



T. C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNDE
İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANDROJEN
RESEPTÖRÜ EKSPRESYONUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE GÜL ÖRMECİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Muhan ERKUŞ

AYDIN-2016

T. C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNDE
İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANDROJEN
RESEPTÖRÜ EKSPRESYONUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE GÜL ÖRMECİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Muhan ERKUŞ

AYDIN-2016

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-504-154** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, benim yetişmemde emeği olan saygıdeğer hocalarım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nil ÇULHACI ve danışman hocam Prof. Dr. Muhan ERKUŞ olmak üzere Prof. Dr. Furuzan KACAR DÖGER, Prof. Dr. Canten TATAROĞLU, Prof. Dr. İbrahim METEOĞLU, Yard. Doç. Dr. Nukhet ELİYATKIN, Yard. Doç. Dr. Nesibe KAHRAMAN ÇETİN ve Yard. Doç. Dr. İbrahim Halil ERDOĞDU'ya;

Tezimi inceleyip, değerli katkılarını sunan ve olumlu eleştirileriyle bana destek veren Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Nagihan YALÇIN'a;

Birlikte çalıştığım ve dostluklarını esirgemeyen, değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma; Özlem ERDAL ÖZDEMİR, Tuğba ÖZBEK ÇELİK, Sevilay GÜRCAN, Esin Yiğitbaşı, Emine Sümeyye ATALAY'a;

Asistanlık eğitimim boyunca sağladıkları tüm kolaylıklar ve tezimin teknik konularındaki yardımlarından dolayı tüm teknisyen arkadaşlarıma, özellikle Şengül BARUTÇA, Şirin ADIGÜZEL, Ayşegül ETENSEL, Efkan KAYA ve aynı zamanda arkadaşlığını da sunan Seçil KOÇ ve Bahar BAYRAKTAR'a ve sekreter arkadaşlarıma;

Maddi ve manevi destekleri ile ve sonsuz sevgileri ile beni bugünlere getiren ve yetiştiren değerli annem, babam ve kardeşlerime; dostluğundan emin olduğum arkadaşım Tuğba'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Gül ÖRMECİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO DİZİNİ	IV
ŞEKİL DİZİNİ	V
RESİM DİZİNİ	VI
KISALTMA DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Histoloji	4
2.3. Meme Tümörleri	8
2.3.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji ve İnsidans	9
2.3.2. Meme Kanserinde Etiyoloji	11
2.3.3. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	13
2.3.4. Meme Kanserinde Sınıflandırma	20
2.4. Triple-Negatif Meme Kanseri	22
2.5. Androjen Reseptörü ve Meme Karsinogenezindeki Rolü	24
2.5.1. Androjen Kaynakları	24
2.5.2. Androjen ve Meme Kanseri	26
2.5.3. Androjen Reseptörü	27
2.5.4. Endojen ve Ekzojen Androjenlerin Etkileri	27
2.5.5. Memede Androjenlerin Rolü için Olası Mekanizmalar	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. İmmünohistokimyasal Boyama	30
3.2. İstatistiksel değerlendirme	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	39

6. SONUÇLAR	46
7. ÖZET	48
8. SUMMARY	49
9. KAYNAKLAR	51



TABLO DİZİNİ

Tablo I: Meme kanserinde evreleme (AJCC, 2010)

Tablo II: Memenin epitelyal tümörlerinin sınıflandırılması

Tablo III: İnvaziv meme tümörleri (DSÖ 2012)

Tablo IV: Bloom-Richardson Sistemi Nottingham Modifikasyonu

Tablo V: Yaş ve AR ekspresyonu arasındaki ilişki

Tablo VI: AR ekspresyonu ile Ki-67 ve p53 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo VII: AR ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması

Tablo VIII: Tümör derecesi ve AR ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo IX: Patolojik evre ile AR ekspresyonu arasındaki ilişki

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013) (Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide)

Şekil 2: Meme kanserinin kadınlarda yaşa özel hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)

Şekil 3: Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları



RESİM DİZİNİ

Resim 1: Çalışmaya dahil edilen olgularda sırayla HER2, ER ve PR negatifliği (x100)

Resim 2: AR ile pozitif ve negatif boyanma (x100)

Resim 3: Olgularda Ki-67 pozitif ve negatif ekspresyonu (x100)

Resim 4: Olgularda p53 pozitif ve negatif ekspresyonu (x100)



KISALTMALAR DİZİNİ

ER	Estrogen Receptor / Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
HER2	İnsan Büyüme Faktörü Reseptörü2
TNMK	Triple Negatif Meme Kanseri
AR	Androjen Reseptörü
TDLU	Terminal Duktus Lobüler Birimi
İDK	İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	İnvaziv Lobüler Karsinom
DKİS	Duktal Karsinoma İn Situ
LKİS	Lobüler Karsinoma İn Situ
DHEAS	Dehidroepiandrosteronsülfat
T	Testosteron
DHT	Dihidrottestosteron

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, tarama yöntemleri ve adjuvan tedavi protokollerindeki gelişmelere rağmen, hala daha dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1,2).

Meme kanseri farklı prognostik özellikleri olan, klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur (3). Gen ekspresyon veri analizleri meme kanserinin prognoz, tedavi yönetimi ve klinik gidişat açısından farklı moleküler alt tiplere ayrılabilceğini göstermiştir (2). Meme kanserinde klinik gidişatı öngörme ve hastalığın yönetimi için spesifik moleküler belirteçler olan östrojen reseptörü (Estrogen Receptor; ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumunun belirlenmesi gerekmektedir (4). Bu spesifik moleküler belirteçlerin terapötik, prediktif ve prognostik önemleri kanıtlanmıştır (3).

Triple negatif meme kanseri (TNMK), meme kanserlerinin, ER, PR ve HER2 ekspresyonunun olmaması ile karakterize, histolojisi, klinik davranışı ve tedaviye yanıtı ile heterojen özellikte bir alt grubunu temsil eder (1,5). TNMK tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır (6). Bu tümörlerin çoğunluğu invaziv duktal karsinom morfolojisinde olup geri kalanı apokrin, lobuler, adenoid kistik ve metaplastik tiptedir (7).

Epidemiyolojik çalışmalar, TNMK'lı hastaların, diğer meme kanseri alt tip tanısı olan hastalara kıyasla farklı klinikopatolojik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (8). Meme kanseri çoğunlukla ileri yaş ile ilişkili olmasına rağmen TNMK özellikle premenopozal dönemdeki genç kadınlarda görülür (9). TNMK sistemik rekürrens ve ölüm riskinin daha yüksek olması nedeniyle diğer meme tümörlerine göre önemli ölçüde agresif klinik seyirli olup hastalar genellikle tanı anında kötü histopatolojik özelliklere sahiptir (7,10). Bu meme kanseri alt tipi büyük tümör boyutu, yüksek tümör derecesi ve yüksek oranda metastatik lenf nodu varlığı ile karakterizedir (11). Bu olgularda, hormon reseptörü pozitif olan olgular ile karşılaştırıldığında visceral metastazlar kemik metastazlarına göre daha sık görülmektedir (8). İlk metastaz gelişiminden sonraki sağ kalım süresi diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında daha kısa bulunmuştur (12). Ayrıca akciğer ve beyin metastazı riskinde de artış görülmekte olup bu hastalarda da sağ kalım süresinin, metastaz gelişmiş diğer alt tip tanılı olgulara göre daha kısa olduğu saptanmıştır (1,13). TNMK'lı olgularda nüks riskinin en yüksek olduğu dönem, tanı

aldıktan sonraki birinci ve üçüncü yıllar arasındadır. Ölümler en çok ilk beş yıl içerisinde görülmektedir (14).

Agresif tümör biyolojisine ve hedefe yönelik tedavi seçeneğinin olmamasına bağlı olarak TNMK kötü prognozla karakterize olup heterojen klinik sonuçlara sahiptir. Bu nedenle alttıplendirme için prognoz açısından önemli olabilecek ve tedaviyi yönlendirebilecek yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır (15). En çok araştırılan biyobelirteçlerden biri de androjen reseptörüdür (AR) (15).

Androjen reseptörleri meme, kemik ve beyin gibi hemen her dokuda bulunmaktadır ve metabolitleri ile birlikte normal doku homeostazını sağlamada önemli role sahiptirler (16). Ayrıca AR normal meme epitelinde ve kanserli dokuların büyük çoğunluğunda eksprese edilmektedir (16). Androjen sinyal yolunun, normal ve malign meme dokusunda önemli rol oynadığını ortaya koyan kanıtlar mevcuttur (17). Östrojenlerin stimülator etkisi ile androjenlerin inhibitör etkisi arasındaki denge, normal ve kanserli meme dokusundaki hücre proliferasyonunda kritik faktördür (16). AR, sıklıkla ER, PR ve/veya HER2 ile birlikte eksprese edilmekle birlikte tüm meme kanseri tiplerinde en sık eksprese edilen (%47-90) seks steroid reseptörüdür (18). TNMK'lı vakalarda ise %10-75 oranları arasında eksprese edilir (18).

Yapılan çalışmalarda AR'nin meme kanseri üzerindeki prognostik etkileri gösterilmiştir. Yüksek AR ekspresyon seviyeleri tanı anında ileri yaşta olma, tümörde yüksek ER ve/veya PR ekspresyonu, düşük nükleer derece ve küçük tümör boyutu gibi iyi prognostik kriterler ile ilişkilendirilmiş ve düşük malignite potansiyelinin göstergesi olarak kabul edilmiştir (16,19). Düşük AR ekspresyonu ise erken dönem metastaz, kısa hastalısız ara dönem ve düşük sağkalım oranı ile ilişkilendirilmiştir (20).

TNMK'larda hedef tedavide (anti-hormonal ve anti HER2 gibi) yaygın olarak kullanılan moleküler belirteçlerin eksikliği bu grup tümörlerde tedaviyi zorlaştırmakta olup sistemik kemoterapi ana tedavi şeklini oluşturmaktadır (19). Bu nedenle TNMK'ların önemli bir bölümünde eksprese edildiği gösterilen AR'ler, geliştirilecek alternatif tedavi yöntemleri için de yeni bir hedef haline gelmiştir (21,22).

Biz bu çalışmada TNMK'larda immünohistokimyasal AR ekspresyonunun klinik ve patolojik bulgularını ve prognoz üzerine etkisini araştırmayı ve TNMK'da tek tedavi seçeneğinin kemoterapi olması nedeniyle alternatif olarak hedefe yönelik tedavide AR'nin potansiyel önemini vurgulamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Meme, göğüs ön duvarında bulunan pektoralis majör kasından bir fasya ile ayrılmış, cilt ve ciltaltı doku ile kaplı bir organdır (23,24). Temel fonksiyonu bebeğe beslenme desteği sağlamak olan meme dokusu erişkin dönemde, özellikle gebelikte, belirgin periyodik değişiklikler gösterir ve yaşla birlikte involüsyona uğrar (25).

Meme dokusu vücutta önemli bir yağ deposu olup, boyutu bireyin vücut özelliğine göre 30 gr'dan 1000 gr'a kadar değişkenlik göstermektedir. Dikey ekseninde ikinci kostadan altıncı kostaya, yatay ekseninde ise sternum kenarından orta aksiller çizgiye dek uzanabilir (23). Makroskopik olarak derinde, fasya ile pektoral kastan ayrılıyor olsa da mikroskopik olarak glanduler doku odakları fasya içerisine dek ilerleyebilir (23,25). Bu noktanın klinik olarak önemi, kişiye total mastektomi yapılmış olsa bile meme dokusunun tamamen çıkarılmamış olma ihtimalini oluşturmasıdır (23). Normal meme epiteli toplam meme dokusunun sadece küçük bir kısmını oluştursa da memeyi etkileyen hastalıkların çoğu bu epitelde kaynaklanmaktadır (26).

Meme dokusu internal ve eksternal mammarian arter ile interkostal arterler tarafından beslenir. Venöz sistemi aksiller ven, internal mammarian ven ve interkostal venlerden oluşur. Lenfatik drenajın %75 – 97'si aksiller lenf nodülleri, %3 – 25'i internal mammarian lenf nodülleri yoluyla sağlanır. Az miktarda posterior interkostal lenf nodüllerine de drenaj gerçekleşir (27).

2.1. Embriyoloji

Meme dokusunun gelişimi gestasyonun beşinci haftasında ektoderm kalınlaşmaları fetüs ön yüzünde belirlediği zaman başlar. Ayrıca süt çizgileri olarak da bilinen bu katlantılar aksilladan kasık bölgesine dek uzanır ve fetüs geliştikçe pektoral bölgedeki küçük bir alan dışındakiler kaybolur.

Meme gelişiminin erken evreleri seks steroid hormonlarından bağımsızdır. Gestasyonun 15. haftasından sonra meme gelişimi, tipik olarak mezenkimi etkileyen, testosterona karşı geçici bir duyarlılık gösterir. Testosteronun etkisi altındayken mezenkim, göğüs ön duvarında meme dokusunun gelişeceği bölgedeki epitelyal tomurcuğun çevresinde yoğunlaşır. Daha sonra meme loblarını ya da segmentlerini oluşturan solid epitelyal uzanımlar mezenkim içine girer. Bu bölgedeki kollajenden daha zengin retiküler dermis de meme parankiminin cilde tutunmasını sağlayan Cooper ligamanını oluşturmak üzere meme dokusu

içine uzanır. Gestasyonun 20. ve 32. haftaları arasında mezenkimin bir kısmı yağ dokuya dönüşür. Son sekiz haftada da epitelyal kordlar lobüloalveolar yapıları oluşturmak üzere kanalize olur ve dallanırlar (23).

Gestasyonun son birkaç haftasında fetal meme dokusu maternal ve plasental steroid hormonlara duyarlı hale gelir ve bunun sonucunda asiner birimlerdeki epitelyal hücreler sekretuar aktivite gösterebilirler. Bu nedenle yenidoğanda meme dokusunda ele gelen şişkinlik olabilir. Maternal ve plasental hormonların serum seviyeleri azaldıkça sekretuar aktivite sona erer ve meme dokusu regrese olur. Puberteye kadar meme dokusu genellikle dallanma gösteren laktiferöz duktuslardan oluşur.

Kadınlarda adölesan meme gelişimi pubertenin başlangıcında östrojen ve progesteronun siklik sekresyonları ile başlar. Duktuslar kıvrımlanır, dallanır ve öncelikle östrojenin etkisine bağlı epitel kalınlaşır. Duktusların büyüme ve dallanması genellikle progesterondan bağımsızdır. Periduktal bağ dokunun yoğunluğu artar. Memenin büyümesinin büyük bir nedeni olan stromal adipöz doku gelişimi ortaya çıkar. Ovuluar siklus boyunca siklik progesteron ve östrojen maruziyeti lobüloasiner büyümeyi ve bağ doku gelişimini uyarır. Meme dokusunun gelişiminin çoğunluğu pubertede gerçekleşse de bu süreç üçüncü dekada kadar devam eder ve diferansiyasyondaki son aşamaya gebelikte ulaşır.

Adölesan erkek memesi fibroadipöz doku ve alçak küboidal hücrelerle dşeli duktuslardan oluşur (23).

2.2. Histoloji

Meme dokusunun hastalıklarını anlayabilmek için normal anatomisini ve hücresel komponentlerini çok iyi bilmek gerekir. Meme iki temel yapıdan (duktus ve lobül), iki epitelyal hücre tipinden (luminal ve myoepitelyal) ve iki tip stromadan (interlobüler ve intralobüler) oluşur (25).

Meme dokusu değişken oranlarda fibröz ve adipöz dokudan oluşan bir stroma ile desteklenen çok sayıda duktus, duktül ve lobüler asiner birim içermektedir. Laktasyonel dönemde olmayan meme dokusunun büyük bir kısmını ise stroma oluşturmaktadır.

Memenin duktal-lobüler sistemi segmentler veya loblar halinde dizilim gösterir. Bu segmentler kontrast madde ile radyolojik olarak rahatlıkla gösterilebilir ancak anatomik, makroskopik ve histolojik olarak sınırları net değildir (23). Her bir segment çiçekli bir ağaç ya da üzüm salkımı gibi dallanan bir yapı gösterir (23, 25, 26). Lobüller duktül ve duktuslara

daha sonra da meme başının yüzeyine açılan toplayıcı duktuslara açılır. Meme başının altında duktuslar genişleyerek laktiferöz sinüsleri oluştururlar. Bu sinüsler meme başı yüzeyinin hemen altında koni şeklinde bir açıklık oluşturarak sonlanırlar (23, 26).

Duktal-lobüler sistemi döşeyen epitel, iç tarafta luminal epitelyal hücre tabakası ve dış tarafta (bazal) myoepitelyal hücre tabakası olmak üzere iki katlıdır. Bu çift katlı epitel tabakası malign ve benign lezyon ayrımındaki en temel noktalardan birisidir. İstirahat halindeki memede duktus ve lobüllerin luminal epitelyal hücreleri küboidal veya kolumnar şekilli olup tipik olarak soluk eozinofilik sitoplazmalı, düzgün, uniform ve oval nükleusludur (23, 24, 26). Bu epitelin salgı ve emilim fonksiyonu vardır (24). Hücreler Sitokeratin 7, 8, 18 ve 19 gibi çeşitli düşük molekül ağırlıklı sitokeratinleri eksprese ederler (23, 24). Keratin profillerinin yanısıra EMA ve GCDFP-15 ekspresyonu da gösterirler (24, 26). Dış (myoepitelyal) tabakadaki hücrelerin görüntüsü zar zor ayırt edilebilen, sıkıştırılmış nükleus içeren basık hücrelerden, bol şeffaf sitoplazmalı belirgin epitelooid hücrelere kadar değişkenlik gösterir. Bazı olgularda bu hücreler düz kas hücrelerini andırır şekilde iğsi şekilli, yoğun eozinofilik sitoplazmalı myoid görüntüde olabilirler. Belirgin olmadıkları zaman immünohistokimyasal olarak S-100, aktin, kalponin, düz kas myozin, p63, CD10 ve diğer myoepitelyal belirleyicilerle gösterilebilirler. Ayrıca bu hücreler Sitokeratin 5/6, 14 ve 17 gibi yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinleri de eksprese edebilirler (23, 24, 26). Son çalışmalar normal meme dokusunda üçüncü bir hücre tipinin varlığını göstermektedir. Bu hücreler, duktal-lobuler sistemin her yerinde ayrı ayrı ve düzensiz şekilde dağılmış olarak bulunur ve bazal sitokeratin olan Sitokeratin 5 eksprese ederler ve hem glandüler epitel hücrelerine hem de myoepitelyal hücrelere farklılaşma yeteneğine sahip progenitör hücreler oldukları düşünülmektedir (23). Ayrıca normal bir meme dokusunda kromogranin ile boyanan dağınık halde endokrin hücre varlığı da gösterilmiştir (24).

Tip 4 kollajen ve laminin içeren bazal tabaka meme duktus, duktül ve asinüslerini çevreler (23, 24). Bu bazal tabaka myoepitelyal hücre tabakasının dışında bulunur ve memenin duktal-lobüler sistemini stromadan ayırır (23). Bu tabaka histokimyasal olarak retikülin ile veya immünohistokimyasal olarak laminin ya da tip IV kollajen ile gösterilebilir (24). Bazal tabaka dışındaki ekstralobüler duktuslar fibroblast ve kapillerler zonunu gösterir. Elastik doku normalde duktusların çevresinde bulunur ve tipik olarak terminal duktus veya asinüs etrafında görülmez ve yaşlılarda gençlere oranla daha çok görülür (23).

Bir lobül, terminal duktusu ile birlikte memenin yapısal ve fonksiyonel birimi olan Terminal Duktus Lobüler Birim'i (Terminal Duct Lobular Unit; TDLU) oluşturur (23, 24, 26). Yapılan çalışmalar kist, duktal epitelyal hiperplazi, duktal karsinoma in situ gibi birçok lezyonun, asinüs ile birleşerek duktusu andıran yapılar oluştun TDLU'dan geliştiğini göstermektedir. Patolojik değişikliklerin çok büyük bir kısmının TDLU'dan geliştiği bilinmekle birlikte sık görülen bir lezyon olan soliter intraduktal papillomun büyük-orta boyuttaki duktuslardan geliştiği düşünülmektedir.

Normal bir lobül değişik miktarlarda, asinüs olarak da adlandırılan, kör sonlanan terminal duktül yapısı içerir (23, 26). Lobüler asinüsler değişik miktarlarda lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücresi içeren gevşek fibrovasküler intralobüler stromaya sahiptir (23). Bu özelleşmiş intralobüler stroma çevredeki yoğun, daha kollajenize, daha az hücresel interlobüler stroma ve stromal adipöz dokudan keskin sınırlarla ayrılır (23, 26). Bazen ekstralobüler stroma içerisinde multinükleer dev hücreler bulunabilir. Bu hücrelerin önemi bilinmemekle birlikte dikkat çekici oldukları zaman invaziv karsinomun malign hücreleri ile karıştırmamak gerekir.

Russo ve ark. dört tip lobül tanımlamışlardır. Tip 1 lobüller en basit lobül tipi olup en sık prepubertal dönemde ve hiç doğum yapmamış kadınlarda bulunur. Bu lobüller öncelikle alveoler tomurcuklanma gösteren duktuslardan oluşur. Tip 1 lobüller, yavaş yavaş alveoler tomurcukların da eklenmesiyle daha olgun yapılara (tip 2 ve tip 3 lobüler) dönüşürler. Tip 1 lobüllerdeki alveol tomurcuğu sayısı yaklaşık 11 iken tip 2 ve 3 lobüllerde bu sayı 47 ve 80 civarındadır.

Doğum yapmış, premenopozal kadınlarda lobüllerin %70-90'ını tip 3 lobüller oluşturmaktadır. Tip 4 lobüller ise hamilelik ve laktasyon döneminde görülen lobüllerdir. Russo ve ark. meme kanseri olan kadınların memelerinde gebelikten bağımsız olarak tip 1 lobüllerin daha baskın olduğunu belirtmişlerdir ve kimyasal karsinojenlere maruz kalınması halinde tip 1 ve 2 lobüllerin tip 3 lobüllere göre malign transformasyon gösterme eğilimlerinin daha çok olduğunu gösteren deneysel kanıtları vardır (23).

Lobüller menstrüel siklus boyunca hem epitelyal hem de stromal komponentlerinde değişiklik gösterirler (23, 25, 26). Her ne kadar değişiklikler aynı memede lobüller arasında farklılık gösterse de her fazda tipik olarak baskın bir morfolojik patern bulunur. Memede görülen bu menstrüel değişiklikler endometriumda görülen değişiklikler ile veya gebelik ve laktasyonda memede görülen değişiklikler ile karşılaştırıldığında çok hafif

kalır (23, 25). Menstrüel siklusun ilk yarısında lobüller nispeten daha sakindir (25). Erken foliküler fazda stroma yoğun, kollajenize görünümde ve epitel kolumnar tiptedir. Sadece tek bir hücre tipi ayırt edilebilir. Geç foliküler faz ise belirgin epitelyal ve myoepitelyal hücre tabakalarının varlığı ve yoğun, fibröz lobüler bir stroma ile karakterizedir (26). Ovülasyondan sonra östrojen ve artmakta olan progesteronun etkisi altında hücre proliferasyonu ve lobül başına asinüs sayısı artar (25). İntralobüler stroma belirgin ödemli, gevşek ve daha miksoid bir hal alır (25, 26). Hem epitelyal hem de myoepitelyal hücreler belirgindir. Asiner lümenler eozinofilik sekresyonla genişlemiştir (26). Menstruasyonla beraber hormon seviyelerindeki düşüş lobüllerin regresyonunu ve ödemin kaybolmasını uyarır.

Sadece gebelik durumunda meme tamamen matür ve fonksiyonel hale gelir (25). Gebelik ve laktasyon döneminde lobüllerde ve tüm lobüllerdeki asinüslerin sayısında ilerleyici bir artış olur (25, 26). Luminal epitelyal hücrelerde lümene doğru protrüde olan sitoplazmik vakuoller belirir. Bu dönemde hem nükleus hem de sitoplazmada görülen florid değişiklikler özellikle de gebelikte memede görülebilen enfarkt alanları ile birleşince deneyimli bir gözlemci için bile endişe verici olabilir (26). Gebeliğin sonunda meme neredeyse tamamen, küçük bir stroma ile birbirlerinden ayrılmış lobüllerden oluşur. Gebelik ve laktasyonun bitmesiyle ise epitelyal hücreler apoptoza gitmeye ve lobüller regrese olmaya başlar. Ancak tam regresyon görülmez ve sonuç olarak gebelik lobül boyut ve sayısında kalıcı artışa neden olur. Üçüncü dekaddan sonra lobüller ve özelleşmiş stromaları involüsyona uğramaya başlar ve interlobüler stroma radyodens fibröz stromadan radyolüsen yağ dokuya dönüşür. Bu değişiklikler bir dereceye kadar endojen (obez kadınlarda yağ dokudan östrojen salınımı) ya da ekzojen (menopozal hormon replasman tedavisi) hormon kaynakları tarafından gizlenebilir (25). Tüm bunların yanısıra bazen TDLU'nun epitelyal hücreleri hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda gebelik ve hormon kullanımından bağımsız olarak belirgin berrak hücre değişiklikleri gösterebilir.

Meme başı-areola kompleksi derinin daha pigmente olan ve çok sayıda duyuşal sinir sonlanmaları içeren halka şeklindeki bölgesidir (23). Meme başının oldukça karakteristik mikroskobik bir görüntüsü vardır (24). Meme başı areolanın ortasında bulunur ve ucunda 15-20 açıklık içerir (23, 25). Laktasyonel olmayan memelerde bu açıklıklar keratin tıkaçlarla doludur. Areola yüzeyi Montgomery tüberkülleri olarak isimlendirilen çok sayıda küçük yuvarlak kabarıklıklar içerir (23).

Hem meme başı hem de areola keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülüdür ve bu epitel laktiferöz sinüslerin distal kısımlarında da çok kısa bir alanda devam etmektedir (23, 25). Meme başı-areola kompleksinin epidermisi nadiren sitolojik olarak benign berrak hücreler içerebilir. Bu hücreler Paget hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Bu hücrelerin bir kısmı berrak keratinositler olarak görünürken bir kısmının epidermis yerleşimli duktal epitel hücrelerinden dönüştüğü düşünülmektedir (23, 26).

Meme başı-areola kompleksi pilosebace birim ve areolanın periferi hariç kıl folikülü içermez ancak dermiste çok sayıda sebace bez bulunur. Bu bezlerin bir kısmı doğrudan meme başı ya da areola yüzeyine açılırken bir kısmı laktiferöz sinüslere ya da laktiferöz sinüslerle aynı açıklığa açılırlar. Montgomery tüberkülleri de sebace birimleri ve ilişkili oldukları laktiferöz kanalları temsil eder. Gebelik döneminde bu tüberküller belirginleşir. Ayrıca meme başı ve areola dermisinde apokrin ter bezleri de bulunabilir (23, 24).

Meme parankimi içerisinde ara sıra görülebilen diğer bir bulgu da intramamarian lenf nodlarının varlığıdır. Bu lenf nodları insidental olarak saptanabileceği gibi mamogramlarda dansiteler olarak da görülebilir (23, 26).

2.3. Meme Tümörleri

Benign ve malign özellikteki meme tümörleri, genellikle duktus ve lobül epitelinden gelişirler ancak stromal elemanlardan ve nadiren lenfoid dokudan da gelişebilirler (27).

Malign meme tümörlerinin çoğu epitel kaynaklı olup karsinom olarak sınıflandırılırlar. İn situ karsinomlar duktal veya lobüler olarak ikiye ayrılır ve stromaya invazyon yapmamış malign epitelyal hücrelerin varlığı olarak tanımlanırlar (28). İnvaziv meme karsinomu ise çevre dokulara invazyon yapan, uzak metastaz yapma eğilimi olan malign epitelyal tümörler grubudur. Bu tümörlerin büyük çoğunluğunu terminal duktal lobüler ünitenin parankimal epitel hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomlar oluşturur (29).

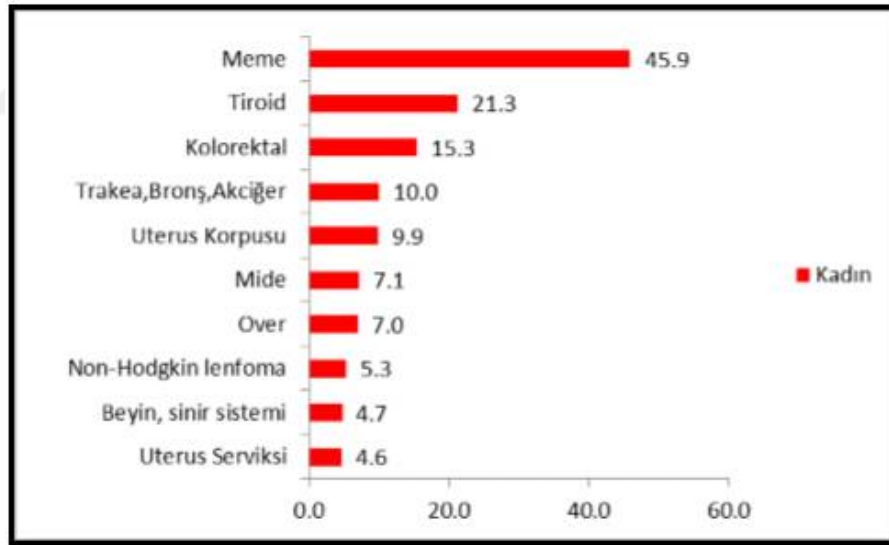
2.3.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji ve İnsidans

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türü olup yine kadınlarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (4). Dünya çapında her

yıl 1,3 milyondan fazla yeni vakaya meme kanseri tanısı konulmaktadır. Kanserden korunma yöntemlerinde, cerrahi rezeksiyon, adjuvan radyoterapi ve kemoterapi yöntemlerindeki çok sayıda gelişmelere rağmen yaklaşık 450,000 kadının da her yıl bu hastalıktan öldüğü saptanmıştır (8).

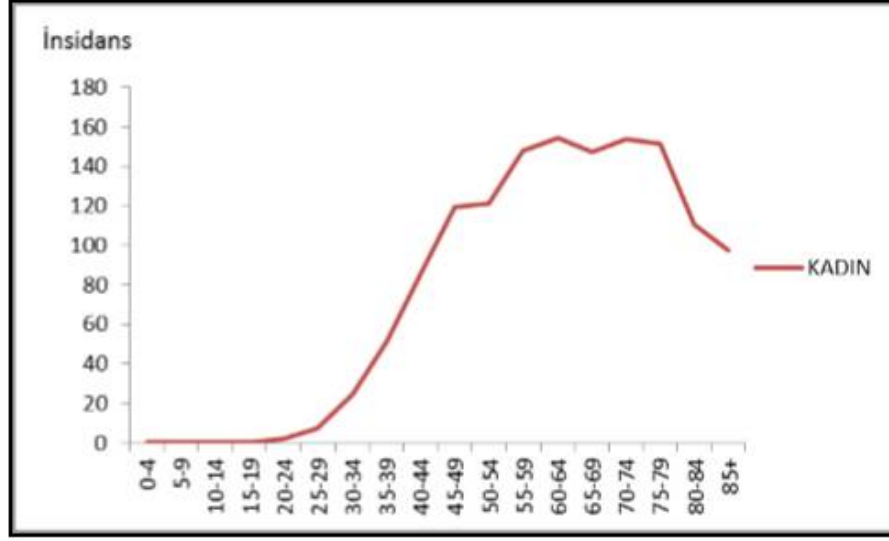
Meme kanseri gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Sadece Birleşik Devletlerde 2013 yılında 234,580 kadın invaziv meme karsinomu tanısı almış ve 40,030 kadın bu hastalıktan dolayı hayatlarını kaybetmişlerdir (30, 31). Ancak mamografik görüntülemelerdeki gelişmelere bağlı erken tanı konmasının ve adjuvan sistemik kemoterapi uygulamasının bir sonucu olarak son yıllarda hasta sağkalımlarında istikrarlı bir gelişme olmuştur (18).

Ülkemizde ise kanser insidansları ile ilgili bilgiler yeterli düzeyde olmamakla birlikte Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı 2013 yılı verilerine göre de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup insidansı %37,6'dır (Şekil 1) (31).



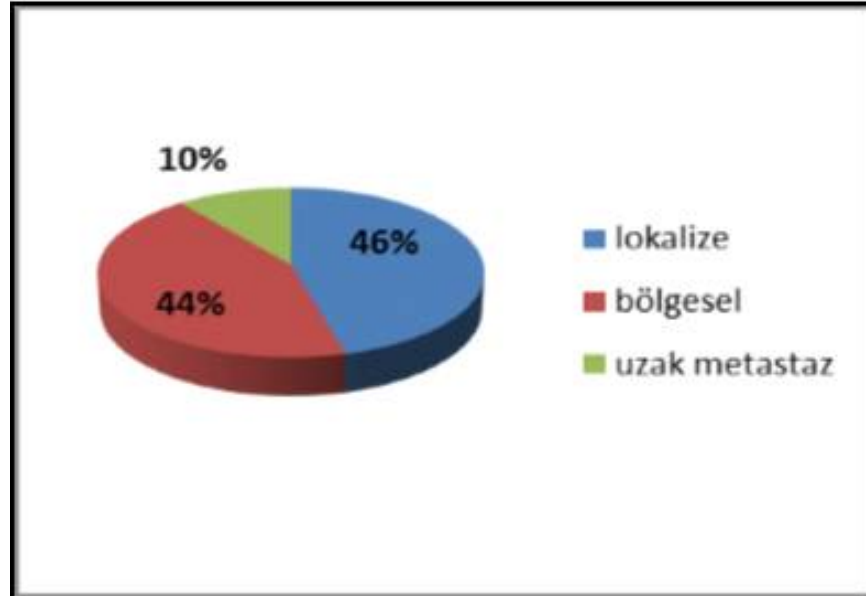
Şekil 1: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013) (Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide)

Meme kanseri ülkemizde her 4 kadın kanserinden birisi olmaya devam etmektedir. Bir yıl içinde toplam 17.531 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur. Yirmi beş yaş altında nadir görülmekte olan meme kanseri sıklığı, yaşla birlikte artış göstermektedir (Şekil 2) (31).



Şekil 2: Meme kanserinin kadınlarda yaşa özel hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)

Meme kanserinde prognoz diğer birçok kansere göre daha iyidir. Özellikle gelişmiş ülkelerde görüntüleme yöntemlerinin ve yeni tedavi yöntemlerinin yaygınlaşmasıyla meme kanserine bağlı sağkalım artmıştır. Tüm evreler için meme kanserli hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %88,8'dir (Şekil 3) (31).



Şekil 3: Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları

Meme kanseri sıklığında coğrafik değişkenlik vardır. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde sıklığı daha düşük olmasına rağmen mortalite

oranı daha fazladır. Kuzey Amerika'da yaşa göre standardize edilmiş sıklık oranı 99.4/100.000 iken, orta Afrika'da bu oran 16,5/100,000 kadardır (32). Riskin yüksek olduğu Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da kadınların %6'sında 75 yaşından önce meme kansinomu gelişir. Bu oran Sahraaltı Afrika, Güney ve Doğu Asya –Japonya dahil- gibi gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelerin 1/3'ü kadardır (29). Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde meme kanseri sıklığı, gelişmiş ülkelere daha hızlı bir şekilde artmaktadır. Tüm dünyada yıllık artış hızı %0,5 kadar iken, Çin'de yıllık artış %3-4'ü bulmaktadır. Son yıllarda özellikle Türkiye'nin batısında meme kanseri sıklığında belirgin artış olduğu gözlenmiştir. Batıdaki bu artış, "Batı tarzı yaşam" ile erken menarş, geç menopoz, geç doğum (>30 yaş), daha kısa laktasyon vs. ile açıklanmaktadır (32).

Düşük-orta gelirli ülkelerde beş yıllık sağkalım oranının düşük olması, tanı sırasında ileri evre ve tanı-tedavi için kaynak yetersizliği ile açıklanabilir. Yılda yaklaşık 15,000 kadar yeni meme kanseri olgusunun tanı aldığı ülkemizde, veri tabanında yer alan invaziv vakaların sadece %10'u tanı sırasında uzak evrededir (31, 32).

2.3.2. Meme Kanseri Etiyolojisi

Meme kanseri sporadik olarak gelişebilse de genetik, endokrin faktörler, diyet ve çevresel faktörler gibi iyi bilinen risk faktörlerine sahiptir (33). Meme kanserli vakaların %20'sinde ailede meme kansinomu öyküsü vardır. Bu grubun ¼'ünde otozomal dominant kalıtım söz konusudur. Birinci derecede akrabasında (anne-kız kardeş) meme kansinomu öyküsü olanlarda risk çok daha fazladır. Aile öyküsü olan kadınlarda erken yaşta meme kansinomu görülme riski ve bilateralite daha sıktır (27, 34).

Yaş ile beraber meme kanseri insidansı ve ölüm oranı artmaktadır (35, 36, 37). Meme kanseri belirli ailesel olgular dışında 25 yaş altında nadiren görülür. Olguların %77'si 50 yaş üzeri kadınlarda görülür. Tanı anında ortalama yaş 64'tür (25). Meme kanserinin genç kadınlarda daha kötü bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Türkiye'de 40 yaş altı meme kanserli kadın oranı %20 kadardır, bu oran daha az gelişmiş ülkelerde %30'a ulaşmaktadır (25, 32). Genç kadınlarda tümör nadir olarak görülmekle birlikte, bu tip hastaların yaklaşık yarısında östrojen reseptörü (ER) negatif, HER2 pozitifdir. Bu tip kanserler 40 yaşın üstündeki hasta tümörlerinin üçte birinden azını oluşturur (25). Eski meme kanseri öyküsü, beyaz ırk, obezite, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, ileri ilk doğum yaşı (>35 yaş), emzirmeme,

hormon replasman tedavisi, atipik duktal/lobüler hiperplaziler, radyasyon maruziyeti risk faktörlerinden bazılarıdır (34, 35, 36).

Endojen östrojen ve progesterona maruziyet meme kanseri riskinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Östrojen duktal sistemdeki büyüme ve proliferatif aktiviteyi düzenler. İndiferansiye hücrelerin de çoğalmasına etki göstererek karsinogenezde rol oynar. Progesteron hem hücre büyümesi hem de diferansiyasyonunda görevlidir. Bu nedenle memedeki proliferatif etkinin en yüksek olduğu dönem östrojen ve progesteronun sinerjik etki gösterdiği luteal fazdır. Bunun yanında androjenler meme epitel proliferasyonunu deprese ederek meme karsinomundan koruyucu etki gösterirler. Laktasyonu uyaran prolaktin ise karsinogenez sürecinde etkili değildir (27).

Otuz yaşından sonra tek doğum yapan kadınlarda meme kanseri riski 18 yaşından önce doğum yapan kadınlara göre 2 ile 5 kat fazladır (35, 36). Erken menarş (<12 yaş) ve geç menopoz (>55 yaş) meme kanseri riskini artıran faktörlerdendir (25, 32, 35, 36, 38). Yaşın meme kanseri riskine etkisi menarştan menopoza kadar her yıl için %8,5, menopozdan sonra ise %2,5 artış olarak belirlenmiştir (27, 39). Emzirme üzerine veriler çelişkilidir. Uzun süreli emzirmeler riski azaltabilir (35, 36). Oral kontraseptifler meme kanseri gelişme riskini düşük oranda (1,24 kat) arttırmaktadır. Oral kontraseptif kullanımının bırakılması ile bu risk azalmakta ve 10 yıl sonra ortadan kalkmaktadır (27, 36). Menopoz sonrası hormon replasmanı meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu risk östrojen ve progesteronun birlikte kullanımı ile daha da artmaktadır (27, 28).

BRCA1, BRCA2, p53 (Li-Fraumeni sendromu) ve PTEN (Cowden sendromu) mutasyonları herediter meme kanseri ile ilişkili bilinen gen mutasyonlarından bazılarıdır. Bu genler, tümör supressör genlerdir ve DNA hasarının onarılması ile ilişkili rolleri vardır (27, 28, 34). Tüm meme kanseri olgularının %5-10'unu oluşturan herediter meme kanserli kadınların yarısında tümör supresör genlerden BRCA1 ve üçte birinde ise ek olarak BRCA2 geninde mutasyonlar izlenmektedir (25). BRCA-1 veya BRCA-2 taşıyıcılarında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40-80, over kanseri gelişme riski %20-40'dır (28).

Yüksek oranda yağ içeren diyetle beslenenlerde, aşırı alkol (>10g/gün) ve kahve tüketenlerde meme kanseri riski artar (25). Özellikle postmenopozal dönemde kilo artışı ve obezite meme kanseri için en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca obezite meme kanseri olan hastalarda kötü prognozla ilişkilidir (40). Obezite ve fiziksel aktivite azlığı

insülin direncine neden olur. Artmış insülin seviyeleri overyan ve adrenal seks steroidlerinin sentezine ve dolaşımdaki östrojen seviyesinin artmasına neden olur.

Doymuş yağ asitleri ve özellikle de kırmızı etle beslenme riski arttırırken yüksek meyve ve sebze tüketimi koruyucu etkiye sahiptir. Sigara antiöstrojen etkisi nedeniyle koruyucu etkiye sahipken alkol tüketimi riski hafif arttırır. Fiziksel aktivite menopozal durumdan bağımsız olarak riski %20-40 oranında azaltır (29).

2.3.3. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanseri için hastalığın prognozu nüks edinceye kadar geçen süre veya genel sağkalım süresi ile belirlenir. Meme kanserinin tanısı veya cerrahi rezeksiyon sonrası hastalığın nasıl seyredeceği konusunda bilgi veren hastanın veya tümörün ölçülebilir biyolojik özellikleri prognostik faktörler olarak adlandırılır. Bu faktörler arasında uygulanacak tedavilere yanıtı belirleyecek olanlar ise prediktif faktör olarak kabul edilmektedir (41). Aksiller bölgedeki lenf bezlerinin tutulup tutulmaması, primer tümörün çapı, tümörün grade'i lenfatik, vasküler, perinöral ve perinodal invazyon yapıp yapmamış olması prognostik faktörler arasında yer alırken, tümörün hormon reseptörü ve HER-2 reseptörü ihtiva edip etmemesi ise hem prognostik hem de prediktif özelliği olan faktörlerdir (41).

Hastanın yaşı: Kadınlarda meme karsinomunun pik yaptığı yaşlar 75-80 arasındadır. Daha sonra insidans giderek azalır. Nadir olmakla birlikte genç yaşta ortaya çıkan tümörlerde hormon reseptörleri negatif, HER2 pozitif olma eğilimindedir (25).

Tümör boyutu: Aksiller lenf nodu metastazı riski tümör boyutu ile doğru orantılı olarak artar. Boyutu 1 cm'nin altında olan tümörlerde 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindeyken, 2 cm'den büyük tümörlerde bu oran %77'ye düşer (25).

Lokal ileri hastalık: Deriyi ya da göğüs duvarını invaze eden karsinomlar genellikle daha büyük boyutlu olup cerrahi eksizyonu daha zordur (25).

Lenfovasküler invazyon: Özellikle T1, nod negatif hastalarda önemli bir bağımsız prognostik faktördür. En önemli görevi aksiler lenf düğümü tutulum riskini göstermesidir. Erken lokal rekürrens ve uzak metastaz ile de ilişkilidir (27).

Uzak metastaz: Uzak metastaz varlığı kötü prognostik bir faktör olmakla birlikte, özellikle hormon reseptörü pozitif tümörlerde tümör metastatik olsa bile uzun dönem remisyon ve palyasyon başarılı olabilmektedir (25).

Derecelendirme: İnvaziv duktal karsinomlar tübül/gland formasyonu yapmaları, nükleer pleomorfizm ve mitoz miktarı esas alınarak derecelendirilirler (42).

Histolojik tip: Tübüler, müsinöz ve adenoid kistik karsinom gibi meme karsinomları düşük dereceli ve daha iyi prognozlu tiplerdir. Az diferansiye, taşlı yüzük hücreli ve inflamatuvar karsinomlar ile karsinosarkomlar ise memenin agresif davranışlı tümörleridir (27).

Evre: Meme karsinomlarının evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemde tümör boyutlarına, lenf nodu tutulumuna ve uzak metastaz varlığına göre sınıflandırma yapılır (Tablo 1) (43).

Nekroz: Nekroz tümör boyutu ve derecesi ile ilişkili bir özelliktir. Çeşitli yayınlarda nekrozun hem nod pozitif hem nod negatif hastalarda önemli bir kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (27).

Tümör hücre proliferasyonu: Mitoz sayısı tümörün derecelendirilmesinde kullanılan önemli bir parametredir. Tümörün proliferatif kapasitesini göstermede kullanılan yöntemlerden biri immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin Ki-67 ekspresyonunun değerlendirilmesidir (29). Ki-67 proliferasyon indeksi pek çok çalışmada hastalısız ve total sağ kalımla ters ilişkili bulunmuştur. Az diferansiye karsinomlarda ve komedo nekroz içeren invaziv duktal karsinomlarda en yüksek değere ulaşırken, invaziv lobüler ve müsinöz karsinomlarda daha düşük seviyededir. Yapılan çalışmalarda hormon reseptörü negatif olan tümörlerde Ki-67 indeksinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür (44).

Steroid hormon reseptör durumu: Östrojen (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu tedaviyi belirlemede önemli role sahiptirler. Adjuvan tamoksifene yanıtı öngörmede kullanılırlar (29).

HER2 onkojen tayini: HER2'nin prognoza etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalardan %88'inde HER2 gen amplifikasyonu ya da protein aşırı ekspresyonu önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (45).

Ayrıca in-situ karsinom varlığı, tümör stromasındaki elastozis varlığı, cerrahi sınırların durumu, mikrodamar yoğunluğu, fibrotik odak varlığı, BRCA1 durumu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve p53 mutasyonu gibi faktörler ile de tümör prognozu arasında ilişki gösterilmiştir (25, 29).

Tablo I: Meme kanserinde evreleme (AJCC, 2010)

Evre 0	Tis, N0, M0	Duktal karsinoma in-situ (DKİS), memenin prekanseröz lezyonu. Lobüler karsinoma in situ (LKİS) de bazen Evre 0 olarak sınıflandırılır ancak çoğu onkolog bunu prekanseröz bir lezyon olarak kabul etmemektedir. Meme başının Paget hastalığı da (altında yatan tümör kitlesinin olmaması halinde) Evre 0'dır. Bu vakalarda kanser lenf nodlarına ya da başka yerlere yayılmamıştır.
Evre IA	T1, N0, M0	Tümör 2 cm ya da daha kktr (T1) ve lenf nodu tutulumu (N0) ya da uzak bölgelere yayılım yoktur (M0).
Evre IB	T0 veya T1, N1mi, M0	Tümör 2 cm veya daha kktr (ya da

		<p>bulunmamıştır) (T0 veya T1).</p> <p>1 ila 3 aksiller lenf noduna mikrometastaz vardır (lenf nodundaki kanser 0,2 mm'den büyük ve/veya 200'den fazla hücre içermektedir ancak 2 mm'den küçüktür) (N1mi). Uzak metastaz yoktur (M0).</p>
<p>Evre IIA</p>	<p>T0 veya T1, N1 (ama N1mi değil), M0</p>	<p>Tümör 2 cm veya daha küçüktür (ya da bulunmamıştır) (T1 or T0) ve ayrıca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ila 3 aksiller lenf nodunda tutulum vardır ve buradaki tümör 2 mm'den büyüktür (N1a), <p>VEYA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mamarian lenf nodlarında mikroskopik tutulum vardır (N1b), <p>VEYA</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ila 3 aksiller lenf nodu ve sentinel lenf nodu biyopsisinde bulunan interna mamarian lenf nodunda tutulum vardır (N1c). • Uzak metastaz yoktur (M0).

	VEYA	
	T2, N0, M0	Tümör 2 cm'den büyük 5 cm'den küçüktür (T2) ama lenf nodu tutulumu yoktur (N0). Uzak metastaz yoktur (M0).
Evre IIB	T2, N1, M0	Tümör 2 cm'den büyük 5 cm'den küçüktür (T2). 1 ila 3 aksiller lenf nodunda ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mamarian lenf nodlarında mikroskopik tutulum vardır (N1). Uzak metastaz yoktur (M0).
	VEYA	
	T3, N0, M0	Tümör 5 cm'den büyüktür ancak göğüs duvarı ya da cilt uzanımı yoktur (T3). Lenf nodu tutulumu (N0) ve uzak metastaz yoktur (M0).
Evre IIIA	T0, T1, T2, N2, M0	Tümör 5 cm'den küçüktür (T0 to T2). 4 ila 9 aksiller lenf nodunda tutulum vardır veya internal mamarian lenf nodlarını büyütmiştir (N2). Uzak metastaz yoktur (M0).
	VEYA	
	T3, N1 veya N2, M0	Tümör 5 cm'den büyüktür ancak göğüs duvarı ya da cilt uzanımı yoktur (T3). 1 ila 9 aksiller lenf nodunda

		veya internal mamarian lenf nodlarında tutulum vardır (N1 or N2). Uzak metastaz yoktur (M0).
Evre IIIB	T4, N0, N1, N2, M0	Tümör göğüs duvarı içine ya da deriye dek uzanmıştır (T4), ve aşağıdakilerden biri daha vardır: <ul style="list-style-type: none"> • lenf nodu tutulumu yoktur (N0). • 1 ila 3 aksiller lenf nodunda ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mamarian lenf nodlarında mikroskopik tutulum vardır (N1). • 4 ila 9 aksiller lenf nodunda tutulum vardır veya internal mamarian lenf nodlarını büyütmiştir (N2). Uzak metastaz yoktur (M0). İnflamatuvar meme kanseri T4d olarak sınıflandırılır ve en az Evre IIIB'dedir. Eğer birçok komşu lenf nodu tutulumu varsa (N3) Evre IIIC'de olabilir, ve eğer uzak lenf nodu veya organ tutulumu varsa (M1) Evre IV'tür.
Evre IIIC	Herhangi T, N3, M0	Tümör herhangi bir boyutta, ve aşağıdakilerden biri:

		<ul style="list-style-type: none"> • Kanser 10 ya da daha fazla aksiller lenf noduna yayılmış (N3). • İnfraklavikuler lenf nodu tutulumu var (N3). • Supraklavikuler lenf nodu tutulumu var (N3). • Aksiller lenf nodları tutulmuş ve internal mamarian lenf nodları büyümüş (N3). • 4 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulmuş veya sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mamarian lenf nodlarında mikroskopik tutulum vardır (N3). <p>Uzak metastaz yoktur (M0).</p>
Evre IV	Herhangi T, herhangi N, M1	<p>Tümör herhangi bir boyutta olabilir ve herhangi komşu lenf nodunu tutmuş olabilir ya da olmayabilir.</p> <p>Uzak organ veya memeye uzak lenf nodlarında tutulum vardır (M1). En sık yayılım yerleri kemikler, karaciğer, beyin ve akciğerdir.</p>

2.3.4. Meme Kanserinde Sınıflandırma

Meme kanseri değişik prognostik ve terapötik etkileri olan ve çeşitli klinik, patolojik ve moleküler özellikler gösteren farklı biyolojik alt tiplerden oluşan çok yönlü bir hastalıktır (3, 29). Histolojik alt tipleri aynı olsa bile nüks ve uzak metastaz potansiyelleri farklı olabilen, hastalık progresyonu, tedaviye cevabı ve klinik davranışları açısından karmaşık ve heterojen bir hastalık grubudur (4, 46). Teknolojinin gelişmesi ve patoloji ile genetiğin birlikteliği ile beraber artık meme kanserinin farklı morfolojik özellik ve klinik davranışlar sergileyebildiği ve bu nedenle, günümüzde kesin tanı, iyi prognoz tayini ve yeni tedavi yöntemlerinin uygulanabilmesi için immunohistokimya, mikroarray teknikleri ve sitogenetik çalışmaların gerekli olduğu düşünülmektedir (12).

Meme tümörlerinin histolojik sınıflandırmasında yaygın olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2012 yılında yayınladığı sınıflandırma kullanılmaktadır (27). Bu sınıflandırmaya göre meme tümörleri sekiz başlık altında toplanır:

Epitelyal Tümörler

Mezenkimal Tümörler

Fibroepitelyal Tümörler

Meme Başı Tümörleri

Malign Lenfoma

Metastatik Tümörler

Erkek Memesi Tümörleri

Klinik Paternler

Sınıflandırmadaki bu gruplar da kendi içlerinde alttiplere ayrılırlar. En sık görülen grup olan epitelyal tümörlerin sınıflandırması Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Memenin epitelyal tümörlerinin sınıflandırılması

Epitelyal tümörler	Mikroinvaziv ca
	İnvaziv meme karsinomu
	Epitelyal-myoepitelyal tümörler
	Prekürsör lezyonlar
	İntraduktal proliferatif lezyonlar
	Papiller lezyonlar
	Benign epitelyal proliferasyonlar

Kadınlarda en sık görülen malignite olan invaziv meme kanserleri de histolojik açıdan kendi içlerinde çeşitli alt tiplere ayrılırlar (Tablo III) (29).

Tablo III: İnvaziv meme tümörleri (DSÖ 2012)

İnvaziv karsinom, spesifik olmayan tip Pleomorfik karsinom Osteoklast benzeri stromal dev hücreli karsinom Koryokarsinomatöz özellikli karsinom Melanotik özellikli karsinom	Tübüler karsinom
	Kribriiform karsinom
	Müsinöz karsinom
	Apokrin diferansiyasyon gösteren karsinom
İnvaziv lobüler karsinom Klasik lobüler karsinom Solid lobüler karsinom Alveoler lobüler karsinom Pleomorfik lobüler karsinom Tubülobüleri karsinom Miksed lobüler karsinom	Taşlı yüzük hücre diferansiyasyonu gösteren karsinom
	İnvaziv mikropapiller karsinom
	NADİR TIPLER
	Nöroendokrin özellik gösteren karsinom
	Sekretuar karsinom
	İnvaziv papiller karsinom
Medüller özellik gösteren karsinom Medüller karsinom Atipik medüller karsinom Medüller özellik içeren spesifik olmayan tip invaziv karsinom	Asinik hücreli karsinom
	Mukoepidermoid karsinom
	Polimorföz karsinom
Metaplastik karsinom, spesifik olmayan tip Düşük dereceli adenoskuamöz karsinom Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom Skuamöz hücreli karsinom İğsi hücreli karsinom Mezenkimal diferansiyasyon gösteren metaplastik karsinom Miksed metaplastik karsinom Myoepitelyal karsinom	Onkositik karsinom
	Lipidden zengin karsinom
	Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom
	Sebase karsinom
	Tükrük bezi/deri eki tipi karsinomlar

Meme kanseri, tedaviyi yönlendirebilmesi amacı ile östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumuna göre alt gruplara ayrılabilen, yaklaşık 15 farklı kanser tipini kapsamaktadır. Hastaların büyük

çoğunluğu için, yukarıda belirtilen hedeflerden birine karşı hedef tedavi mevcuttur. Bu tedavi seçeneği ER, PR ve HER2'den yoksun tümör tanısı olan hastalarda yoktur ve bu tip meme kansinimleri triple negatif meme kanserleri olarak adlandırılırlar (1). Meme kanseri moleküler profilini değerlendiren çalışmalar meme tümörlerini, gen ekspresyon paternleri temelinde, klinik açıdan da prognostik anlamı olan beş alt tipe ayırırlar: moleküler ve immünhistokimyasal sınıflama; 1- Lüminal A (hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif), 2- Lüminal B (hormon reseptörü pozitif ve HER2 pozitif), 3- HER2 eksprese eden, 4- Bazal benzeri (Basal-like/Triple negatif) (hormon reseptörleri ve HER2 negatif, CK5/6 ve/veya EGFR-1 pozitifliği) ve 5- Sınıflandırılmayan (Null tip) (4, 28, 46). Bazaloid ve HER2 pozitif grubun en kısa hastalısız ve genel sağkalıma sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (28).

2.4. Triple-Negatif Meme Kanseri

Triple-negatif meme kanserleri (TNMK) östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonunu içermeyen meme kanserleri olarak tanımlanmaktadır (5, 47, 48, 49). TNMK tüm invaziv meme kanserli hastaların %10-20'sini oluşturmaktadır (14, 47, 48, 49).

TNMK'lar çok sayıda artmış agresifliğe işaret eden klinikopatolojik özelliklerle ilişkilidir. Bu özellikler genç yaşta ortaya çıkma, daha büyük tümör boyutu ve daha yüksek tümör derecesi ve artmış tümör boyutu ile nodal tutulumun kötü korelasyonudur (13).

TNMK olan kadınlar genellikle diğer tüm meme kanserli olgulardan daha gençtir (4, 5). Muhtemelen sıklıkla genç yaşta görülmesi nedeniyle bu kanserlerin az bir kısmı mamografi ile saptanmıştır. Afrika kökenli ve sosyoekonomik durumu düşük olan kadınlarda triple-negatif meme kanserine daha sık rastlanmaktadır (13, 47, 48, 49). Sıklıkla tümörler daha büyük boyutlu ve yüksek derecelidirlir (5). TNMK ayrıca daha yüksek oranda uzak metastaz, rekürrens ve ölüm (özellikle tanıdan sonraki ilk üç yıl içinde) riski ile ilişkilidir (5, 50). Hastaların doğal gidişatı hormon reseptörü pozitif olanlara göre farklı seyretmektedir. Triple-negatif meme kanseri hastalarında erken dönemde ve öncelikle viseral metastazlar görülürken, hormon reseptörü pozitif olanlarda geç dönemde kemik ve yumuşak doku metastazları görülmektedir (50). Hormon reseptörü pozitif meme kanseri hastaları ile kıyaslandığında TNMK hastalarının vücut kitle indekslerinin daha yüksek olduğu, menarş yaşlarının ve doğum yapma yaşlarının daha erken, doğum sayılarının fazla ve emzirme

sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır (51) Doğum yapmanın hormon reseptörü pozitif meme kanserine karşı uzun vadede koruyucu bir etki sağladığı düşünülmekte olup TNMK hastalarında bu etkinin olmaması daha genç yaşta çıkmasında bir etken olabilir (52).

Mamografik olarak saptanma oranı hızlı büyüme ve erken yaşta ortaya çıkması nedeniyle düşüktür (13). Düzensiz şekil, belirgin sınırlar ve kalsifikasyon gibi tipik mamografi bulgularına TNMK hastalarında daha az rastlanılmaktadır. TNMK daha çok belirsiz sınırlı yuvarlak kitleler ve mikrokalsifikasyonsuz olarak karşımıza çıkmaktadır (53). Bu özelliklerdeki farklılıkların tümörün büyüme hızına bağlı olduğu düşünülmektedir. Genel olarak TNMK kötü prognoza sahiptir ve en çok ilk 1-3 yıl içinde nüks ederler, bu oran sonraki yıllarda hızla düşer (54). Tanıdan sonra ilk 5 yıl içinde nüks etmeyen olgularda ise TNMK'ya bağlı ölüm oranları daha düşüktür (55).

TNMK'ların ortak morfolojik özellikleri hücresel pleomorfizm, yüksek nükleus/sitoplazma oranı, yüksek mitotik oran, iterek invaze etme ve santral veya komedo tip nekrozdur (13). TNMK için tanımlanan ortak özelliklerin yanısıra bu grup içinde önemli çeşitlilikler vardır. Bu hasta popülasyonunda görülebilen invaziv duktal, metaplastik ve medüller meme kanserlerinin birlikteliği histolojik değişkenliğe bir örnektir.

Ayrıca TNMK alttipleri doğrudan tek bir moleküler meme kanseri alttipine karşılık gelmez. En çok bazal-benzeri kanser kategorisine uymasına rağmen, bazı ER pozitif ve HER2 pozitif tümörlerin de bazal-benzeri belirteçleri eksprese edebilmesi nedeniyle bu grupla eş anlamlı olduğu değil örtüştüğü düşünülmektedir (5). TNMK'ların %55-80'i bazaloid fenotiptedir. Bazal benzeri meme kanseri, triple negatif fenotip ile ortak özellikler taşır. Bazaloid subtip myoepitelyal/bazal marker pozitifliği ile p53, BRCA-1 mutasyonu gibi çok sayıda kromozomal değişiklik içerir (4, 14). Bazal/myoepitelyal hücre belirleyicisi olarak Sitokeratin 5/6 (CK), CK14, CK 17, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), p63, CD10, laminin, KIT, nestin, caveolin1 ve NGFR kullanılabilir. Gen ekspresyon profilini ortaya koyan çalışmalarda bazal benzeri tümörlerin %5-45'inin ER, %14'ünün HER2 eksprese ettiği saptanmıştır. Başka bir çalışmada da gen ekspresyon profili bazal benzeri olan tümörlerin %23'ünün triple negatif fenotipte olmadığı gösterilmiştir. Morfolojik olarak yüksek histolojik derece, santral nekrotik zonlar, itici tümör sınırı, belirgin lenfositik infiltrat izlenir. Metaplastik ve medüller karsinomların büyük oranda bazaloid fenotipte olduğu bilinmektedir. Bazaloid tip triple negatif tümörler, bazaloid olmayan triple negatif tümörlere göre daha kötü

prognozludur. Lenf nodu ve kemik metastazları nadir olup, daha çok hematogen yayım ile akciğer ve beyinde metastaz yapma eğilimindedir (14).

HER2 ve hormon reseptör ekspresyonunun olmaması nedeni ile bu kanserler hormonal tedaviye veya HER2-hedefli ajanlara cevap vermezler ve sitotoksik kemoterapiyi sistemik tedavi için tek seçenek haline getirirler. TNMK'lı hastalar için özellikle hedefe yönelik ajanlar şeklinde geliştirilmiş olan daha iyi tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Ancak bu tümörlerdeki heterojenite bu hedefe ulaşmayı daha karmaşık yapmaktadır (5).

Hedefe yönelik tedavinin olmaması, agresif davranış ve kötü prognoz sergilemesi gibi nedenlerden dolayı TNMK'ların yönetimi oldukça zordur ve spesifik bir tedavi protokolleri bulunmamaktadır (56). Tüm bu nedenlerden dolayı TNMK'larda hedefe yönelik tedavi bulmak için yapılan araştırmalar arttıkça, hedef olarak androjen reseptörüne olan ilgi de artmaktadır. Son olarak elde edilen veriler AR'nin meme kanseri patogenezinde rol oynayabileceğini ve özellikle de TNMK'larda tedavi için potansiyel bir hedef olarak kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. TNMK'larda AR ekspresyon sıklığı %10 – 75 arasındadır. AR için bildirilen ekspresyon oranları değişik çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterse de TNMK'lı vakalardaki ekspresyonunun prognostik değeri olduğu öne sürülmektedir (18).

2.5. Androjen Reseptörü ve Meme Karsinogenezindeki Rolü

2.5.1. Androjen Kaynakları

Premenopozal kadınlardaki beş ana androjen (serum konsantrasyonları baz alınarak azalan sırada) dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion, testosteron (T) ve dihidrotestosterondur (DHT) (57,58). DHEA adrenal bezde %50, overlerde %20 ve DHEAS'ın sülfataz ile dönüşümüyle periferal değişimden %30 oranında elde edilir (59). Androstenedion over ve adrenallerde eşit oranlarda üretilir (60). Testosteronun yaklaşık yarısı androstenedionun periferal dönüşümünden ve geri kalan yarısı ise adrenal gland ve overden kaynaklanır (59).

Menopozla ilişkili birçok hormon profili değişikliği bulunur; bu değişiklikler arasında dolaşımdaki östrojen ve progesteron düzeylerinin düşüşü vardır. Menopozdan sonra androjenlerdeki düşüş daha az dramatiktir. Menopozdan sonra overde azalmış üretim nedeniyle androstenedion yaklaşık %50 oranında düşer (61). Her ne kadar T üretimi

postmenopozal overde rölâtif olarak devam etse de dolaşımdaki T’de küçük bir düşüş vardır, bu da androstenedionun dolaşımdaki T’ye periferal dönüşümünün düşüşüyle ilgilidir (62). Dolaşımdaki T düzeyleri doğal menopozdan sonra rölâtif olarak stabil kalır (61, 63).

Premenopozal kadınlarda da oofektomi (cerrahi menopoz) östradiol düzeylerinde önemli bir düşüşe neden olur ve postmenopozal kadınlardaki düzeylere düşer. Cerrahi menopozdan sonra, dolaşımdaki androstenedion düzeylerinde %50, testosteron ve DHEA düzeylerinde %70’lik bir düşüş vardır (64). Başlangıçta premenopozal olan bir kadında oofektomiden sonra androstenedionda çok daha fazla düşüş olması overlerin doğal menopozdan sonra androjen üretmeye devam ettiklerini gösterir (63).

Postmenopozal kadınlarda, adipoz doku endojen östrojen üretiminin primer kaynağıdır. Bu nedenle, androjenler meme ve diğer dokularda östradiol ve östron aromatisasyonları ile önemli bir östrojen kaynağı haline gelirler. Östron menopozdan sonra dolaşımdaki östrojenin primer formu gibi görünmektedir (61, 65).

Overler aynı zamanda bir kolesterol derivesi olan pregnenolonun dönüşümü ile sentezlenen progesteronu da üretir (64,66). Progesteron düzeyleri menopozdan sonra over foliküllerinin boşalması nedeniyle düşmeye başlar (67). Aromataz, androjenlerin (androstenedion ya da T) östrojenlere (östrone yada östradiol) aromatisasyonunu katalize etmektedir. Aromataz mRNA düzeyleri meme kansinomlarında non-malign dokulara göre anlamlı olarak artmıştır. Androstenedion ve T’nin substratları sadece östradiol sentezinin prekürsörleri değildir aynı zamanda DHT üretiminin de prekürsörleridir. 5 α -Redüktaz testosteronun potent bir androjen olan DHT’ye dönüşümünü katalize eder. 5 α -Redüktaz aktivitesi meme kansinom dokularında non-tümöral meme dokularına kıyasla 4-8 kat artmıştır (68).

Androjenler arasında, DHT AR’ye en yüksek afinite ile bağlanmaktadır ve testosteronla birlikte AR transkripsiyonel aktivitesini yükseltmektedir. DHT’nin plazma konsantrasyonları normal kadında ve meme kanseri hastalarında oldukça düşüktür. Ancak, DHT konsantrasyonları meme kansinoma dokularında plazmada olduğundan anlamlı olarak (üç kat) daha yüksektir ve DHT’nin bu doku konsantrasyonu duktal kansinoma in situda non-neoplastik memede olduğundan 3 kat fazladır bu da meme kansinomalarında DHT’nin olası lokal üretimini düşündürmektedir (68).

2.5.2. Androjen ve Meme Kanseri

Cinsiyet hormonları meme kanseri gelişmesi ve progresyonunda önemli rol oynar ve bir kadının over hormonlarına hayat boyu maruz kalmasına neden olan birçok faktör de meme kanseri riskini artırır (69). İleri sürülen hormonal karsinogenez mekanizmasında hücre proliferasyonundaki artış genetik mutasyonların birikmesine neden olur (70).

Prospektif kohort çalışmalarından elde edilen verilerde meme kanserinin artmış riskinin dolaşımdaki yüksek düzey androjenlerle hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda ilişkili olduğunu göstermektedir (71).

Meme hücresi proliferasyonu ve meme kanseri gelişiminde testosteronun altta yatan etkisinin mekanizmasına ilişkin iki görüş bulunmaktadır. Androjenler, meme kanseri riskini hücre gelişimi ve proliferasyonunu direkt olarak AR yoluyla veya indirekt olarak östrojenlere aromatisasyonları yoluyla artırabilir. 1960'ların sonunda Grattarola (72,73) gözlemlerine dayanarak "hiperandrojenik teoriyi" ileri sürmüştür, buna göre meme kanseri hastaları sıklıkla yükselmiş kan androjen düzeylerine ve artmış üriner androjen atılımına sahiptir.

Secreto ve arkadaşları (74, 75) sağlıklı kadınlarda yüksek androjen dolaşım düzeylerinin, özellikle ER pozitif meme kanseri riskini artırdığını gösteren "androjen fazlalığı teorisini" ileri sürmüştür. Çoğu epidemiyolojik çalışma dolaşımdaki yüksek androjen düzeyleri ve meme kanseri riskindeki artışın ilişkisini desteklemektedir (76, 77).

Başka bir görüş ise androjenlerin memeyi östrojen ile indüklenen stimülasyondan, artmış proliferasyondan ve kanser gelişiminden koruduğudur. Androjenlerin meme epitelindeki inhibitör etkisini gösteren in vivo, in vitro ve klinik kanıtlar vardır (16, 76, 80, 81). Kemirgen meme kanseri modellerinde T'nin ve DHT'nin östrojene aromatize olma potansiyeline rağmen AR aktivasyonu yolu ile antiproliferatif ve pro-apoptotik etkili olduğu gösterilmiş ve T'nin mitojenik ve kanser-geliştirici östrojen etkilerini memeli epitelinde kısıtladığı ileri sürülmüştür (79).

2.5.3. Androjen Reseptörü

AR geni X kromozomunda lokalizedir ve ligand aktive transkripsiyon faktörlerinin steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir T veya DHT'nin direkt etkileri AR'ye bağlanmalarıyla ilişkilidir (82, 83).

Sitozolik AR, androjen bağlandığında buna uygun bir değişime gider ve nükleusa girer (84). AR sonrasında dimerizasyon, fosforilasyon geçirir ve androjen cevap elementleriyle (ARE) androjen bağımlı genlerin promotör bölgesinde etkileşir. Bunu ko-regülatuar proteinlerin toplanması ve sonucunda transkripsiyonel aktivasyonu regüle etmesi takip eder (85). AR aynı zamanda ER'nin cevap elementleriyle de yarışmacı şekilde ilişkilidir.

AR primer meme kanserlerinin %80'inde ekspresedir, bu da ER veya PR eksprese eden meme tümörlerinin yüzdesine benzer veya daha yüksektir (86-88). Bin dörtyüz altmış yedi postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada tümörlerin %79'unun AR eksprese ettiği tespit edilmiştir (86). ER, PR veya Her2/neu eksprese etmeyen kanserlerin yaklaşık %45'i AR eksprese eder (89, 90). Mevcut olduğunda, AR meme epitel hücrelerinde ER ve PR ile birlikte lokalizedir ve meme stromasında veya myoepitelde saptanamaz (87).

2.5.4. Endojen ve Ekzojen Androjenlerin Etkileri

Östrojenlere benzer olarak, androjenler kadınlarda birçok organın fonksiyonunu etkiler, bunlar arasında hipotalamus-hipofiz-over aksı, meme bezi, uterus, kemik ve kardiyovasküler sistem vardır. Diğer yandan, birçok kanıt androjenlerin normal üstü düzeylerinin kadın reproduktif sisteminde anormal büyüme ve muhtemelen tümörigenezise neden olacağını göstermiştir (91).

Güncel bir vaka kontrol çalışması tek başına östrojen veya testosteronla beraber östrojen tedavisi için artmış riskle ilişkili bir kanıt bulamamıştır; ancak östrojen ile progesteron veya östrojen, progesteron ve testosteron birlikteliğinde kadınlar için artmış risk raporlamıştır. Ancak bu riski artırmanın T değil progesteron olduğu ileri sürülmektedir (92).

2.5.5. Memede Androjenlerin Rolü için Olası Mekanizmalar

Meme epitelinde ve meme kanserinde androjenlerin büyümeyi stimüle edici etkisine dair birçok araştırmacının kabul ettiği mekanizma androjenlerin östrojene biyodönüşüm için prekürsör görevi gördüğü, bunun da östrojen artışına neden olduğudur (91).

Ancak, diğer birçok durumda androjenlerin oynadığı büyüme inhibisyon rolünü açıklamamaktadır ve bu nedenle en azından bazı durumlarda dominant mekanizma olmayabilir. Düşük adrenal androjen düzeylerinin meme kanseri ihtimalini yükselttiği ve yüksek düzeylerinin önlediği uzun yıllar boyunca ileri sürülmüştür. Adrenal androjenlerin

meme tümör hücrelerinde kabul edilen iki primer etkisi vardır. Birincisi; östrojen yokluğunda, meme kanser hücrelerinin gelişimini ER'ye tutunarak stimüle etmektedirler ki bu etki anti-östrojen tedavisi ile bloklanabilir. İkincisi; östrojen varlığında, meme kanseri hücrelerinin gelişiminde östrojenlerin stimülasyonunu inhibe etmek için anti-östrojen olarak davranmaktadırlar, bu etki AR yolağıyla olmaktadır ve antiandrojenler tarafından bloklanabilir (91).

Bu hipoteze göre, dolaşımında düşük östrojene sahip olanlarda, mesela çoğu postmenopozal kadında, androjenler direkt olarak ER'ye bağlanıp östrojenik fonksiyonlar sağlayarak meme epiteli veya kanser hücreleri için büyüme uyarıcı etki göstermektedir. Bu hipotez in vitro gözlemlerde androjenlerin ER'ye bağlanabilme kapasitesinden destek almaktadır, ancak östrojenlere kıyasla bağlanma afinitesi oldukça düşüktür. Diğer yandan, rölatif olarak dolaşımında yüksek östrojenlere sahip olanlarda, mesela premenopozal kadınlarda, androjenler AR'ye bağlanarak antiöstrojenik etki gösterirler, bu da meme gelişimini veya kanser hücrelerinin stimülasyonunu baskılar. ER ve PR ekspresyonunun azaltılması androjenlerin bu etkiye sahip olmasını sağlayan mekanizmalardan birisi olabilir.

Çoğu androjenin progestasyonel fonksiyonlara aracılık etmek ve PR'ye bağlanmak için birtakım özelliklerinin olması bilinen bir durumdur. Progesteron meme epitelinde hem büyüme stimülasyonu hem de inhibisyonu dahil olmak üzere komplike bir etkiye sahip olduğundan androjenlerin rapor edilen çift etkisinin aslında progestasyonel etkilerinin bir yansıması olması muhtemeldir. Ek olarak, androjenler uterin stroma hücrelerinden prolaktin sekresyonu, ekspresyonu ve stimülasyonu göstermektedirler ve insan meme kanseri hücrelerinde prolaktin reseptörü ekspresyonunu indüklemektedirler (91).

Özetle hem over hem de adrenal orijinli androjenlerin, hem hayvan hem de kültür hücrelerinde meme glandı ve meme kanseri gelişiminde stimülasyon ve inhibisyon etkisi gösterilmiştir. Androjenlerin bu etkiye sahip olmasını sağlayan olası mekanizmalar şunlardır:

- 1) Androjenler östrojen öncülü olarak hizmet etmekte ve östrojenlere dönüştürülmektedir.
- 2) Androjenler direkt olarak ER'ye bağlanıp östrojenik etkilere sahip olmaktadır; adrenal androjenler, T ve DHT'ye kıyasla ER'ye daha yüksek afiniteye sahiptir bu nedenle bu fonksiyon için daha güçlüdürler.
- 3) Androjenler direkt AR'ye bağlanıp androjenik etkiler ortaya çıkarmaktadır.

- 4) Androjenler PR'ye bağlanabilir ve progestasyonel etkiler ortaya çıkarabilir.
- 5) Androjenler prolaktin ve prolaktin reseptörü ekspresyonunu stimüle edip prolaktin fonksiyonu görebilirler.

Yapılan birçok çalışma bizi artmış androjen ve östrojenlerin reproduktif sistemdeki birçok dokuda tümör oluşumunda sinerjistik çalıştığını gösteren bir hipoteze götürmektedir (91).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2012-2015 yılları arasında incelenen lumpektomi ve mastektomi materyalleri içerisinde triple negatif meme kanseri tanısı alan 30 olgu dahil edildi.

Her olguya ait histokimyasal hematoksilin&eozin (H&E) ve immühistokimyasal ER, PR, HER2, p53 ve Ki-67 boyalı kesitler Olympus BX50 ışık mikroskopunda tekrar değerlendirildi. Yeniden incelenen olgular orijinal raporları ile karşılaştırıldı. Olguların klinik özellikleri de dosya kayıtlarından retrospektif olarak belirlendi. İncelenen dosyalardan hastaların yaşı, oldukları ameliyat çeşidi, tümörlerinin çapı / TNM evresi, ve aksiller lenf nodlarının durumu kaydedildi.

Tümörü tüm özellikleri ile birlikte en iyi gösteren kesit ile ona ait parafin blok seçildi. Seçilen doku örneğine ait arşiv bloğu, immühistokimyasal AR boyanması için Leica rotary mikrotomda 4 mikron kalınlığında kesildi. Dosyalar ve hazır boyalı arşiv preparatlarından elde edilen klinikopatolojik veriler ile birlikte AR ekspresyon durumu değerlendirildi.

3.1. İmmühistokimyasal Boyama

Olguların bloklarından elde edilen yeni kesitlerde AR ekspresyonu immühistokimyasal olarak araştırıldı. İmmühistokimyasal boyama Avidin-Biotin kompleks sistemi (ABC) kullanılarak yapıldı. İmmühistokimyasal yöntem için bloklardan hazırlanan kesitler poly-L-lysin (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) kaplı lamlara alınarak bir gece 37 derecelik etüvde bekletildi. Seçilen kesitlere immühistokimyasal AR boyaları uygulandı.

Kullanılan Antiserumlar:

AR: Anti-Androgen Receptor antibody [AR 441] Monoclonal Mouse, Kod no: AR441, 250 µl, 1/25-1/50 dilüsyon, ABCAM, Cambridge, UK

İmmühistokimyasal Boyama Yöntemi:

- 1) Poly-L-lysin kaplı lama alınan kesitler bir gece 37 °C'lik etüvde bekletildi.

- 2) DAKO PTlink cihazında retrieval solüsyonu kullanılarak (Dako Envision Flex Target retrieval solution High ph 50x) 95 derecede 20 dakika inkübe edildi. Böylece antijenin açığa çıkarılması sağlandı.
- 3) Bu işlemde sonra uygulanan kaynatmanın ardından kesitler oda ısısında soğumaya bırakıldı.
- 4) Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilebilmesi için, kesitlere süper blok (Envision FLEX Peroxidase blocking reagent, 40 ml, K8000, DAKO) damlatılarak beş dakika bekletildi.
- 5) Tüm kesitler soğumayı takiben 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
- 6) Her bir kesitin üzerine primer antikor olan AR solüsyonu dokuyu tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve bir saat bekletildi.
- 7) Bağlanmamış antikorlar 5 dk PBS solüsyonunda yıkanarak kesitlerden uzaklaştırıldı.
- 8) Sekonder antikor (DAKO, Envision FLEX/HRP) eklenerek 10 dk bekletildi.
- 9) Ardından kesitler tekrar 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı.
- 10) Renk verecek görüntüyü sağlamak amacı ile Diaminobenzidin tetraklorid (DAB, DAKO 20 ml, K8000) damlatıldı ve kahverenk gözlenene kadar bekletildi.
- 11) Renk oluşunca çeşme suyunda 5 dk yıkandı.
- 12) Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyanma yapıldı.
- 13) Çeşme suyunda 5 dk yıkandı.
- 14) Yıkama sonrası dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi:

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan AR boyalı kesitler değerlendirildi. Tüm değerlendirmeler ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Tokyo, Japan) 10, 20 ve 40'lık büyütmelemlerde yapıldı. Değerlendirme tümör alanları ile kenardaki daha normal meme dokusu karşılaştırılarak yapıldı ve değerlendirilen tümör alanlarının nekroz içermemesine dikkat edildi.

İmmünohistokimyasal AR ile hücrelerde nükleer boyanma gözlemlendi. Örneklerdeki 1000 hücreden nükleer boyanan hücrelerin yüzdesi alınarak AR ekspresyonu değerlendirildi. En az %10 nükleer boyanmanın bulunduğu örnekler pozitif kabul edildi. Olağan duktus yapılarındaki AR boyanması kontrol olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal Ki-67 ve p53 boyalarına ait arşiv preparatları tekrar değerlendirildi. Boyanmanın en yoğun olduğu alanda 100 hücre sayılarak çekirdek boyanması olanların sayısı belirlendi. Heterojen boyanmanın olduğu tümörlerde dokunun genelindeki ile en yoğun alandaki boyanmaların ortalaması alındı. En az %10 nükleer boyanmanın bulunduğu örnekler pozitif kabul edildi.

Tümörlerin derecelendirilmesinde Modifiye Scarff-Bloom-Richardson derecelendirme sistemi kullanıldı (Tablo IV). Bu sisteme göre toplam histolojik derece, tübül oluşumu, mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm dikkate alınarak yapılan skora neticesinde elde edilmektedir.

3.2. İstatistiksel değerlendirme

İstatistik çalışmaları Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmelerde immünohistokimyasal boyamalar yönünden gruplar arası karşılaştırmalar ve boyama pozitiflikleri üzerindeki bireysel ve hastalığa ait özelliklerin etkileri çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu parametreler açısından fark bulunup bulunmadığı Ki-kare ya da Fisher's-Exact testleri (olgularda gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak araştırıldı p değerinin 0,05'in altında ve 0,05'e eşit olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo IV: Bloom-Richardson Sistemi Nottingham Modifikasyonu

Gland (asinus) / Tübül formasyonu	
1 puan	Tümörün %75'inden fazlasında tübül yapısı
2 puan	Tümörde %10-75 arasında tübül yapısı
3 puan	Tümörün %10'undan azında tübül yapısı
Nükleer pleomorfizm	
1 puan	Nükleus küçük, normal meme epitelyal hücrelerine kıyasla boyut olarak çok az artmış, düzgün sınırlı, üniform nükleer kromatinli, boyutta çok küçük varyasyonları olan hücreler
2 puan	Veziküler nükleuslu normalden büyük hücreler, görünebilir nükleol varlığı ve hem boyut hem de şekilde orta derecede değişkenlik
3 puan	Veziküler nükleuslu, sıklıkla belirgin nükleollü, boyut ve şekilde belirgin varyasyonları olan, kimi zaman çok büyük ve bizaar hücreler
Mitoz sayısı	
1 puan	Milimetrekarede ≤ 3 mitoz
2 puan	Milimetrekarede 4-7 mitoz
3 puan	Milimetrekarede $8 \leq$ mitoz
TOPLAM DERECE	
Derece 1	Skor: 3,4 veya 5
Derece 2	Skor: 6 veya 7
Derece 3	Skor: 8 veya 9

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında dört senelik süre içerisinde tanı alan toplam 30 triple negatif meme karsinomu tanılı olgu immünohistokimyasal AR ekspresyonu ve klinikopatolojik özellikler açısından incelendi.

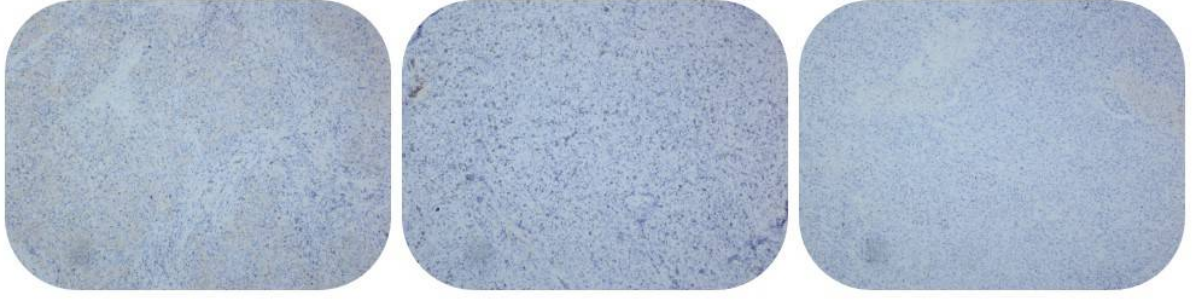
Demografik veriler:

Triple negatif meme karsinomu tanısı alan olguların 24 tanesi invaziv duktal (%80), iki tanesi invaziv lobüler (%6,7), iki tanesi inflamatuvar (%6,7), bir tanesi solid papiller (%3,3) ve bir tanesi metaplastik karsinom (%3,3) morfolojisindeydi ve 19 tanesi lumpektomi, 11 tanesi ise mastektomi materyaliydi.

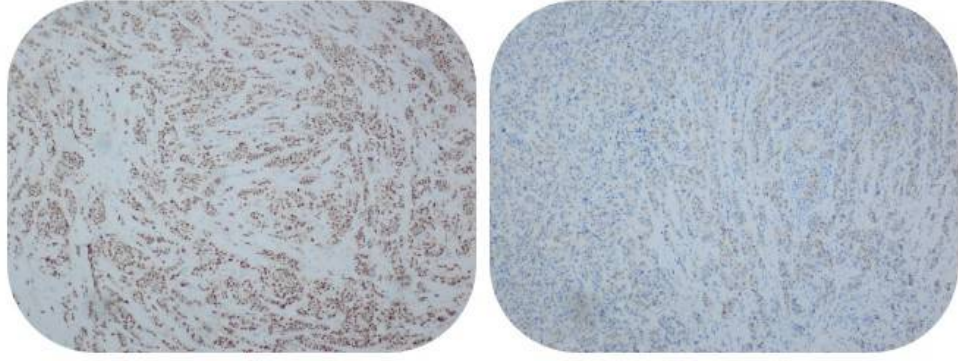
Çalışmaya dahil edilen olguların en genci 34 yaşında, en yaşlısı ise 76 yaşındaydı (ort. 52,23 ± 11,063). Menopoz yaşı olarak 50 yaş temel alındığında olguların 17 tanesi (%56,6) tanı anında premenopozal, 13'ü (%43,4) postmenopozaldı. Üçü (%10) 40 yaş altı, 27'si (%90) 40 yaş ve üstü idi.

Tümör derecesine bakıldığında 15 olgunun (%50) derece 2, 15 olgunun da (%50) derece 3 ile uyumlu olduğu görüldü. Vakaların 25 tanesinde (%83,3) lenfovasküler invazyon tespit edildi, 5 tanesinde (%16,7) ise gözlenmedi. Tümörlerin evresine baktığımızda tümör boyutu açısından 12 olgunun evre I (%40 pT1), 14 olgunun evre II (%46,7 pT2), iki olgunun evre III (%6,7 pT3) ve iki olgunun evre IV (%6,7 pT4) ile uyumlu olduğu tespit edildi. Lenf nodu tutulumuna bakıldığında ise 14 vakada tutulum olmadığı gözlemlendi (%46,7 pN0), tutulum olan 16 vakanın (%53,3) ise yedi tanesi evre I (%23,3 pN1), dokuz tanesi ise evre II (%30 pN2) ile uyumlu saptandı.

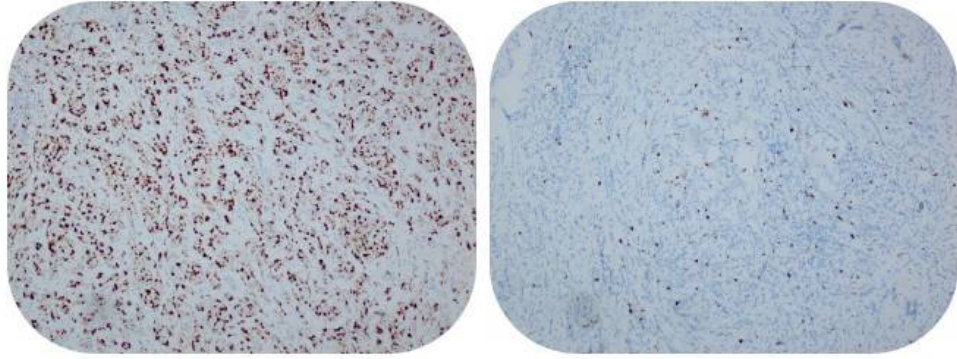
Triple negatif (ER -, PR -, HER2 -) olan olgularımızın (Resim 1) immünohistokimyasal AR ile değerlendirilmesi sonucunda 14 olguda pozitif (%46,7), 16 olguda negatif (%53,3) immunreaktivite izlendi (Resim 2). İmmünohistokimyasal Ki-67 ile 27 olguda pozitif (%90), 3 olguda negatif (%10) ekspresyon (Resim 3), p53 ile ise 13 olguda pozitif (%43,3), 17 olguda (%56,7) negatif ekspresyon saptandı (Resim 4).



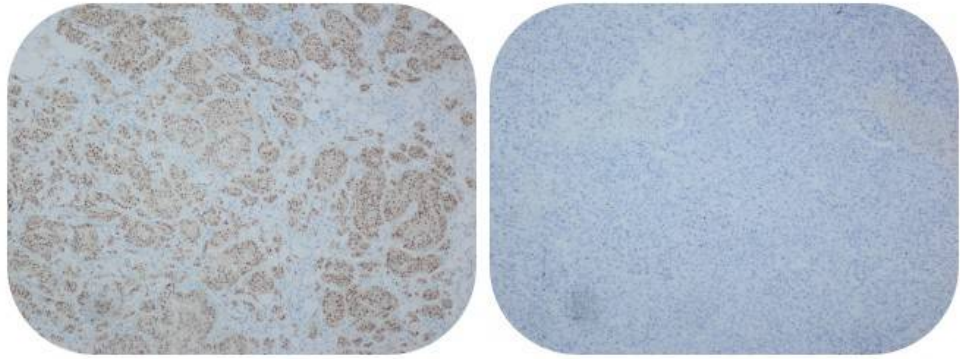
Resim 1: Çalışmaya dahil edilen olgularda sırayla HER2, ER ve PR negatifliği (x100)



Resim 2: AR ile pozitif ve negatif boyanma (x100)



Resim 3: Olgularda Ki-67 pozitif ve negatif ekspresyonu (x100)



Resim 4: Olgularda p53 pozitif ve negatif ekspresyonu (x100)

Olguların yaş ve menopoz durumu ile AR ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında menopoz öncesi ve menopoz sonrası olan hasta grupları arasında AR ekspresyonu açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p=0.226$) (Tablo V).

Tablo V: Yaş ve AR ekspresyonu arasındaki ilişki

		AR pozitif		AR negatif		X ²	P
		n	%	n	%		
YAŞ	Premenapozal ≤50	2	25	6	75	2,05	0,226
	Postmenapozal >50	12	54,6	10	45,4		

Olgularda AR ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonunun karşılaştırılmasında AR ile pozitif boyanan 14 olgudan 12 tanesi Ki-67 ile pozitif boyandı, negatif boyanan 16 olgudan ise bir tanesi Ki-67 ile negatif boyandı. Bu iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,58$). Ancak p53 ile yapılan karşılaştırmada AR ekspresyonu olan 14 olgudan iki tanesinde p53 ekspresyonu gözlemlendi ve AR ekspresyonu olmayan 16 olgudan ise beş tanesinde p53 ekspresyonu olmadığı görüldü. Bu iki yöntem arasındaki farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0,003$) (Tablo VI).

Tablo VI: AR ekspresyonu ile Ki-67 ve p53 ekspresyonunun karşılaştırılması

		AR pozitif		AR negatif		X ²	P
		N	%	N	%		
Ki-67	Pozitif	12	44,4	15	55,6	0,53	0,58
	Negatif	2	66,7	1	33,3		
p53	Pozitif	2	15,4	11	84,6	9,02	0,003
	Negatif	12	70,6	5	29,4		

Tümörlerin lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumları ile AR ekspresyon durumları karşılaştırıldı. AR pozitif olan 14 olgunun 11 tanesinde lenfovasküler invazyon ve beş tanesinde lenf nodu tutulumu saptandı ancak AR negatif olan 16 olgunun da yine 14

tanesinde lenfovasküler invazyon ve 11 tanesinde de lenf nodu tutulumu görüldü. Bu parametreler ile AR ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,642$ ve $p=0,07$) (Tablo VII).

Tablo VII: AR ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması

		AR pozitif		AR negatif		X ²	P
		n	%	n	%		
Lenfovasküler invazyon	Pozitif	11	44	14	56	0,42	0,642
	Negatif	3	60	2	40		
Lenf nodu tutulumu	Pozitif	5	31,2	11	68,8	3,27	0,07
	Negatif	9	64,3	5	35,7		

Tümör dereceleri ile AR ekspresyon durumu karşılaştırıldı. Derece 2 ile uyumlu olan 15 olgunun 11 tanesinde (%73,3) AR pozitif, derece 3 ile uyumlu 15 olgunun ise 3 tanesinde (%20) AR pozitif bulundu. Bu sonuca göre AR ekspresyonunun tümör derecesi arttıkça azaldığı görüldü ve derece ile AR ekspresyonu arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Tümör derecesi ve AR ekspresyonunun karşılaştırılması

		AR pozitif		AR negatif		X ²	P
		n	%	n	%		
Tümör derecesi	2	11	73,3	4	26,7	8,57	0,003
	3	3	20	12	80		

Olguların patolojik evreleri ile reseptör ekspresyonlarının karşılaştırılmasında tümör çapını ifade eden pT ve lenf nodu tutulumunu ifade eden pN ile AR ekspresyonu arasında da negatif korelasyon olduğu görüldü. Tümör çapı ile reseptör ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,05$). Ancak lenf nodu tutulumuna bağlı evre ile AR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,095$) (Tablo IX).

Tablo IX: Patolojik evre ile AR ekspresyonu arasındaki ilişki

EVRE		AR pozitif		AR negatif		X ²	P
		n	%	n	%		
pT	1	8	66,7	4	33,3	7,80	0,050
	2	4	28,5	10	71,4		
	3	2	100	0	0		
	4	0	0	2	100		
pN	0	9	64,3	5	35,7	4,71	0,095
	1	1	14,3	6	85,7		
	2	4	44,4	5	55,6		

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlardaki mortalitenin en yaygın ikinci sebebidir. Son 20 yılda, meme kanseri insidansında artış ancak mortalitesinde düşüş vardır (93).

Genel olarak meme kanserlerinde tedavi planlamada ve prognoz belirlemede en önemli parametre kanserin tanı anındaki evresidir. Aksiller lenf nodu metastazı, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer derece, lenfatik invazyon, hormonal durum da prognozu belirlemede bilinen diğer önemli faktörlerdir (27). Ancak tüm bu parametreler göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığında bile hastalar arasında tedaviye cevap, rekürrensler, tümör davranışı ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Bu durum prognozu etkileyen başka faktörlerin bulunduğu düşüncesini ortaya çıkarmaktadır (94).

Gen ekspresyon veri analizleri meme kanserinin prognoz, tedavi yönetimi ve klinik gidişat açısından farklı moleküler alt tiplere ayrılabilmesini göstermiştir (2). Meme kanserinde klinik gidişatı öngörme ve hastalığın yönetimi için spesifik moleküler belirteçler olan östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü2 (HER2) durumunun belirlenmesi gerekmektedir (4). Bu spesifik moleküler belirteçlerin terapötik, prediktif ve prognostik önemleri kanıtlanmıştır (3).

Meme kanseri progresyonunun moleküler biyolojisinin anlaşılmasında devam eden ilerlemeler hedefe yönelik tedavilerin keşfine yardımcı olmuştur (93).

Triple negatif meme kanseri (TNMK) ER, PR ve HER2 reseptör ekspresyonunun olmaması ile karakterize, histolojisi, klinik davranışı ve tedaviye yanıtı ile heterojen özellikte bir alt grubu temsil eder (1,5).

Agresif tümör biyolojisine ve hedefe yönelik tedavi seçeneğinin olmamasına bağlı olarak TNMK kötü prognozla karakterize olup heterojen klinik sonuçlara sahiptir. Bu nedenle subtiplendirme için prognoz açısından önemli olabilecek ve tedaviyi yönlendirebilecek yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır (15). En çok araştırılan biyobelirteçlerden biri de androjen reseptörüdür (15).

AR, sıklıkla ER, PR ve/veya HER2 reseptörü ile birlikte eksprese edilmekle birlikte tüm meme kanseri tiplerinde en sık eksprese edilen (%47-%90) seks steroid reseptörüdür (18). TNMK'lı vakalarda ise %10 ile %75 oranları arasında eksprese edilir (18).

Çok sayıda duktal karsinoma in situ ve invaziv kanser olgusunu içeren geniş bir çalışmada AR ekspresyonu çoğu meme kaanseri tipinde (İDK'ların %71'i, İLK'ların %96,3'ü, müsinöz karsinomların %80,5'i ve tübüler karsinomların %100'ü) görülmüştür. Bu büyük popülasyon bazlı çalışmada invaziv meme kanserlerinin %77'sinin AR pozitif olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada TNMK olgularının da %32'sinde AR ekspresyonu bulunmuştur (95).

Park ve ark. (21) çalışmalarında AR ekspresyonunu ER negatif kanserlerin %50'sinde ve TNMK'ların %35'inde göstermiştir. İnvaziv duktal karsinom tipinde AR pozitifliğini %73,7 oranında bulmuşlardır. Daha yüksek AR pozitiflik oranları, apokrin (%100), tübüler (%100), lobüler (%83,3) ve papiller (%81,8) tiplerde görülürken daha düşük oranları metaplastik (0), medüller (%25) ve müsinöz (%41,7) tiplerde tespit etmişlerdir (121).

Collins ve ark. (95) 2171 invaziv karsinom olgusundan oluşan serilerinde İDK'ların %71'inde, İLK'ların %96,3'ünde, müsinöz karsinomların %80,5'inde ve tübüler karsinomların %100'ünde AR ekspresyonu bulmuşlardır.

Rakha ve ark. (96) yaptıkları 1726 vakalık çalışmada 282 (%16,3) olgunun triple negatif fenotipte olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yine aynı çalışmada triple negatif tümörlerin çoğunluğunun invaziv duktal karsinom olduğu gösterilmiştir (96).

Triple negatif tümörler ile yapılan başka bir çalışmada olguların %89,3'ünün İDK, %4,3'ünün medüller karsinom, %4,3'ünün metaplastik karsinom ve %2,1'inin tübüler karsinom histolojisinde olduğu bildirilmiştir (97).

Gonzalez-Angulo ve ark. (98) 347 primer meme kanseri üzerinde yaptıkları çalışmada ER ve/veya PR pozitif kanserlerin en yüksek AR ekspresyonuna sahip olduğunu triple negatif tümörlerin ise en düşük AR düzeyine sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Luo ve ark.'nın (99) yaptığı çalışmada AR, 137 triple negatif olgunun 38'inde (%27,7), triple negatif olmayan 132 olgunun 110'unda (%83,3) eksprese olmuştur ve gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur.

Ogawa ve ark. (90) meme kanserlerinin %18,5'inin triple negatif meme kanseri olduğunu ve triple negatif tümörlerin %43'ünün AR pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Niemeier ve ark. (100) çalışmalarında TNMK olgularının sadece %10'unda (3/30) androjen reseptör ekspresyonu bulurken, Collins ve ark. (95) 2171 invaziv kanserden oluşan serilerinde TNMK'larda AR ekspresyonunu %32 (75/237) oranında bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda, olguların 24 tanesi invaziv duktal (%80), iki tanesi invaziv lobüler (%6,7), iki tanesi inflamatuvar (%6,7), bir tanesi solid papiller (%3,3) ve bir tanesi metaplastik karsinom (%3,3) morfolojisindeydi. İmmünohistokimyasal AR ile olgularımızın 14'ünde pozitif (%46,7), 16'sında ise negatif (%53,3) immunreaktivite izlendi. Literatür ile uyumlu olarak TNMK'lı olgularımızda AR immünreaktivite oranı daha düşüktü. İki inflamatuvar kanserde de AR ile negatiflik saptandı. Yine bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak triple negatif tümörlerin çoğu (%80) İDK morfolojisindeydi. İLK'lı iki vakadan ise bir tanesinde AR ile immünreaktivite izlenirken, diğer vakada negatiflik izlendi. Bir solid papiller kanserde ise AR ekspresyonu görüldü ancak metaplastik karsinomda AR ekspresyonu saptanmadı. İDK'lı vakaların yarısında AR ekspresyonu varken diğer yarısında gözlenmedi. Literatürde bildirilen İDK'lı vakaların çoğunda AR ekspresyonu bulunmasının aksine çalışmamızda görülen eşitlik vaka sayısının az olmasına bağlandı.

Meme kanseri premenopozal dönemdeki kadınlarla karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda daha sık görülmektedir (101). Premenopozal dönemde gençlerde görülen meme kanserlerinin postmenopozal dönemde olanlara göre daha kötü prognostik profil gösterdiği rapor edilmiştir (102, 103). Meme kanserlerinin yaklaşık %11'i otuzbeş yaşın altındaki kadınlarda görülmektedir. Genç kadınlarda en önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır (103).

Talley ve ark.'nın (102) İDK'si olan 100 premenopozal ve 100 postmenopozal dönemdeki hastayı karşılaştırdıkları çalışmada, premenopozal hastaların daha yüksek histolojik derece ve hormon reseptörü negatifliğine sahip oldukları gösterilmiştir. (102) Yine literatürde bulunan pek çok çalışma triple negatif tümörlerin sıklıkla 40 yaşın altındaki kadınlarda görüldüğünü ve diğer immünohistokimyasal alt gruplara kıyasla daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmiştir. (47, 96, 104).

Tavasolli ve ark.'nın yaptıkları 400 meme kanseri hastasını içeren çalışmada vakaların 50 tanesinin (%12,5) TNMK olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadaki TNMK'lı 28 vaka 60 yaş üstü iken, 12 vaka 40-59 yaş arasıydı. Bu olgulardan 18 vaka AR pozitif iken (%36), 32 vaka AR negatif saptanmış (20).

Carey ve ark.'nın (48) 657 olguluk serilerinde olgularının %26'sı triple negatiftir ve bu tümörlerin genellikle premenopozal kadınlarda daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada, olguların 17 tanesi (%56,6) tanı anında premenopozal, 13'ü (%43,4) postmenopozaldı. Literatürle uyumlu olarak premenopozal hasta sayısı daha

fazla idi. Ancak olguların yaş ve menopoz durumu ile AR ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında menopoz öncesi ve menopoz sonrası olan hasta grupları arasında AR ekspresyonu açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. Menopozal durum ile AR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasa da Luo ve Agoff'un (99, 106) yaptığı çalışmaya benzer olarak postmenopozal grupta premenopozal gruba göre daha fazla AR ekspresyonu tespit edilmiştir.

AR meme tümörlerinde hem invaziv karsinomda hem de DKİS'da, lobüler karsinomda, BRCA-mutasyonlu tümörlerde ve memenin Paget hastalığında sıkça eksprese olmaktadır (107). AR'nin triple negatif meme kanserlerinin bir kısmında eksprese edildiği ve bu grup tümörlerde bir prognostik belirteç ve tedavi açısından hedef olabileceği belirtilmiştir (108). AR ekspresyonunun olması meme karsinomunda daha iyi prognozla korelasyon göstermektedir. Yapılan çalışmalara baktığımızda AR ekspresyonunun ER ekspresyonu, tümör boyutu, tümör evresi, lenf nodu durumu ve yüksek Ki67 durumu ile birlikte prognostik gücü olduğunu göstermektedir (97). AR pozitif tümörler düşük veya orta histolojik derece ile ilişkilidir. Ancak, AR pozitif meme kanserinde artmış aksiller lenf nodu metastazı eğilimi olduğunu gösteren bir çalışma da vardır (109).

Gonzalez-Angulo ve ark.'nın çalışmasında 50 aylık ortalama takip süresinde, AR ekspresyonunun genel ve hastaliksız sağkalım için anlamlı prognostik faktör olduğu görülmüştür. Yüksek AR ekspresyonu olan triple negatif tümörler, düşük AR ekspresyonu olanlarla karşılaştırıldığında azalmış rekürrens riski ve ölümlerle korele bulunmuştur (98).

Luo ve ark.'nın (99) yaptığı çalışmada tümör boyutunun, lenf nodu metastazının, tümör evresinin, vasküler invazyonun ve AR ekspresyonunun triple negatif hastaların 5 yıllık genel sağkalımıyla korele olduğu bildirilmiştir. (99).

Collins ve ark. (95) 246 DKİS olgusunda AR ekspresyon oranını %86 bulmuşlardır (95). Aynı çalışmada DKİS olgularında yüksek dereceli lezyonların AR pozitif olma olasılığı düşük veya orta dereceli lezyonlara göre daha az bulunmuştur (95).

Moinfar ve ark.'nın (89) çalışmasında DKİS vakalarında AR'nin neredeyse tüm derece 1 tümörlerde eksprese olduğunu fakat derece 2 ve derece 3 DKİS'larda daha az sıklıkla eksprese olduğunu bulmuşlardır.

Hanley ve ark. (107) yaptıkları çalışmada yüksek dereceli DKİS ile yüksek dereceli İDK arasında AR ekspresyon oranları açısından anlamlı bir fark bulmuşlardır. Yüksek dereceli DKİS ile karşılaştırıldığında yüksek dereceli İDK'da AR ekspresyonunun

anlamli kaybı, AR'nin yüksek dereceli DKİS'den yüksek dereceli İDK'ye dönüşümde kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (107).

Carey ve ark.'nın (105) 657 olguluk serilerinde olgularının %26'sının triple negatif olduğu ve bu tümörlerin genellikle yüksek histolojik derece ve yüksek mitoz oranına sahip olduğu tespit edilmiştir.

Rakha ve ark. (96) yaptıkları çalışmada triple negatif tümörlerde androjen reseptör ekspresyonunun kaybını daha yüksek histolojik derece, rekürrens gelişimi ve uzak metastazla ilişkilendirmiştir.

Gonzales ve ark. (87) DKİS olgularında AR ekspresyonu ile hastanın yaşı ve menopozal durumu, tümör derecesi, histolojik alt tip, ER, PR ve HER2 ekspresyonu gibi klinikopatolojik parametrelerin ilişkisini araştırmışlar ancak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Ayrıca çalışmada saf DKİS ve invaziv tümör komşuluğundaki DKİS vakalarını AR ekspresyon oranları açısından karşılaştırmış ve oranları sırası ile %60,9 ile %93,5 bulmuşlardır. Bu çalışmada normal meme dokusunda AR saptanmamış olup saf DKİS'den, invaziv komponente komşu DKİS'e ve invaziv karsinoma dönüşümde AR ekspresyonunda artış bulunmuştur. AR'nin meme kanserindeki rolü net olmamakla beraber Gonzales ve ark. (87) AR ekspresyonunun en azından erken dönemde tümör invazivliği ile korele olabileceğini iddia etmektedirler (87).

He ve ark. 287 TNMK vakasında yaptıkları çalışmada, AR ile yaş, tümör boyutu, evre, derece, lenf nodu tutulumu ve tedavi şekilleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, 74 vakada (25.8%) AR pozitifliği saptanmıştır. AR negatif tümörlerde daha fazla lenf nodu tutulumu görülmüştür. AR ile tümör boyutu, derece, evre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (110).

Moinfar ve ark.'nın, invaziv meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada, derece 1 tümörlerde %90 AR pozitifliği saptamış; derece 3 tümörlerde ise %47 oranında AR pozitifliği izlenmiştir. Bunun sonucunda AR nin yüksek dereceli tümörlerde en sık eksprese edilen marker olduğunu savunmuşlardır. Bunun nedeninin çalışmalarda baz alınan farklı cut off değerlerine bağlamışlardır (18).

Ogawa ve ark. (91) 227 Japon hastadan oluşan serilerinde AR pozitiflik oranının daha küçük karsinomlarda, lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde ve p53-negatif tümörlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettiler.

Park ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmada küçük tümör boyutu olan ve düşük histolojik dereceli invaziv karsinom olgularında AR ekspresyonunun anlamlı oranda eksprese edildiği bulunmuştur (21).

Niemeier ve ark. (100) çalışmalarında AR pozitif ve AR negatif tümörleri, ER pozitif ve ER negatif gruplar için ayrı olarak karşılaştırmışlardır. Hem ER pozitif hem ER negatif gruplarda, AR ekspresyonunu daha iyi klinik ve patolojik özelliklerle ilişkili bulmuşlardır. AR pozitif tümörleri daha küçük boyutta ve düşük dereceli olmaya ve daha az lenf nodu metastazı yapmaya eğilimli bulmuşlardır. AR ekspresyonunun daha agresif ve büyük tümörlerde kaybolduğu ve AR ekspresyonunun hem ER pozitif hem de ER negatif tümörlerde artmış rekürrensiz sağkalımla ilişkili olduğunu ve ER negatif tümörlerde AR ekspresyonunun varlığının önemli prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir (100).

Collins ve ark.'nın (95) çalışmasında AR negatif tümörlere göre AR pozitif tümörler daha az sayıda idi ve çoğunlukla lenf nodu negatif, daha düşük dereceli ve evresi daha düşük tümörlerdi. Çalışmada AR ekspresyonunun küçük tümör boyutu, lenf nodu metastazının olmaması, düşük histolojik derece ve ER ekspresyonu gibi pozitif prognostik faktörlerle ilişkili olduğu ve meme kanserinde prognostik ve prediktif bir faktör olduğu bildirilmiştir (90, 95, 96).

Bizim çalışmamızda vakaların yarısı derece 2, diğer yarısı ise derece 3 ile uyumluydu. Tümör dereceleri ile AR ekspresyon durumu karşılaştırıldığında derece 2 ile uyumlu olan 15 olgunun 11 tanesinde (%73,3) AR pozitif, derece 3 ile uyumlu 15 olgunun ise 3 tanesinde (%20) AR pozitif bulundu. Bu sonuca göre AR ekspresyonunun tümör derecesi arttıkça azaldığı görüldü ve derece ile AR ekspresyonu arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,003$). Bulgular, literatür ile uyumlu olarak yüksek dereceli tümörlerde AR ekspresyonunun daha az olduğunu destekledi.

Pistelli ve ark., 81 TNMK'lı olguda %18,8 oranında AR ile pozitiflik saptamışlar; AR pozitifliği ile Ki67 yüksekliği ve lenfovasküler invazyon arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (15).

Mrlic ve ark. TNMK'lı vakalarda Ki-67 indeksi ile AR pozitifliği arasındaki ters ilişkiyi göstererek AR'nin antiproliferatif etkilerinin olduğunu savunmuşlardır (111).

Sutton ve ark., AR pozitif TNMK'lı hastalarda, uzak metastaz ile Ki-67 yüksekliği arasında ilişki saptamışlardır (19). Ayrıca AR pozitif grupta Ki67 indeksi ile anlamlı negatif korelasyon izlenirken; p53 ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (19).

Tavasolli ve ark.'nın yaptıkları çalışmada TNMK'lı hastalardan AR negatif olan vakaların tümör derecelerinin ve Ki67 indekslerinin yüksek olduğu izlenmiştir (20).

Bizim çalışmamızda da olgularda AR ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonunun karşılaştırılmasında AR ile pozitif boyanan 14 olgudan 12 tanesi Ki-67 ile pozitif boyandı, negatif boyanan 16 olgudan ise bir tanesi Ki-67 ile negatif boyandı. Bu iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,58$). Ancak p53 ile yapılan karşılaştırmada AR ekspresyonu olan 14 olgudan iki tanesinde p53 ekspresyonu gözlemlendi ve AR ekspresyonu olmayan 16 olgudan ise beş tanesinde p53 ekspresyonu olmadığı görüldü. Bu iki yöntem arasındaki farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0,003$)

Sonuç olarak günümüzde henüz daha en sık görülen kadın kanseri olma özelliği bulunan meme tümörleri oldukça heterojen bir hastalık grubu olup son yapılan çalışmalarla bu heterojenitenin yol açtığı hedefe yönelik tedavi yöntemlerindeki zorluklar aşılmaya çalışılmaktadır.

Literatürde ER, PR ve HER2 ile ilgili yapılmış çok sayıda yayın bulunmakla birlikte, yeni yeni sayıları artan, çok sayıda çalışmayla prognostik önemi kanıtlanmış AR hakkındaki veriler henüz yeterli değildir.

Biz de çalışmamızda AR'nin TNMK'lı olgularda tümör gelişiminde akılda bulundurulması gereken bir faktör olduğunu saptayarak literatüre bir katkıda bulunmak ve kötü prognozlu ve tedavi seçeneği sınırlı olan bu grup meme tümörlerinde geliştirilebilecek olan hedefe yönelik tedavi yöntemleri için AR'nin de seçenekler arasında bulunduğunu vurgulamak istedik.

6. SONUÇLAR

2012-2015 yılları arasında triple negatif meme karsinomu tanısı alan 30 olgunun incelenmesi ile elde edilen verilere göre;

-Olguların yaşları 34 ile 76 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş $52,23 \pm 11,063$ idi.

-Çalışmadaki olguların tamamı kadındı ve tümü triple negatif meme kanseri tanılıydı.

-Olguların 24 tanesi invaziv duktal (%80), iki tanesi invaziv lobüler (%6,7), iki tanesi inflamatuvar (%6,7), bir tanesi solid papiller (%3,3) ve bir tanesi metaplastik karsinom (%3,3) morfolojisinde idi.

-19 tanesi lumpektomi, 11 tanesi ise mastektomi materyali idi.

-Olguların 15 tanesi (%50) derece 2, 15 tanesi (%50) derece 3 ile uyumlu idi.

-25 olguda (%83,3) lenfovasküler invazyon gözlemlendi, 5 olguda (%16,7) gözlenmedi.

-12 olgunun evre I (%40 pT1), 14 olgunun evre II (%46,7 pT2), iki olgunun evre III (%6,7 pT3) ve iki olgunun evre IV (%6,7 pT4) ile uyumlu olduğu tespit edildi.

-Olgulardan 14'ünde (%46,7 pN0) lenf nodu tutulumu görülmedi, metastatik lenf nodu olan 16 vakanın (%53,3) ise yedi tanesi evre I (%23,3 pN1), dokuz tanesi ise evre II (%30 pN2) ile uyumlu idi.

-AR ile 16 olguda (%53,3) boyanma gözlenmezken, 14 olguda (%46,7) pozitif nükleer boyanma gözlemlendi.

-Ki-67 ile 27 olguda pozitif (%90), 3 olguda negatif (%10) ekspresyon izlendi.

-p53 ile 13 olguda pozitif (%43,3), 17 olguda (%56,7) negatif ekspresyon saptandı.

-Yaş ve menopoiz durumu ile AR ekspresyonu arasında, menopoiz öncesi ve menopoiz sonrası olan hasta grupları arasında AR ekspresyonu açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi ($p=0.226$).

-AR ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonu açısından olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,58$).

-p53 ekspresyonu açısından AR ekspresyonu olan ve olmayan hastalar arasında fark olduğu ve p53 ekspresyonunun AR negatif olan olgularda daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0,003$).

-Olguların lenfovasküler invazyon ile AR ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,642$).

-Lenf nodu tutulumu ile AR ekspresyonu karşılaştırıldığında AR ekspresyonu olmayan olgularda daha çok tutulum olduğu görüldü ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,07$).

-Olguların tümör dereceleri ile AR ekspresyon durumlarının karşılaştırılmasında AR ekspresyonunun tümör derecesi arttıkça azaldığı görüldü ve derece ile AR ekspresyonu arasındaki negatif ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,003$).

-Olguların patolojik evreleri ile AR ekspresyonlarının karşılaştırılmasında tümör çapını ifade eden pT ve lenf nodu tutulumunu ifade eden pN ile reseptör ekspresyonu arasında da negatif korelasyon olduğu görüldü. Tümör çapı ile reseptör ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,05$). Ancak lenf nodu tutulumuna bağlı evre ile AR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,095$).

7. ÖZET

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERİNDE İMMÜNHİSTOKİMYASAL ANDROJEN RESEPTÖRÜ EKSPRESYONUNUN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Triple negatif meme kanseri (TNMK), ER, PR ve HER2 ekspresyonunun olmaması ile karakterize klinikopatolojik özellikleri ve tedaviye yanıtı farklı bir alt gruptur. Agresif gidişata sahip TNMK'larda hedefe yönelik tedavi seçeneğinin olmaması prognozu kötüleştirir. Bu nedenle alttıplendirme için prognoz açısından önemli olabilecek ve tedaviyi yönlendirebilecek yeni biyobelirteçler araştırılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı TNMK'larda AR ekspresyonunun klinikopatolojik ve immünhistokimyasal bulgularını ve prognostik etkisini araştırmak ve hedefe yönelik tedavide AR'nin potansiyel önemini vurgulamaktır.

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2012-2015 yılları arasında triple negatif meme kanseri tanısı alan 30 olgu dahil edildi. Çalışmada tümörlerin prognozunda rol oynayabileceği düşünülen bazı parametreler ve özellikle yeni hedefe yönelik tedavi seçeneği için alternatif olabilecek AR ekspresyonu değerlendirildi. Bu amaçla immünhistokimyasal olarak AR kullanıldı.

İstatistiksel analizlerin sonucunda yaş ve menopoz durumu ile AR ekspresyonu ve lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu ile AR ekspresyonu arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi. AR ekspresyonu ile Ki-67 ekspresyonu açısından olgular arasında saptanan fark anlamlı değildi ancak p53 ekspresyonunun AR negatif olan olgularda daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. Tümör dereceleri ile AR ekspresyon durumları arasında ise istatistiksel olarak da anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ve bu sonuç literatür ile uyumlu bulundu. Evre ile AR ekspresyonu arasında da negatif korelasyon saptandı. Tümör çapı ile reseptör ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak da anlamlı iken lenf nodu tutulumuna bağlı evre ile AR arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bulgular TNMK'larda AR'nin rolü olduğunu ve prognostik öneminin olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Triple negatif meme kanseri, Androjen reseptörü

İletişim adresi: aysglormc@hotmail.com

8. SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNOHISTOCHEMICAL ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION AND CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS IN TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Breast cancer is a heterogeneous group of diseases that are most common in women worldwide and consist of different biological subtypes. Triple negative breast cancer (TNMK) is a subset that characterized with the absence of ER, PR, and HER2 expression and distinct clinicopathologic features and response to treatment. The lack of targeted treatment options in TNMK with aggressive course worsens the prognosis. For this reason, new biomarkers that may be important for the prognosis and may direct the treatment are being investigated.

The aim of this study is to investigate the clinicopathologic and immunohistochemical findings and prognostic effect of AR expression in TNMK and to emphasize the potential importance of AR in targeted therapy.

Thirty patients who were diagnosed with triple negative breast cancer between the years of 2012 and 2015 in the Department of Pathology of Adnan Menderes University Medical Faculty were included. In the study, some parameters, thought to play a role in the prognosis of the tumors, and especially AR expression which may be an alternative for the new targeted treatment option, were evaluated. For this purpose, immunohistochemical AR was used.

Result of statistical analysis, there was no significant difference between age and menopausal status and AR expression or lymphovascular invasion and lymph node involvement and AR expression. The difference between AR expression and Ki-67 expression was not statistically significant but it was found that p53 expression was more in AR negative cases and this difference was statistically significant. There was a statistically significant negative correlation between tumor grade and AR expression status, and this result was found to be consistent with the literature. Negative correlation was also found between stage and AR expression. While the relationship between tumor diameter and receptor expression was statistically significant, the difference between the stage, due to lymph node involvement, and AR was not statistically significant.

The findings showed that AR had a role in TNMK and that it could be the prognostic criterion.

Key words: Triple negative breast cancer, Androgen receptor

Contact address: aysglormc@hotmail.com



9. KAYNAKLAR

1. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*, 2012; 4: 511–520.
2. Rao C, Shetty J, Prasad HLK. Immunohistochemical Profile and Morphology in Triple Negative Breast Cancers. *J Clin Diagn Res*, 2013; 7: 1361-1365.
3. Choccalingam C, Rao L, Rao S. Clinico-Pathological Characteristics of Triple Negative and Non Triple Negative High Grade Breast Carcinomas with and Without Basal Marker (CK5/6 and EGFR) Expression at a Rural Tertiary Hospital in India. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2012; 6: 21–29.
4. Cetin I, Topcul M. Triple Negative Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014; 15: 2427-2431.
5. Davis SL, Eckhardt SG, Tentler JJ, Diamond JR. Triple-negative breast cancer: bridging the gap from cancer genomics to predictive biomarkers. *Ther Adv Med Oncol*. 2014; 6(3): 88–100.
6. Gelmon K, Dent R, Mackey JR, Laing K, McLeod D, Verma S. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes. *Annals of Oncology*, 2012; 23: 2223–2234.
7. Engebraaten O, Vollan HKM, Børresen-Dale AL. Triple-Negative Breast Cancer and the Need for New Therapeutic Targets. *Am J Pathol*, 2013; 183: 1064-1074.
8. Gucalp A, Traina TA. Triple-Negative Breast Cancer: Adjuvant Therapeutic Options. *Chemotherapy Research and Practice*, 2011; 2011: 1-13.
9. Minami CA, Chung DU, Chang HR. Management Options in Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2011; 5: 175–199.
10. Clark O, Botrel TEA, Paladini L, Ferreira MBA. Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evidence*, 2014; 9: 1–11.
11. Aysola K, Desai A, Welch C, Xu J, Qin Y, Reddy V, Matthews R, Owens C, Okoli J, Beech DJ, Piyathilake CJ, Reddy SP, Rao VN. Triple Negative Breast Cancer – An Overview. *Hereditary Genet*, 2013; 2013(suppl2): 001.
12. Krishnamurthy S, Poornima R, Challa VR, Goud YGB. Triple Negative Breast Cancer - Our Experience and Review. *Indian J Surg Oncol*, 2012; 3:12–16.

13. Brady-West DC, McGrowder DA. Triple Negative Breast Cancer: Therapeutic and Prognostic Implications. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2011; 12: 2129-2133.
14. Pala EE, Bayol Ü, Cumurcu S, Keskin E. Triple-Negatif/Bazal Benzeri Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal Özellikleri. *Turk Patoloji Derg*, 2012; 28: 238-244.
15. Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, Santinelli A, Pagliacci A, De Lisa M, Ballatore Z, Ridolfi F, Maccaroni E, Bracci R, Berardi R, Battelli N, Cascinu S. Androgen Receptor Expression in Early Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Significance and Prognostic Associations. *Cancers*, 2014; 6: 1351-1362.
16. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res*, 2009; 11: 212-221.
17. Tokunaga E, Hisamatsu Y, Taketani K, Yamashita N, Akiyoshi S, Okada S, Tanaka K, Saeki H, Oki E, Aishima S, Oda Y, Morita M, Maehara Y. Differential impact of the expression of the androgen receptor by age in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Med*, 2013; 2: 763-773.
18. Safarpour D, Tavassoli FA. A Targetable Androgen Receptor-Positive Breast Cancer Subtype Hidden Among the Triple-Negative Cancers. *Arch Pathol Lab Med*, 2014; 139: 612-617.
19. Sutton LM, Cao D, Sarode V, Molberg KH, Torgbe K, Haley B, Peng Y. Decreased Androgen Receptor Expression Is Associated With Distant Metastases in Patients With Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2012; 138: 511-516.
20. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified. *Am J Cancer Res*, 2014; 4: 353-368.
21. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, Park BW, Lee KS. Expression of androgen receptors in primary breast Cancer. *Annals of Oncology*, 2010; 21: 488-492.
22. Loibl S, Muller BM, Minckwitz G, Schwabe M, Roller M, Darb-Esfahani S, Ataseven B, du Bois A, Eckhoff AF, Gerber B, Kulmer U, Alles JU, Mehta K, Denkert C. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2011; 130: 477-487.

23. Collins LC, Schnitt SJ. Section II: Breast. Mills SE. Histology for Pathologists, 4th ed. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 2012: 67-84.
24. Rosai J. Chapter 20: Breast. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10 th ed. Elsevier, China, 2011: 1660-770.
25. Lester SC. Chapter 23: The Breast. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease, 9th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2015: 1043-72.
26. Carter C. Section II: Breast. Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 6th ed. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2015: 317-84.
27. Tavassoli A. Pathology Of The Breast-2nd ed. Stamford, Connecticut: 1999.
28. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds.). Cancer medicine. 7th ed. London: BC Decker Inc, 2006: 1584-643.
29. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijyer MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast (IARC WHO Classification of Tumours). Lyon, France: IARC pres, 2012: 8-108
30. Hoeflerlin AL, Chalfant CE, Park MA. Challenges in the treatment of triple negative and HER2-overexpressing breast cancer. Journal of surgery and science, 2013; 1.1: 3.
31. Şencan İ, İnce GN. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri, Ankara 2016; 24-41.
32. Tuncer AM. Türkiye'de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Yayın No:777, 2009.
33. Garber J. Risk Factors in: Silva EO, Zumda S (Eds.). Breast cancer. 3th ed. Oxford: Elsevier Saunders, 2005: 26-53.
34. Boecker W. Preneoplasia Of The Breast-a New Conceptual Approach to Proliferative Breast Disease. Elsevier: 2006.
35. Box BA, Russel CA. Breast Cancer. In: Casciato DA (Ed.). Manual of clinical oncology. 5th ed. Philedelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 233-53.
36. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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 2002; 360(9328): 187-95.

37. American cancer society breast cancer facts and figures, 2011-2012 www.cancer.org.
38. Kuhl H. Breast cancer risk in the whi study: The problem of obesity. *Maturitas*, 2005; 51: 83-97.
39. Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time course of risk factors in cancer etiology and progression. *J Clin Oncol*, 2010; 28(26):4052-7.
40. Maccio A, Madeddu C, Mantovani G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: New therapeutic perspectives. *Obes Rev*, 2009;10: 660-70.
41. Mansour EG, Rravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer*, 1994; 74:381-400.
42. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1991; 19:403-10.
43. Lester SC et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. College of American Pathologists (CAP), 2016.
44. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: 2014.
45. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *The oncologist*, 2008;14: 320–68.
46. Somali I, Ustaoglu BY, Tarhan MO, Yigit SC, Demir L, Ellidokuz H, Erten C, Alacacioğlu A. Clinicopathologic and demographic evaluation of triple-negative breast cancer patients among a turkish patient population: a single center experience. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013; 14.10: 6013-17.
47. Bauer KR, Brown M, Cress RD et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER-2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*, 2007; 109(9):1721–28.
48. Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006; 295(21):2492–2502.

49. Lara-Medina F, Perez-Sanchez V, Saavedra-Perez D et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*, 2011; 117: 3658–69.
50. Kim K, Lee E, Lee J; Korea Breast Cancer Society. Clinicopathologic Signature of TNBC Patients with Good Prognosis. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 15, 2009; San Antonio, Texas; abstract 4065; doi: 10.1158/00085472.SABCS-09-4065.
51. Millikan RC, Newman B, Tse CK et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 109: 123–39.
52. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2007; 14: 907–33.
53. Yang WT, Dryden M, Broglio K et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 111: 405–10.
54. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007; 13: 4429–34.
55. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*, 2010; 7: e1000279.
56. Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World journal of clinical oncology*, 2014; 5:125–133.
57. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*, 2002; 77: 3–5.
58. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81(10):3558–65.
59. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*, 1986; 15(2):213–28.
60. Knochenhauer E, Azziz R. Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45 :105–15.

61. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974; 39(6):1020–4.
62. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen producing gland. *Fertil Steril*, 1994; 62(1):20–7.
63. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol*, 1976; 19(4):775–88.
64. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv*, 2001; 56(6):361–76.
65. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas*, 1996; 23(2):129–36.
66. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45:116–24.
67. Nelson HD. Menopause. *Lancet*, 2008; 371(9614):760–70.
68. Suzuki T, Miki Y, Takagi K, Hirakawa H, Moriya T, Ohuchi N et al. Androgens in human breast carcinoma. *Med Mol Morphol*, 2010; 43 :75–81.
69. Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC et al. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk?. *Cancer*, 1985; 56(5):1206–8.
70. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 2000; 21(3):427–33.
71. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancer: prospective studies. In: Berstein RJ, editor. *Innovative endocrinology of cancer*. New York: Landes Bioscience; 2007: 148–65.
72. Grattarola R. The premenstrual endometrial pattern of women with breast cancer. A study of progestational activity. *Cancer*, 1964; 17:1119–22.
73. Grattarola R. Androgens in breast cancer. I. Atypical endometrial hyperplasia and breast cancer in married premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 1973; 116(3):423–8.
74. Secreto G. Androgens and Breast Cancer. The hyperandrogenic theory of breast cancer: past, present and future. In: Ardis L, editor. *Testosteronere search trends*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2007: 105–38.

75. Secreto G, Venturelli E, Meneghini E, Greco M, Ferraris C, Gion M et al. Testosterone and biological characteristics of breast cancers in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009; 18(11):2942–8.
76. Dimitrakakis C, Zhou J, Bondy CA. Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril*, 2002; 77:26–33.
77. Xie B, Tsao SW, Wong YC. Induction of high incidence of mammary tumour in female noble rats with a combination of 17beta-oestradiol and testosterone. *Carcinogenesis* 1999; 20(6):1069–78.
78. Zhou J, Ng S, Adesanya-Famuiya O, Anderson K, Bondy CA. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB J*, 2000; 14(12):1725–30.
79. Somboonporn W, Davis SR. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev*, 2004 ;25(3):374–88.
80. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin SX et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev*, 2003; 24(2):152– 82.
81. Dimitrakakis C, Zhou J, Wang J, Belanger A, LaBrie F, Cheng C et al. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause*, 2003; 10(4):292–8.
82. Brinkmann AO, Faber PW, van Rooij HC, Kuiper GG, Ris C, Klaassen P et al. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization and regulation of expression. *J Steroid Biochem*, 1989; 34(1–6):307–10.
83. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 1988; 240(4854):889–95.
84. Nicolás Díaz-Chico B, Germán Rodríguez F, González A, Ramírez R, Bilbao C, Cabrera de León A et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007; 105(1–5):1–15.
85. Prins GS. Molecular biology of the androgen receptor. *Mayo Clin Proc*, 2000; 75(Suppl.):32–5.

86. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res*, 2011; 17(7):1867–74.
87. Gonzalez LO, Corte MD, Junquera S, Bongera M, Rodriguez JC, Vizoso FJ. Expression of androgen receptor and two androgeninduced proteins (apolipoprotein D and pepsinogen C) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Histopathology*, 2007; 50(7):866–74.
88. Schippinger W, Regitnig P, Dandachi N, Wernecke KD, Bauernhofer T, Samonigg H et al. Evaluation of the prognostic significance of androgen receptor expression in metastatic breast cancer. *Virchows Arch*, 2006; 449(1):24–30.
89. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, Regitnig P, Lax SF, Weybora W et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*, 2003; 98(4):703–11.
90. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol*, 2008; 13(5):431–5.
91. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002; 80(2):175–89.
92. Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA, Jick H. Postmenopausal estrogen-containing hormone therapy and the risk of breast cancer. *Obstet Gynecol*, 2009; 113(1):74–80.
93. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol*, 2011; 223: 307–317.
94. Alizadeh AA, Ross DT, Perou CM, van de Rijn M. Towards a novel classification of human malignancies based on gene expression patterns. *J Pathol*, 2001; 195:41–52.
95. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol*, 2011; 24: 924–31.
96. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple negative breast cancer. *Cancer*, 2007; 109:25-32.

97. Ja Seung Koo JS. The Predictive Role of E-cadherin and Androgen Receptor on In Vitro Chemosensitivity in Triple-negative Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2009; 39(9):560–8.
98. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Bertram F et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2009; 15(7):2472-2478.
99. Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang W. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer*, 2010; 29; 6:585-90.
100. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol*, 2010; 23:205–212.
101. Cleary MP, Ray A, Rogozina OP, Dogan S, Grossmann ME. Targeting the adiponectin: Leptin ratio for postmenopausal breast cancer prevention. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2009; 1:329-57.
102. Talley LI, Grizzle WE, Waterbor JW, Brown D, Weiss H, Frost AR. Hormone receptors and proliferation in breast carcinomas of equivalent histologic grades in pre and postmenopausal women. *Int J Cancer*, 2002; 98: 118-27.
103. Pollan M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat*, 2010; 123(1):3-6.
104. Lerma E, Peiro G, Ramón T, Fernandez S, Martinez D, Pons C et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol*, 2007; 20(11):1200-7.
105. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006; 295:2492–502.
106. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am J Clin Pathol*, 2003; 120(5):725-31.
107. Hanley K, Wang J, Bourne P, Qi Yang O, Gao AC, Lyman G et al. Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ

- to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol*, 2008; 39:386–92.
108. Nahleh Z. Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor-negative breast cancer: an uncharted territory. *Future Oncol*, 2008; 4:15–21.
109. Soreide JA, Lea OA, Varhaug JE, Skarstein A, Kvinnsland S. Androgen receptors in operable breast cancer: relation to other steroid hormone receptors, correlations to prognostic factors and predictive value for effect of adjuvant tamoxifen treatment. *Eur J Surg Oncol*, 1992; 18:112–8.
110. He J et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Medical oncology*, 2012; 29.2: 406-10.
111. Mrklič I, Pogorelič Z, Capkun V, Tomić S. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochem*, 2013; 115: 344–8.