

## Meme Kanseri 640 Hastada Hormon Reseptör Durumu ve C-erbB-2 Düzeyi ile Tedavi Sonuçları Arası İlişki

The Relationship Between Hormone Receptor Status and C-erbB-2 Level with Treatment Results of 640 Breast Cancer Patients

Fatih Demircioğlu<sup>1</sup>, Yücel Pak<sup>2</sup>, Müge Akmansu<sup>2</sup>, Hüseyin Bora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Rize, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Çalışmada meme kanseri seyrini etkileyebilen hormon reseptör durumu ve c-erbB-2 düzeylerinin tedavi sonuçları üzerine olan etkileri saptanmaya çalışılmıştır.

**Yöntemler:** Küratif amaçla tedavi uygulanan 640 meme kanserli hastada genel ve hastaliksız sağkalım verileri incelenmiştir. Ortalama takip 59,1 ay'dır. Hastalarda SPSS 16.0 versiyonunda Kaplan-Meier yöntemiyle genel ve hastaliksız sağkalım oranları, Log-Rank testi ile prognostik faktörlerin etkileri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** ER (+) ve (-) olgularda sırasıyla beş yıllık genel sağkalım oranları %85,7, %71,2 (p<0,001), hastaliksız sağkalım oranları %79,9, %63,7 (p<0,001); PR (+) ve (-) hastalarda sırasıyla beş yıllık genel sağkalım oranları %85,6, %71,6 (p<0,001), hastaliksız sağkalım oranları %79,6, %64,3 (p<0,001) olarak bulunmuştur. ER ve PR pozitifliğinin genel ve hastaliksız sağkalımı anlamlı derecede arttırdıkları saptanmıştır. C-erbB-2 aşırı salınımında, negatiflere göre sırasıyla beş yıllık genel sağkalımda %76,4, %85,3 (p=0,002), hastaliksız sağkalımda %69,7, %79,1'lik (p=0,012) oranlar elde edilmiştir. En kötü prognostik grubun ER (-), PR (-), c-erbB-2 (+) hastalar olduğu gösterilmiştir.

**Sonuç:** ER, PR ve c-erbB-2 düzeylerinin meme kanserinde büyük önem arz ettiği gösterilmiş ve hasta takiplerinde dikkat edilmesi gereken faktörler olduğu belirtilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Meme neoplazmi, hormon reseptör durumu, c-erbB-2

**Geliş Tarihi:** 28.02.2013

**Kabul Tarihi:** 01.08.2013

### ABSTRACT

**Objective:** In this study the relevant factors that effects the treatment outcomes of patients like hormone receptor and c-erbB-2 was established.

**Methods:** The overall and disease-free survival rates were evaluated in 640 breast cancer patients. The mean follow-up was 59,1 months. Overall and disease-free survival rates found by Kaplan-Meier method at SPSS version 16.0. Log-Rank test evaluated the prognostic factors impact.

**Results:** In ER (+) and (-) patients 5 year overall survival rates was 85,7%, 71,2% (p<0,001), disease free survival rates was 79,9%, 63,7% (p<0,001) respectively; in PR (+) and (-) patients 5 year overall survival rates was 85,6%, 71,6% (p<0,001), disease free survival rates was 79,6%, 64,3% (p<0,001) respectively. ER and PR positivity were significantly increased overall and disease-free survival. In c-erbB-2 over-expression 5 year overall survival rates was 76,4%, 85,3% (p=0,002), disease free survival rates was 69,7%, 79,1% (p=0,012) according to (-) patients. The worst prognosis had shown in ER (-), PR (-), c-erbB-2 (+) patients.

**Conclusion:** ER, PR and c-erbB-2 levels have great importance in breast cancer and must be well considered in patients follow-up.

**Key Words:** Breast neoplasm, hormone receptor status, c-erbB-2

**Received:** 02.28.2013

**Accepted:** 08.01.2013

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr.Fatih Demircioğlu, Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Rize, Türkiye E-posta: fthdemircioglu@yahoo.com

©Telif Hakkı 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2013.21>

## GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda saptanan en sık kanser türüdür ve akciğer kanserinden sonra kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenlerinden ikinci sırayı oluşturmaktadır (1,2). 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 226.870 yeni invaziv meme tümörlü vaka saptanmış ve meme karsinomuna bağlı 39.510 ölüm vakası görülmüştür (1-3).

Meme kanserinin histolojisinde çok geniş bir tümör spektrumu olması nedeni ile prognoza etki eden aile öyküsü, çift taraflı tutulum, Estrojen Reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR), c-erbB-2 proto-onkogen salınımı, p53-tümör supresör gen durumu, histoloji, diferansiyasyon, proliferatif indeks, Ki-67, yaş, cinsiyet, evre ve aksiller lenf nodu tutulumu gibi birçok klinik, biyolojik ve genetik karakteristikler bulunmaktadır. Özellikle tümör hücrelerindeki estrojen ve progesteron hormon reseptörleri ve c-erbB-2 proto-onkogen varlığı hem uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesinde hem de tedavi cevaplarını öngörmeye kuşkusuz çok önemli bir yer almaktadır (4-6).

Hormon reseptörleri pozitif olan hastaların daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (4). Radikal mastektomi ile tedavi edilmiş 1.392 meme kanserli hastanın incelenmesinde %76,4 (1.063) oranında ER pozitifliği saptanmış ve 10 yıllık toplam sağkalım oranlarına bakıldığında ER (+) hastalarda %65,9, ER(-) hastalarda ise %56'lık sonuçlar elde edilmiştir (7).

Estrojen reseptör durumunun hastalarda belirlenmesi amacı ile yapılan çalışmalar sonucunda reseptörlerin immünohistokimya ile saptanması, biyokimyasal incelemeye göre daha anlamlı sonuçlar vermektedir. Değerlendirmede çeşitli skorlama sistemleri kullanılmakta fakat bazı çalışmalar %1 pozitif tümör hücrelerinin bile saptanması durumunda tedavi yanıtını anlamlı şekilde arttırdığını savunmaktadır (8).

Meme kanserinde %30 oranında c-erbB-2 aşırı salınımı gözlenmektedir. Bu proteinin aşırı salınımı, tümör agresifliğinde artış ve lenf nodu metastazi olan hastalarda hastalıklı sağkalım oranlarında azalma ile karakterizedir. Nod negatif hastalarda ise değişken prognostik öneme sahiptir. Salınım skalası 0 ile 3+ arasında bir değerle belirtilmektedir. FISH (Floresan in situ hibridizasyon) testi ile tespit edilen değerler daha fazla prognostik önem arz etmektedir (9).

C-erbB-2 düzeylerinin prognoz üzerinde değişken etki göstermesi salınım derecelerinin farklılıklarına bağlıdır. Lenf nodu tutulumu olan 303 meme kanserli hastada yapılan çalışmada 2+ ve 3+ değere sahip 103 hasta ve c-erbB-2 (-) 104 hasta karşılaştırıldığında 3+ değerdekilerin daha kötü prognoza sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca 3+ değer düşük ER seviyeleri ve yüksek Grad 3 tümörle de ilişkili bulunmuştur (10).

C-erbB-2 düzeyleri prognostik önemleri yanı sıra tedavi cevabında ve adjuvan hedefe yönelik ajanların kullanımında bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Hormonal tedavi cevabının belirlenebilmesinde, alkilleyici ajan kemoterapi rezistansında ve taksanlara cevapta belirleyici özellik göstermektedir (11).

Yapılan bu çalışmada küratif amaçla tedavi uygulanan 640 meme kanserli olgunun hormon reseptör durumu ve c-erbB-2 düzeyleri ile sağkalım verileri arasındaki ilişki retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca kliniğimizdeki hasta verilerimizle literatür bilgilerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmada 22.10.2001 – 26.12.2007 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda küratif amaçla Radyoterapi uygulanan 825 meme kanserli hasta içerisinde dosya takip bilgileri bulunan veya telefonla ulaşılabilen 640 hasta verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların tamamında patoloji spesmenlerinden immünohistokimya (IHK) yöntemi ile bakılan hormon reseptör durumları ve c-erbB-2 bilgileri elde edilmiştir. c-erbB-2 değeri 2+ gelen hastalar FISH testi ile değerlendirilmiş, FISH (+) olan hastalar ve c-erbB-2 değeri 3+ olan hastalar c-erbB-2 (+) olarak kabul edilmiştir. Sonrasında ER (+)/(-), PR (+)/(-), c-erbB-2 (+)/(-) ve tripl (-) parametrelerine göre olgular gruplara ayrılmıştır. Her grup ayrı ayrı genel sağkalım, hastalıklı sağkalım, lokal rekürrensiz sağkalım ve uzak metastaz olmadan sağkalım süreleri yönünden değerlendirilmiştir.

Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastaların tamamında sistemik kemoterapilerinin tamamlanmasından sonra standart olarak adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Tüm memeye lineer hızlandırıcı cihazında 6-10 MV foton enerjisi ile tanjansiyel alanlardan günlük 2 Gy doz şeması ile her gün tek fraksiyon, haftada 5 fraksiyon tedavi uygulanmak üzere 25

fraksiyonda toplam 50 Gy eksternal radyoterapi, sonrasında tümör yatağına 6-18 MeV elektron enerjisi ve aynı doz şeması ile 10-18 Gy ek doz uygulanmıştır. Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum veya Ekstra Kapsüler Ekstansiyon (ECE) varlığında periferik lenfatik ışınlama da eklenmiştir. Radyoterapi sonrasında hormon reseptörleri (+) olan hastalara hormonoterapi, c-erbB-2 (+) olan hastalara da trastuzumab tedavisi uygulanmıştır.

Modifiye radikal mastektomi sonrasında ise T3 tümör varlığı, 4 ve üzeri lenf nodu tutulumu varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, yetersiz aksiller diseksiyon, ECE bulunması ve perinodal invazyon varlığı durumlarında adjuvan radyoterapi endikasyonu konmuştur. Cerrahi sınır pozitifliği bulunan hastalar, güvenli cerrahi sınır sağlanması amacı ile yeniden cerrahiye yönlendirilmiştir. Çalışmaya mutlak cerrahi sınırları pozitif hasta alınmamıştır. Postoperatif adjuvan sistemik tedavileri tamamlanan hastalarda göğüs duvarına yönelik Co-60 cihazı veya lineer hızlandırıcı cihazında 6 MV foton enerjisi kullanılarak tanjansiyel alanlardan günlük 2 Gy doz şeması ile her gün tek fraksiyon, haftada 5 fraksiyon tedavi uygulanmak üzere 25 fraksiyonda toplam 50 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Sonrasında yine hormon reseptörleri (+) olan hastalara hormonoterapi, c-erbB-2 (+) olan hastalara da trastuzumab tedavisi uygulanmıştır.

Hastaların izlem süreleri yaşayan hastalar için tanı tarihinden son kontrol tarihlerine kadar geçen süre, ölen hastalar için ise tanı tarihlerinden ölüm tarihlerine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır.

Genel sağkalım hastaların tanı tarihinden ölüm tarihlerine kadar geçen süre, hastalıklı sağkalım hastaların tanı tarihinden herhangi bir bölgede rekürrens gelişinceye kadar geçen süre, uzak metastaz olmadan sağkalım hastaların tanı tarihinden herhangi bir bölgede uzak metastaz saptanincaya kadar geçen süre ve lokal rekürrensiz sağkalım hastaların tanı tarihinden lokal rekürrens gelişinceye kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 versiyonu kullanılarak yapılmıştır. Tüm hasta gruplarında genel sağkalım ve hastalıklı sağkalım süreleri Kaplan Meier metodu ile hesaplanmıştır. Daha sonra genel sağkalım ve hastalıklı sağkalım süreleri ayrı ayrı ER (+) ve (-) hastalarda, PR (+) ve (-) hastalarda, c-erbB-2 (+) ve (-) hastalarda ve üçlü negatif hastalarda karşılaştırılmış, bu amaçla Log-Rank testi kullanılmıştır. Test sonuçlarına göre p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Hastaların takip süreleri 6,6-109 ay arasında değişmekte olup ortalama 59,1 aydır. Son kontrol tarihlerinde hastaların 477'si (%74,5) sağlıklı, 32'si (%5) herhangi bir nedenle rekürrens ve/veya metastazi mevcut fakat yaşıyor, 131'i (%19,5) ise hayatını kaybetmiş olarak belirlenmiştir. Çalışmada değerlendirilen tüm hasta karakteristikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1).

Genel sağkalım analizleri sonucunda %79,7 (510) oranında genel sağkalım izlenmiştir. Beş yıllık genel sağkalım %80,5'dir. Hastalıklı sağkalım sonuçları değerlendirilmesinde ise %74 beş yıllık hastalıklı sağkalım (HS) oranı elde edilmiştir. Hastalıklı sağkalım grubu LR ve uzak metastaz olarak ayrıldığında lokal rekürrensi bulunan hasta oran azlığı nedeni ile gruplar arasında herhangi bir fark elde edilememiş ve sadece hastalıklı sağkalım analizleri değerlendirilmiştir.

Menapoz durumlarına göre genel sağkalımlar incelendiğinde pre ve postmenapoz hastaların oranları birbirine benzer bulunmuş ve istatistiksel fark elde edilememiştir. Beş yıllık sağkalım oranları da benzerdir (premenapozelerde %80,1, postmenapozelerde %80,9).

Hastalıklı sağkalım açısından bakıldığında ise yine pre ve postmenapoz hastalarda istatistiksel anlamlı farklılıklar elde edilememiştir (p=0,54) fakat postmenapoz hastalarda premenapozelere göre daha iyi hastalıklı sağkalım oranları saptanmıştır. Beş yıllık sağkalım analizlerine göre ise premenapoz hastalarda %72,5, postmenapoz hastalarda %75,8'lik oran belirlenmiştir.

Hastaların beş yıllık genel ve hastalıklı sağkalım analizleri moleküler özelliklere göre ayrı ayrı ER (+) veya (-), PR (+) veya (-), c-erbB-2 (+) veya (-) ve üçlü negatif olmaları göz önüne alınarak karşılaştırılmıştır. Hastaların ER (+) olması, PR (+) olması ve c-erbB-2 aşırı salınımının olmaması birbirinden bağımsız olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumlu prognostik kriterler olarak değerlendirilmiştir. Tripl (-) olması tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir fakat gruplar arasında istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu bulgu tripl (-) grubun kendi içerisinde heterojenitesi olduğunu göstermektedir. Moleküler belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi sonucunda ise en kötü seyirli grubun ER (-), PR (-) ve c-erbB-2 (+) grubun olduğu görülmüştür. Gruplara göre genel ve hastalıklı sağkalım sonuçları tablo 2'de özetlenmiştir (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Meme kanserinde gerek seçilecek tedavi yöntemlerinin belirlenmesi gerekse de uygulanan tedaviye karşı alınacak cevabın öngörülebilmesi amacı ile birçok prognostik faktör tanımlanmaktadır. Bu faktörler içerisinde hormon reseptör durumu ve c-erbB-2 düzeyleri de büyük önem arz etmektedir. Normal meme dokusunda büyüme ve diferansiyasyonda ana rol oynayan estrogen ve progesteron hormonlarının aşırı salınımı ve bunların spesifik reseptörleri olan ER ve PR'nin genomik transformasyonu ile meme kanseri oluşumuna zemin hazırlanmaktadır (12). Bunların patolojik olarak saptanması ile hastalara hormonal tedavi uygulanabilmekte ve reseptör (+) olan hastalarda diğer gruba göre daha iyi tedavi sonuçları elde edilebilmektedir (13). HER ailesi ise normal hücrelerde büyüme, adezyon, motilite ve diferansiyasyon açısından önemli rol oynamaktadır. Onkojenik transformasyon sonucunda hücre membranında c-erbB-2 reseptör monomerleri 10-100 kat artış göstermektedir. Bu proteinin aşırı salınımı tümör agresifliğinde artış, lenf nodu metastazı olan hastalarda hastalıklı sağkalım oranlarında azalma, alkilleyici ajan kemoterapi rezistansı ve taksanlara cevapta belirleyici özellik göstermektedir (9,10). Bu nedenle meme kanseri tanısı almış bütün hastalarda bu belirteçlerin rutin olarak incelenmesi gerekmektedir.

**Tablo 1:** Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri

Hasta özellikleri						
Cinsiyet	636 Kadın	4 Erkek				
Menapoz Durumu	339 Premenapoz	297 Postmenapoz				
Cerrahi	517 MRM	123 MKC				
ER Durumu	409 (+)	231 (-)				
PR Durumu	411 (+)	229 (-)				
c-erbB-2	447 (+)	193 (-)				
Nüks	148 Uzak Metastaz	39 Lokal Rekürrens				
Ortalama Yaş	49,7 yıl					
Ortalama Takip	59,1 ay					
Evre	Evre I	Evre IIA	Evre IIB	Evre IIIA	Evre IIIB	Evre IIIC
	46	119	143	175	51	87

**Tablo 2:** Hastaların moleküler özelliklerine göre 5 yıllık genel ve hastalıklı sağkalım sonuçları

	5 yıllık GS (%)	p değeri	5 yıllık HS (%)	p değeri
ER (+)	85,7	p<0,001	79,9	p<0,001
ER (-)	71,2		63,7	
PR (+)	85,6	p<0,001	79,6	p<0,001
PR (-)	71,6		64,3	
c-erbB-2 (+)	76,4	p=0,002	69,7	p=0,012
c-erbB-2 (-)	85,3		79,1	
Tripl (-)	73,1	p=0,06	65,1	p=0,131
Premenapoz	80,1	p=0,68	72,5	p=0,54
Postmenapoz	80,9		75,8	
Tüm Grup	80,5		74	

Diğer bir çalışmada ise Choi ve ark. erken evre meme kanseri tanısı ile cerrahi ve radyoterapi uygulanmış olan 103 hastayı ortalama 8,7 yıl takip etmiş ve 10 yıllık lokal rekürrens olmadan sağkalım, hastalıklı sağkalım ve uzak metastaz olmadan sağkalım oranları sırasıyla %82,7, %84,6 ve %66,7 olarak saptanmıştır. Hasta özelliklerine bakıldığında hastaların %43'ü ER (+), %48,5'i PR (+) ve %28'i c-erbB-2 (+) olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre ER ve PR negatifliği ile hastalıklı sağkalım arasında ilişki saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda da beş yıllık hastalıklı sağkalım oranları ER (+) olgularda %79,9, ER(-) olgularda %63,7 (p<0,001) olarak saptanmıştır. Bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Bölgesel nodal başarısızlığın değerlendirildiği 1.500 Evre I-II meme kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada ER ile bölgesel nodal başarısızlık arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ER (+) hastalarda 5 yıllık takipte 1, 10 yıllık takipte 2 nodal başarısızlık görülürken ER (-) hastalarda bu sayı sırası ile 4 ve 6 olarak yayınlanmıştır (16). Çalışmamızda da ER negatifliğinin hastalıklı sağkalım oranlarını anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir. Lenf nodu rekürrenslerinin değerlendirilmesi sonucunda ise 10 hastanın 7'sinin ER (-) hastalar olduğu saptanmıştır.

Hormon reseptör durumları ve c-erbB-2 düzeyleri ile meme kanseri tedavi sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok meta-analiz ve retrospektif çalışma bulunmaktadır. Bunlar içerisinde MKC sonrasında lokal rekürrens (LR) açısından risk faktörlerinin incelendiği Hollanda çalışmasında 1.481 MKC uygulanan meme kanserli hasta sonuçları yayınlanmış ve cerrahi sonrası ortalama 38 ay takip edilen hastaların 99'unda LR saptanmıştır. Hasta özellikleri içerisinde ER %46 (+), %54 (-); PR %25 (+), %75 (-); c-erbB-2 durumu ise %19 (+), %81 (-) şeklinde belirlenmiştir (14). Değişkenler ayrı ayrı incelendiğinde PR negatifliği LR artışı yönünden anlamlı bulunmuştur. Yaş gruplarına göre analiz yapıldığında ise 50 yaş altı hastalarda PR'nin etkisinin olmadığı, LR artış etkisinin 50 yaş üzeri hastalarda görüldüğü belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da PR(+) hastalarda %79,6 beş yıllık hastalıklı sağkalım oranı elde edilirken PR(-) hastalarda bu oran %64,3'tür (p<0,001). Bu değer literatürle uyumluluk göstermektedir. Yaş gruplarına göre ayrıldığında ise çalışmamızda postmenopoz hastalarda daha iyi hastalıklı sağkalım elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

EORTC meme kanseri grubunun verilerine dayanarak genç hastalarda lokal rekürrens risk araştırması amacı ile yapılan çalışmada özellikle genç hastalarda tümör boyutunun daha büyük ve ER ve PR negatifliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yüksek lokal rekürrens oranları değerlendirildiğinde ise genç hastalarda, palpe edilebilen tümörü olanlarda ve PR (-) olan hastalarda oranlar daha yüksek bulunmuştur (17). Bu çalışmada ise pre ve postmenopoz hastalarda hem genel sağkalım hem de hastalıklı sağkalım arasında istatistiksel olarak fark saptanamamıştır. Bu farklılığın nedeninin bizim çalışmamızdaki hastaların yüksek oranda ER ve PR pozitifliği oranlarına sahip olduğu düşünülmüştür.

Santiago ve ark. 937 meme kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yayınlanan tedavi sonuçlarına göre ER (+) 482 hastanın 6'sında, ER (-) 181 hastanın 7'sinde beş yıl içinde lokal rekürrens gelişmiş, PR (+) 358 hastanın 5'inde, PR (-) 201 hastanın ise 10'unda beş yıllık lokal rekürrens gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanarak ER ve PR pozitifliğinin lokal rekürrens oranlarını azaltma açısından önemli bir prognostik faktör olduğu savunulmuştur (18). Benzer bir çalışmada Pierce ve ark. lokal rekürrens oranlarını hem ER negatifliğinin hem de PR negatifliğinin anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir (19).

Yine bizim çalışmamızda da ER ve PR pozitifliği literatürlerle uyumlu şekilde genel ve hastaliksiz sağkalım oranlarını anlamlı derecede iyileştirmektedir.

C-erbB-2 de birçok çalışmada araştırılmış ve çoğunda aşırı salınımı ile prognoz ve sağkalım arasında ters ilişki bulunmuştur (20). Buna rağmen Harris ve ark. yaptığı çalışmada c-erbB-2 durumu ile lokal rekürrens, uzak metastaz olmadan sağkalım, toplam sağkalım ve hastaliksiz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sadece hastaliksiz sağkalım açısından c-erbB-2 pozitifliği daha kötü sonuç vermiş fakat istatistiksel anlam elde edilememiştir (21). Bu çalışmada da c-erbB-2 (+) hastalarda %76,4, c-erbB-2 (-) hastalarda %85,3 genel sağkalım oranları; c-erbB-2 (+) olgularda %69,7, c-erbB-2 (-) olgularda ise %79,1 beş yıllık hastaliksiz sağkalım oranları elde edilmiştir ve genel olarak literatürlerle uyumluluk göstermektedir. Harris ve ark. yaptığı çalışmada c-erbB-2 (+) olguların sayısının az olması (86) ve yüzde olarak düşük olması (%24) nedeni ile iki grup arasında fark saptanamadığı düşünülmektedir.

Öte yandan 2005 St Gallen risk gruplamasına göre tümör hücrelerinde c-erbB-2 aşırı salınımı gerek genel sağkalım gerekse hastaliksiz sağkalım açısından risk artışına neden olmaktadır. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalar eğer c-erbB-2 (+) ise düşük risk grubundan orta risk grubuna, 1-3 lenf nodu tutulumu olan hastalar da orta risk grubundan yüksek risk grubuna dahil edilmektedir (22).

Çalışmamızın limitasyonları başta retrospektif yapılmış olması, hasta sayısı fazla olmasına rağmen sonuçlara diğer prognostik faktörlerin eklenmemesi ve değerlendirmenin güncel bir konu üzerinden yapılmamış olmasıdır. Fakat bu çalışmada klinik verilerimizi sunmak ve literatürlerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

## SONUÇ

Meme kanserli hastalarda hem genel sağkalım hem de hastaliksiz sağkalım açısından ER, PR ve c-erbB-2 düzeyleri son derece önem arz ettiği bilinmektedir. Yaptığımız geniş vaka sayısı içeren retrospektif incelemizde de sonuçlarımız bu durumu teyit etmiştir. ER (-) olması, PR (-) olması ve c-erbB-2 aşırı salınımının olması birbirinden bağımsız literatürle uyumlu olarak olumsuz prognostik kriterler olarak değerlendirilmiştir. Uygulanacak tedavi yöntemlerini ve prognozu değiştirmesi nedeni ile tanı anında ER, PR ve c-erbB-2 değerleri mutlaka belirlenmeli ve takip aşamasında bu parametreler gözönüne alınarak hasta değerlendirmesi yapılmalıdır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, 2002.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2008;56:106-30.
3. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:824-42.

4. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:1756-61.
5. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP: The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology* 2012;26:688-94, 696.
6. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2008;26:5697-704.
7. Crowe JP, Gordon NH, Hubay CA, Shenk RR, Zollinger RM, Brumberg DJ, et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;173:273-8.
8. Harvey JN, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by IHC is superior to ligand binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474-81.
9. Pathmanathan N, Bilous AM. HER2 testing in breast cancer: an overview of current techniques and recent developments. *Pathology* 2012;44:587-95.
10. Birner P, Oberhuber G, Stani J, Reithofer C, Samonigg H, Hausmaninger H, et al. Evaluation of The United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1669-75.
11. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Martino S, Kaufman PA, Lingle WL, et al. HER-2 testing by local, central and reference laboratories in specimen from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3032-38.
12. Likhite VS, Stossi F, Kim K, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Kinase-specific phosphorylation of the estrogen receptor changes receptor interaction with ligand. *Mol Endocrinol* 2006;20:3120-32.
13. Osborne CK. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:227-38.
14. Elkhuizen PHM, Voogd AC, Lambert C, Tan IT, van Houwelingen HC, Leer JW, et al. Risk factors for local recurrence after breast conserving therapy for invasive carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:73-83.
15. Choi DH, Kim S, Rimm DL, Carter D, Haffty BG. Immunohistochemical biomarkers in patients with early-onset breast carcinoma by tissue microarray. *Cancer J*. 2005;11:404-11.
16. Grills IS, Kestin L, Goldstein N, Mitchell C, Martinez A, Ingold J, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:658-70.
17. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, et al. Can patient, treatment and pathology related characteristics explain the high local recurrence rate following breast conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39:932-44.
18. Santiago RJ, Wu L, Harris E, Fox K, Schultz D, Glick J, et al. Fifteen-year results of breast conserving surgery and definitive irradiation for stage I and II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:233-40.
19. Pierce LJ, Griffith A, Hayman A, Douglas KR, Lichter AS. Conservative surgery and radiotherapy for stage I/II breast cancer using lung density correction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1317-27.
20. Ross JC, Fletcher JA, Bloom KJ, Linette GP, Stec J, Symmans WF, et al. Targeted therapy in breast cancer the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004;3:379-98.
21. Harris EE, Hwang T, Lee A, Cengel KA, Feldman MD, Demichele A, et al. The impact of HER-2 status on local recurrence in women with stage I-II breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast J* 2006;12:431-6.
22. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy on early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.