

# İlk tanıda metastatik meme kanseri ile başvuran hastaların sağkalımını etkileyen prognostik faktörler

Prognostic factors effecting the survival in patients with initially metastatic breast cancer

Canfeza SEZGİN,<sup>1</sup> Osman ZEKİOĞLU,<sup>2</sup> Erhan GÖKMEN<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalı

## AMAÇ

İlk tanıda metastatik hastalık saptanan meme kanserli hastalarda sağkalımını etkileyen prognostik faktörler araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya ilk tanı anında metastaz saptanan, yeterli klinik ve izlem verisi bulunan meme kanserli toplam 44 hasta alındı. Primer tümörün biyolojik özellikleri immunohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. Ayrıca histolojik ve nükleer derece, hasta yaşı, visceral metastaz durumu ve performans durumu gibi parametrelerin sağkalım üzerine etkisi araştırıldı.

## BULGULAR

Medyan genel sağkalım süresi 39 ay (%95 güven aralığı: 27.6-50.4) bulundu. Tek değişkenli analizde genel sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerin düşük performans durumu ve visceral metastaz görülmesi olduğu saptandı ( $p \leq 0.05$ ).

## SONUÇ

Genel sağkalım için yapılan çok değişkenli analizde, genel sağkalımı olumsuz etkileyen en önemli faktörlerin düşük performans durumu, hormon reseptör negatifliği ve visceral metastaz varlığının olduğu gösterildi ( $p \leq 0.05$ ).

**Anahtar sözcükler:** Kanser, kanal, meme; meme neoplazi/mortalite/patoloji/terapi; neoplazi metastaz; prognoz; zaman faktörü; sağkalım analizi.

## OBJECTIVES

There have not been much data in literature related to the prognostic factors effecting survival in patients with initially metastatic breast cancer.

## METHODS

To evaluate these factors, 44 patients with initially metastatic breast cancer who had adequate clinical and follow-up records were involved into this study. The biological characteristics of primary tumor were investigated by using immuno-histochemical methods. And also, the effects of histological and nuclear grade of the tumor, patients' age, visceral metastasis and performance status on survival were investigated.

## RESULTS

Median overall survival was 39 months (%95 confidential interval: 27.6-50.4). Lower performance status and presence of visceral metastasis were found to be the factors effecting the survival in univariate analysis ( $p \leq 0.05$ ).

## CONCLUSION

Lower performance status, hormone receptor negativity and presence of visceral metastasis were found to be as negative factors effecting overall survival in multivariate analysis ( $p \leq 0.05$ ).

**Key words:** Carcinoma, ductal, breast; breast neoplasms/mortality/pathology/therapy; neoplasm metastasis; prognosis; time factors; survival analysis.

Meme kanseri nedeni ile küratif tedavi gören nod negatif hastaların %24-30'unda ve nod pozitif olan hastaların %50-60'ında metastaz gelişmektedir.<sup>[1]</sup> Metastatik meme kanseri (MMK) tanısı konduktan sonra ortalama sağkalım 18-24 ay arasında değişmektedir.<sup>[2]</sup> Daha önceden MMK tedavisinde temel amaç palyasyon sağlanması iken günümüzde hayatın uzatılması hedeflenmiştir. Özellikle trastuzumab, aromataz inhibitörleri ve kapesitabin gibi yeni sistemik ajanların kullanıma girmesi ile bu hedef bir ölçüde gerçekleştirilmiştir.

Meme kanseri metastatik hale geldikten sonra farklı klinik seyir izlemektedir. Bazı hastalar metastaz sonrasında kısa sürede kaybedilirken bazı hastalar uzun yıllar yaşamaktadır. Erken evre meme kanserli hastalar için hastalısız ve genel sağkalımı belirleyen prognostik faktörlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna karşılık MMK'nin prognostik faktörleriyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Metastatik meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda; hormon reseptörü (HR),<sup>[3,4,5]</sup> S-fazı fraksiyonu,<sup>[5]</sup> Bcl-2 ekspresyonu<sup>[5]</sup> gibi primer meme kanserinin biyolojik faktörleri ile hastalısız sağkalım aralığı,<sup>[5,6]</sup> tutulum bölgesi<sup>[6,7]</sup> ve performans durumu<sup>[7,8]</sup> gibi klinik faktörlerin sağkalımını etkilediği kanıtlanmıştır. Fakat, bu çalışmalarda seçilen hasta sayısı daha önceden küratif tedavi görmüş ve izleminde metastaz geliştiği saptanan hastalar oluşturmuştur. Literatürde ilk tanı anında metastatik hastalıkla başvurmuş meme kanserli hastalarda prognostik faktörlerle ilişkili çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda tamamı ilk tanı anında metastatik hastalığı olan ve bu nedenle sistemik tedavi görmüş meme kanseri hastalarında prognostik faktörlerin araştırılması planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1995-Temmuz 2004 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda metastatik meme kanseri tanısı ile izlenen 218 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan ilk tanı anında metastaz saptanan 44 hasta çalışmaya alındı. Hastaların metastaz bölgeleri fizik muayene ve radyolojik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Bu bölgeler viseral (akciğer, karaciğer ve diğer or-

ganlar) ile viseral olmayan (lenf nodu, yumuşak doku ve kemik) olmak üzere iki kısma ayrıldı.

Tümör özellikleri patoloji kayıtlarından elde edildi. Hormon reseptörleri (östrojen ve/veya progesteron reseptörü), c-erbB-2, p53 ve Ki-67 ekspresyonu primer tümörden alınan doku örneklerinde immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiştir. HR, p53 ve Ki-67 için nükleer boyanım gösteren hücreler pozitif kabul edildi. Tümör örnekleri, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ikisinin de negatif olması durumunda HR negatif olarak değerlendirilirken, herhangi birinin pozitif olması durumunda da HR pozitif olarak kabul edildi. C-erbB-2 ekspresyonunun değerlendirilmesi için 0 - +3 arasında değişen (0 negatif, +1 hücre membranı zayıf boyanması, +2 tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında orta şiddette membran boyanması, +3 membranın yaygın ve şiddetli boyanması) derecelendirme yapıldı. Sitoplazmik boyanma spesifik olarak kabul edilmedi ve +3 skorlu tümörü olan hastalar c-erbB-2 pozitif olarak değerlendirildi. Ki-67 değerlendirmesi için, Ki-67 <10 veya negatif ile Ki-67 ≥10 ekspresyon eden tümörü olan hastalar olmak üzere ikiye ayrıldı.

Genel sağkalım (GS) süresi, metastaz tanısı alındıktan ölüm tarihine veya hasta ile en son kurulan temas tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirildi. Mart 2005 tarihinde 44 hastanın 17'si sağ idi.

Medyan GS değerlendirilmesi için Kaplan Meier testi, tek değişkenli analizler için log rank testleri kullanıldı. Çok değişkenli analiz için 'stepwise forward cox regression analysis' testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.5 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. p≤0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 44 hastanın klinik ve biyolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Medyan takip süresi 27 ay (%95 GA: 19.4-34.6), sağ olan hastalar için 35 ay (95% GA: 13.5-56.5) idi. Medyan GS süresi 39 ay (%95 GA: 27.6-50.4) olarak bulundu.

Hastanın yaşı, performans durumu, viseral metastaz durumu, tümörün histolojik ve nükleer derecesi, HR, c-erbB-2, p53 ve Ki-67 ekspresyonu gi-

**Tablo 1**

Hastaların ve tümörün genel özellikleri

Değişken	Sayı	Yüzde
Hastanın yaşı		
<50	26	59
≥50	18	41
Performans durumu		
0-1	39	89
2-3	5	11
Histolojik derece		
II	13	30
III	26	59
Bilinmeyen	5	11
Nükleer derece		
II	18	41
III	20	45
Bilinmeyen	6	14
Hormon reseptör durumu		
Pozitif	22	50
Negatif	21	48
Bilinmeyen	1	2
c-erbB-2		
Pozitif	13	30
Negatif	30	68
Bilinmeyen	1	2
p53		
Pozitif	19	43
Negatif	23	55
Bilinmeyen	1	2
Ki-67		
>10	27	62
≤10	16	36
Bilinmeyen	1	2
Metastaz bölgesi		
Viseral	25	57
Viseral olmayan	19	43
<b>Toplam</b>	<b>44</b>	<b>100</b>

bi parametrelerin, hasta alt gruplarında GS üzerine olan etkileri araştırıldı (Tablo 2). Tek değişkenli analizde düşük performans durumu ve viseral metastaz görülmesi kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili bulundu ( $p \leq 0.05$ ). Ayrıca HR durumunun da sağkalımı etkilediği, fakat istatistiki anlam taşımadığı saptandı ( $p > 0.05$ ).

Genel sağkalımı etkileyen bağımsız değişkenlerin bulunması için yapılan çok değişkenli analiz-

**Tablo 2**

Hasta alt gruplarında sağkalım sonuçları#

Değişken	Medyan sağkalım (ay)	%95 GA (ay)	$p^*$
Hastanın yaşı			
<50	59	13.2-104.8	0.44
≥50	27	17.5-36.5	
Performans durumu			
0-1	59	19.8-98.2	0.002
2-3	18	3.0-33.0	
Histolojik derece			
II	35	18.0-52.0	0.58
III	30	16.0-44.0	
Nükleer derece			
II	31	12.0-50.0	0.91
III	35	22.6-47.4	
Hormon reseptör durumu			
Pozitif	60	13.6-106.4	0.1
Negatif	30	16.8-43.2	
c-erbB-2			
Pozitif	39	0-97.4	0.24
Negatif	31	17.8-44.2	
p53			
Pozitif	39	32.7-45.3	0.39
Negatif	23	14.5-31.5	
Ki-67			
>10	39	8.2-69.8	0.69
≤10	31	13.8-48.2	
Metastaz bölgesi			
Viseral	24	12.3-35.7	0.05
Viseral olmayan	59	20.1-97.9	

#Tek değişkenli analiz; GA: Güven aralığı; \*Log-rank testi.

**Tablo 3**

Prognostik faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Hazard oranı	%95 GA	$p$
Düşük PD	9.68	2.682-34.977	0.001
HR negatifliği	3.87	1.390-10.776	0.01
Viseral metastaz	2.53	1.050-6.131	0.03

GA: Güven aralığı; PD: Performans durumu; HR: Hormon reseptörü.

de düşük performans durumu, HR negatifliği ve viseral metastaz görülmesinin sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterildi ( $p \leq 0.05$ ; Tablo 3; Şekil 1-3).

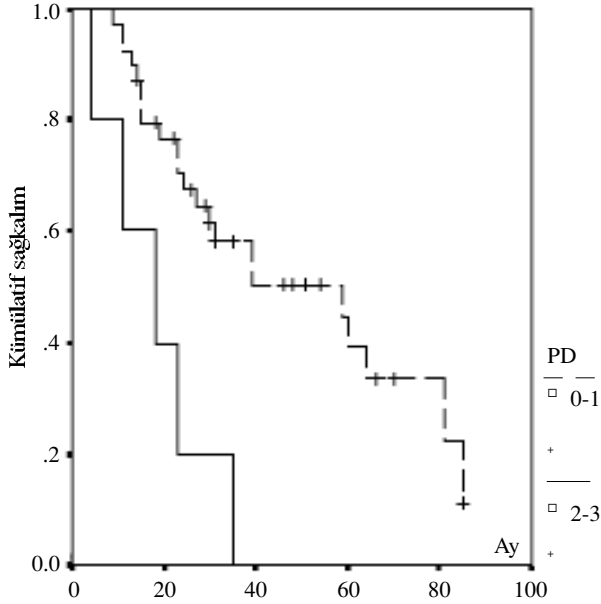
## TARTIŞMA

Tek değişkenli analizde değerlendirilen klinik ve biyolojik parametrelerin, çok değişkenli analiz ile değerlendirilmesi sonrasında düşük perfor-

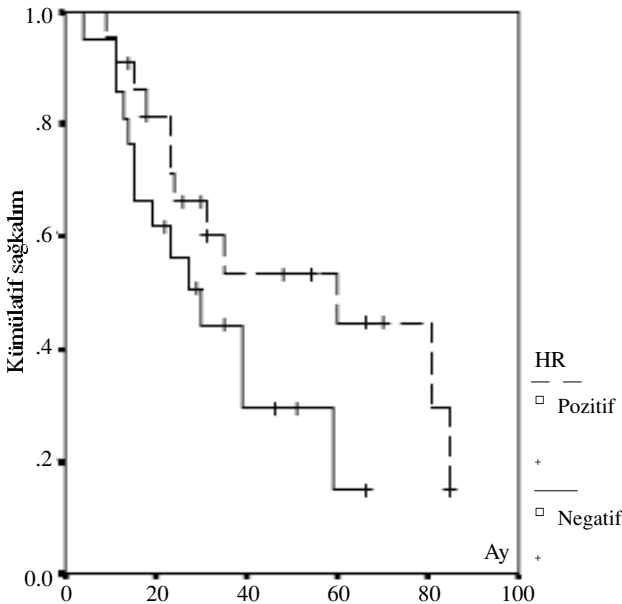
mans durumu, HR negatifliği ve viseral metastaz görülmesinin sağkalım üzerine olumsuz etki yaptığı saptandı. Metastatik meme kanserli hastalarda yapılan bazı çalışmalarda primer tümörün HR durumunun sağkalımı belirleyen en önemli faktörlerden olduğu bildirilmiştir.<sup>[3,4,9,10]</sup> Bununla birlikte, metastaz bölgesi ve hastaliksız sağkalım aralığı gibi klinik faktörlerin de değerlendirildiği başka bir çalışmada ise HR durumunun sağkalım üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>[11]</sup>

Çalışma grubumuzdaki hastaların tanı anında metastatik olmaları ve hormonoterapi almamış olmaları nedeni ile, daha önceden yapılmış çalışmalardaki hasta gruplarından farklılık göstermektedir. Bu çalışmalardaki hastalar, daha önceden kuratif tedavi görmüş, hormonoterapi dahil gerekli diğer sistemik ve lokal tedavilerini almış hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu nedenle bazı çalışmalarda HR durumunun sağkalım üzerine etkisi bildirilmemiş olabilir.<sup>[11]</sup>

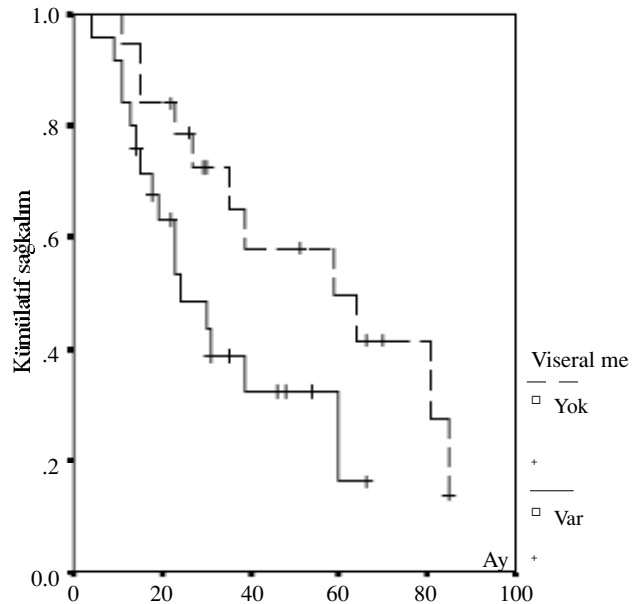
Kramer ve ark.<sup>[12]</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, MMK'li hastalarda çeşitli klinik parametrelerin sağkalım üzerine olan etkileri araştırılmış ve hastaliksız sağkalım aralığı ile viseral tutulum ol-



**Şekil 1.** PD = 0-1 (n=39) ve PD = 2-3 (n=5) hasta gruplarının genel sağkalım açısından karşılaştırılması: iyi PD'na sahip hastaların sağkalım sonuçları daha iyi bulundu (p=0.002).



**Şekil 2.** HR pozitif (n=22) ve HR negatif (n=21) hasta gruplarının genel sağkalım açısından karşılaştırılması: HR pozitif hastaların sağkalım sonuçları daha iyi bulundu (p=0.10).



**Şekil 3.** Viseral metastazı olmayan (n=19) ve viseral metastazı olan (n=25) hasta gruplarının genel sağkalım açısından karşılaştırılması: viseral metastazı olmayan hastaların sağkalım sonuçları daha iyi bulundu (p=0.05).

## KAYNAKLAR

masının sağkalım için en önemli belirleyiciler olduğu bildirilmiştir. Fakat bu çalışmalarda hasta grubunu iyi performans durumuna sahip hastaların oluşturması nedeni ile bu değişkenlerin prognostik önemi azalmaktadır. Performans durumunun da değerlendirildiği çalışmalarda ise düşük performans durumunun en önemli prognostik faktörlerden birisi olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[7,8]</sup>

Aşırı c-erbB-2 ekspresyonu gösteren erken evre meme kanseri olan hastaların prognozlarının kötü olduğu bildirilmiştir.<sup>[13-15]</sup> Benzer şekilde inaktif veya mutasyona uğramış p53 protein ekspresyonu gösteren erken evre meme kanserli hastaların da nüks riskinin yüksek olduğu ve sağkalım süresinin kısa olduğu saptanmıştır.<sup>[16,17]</sup>

Metastatik meme kanserli hastalarda bu faktörlerin prognostik önemi ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kemoterapi ile tedavi edilen MMK'li hastalarda c-erbB-2 ve p53 ekspresyonunun sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir.<sup>[5,18]</sup>

Çalışmamızda da benzer şekilde bu parametrelerin sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptandı. Fakat c-erbB-2 pozitif hastaların yaklaşık yarısının trastuzumab kullanmış olmasının bu sonuca katkısı olmuş olabilir. Gelecekte, 'fluorescent *in situ* hybridization' gibi yeni teknikler ile c-erbB-2 gen amplifikasyonunun değerlendirildiği çalışmalar yapılarak metastatik hastalıkta bu faktörün prognostik önemi daha iyi araştırılabilir.

Hasta grubumuzda primer tümörün biyolojik özelliklerinden sadece HR durumunun sağkalım üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca klinik faktörler olan performans durumu ile viseral metastaz varlığının sağkalım üzerine etkili olduğu bulundu. İyi prognostik faktörlere sahip hastalar için yoğunluğu ve toksisitesi daha az sistemik tedavi yaklaşımları düşünülebilir. Tam aksine kötü prognostik faktörlere sahip olan hastalar için daha yoğun ve daha toksik olması muhtemel tedavi yaklaşımları uygun olabilir.

Gelecekte, meme kanserinin moleküler ve klinik prognostik faktörleri ile bu faktörler arasındaki ilişki daha iyi anlaşıldıkça bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının başarı şansı artırılabilir.

1. Honig SF. Treatment of metastatic disease. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 669-734.
2. Honig SF. Hormonal therapy and chemotherapy. In: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, Hellman S, editors. Diseases of the breast. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 669-734.
3. Clark GM, Sledge GW Jr, Osborne CK, McGuire WL. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. J Clin Oncol 1987;5(1):55-61.
4. Howell A, Barnes DM, Harland RN, Redford J, Bramwell VH, Wilkinson MJ, et al. Steroid-hormone receptors and survival after first relapse in breast cancer. Lancet 1984;1(8377):588-91.
5. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. Cancer 2003;97(3):545-53.
6. Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. Breast Cancer Res Treat 1999;56(1):67-78.
7. Parnes HL, Cirrincione C, Aisner J, Berry DA, Allen SL, Abrams J, et al. Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil (CAF) plus leucovorin versus CAF for metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B 9140. J Clin Oncol 2003;21(9):1819-24.
8. Efficace F, Biganzoli L, Piccart M, Coens C, Van Steen K, Cufer T, et al. Baseline health-related quality-of-life data as prognostic factors in a phase III multicentre study of women with metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2004;40(7):1021-30.
9. Williams MR, Todd JH, Nicholson RI, Elston CW, Blamey RW, Griffiths K. Survival patterns in hormone treated advanced breast cancer. Br J Surg 1986;73(9):752-5.
10. Robertson JF, Dixon AR, Nicholson RI, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Confirmation of a prognostic index for patients with metastatic breast cancer treated by endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 1992;22(3):221-7.
11. Blanco G, Holli K, Heikkinen M, Kallioniemi OP, Taskinen P. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. Br J Cancer

- 1990;62(1):142-6.
12. Kramer JA, Curran D, Piccart M, de Haes JC, Bruning P, Klijn J, et al. Identification and interpretation of clinical and quality of life prognostic factors for survival and response to treatment in first-line chemotherapy in advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(12):1498-506.
  13. Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8(1):103-12.
  14. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, et al. neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. Toronto Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1340-9.
  15. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1049-56.
  16. Thor AD, Moore DH II, Edgerton SM, Kawasaki ES, Reihnsaus E, Lynch HT, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognosis in breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(11):845-55.
  17. Allred DC, Clark GM, Elledge R, Fuqua SA, Brown RW, Chamness GC, et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(3):200-6.
  18. Niskanen E, Blomqvist C, Franssila K, Hietanen P, Wasenius VM. Predictive value of c-erbB-2, p53, cathepsin-D and histology of the primary tumour in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76(7):917-22.