

A FIATAL- ÉS IDŐSKORI EMLŐRÁK ÖSSZEHAISONLÍTÁSA KLINIKOPATOLÓGIAI JELLEMZŐK ALAPJÁN

Székely Borbála^{1,2*}, Madaras Lilla^{2*}, Szentmártoni Gyöngyvér¹, Szász A. Marcell²,
Baranyák Zsuzsanna², Szittyá Liliána², Torgyik László¹, Zergényi Éva¹, Borbényi Erika¹,
Kenessey István², Korompay Anna², Langmár Zoltán³, Bánhidny Ferenc³,
Kulka Janina², Dank Magdolna¹

Semmelweis Egyetem, ÁOK, ¹Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, ²II. sz. Patológiai Intézet, ³II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

* egyenlő mértékben járultak hozzá a közleményhez

Az emlőrák diagnoszisa kor betöltött életkor alapján a két szélsőséges, egymástól várhatóan legjobban különböző csoportot a 35 évnél fiatalabb és a 70 évnél idősebb betegek csoportja képezi. A jelen vizsgálat célja e két csoport összehasonlításán keresztül annak alátámasztása, hogy az életkor prognosztikai faktornak tekinthető a vizsgált betegek esetében. A Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinikáján 1995. október és 2009. március között kezelt 131 nőbeteg (80 idős és 51 fiatal) adatai kerültek feldolgozásra a diagnózis idején vizsgált prediktív és prognosztikus faktorok felhasználásával. Emellett vizsgáltuk a betegek teljes- (OS) és betegségmentes túlélését (DFS) is, valamint az ezeket befolyásoló faktorokat. Statisztikailag szignifikáns eltérés adódott a két csoport között a menarche időpontja, a reprodukció faktorok, a tumor hisztológiai jellemzői és immunfenotípusa tekintetében. A tumorméret, a nyirokcsomóstátusz és a Nottingham Prognosztikai Index (NPI) értékek tekintetében nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két csoport között. Annak ellenére, hogy a fiatal betegek között több volt a vizsgálat végéig kialakult áttétes betegség, a betegségmentes túlélés tekintetében nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget. A teljes túlélés azonban szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az idős páciensek csoportjában. A fenti eredmények az irodalmi adatokkal egybehangzóan arra utalnak, hogy a fiatal nőknél a betegség rosszabb prognózisú, agresszívabb és rapidabb a klinikai lefolyás. Mivel egyik csoport sem tartozik a hazánkban szervezeten szűrt populációba, igen nagy jelentősége lenne az önvizsgálat (már iskolás korban történő) oktatásának, a tömegkommunikáció adta lehetőségek szélesebb körű kihasználásának, a pozitív familiáris anamnézissel bíró nők (különös tekintettel a fiatalok) esetében az egyéni követés megoldásának. Magyar Onkológia 54:19–26 2010

Kulcsszavak: emlőrák, fiatal, idős, prognózis, túlélés

The two far ends of the age at the diagnosis of breast cancer are the age of younger than 35, and that of older than 70. Most probably, these two groups of patients differ in many ways. The aim of our present study was to underline the fact that age at the diagnosis of breast cancer is indeed a prognostic factor. Between October 1995 and March 2009, 80 old and 51 young breast cancer patients were treated at the Department of Diagnostic Radiology and Oncotherapy, Semmelweis University, Budapest. The prognostic and predictive factors of the tumors were analysed together with the disease-free and overall survival data. There were statistically significant differences between the two groups concerning the menstrual and reproductive factors, histological characteristics and immunophenotype of the tumors. Tumor size, nodal status and the Nottingham Prognostic Index did not show statistically significant differences. A trend to a shorter disease-free survival, higher rate of distant metastases and disease-specific death was seen in the group of young patients, but it was not significant. Overall survival was significantly shorter in the group of young patients. Therefore, we can state that young patients have a more aggressive disease and worse outcome. There is an increased importance of self examination in these groups, since both age groups are beyond the age limits of the screening population in Hungary. The media and primary school education as well should be involved in educating women concerning this aspect. The individual follow-up of young patients with positive family history should also be established. Székely B, Madaras L, Szentmártoni G, Szász AM, Baranyák Z, Szittyá L, Torgyik L, Zergényi É, Borbényi E, Kenessey I, Korompay A, Langmár Z, Bánhidny F, Kulka J, Dank M. Comparison of breast cancer in young and old women based on clinicopathological features. Hungarian Oncology 54:19–26, 2010

Keywords: breast cancer, young, elderly, prognosis, survival

Közlésre érkezett:
2009. december 21.

Elfogadva:
2010. február 16.

Levelezési cím:
Dr. Székely Borbála
Semmelweis Egyetem
Radiológiai és
Onkoterápiás Klinika
1082 Budapest
Üllői út 78/a
Telefon:
(06-1) 2100-300/53144
Fax: (06-1) 4591-593
E-mail:
szekely@radi.sote.hu

Etikai engedély:
TUKEB 139/2009, 141/2009

BEVEZETÉS

Régóta ismert, hogy az emlőrák nem tekinthető egyetlen homogén daganattípusnak, sokkal inkább azonos lokalizációban kialakuló tumork heterogén csoportja. Ebből adódóan a betegség várható lefolyására a prediktív és prognosztikus faktorok segítségével következtethetünk.

Klasszikus értelemben a prognosztikus faktorok a betegségmentes- és a teljes túlélés várható tartamára vonatkozóan adnak információt. Az ún. „baseline” prognózis (hozzávetőleges kórjóslat) meghatározásában hasznosak, mely a választandó kezelés cost/benefit arányát is előrevetítheti. Ide tartozik a primer tumor mérete (13), hisztológiai jellemzői: szövettani típus (6), érbetörés jelenléte (25), a biológiai viselkedésére utaló mutatók: mitózisok száma, proliferációs index (pl. a Ki-67 fehérje expressziójának mértéke), a daganatsejtek atípiájának mértéke és tubulusformáló képessége; összességében a szövettani grade (17), a p53-mutáció megléte (19) és a betegség stádiuma. A prediktív faktorok jelzik, hogy az adott jellemzőkkel bíró elváltozás várhatóan milyen mértékben fog reagálni egy adott típusú terápiára. Itt többek között a szteroidhormon- (30) és a HER-2 növekedési faktor-receptorstátusz informatív (4, 22). Rizikótényezőként a familiáris onkológiai anamnézis (2, 32) valamint a menstruációs és reprodukív faktorok vehetőek figyelembe (3, 16, 23).

A jelen felmérés célja a fiatal- és időskori emlődaganatok klinikopatológiai jellemzőinek összehasonlítása, továbbá az életkor, mint prognosztikai faktor vizsgálata.

BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

A Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinikáján 1995. október és 2009. március között kezelt 131 emlőtumoros nőbeteg (nyolcvan 70 évnél idősebb és ötvenegy 35 évnél fiatalabb) adatait dolgoztuk fel a diagnózis idején vizsgált prediktív faktorok (hormonreceptor- és HER-2-státusz); prognosztikus faktorok (tumorméret, szövettani altípus, osztódó alakok száma, nekrozis jelenléte, Ki-67- és p53-értékek, grade, érbetörés jelenléte, TNM, NPI), valamint a rizikófaktorok (menarche időpontja, familiáris onkológiai anamnézis, BRCA-mutáció jelenléte) alapján. Emellett a betegek túlélési mutatóit: a betegségmentes- (DFS) és a teljes túlélést (OS) is vizsgáltuk. Ennek során a Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet kórszövettani leleteit (szövettani értékelés, immunhisztokémiai- és FISH-vizsgálatok), valamint a betegek a Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinikáján rendelkezésre álló dokumentációját tekintettük át. A vizsgálatnál a diagnózis idején betöltött életkort vettük figyelembe. A felmérésbe azokat a betegeket vettük bele, akiknek patológiai jellemzése teljes körű volt.

Az eredmények statisztikai értékeléséhez STATISTICA 7 (Statsoft, Tulsa, OK, USA) és SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) programot használtunk. Diszkrét adatok esetén az értékelésnél nonparametrikus Mann-Whitney-féle

U-tesztet illetve chi-négyzet-próbát alkalmaztunk. Folyamatos változók esetében az adatok eloszlását f-teszttel elemeztük, normáloszlásnál t-próbát alkalmaztunk. Statisztikailag szignifikáns különbségnek azokat az eseteket tüntettük fel, ahol $p < 0,05$. A betegségmentes- (disease-free survival, DFS) és teljes túlélés (overall survival, OS) számításához Kaplan-Meier analízist használtunk, log-rank teszttel. Kockázatelemzéshez Cox-féle regressziós modellt alkalmaztunk. Az OS számításánál a betegségspecifikus halálozást tekintettük eseménynek. Az interquartilis range megközelítésnél a betegek 75%-a került ezen csoportba.

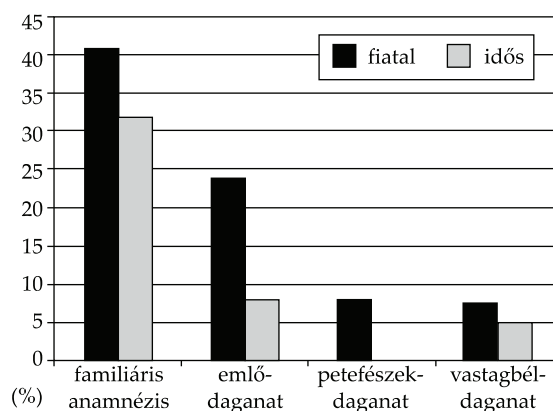
EREDMÉNYEK

Rizikófaktorok

BRCA-mutáció jelenlétét öt fiatal beteg esetében vizsgálták, közöttük két páciensnél a BRCA1, egy esetben a BRCA2 gén mutációja volt kimutatható.

A fiatalok csoportjában szignifikánsan korábban jelentkező menarche volt jellemző az idősekhez viszonyítva ($p=0,0010$), medián érték 13 vs. 14 év volt. A szülések számának tekintetében nem mutatkozott szignifikáns eltérés. Lényegesen magasabb volt a fiatalok között a nulliparák (27% vs. 6,25%) aránya, az első szülés időpontjával kapcsolatban nem rendelkezünk információval.

A familiáris onkológiai anamnézissel kapcsolatban nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között, bár a fiatal betegek között összességében nagyobb arányban volt pozitív a familiáris onkológiai anamnézis (41,2% vs. 32,5%), amely kiterjedt egészen a nagyszülők generációjáig. A leggyakrabban előforduló malignus daganatok az emlő (23,7% vs. 8,33%), a petefészek (7,69% vs. 0%) és a vastagbél (7,69% vs. 5,55%) tumorai voltak, ezek mindegyike a fiatal betegek hozzátartozói között fordult elő nagyobb számban (1. ábra). A több érintett rokonnal rendelkezők száma is magasabb volt a fiatalok csoportjában (23,1% vs. 13,9%) mely eltérés ugyancsak nem volt szignifikáns (1.A és 1.B táblázat).



1. ábra. A familiáris onkológiai anamnézis pozitivitásának gyakorisága a két csoportban; a leggyakrabban előforduló elváltozások az emlő, a petefészek és a vastagbél daganatai voltak

1.A táblázat. A két vizsgált betegcsoport patológiai és klinikai jellemzőinek összehasonlítása I.

Patológiai jellemzők	Fiatal			Idős			p-érték
	átlag	min.	max.	átlag	min.	max.	
Patológiai jellemzők							
Tumorméret (cm)	2,96	0,5	10	2,58	0,5	11	0,2561
Osztódó alakok száma 10 NNL-ben (db)	24,67	1	70	12,70	1	49	0,0480
Ki-67 (medián, %)	40,6	1	100	17,0	0	100	0,0001
p53 (medián, %)	63,28	0	100	46,44	0	100	0,0051
NPI	4,89	3	9	4,35	2	7	0,5510
Eltávolított nyirokcsomók száma (ABD)	12	6	30	13	6	28	0,6326
Klinikai jellemzők							
Menarche időpontja (év)	13	10	15	14	11	17	0,0010
Szülések száma (db)	1,11	0	3	1,53	0	3	0,0681

1.B táblázat. A két vizsgált betegcsoport patológiai és klinikai jellemzőinek összehasonlítása II.

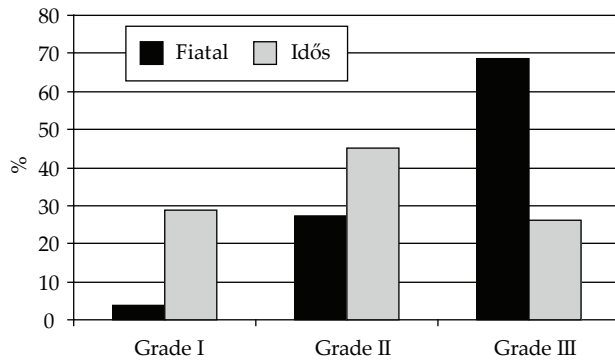
Patológiai jellemzők	Fiatal (n=51)		Idős (n=80)		p-érték
	esetszám	arány (%)	esetszám	arány (%)	
Patológiai jellemzők					
IDC	48	94,11	67	83,75	0,0321
ILC	2	3,92	7	8,75	
Grade I	2	3,92	23	28,75	0,0001
Grade II	14	27,45	36	45,00	
Grade III	35	68,63	21	26,25	
Nekrózis	26	50,98	31	38,75	0,0131
Vérérinvázió	23	45,10	30	37,50	0,5422
Nyirokér-invázió	20	39,22	25	31,25	0,5541
Gyulladásos beszűrődés enyhe	30	58,82	66	82,50	0,0341
Gyulladásos beszűrődés közepes	11	21,57	10	12,50	
Gyulladásos beszűrődés kifejezett	10	19,61	4	5,00	
ER pozitív	24	47,06	68	85,00	0,2612
PgR pozitív	23	45,10	51	63,75	0,0724
HER-2 pozitív	15	29,41	19	23,75	0,7950
Tripla-negatív	12	23,53	6	7,50	0,0010
Nyirokcsomóáttét	29	56,86	48	60,00	0,5812
Klinikai jellemzők					
Fam. onk. anamn. poz.	21	41,18	26	32,50	0,4101
Emlőmegtartó műtétek	32	62,75	41	51,25	0,3090

Szövetteni jellemzők

Prognosztikus faktorok: A tumorméret alapján összehasonlítva a két csoportot nem találtunk szignifikáns különbséget, a legkisebb daganat 0,5 cm, a legnagyobb az egész emlőt beszűrő, kifekélyesedő elváltozás volt mindkét csoportban, a medián érték egyformán 2–2,5 cm közé esett.

A tumor szövettani típusát vizsgálva az invazív duktális karcinóma (IDC) a fiataloknál, az invazív lobuláris karcinóma (ILC) viszont az időseknél volt gyakoribb (94,1% vs. 83,75%, 3,9% vs. 8,75%, p=0,0321). A grade I, II és III tumorok előfordulási aránya időseknél 28,75%, 45% és 26,25%, míg fiataloknál 3,92%, 27,45% és 68,63% volt (p=0,0001) (2. ábra).

A tumor széli területén 10 nagy nagyítású látóterre eső osztódó alakok számát vizsgálva szignifikáns eltérés mutatkozott



2. ábra. A fiatal betegek csoportjában domináltak a magasabb grádusú, kevésbé differenciált emlőtumrok ($p=0,0001$)

a két csoport között, amennyiben a fiatalok esetében 11 és 30, idősek között 6 és 12 közötti interquartilis range adódott (átlag: 24,67 vs. 12,7). Jelentős különbségek mutatkoztak a maximum értékben is, mely a fiataloknál magasabb volt (70 vs. 49).

A Ki-67 proliferációs marker tekintetében is szignifikáns eltérés adódott: a fiatal betegek esetében a medián 40,6%, az időseknél 17% volt ($p=0,0001$) (3.A ábra). A fiatal betegekben észlelt daganatokban szignifikánsan magasabb arányú volt a p53 immunhisztokémiai pozitivitása is (63,28% vs. 46,44%, $p=0,0051$) (3.B ábra) amellet, hogy a fiatalok daganatokban eleve gyakoribb volt a p53-pozitivitás, mint az időskori tumorokban (68,75% vs. 52,9%).

A tumorban megjelenő nekrozis, mely szintén a növekedés kinetikájára utalhat, ugyancsak magasabb arányban fordult elő a fiatalok csoportjában (50,98% vs. 38,75%, $p=0,013$) (4.A ábra). A gyulladásos beszűrődés értékelésekor is különbözött a két csoport; az enyhe reakció az idősek körében volt gyakoribb (82,5% vs. 58,82%), míg a közepes illetve a kifejezett gyulladásos reakció a fiatal betegek csoportjában fordult elő nagyobb arányban (21,6% vs. 12,5% illetve 19,6% vs. 5%, $p=0,0341$) (4.B ábra). A vérér-, és a nyirokérinvázió tekintetében nem tudunk szignifikáns különbséget kimutatani a két csoport között (45,1% vs. 37,5%; 39,2% vs. 31,2%).

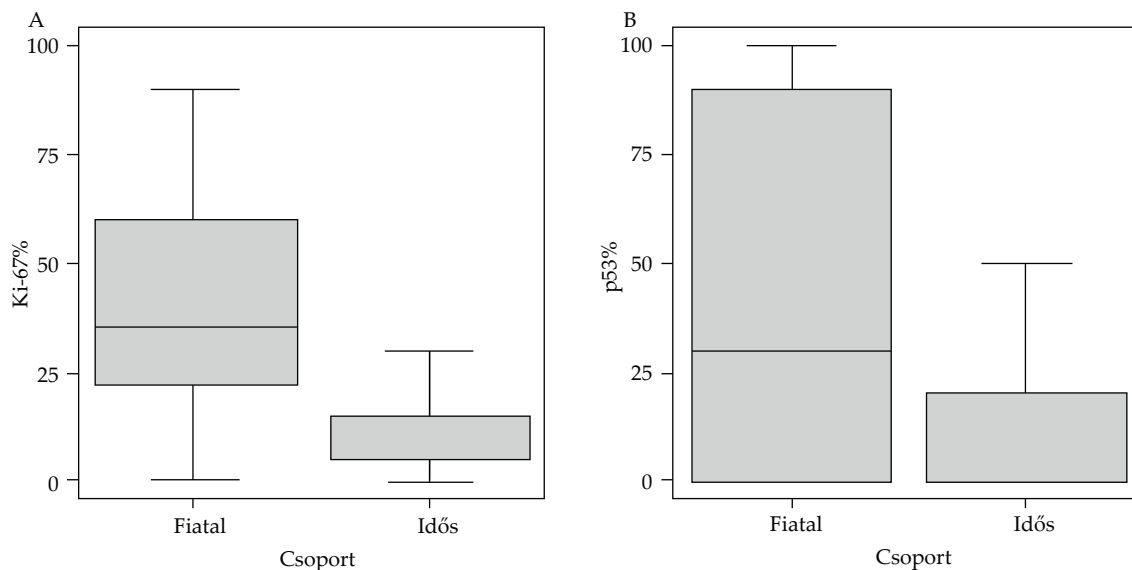
A Nottingham Prognosztikai Index (NPI) átlagértéke a fiatal betegek esetében magasabb volt (4,89 vs. 4,35, $p=0,5510$), az eltérés azonban nem szignifikáns, mindkét csoport kedvezőtlen prognózisának tekinthető ennek alapján.

Az emlőmegtartó műtétek közel azonos arányban fordultak elő a két csoportban (62,75% vs. 51,25%).

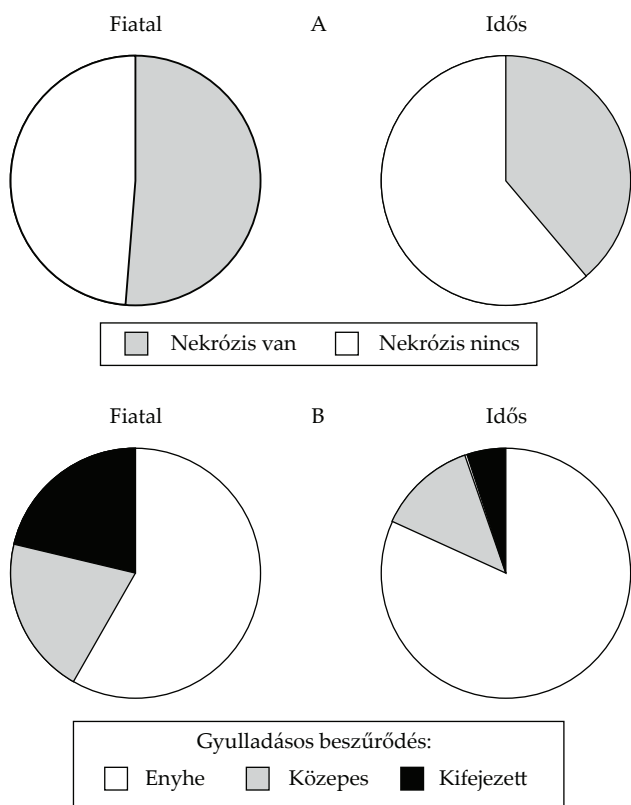
Sem az axilláris blokkdisszekció (ABD) során eltávolított nyirokcsomók száma (12 vs. 13), sem a metasztatikus nyirokcsomók (20,5% vs. 24,5%) illetve a nyirokcsomóáttétes betegek aránya (60% vs. 56,9%) nem mutatott szignifikáns eltérést a két csoportban ($p=0,6326$ és $p=0,6063$ illetve $p=0,5812$).

Prediktív faktorok: Mind az ösztrogénreceptor (ER), mind a progesteronreceptor (PgR) expresszióját vizsgálva nagyobb arányban fordult elő pozitívítás az idősek között (85% vs. 47,06% illetve 63,75% vs. 45,1%). A pozitívítás mértékében azonban nem volt szignifikáns eltérés sem ER, sem PgR esetén. A HER-2-státusz tekintetében az informatívnek tekinthető FISH valamint immunhisztokémiai vizsgálatok közel azonos arányban mutattak pozitívítást (29,41% vs. 23,75%) a két csoportban. Kiemelendő, hogy a különösen rossz prognózisra utaló ún. tripla-negatív fenotípus (ER-, PgR- és HER-2-) a fiataloknál lényegesen gyakoribb volt (23,53% vs. 7,5%, $p=0,0010$) (1.B táblázat).

Immunhisztokémiai tulajdonságaik alapján az emlőtumrok négy különböző altípusa különíthető el a genetikai profil tükrében, melyek jó közelítéssel az immunhisztokémiai profil alapján is felismerhetőek. Az ER-pozitív szubtípusok a luminális A és luminális B, utóbbi magasabb proliferációs aktivitású és mutathat HER-2-pozitivitást. Az ER-negatív altípusok a HER-2-pozitív és tripla-negatív (ER-, PgR-, HER-2-) daganatok. Utóbbiak közül kerülnek ki a CK5/6-pozitivitást mutató és egyelőre legrosszabb prognózisú daganatok, amelyek az ún. basalis csoportot képezik. Az idősek között voltak gyakoribbak a luminális A és B típusú tumorok (48,75% vs. 25,49% és 36,25% vs. 27,45%), a HER-2 és tripla-negatív elváltozások azonban ritkábbak voltak e csoportban (7,5% vs. 23,53% és 7,5% vs. 23,53%). A különbség mind a négy esetben szignifikánsnak bizonyult ($p<0,001$).



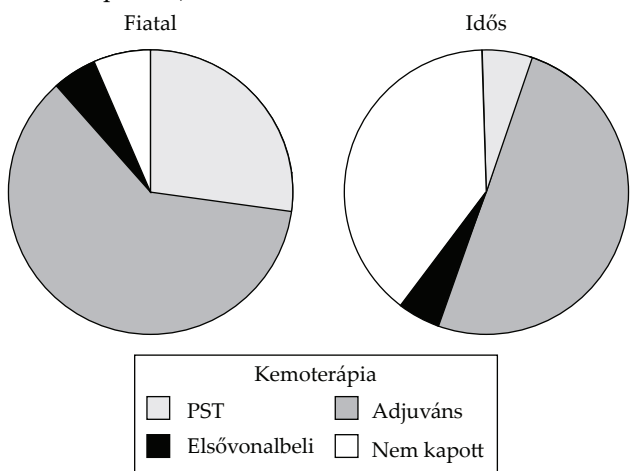
3. ábra. A) A Ki-67-értékek a fiatal és idősek betegek csoportjában box-whisker diagramon (átlag: 40,6% vs. 17%, $p=0,0001$; a box az interquartilis range-et, a whiskerek a standard deviációt mutatják 95%-os konfidenciatartományjal). B) Az idősek csoportjában lényegesen alacsonyabb volt a p53-pozitivitás mértéke (átlag: 46,44% vs. 63,28%, $p=0,005$)



4. ábra. A) A fiatal betegek tumoraiban nagyobb arányban volt jelen a daganatban nekrózis (50,98% vs. 38,75%, $p=0,013$). B) Az idős betegek tumoraiban a közepes és kifejezett gyulladási reakció ritkábban fordult elő ($p=0,034$)

Kemoterápiás kezelés és túlélési mutatók

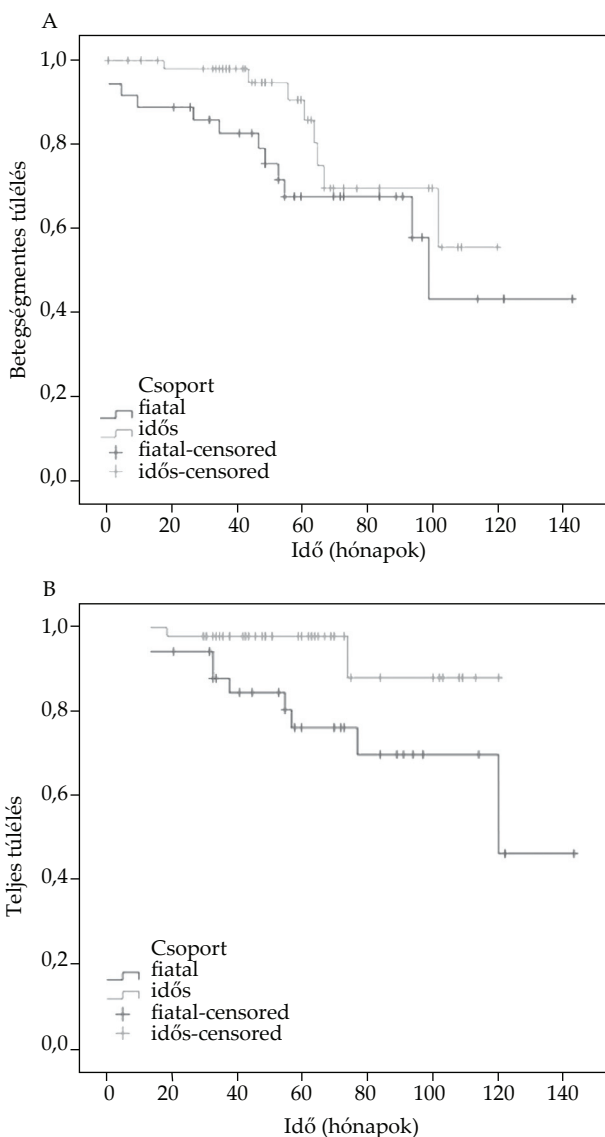
A betegek diagnózist követő citosztatikus kezelésével kapcsolatos adatai a 5. ábrán láthatóak. A fiatal páciensek csoportjában gyakoribb volt az adjuváns kezelés és a primer szisztémás terápia (PST), valamint az áttétes betegségre adott elsővonalbeli kezelés is (60,3% vs. 51,6% és 27,4% vs. 5,2% valamint 4,5% vs. 3,9%), míg a citosztatikummal nem kezelt betegek aránya az idősek csoportjában volt nagyobb (40,3% vs. 6,8%, $p=0,001$).



5. ábra. A szisztémás kezelés típusai az egyes betegcsoportokban ($p<0,001$)

A vizsgálat végén 35 fiatal és 53 idős beteg sorsával kapcsolatban rendelkezünk információval. A medián követési idő a fiataloknál volt hosszabb (57 hónap, min.: 4, max.: 142, vs. 45 hónap, min.: 2, max.: 119).

Távoli áttét a diagnózis időpontjában a fiatalok között 2, az idős betegek között 6 esetben került leírásra (5,7% vs. 11,3%), a vizsgálat végéig további 11 fiatal és 7 idős betegnél jelent meg. A metasztázisok az idős pácienseknél az alapbetegség diagnózisát követően rövidebb időn belül alakultak ki (medián 10 vs. 26 hónap). Ennek hátterében állhat az, hogy a fiatal betegekkel ellentétben ebben a csoportban többen nem részesültek primer szisztémás, illetve adjuváns kemoterápiában. A távoli áttét megjelenését követő túlélési idő a fiataloknál volt hosszabb (medián: 19 vs. 13 hónap), melyet ugyancsak az eltérő kezelési protokollok használatával magyarázhatunk. A betegek többségénél az első áttétek csontokban jelentek meg, ezek mellett a máj-, tüdő- illetve agyi áttétek ritkábban fordultak elő.



6. ábra. A) Betegségmentes túlélés: bár a fiatalok csoportjában gyakoribb volt a vizsgálat végéig kialakult IV. stádiumú betegség, szignifikáns különbség nem mutatható ki. B) Teljes túlélés: az idős betegek túlélése szignifikánsan hosszabbnak bizonyult ($p=0,024$)

A betegségmentes túlélés szempontjából nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között ($p=0,109$) (6. A ábra). A fiatal betegek között magasabb volt a betegségspecifikus halálozás aránya (22,2% vs. 13,7%), több volt a vizsgálat végéig kialakult távoli áttét (37,1% vs. 24,5%). Ugyancsak a fiatal betegek rosszabb prognózisát támasztja alá, hogy esetükben a vizsgálat ideje alatt az agresszív kezelés ellenére 31,4%-nál alakult ki áttétes betegség, míg az időseknél ez az arány csak 13,2%. Fontos azonban hozzátenni, hogy néhány idősebb beteg nem is részesült primer szisztémás, illetve adjuváns kemo-terápiában.

A betegségmentes túléléssel ellentétben a teljes túlélés tekintetében a különbség szignifikáns volt a két csoport között ($p=0,024$), s az idősebb betegek esetében bizonyult hosszabbnak (6. B ábra).

Az egyes faktorok túlélést befolyásoló hatását külön is elemezve az alábbi eredményeket kaptuk. A két csoportot együtt vizsgálva a túlélést szignifikánsan befolyásolta a tumor mérete ($p=0,023$), a gyulladáshoz társuló beszűródés ($p=0,039$) és az áttétes axilláris nyirokcsomó jelenléte ($p=0,000035$), a T és N stádium ($p=0,027$ illetve $0,017$), ahol a nagyobb tumor, a nyirokcsomóáttétek és a daganatot övező gyulladáshoz társuló beszűródés esetén rövidebb volt a teljes túlélés. A fiatal betegeket külön elemezve a fentiek mellett a nyirok- és különösen a vérerinvázió megjelenése volt összefüggésben a rövidebb túléléssel ($p=0,023$ és $0,013$). Az idősebb betegekben a tumort övező gyulladáshoz társuló beszűródés és axilláris nyirokcsomóáttétek jelenléte, valamint nagyobb tumorméret esetén bizonyult rövidebbnek a túlélés ($p=0,023$ és $0,002$ illetve $0,046$) (2. táblázat).

2. táblázat. A túléléssel szignifikánsan összefüggő prognosztikai faktorok

Prognosztikai faktor	Relatív rizikó (95%-os konfidenciaintervallum)	p-érték
Összes beteg		
Tumorméret	1,02 (1,00–1,05)	0,023
Gyulladáshoz társuló beszűródés	1,02 (1,00–1,04)	0,039
Nyirokcsomó-pozitivitás	1,27 (1,13–1,42)	0,000035
Fiatal betegek		
Tumorméret (mm)	1,02 (1,001–1,05)	0,038
Gyulladáshoz társuló beszűródés	1,03 (1,015–1,059)	0,009
Érinvázió	76,99 (68,66–86,34)	0,013
Nyirokér-invázió	1,029 (1,019–1,044)	0,023
Nyirokcsomó-pozitivitás	1,29 (1,03–1,62)	0,025
Idős betegek		
Gyulladáshoz társuló beszűródés	1,13 (1,02–1,76)	0,023
Nyirokcsomó-pozitivitás	1,29 (1,09–1,52)	0,002
Tumorméret (mm)	2,03 (1,01–4,1)	0,046

MEGBESZÉLÉS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Rizikófaktorok

A két csoport közti különbség a menarche időpontjának tekintetében az akceleráció jelenségével magyarázható. A korai menarche azonban triggerként már szerepet játszhat

az emlőrák kialakulásában, ekkor a rizikó növekedésére számíthatunk. Ennek háttérében valószínűleg az áll, hogy minél későbbi életkorban következik be a menarche, annál hosszabb ideig van „nyugvó állapotban”, azaz trigger hormonális hatások nélkül az emlőszövet.

Irodalmi adatok szerint a ciklikus hormonális változások fontos hatással vannak a már kialakult tumorra is. Az elváltozás növekedési karakterisztikája szoros összefüggést mutat a változó ösztrogénszinttel (26). Vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy a premenopauzális korban lévő nők esetében a tumorsejtek proliferációja szigorúan koordinált, minden egyes menstruációs ciklus a daganat növekedésének irányában hat, függetlenül annak hormonreceptor-státuszától. Ez hozzájárulhat a fiataloknál tapasztalt rapidabb tumornövekedéshez, mely a betegség fokozott agresszivitását is jelzi.

A pozitív familiáris onkológiai anamnézis, a tumoros betegségek családi halmozódása, a korai életkorban jelentkező daganatok arra utalnak, hogy a genetikai faktorok jelentős szerepet játszanak a fiatalkori emlőtumork kialakulásában.

Szövetani jellemzők

Prognosztikus faktorok: A tumor mérete és növekedési üteme fontos prognosztikai tényező. Irodalmi adatok szerint a fiatal betegek körében gyakoribbak a tapintható elváltozások (14); a tumorok mérete átlagosan akár 0,5–1 cm-rel is nagyobb, mint az idősebb nők között. Le kell szögezni azonban, hogy e vizsgálatokban a kontroll csoportot alkotó betegek jelentős hányada a szervezeten szűrt populációba tartozott. Vizsgálatunkban nem mutatkozott különbség a fiatal és idősebb betegek között a tumor nagysága tekintetében, melynek háttérében az is állhat, hogy mindkét csoport kiesik a hazánkban szűrésre meghívott célcsoportból.

Az irodalmi adatok szerint az invazív duktális karcinóma rossz, a medulláris- és lobuláris karcinóma közepes, a mucinózus és a tubuláris karcinóma pedig jó prognózisú elváltozások, ezt a különböző túlélési elemzések is alátámasztják (6, 9). Bár mindkét csoportban az IDC-k voltak a leggyakoribbak, a fiatalok között az arányuk magasabb volt, különösen az agresszívebb, gyengén differenciált altípusé. A lényegesen jobb prognózisú ILC ezzel szemben gyakoribb volt az idősek között.

A vizsgált beteganyagban in situ karcinóma önállóan nem fordult elő, ez ugyancsak arra vezethető vissza, hogy az elváltozások többsége nem szűrővizsgálattal került kiemelésre.

Az emlőkarcinómák grade-jének meghatározása az ún. Nottingham grading rendszer alapján történik, a sejtek differenciáltsága és a prognózis közötti összefüggés ma már evidenciának tekinthető (14). A fiatal betegek tumorai jellemzően kevésbé differenciált, grade III elváltozások (6, 8, 15, 20); ez a tendencia az általunk vizsgált beteganyagban is megfigyelhető volt.

Mivel az éretettség jelenléte független prognosztikai tényezőnek bizonyult (25), valamint jelentősen összefügg a csontmetasztázisok előfordulási valószínűségével (13), lé-

nyeges szereppel bír a magas kockázatú páciensek kiemelésében.

Az intratumorális nekrozis kialakulásának hátterében többek között a rapid növekedés állhat, előfordulásának különbsége is azt támasztja alá, hogy a fiatalok tumorai gyorsabban nőnek.

A Ki-67 a sejtciklus G1, S, G2 és M fázisaiban expresszálandó protein. Proliferációs antigén, mely a sejt szaporodási ütemével és sajátosságaival kapcsolatban szolgáltat információt; magasabb érték gyorsabb progresszióra utal. Emellett a 10 nagy nagyítású látóterre eső osztódó alakok száma (X/10 NNL) kerül rutinszerűen meghatározásra. Az irodalmi adatokkal egybehangzóan a fiatal betegek csoportjában e faktorok értékei sokkal magasabbak voltak, mely arra utal, hogy esetükben a tumorsejtek lényegesen gyorsabban szaporodnak, így a betegség lefolyása is rapidabb (5, 12, 14).

A p53 fehérje alapvetően transzkripciós faktorként funkcionál; olyan gének regulációjában vesz részt, melyek genomális sérülés esetén megállítják a sejtciklust a G1 fázisban, a sérült sejtek apoptózisa következik be. A humán tumorokban leggyakrabban (kb. 70%-ban) előforduló genetikai változás a p53 gén mutációja. Ennek hátterében az állhat, hogy amennyiben sérült az apoptózis mechanizmusa, a sejtek pusztulása ezen az úton nem tud bekövetkezni. A kemo- illetve hormonterápiák viszont éppen a programozott sejthalál indukálásán keresztül hatnak (18, 27). A p53-mutáció jelenléte és a klinikai kép összefüggését több tanulmány vizsgálta, ezek mindegyike kedvezőtlenebb prognózist írt le p53-pozitivitás esetén (2, 17). A fiatalok csoportjában az irodalmi adatokkal (12) egybehangzóan jelentősen nagyobb arányban találtunk p53-pozitív tumorokat.

Az emlődaganatok sebészi terépiájában a hangsúly a radikális mastectomiáról a tumor széles kimetszésére helyeződött át, a lehető legnagyobb ép állomány megtartásával (23, 24). Az idősek körében lényegesen gyakrabban végeztek mastectomiát, míg a fiatalok között a sectorectomiák domináltak, ebben az orvosi megfontolások mellett pszichés tényezők és a betegpreferencia is nagy szerepet játszhatott.

A Nottingham Prognosztikus Index (NPI) kiszámításakor a daganat méretét, a nyirokcsomóstátust és a tumor grade-et vesszük figyelembe. Mivel az általunk vizsgált két csoport a fentiek közül csak a grade értékében mutatott jelentős különbséget, az NPI értékében nem kaptunk lényeges eltérést.

Prediktív faktorok: A szteroid hormonok közül jelenlegi ismereteink szerint az ösztrogének és a progeszteron játszhatnak szerepet az emlőrák kialakulásában. Ma már általánosan elfogadott evidencia a hormonreceptor-státusz besorolása az emlőrák prognosztikai faktorai közé, ahol is a negativitás rosszabb prognózissal hozható összefüggésbe. Az ER+ tumorokra általánosságban magasabb differenciáltsági szint, lassabb proliferáció, kistokú limfoid sejtes infiltráció és a nekrozis hiánya jellemző. A hormonreceptor-státusz emellett prediktív tulajdonság is, mivel erre alapul az emlődaganatok hormonkezelése, melynek több formája ismert

(anti-ösztrogének, aromatázinhibitorok, GnRH-analógok). Az ER- és a PgR-státusz tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között, az irodalmi adatok alapján az idősebb betegeknél magasabb arányú pozitivitást vártunk (11, 12, 14).

A HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) a transzmembrán jelátvivő molekulák csoportjába tartozik, működésére ligand-indukált dimerizáció jellemző. HER-2-pozitivitás esetén általában a többi prognosztikus faktor is kedvezőtlenebb klinikai lefolyást vetít előre; gyakoriak a hormonreceptor-negatív és magas grádusú (1), magas NPI értékű (7) tumorok e csoportban. A szakirodalomban ismert tény, hogy a fiatal betegek emlőtumorainak többsége rosszul differenciált, gyakoribb a HER-2-pozitivitás és a hormonreceptor-negativitás. Ezzel a megfigyeléssel összhangban a vizsgálatunkban szereplő fiatal betegek tumorainak nagyarányú HER-2-pozitivitását találtuk.

Legrosszabb prognózisúnak ma a tripla-negatív (tehát sem hormonreceptor-, sem HER-2-kifejeződést nem mutató) tumorokat tekintik, mivel ilyen esetekben sem antihormon-, sem célzott terápiával nem lassítható a betegség lefolyása. Újabb vizsgálatok eredményei szerint e tumorok azonban jobban reagálnak kemoterápiás kezelésre (15, 22, 35).

Kemoterápiás kezelés és túlélési mutatók

A két csoport eltérő kezelésének hátterében az idős betegek komorbid státusza, valamint a daganatok agresszivitásának, prognózisának különbsége áll (4). Az irodalmi adatok alapján a különböző túlélési mutatók tekintetében is kedvezőtlenebb eredmények adódnak a fiatal betegek csoportjában (7, 10).

Vizsgálatunkban a betegcsoportok között a betegségmentes túlélés tekintetében szignifikáns eltérést nem tudtunk kimutatni. Bár a diagnózis idején gyakoribb volt a távoli áttét az idős betegek között, a vizsgálat végére ez az arány megfordult, mely a fiatalok betegségének rapidabb progressziójára utalhat. Fontos hozzátenni azt is, hogy a később áttétessé vált fiatal betegek mindegyike részesült primer szisztémás illetve adjuváns kemoterápiában, míg az idősekre ez nem volt igaz.

A teljes túlélés viszont szignifikánsan rövidebbnek bizonyult a fiatal betegek csoportjában, mely az irodalmi adatokkal egybehangzó eredmény. Ebben a csoportban magasabb volt a betegségspecifikus halálozás, több volt a vizsgálat végéig kialakult IV. stádiumú betegség.

Az emlőrákra jellemző prediktív és prognosztikus faktorok túléléssel való összefüggését már számtalan tanulmány és vizsgálat alátámasztotta. Ennek megfelelően nagyobb tumorméret, nyirokcsomóáttétek, a daganatot övező gyulladás jelenléte és érbetörés esetén az általunk vizsgált beteganyagban is rövidebb volt a teljes túlélés. Az analízis során a vizsgálatban szereplő összes faktor túléléssel való kapcsolatát megvizsgáltuk, részletes leírásra azonban csak azok kerültek, melyek esetében szignifikáns összefüggés volt detektálható.

ÖSSZEFOGLALÓ

Összefoglalásként elmondható, hogy fent részletezett eredményeink az irodalmi adatokkal egybehangzóan arra utalnak, hogy a fiatal nők csoportjában az emlőrák rosszabb prognózisú, agresszívabb fenotípusai jellemzők. Vizsgálatunkban szignifikáns különbség mutatkozott a két csoport között a teljes túlélés tekintetében, mely alátámasztja, hogy az életkor prognosztikai faktornak tekinthető emlőrákos betegek esetében.

A vizsgálatot a páciensek további követésével, az aktuális eredmények folyamatos feldolgozásával folytatjuk.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük betegeinknek, akik nap mint nap példát mutatnak nekünk kitartásban és küzdeni tudásban. Grant: ETT-2009-2011 088-01/2009

IRODALOM

- Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 360:187–195, 2002
- Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 358:1389–1399, 2001
- Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvale G. Clinical stage of breast cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:65–69, 2006
- Boer K. Időskori emlődaganatok kezelésének lehetőségei. *Orvosi Hetilap* 146:15–21, 2005
- Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 6:798–808, 2005
- Dawson PJ, Ferguson DJ, Karrison T. The pathological findings of breast cancer in patients surviving 25 years after radical mastectomy. *Cancer* 50:2131–2138, 1982
- de Castillo B, Cawthorn S, Moppett J, et al. Expression of prolactin receptor mRNA in oestrogen receptor positive breast cancers pre- and post-tamoxifen therapy. *Eur J Surg Oncol* 30:515–519, 2004
- El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 6:194, 2006
- Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 20:479–489, 1992
- Han W, Kang SY. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009
- Kim JK, Kwak BS, Lee JS, et al. Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes? *Ann Surg Oncol* 14:3385–3391, 2007
- Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 23:9–15, 2005
- Koscielny S, Tubiana M, Le MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 49:709–715, 1984
- Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer* 94:606–614, 2002
- Kulka J, Tőkés AM, Tóth AI, et al. Az emlődaganatok primer szisztémás kemoterápiára adott válasza az immunhisztokémiai fenotípus tükrében. *Magyar Onkológia* 53:335–343, 2009
- Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 8:R43, 2006
- Macmillan RD, Purushotham AD, Mallon E, et al. Breast-conserving surgery and tumour bed positivity in patients with breast cancer. *Br J Surg* 81:56–58, 1994
- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15:1159–1169, 2006
- Olivier M, Langerod A, Carrieri P, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 12:1157–1167, 2006
- Paillocher N, Lacourtoisie SA, Fondrinier E, et al. [Infiltrating breast cancer in women younger than 25 years: 13 cases]. *Presse Med* 35:1618–1624, 2006
- Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 52:108–118, 2008
- Suen D, Chow LW. Prognostic contribution of the HER-2 oncogene overexpression to the Nottingham Prognostic Index in breast cancer. *Biomed Pharmacother* 60:293–297, 2006
- Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, et al. Menstrual cycle characteristics and incidence of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1509–1513, 2005
- Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 18:70–75, 1994
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324:1–8, 1991
- Wood PA, Hrushesky WJ. Sex cycle modulates cancer growth. *Breast Cancer Res Treat* 91:95–102, 2005