

35 yaş altı meme kanserleri*

Breast cancer under age 35

Öznur AKSAKAL*, H. Orhan KIZILKAYA*, Ahmet UYANOĞLU*, Fatih AKYÜZ*
Ayşe DOĞAN*, Oktay İNCEKARA*, Canan TANIK**

* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

** Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: 35 ve altı yaş grubunda meme kanserleri oldukça nadirdir ve daha agresif seyirli oldukları düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, bu yaş grubunda yer alan 86 hastada, tümör özellikleri, hastalık seyri ve sağkalım oranlarının retrospektif olarak irdelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı tipteki bu çalışmada, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1989-1998 yılları arasında başvurup tedavi edilen ve en az 6 ay takipte kalan 86 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 30 (23-35) olup, en sık rastlanan tümör histopatolojisi %87.2 ile invaziv duktal karinomadır. 15 (%17.4) hasta Oral Kontraseptif (OK) kullanmıştır. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) %74.4 ile en sık uygulanan cerrahi yöntem olmuştur. Hastaların %63,9'unda Aksiller lenf nod tutulumu mevcuttur. TNM sınıflamasına göre hasta dağılımı şöyledir: Evre I, 4 (%4,7) hasta, Evre II, 49 (%56,9) hasta, Evre III, 27 (%31,4) hasta ve Evre IV, 6 (%7) hasta. Hastaların % 76,7'sine Adjuvant Radyoterapi uygulanmıştır. En sık kullanılan Kemoterapi rejimi %67,4 ile FEC olmuştur. Hastaların %53,5'i hormonal tedavi almıştır. Ortalama 37 (6-114) aylık izlemde 27 (%31,4) hastada yerel velveya uzak yinelemeler olmuştur. 11 (%12,8) hasta exitus olmuştur. Bu izlem süresinde Hastaliksız Sağkalım % 68,6 ve Genel Sağkalım % 87 olarak kaydedilmiştir.

Sonuç: 35 yaş ve altı meme kanserli 86 hastada medyan 37 (6-114) aylık takipte Hastaliksız Sağkalım %68,6 ve Genel Sağkalım % 87 dir. Bu bulgulara göre 35 yaş ve altı meme kanserlerinin daha agresif özellikler gösterdiği söylenebilir. Ancak izlem süresinin kısaltığı nedeniyle kesin bir kamya varmak zordur.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, 35 yaş altı

SUMMARY

Objective: Breast cancer is quite rare in the 35 and under age group and it is believed that it is more aggressive when it occurs in this age group. The purpose of our study is retrospectively examine the tumor characteristics, the progression of the disease and survival rates of 86 patients which fall into this age group.

Study Design: 86 patients treated in between 1989-1998 in our department and followed up for at least 6 months were examined in this study.

Results: The median age was 30 (the youngest being 23; oldest 35) invasive ductal carcinoma was the most frequently observed histological type (87.2 %). Modified Radical Mastectomy was the most applied surgical procedure (74.4 %). 63.9 % of the patients had positive Axillar lenf nodes. According to the TNM was classification, the distribution of stages among patients was as follows; StageI: 4 (4.7%) patients, StageII: 49 (56.9 %) patients, Stage III: 27 (31.4%) patients, Stage IV: 6 (7%) patients. Adjuvant Radiotherapy was applied to 76.7 % of the patients. FEC had been the most utilized chemotherapy regime (67.7 %). 53.5% of the patients were administered hormonal therapy. With a follow-up overage of 37 months(min 6-max 114), in 27 (31.4%) patients, local and/or distant metastasis occurred and 11 (12.8 %) patients died. In the above mentioned follow-up period, Disease Free Survival (DFS) rate was 68.6% and Overall Survival (OS) rate was 87%.

Conclusion: In the median 37 (6-114) months follow-up 86 breast cancer patients 35 and under age group DFS was %68,6 and OS was %87. As a conclusion, it can be asserted that for the mentioned age group, breast cancer shows for more aggressive tumor characteristics. However, due to the fact that the average follow-up period was short, this conclusion can not be accepted as fact, as yet.

Key Words: Breast Cancer, 35 and under.

GİRİŞ

35 yaş ve altındaki kadınlarda meme kanserleri oldukça nadirdir. Tüm meme kanserlerinin ortalama %2-3'ünü oluşturmaktadır (1, 2). Genellikle daha ileri yaş gruplarındaki hastalara göre daha agresif gidişli olduğuna inanılmaktadır. Tümör boyutunun daha büyük oluşu, daha yüksek grad, Östrojen ve Progesteron Reseptörlerinin (ER, PgR) daha yüksek oranda negatif

Yazışma Adresi:

Dr. Öznur AKSAKAL
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Kliniği /İSTANBUL
Tel: (0212) 231 22 11/1802-1332
e-mail:oznuraksakal@yahoo.com

* VIII.Uhusal Meme Hastalıkları Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Tablo 1: Aksiller lenf nod tutulumu

AKSİLLA	HASTA SAYISI	%
Negatif	19	22,1
1-3 Pozitif	26	30,2
4-10 Pozitif	14	16,3
10 dan fazla	12	14
Bilinmeyen	15	17,4
TOPLAM	86	100

olması, daha ileri evrelerde yakalanabilmesi; hastaliksız sağkalım oranlarını düşürmektedir (3, 4). Ayrıca yapılan birçok araştırmada genç yaşın başlı başına bağımsız bir negatif prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (1, 2, 3, 4, 5).

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki bu araştırmada, Şişli Et-fal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 1989-1998 yılları arasında başvurup tedavi edilen ve en az 6 ay takipte kalan 86 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Tümör lokalizasyonu, histopatolojisi, Nükleer ve Histolojik grad, Aksiller lenf nod tutulumunun varlığı, ER ve PgR durumu incelenmiştir. Evreleme TNM sistemine göre yapılmıştır. Uygulanan cerrahi tipi, Adjuvan Kemoterapi, Radyoterapi ve Hormonoterapi alıp almadığı incelenmiştir.

Ortalama takip ay olarak verilmiş olup; bu süre içerisinde ortaya çıkan metastazlar, lokalizasyonları ve progresyona kadar geçen süre kaydedilmiştir. Sonuç olarak Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım oranları verilmiştir.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 30(23-35)'dur. En sık rastlanan tümör histopatolojisi %87,2 ile invaziv duktal karsinomadır. İnflamatuvar karsinom sadece bir hastada kaydedilmiştir.

Tümörün ortalama çapı 3,5cm. (1-18 cm.)'dir. Histolojik ve Nükleer grad, ancak 32 (%37) hastada bakılmış olup, bu grupta grad 3 oranı %75'tir.

Tablo 2: Hastaların evrelere göre dağılımı

EVRE	HASTA SAYISI	%
I	4	4,7
IIA	18	20,9
IIB	31	36
IIIA	20	23,3
IIIB	5	5,8
IIIC	2	2,3
IV	6	7
TOPLAM	86	100

47 hastada (%54,7) tümör sağ, 38 (%44,2) hastada sol ve 1 (%1,1) hastada da bilateral yerleşimlidir. 15 hastada aksiller tutulum değerlendirilememiştir. Bu hastalar hariç, geri kalan 71 hastada negatif aksilla oranı %26,7 olarak kaydedilmiştir. 26 hastada 1-3 pozitif nod varken 12 hastada 10'dan fazla nod tutulumu mevcuttur (Tablo 1). Hastaların TNM sınıflamasına göre dağılımı şöyledir: 4 hasta (%4,7) Evre I, 49 hasta (%56,9) Evre II, 27 hasta (%31,4) Evre III ve 6 (%7) hasta Evre IV (Tablo 2).

ER, PgR ancak 28 hastada bakılabilmıştır. 16 hastada pozitif ve 12 hastada da negatiftir.

Cerrahi yöntem olarak en sık Modifiye Radikal Mastektomi (MRM) 64(%74,4) hastaya, Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) ise sadece 7 (%8,1) hastaya uygulanmıştır.

58 hastaya (%67,4) Adjuvant Sistemik Kemoterapi olarak FEC (Fluorourasil 500mg/m², Epidoxorubicin 75mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m²/21 gün) 6 Kür uygulanmıştır. 20 hastada (%23,3) ise CMF (Cyclophosphamide 600mg/m², Methotrexate 40mg/m², Fluorourasil 600mg/m²/21 gün) 6 kür kullanılmıştır. 8 hastaya ise herhangi bir kemoterapi uygulanmamıştır.

Postoperatif Adjuvant Radyoterapi 66 (%76,7) hastaya 46-55Gy (23-27 frx) dozlarla 5-6 haftada verilmiştir. 5 hastada da palyatif amaçlı radyoterapi kullanılmıştır. 44 hastaya (%51,2) adjuvant hormonoterapi olarak 20 mg/gün dozda Tamoksifen verilmiştir.

Tablo 3: Metastaz lokalizasyon dağılımı

METASTAZ LOKALİZASYONU	HASTA SAYISI	%
Kemik	8	29,6
Akciğer	6	22,2
Karaciğer	4	14,8
Beyin	1	3,7
Lokal	3	11,1
Kombine	5	18,5
TOPLAM	27	100

Tablo 4: Exitus olan hastaların evrelere göre dağılımı

EVRE	HASTA SAYISI	%
I	1	9,1
II	1	9,1
III	8	72,7
IV	1	9,1
TOPLAM	11	100

Ortalama 37 (6-114) aylık izlemde 27 (%31,4) hastada lokal ve/veya uzak metastazlar gelişmiştir. Nüksler medyan 17 (3-54) ayda ortaya çıkmıştır. En sık metastaz lokalizasyonu %29,2 ile kemik olmuştur. Bunu %22,2 oranı ile Akciğer izlemiştir (Tablo 3). Metastaz ortaya çıkan olgularda ortalama tümör çapı 4,8 cm olarak kaydedilmiştir. Keza bu grupta 4 ve üzeri pozitif aksiller nod oranı %44,4 gibi oldukça yüksektir. Metastaz gelişen hastaların ancak birinde aksilla negatif bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların %74,1'i Evre III ve IV de yer almaktadır. Evre I deki hastalarda metastaz oranı oldukça düşüktür (%3,7).

37 aylık ortalama takipte 11 hasta (%12,8) eksitus olmuştur. Ölen hastaların biri (%9,1) Evre I de olup 9 (%79,8)'u ise Evre III. ve IV'de yer almaktaydı (Tablo 4).

37 (6-114) aylık ortalama izlemde Hastaliksız Sağlık oranı % 68,6, Genel Sağlık oranı ise % 87 olarak kaydedilmiştir.

TARTIŞMA

Meme kanserli her 40 kadından biri 35 yaş ve altında yer almaktadır (1, 2). Genellikle uygun olmayan tümör karakteristikleri gösterirler ki bunlar; büyük tümör, vasküler invazyon varlığı, yüksek grad, lenf nod tutulumu, yüksek oranda hormon reseptör negatifliği, yüksek S-fazı fraksiyonu ve p53 overekspresyonudur (3, 4, 5, 6, 7). Keza genç yaş, bağımsız kötü bir prognostik faktördür (5, 8).

35 yaş altında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları oranı % 4-6 olarak belirtilmektedir. Bu oran, özellikle Eşkenazi ırkında %16-25 gibi oldukça yüksektir (1). Bu grupta aynı zamanda over kanseri riski de artmaktadır. Gen mutasyonu taşıyıcılarında tümör bilateral ve multifokal olma eğilimi taşır (9). BRCA1 gen mutasyonlu genç meme kanserleri, yüksek grad, yüksek proliferasyon oranları ve sıklıkla hormon reseptör negatifliği ile ilişkili bulunmuştur. Ancak genetik bu hastalarda lokal nükslerin fazlalığından sorumlu değildir (9).

Oral Kontraseptif (OK) kullanımı, meme kanseriyle ilişkilendirilmiştir. Jernstam ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 40 yaş altı 259 meme kanserli hasta incelenmiştir. Bu çalışmada 20 yaşından önce OK kullanmaya başlayan ve BRCA1, BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcısı olanlarda meme kanserinin 3 kat fazla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu risk 20 yaşından sonra OK kullananlarda artmamıştır (10). Bu çalışmada OK kullanım oranı sadece %17,4 olarak kaydedilmiştir.

Genç yaştaki meme tümörleri daha büyük olma eğilimindedir. Mintzer ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 35 yaş altındaki grupta medyan tümör çapı 2 cm olarak belirtilirken, daha yaşlı popülasyonda 1,5 cm olarak kaydedilmiştir (1). Bizim serimizde ise medyan tümör çapı 3,5 cm'dir.

35 yaş altındaki meme kanserlerinde tümör gradı genellikle yüksektir(1, 3, 11). Bu çalışma kapsamındaki hastaların ancak %37'sinde histolojik ve nükleer grad belirlenmiş olup, bunlarda da grad 3 oranı %75 gibi oldukça yüksektir.

Aksiller lenf nod tutulum oranlarının genç yaş grubunda daha yüksek olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır (1, 3, 12, 13, 14). Aksiller durumu incelenebilen 71 hastamızın 52(%73,3)'inde nod pozitifliği mevcuttu.

Genç yaştaki meme kanserleri genellikle daha ileri evrelerde yakalanabilmektedir (13). Bunun nedenlerinden biri, bu yaş grubunun Mamografik Tarama programları dışında tutulması olabilir. Bu çalışmada Evre I'de yer alan hasta sayımız sadece 4 (%4,7)'tür.

Hormon Reseptör pozitiflik oranları genç hastalarda, daha yaşlı hastalara göre daha düşüktür (1, 15). Hastalarımızın sadece 28 inde hormon reseptör tayini yapıldığı için burada yer verilmemiştir.

Cerrahi tedavi seçiminde yaş önemli bir prognostik faktördür. Genç yaşlarda lokal yinelemeler sadece Meme Koruyucu Tedavi (MKT) sonrası değil aynı zamanda Mastektomi sonrasında da yüksektir. Bunun nedeni bu hasta grubunda tümörün daha büyük olması ve Nod (+) oranlarının fazlalığına bağlanabilir. Diğer faktörler arasında grad yüksekliği ve lenfovasküler tutulum sayılabilir. Tüm bu nedenler lokal ve uzak yinelemelerde rol oynuyor olabilir (5). EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) tarafından yapılan bir Metaanaliz de 35 yaş altı meme kanserli hastalarda lokal yineleme oranlarının daha yaşlı gruba göre 3 kat fazla olduğu ve sağkalım oranlarının da daha düşük olduğu gösterilmiştir (1).

Bununla birlikte Adjuvant Radyoterapi, tek başına Mastektomiye benzer sağkalım oranları vermiş ve lokal yinelemeleri düşürmüştür. Sınırlı nodal tutulumu olanlar daha fazla yarar görmüştür. ICS (International Collaboration Study) 10 yıllık takipten sonra MKT ile lokal başarısızlık oranlarının BRCA1, 2 taşıyıcıları ile sporadik olanlarla aynı olduğunu göstermiştir. Ancak genetik grubunda kontrateral meme kanseri oranları önemli ölçüde fazla olmuştur. Bu hasta grubunda, Bilateral Mastektomi meme kanseri riskini düşürmektedir (5). MKT de lokal nükse etkili faktörler arasında genç yaş ve Ekstansif İntraduktal Komponent (EİC) sayılabilir. Hasta yaşının 35'ten küçük olması, göreceli nüks riskini 2-3 katı arttırmaktadır. Bu nedenle MKT'de mutlaka tümör yatağına ilave Radyoterapi (boost) yapılmalıdır (16). EORTC'nın 5318 hastayı içeren çalışmasında 16Gy Boost ile lokal yinelemeler %6,8'den, %4,3'e düşürülmüştür.

International Breast Cancer Study Group (IBCSG), 35 yaşaltında Adjuvant CMF sonrası yüksek rölaps oranı bildirmiştir. Bu grupta 10 yıllık Hastaliksız Sağkalım %35, daha ileri yaştaki premenopozal hastalarda ise %47 olarak bulunmuştur. 35 yaş altı grupta rölaps oranları, özellikle ER(+) grupta yüksek bulunmuştur. 10 yıllık Hastaliksız Sağkalım ER(+)'de %25, ER(-) hastalarda ise %47 olarak kaydedilmiştir. Premenopozal ER(+) grupta, kemoterapi ile amenore gelişmişse sonuçlar daha iyi olmuştur. ER(+) hastalarda kemoterapiye ek olarak Adjuvant Ovaryal Ablasyon özellikle 40 yaş altında etkili olmuştur (2).

Gonzales ve ark.nın 35 yaş ve altı 452 olguyu içeren bir çalışmasında; medyan 36 aylık izlemde nüks oranı %40 ve ölüm oranı da %18,5 olarak kaydedilmiştir. Ailesinde over kanseri olanlarda ve Reseptör negatif grupta hastaliksız sağkalım kısa olmuştur (11).

Bu çalışmada ortalama 37(6-114) aylık takipte % 31,4 oranında lokal ve/veya uzak yinelemeler kaydedilmiş olup, hastalarımızın %12,8'i exitus olmuştur. Hastaliksız Sağkalım oranı %68,6, Genel Sağkalım oranı ise % 87 olarak kaydedilmiştir.

SONUÇ

Genç yaştaki meme kanserli hastalar kötü prognozla birlikte. Tanı sırasında yaş, tümör boyutu ve lenf nod tutulumu; hastalısız sağkalım için önemli prognostik faktörlerdir. Bu çalışmada yüksek Aksiller lenf nod pozitiflik oranı ve büyük tümör çapı kaydedilmiştir. Ayrıca lokal ve uzak yineleme oranları da oldukça yüksektir. Medyan 37 (6-114) aylık izlemde Hastalısız Sağkalım oranı %68,6 olup, nispeten düşüktür. Ancak izlem süresinin kısalığı nedeniyle kesin bir kanıya varmak zordur.

KAYNAKLAR

1. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D: Breast cancer in very young patient: A multidisciplinary Case Presentation. *The Oncologist*, 2002; 7: 547-54
2. Bonnier P, Romain S, Charpin C, et al: Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features. *Int J. Cancer* 1995;62:138-44
3. Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J: Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer. *ANZ J. Surg.* 2005 ;75:762-7
4. Han W, Kim SW, Park IA, et al: Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*.2004 ;4:82
5. Van de Velde C JH, Van Sprundel T C, Van der Hage J, et al: Mastectomy: the preferred treatment in young women? *EJC* 2005;2:66
6. Foo CS, Su D, Choq C K, et al: Breast cancer in young Asian women: *ANZ J Surg.* 2005;75:566-72
7. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss JJ, et al: Stage 0 to Stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000 ;190:523-9
8. Köksal Erkişi M: Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler: Olgular Işığında Meme Kanseri. I. baskı, Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2003:91
9. Delalogue S: Genetics in very young patients. *EJC supplements* 2004 ;3:65
10. Jernstrom H, Loman N, Johannsson OT, et al: Impact of teenage oral contraceptive use in a population-based series of early onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *Eur J Cancer* 2005; (epub ahead of print)
11. Gonzales A, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, et al: Woman age <or =35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 2005 ;103:2466-72
12. Yavaş Ö, Baltalı E, Altundağ K, et al: Operable breast cancer patients under age 35 years=features of disease of 65 cases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:84
13. Largest J, Ziogas A, Culver A: Effect of reproductive factors on stage, grade and hormone receptor status in early-onset breast cancer. *Breast Cancer Research* 2005 ;7:541-554
14. Sundquist M, Thorstensen S, Brudin L et al: Incidence and prognosis in early onset breast cancer. *Breast* 2002 ;11:30-5
15. Junkermann H: Breast cancer screening. *EJC* vol 2004 ;2:8-9
16. Dinçer M: Erken evre meme kanserinde Koruyucu Cerrahi ve Mastektomiden sonra Radyoterapi ve Radyoterapi Komplikasyonları. Olgular Işığında Meme Kanseri. I. baskı, Turgut yayıncılık, İstanbul 2003, ;184-200