalama yaşlarının ise 57 olduğunu saptamışlardır.

Bauer ve arkadaşları (14) çalışmasında triple negatif grupta ortanca tümör çapını 22 mm, Japonya'daki çalışmada ise Her2 pozitif grupta ortanca tümör çapı 21 mm saptanmıştır (13). Çalışmamızda da iki gruptaki hastaların ortanca tümör çapı 25 mm civarında bulunmuştur. Dolayısıyla, çalışmamızdaki yüksek riskli meme kanserlerinde tümör çapının, daha önce bu grup hastalarda yapılan çalışmalardakine benzer olduğu söylenebilir. Ayrıca, bizim hasta gruplarımızda lenf nodu pozitifliğin yüksek çıkmasının, hastaların prognozuna ve nüks oranına etkisi olduğunu da benzer çalışmalarda görmekteyiz. Dent ve arkadaşları (15) 2007 deki araştırmasında triple negatif meme kanserli hastalarda lenf nodu tutulumunun (%54,6) diğer meme kanserli hastalara oranla daha sık olduğu görülmüştür (%45,6). Benzer bir sonuç Her2 pozitif hastalarda aksiler lenf nodu tutulumuna neoadjuvan tedavinin etkinliğini araştıran başka bir çalışmada da saptanmıştır (16). Tüm bunların yanında lenf nodu metastazı olan triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserlerinde nüks oranının daha fazla olduğu yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (17).

Bizim çalışmamızda ortanca 22-28 ay gibi kısa bir izlem süresinde 190 hastanın 30'ünde nüks gözlenmiştir. Triple negatif ve Her2 pozitif hastalarda nüksler diğer meme kanseri alt tiplerine ve özellikle de endokrin tedaviye duyarlı luminal A ve B tiplerine göre daha erken dönemde gözlemlendiği bilinmektedir. Dent ve arkadaşları (15) yapmış olduğu geniş hasta tabanlı retrospektif analizde bu hasta gruplarında nükslerin çoğun-

luğunun ilk 3 yıl içinde geliştiği bildirilmiştir. Her iki grup hastanın sağkalımları karşılaştırıldığında, yaklaşık %90'ının trastuzumab tedavisini tamamlamalarına rağmen Her-2 pozitif gruptaki hastaların sağkalımlarının triple negatife göre daha düşük oranda gerçekleştiği görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu sağkalım farkına Her-2 pozitif gruptaki hastalarda beyin metastazlarının daha yüksek oranda görülmesi neden olmuş olabilir. Ayrıca lenf nodu pozitifliğinin Her-2 pozitif gruptaki hastalarda daha fazla görülmesi de bu farkın bir diğer nedeni olabilir.

Triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserleri, meme kanserinin diğer moleküler alt tiplerine göre iç organlarda daha sık metastaz yaparlar. Özellikle bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi akciğer, karaciğer ve beyin metastazı yapmaya eğilim söz konusudur. Her2 pozitif hastalarda bizim hastalarda olduğu gibi ilk olarak beyin metastazının ortaya çıkması azımsanmayacak sıklıktadır (18). Her2 pozitif tümörlerin daha sık beyin metastazı yapmasının nedeni tam olarak anlaşılammış olsa da monoklonal antikörlerin kan-beyin bariyerini geçememesine veya bu anatomik bölgede reseptör blokajını tam olarak gerçekleştirememesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu iki grup meme kanserlerinin daha erken dönemde iç organlarda metastaz yapması lenfojen yayılımından ziyade hematogen yayılım yapmasına bağlanmaktadır (19).

Klinikte triple negatif meme kanserlerine yönelik spesifik bir tedavi seçimi yoktur. Bu tümörlerin prognozunun kötü olma nedenlerinden biri de tedavi seçeneklerinin kısıtlı olmasıdır. Aksine, Her-2 pozitif meme kanseri alt grubunda moleküler ajanlarla tedavi seçenekleri söz konusudur. Trastuzumab; taksanlar, antrasiklinler, siklofosomid ve vinorelbin ile kombine edilerek kullanılmıştır (20, 21). Buzdar ve arkadaşları (22) çalışmalarında Her2 pozitif meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan uygulanan CEF + paklitaksel kemoterapisine trastuzumabın eklenmesinin etkilerini araştırmışlardır. Kemoterapiyle birlikte trastuzumab verildiğinde klinik tam yanıt oranı %47,4'ten %86,9'a ve patolojik tam yanıt oranı da %26,3'ten %65,2'ye yükselmiştir. Günümüzde Her2 pozitif meme kanserinin özellikle neoadjuvan tedavilerinde, henüz deneysel olmakla birlikte ikili anti-Her2 hedefleyici ajanların beraber kullanımları gündeme gelmiştir (23). Triple negatif tümörlerin neoadjuvan çalışmalarında ise bu tümörlerin adriamisin ve taksanlara duyarlı oldukları bildirilmiştir. Bu çalışmalardan biri Carey ve arkadaşları (24) yaptıkları neoadjuvan adriamisin+siklofosamid çalışmasıdır. Triple negatif meme kanserli hastaların bu tedaviye diğer meme kanserlerine göre daha iyi yanıt verdiği ve daha yüksek patolojik tam yanıt alındığı görülmüştür. Dolayısıyla triple negatif hastalıkta spesifik bir tedavi seçeneğinin olmamasına rağmen Her-2 pozitif grubumuzdaki hastalara göre anlamlı bir genel ve hastalıksız sağkalım farkı olamamasının nedeni kemoterapi duyarlılığının daha yüksek olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda hasta verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hasta verileri değerlendirilirken, triple negatif veya Her2 pozitif tümörü olan hastaların, olmayan hasta gruplarıyla karşılaştırma yapılmadan değerlendirilmesi çalışmamızın önemli bir eksikliğidir. Bunun yerine literatürdeki öncül çalışmaların verileriyle karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca, tek değişkenli ve çok değişkenli analizde hasta sayılarının azlığı nedeniyle bazı prognostik verilere göre stratifiye edilerek karşılaştırma yapılamamıştır ve literatürde anlamlı prognostik faktör olarak saptanan parametrelerin anlamsız çıkması da buna bağlı gibi gözükmektedir.

Günümüzde meme kanserini tedavi ederken bu hastalığın aslında farklı moleküler ve klinik özellikler taşıyan alt tiplerden oluştuğuna, triple negatif ve Her2 pozitif meme kanserlerinin de bu alt tiplerden biri olduğuna dikkat edilmelidir. Benzer çalışmalardan elde ettiğimiz veriler bize bu tümörlerin yüksek proliferasyon indeksine sahip yüksek gradlı tümörler olduğunu ve sağkalım oranlarının diğer meme kanseri

gruplarına göre daha kötü olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla yeni tedavi seçeneklerinin araştırılması ve hastalık nüksünü erken dönemde gösterebilecek risk faktörlerinin saptanması çok önemlidir.

Ethics Committee Approval: Due to the retrospective design of the study ethics committee approval was waived.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Author Contributions: Concept - U.V.; Design - B.Ç.; Supervision - B.K.; Funding - M.Ö.; Materials - C.T.D.; Data Collection and/or Processing - H.Ö.; Analysis and/or Interpretation - İ.Y.; Literature Review - B.K.; Writer - U.V.; Critical Review - R.U.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle etik komite onayı alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - U.V.; Tasarım - B.Ç.; Denetleme - B. K.; Kaynaklar - M.Ö.; Malzemeler - C.T.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - H.Ö.; Analiz ve/veya yorum - İ.Y.; Literatür taraması - B.K.; Yazıyı yazan - U.V.; Eleştirel İnceleme -R.U.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156. (PMID: 11668491) [CrossRef]
2. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. Accomplishments in cancer research. New York: Lippincott-Raven, 1996:403-425.
3. Rosen PP. Immunohistochemical detection of HER-2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma cancer. *BMJ* 1995; 75:1320-1326. (PMID: 7882282)
4. Adam Maciejczyk A. New prognostic factors in breast cancer. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 5-15. (PMID: 23468257)
5. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100:8418-8423. (PMID: 12829800) [CrossRef]
6. 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, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:10869-10874. (PMID: 11553815) [CrossRef]
7. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7:143-148. (PMID: 15987465) [CrossRef]
8. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancers. *Cancer* 2007; 109:65. (PMID: 17146782) [CrossRef]
9. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, Hanby A. Specific morphological feature predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006; 49:22-34. (PMID: 16842243) [CrossRef]
10. Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Ann Oncol* 2009; 20:1913-1927. (PMID: 19901010) [CrossRef]
11. Jelovac D, Emens LA. HER2-directed therapy for metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2013; 27:166-175. (PMID: 23687784)
12. Venkitaraman R, Joseph T, Dhadda A, Chaturvedi A, Upadhyay S. Prognosis of patients with triple negative breast cancer and brain metastasis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009; 21:729-730. (PMID: 19643588) [CrossRef]
13. Kurebayashi J, Kanomata N, Yamashita T, Shimo T, Mizutoh A, Moriya T, Sonoo H. Prognostic value of phosphorylated HER2 in HER2-positive breast cancer patients treated with adjuvant trastuzumab. *Breast Cancer* 2013 Jun 8. [Epub ahead of print] (PMID: 23749689)
14. 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; 109:1721-1728. (PMID: 17387718) [CrossRef]
15. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429-4434. (PMID: 17671126) [CrossRef]
16. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, Lucci A, Mittendorf EA, Le-Petross HT, Babiera GV, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Kuerer HM. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116:2884-2889. (PMID: 20564395) [CrossRef]
17. Cicin I, Karagol H, Usta U, Sezer A, Uzunoglu S, Alas-Cosar R, Yetisyigit T, Uygun K. Triple negative breast cancer compared to hormone receptor negative/HER2 positive breast cancer. *Med Oncol* 2009; 26:335-343. (PMID: 19003545) [CrossRef]
18. Yap YS, Cornelio GH, Devi BC, Khorprasert C, Kim SB, Kim TY, Lee SC, Park YH, Sohn JH, Sutandyo N, Wong DW, Kobayashi M, Landis SH, Yeoh EM, Moon H, Ro J. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer* 2012; 107:1075-1082. (PMID: 22918394) [CrossRef]
19. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007; 9:4. (PMID: 17217540) [CrossRef]
20. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, Camara O, Müller V, du Bois A, Kühn T, Stickeler E, Harbeck N, Höss C, Kahlert S, Beck T, Fett W, Mehta KM, von Minckwitz G, Loibl S. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29:3351-3357. (PMID: 21788566) [CrossRef]
21. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22:128-135. (PMID: 21218604) [CrossRef]
22. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3676-3685. (PMID: 15738535) [CrossRef]
23. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini KS, Sotiriou C, Loi S, Piccart-Gebhart MJ. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:273-282. (PMID: 22910839) [CrossRef]
24. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329-2334. (PMID: 17438091) [CrossRef]