

ERKEN VE LOKAL İLERİ EVRE MEME KANSERLERİNDE BCL-2C ERB B-2 DÜZEYLERİ İLE PROGNOSTİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yücel Arıtış¹, Alper Akcan¹, Turgut Köse¹, Tarık Artıç¹, Namık Yılmaz¹, Hızır Akyıldız¹, Turhan Ökten²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Kayseri, Türkiye

AMAÇ: Meme kanserli hastalarda Bcl-2 ve C erbB-2 düzeyleri ile klasik prognostik faktörler olan tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu, TNM evresi, grade, östrojen ve progesteron reseptör durumu arasındaki ilişkileri incelemek ve ayrıca evre III vakalarda neoadjuvan kemoterapinin bu faktörleri nasıl etkilediğini araştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Çalışmada kontrol grubu olarak fibroadenom tanısı almış 20 hasta incelendi (Grup 1). Çalışma grupları olarak, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile evre I, II olduğu kabul edilen 20 hasta (Grup 2), cerrahi tedavi sonrası patolojik inceleme ile evre III olduğu saptanan 20 hasta (Grup 3), fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile önceden evre III kabul edilerek neoadjuvan kemoterapi verilen 16 hasta (Grup 4) ve neoadjuvan kemoterapi verildikten sonra cerrahiye alınan bu 16 hastadan 10'u ele alındı (Grup 5). Çalışma gruplarındaki hastalara MRM, kontrol grubuna ise eksizyonel biyopsi yapıldı, Bcl-2 ve C erbB-2 incelemeleri yapıldı.

BULGULAR: Bcl-2 pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken ($p < 0.05$) C erbB-2 pozitifliği açısından bulunamadı ($p > 0.05$). Bcl-2 pozitif vakalarda östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri yüksek iken ($p < 0.05$) C erbB-2 pozitif olgularda düşüktür ($p < 0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da Bcl-2 pozitif vakalarda aksiller lenf nodu tutulumu azalmakta ($p > 0.05$), C erbB-2 pozitif olgularda ise artmaktadır ($p > 0.05$).

Neoadjuvan kemoterapi verilen grupla tümör büyüklüğü açısından grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0.05$). Bcl-2 ve C erbB-2 pozitifliği açısından ise fark görülmedi ($p > 0.05$).

SONUÇ: Meme kanserlerinde klasik prognostik faktörler dışında Bcl-2 ve C erbB-2 düzeylerine bakılarak prognoz ve tedaviye yanıt hakkında fikir sahibi olunabilir.

THE CORRELATION AMONG BCL-2, CERB B-2 LEVELS AND PROGNOSTIC FACTORS IN THE EARLY AND LOCALLY ADVANCED STAGE BREAST CANCER

AIM: To investigate the correlation among Bcl-2 and C erbB-2 and classical prognostic factors in patients with breast cancer. In addition we aimed to investigate the effects of neoadjuvant chemotherapy to these prognostic factors our patients with stage III breast cancer.

MATERIAL AND METHOD: In the study, 20 patients with the diagnosis of fibroadenoma were assigned as the control group (Group 1). There were 4 study groups: 20 patients who were diagnosed as stage I, II breast cancer (Group 2). 20 patients found as stage III breast cancer according to evaluation of the pathological specimens (Group 3), neoadjuvant chemotherapy receiving 16 patients whom diseases were accepted as stage III after physical examination and imaging studies (Group 4), 10 of the group 4 patients who underwent surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy (Group 5). Modified radical mastectomy was performed in the study groups and excisional biopsy for the control group. Specimens were evaluated for Bcl-2, C erbB-2.

RESULTS: Statistical significance was found for Bcl-2 positivity among the groups ($p < 0.05$). Estrogen and progesteron receptor levels were found significantly higher ($p < 0.05$) in Bcl-2 positive, and lower in C erbB-2 positive patients. In Bcl-2 positive patients axillary lymph node involvement was lesser, and was higher in C erbB-2, but was not statistically significant ($p > 0.05$). Groups 4 and 5 were not statistically different for Bcl-2 and C erbB-2 status ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Besides the classical prognostic factors, Bcl-2 and C erbB-2 levels may predict the prognosis and response to the treatment.

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir ve kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır. 40-55 yaş arası kadınlarda kanserden ölümlerin ise birinci sırasında yer almaktadır (1,2).

Bir çok çalışmada meme kanserlerinde, C erbB-2 (HER-2), Ki-67, p53'ün aşırı birikiminde ve azalmış östrojen (ÖR) ve progesteron reseptör (PR) mevcudiyeti gibi durumlarda prognoz daha kötü olduğu belirtilmiştir (3,4). C erbB-2 bir onkoproteindir ve ekspresyonu arttıkça meme kanserinde grade artar, prognoz kötüleşir

(5,6). Ayrıca C erbB-2'nin pozitif olması durumunda rekürrens riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7). Bcl-2 apoptozisi inhibe ederek hücre sağkalımını artıran bir onkogendir. Tümörlerde Bcl-2 varlığı iyi prognoz ile ilişkilidir. İleri evre tümörlerde azalmış Bcl-2 salınımı sözkonusudur (8).

Bütün bunlar dikkate alınarak biz de evre I, II, III meme kanserli hasta spesmenlerinde Bcl-2 ve C erbB-2'yi değerlendirdik. Bunların tümördeki varlığı ile klasik prognostik faktörler olan; nodal durum, tümör büyüklüğü, ÖR ve PR durumu ve nihai TNM sınıflaması

arasındaki ilişkileri araştırmayı amaçladık. Ayrıca evre III meme kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrasında bu değerlere ayrı ayrı bakarak neoadjuvan kemoterapinin hangi olgularda faydalı olduğunu araştırdık. Sonuçta evre III meme kanserli vakaların tedavi protokolüne katkıda bulunmaya çalıştık.

Yöntem ve gereçler

Bu klinik çalışma meme kanseri tanısı konulan ve ameliyat edilen evre I, II, III hastalarda yapıldı. Çalışmayla ilgili olarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı (Etik Kurul Onay No: 25.02.2003, 03/29). Tüm hastalar çalışmayla ilgili olarak bilgilendirildi.

Hastalar kontrol grubu ve çalışma alt grupları olarak sıralandı. Toplam 76 kadın hastada çalışma yapıldı. Grup 1; Kontrol grubu olarak fibroadenom tanısı alan 20 hasta, Grup 2; Fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile evre I, II olduğu kabul edilen 20 hasta, Grup 3; Cerrahi tedavi sonrası patolojik örneklerin incelenmesiyle evre III olduğu tespit edilen 20 hasta, Grup 4; Fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile önceden evre III kabul edilip neoadjuvan kemoterapi verilen 16 hasta, Grup 5; Neoadjuvan kemoterapi verildikten sonra cerrahiye alınan grup 4'deki 10 hastadan oluşuyordu. Uzak metastazı olan evre IV hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların ilk olarak özgeçmişleri ve soygeçmişleri detaylı olarak araştırıldı. Daha sonra tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan grubu, akciğer grafisi, elektrokardiyogram, meme ve karın ultrasonografisi ve mamografi incelemeleri yapıldı.

Çalışma grubundaki hastaların tanıları ince iğne aspirasyon biyopsisi, eksizyonel veya insizyonel biyopsi ile konuldu. Şüpheli olanların ise peroperatif frozen section'la tanıları kesinleştikten sonra mastektomileri planlandı. Evre I, II olduğu düşünülen tüm hastalara modifiye radikal mastektomi (MRM) yapıldı. Kontrol grubundaki hastalara ise preoperatif hazırlıklar tamamlandıktan sonra eksizyonel biyopsi uygulandı.

Fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile önceden stage III kabul edilen 16 olguda memedeki kitleden insizyonel biyopsi ve aksilladaki lenf nodlarında (LN) trucut iğne ile biyopsi alındıktan sonra neoadjuvan kemoterapi verildi.

Neoadjuvan kemoterapi protokolü olarak; Docetaxel 75mg/m²/bir gün ve Adriamycin 50 mg/m²/bir gün verildi. Bu protokol 3 haftada bir tekrarlanarak 4 kür olarak uygulandı. Daha sonra bu hastalar operasyona alınarak MRM uygulandı. Tüm operasyonlardan elde edilen doku örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildi. Spesmenlerin makroskopik kesitleri yapılarak tümör boyutu değerlendirildi. Tüm olguların Hematoksilin Eozinle boyalı tümöral kesitleri incelenerek tümörün histolojik yapısı, histolojik ve nükleer grade'i, lenfatik veya vasküler invazyon durumu incelendi. Hastaların parafine gömülü tümöral doku kesitlerinde ÖR, PR, Bcl-2 ve C-erbB-2'ye, immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak bakıldı (9,10). Aksiller bölgedeki lenf nodları diseke edilerek reaktif ve metastatik

lenf nodları kaydedildi. Postoperatif tümör evreleştirmesinde TNM sınıflaması kullanıldı (11). Boyama yoğunluğuna ve pozitif immün reaktivite gösteren kanser hücre oranlarına göre %50 ve üzeri kanser hücresi boyandığında Bcl-2 ekspresyonu güçlü pozitif (++) şeklinde değerlendirilirken, %10-50 arası boyama olduğunda kuvvetli boyanmış (+), %10'dan daha az boyanma olursa negatif (-) olarak değerlendirildi (12). C-erbB-2 için hazırlanan preparatlar ışık mikroskopisinde hücrenin membran boyanma özelliklerine göre değerlendirildi. Sonuçlar; negatif, 1(+) ve 2(+) skorlar negatif, 3(+) skorlar ise C-erbB-2 pozitif olarak rapor edildi (13). Östrojen ve progesteron reseptör durumlarında nükleer boyanma durumlarına göre; boyanma yoksa negatif, %10'dan az ise 1(+), %10-70 arası 2(+) ve boyanma %70'den fazla ise 3(+) olarak rapor edildi (14).

İstatistiksel analiz

Çalışma grupları ve kontrol grubu hastaların yaşlarının karşılaştırılmasında ANOVA testi, tümör boyutunun değerlendirilmesinde Mann - Whitney U testi kullanılırken, ÖR, PR, C-erbB-2, Bcl-2 ve grade değerlendirilmesinde Chi-Square testi kullanıldı. Çalışma grubunda ÖR, PR ile C-erbB-2, Bcl-2 değerleri, metastatik lenf nodu sayısı ve tümörün evresi arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ise korelasyon testleri kullanıldı. Post-hoc olarak Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. İstatistik; windows altında SPSS (10.0) programında yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (15).

Bulgular

Çalışma gruplarındaki toplam hasta sayısı 56 olup yaş ortalaması 50.62 (aralık 25-75) iken kontrol grubundaki hasta sayısı 20 olup yaş ortalaması 35.1 (aralık 18-63) idi. Çalışma grupları arasında yaş bakımından istatistik olarak anlamlı fark yok iken (p>0.05) kontrol grubu ile çalışma grupları arasında istatistik olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05).

İkinci gruptaki 20 hastanın üç tanesi TNM sınıflamasına göre stage I, 17 tanesi stage II iken 3. 4. ve 5. gruptaki hastaların tamamı stage III idi. Bu 56 hastanın 51 tanesinde histopatolojik tanı invaziv duktal karsinom, iki tanesinde invaziv lobüler karsinom, iki tanesinde medüller karsinom ve bir tanesinde de papiller karsinomdu.

Çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında tümör büyüklüğü ve PR pozitifliği yönünden anlamlı farklılık saptanırken (p<0.05) ÖR pozitifliği yönünden anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Malign gruplarda ÖR ve PR pozitiflik oranları sırası ile ortalama %28.7 ve %27.2 iken kontrol grubunda bu oran %60 ve %75'dir. Ancak kontrol grubu ile çalışma gruplarını temsilen ikinci grup karşılaştırıldığında ÖR pozitifliği açısından iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Çalışma grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise grade açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 1). İmmünohistokimyasal olarak Bcl-2 malign gruplar içinde 26 hastada (%36.3) pozitif bulunurken kontrol grubunda bu oran %80 olarak bulunmuş ve bu fark istatistik olarak anlamlı idi (p<0.05) (Tablo 2). Ayrıca grade arttıkça Bcl-2 pozitifliğinin azaldığı saptandı; pozitiflik oranı grade 1'de %44.4, grade 2'de %48.64,

Tablo 1. Tümör büyüklüğü, tümör grade'i, östrojen ve projesteron reseptör durumuna göre gruplardaki hasta dağılımı

GRUPLAR	Tümör boyutu			Tümör grade			ER		PR	
	T1 (0-2 cm) n (%)	T2 (2-5 cm) n (%)	T3 (>5 cm) n (%)	Grade 1 n(%)	Grade 2 n(%)	Grade 3 n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	Pozitif n(%)
1 (n=20)	11(55)	9(45)	0	-	-	-	8(40)	12(60)	5(25)	15(75)
2 (n=20)	6(30)	14(70)	0	4(20)	10(50)	6(30)	15(75)	5(25)	14(70)	6(30)
3 (n=20)	2(10)	14(70)	4(20)	5(25)	9(45)	6(30)	13(65)	7(35)	13(65)	7(35)
4 (n=16)	0	12(75)	4(25)	0	9(56.3)	7(43.7)	12(75)	4(25)	14(87.5)	2(12.5)
5 (n=10)	4(40)	5(50)	1(10)	0	6(60)	4(40)	7(70)	3(30)	7(70)	3(30)
Toplam (n=86)	23	54	9	9	34	4	55	31	53	33
P		<0.05			>0.05			>0.05		<0.05
X ²		13.7			7.26			7.05		16.86

Tablo 2. Bcl-2 ve CerbB-2 durumuna göre gruplardaki hasta dağılımı

GRUPLAR	Bcl-2		C erbB-2	
	Negatif N (%)	Pozitif N (%)	Negatif N (%)	Pozitif N (%)
1	4 (20)	16(80)	18 (90)	2 (10)
2	12 (60)	8 (40)	18 (90)	2 (10)
3	13 (65)	7 (35)	17 (85)	3 (15)
4	8 (50)	8 (50)	10 (62.5)	6 (37.5)
5	7 (70)	3 (30)	7 (70)	3 (30)
Toplam	44 (51.1)	42 (48.9)	70 (81.4)	16 (18.6)
P	<0.05		>0.05	
X ²	11.36		6.65	

Tablo 3. Grup 4 ve 5' te Bcl-2, CerbB-2 durumu

GRUPLAR	Bcl-2		C erbB-2	
	Negatif N (%)	Pozitif N (%)	Negatif N (%)	Pozitif N (%)
4	8 (50)	8 (50)	10 (62.5)	6 (37.5)
5	7 (70)	3 (30)	7 (70)	3 (30)
Toplam	15 (57.7)	11 (42.3)	17 (65.3)	9 (34.7)
p	>0.05		>0.05	
X ²	1.0		0.3	

grade 3'te ise %18.1 idi. Bunun yanı sıra Bcl-2 pozitifliği ile ÖR ve PR pozitifliği arasında istatistik olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.05). Bcl-2' nin pozitif olduğu 26 hastanın 14'ünde (%53.8) ÖR, 9'unda (%34.6) PR pozitif iken Bcl-2' nin negatif olduğu 40 hastanın 5 tanesinde (%12.5) ÖR, 9 tanesinde (%22.5) PR pozitif bulunmuştur. Bcl-2 ile C erbB-2 ve aksiller lenf nodu tutulumları arasında istatistik olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

C erbB-2' nin tüm malign gruplar içindeki pozitiflik oranı %25 iken kontrol grubunda bu oran %10 idi ancak gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 2). C-erbB-2 pozitif 14 hastanın 2'sinde (%14.28) ÖR pozitif, 1 tanesinde (%7.15) PR pozitif iken, C-erbB-2 negatif 52 hastanın 17'sinde (%32.7) ÖR ve PR pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda C-erbB-2 ile ÖR ve PR arasında istatistik olarak anlamlı ilişki saptanırken (p<0.05) C erb B-2 pozitif olgularda grade'in arttığı saptanmış ancak bunun istatistik olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p>0.05).

Çalışmamızda fizik muayene ve radyolojik yöntemlerle evre III olduğu kabul edilen 16 hastaya neoadjuvan kemoterapi verilmiş (Grup 4) ve kemoterapi protokolü biten 10 hastaya daha sonra MRM uygulanmıştır (Grup 5). Bu gruptaki hastalardan kemoterapi öncesinde ve sonrasında dokuda Bcl-2 ve C-erbB-2 bakılarak karşılaştırılmış; Bcl-2 ve C-erbB-2 açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken (p>0.05) (Tablo 3) tümör boyutu yönünden istatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05).

Tartışma

Çok küçük tümörlerde bile hastalığa bağlı ölümlerin görülmesine karşın büyük tümörlerde ve hatta uzak metastaz gelişen olgularda uzun dönemli sağ kalımların elde edilebilmesi, hastalığın seyri etkileyen prognostik faktörlerin ortaya konulmasına yönelik çalışmalara hız kazandırmıştır (16).

Günümüzde prognostik faktörlerden bazı klinik durumlarda önemli yararlar sağlanmaktadır. Bunlar; prognozu çok iyi olup lokal tedavi sonrası sistemik tedaviden yarar görecektir hastaların tanımlanması, prognozu çok kötü olup daha agresif tedaviye ihtiyaç duyulan hastaların belirlenmesi ve lokal tedavi sonrası hangi hastanın hangi tedaviden yarar göreceğinin belirlenmesi olarak ifade edilebilir.

Aksiller LN'da metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Bir çok klinik çalışmada tutulan lenf nodu sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenmiştir (17). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak TNM evresi arttıkça aksiller LN tutulum oranının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde arttığı görülmüştür ($p<0.05$). Tümör boyutu ile aksiller LN tutulum ilişkisini araştıran bir çalışmada çapı 0.5 cm'nin altında olan tümörlerde aksiller LN tutulum oranı %20 civarında iken çapı 5 cm'nin üzerinde olan tümörlerde bu oranın % 70'lere kadar yükseldiği gösterilmiştir (19).

ÖR ve PR ölçümü meme kanserinde tedavi biçimini belirlemede standart hale gelmiştir. Endokrin tedaviden yarar görecektir hastaların seçiminde yardımcıdır. Bu reseptörlerin tümördeki varlıkları iyi prognoz ile korelasyon gösterir ve hastalarda daha uzun hastalıklı sağ kalım süreleri gözlenir. Buna karşın ÖR ve PR negatif olan tümörler daha agresif hastalıkla birlikte ve hormonal tedaviye yanıt iyi değildir.

Bcl-2, apoptozisi zıt yönde etkileyen bir onkogendir. Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür ve fizyolojik bir olaydır (8). Nazofaringeal karsinomların %80'inde, meme karsinomlarının %79'unda ve prostat karsinomlarının %76'sında pozitif olarak bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda malign grupta %36.3, kontrol grubunda ise %80 olarak pozitif bulunmuştur. Bu da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$, Tablo 2). Yine Bcl-2 grade 1'de %44.4, grade 2'de %48.64, grade 3'de ise %18.1 pozitif olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ileri evre tümörlerde Bcl-2 salınımının azaldığını dolayısıyla Bcl-2'nin iyi bir klinik gidiş için gösterge olabileceğini göstermiştir.

İnvaziv meme kanserinde Bcl-2 ekspresyonu ile ÖR durumu arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (20, 21). Bizim yaptığımız çalışmada literatür ile benzer şekilde Bcl-2 pozitif 26 hastanın 14'ünde (%53.8) ÖR pozitif iken, Bcl-2 negatif 40 hastanın 5 tanesinde (%12.5) ÖR pozitif, 35'inde (%87.5) negatif bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Benzer şekilde Bcl-2 ile PR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

olduğu saptandı ($p<0.05$). Bu sonuç Bcl-2 ekspresyonunda hormonal bir regülasyon olasılığını akla getirdiği gibi endokrin tedaviye alınacak yanıt içinde yol gösterici olabilir.

Yapılan çalışmalarda Bcl-2 ekspresyonunun p53 ve C erbB-2 ile ters ilişkili olduğu, meme kanserlerinde p53 ve C erbB-2 artışıyla bağlantılı olarak Bcl-2 seviyelerinin düştüğü belirtilmiş ancak kesin olarak gösterilememiştir (20, 21). p53 ve C erbB-2 artışı ile birlikte Bcl-2 seviyelerinin azalması tesadüf bile olsa tümör progresyonu ve agresif gelişim ile birlikte olduğu açıktır.

C erbB-2 primer meme tümörlerinin %40-60'ında pozitif bulunmuştur (22, 23). Bu çalışmada ise C erbB-2' malign hastalarda %25 oranında pozitif iken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$, Tablo 2). Ravdin ve ark. (24) yaptığı bir çalışmada aksiller lenf nodu (+) vakalarda (-) olanlara göre daha yüksek oranda C erbB-2 (+) bulunurken bu çalışmada da C erbB-2 pozitif hastalarda aksiller LN tutulumu daha sık bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Buna karşın C erbB-2 ile gerek ÖR gerekse PR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$). C erbB-2 (+) olgularda ÖR ve PR pozitiflik oranları daha düşük bulunmuştur. Bu birliktelik güçlü C-erbB-2 ekspresyonu olan hastalarda tedaviye yanıtın zayıf, dolayısıyla sağ kalımın kısa olacağını düşündürmektedir. Sjögren ve ark. (4) C-erbB-2 geninin nodal tutulum, tümör grade, tümör boyutu ve hormon reseptör durumu açısından da kuvvetli prognostik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada da C erbB-2 pozitif vakalarda gerek aksiller lenf nodu tutulum oranının gerekse grade'in daha yüksek olduğu fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda Bcl-2 oranının da azaldığı bildirilmiştir (31). Buna karşın çalışmamız da ise Bcl-2 ve C erbB-2 pozitifliği açısından grup 4 ve 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p>0.05$, Tablo 3). Bütün bunlar göz önüne alındığında neoadjuvan kemoterapi ile Bcl-2 ve C erbB-2 düzeylerinde bir azalma olmamakla birlikte; tümör büyüklüğünün azaldığı, aksiller diseksiyonun daha rahat olduğu tespiti dikkate değerdir. Bu uygun vakalarda neoadjuvan kemoterapi uygulamasının faydalı olabileceğini göstermekle birlikte, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak Bcl-2 ve C-erbB-2 tümörlerin biyolojik davranışları hakkında önemli ipuçları vermektedir. Buda uygulanacak tedavinin agresifliği ve prognoz hakkında yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. De Michele A, Weber BL. Inherited genetic factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds.) Diseases of the breast, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; pp 221-225.
2. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, Cancer J Clin 1993; 42:4-26.
3. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. wBreast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. Br J Cancer. 1996; 74:1796-1800.
4. Sjogren S, Inganas M, Lindgren A, Holmberg L, Bergh J. Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers. J Clin Oncol. 1998;16:462-469.
5. Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast; histological categorisation and its relationship to ploidy and expression of hormone receptors, p53 and c-erbB-2 protein. Cancer 1995; 75:2123-2131.
6. Albonico G, Querzoli P, Ferretti S et al. Biophenotypes of breast carcinoma in situ defined by image analysis of biological parameters. Patol Res Pract 1996; 192:117-123.
7. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus Conference on the treatment of insitu ductal carcinoma of the Breast. Cancer. 2000; 88:946-954.
8. Kariya S, Ogawa Y, Nishioka A, Moriki T, Ohnishi T, Ito S, et al. Relationship between hormonal receptors, HER-2, p53 protein, Bcl-2, and MIB-1 status and the antitumor effects of neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy in invasive breast cancer patients. Radiat Med 2005; 23(3):189-194.
9. Gao L, Ding H, Deng Y. The expression of bcl-2, p53 and c-erbB-2 onco-proteins in breast cancer their clinicopathological significance. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 1996; 25:165-168.
10. Chen HH, Su WC, Guo HR, Chang TW, Lee WY. P53 and c-erbB-2 but not bcl-2 are predictive of metastasis-free survival in breast cancer patients receiving post-mastectomy adjuvant radiotherapy in Taiwan. Jpn J Clin Oncol 2002; 32:332-339.
11. Ünal H, Davran E, Aydoğan F. Meme Kanseri Evreleminde Değişiklikler : TNM-2002. Meme Hastalıkları Dergisi. 2003; 10:8-12.
12. Guo-Jun Z, Hitoshi T, Isamu A, Takashi F, Hiroshi Y and Setsuo H. Prognostic Indicators for Breast Cancer Patients with One to Three Regional Lymph Node Metastases, with Special Reference to Alterations in Expression Levels of bcl-2, p53 and c-erbB-2 Proteins. Jpn J Clin Oncol 1997; 27:371-377.
13. Angels S, Xavier C, Agustin E, et al. Bcl-2 with loss apoptosis allows accumulation of genetic alterations: A pathway to metastatic progression in human breast cancer. Int J Cancer 2000; 89:142-147.
14. Battiflora H, Mehta P, Ahn J, et al. Estrogen receptor immunohistochemical assay in paraffin-embedded tissue A better gold standart? Appl Immunohistochem 1993; 1:39-45.
15. Hayran M, Özdemir O. Bilgisayar, İstatistik ve Tıp (2th). Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1996.
16. Fisher B, Fisher ER. Transmigration of lymph nodes by tumor cells. Science 1996; 152:1397-1398.
17. Fisher B, Bauer M, Wickerman DL, et al. Relation of number of positive axillary lymph nodes to the prognosis of patient with primary breast cancer: an NSABP update. Cancer 1983; 52:1551-59.
18. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-193.
19. Aritaş Y, Kara O, Bedirli A, Şakrak Ö. The importance of the tumor basement membrane Laminin and LRP/MVP receptors in breast cancer. Breast Journal 2003; 9:339-340.
20. Leek RD, Kaklamanis L, Pezzella F, et al: Bcl-2 in normal human breast and carcinoma, association with oestrogen receptor-positive, epidermal growth factor receptor-negative tumors and in situ cancer. Br J Cancer 1994; 69:135-139.
21. Shen KL, Ham HJ, Ho LI, et al. The extent of proliferative and apoptotic activity in intraductal and invasive ductal breast carcinomas detected by Ki-67 labeling and terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated digoxigenin-11-dUTP neck end labeling. Cancer 1998; 82:2373-2381.
22. Dhingra K, Hittelman WN, Hortobagyi GN. Genetic changes in breast cancer-consequenses for therapy? Gene 1995; 159:59-63.
23. Allred DC, O'Connell P, Fuqua S. Biomarkers in early breast neoplasia. J Cellular Biochem 1993; 17G:125-131.
24. Ravdin PM, Chamness GJ. The cerbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers-a review: Gene 1995; 159: 19-25.
25. Chintamani, VS, Singh JP, Ashima L, Sunita S, Anju B: Is drug-induced toxicity a good predictor of response to neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? –A prospective clinical study. BMC Cancer 2004; 4:48-57.

İletişim

Alper Akcan
Tel : 0533 7430357
E-mail : acakcan@erciyes.edu.tr