



T .C.

**SAĞLIK BAKANLIĞI DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIBBİ
ONKOLOJİ KLİNİĞİ**

**ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN PRİMER MEME
KARSİNOMLU HASTALARDA FOXP3 EKSPRESYONU VE
TEDAVİ ETKİNLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIBBİ ONKOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM.DR. NUR DİNÇ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MAHMUT GÜMÜŞ

İSTANBUL

AĞUSTOS 2013



T .C.

**SAĞLIK BAKANLIĞI DR. LÜTFİ KIRDAR KARTAL
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIBBİ
ONKOLOJİ KLİNİĞİ**

**ADJUVAN KEMOTERAPİ ALAN PRİMER MEME
KARSİNOMLU HASTALARDA FOXP3 EKSPRESYONU VE
TEDAVİ ETKİNLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIBBİ ONKOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

UZM.DR. NUR DİNÇ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MAHMUT GÜMÜŞ

İSTANBUL

AĞUSTOS 2013

ÖNSÖZ

*Tıbbi Onkoloji uzmanlık eğitimim süresince, yeti memde büyük katkıları olan, benden yardım, destek ve bilgilerini esirgemeyen sayın hocam **Prof. Dr. Mahmut Gümü 'e;***

*Büyük destek ve yakınlık gördüğüm değerli hocalarım Doç Dr. **Mehmet Aliustao lu, Doç Dr. Alparslan Mayada lu, Doç Dr. Mesut Eker'e;***

*Tezimin patoloji ile ilgili kısmında katkı sağlayan Uzm. **Dr. Sibel Kayhan'a;***

*Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım Tıbbi Onkoloji Uzmanları **Dr. Kübra Aydın, Dr. Hatice Odaba , Dr. Taner Korkmaz, Doç. Dr. Ramazan Yıldız, Doç. Dr. Ahmet Bilici, Doç. Dr. Bakkal Ustaalio lu, Dr. Burçak Yıldırım, , Dr. Umut Kefeli, Dr. Emre Yıldırım, Dr. Nurgül Ya ar'a;***

*Sevgili arkadaşlarım **Dr. Dinçer Aydın, Dr. Sinemis Yüksel, Dr. Özlem Ercelep, Dr. Aslıhan Güven, Dr. Melike Karacakaya'ya ;***

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Tıbbi Onkoloji Kliniği ve İç Hastalıkları Kliniği doktor , hemire ve diğer tüm personeline;

Bu süreçte yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme;

Tez yazım sürecinde tecmeleriyle varlığını hep hissettiren canım kızım

te teşekkür ederim.

Dr. Nur Dinç

ÖZET

Meme kanseri küresel bir sağlık problemi olup, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en yaygın kanser türüdür. Adjuvan kemoterapi meme kanseri tedavisinin en önemli parçalarından biridir. Antrasiklin bazlı rejimler adjuvan tedavide yaygın olarak tercih edilmektedir. Son 10 yılda taksanların (dozetaksel ve paklitaksel) adjuvan tedavideki rollerinin arttığı görülmektedir. Taksanlar; mikrotübül sistemi üzerine olan farklı etki mekanizmalarıyla ve meme kanserindeki yüksek etkinlikleriyle dikkati çeken ajanlardır. Adjuvan tedaviye taksan ilavesinin hastalısız ve genel sağ kalımı arttıracasına dair veriler yayınlanmaktadır. Meme kanserinde kemoterapi yanıtının prediktif markırı yoktur. Forkhead Box Protein 3 bir anti-onkogendir ve yokluğu DNA hasarı yapan ajanlara direnç ile ilişkilidir. UNICANCER-PACS 01 çalışmasında FOXP3 ekspresyonunun meme kanserinde antrasiklinlere yanıtı predikte ettirdiği ve FOXP3-negatif hastalarda adjuvant tedavide antrasiklinlere taksan eklenmesinin genel sağ kalım faydası sunacağı hipotezi geliştirilmiştir. Bizim çalışmamızda, kliniğimizde takipli olan 93 meme kanserli hastada kemoterapi rejimine göre (tek başına antrasikline karşı ardışık antrasiklin – taksan rejimi) adjuvan kemoterapinin etkililiği için kanser hücrelerinde FOXP3 ekspresyonunun prediktif değerini analiz ettik. FOXP3 ile boyanma gösterilen tümörü olan hastalarda HSK ortalama 83 ay, boyanma olmayan tümörü olan hastalarda HSK 50 ay olup, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,181$). Aradaki farka rağmen, istatistiksel anlamlılık düzeyine erişememesi hasta sayısının yeterli olmayışı ile açıklanabilir. FOXP3 önemli bir tümör süpresör genidir. Meme kanserinde prognostik önemi hala tartışmalıdır.

Ç NDEK LER

ÖNSÖZ	1
ÖZET	2
Ç NDEK LER	3
KISALTMALAR	4
1. G R ve AMAÇ	5
2. GENEL B LG LER	7
2.1. Epidemiyoloji	
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	
2.3. Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflama	
2.4. Moleküler ve mmunohistokimyasal Sınıflama	
2.4.1. HER2	
2.5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	
2.6. Meme Kanseri Evreleme	
2.7. Erken Evre Meme Kanserinde Tedavi	
2.7.1. Cerrahi	
2.7.2. Radyoterapi	
2.8. Meme Kanserinde Adjuvan Sistemik Tedavi	
2.8.1. Adjuvan Kemoterapi Alması Gereken Hastaların Belirlenmesi	
2.8.2. Kemoterapinin Seçimi	
2.8.3. Adjuvan Hormonal Tedavi	
2.9. FOXP3	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	30
5. TARTI MA	35
6. KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR

HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
FOXP3	Forkhead box protein 3
ER	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
HR	Hormon Reseptörü
T	Primer Tümör
Ln	Lenf Nodu
HSK	Hastalısız Sa kalım
GSK	Genel Sa kalım
ABD	Amerika Birle ik Devletleri

1.G R VE AMAÇ

Meme kanseri küresel bir sa lık problemi olup, hem geli mi hem de geli mekte olan ülkelerde en yaygın kanser türüdür. Kadınlarda en sık görülen kanserlerdendir ve batılı ülkelerde kadınlardaki ölüm sebeplerinin ba ında gelir. Ömür boyu meme kanserine yakalanma olasılı ı toplamda 1/6 oranındadır (invaziv hastalık için 1/8).

Erken evre meme kanseri cerrahi tedavi ile kür sa lanabilen bir kanserdir. Metastatik hastalıkta kür mümkün olmamaktadır. Cerrahi sonrası, lenf nodu negatif hastalarda %10-30 oranında, lenf nodu pozitif hastalarda ise %35-90 oranında nüks riski olabilece i saptanmı tır (1). Bu heterojen ve fenotipik olarak farklı çe itleri olan bir hastalıktır ve farklı davranı ları ile tedaviye farklı yanıtlar veren çe itli biyolojik alt türlerden olu maktadır. Hasta ya ı, lenfatik nod tutulum durumu, tumor boyutu, histolojik grade, hormone reseptör durumu, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor) durumu ve menapoz durumu, hastaların prognozunu belirlemede ve uygun tedavi kararı verebilmede en önemli faktörler olarak rol oynanı larıdır. Bu risk grupları hastaların meme kanseri ile ilgili prognozunu belirlemede yardımcı olmu tur. Tüm bunlar göz önünde bulunduruldu unda bile hastaların mevcut durumları ile birlikte de erlendirerek ki iselle tirilmi tedavi yakla ımlarının olu turulmasına ihtiyaç vardır. Son zamanlarda geli tirlmi birçok moleküler teknik, gen ekspresyonu analizleri meme kanseri sınıflandırmasında yerlerini almı , tedaviyi ki iselle tirmede önemli adımlar atmı , prognozu ve tedavi yanıtını ön görmede kullanılır olmu larıdır (2).

Adjuvan kemoterapi meme kanseri tedavisinin en önemli parçalarından biridir. Antrasiklin bazlı rejimler adjuvan tedavide yaygın olarak tercih edilmektedir. Son 10 yılda taksanların (dosetaksel ve paklitaksel) adjuvan tedavideki rollerinin arttı ı görülmektedir. Taksanlar; miktotübül sistemi üzerine olan farklı etki mekanizmalarıyla ve meme kanserindeki yüksek etkinlikleriyle dikkati çeken ajanlardır. Adjuvan tedaviye taksan ilavesinin hastalıksız ve genel sa kalımı arttıracı na dair veriler yayınlanmaktadır.

Meme kanserinde kemoterapi yanıtının prediktif markırı yoktur. Forkhead Box Protein 3 (FOXP3) bir anti-onkogendir ve yoklu u DNA hasarı yapan ajanlara direnç ile

ili kilidir. UNICANCER-PACS 01 alı masında FOXP3 ekspresyonunun meme kanserinde antrasiklinlere yanıtı predikte ettirdi i ve FOXP3-negatif hastalarda adjuvant tedavide antrasiklinlere taksan eklenmesinin genel sa kalım faydası sunaca ı hipotezi geli tirilmi tir (3).

Bizim alı mamızda, klini imizce takipli olan meme kanserli hastalarda kemoterapi rejimine göre (tek ba ına antrasikline kar ı ard ık antrasiklin – taksan rejimi) adjuvan kemoterapinin etkilili i için kanser hücrelerinde FOXP3 eksresyonunun prediktif de erini analiz ettik.

2. GENEL B LG LER

2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri dünyada en sık tanı konan kanserdir. Kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kanser ile ilgili mortalitenin en sık nedenidir (4). Kanser spesifik ölümlerde akciğer kanserinden sonra 2. Sırada yer alır (5). İnsidans oranları Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'da en yüksek Asya ve Sahra Altı Afrika'da en düşüktür. (5). Bu uluslararası farklılıkların endüstriyel menin (yaşlılık, vücut ağırlığı, menar yaşı farklılıkları, reproduktif değişiklikler vb) sonucu olan sosyal farklılıklarla ilgili olması olasıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 230.000 meme kanseri tanılmaktadır ve meme kanseri sonucu 40.000 ölüm gerçekleşmektedir (6). 1999-2007 arası insidans hızı yılda 1.8 azalma göstermiştir (7). Bu düzeltilmelerde tarama mammografisi ile adjuvant kemoterapi ve tamoksifen kullanımının etkisi de ere yakın olduğu gösterilmiştir (8). Postmenopozal hormon replasman tedavisinin kullanımında azalma bu düzeltilmelere katkı sağlamıştır (9).

Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığının 2006 verilerine göre meme kanseri sıklığı 37/100000 olarak bildirilmiştir ve her yıl ortalama 30000 yeni vaka olacaktır tahmin edilmektedir (4).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde birden çok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar:

- Yaş
- Aile öyküsü
- Seks hormonlarına endojen ya da eksojen maruziyet
- Diyet ile ilgili faktörler
- Benign meme hastalıkları
- Üreme öyküsü
- Çevresel faktörler

Bu faktörlerin çoğu, az ya da orta derecede risk artışına neden olur; fakat hastaların

yaklaşık yarısında artan yaş ve kadın olmak dışında belirli bir risk faktörü bulunamamıştır.

Meme kanseri olan hastaların sadece %5-10'unda gerçek genetik yatkınlık vardır. Annesi ya da kızkardeşinde meme kanseri olan kadında risk 1,5 kat artmıştır. BRCA-1 ve BRCA-2 genlerindeki mutasyonlar meme ve over kanseri riskinde artışa yol açar. Bu mutasyonlarda geçi otozomal dominanttır ve mutasyonun görüldüğü kadınların yaşam boyunca meme kanserine yakalanma riski %26-85 arasında değişir (10). BRCA-1 mutasyonlu kadınlarda görülen meme kanserinde östrojen, progesteron ve HER2 ekspresyonu daha az görülür.

Meme kanseri gelişimi kadın seks hormonları ile yakından ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalar endojen östrojenlere artan maruziyetin meme kanseri gelişimi ile ilişkilili olduğunu göstermiştir. Erken yaşta menar, nulliparite, ilk tam süre gebelik sırasında ileriyaslı olmak ve geç menapoz durumlarında meme kanseri riski artar. Postmenopozal kadınlarda obezite ve postmenopozal hormon replasman tedavisinin her ikisi de plazma östrojen düzeyi ile paralel olarak meme kanseri riskini artırır. Hormonal risk faktörlerinin çoğu, meme kanser gelişiminde 2.0 ya da daha az relatif riske sahiptir. Endojen östrojenlere maruziyet süresi, risk için önemli faktördür.

Yüksek yağlı diyetin risk artışına yol açabileceği düşünülmüştü fakat bu durum prospektif epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanamamıştır. Obezite postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişme riskini ve mortaliteyi artırır. Vücut kitle indeksi 31,1 ya da daha fazla olanların, 22,6 ya da daha az olanlara göre 2,5 kat daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu görülmüştür (11).

Benign meme lezyonları proliferatif ya da nonproliferatif olarak sınıflandırılır. Nonproliferatif olanlar kanser riskini arttırmaz. Atipisi olmayan proliferatif hastalıklar az oranda riski artırır fakat atipik hiperplazinin eklediği proliferatif lezyonlarda kanser gelişme riski daha yüksektir (RR 4.0-5.0) (12).

Tarama mammografisi sonrası %75'den daha fazla meme dansitesi olanlarda, %10'dan daha az olanlara göre meme kanseri gelişme riski 4,7 kat artmıştır (%95 CI, 2.0-6,2) (13).

Yonizan radyasyona maruziyet meme kanseri riskini artırır. Bununla ilgili kanıtlar atom bombası sonrası gözlemlere ve tedavi amaçlı radyoterapi alan hastalara dayanır. 15

ya ndan önce Hodgkin lenfoma nedeniyle radyoterapi alanlarda meme kanseri riski belirgin oranda artmı tır (14).

2.3. Meme Kanseri Histopatolojik Sınıflama

Karsinomlar meme malignitelerinin büyük bölümünü meydana getirirler. Sarkomlar ise oldukça nadir görülen meme tümörleridir. Karsinomlar duktus ve lobül epitelinden köken alırlar. Histolojik olarak meme karsinomları in-situ ve invazivkarsinomlar olmak üzere iki büyük grupta sınıflandırılırlar. Non-invaziv meme kanserleri terim olarak epiteldeki malign dönü ümün bazal membrane a madı ı ve henüz metastaz yapma yetene i olmayan meme kanserlerini tanımlamak amacıyla kullanılır. ,nvaziv kanserler ise bazal membrane a arak stroma invazyonu olu turmu tümörlerdir. nvaziv tümörlerin vasküler yapılara ula arak metastaz yapma olasılı ı vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Meme kanseri histopatolojik sınıflama (15)

Meme kanseri histopatolojik sınıflama	
in situ karsinom	in situ duktal in situ lobuler
invaziv karsinom	invaziv duktal karsinom invaziv lobuler karsinom Tubuler karsinom invaziv kribriform karsinom Medüller karsinom invaziv papiller karsinom invaziv mikropapiller karsinom Müsinöz karsinom Apokrin karsinom Sekretuar (juvenil) karsinom Adenoid kistik karsinom Metaplastik karsinom Nöroendokrin karsinom inflamatuar karsinom

2.4. Moleküler ve İmmünohistokimyasal Sınıflama

Meme kanserinde genetik ve biyolojik özellikler tanımlandıkça tanı, prevansiyon ve tedavide önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bunlar arasında en önemli olanlar tümörün hormon reseptör ve HER2 durumudur. Bu sayede hedefe yönelik tedavilerde önemli gelişmeler elde edilmiştir.

Meme kanseri heterojen bir hastalık grubudur. Farklı biyolojik özellikleri olan tümörler, farklı klinik seyir ve tedavi yanıtlarına sahiptir. Tedavi seçimleri ve prognoz ile ilgili yorumlar tümörün büyüme faktör reseptörü durumuna göre (ER, PR, HER2) göre yapılır.

Günümüzde meme kanseri moleküler olarak 5 gruba ayrılmaktadır. Bunlar:

1. Luminal A (ER (+) ve/veya PR(+), HER2 (-)
2. Luminal B /ER (+) ve/veya PR (+), HER2 (+)
3. HER2 (+)
4. Normal meme like
5. Basal like/bazal/bazaloid (ER (-), PR (-), HER2 (-)

olarak sınıflandırılmaktadır.

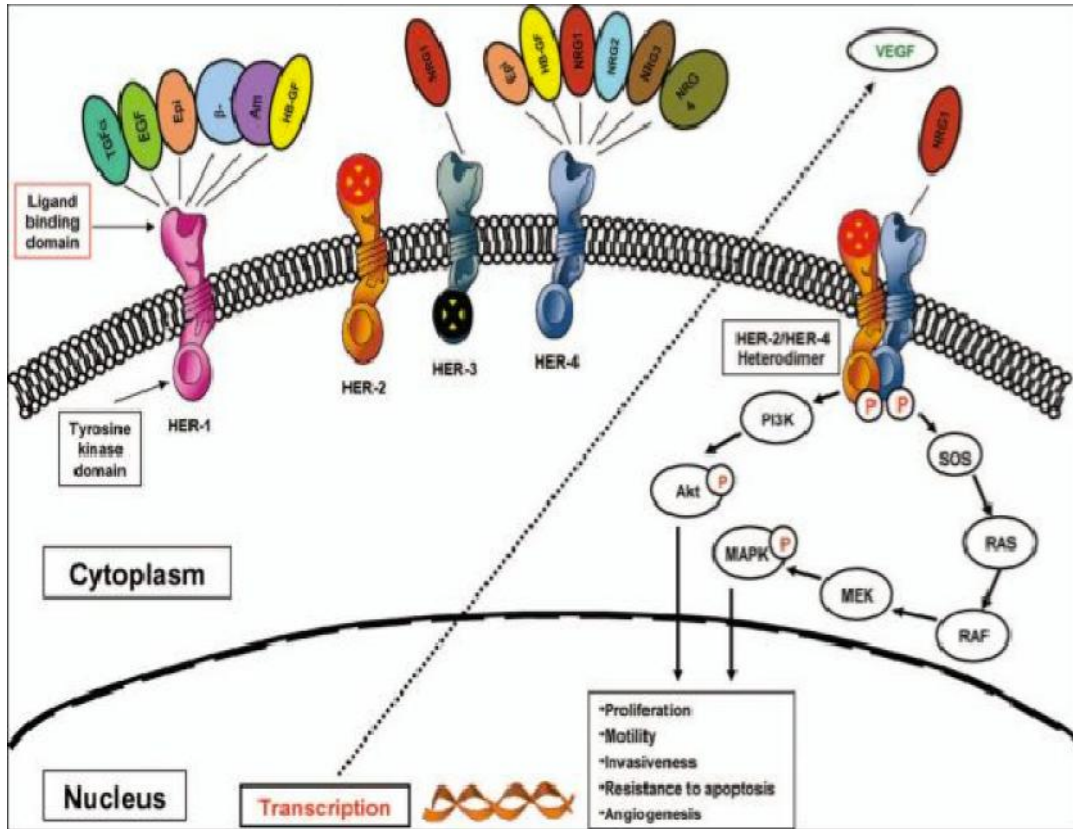
Yapılan çalışmalarda bu grupların prognozunun farklı olduğu gösterilmiştir. Bazaloid ve HER2 (+) grubun en kısa hastalısız ve genel sağ kalıma sahip olduğu, luminal özellik taşıyan tümörlerin ise daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir.

2.4.1. HER2

Aynı zamanda c-erbB-2 olarak da tanımlanan HER2/neu, meme kanserli hastaların %20-30'unda amplifiye ya da aşırı eksprese (p185 proteininin aşırı üretimi) olan bir gen dir (16). HER2 proteini intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan ve tip 1 protein kinaz büyüme faktör reseptörleri içinde yer alan bir transmembran proteindir.

Büyüme faktörü reseptör yolları, özellikle de tirozin kinaz reseptörleri, dokuda proliferasyon ve hücre sağ kalımında önemli rol oynarlar ve normal koşullarda sıkı bir şekilde düzenlenirler. Meme kanseri biyolojisinde en fazla Erb ailesi üzerinde çalışılmıştır.

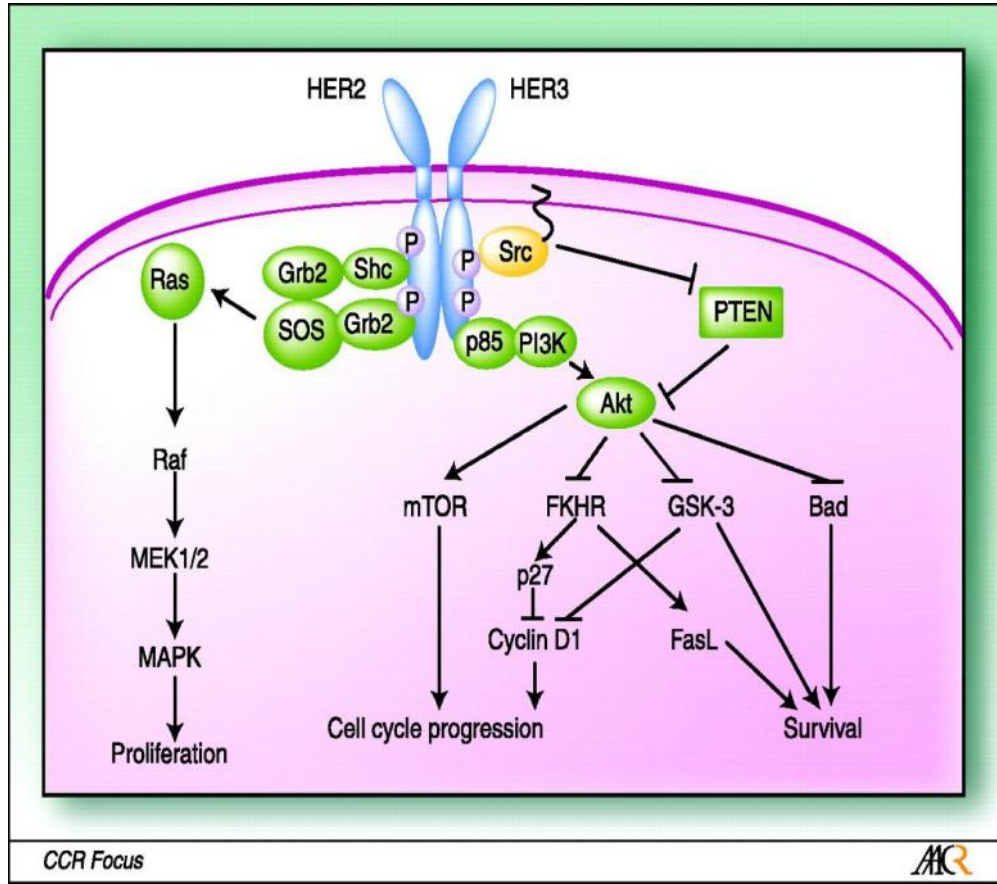
HER2 (EGFR2, erbB2) aynı zamanda EGFR1 (HER1, erbB1), erbB3 (HER3) ve erbB4 (HER4)ünde dahil oldu u reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir (ekil 1). HER1, HER3, HER4 reseptörlerinin ekstrasellüler bölgelerine heregulinler olarak adlandırılan ligandların ba lanması homo ve heterodimerizasyona ve kinaz aktivasyonuna yol açar. HER2 proteini kapalı bir konumda bulunur ve liganda sahip de ildir fakat HER1, HER3, HER4 ile dimerizasyon için tercih edilen bir partnerdir ve bu sayede aktivite gösterir (17). HER2'nin heterodimerizasyon için en önemli partneri HER3'dür (18). Moleküler düzeyde HER2 amplifikasyonu, p27'nin degradasyonunda oldu u gibi, cyclin D1, E ve cdk6'nın upregülasyonu yoluyla G1/S fazı hücre siklus kontrolünün yeniden düzenlenmesiyle ili kilidir. HER2 aynı zamanda SH2 bölgesi içeren proteinlerin de (ör.: src kinazlar) dahil oldu u önemli ikincil haberciler ile de etkile ir (ekil 2).



ekil 1. nsan epidermal büyüme faktörü reseptör ailesi (16).

HER2 gen amplifikasyonu ve protein a ırı ekspresyonu birbirleriyle güçlü bir ekilde korelasyon gösterirler ve bu tür tümörler açık bir ekilde artmı hücre büyümesi ve proliferasyonu sonucu daha yüksek gradlı olmaya e ilimlidirler. HER2'ye do rudan etkili tedavi almıyorlarsa artmı relaps riski ve daha kısa sa kalım gösterirler (18). ayrıca HER2 a ırı eksprese eden tümörler, HER2 negatif tümörlere göre hormon reseptörlerini daha

düyük düzeyde eksprese etmeye eğilimlidirler ve bu hormon reseptörleri pozitif olduğu zaman bile adjuvan endokrin tedavilere nisbi direnç anlamına gelir (19,20).



ekil 2: HER2 ile HER3'ün heterodimerizasyonu sonucu yolların aktivasyonu (18)

HER2 durumu bazı sistemik tedaviler için prediktiftir. Bu duruma en iyi örnek monoklonal bir antikor olan trastuzumab'dır. HER2 aırını ekspresyonu ya da amplifikasyonu prognostik bir faktör olmanın yanı sıra, p185 onkoproteinini ekstrasellüler bölgesini hedefleyen monoklonal bir antikor olan trastuzumab ya da oral tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib gibi HER2'ye doğrudan etkili tedaviler içinde prediktif faktör olarak rol oynar.

2.5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Hastalıklı yaşam kalımı (HSK) ve genel yaşam kalımı (GSK) ilikili her türlü parametre prognostik faktör olarak adlandırılır. Prognostik faktörler bir tümörün doğal seyri önceden belirlemek amacıyla kullanılır. Meme kanseri adjuvan tedavinin öneminin en net olarak ortaya konduğu tümörlerden birisidir. Tüm hastalara aynı tedavinin uygulanması

söz konusu olamayacağından, tedavinin bireyselleştirilmesi gündeme gelmektedir. Bu amaçla hastanın seyri ve prognozunu tahmin etmede kullanılacak belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde kullanılan prognostik faktörlerin bir kısmı hasta bağımlı iken, bir kısmı sadece tümörün biyolojik davranış karakteri ile ilgilidir. Meme kanserinde bu amaçla kullanılan hastaya bağımlı standart prognostik faktörler hastanın yaşı, menapoz durumu ve ırkı iken, tümöre bağımlı faktörler ise aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, histolojik alt tip, tümör büyüklüğü, nükleer ve histolojik grade, proliferasyon indeksi, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) durumu, lenfovasküler invazyon varlığı, HER2 durumunu içermektedir.

Bunların dışında, rutin kullanımda olmayan fakat prognostic ve prediktif değeri olduğu düşünülen faktörler de vardır (22):

1. Proliferasyon belirteçleri: Ki67, MIB-1
2. Plazminojen aktivator sistemler: Ürokinaz plazminojen aktivator, plazminojen aktivator inhibitör 1
3. Tümör anjiyogenezinin ölçümleri
4. İmmünohistokimya ile kemik iliğinde gizli metastazların saptanması

2.6. Meme Kanseri Evreleme

Günümüzde kullanılan evreleme sistemi tümör büyüklüğü (T), lenf nodu metastazı varlığı (N) ve uzak metastaz varlığına (M) dayalı olarak sınıflama yapılan TNM evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi ilk kez 1959'da "Union Internationale Contre Cancer" ve ardından "American Joint Committee for Cancer staging and End-Results Reporting"ın hazırladığı sınıflamaya dayanmaktadır. Zaman içerisinde güncel bilgiler ışığında değişikliklere uğramıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Meme Kanseri AJCC Primer Tümör (T) Evreleme Sistemi (23)

Klinik	Primer tümör (T)	Patolojik
TX	Primer tümör saptanamamaktadır	TX
T0	Primer tümör yok	T0
Tis	Karsinoma in-situ	Tis
T1	Tümör ≤ 20 mm	T1
	T Tümör ≤ 1mm	T1mi
	T Tümör > 1mm ve ≤ 5 mm	T1a
	T Tümör > 5 mm ve ≤ 10 mm	T1b
	T Tümör > 10 mm ve ≤ 20 mm	T1c
T2	Tümör >20 mm ve ≤ 50 mm	T2
T3	Tümör > 50 mm	T3
T4	Tümör herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına veya cilde direkt yayılım (ülserasyon veya cilt nodülü)	T4
	T Pektoral kasa ula mamı göğüs duvarı yayılımı	T4a
	T İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamayan meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri	T4b
	T T4a ve T4b birlikte	T4c
	T İnflamatuvar karsinom	T4d

Tablo 3. Meme Kanseri Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik Sınıflama (23)

N		
NX		Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1		psilateral seviye I-II aksiller fikse olmayan lenf nodu metastazı
N2		Fikse veya grupla mı ipsilateral seviye I-II aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarına metastaz
	N2a	Fikse ipsilateral seviye I-II aksiller lenf nodlarına metastaz
	N2b	Klinik olarak aksiller lenf nodu (ln) metastazı olmadığı nda, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı
N3		Aksiller ln tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral infraklavikuler ln metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryan ln metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller ln metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryan ln metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikuler ln metastazı
	N3a	psilateral infraklavikuler ln metastazı
	N3b	psilateral internal mammaryan ln veya aksiller ln metastazı
	N3c	psilateral supraklavikuler ln metastazı

Tablo 4. Meme Kanseri Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Patolojik Sınıflama (23)

pN		
pNX		Bölgesel ln saptanamamakta (patolojik inceleme için çıkartılmamı veya daha önce çıkartılmı)
pN0		Histolojik olarak bölgesel ln metastazı yok
	pN0(i-)	Histolojik olarak bölgesel ln metastazı yok, immunhistokimya (IHC) negatif
	pN0(i+)	Histolojik bölgesel ln metastazı yok, IHC yöntemle pozitif < 0.2 mm tümör varlı ı
	pN0(mol-)	Histolojik bölgesel ln metastazı yok, negatif polimeraz zincir reaksiyonu
	pN0(mol+)	Histolojik veya IHC ile saptanmı bölgesel ln metastazı yok, pozitif polimeraz zincir reaksiyonu
pN1		Mikrometastaz veya 1-3 aksiller ln'larında ve/veya internal mammarian ln'larında sentinel ln biyopsisi ile saptanan, klinik olarak saptanmayan metastaz
	pN1mi	Milkrometastaz (0.2 mm'den büyük (ve/veya 200 hücreden fazla), 2.0 mm'den büyük de il
	pN1a	1-3 aksiller ln'ndametastaz (en az birinde 2.0 mm'den fazla)
	pN1b	nternal mammarian ln'larında mikrometastaz ya da klinik negative hastada sentinel ln'nda makrometastaz

pN1c	1-3 aksiller ln'nda ve internal mammarian ln'nda mikroskopik metastaz ya da klinik negative hastada sentinel ln'nda makrometastaz
pN2	4-9 aksiller ln'nda metastaz veya aksiller ln metastazı olmadı ında internal mammarin ln'larında klinik olarak saptanan metastaz
pN2a	4-9 aksiller ln metastaz (2.0 mm'den büyük en az bir tumor oda ı)
pN2b	Aksiller ln metastazı yok iken, internal mammarian ln'larında klinik olarak saptanan metastaz
pN3	10 veya daha fazla aksiller ln'unda veya infraklvikuler ln'unda veya bir ya da daha fazla aksiller ln pozitif oldu ında klinik olarak saptanabilen ipsilateral internal mammarian ln metastazı veya internal mammarian ln klinik olartak saptanamayan mikrometastaz ile birlikte 3 'den fazla aksiller ln metastazı veya ipsilateral supraklavikuler ln metastazı
pN3a	10 veya daha fazla aksiller ln metastazı (2.0 mm'den büyük en az bir tümör oda ı) veya infraklavikuler ln metastazı
pN3b	Bir veya daha fazla pozitif aksiller ln varlı ında ipsilateral internal mammarian ln metastazı veya 3'den daha fazla aksiller ln ve internal mammarian ln mikrometastazı veya klinik

		olarak belirgin olmayan fakat sentinel ln biyopsisi ile saptanan marometastaz
	pN3c	Ipsilateral supraklavikuler ln metastazı

Tablo 5. Meme Kanseri Uzak Metastaz Evrelemesi (M) (23)

M	
M0	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz bulunamıyor
cM0 (I+)	Klinik ve radyolojik olarak metastaz saptanamayan hastada, metastaza ait bulgu ve semptom olmaksızın 0.2 mm ² den daha az hücre depositlerinin moleküler veya mikroskopik olarak periferik kan, kemik iliği ya da bölgesel olmayan nodal tutulumlardan tesbit edilmesi
M1	Klinik ve radyolojik olarak tesbit edilmiş uzak metastaz ve/veya histopatolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük metastaz

Tablo 6. Meme Kanseri Evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.7 Meme Kanserinde Lokal Tedavi

2.7.1. Cerrahi tedavi

Meme kanserinin erken evrelerde küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Radikal mastektomi eskiye oranla daha az uygulanan bir seçenek olmakla birlikte, internal mammarian lenf nodu disseksiyonu, aksilla negatif hastalarda evre de i ikli ine neden olabilece inden son dönemde tekrar gündeme gelmi tir. Bununla birlikte Handley'in çalı masında aksilla negatif olan hastaların %8'inde internal mammarian lenf nodu metastazı oldu u, bu oranın üst iç kadranda yerle en tümörlerde %14 oldu u görülmü tür (24). Günümüzde erken evre meme kanserinin cerrahi tedavisinde öncelikle tercih edilen yakla ımlar modifiye radikal mastektomi ve meme koruyucu ameliyatlardır. yapılan çalı malarda bu iki yöntem arasında sa kalım açısından fark bulunmamakla birlikte, meme koruyucu ameliyat yapılanlarda lokla rekürrens olasılı ının yüksek oldu u gösterilmi tir (25).

2.7.2. Radyoterapi

Meme kanserinde radyoterapinin hem lokal kontrolü arttırdı ı hem de genel sa kalımı uzattı ı bildirilmektedir. Hem meme koruyucu hem de lokal ileri tümörlerde multidisiplinle yakla ımda önemli bir yeri vardır. Meme koruyucu cerrahi yapılmı tüm hastalarda postoperatif meme ı ınlaması yapılması standart bir uygulamadır (26). Operasyondaki cerrahi sınırlar güvenli sınırdı oldu u sürece adjuvan radyoterapinin 6 aya kadar geciktirilmesinin nüks ve mortalite açısından olumsuz bir etkisinin olmayaca ı dü ünülmektedir.

2.8. Meme Kanserinde Adjuvan Sistemik Tedavi

2.8.1. Adjuvan kemoterapi alması gereken hastaların belirlenmesi

Meme kanserinde son yıllarda yapılan moleküler ve imünhistokimyasal çalı malarla alt grupların belirlenmesi, farklı prediktif ve prognostik markırların saptanmaya ba lanması bireysel tedaviyi gündeme getirmektedir. Tedavi kararını vermeden önce hastanın ve tümörün özellikleri detaylı olarak incelenmelidir.

Adjuvan kemoterapide amaç, klinik ve radyolojik olarak saptanamayan mikroskopik

hastalığı yok etmektedir. Son yıllarda meme kanseri mortalitesindeki azalma adjuvan tedavilerin gelişimine de bağlıdır. Erken evre meme kanserinde %50 ile %95 arasında 5 yıllık sağ kalım sağlanabilmektedir. Özellikle HR negatif meme kanserli hastalar adjuvan kemoterapiden daha fazla fayda görmektedir.

Tedavi kararını vermede bize yardımcı olan pek çok rehber bulunmaktadır. Bunlardan iki önemlisi St Gallen Konsensusu ve EBCTCG metaanalizlerinin sonuçlarıdır (27, 28).

Hangi hastaya ne tür sistemik adjuvan tedavi verileceği hastaya ve tümöre bağlı faktörlere dayanarak verilen bir karardır. Bu kararda yaş, menopozal durum, komorbid hastalıklar gibi hastaya ait faktörler de önemli rol oynar. Sistemik tedavi kararını vermede etkili faktörler aşağıda sıralanmıştır.

- Tümör boyutu: Nod negatif meme kanseri hastalarında tümör boyutunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir (29, 30). Amerikan Kanser Derneği'nin istatistiklerine göre tek başına tümör boyutuna dayalı rölatif beş yıllık sağ kalım oranları; 2 cm, 2.1 ila 5 cm ve > 5 cm'lik tümör boyutları için sırasıyla %95, %82 ve %63'dür (29).
- Tümör histolojisi: Tubuler ve musinöz (kolloid) karsinomlar olumlu histolojilerdir. Salt tubuler veya musinöz meme kanseri teşhis konulan hastalar, ameliyatı takiben mükemmel bir prognoz ortaya koymaktadır. Bu nedenle patolojik lenf nodu tutulumu yoksa kemoterapi uygulanmasını önermemekteyiz. Meme kanserinin diğer histolojik türlerinde kemoterapinin rolü nod durumu ve tümör boyutuna dayanmaktadır.
- Nod durumu: Meme kanseri rekürrens riski, patolojik olarak tutulan lenf nodları (2 mm'lik bir kanser odağından daha büyük bir ya da daha fazla nod olarak tanımlanır) bulunan hastalarda önemli oranda artmaktadır. Lokalize hastalık bulunanlara kıyasla bölgesel hastalık bulunanlarda (lenf nodlarına yayılım) beş yıllık sağ kalım oranı daha düşüktür (sırayla %99'a karşı %84) (31).
- Östrojen ve progesteron reseptörleri: Meme kanserinde ER hem bir prognostik faktör hem de prediktif faktördür. ER pozitif tümürlü hastalarda sağ kalım, negatif olanlara göre en azından ilk dört yılda daha fazladır. Diğer yandan ER'nün pozitif olması hastanın endokrin tedaviden faydalanacağı anlamına gelir. Günümüzde kormon reseptör tayini tümör dokularında immünohistokimya tetkiki ile yapılmaktadır (32).

- HER2 durumu: Meme kanserinde kötü prognosis göstergesi olan faktörlerden birisi de 17. kromozomda yer alan HER2 geninin amplifikasyonu sonucu hücre membranında normalden fazla sayıda eksprese edilmiş HER2/neu proteindir (33).
- Genomik profil: ER pozitif meme kanserli kadınlarda genomik profil, adjuvan kemoterapi alması gereken kadınların seçiminde yararlı olabilir. 21-gen rekürrens skoru (RS, Oncotype DX®), prognostik belirlemeler içinde en iyi şekilde doğrulananlar arasındadır. RS'dan patolojik nod tutulumu bulunmayan ve adjuvan kemoterapi ile devam edip etmemesine karar verilmemiş hastalarda yararlanmaktadır.
- Yarar-risk hesaplayıcıları: Bu hesaplayıcılardan Adjuvant! Online en fazla incelenen ve çoklu popülasyonlarla doğrulanmış hesaplayıcıdır (34-40). Diğer hesaplayıcılar ise Cancermath.net (36,37) ve The FinProg Project'i (41, 42) içermektedir.

St Gallen Konsensus toplantısında hastalar, tümöre ve hastaya bağlı özelliklere göre risk gruplarına ayrılmıştır (Tablo 7). Meme kanseri, endokrin tedaviye yanıt veren, vermeyen ve endokrin tedaviden alacağı yarar belirsiz olan ekinde üç kategoriye ayrılmıştır. Hormon reseptörleri pozitif olan düşük risk kategorisindeki hastalara sadece endokrin tedavi önerilirken, orta ve yüksek riskli gruptakilere ek olarak kemoterapi de önerilmiştir. Hormon reseptörleri negatif hastaların hepsine kemoterapi önerilmiştir.

Tablo 7. St Gallen Konsensusu'na göre risk kategorileri

Düük risk	Orta risk	Yüksek risk
Nod negatif aa idakilerin hepsi Primer tümör ≤ 2 cm Grade 1 Vasküler invazyon yok Ya ≤ 35 HER2 negatif	A-Nod negatif aa idakilerin biri Primer tümör >2 cm Grade 2-3 Vasküler invazyon var HER2 pozitif Ya <35 B-Nod pozitif(1-3ln) HER2 negatif	Nod pozitif (1-3 ln) HER2 pozitif Nod pozitif (4 ln tutulm)

2.8.2. Kemoterapinin Seçimi

2012 yılında The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tarafından gerçekleştirilen metaanalizin standart antrasiklin bazlı terapinin siklofosamid, metotreksat, 5-fluorourasil (CMF) tedavisine denk olduğunu düşündürmesine rağmen, CMF dose dense antrasiklinli rejimlere göre daha az etkilidir. Sonuçlar ayrıca adjuvan rejime ilave edilecek taksanların yararını da doğrulamaktadır (43).

Taksanlar (dosetaksel, paklitaksel), erken evre meme kanserine karşı en etkili tekli ajanlar arasında yer almaktadır. Adjuvan taksanların etkisi EBCTGC 2012 metaanalizinde incelenmiştir. Her iki kolda da aynı kontrol rejiminin kullanıldığı çalışmalarda, taksanların antrasiklin rejimine ilave edilmesiyle, taksan kullanılmayan antrasiklin terapisine kıyasla 8 yılda aa idaki sonuçlar elde edilmiştir (43):

- Rekürrens riskinde azalma (rölatif risk, 0.84, 95% VI 0.78-0.91). Bu oran rekürrenssiz sa kalımda %4.6'lık mutlak kazanıma kar ılık gelmektedir.
- Meme kanseri mortalitesi riskinde, meme kanserine özgü toplam sa kalımda %2.8'lik iyile meye kar ılık gelen bir azalma (RR0.86, 95% CI 0.78-0.91)
- Toplam mortalite riskinde %3.2'lik mutlak kazanıma kar ılık gelen bir azalma (RR 0.86, 95% CI 0.79-0.93)

Taksan eklenmesinin ya , nodal durum, tümör boyutu, tümör derecesi ve ER durumundan ba ımsız oldu u görölmü tür. Bu sonuçlar meme kanseri tanısı yeni konulan kadınlarda adjuvan tedaviye taksan eklenmesinin yararlarını do rulamaktadır.

Meme kanseri adjuvan tedavisinde standart bir rejim mevcut de ildir. Yaygın olarak kullanılan rejimler unlardır:

- **AC → T--** Doksorubisin 60 mg/m² ve siklofosamid 600 mg/m² dört siklus, takiben paklitaksel 175 mg/m², dört siklus. alternatif olarak paklitaksel 12 hafta boyunca haftada 80 mg/m² verilebilir (44).
- **TAC-** Doksorubisin 50 mg/m², dosetaksel 75 mg/m² ve iklofosamid 500 mg/m², her üç haftada bir 6 siklus (45).
- **CMF--** Siklofosamid 600 mg/m², metotreksat 40 mg/m², 5-fluorourasil 600 mg/m², üç haftada bir 6 siklus (46, 47).
- **FEC--** 5-fluorourasil 500 mg/m², epirubisin 100 mg/m², siklofosamid 500 mg/m², her üç haftada bir 6 siklus (48)
- **FEC → T--** Üç siklus, her üç haftada bir FEC, takiben üç siklus dosetaksel 100 mg/m² (49, 50).
- **TC --** Dosetaksel 75 mg/m² artı siklofosamid 600 mg/m², üç haftada bir dört siklus (51).

Hastaların ço u için uptodate önerisi antrasiklin sontası taksan tedavisidir, çünkü EBCTCG metaanalizi 10 yılda rekürrens ve ölüm risklerinde mutlak iyile meyi ortaya koymu tur (43).

2012 yılında American Society of Clinical Oncology (ASCO) toplantısında; doz yo un AC→T, doz yo un AC→T'yi takiben paklitaksel artı gemsitabin ya da TAC tedavilerine rastgele da ıtılmı 4,894 kadını (%65'inde nod tutulumu mevcut; %80'inde ER-pozitif hastalık) kapsayan faz III çalı manın ilk sonuçları sunulmu tur (52). Majör bulgular unlardır:

- 5 yıllık hastaliksız sa kalım oranı tedavi gruplarında benzerdir (doz yo un AC→T:%82, doz yo un AC→TG %81 ve TAC %80).
- 5 yıllık toplam mortalite oranı da aynı ekilde benzerdir (sırasıyla %89, %90 ve %90).
- TAC grubu febril nütropeni ve diyare dahil anlamlı olarak daha ciddi (grade 3/4) toksisite ile ili kili bulunmu tur. Ancak grade 3/4 nörotoksosite ile bulunmu tur.

Bu verilere dayalı olarak antrasiklin artı taksan rejimi için aday olan hastalarda doz yo un AC→T tercih edilen rejimdir. Antrasiklin terapisi için kontrendikasyonu bulunan hastalarda CMF ve TC kabul edilebilir alternatiflerdir.

2.8.2. Adjuvan Hormonal Tedavi

Hormon reseptör (HR) pozitifli i saptanan hastalarda %60-70 cevap elde edilebilen tedavi yöntemidir. Adjuvan, neoadjuvan, palyatif tedavide kullanılmaktadır. Tamoksifen, GnRH analogları, aromataz inhibitörleri en sık kullanılan ajanlardır (53).

2.9. FOXP3

FOXP3 transkripsiyon faktörü, immün sistemin geli imi ile fonksiyonunun regüle edilmesinde yer alan forkhead/winged-helix transkripsiyon ailesinin bir üyesidir (54). mmünsupresif regülatör T hücrelerinin (Treg) geli im ve fonksiyonlarında kritik olarak yer alan bir transkripsiyon faktörüdür. (55). FOXP3 fonksiyon kaybı Treg'lerin eksilmesine yol açarak letal otoagresif lenfoproliferasyona neden olurken, a ırı ekspresyonu ise a ır immün yetmezlikle sonuçlanmaktadır (56). Yüksek Treg düzeyleri periferik kanda, lenf nodunda, tümör numunelerinde ve farklı türdeki kanser hastalarının asitlerinde bildirilmi tir (57-62). Ba langıçta FOXP3 ekspresyonunun hemoatopoetik hücre ve dokularla sınırlı oldu u dü ünölmekteydi; ancak yakın zamanlarda normal meme ve meme karsinom dokusunda da anti-FOXP3 boyanma raporlanmı , analiz edilen pankreatik adenokarsinom dokularının %60'ında ve pankreatik kanser hücrelerinde FOXP3 ekspresyonu gözlemlenmi tir (63-64). Son veriler tümör hücrelerinde FOXP3 ekspresyonunun meme kanserinde zayıf bir prognostik faktör olabilece ini dü ündürmektedir (65). Buna kar ılık FOXP3'ün bir tümör süpresör geni oldu u ve Skp2

(S-fazı kinaz protein 2) ile HER2 gibi meme kanseri onkogenlerinin transkripsiyonel faktörü olarak etki etti i de gösterilmi tir (63, 66). Bu bulgular do rultusunda FOXP3 pozitif tümörlerde, kemoterapi ile tedavi edilen meme kanseri hastalarının küçük bir retrospektif serisinde sa kalımda iyile menin yeni bir ba ımsız prognostik faktörü oldu u açıklandı (67). İginç bir ekilde FOXP3 ekspresyonunun olumlu de erinin taksanlarla tedavi göre hastalar için anlamlı olmadı mı, yalnızca antrasiklinlerle tedavi edilen hastalarda anlamlı oldu unu dü ündürmü tür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Biz bu çalı mada, Dr. Lütfi Kırdar Kartal E itim ve Ara tırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Klini i'nde takip edilen, meme dokusu örnekleri hastanemiz Patoloji Klini i tarafından incelenerek tanısı konmu , HER2 negatif, ER ve PR pozitif, adjuvan kemoterapi tedavisi almı , opere meme karsinomlu 93 hastayı retrospektif olarak de erlendirdik. Hastaların tamamı antarsiklin bazlı adjuvan kemoterapi alırken, 58 tanesi antrasiklin sonrası taksanlı kemoterapi de almı tır. Antrasiklinli tedavi emaları 4 kür AC (Doksorubisin 60 mg/m² IV 1. gün, Siklofosfamid 600 mg/m² IV 1. gün, 21 günde bir), 6 kür FEC (5-fluorourasil 500 mg/m² IV 1. gün, Epirubisin 100 mg/m² IV 1. gün, Siklofosfamid 500 mg/m² IV 1. gün, 21 günde bir), 3 kür FEC, 4 kür EC (Epirubisin 100 mg/m² IV 1. gün, Siklofosfamid 900 mg/m² IV 1. gün, 21 günde bir) ekinde ve taksanlı emalar 4 kür Dosetaksel (100 mg/m² IV 1. gün, 21 günde bir), 3 kür Dosetaksel veya 12 haftalık Paklitaksel (80 mg/m² IV 1. gün, haftada bir) ekindeydi. HER2 pozitif, ER/PR negatif hastalar çalı maya alınmamı tır.

Meme kanserli hastalarda kemoterapi rejimine göre (tek ba ına antrasikline kar ı ard ık antrasiklin – taksan rejimi) adjuvan kemoterapinin etkilili i için kanser hücrelerinde FOXP3 eksresyonunun prediktif de erini ara tırdık. Bu amaçla hastaların mevcut meme tümörü içeren parafin bloklarından 3 mikron kalınlı ında kesitler alınarak deparafinizasyon i lemi uygulanmı tır. Antijen retrieval solüsyonu sonrası hidrojen peroksit uygulanarak endojen peroksit aktivitesi bloke edilmi tir. Kesitlerde monoclonal mouse anti-human FOXP3 (Novus-Biologicals-NBP1-74061) antikoru ile 1/200 dilüsyonda inkübasyon sa lanmı tır. Bond primary ve Bond polymer ile i lem sonrası Bond PAB mix solüsyonda bekletilen kesitlere zıt boya olarak Hemotoksilen uygulanmı tır. Kesitlerdeki tümör hücrelerinin %25'inden fazlası boyananlar pozitif olarak kabul edilmi tir. Sitoplazmik ve/veya nükleer boyanma yo unlu u zayıf ise 1+, kuvvetli ise 2+ olarak derecelendirilmi tir.

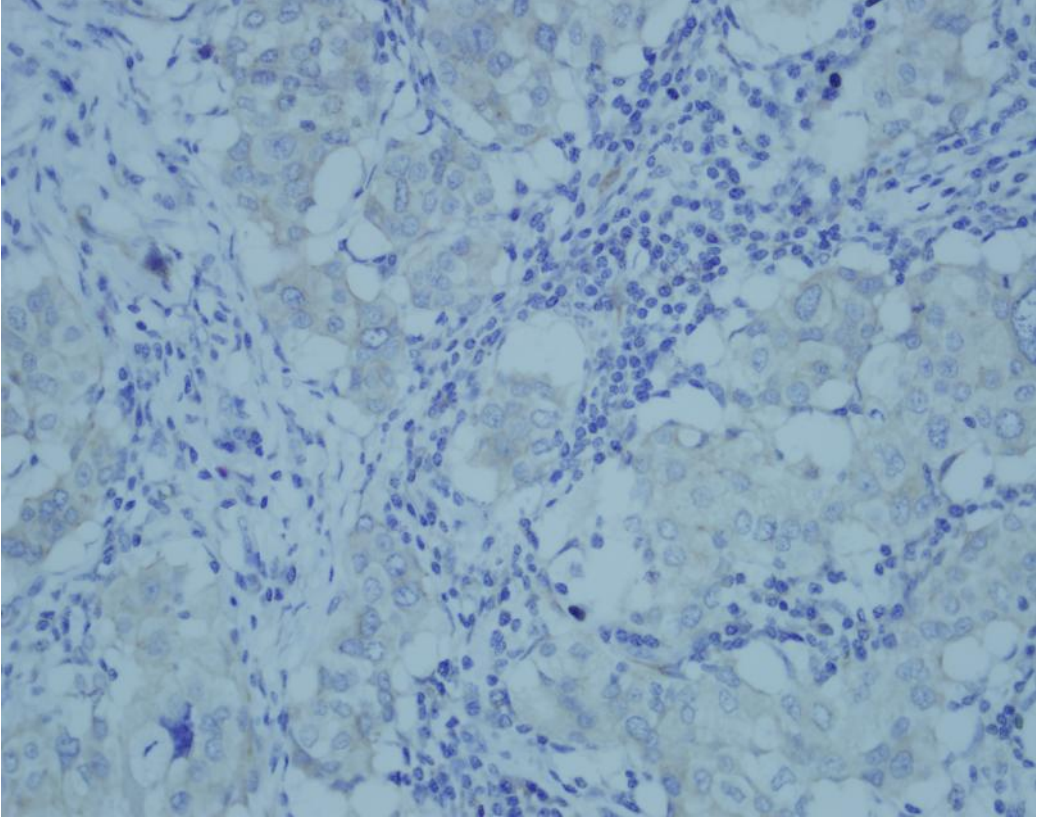


Foto raf 1: FOXP3 ile sitoplazmik kuvvetli boyanma x40

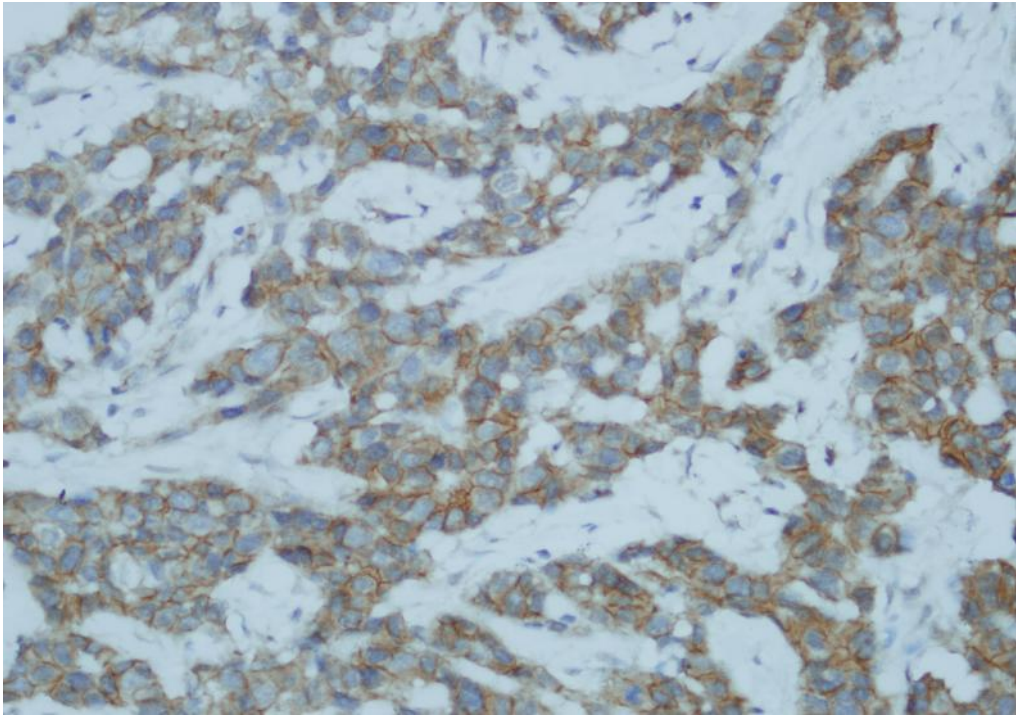


Foto raf 2: FOXP3 ile sitoplazmik zayıf boyanma x40

Genel sa kalım (OS), ilk meme kanseri tanısı tarihinden ölüm veya son izlem tarihine ?? kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyona kadar geçen süre (PFS) tanı tarihinden hastalık progresyonunun saptandı ı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Çalı ma verileri de erlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra niceliksel verilerin kar ıla tırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin kar ıla tırılmasında ise Ki-kare testi kllanıldı. Sa kalım analizlerinde Kaplan Meier e risi ve log-rank analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde de erlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafından izlenen, opere edilmiş, hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif, adjuvan kemoterapi almış 93 hasta üzerinde, hastaların dosyaları incelenerek, retrospektif olarak yapılmıştır.

Hastaların yaşları 29 ile 75 arasında değişmekte olup, medyan yaş 47'dir. Ortanca çıkarılan lenf nodu sayısı 14 (2-37), pozitif lenf nodu sayısı 2 (0-20) olarak tespit edilmiştir. Hastaların %6'sı 35 yaş altındadır. %58 hasta premenopozde, %42 postmenopozdedir. %14 hastada 1. ve 2. derece akrabalarda meme kanseri öyküsü vardır. %61 hastaya modifiye radikal mastektomi, %39 hastaya ise meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır. İnvasiv duktal karsinom %88 oranında tespit edilmiştir, diğer histolojik tiplerin toplamı ise %18'dir. Operasyon sonrası patolojik (p) T1 %17, pT2 %65, pT3 %15, pT4 %3 tespit edilmiş olup, pN0 %36, pN1 %35, pN2 %18, pN3 %11 oranında tespit edilmiştir. Evre 1-2 hasta %68, evre 3 hasta %32'dir. Hastaların tamamı ER ve/veya PR pozitifdir. %60 hastada lenfovasküler invazyon mevcut olup, %50 hastada perinöral invazyon pozitif saptanmıştır. %2 hasta grade 1, %78 hasta histolojik grade 2, %20 hasta grade 3'tür. Antrasiklinli rejim olarak 4AC, 6FEC, 3 FEC, 4 EC kullanılmış olup bunların kullanılma yüzdeleri sırasıyla %57, %15, %19, %9'dur. %58 hasta taksanli rejim almıştır. %76 hasta adjuvan radyoterapi almıştır. Tüm hastalar hormonoterapi almış olmakla birlikte tamoksifen alanlar %60, letrozol alanlar %16, anastrozol alanlar %24'dür. %67 hastanın tümör bloğunda FOXP3 ile boyanma olması, bunların %32'si 1+, %35'i 2+ boyanmıştır.

Tablo 8 . Genel Hasta Özellikleri

	min-max	ortanca (n=93)
ya	29-75	47
çıkarılan lenf nodu sayısı	2-37	14
pozitif lenf nodu sayısı	0-20	2
	n	%
premenopoze hasta	54	58
postmenopoze hasta	39	42
ailede meme ca öyküsü	13	14
<35 ya hasta	6	6
modifiye radikal mastektomi yapılanlar	57	61
meme koruyucu cerrahi yapılanlar	36	39
invaziv duktal karsinom	82	88
diğer histolojik tipler	11	12
pT1	16	17
pT2	60	65
pT3	14	15
pT4	3	3
N0	33	35
N1	33	35
N2	17	18
N3	10	12
evre 1-2	63	68
evre 3	30	32
lenfovasküler invazyon pozitifliği	56	60
perinöral invazyon pozitifliği	47	50
histolojik grade 1	2	2
histolojik grade 2	73	79
histolojik grade 3	18	19
4 AC rejimi alan hastalar	53	57

6 FEC rejimi alanlar	14	15
3 FEC alanlar	18	19
4 EC alanlar	8	9
taksanlı rejim alan hastalar	58	62
taksanlı rejim almayan hastalar	35	38
adjuvan radyoterapi alan hastalar	71	76
adjuvan radyoterapi almayan hastalar	21	24
tamoksifen alanlar	56	60
letrozol alanlar	15	16
anastrazol alanlar	22	24

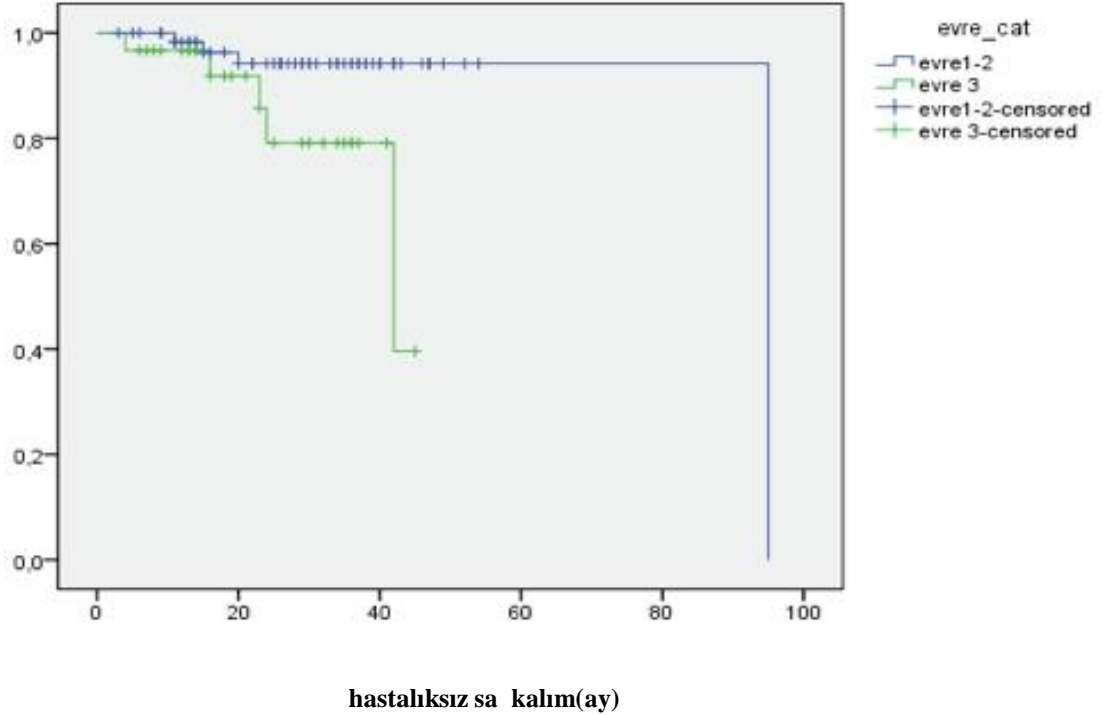
Tablo 9. FOXP3 ile boyanma

FOXP3	n	%
boyanma yok	31	33
boyanma var	62	67
1+ boyanma	30	32
2+ boyanma	32	35

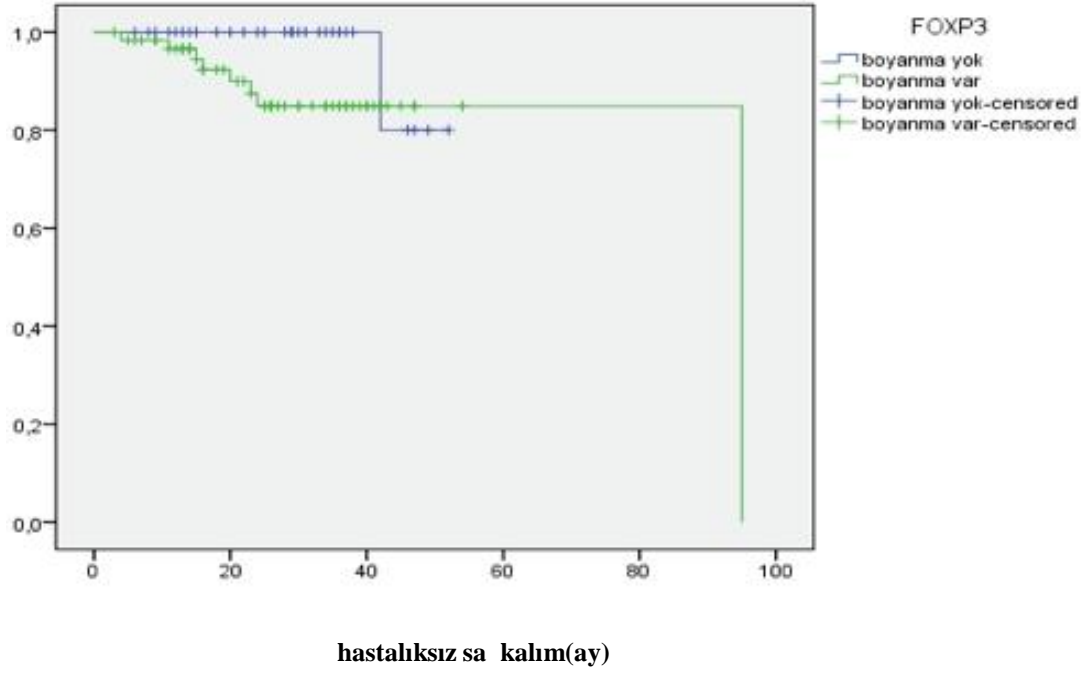
35 ya altı ve üstü hastalarda FOXP3 ile boyanma sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,093$). Premenopoz hastalarda FOXP3 ile boyanma %33 iken, postmenopoz hastalarda %29 saptanmış olup iki grup arasında FOXP3 ile boyanma açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,181$). Ailede meme kanseri öyküsü bulunanlarla bulunmayanlar arasında boyanma açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,552$). pT evreleri iki gruba ayrılıp incelendiğinde pT1-2 ve pT3-4 arasında FOXP3 ile boyanma açısından fark bulunamamıştır ($p=0,704$). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalar ile lenf nodu tutulumu olanlar arasında FOXP3 ile boyanma bakımından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,646$). Evre 1-2 hastalarla, evre 3 hastalar kıyaslandığında FOXP3 ile boyanma açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,638$). ER negatifler ve pozitifler kıyaslandığında boyanma açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,593$). Lenfovasküler ve perinöral invazyon saptananlarla saptanmayanlar arasında FOXP3 ile boyanma açısından anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0,134$).

Ortanca takip süresi 95 ay olup, hastalüksız sa kalım (HSK) 83,8 aydır (%95 güven aralı ı: 74,9-92,6). 93 hastada takip süresi boyunca ölüm gözlenmemi tir. Rekürrens görölme süresi evre 1-2 grubunda ortanca 90 ay, evre 3 grubunda ortanca 38 aydır, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,02). Lenfovasküler invazyon bulunanlarda HSK 78 ay, bulunmayanlarda 51 aydır ve sonuçlar arasında anlamlı fark saptanmamı tir (p=0,284). Perinöral invazyon bulunanlarda HSK 79 ay, bulunmayanlarda 52 aydır ve sonuçlar arası anlamlı fark saptanmamı tir (p=0,185). FOXP3 ile boyanma gösterilen tümörü olan hastalarda HSK süresi ortanca 83 ay, boyanma olmayan tümörü olan hastalarda ortanca HSK 50 ay olup, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamı tir (p=0,181).

ekil 3. Evrelere göre hastalüksız sa kalım e risi



ekil 4. FOXP3 boyanma durumuna göre hastaliksiz sa kalm e risi



5. TARTI MA

Mevcut veriler, meme kanseri hücrelerinde FOXP3 ekspresyonu yoklu unun antrasiklin direnciyle ili kili oldu unu dü ündürmektedir. Bu durum, "FOXP3 ekspresyonu yoklu u, meme kanserinde adjuvan tedaviye dosetaksel eklenmesinden fayda görecek bir alt sınıfı tanımlayabilir" varsayımına neden olmaktadır (3).

Belirli bir kemoterapi rejimine meme tümörlerinin hepsi e it derecede yanıt vermez, bu durum özellikle de erken de erlendirmenin mümkün olmadı ı adjuvan süreçte, etkili tedavinin gecikmesine ve etkisiz tedavinin gereksiz yan etkilerine maruz kalınmasına neden olur. Bu nedenle spesifik bir kemoterapi rejimine yanıt verme olasılı nın yüksek oldu u hastaları seçebilecek biyolojik markırların tanımlanması önemlidir.

FOXP3 immün sistem geli iminin regüle edilmesinde yer alan transkripsiyel bir faktördür. (68,69). Ba langıçta FOXP3 ekspresyonunun hematopoietik hücrelerle sınırlı oldu u dü ünülmü tür. Ancak ba ta insan tümör hücreleri olmak üzere di er dokularda da FOXP3 ekspresyonu gözlenmi tir (70). Yakın zamanlarda Zuo ve arkadaş ları FOXP3'ün meme kanseri onkogenleri olan Skp2 ve HER2 için transkripsiyonel bir represör olarak davrandı nı ve böylece meme kanseri hücre büyümesini bastırdı nı bildirmi tir (71,72). Yeni çalı malar, hücre döngüsü regülasyonundaki de i imin ba ta antrasiklinler gibi ajanlar olmak üzere kemoterapiye direnç ya da duyarlılıkta yer alabilece ini öne sürmü tür (73).

FOXP3'ün anti-onkojenik özellikleriyle uyumlu olarak, neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen meme karsinomlu 103 hastayla yapılan retrospektif çalı mada, meme kanseri hücrelerinde FOXP3 ekspresyonun daha iyi sa kalımla ili kili oldu u ortaya konmu tur (74). Çok de i kenli analizde FOXP3 pozitif tümör hücreleri varlı ı daha iyi bir sa kalım için ba ımsız bir prognostik faktör olu turmu tur. FOXP3'ün olumlu prognostik de erinin antrasiklin bazlı tedavi gören hastalarla sınırlı olması, ancak taksanlarla tedavi olan hastalarda anlamlı olmaması, antrasiklin kullanımıyla il kili bir prognostik önemi dü ündürmü tür (74).

Faz III, prospektif, randomize UNICANCER-PACS 01 çalı masında meme kanseri hücrelerinde FOXP3 ekspresyonunun prognostik de erinin adjuvan rejime ba lı oldu u gösterilmi tir. Antrasiklin + taksanla tedavi edilen hastaların sa kalımlarının FOXP3 negatif veya pozitif hastalarda farklı olmadı ı, ayrıca FOXP3

pozitif olup sadece antrasiklinle tedavi edilen hastaların sa kalımlarının da bunlarla aynı oldu u gösterilmi tir (3). Yalnızca FOXP3 negatif tümörü olan ve tek ba ina antrasiklinle tedavi edilen hastalarda toplam sa kalım önceki üç gruba göre daha kötüdür.

Merlo ve arkadaş larının JCO'da yayınlanan çalı masında Milan 3 ve Milan 1 çalı masının hastaları kullanılmı tır. Milan 3 çalı masındaki meme spesmenlerinin %57'sinde, Milan 1 çalı masındaki meme spesmenlerinin ise %73'ünde FOXP3 ekspresyonu clone PCH101 ile immunohistokimyasal boyamada pozitif saptanmı tır (75). Milan 3 çalı masında FOXP3 ekspresyonu aksiller lenf nodu metastazı ile korele bulunmu , tümör çapı, tümör derecesi, östrojen reseptör durumu veya ya gibi di er parametrelerle korelasyon saptanmamı tır. Univariante analizde primer meme karsinomunda FOXP3 ekspresyonu uzak metastaz ve genel sa kalımla ili kili bulunmu ancak lokal nükle ili kili bulunmamı tır. Multivariate analizde FOXP3 ve azalan genel sa kalım arası anlamlı ili ki var. FOXP3 ekspresyonu ile kötü prognoz arasında yüksek anlamlılıkta ili ki saptanmı , bu da FOXP3'ün yeni bir prognostik markır olarak tanımlanmasına neden olmu tur. FOXP3 ekspresyonunun nod-negatif hastalarda prognostik riski belirlemede özellikle önemli oldu u vurgulanmı tır, öyle ki nod-negatif FOXP3 pozitif hastalarda genel sa kalım nod-negatif FOXP3-negatif hastalardan anlamlı olarak daha kötüdür.

Bizim çalı mamızda, 35 ya altı ve üstü hastalarda FOXP3 ile boyanma sıklı ı açısından anlamlı fark bulunamamı tır ($p=0,093$). Premenopoze hastalarda FOXP3 ile boyanma %33 iken, postmenopoze hastalarda %29 saptanmı olup iki grup arasında FOXP3 ile boyanma açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamı tır ($p=0,181$). Ailede meme kanseri öyküsü bulunanlarla bulunmayanlar arasında boyanma açısından anlamlı fark bulunamamı tır ($p=0,552$). pT evreleri iki gruba ayrılıp incelendi inde pT1-2 ve pT3-4 arasında FOXP3 ile boyanma açısından fark bulunamamı tır ($p=0,704$). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalar ile lenf nodu tutulumu olanlar arasında FOXP3 ile boyanma bakımından anlamlı fark bulunamamı tır ($p=0,646$). Evre 1-2 hastalarla, evre 3 hastalar kıyaslandı nda FOXP3 ile boyanma açısndan anlamlı fark bulunamamı tır ($p=0,638$). ER negatifler ve pozitifler kıyaslandı nda boyanma açısından anlamlı fark bulunamamı tır ($p=0,593$). Lenfovasküler ve perinöral invazyon saptananlarla saptanmayanlar arasında FOXP3 ile boyanma açısında anlamlı fark saptanamamı tır ($p=0,134$).

UNICANCER-PACS 01 çalı masının FOXP3'ün meme tümöründeki olumlu prognostik rolü üzerine sonuçları, Merlo ve ark. tarafından daha önce yayınlananlarla çeli kili görünmektedir, ancak bu durum çalı ma popülasyonlarının farklılı ıyla açıklanabilir (75). PACS 01 çalı masındaki hastaların tümü adjuvan tedavi alırken, Merlo ve ark. tarafından yapılan çalı mada sınırlı sayıda hasta adjuvan kemoterapi almı tır, FOXP3'ün prognostik önemi kemoterapi yoklu unda farklı olabilir.

Sonuç olarak PACS 01 çalı ması, FOXP3 ekspresyonunun meme kanserinde antrasiklin bazlı kemoterapiye yanıtın prediktif markırını olabilece ini dü ündürmekte ve yeni bir hedef olu turabilecek olan bu proteinin anti-onkojenik özelliklerini vurgulamaktadır. Ayrıca bu sonuçlar klinisyenlere adjuvan kemoterapiye dosetaksel eklenmesinden potansiyel olarak maksimum faydayı sa layacak hastaların seçiminde yardımcı olabilecektir.

Hinz ve arkadaş larının pankreatik tümörlerde yaptı ı çalı mada (76) FOXP3 ekspresyonu ile tümör saldırganlı ı arasındaki ili kinin mekanizması açıklanmaya çalı ılmı , ki sonuçta FOXP3 pozitifli inin, moleküler taklitçilik ile tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmasını sa layabilece i dü ünülmü tür. Merlo ve arkadaş larının çalı masında (75) FOXP3 ekspresyonu sa kalımla ili kili bulunurken, lokal nükle ili kili bulunmamı tır, bu durum FOXP3 molekülünün immün cevabın baskılanmasından ziyade metastatik potansiyelle ili kili oldu unu dü ündürmektedir. Bununla ili kili olarak, FOXP3'ün downregüle etti i PDE3B (cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B, cGMP inhibited) gibi genlerin sa kalım avantajı ve T hücrelerinin apoptozisine direnç sa ladı ı gösterilmi tir (77). Ayrıca FOXP3'ün iki kemokin reseptörünün gen bölgesine ba lanarak (CCR7 ve CXCR4) kanser invazyonu ve metastazında önemli bir rol oynadı ı bildirmi tir (78, 79, 80).

2013 yılında Oncology'de yayınlanan Kim ve arkadaş larının 183 opere meme kanseri hastası ile yaptı ı çalı mada FOXP3 ekspresyonu ile prognoz ve ki67 indeksi arası ili ki irdelenmi tir (81). FOXP3 pozitif tümörler, negatiflere göre anlamlı olarak yüksek grade ve yüksek ki67 düzeyleriyle ili kili bulunmu tur. Nod pozitif altgrupta, kuvvetli FOXP3 pozitifli i, FOXP3 negatif hastalara göre daha kısa hastalısız sa kalımla il kili bulunmu tur. Buna kar ılıklı FOXP3 negatifler ile zayıf pozitifler arası sa kalım farkı bulunamamı tır. Kuvvetli FOXP3 ekspresyonu kötü prognoz ve yüksek ki67 düzeyiyle ilgilidir sonucuna varılmı tır.

175 ER (-) meme kanseri hastasıyla yapılan çalı mada, FOXP3 pozitifli inin iyi prognozla ili kili oldu u sonucu çıkmı tır (82).

894 duktal ve 164 lobuler meme kanseri hastasıyla yapılan çalı mada FOXP3 pozitifli inin duktal meme kanserinde agresif tümör özellikleriyle il kili oldu u sonucu çıkmı tır. Yüksek grade'li duktal karsinomlarda FOXP3 pozitifli i daha fazla bulunmu tur (83).

Bizim çalı mamızda FOXP3 ile boyanma gösterilen tümörü olan hastalarda HSK ortanca 83 ay saptanmı olup, boyanma olmayan tümörü olan hastalara göre daha uzundur. FOXP3 ile boyanmayan tümörü olan hastalarda ortanca HSK 50 ay olarak saptanmı tır. Ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamı tır ($p=0,181$). Aradaki farka ra men, istatistiksel anlamlılık düzeyine eri memesi hasta sayısının yeterli olmayı ı ile açıklanabilir.

FOXP3 önemli bir tümör süpresör gendir. Meme kanserinde prognostik önemi hala tartı malıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 41:1170-8, 1978.
2. Stuart J Schnitt: Classification and prognosis of invazive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology* 23: 60-64, 2010.
3. Ladoire S, Mignot G, Dalban C, Chevriaux A, Arnould L, Rebe C, Apetoh L, Boidor R, Penault-Llorca F, Fumoleau P, Roche H, Spielmann M, Levy C, Lortholary A, Eichler F, Mesleard C, Bonnetain F, Giringhelli f: FDX3 expression in cancer cells and anthracyclines efficacy in patients with primary breast cancer treated with adjuvant chemotherapy in the phase III UNICANCER-PACS 01 trial. *Ann Oncol* 23: 2552-61, 2012.
4. T.C. Sa lık Bakanlı ı Kanserle Sava Dairesi Ba kanlı ı. 2004-2006 yılları Türkiye kanser insidansı. www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D CA: Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 61:69, 2011.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A CA: Cancer statistics. *Cancer J Clin* 63: 11-30, 2013.
7. Kohlr BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, Jemal A, Anderson RN, Ajani UA, Edwards BK: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 103:714, 2011.
8. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al.: Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 356:1670-1674, 2007.
9. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al.: The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Eng J Med* 356:1670-1674,2007.
10. Narod SA: Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 25:5832, 2006.
11. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al: Influence of estrogen plus progesterin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal woman: the Woman's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 289:3243, 2003.

12. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV: Benign breast changes and risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 122: 1053, 1998.
13. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al: Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 356: 227, 2007.
14. De Bruin ML, Sparidans J, Veer MB: Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol 27: 4239, 2009.
15. Devilee P, Tavassoli FA: World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Oxford: Oxford University Press. ISBN 92-832: 2412-4, 2003.
16. Ross JS, Fletcher JA: HER2/neu gene and protein in breast cancer. Am. J Clin Pthol. 112: 53-67, 1999.
17. Mosesson Y, Yarden Y: Oncogenic growth factor receptors: implications for signal transduction therapy. Semin Cancer Biol 14:262-270, 2004.
18. Sergina NV, Rausch M, Wang D, et al: Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. Nature 445: 437-441, 2007.
19. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 25:118-145, 2007.
20. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al: Quantitative association between HER2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer J Natl Cancer Inst 95: 142, 2003.
21. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol 16: 1569, 2005.
22. Braun S, Vogl FD, Naume B, et al: A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer, N Engl J Med 353: 793, 2005.
23. NCCN guidelines version 3.2013 staging breast cancer.
24. Handley RS: Carcinoma of the breast. Ann R Coll Surg Engl 57: 59-66, 1975
25. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark n, Wickerham DL, Cronin WM: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial

- comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333: 1456-61, 1995.
26. Violet JA, Harmer C: Breast cancer: improving outcome following adjuvant radiotherapy. *The British Journal of Radiology* 77. 811-820 E, 2004
 27. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 16: 1569-83, 2005.
 28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717, 2005.
 29. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012.*, Atlanta 2011.
 30. van der Hage JA, Mieog JS, van de Velde CJ, et al: Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials. *Breast Cancer Res* 13: R68, 2011.
 31. 5-Year Relative Survival (Percent) 2001-2007 by Stage at Diagnosis. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/index.html.
 32. Saphner T, Tormey DC, Gray R, et al: Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 14: 2738-46, 1996.
 33. Hudis CA: Trastuzumab-Mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357: 39-51, 2007.
 34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687, 2005.
 35. Adjuvant! Breast Cancer Help Files. www.adjuvantonline.com/index.jsp.
 36. Ravdin PM, Simirnof LA, Davis GJ, et al: Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 980, 2001.
 37. Baurn M, Ravdin PM. Decision-making in early breast cancer: guidelines and decision tools. *Eur J Cancer* 38:745, 2002.
 38. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 93: 112, 2001.

39. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, et al: Pathological prognostical factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 7:1239, 1089.
40. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al: Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 23:2716, 2005.
41. Michaelson JS, Chen LL, Bush D, et al: Improved web-based calculators for predicting breast carcinoma outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 128:827, 2011.
42. <http://cancer.lifemath.net/> (Accesses on October 20, 2011).
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,00 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379: 432, 2012.
44. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al: Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 358:1663, 2008.
45. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, et al: Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 14:72, 2013.
46. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294:405, 1976.
47. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al: Randomised adjuvant trials of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 20:4621, 2002.
48. Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, et al: Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. The Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group. *Ann Oncol* 8:155, 1997.
49. Roche H, Fumpleau P, Spielmann M, et al: Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 24:5694, 2006.

50. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al: Ransomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 100:805, 2008.
51. Jones SE, Savin MA, Holmes A, et al: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5381, 2006.
52. Swain SM, Tang G, Geyer CE, et al. NSABP B-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA1000).
53. Ciniere S, Orlando L, Fedele P, Cusmai A, D'Amico M, Rizzo P, et al: Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gaile.
54. Coffey PJ, Burgering BM: Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system. *Nat Rev Immunol* 4:889-899, 2004.
55. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi, et al: Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev* 212:8-27, 2006.
56. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 299:1057-1061, 2003
57. Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, et al: Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res* 61: 4766-4772, 2001.
58. Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, et al: Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 169:2756-2761, 2002.
59. Sasada T, Kimura M, Yoshida Y, et al: CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: Possible involvement of regulatory T cells in disease progression. *Cancer* 98:1089-1099, 2003.
60. Viguier M, Lemaitre F, Verola O, et al: Foxp3 expressing CD4⁺ CD25(high) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells. *J Immunol* 173:1444-1453, 2004.

61. Kawaida H, Kono K, Takahashi A, et al: Distribution of CD4+ CD25 + high regulatory T-cells in tumor-draining lymph nodes in patients with gastric cancer. *J Surg Res* 124:151-157, 2005.
62. Miller AM, Lundberg K, Ozenci V, et al: CD4 CD25 high T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J Immunol* 177:7398-7405, 2006.
63. Zuo T, Wang L, Morrison C, et al: FOXP3 is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene. *Cell* 129:1275-1286, 2007.
64. Hinz S, Pagerols-Raluy L, Oberg HH, et al: Foxp3 expression in pancreatic carcinoma cells as a novel mechanism of immune evasion in cancer. *Cancer Res* 67:8344-8350, 2007.
65. Merlo A, Casallini P, Carcangiu ML, et al: FOXP3 expression and overall survival in breast cancer. *J Clin Oncol* 27:1746-1752, 2009.
66. Zuo T, Liu R, Zhang H, et al: FOXP3 is a novel transcriptional repressor for the breast cancer oncogene SKP2. *J Clin Invest* 117:3765-3773, 2007.
67. Ladoire S, Arnould L, Mignot G, et al: Presence of Foxp3 expression in tumor cells predicts better survival in HER2-overexpressing breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy . *Breast Cancer Res Treat* 125:65-72, 2011.
68. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S: Control of regulatory T cell development by the transcription factor FOXP3. *Science* 299:1057-1061, 2003.
69. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY: FOXP3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 4:330-336, 2003.
70. Karanikas V, Speletas M, Zamanakou M et al: FOXP3 expression in human cancer cells. *J Transl Med* 6:19, 2008.
71. Zuo T, Liu R, Zhang H et al: FOXP3 is a novel transcriptional repressor for the breast cancer SKP2. *J Clin Invest* 117:3765-3773, 2007.
72. Zuo T, Wang L, Morrison C et al: FOXP3 is an X-linked breast cancer suppressor gene and an important repressor of the HER-2/ErbB2 oncogene. *Cell* 129:1275-1286, 2007.
73. Davidovich S, Ben-Izhak O, Shapira M et al: Over-expression of SKP is associated with resistance to preoperative doxorubicin-based chemotherapy in primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 10:R63, 2008.

74. Ladoire S, Arnould L, Mignot G et al: Presence of FOXP3 expression in tumor cells predicts better survival in HER-overexpressing breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 125:65-72, 2011.
75. Merlo A, Casalini P, Carcangiu ML et al: FOXP3 expressions and overall survival in breast cancer. *J Clin Oncol* 27:1746-1752, 2009.
76. Hinz S, Pagerols-Raluy L, Oberg HH, et al: Foxp3 expression in pancreatic carcinoma cells as a novel mechanism of immune evasion in cancer. *Cancer Res* 67:8344-8350, 2007.
77. Gavin MA, Rasmussen JP, Fontenot JD, et al: Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. *Nature* 445:771-775, 2007.
78. Zheng Y, Rudensky AY: Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat Immunol* 8:457- 462, 2007.
79. Kodama J, Hasengaowa, Kusumoto T, et al: Association of CXCR4 and CCR7 chemokine receptor expression and lymph node metastasis in human cervical cancer. *Ann Oncol* 18:70-76, 2007.
80. Pitkin L, Luangdilok S, Corbishley C, et al: Expression of CC chemokine receptor 7 in tonsillar cancer predicts cervical nodal metastasis, systemic relapse and survival. *Br J Cancer* 97:670-677, 2007.
81. Kim MH, Koo JS, Lee S: *Oncology* 85(2):128-36, 2013. doi: 10.1159/000351473.
82. West NR, Kost SE, Martin SD, Milne K, Deleeuw RJ, Nelson BH, Watson PH. *Br J Cancer* 108(1):155-62, 2013. doi: 10.1038/bjc.2012.524.
83. Raoul Drosier, Inti Zlobec, Ergin Kilic, Uwe Güth, Michael Heberer, Giulio Spagnoli, Daniel Oertli, and Coya Tapia: Differential pattern and prognostic significance of CD4+, FOXP3+ and IL-17+ tumor infiltrating lymphocytes in ductal and lobular breast cancers. *BMC Cancer* 12: 134, 2012.