

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KESİTSEL ÇALIŞMA:

**ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİNDE ANDROJEN
RESEPTÖRÜNÜN PREVELANSI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif Sıla YELİM

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ulus Ali ŞANLI

İZMİR

2019

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, sabır ve anlayışla tecrübelerini aktaran, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi AKÇİÇEK'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında kendilerinden her konuda bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, asistanlığım boyunca gösterdikleri sabır ve desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma,

Bu çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ulus Ali ŞANLI 'ya

Tezin her aşamasında büyük desteğini gördüğüm; bilimsel bakış açısı, dikkat ve deneyimi ile örnek aldığım Uzm. Dr. Burcu ÇAKAR'a

Teze katkı sağlayan Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU ve Uzm Dr. Gürdeniz SERİN 'e , ayrıca tez istatistiklerinde katkılarından dolayı Çağdaş KÖKÇÜ'ye

Asistanlık eğitim süresince birlikte olmaktan mutlu olduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline ve tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ailesine,

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlıkta bulunarak beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan ve destek olan değerli aileme,

Asistanlık süreci boyunca desteğini hiçbir zaman eksiltmeyen arkadaşlarıma, sonsuz teşekkürlerimi iletmekten onur duyarım.

Ayrıca Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonuna ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna projemize verdikleri destek nedeniyle teşekkür ederim.

Dr. Elif Sıla YELİM

İZMİR – 2019

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	VI
ŞEKİL DİZİNİ.....	VIII
TABLO DİZİNİ.....	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Memenin Anatomisi	2
2.2.Memenin Histolojisi:	3
2.3.Memenin Fizyolojisi:	3
2.4.Meme Karsinogenezi ve Meme Kanserinin Etyolojisi	5
2.5. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi:	9
2.6.Meme Kanserinin Risk Faktörleri:	12
2.6.1.Yaş:	12
2.6.2.Kadın cinsiyet:	12
2.6.3.Demografik özellikler:	13
2.6.4.Beden Kitle İndeksi:	13
2.6.5.Boy:.....	13
2.6.6.Reprodüktif öykü :	13
2.6.7.Ailesel/genetik faktörler:	14
2.6.8.Diğer faktörler:	14
2.7.Meme Kanserine Klinik Bulgular:.....	14
2.8.Meme Kanserine Evreleme	14
2.9.Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	17

2.9.1.Tümör Çapı:	18
2.9.2.Aksiller Lenf Nodu Tutulumu:	18
2.9.3.Histolojik Tip:.....	18
2.9.4.Hormon Reseptörleri:	18
2.9.5.Proliferasyon Hızı (ki67):	22
2.9.6.HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2):	22
2.9.7.P53:	22
2.9.8.Lenfovasküler İnvazyon:	23
2.9.9.Histolojik ve Nükleer Grade:	23
2.9.10.Evre:.....	23
2.10.Meme Kanseri Sınıflama	23
2.10.1.Üçlü Negatif Meme Kanseri Moleküler Sınıflama	24
2.11.Meme Kanseri Tedavi:	26
2.12 ÜNMG da Tedavi:	27
2.13 ÜNMG da Prognoz:	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Olgu Seçim Kriterleri:	28
3.2. Etik Kurul Onayı.....	29
3.3.Klinik Verilerin Toplanması.....	29
3.4.Klinik ve Histopatolojik İnceleme	29
3.5. İstatistiksel Analiz:	31
4. BULGULAR	32
4.1.Yaş ve Beden Kitle İndeksi Dağılımı	32
4.2 Aile Öyküsü	32
4.3 Tümör Çapı.....	33
4.4.Histolojik Grade ve Nükleer Grade	33
4.5 Radyoterapi Durumu.....	34

4.6. Sağkalım Durumu	34
4.7.Lenf Nodu Durumu:.....	35
4.8.Tümör Evresi:	36
4.9 AR Ekspresyonu	36
4.10. İzlemde Gelişen Metastaz Yerlerinin Belirlenmesi	37
4.11. AR Durumuna Göre Klinik Ve Patolojik Dağılımın İncelenmesi	38
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50
8. EKLER	
Ek 1: Etik Kurul İzin Yazısı	63
Ek 2: Benzeşim Raporu	67

KISALTMALAR

AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
AR	: Androjen reseptörü
BL 1	: Bazal benzeri 1
BL 2	: Bazal benzeri 2
BMI	: Beden Kitle İndeksi
BRCA1	: Breast cancer 1, early onset geni
BRCA 2	: Breast cancer 2, early onset geni
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteronsülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DKIS	: Duktal karsinoma in situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen reseptörü
EÜTF	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
İDK	: İnvaziv duktal karsinom
İHK	: İmmunohistokimya
İM	: İmmunomodulator
LAR	: Luminal androjen reseptör
LKIS	: Lobuler karsinoma in situ

M	: Mezenkimal
PR	: Progesteron reseptörü
SLNB	: Sentinal Lenf Nodu Biyopsisi
T	: Taksan
TDLU	: Terminal duktal lobüler üniteler
ÜNMK	: Üçlü negatif meme kanseri



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1	: Meme Anatomisi	2
Şekil 2	: Meme Gelişiminin Hormonal Kontrolü (kaynak:Henninghausen L, Robinson GW. Dev Cell,2011)	4
Şekil 3	: Kanserde Çok Adımlı Tümörögenez Modeli [14]	6
Şekil 4	: Meme Kanserde Androjen Reseptörü İle Düzenlenen Yolaklar [19]	8
Şekil 5	: Türkiye'de En Sık Görülen İlk 10 Kanser Türü İnsidansının Uluslararası Karşılaştırılması (100.000 Dünya Standart Nüfusu, 2018) Kaynak: IARC,GLOBOCAN 2018	10
Şekil 6	: Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Toplam Kanseler İçindeki Dağılımı (%), Kaynak:Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2015.....	10
Şekil 7	: Yıllara Göre Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı (100.000 de Dünya Standart Nüfusu), Kaynak:Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	11
Şekil 8	: ÜNМК ve ÜNМК Olmayanlarda Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Verileri[2].....	11
Şekil 9	: Androjen Reseptörünün Yapısı	20
Şekil 10	: Meme Kanseri Sınıflama.....	24
Şekil 11	: Üçlü Negatif Meme Kanseri Alt Grupları	25
Şekil 12	: AR için +1 boyanma	30
Şekil 13	: AR için +2 boyanma	30
Şekil 14	: AR için +3 boyanma	31
Şekil 15	: Hastalarımızın Aile Öykü Durumlarının Dağılımı.....	33
Şekil 16	: Hastalarımızın Radyoterapi Alma Durumlarının İncelenmesi	34
Şekil 17	: Hastalarımızın Sağkalım Durumlarının İncelenmesi	34
Şekil 18	: Hastalarımızın Lenf Nodu Tutulumunun İncelenmesi	35

Şekil 19	: Hastalarımızın AR Durumlarının Dağılımının İncelenmesi	36
Şekil 20	: AR Boyanma Derecelerinin İncelenmesi	37
Şekil 21	: Hastalarımızın AR Durumuna Göre Sağkalım Analizi	39
Şekil 22	: Hastalarımızın Lokal Nüks/Metastaz Gelişme Durumlarının İncelenmesi.....	40
Şekil 23	: Lenf Nodu Negatif Olan Hastalarda Hastalıksız Sağkalım Durumunun İncelenmesi.....	41
Şekil 24	: Lenf Nodu Pozitif Olan Hastalarda Hastalıksız Sağkalım Durumunun İncelenmesi.....	42



TABLO DİZİNİ

Tablo 1	: ABD'de 2013 ve 2015 yılları arasında kadınlarda yaşa göre kadın meme kanseri geliştirme olasılığı	12
Tablo 2	: TNM Evreleme Sistemi	15
Tablo 3	: Meme Karsinomu TNM'ye Göre Evreler AJCC 8. Versiyon(2017)	17
Tablo 4	: Hastalarımızın Yaş ve Beden Kitle İndeksi (BKİ) Dağılımlarının İncelenmesi.....	32
Tablo 5	: Hastalarımızda Aile Öyküsü Durumunun Dağılımlarının İncelenmesi	32
Tablo 6	: Hastalarımızın Tümör Çapı Dağılımlarının İncelenmesi	33
Tablo 7	: Hastalarımızın Histolojik Grade (HG) ve Nükleer Grade (NG) Değerlerinin Dağılımının İncelenmesi	33
Tablo 8	: Lenf Nodu Tutulumu ile Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	35
Tablo 9	: Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumunun İzlemdeki Sağkalıma Etkisi.....	36
Tablo 10	: Hastaların Evrelere Göre Dağılımı.....	36
Tablo 11	: AR+ Olan Hastaların AR Derecelerinin İncelenmesi.....	36
Tablo 12	: Hastalarımızın Metastaz Yerlerine Göre Dağılımın İncelenmesi	37
Tablo 13	: Hastalarımızın AR Durumlarına Göre Bazı Değişkenlerin Dağılımının İncelenmesi.....	38

ÖZET

GİRİŞ: Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen, aynı zamanda akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Malign meme tümörlerinin sınıflaması geleneksel olarak histolojik görünümüne göre yapılmaktayken, günümüzde moleküler özelliklerine göre alt tiplere ayrılmıştır. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) ekspresyonu olmadığı için üçlü negatif olarak adlandırılan grup, tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır. Üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) diğer meme kanseri tiplerine göre daha agresif seyir gösterir, yüksek nüks oranı ve kısa sağkalım süresi bu grupta belirgindir. ÜNMK'da hedefe yönelik bir tedavi seçeneği mevcut değildir, bu nedenle günümüzde sadece kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir. ÜNMK hastalarında ER ve PR bulunmadığından özellikle bu grupta AR pozitifliği prognoz ve tedavi seçeneği açısından önemli olabilir. ER ve PR' nin meme kanserinde prognostik ve prediktif rolü iyi bilinmesine rağmen, gerek normal meme dokusu gerek primer tümörlerde sıkça eksprese edilen AR'nin prognostik değeri henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

METOD: Çalışmamıza 2005-2017 yılları arasında patolojik olarak üçlü negatif meme kanseri tanısı alarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takip ve tedavisi yapılmış 18 yaşından büyük, tanı anında metastatik olmayan, ÜNMK hastaları alındı. Olguların tümünde androjen reseptör (AR) ekspresyonunun prevalansı, ki67 proliferasyon indeksleri, histolojik tipleri, nükleer ve histolojik dereceleri, nüks gelişimi, izlemde metastaz olup olmadığı, metastaz var ise yeri ve sağkalım analizlerine göre karşılaştırmalı değerlendirmesi yapıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza 100 ÜNMK olgusu alındı. Hastaların yaşları 51.45 ± 11.39 arasında, beden kitle indeksleri (BMI) 28.55 ± 5.66 arasında dağılmakta idi. En düşük yaş 18, en büyük yaş 75 iken minimum BMI 16.40, maksimum BMI 54.20 olarak bulundu. Hastaların %84'ünde aile öyküsü yok iken %11'inde aile öyküsü olduğu gözlemlendi. Tümör çapları ise 3.05 ± 1.74 mm arasında dağılmakta idi. Hastaların %60'ında (60 hasta) lenf nodu tutulumu yok iken %40'ında (40 hasta) lenf nodu tutulumu olduğu görüldü. Çalışılan AR ekspresyonu ise hastaların 36'sında (%36) saptanırken, 64 (%64) olguda ekspresyon izlenmedi. Olgularımızın %33,3 sı (n=12) AR ile güçlü pozitiflik; %66,6 (n=24) zayıf-orta kuvvette

pozitiflik gösterirdi. Hastaların 4 tanesinin histolojik tipi apokrin iken bunların tamamının kuvvetli AR eksprese ettiği görüldü. Lenf nodu negatif olan ve AR+ olan 21 hastanın 2'sinde(%9,5), lenf nodu negatif olan ve AR- olan 39 hastanın 12'sinde (%30) nüks geliştiği saptanmıştır. AR+ olan 36 hastanın 10'u (%27,7), AR- olan 64 hastanın 24'ü(%37,5) izlem sırasında kaybedilmiştir. Bizim çalışmamızda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile AR durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasa da AR pozitif grupta hem hastalıksız sağkalımın önemli ölçüde uzun olduğu gözlenmiştir, ayrıca istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da erken evre üçlü negatif meme kanseri olgularında AR pozitifliği daha iyi prognoz ve daha az nüks ile ilişkili olduğu gözlenirken, lokal ileri hastalarda AR pozitif/negatif grup arasında fark saptanamamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda ÜNMK olgularında AR ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ve sağkalımla istatistiksel anlamlı ilişkisi bulunmasa da, bu konuda daha geniş ölçekli çalışma serilerine ihtiyaç duyulduğu görüldü. Ayrıca %36'lık ekspresyon oranı ile ÜNMK grubunda AR'nin rutin histopatolojik incelemeye dahil edilmesi ile gelecekte AR hedefleyen tedavilerin umut ışığı olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler:Meme kanseri, androjen reseptörü, immunhistokimya ,üçlü negatif, apokrin karsinom

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the most common type of cancer in women, but also the second most common cause of death after lung cancer. While the classification of malignant breast tumors has traditionally been done according to histological appearance, it is now divided into subtypes according to its molecular characteristics. Since there is no expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor (HER-2), the group called triple negative accounts for 10-20% of all breast cancers. Triple negative breast cancer (TNBC) is more aggressive than other breast cancer types, high recurrence rate and short survival time are evident in this group. There is no targeted treatment option at TNBC, so it can only be treated with chemotherapy today. Since ER and PR are not present in patients with TNBC, AR positivity may be important in terms of prognosis and treatment options in this group. Although the prognostic and predictive role of ER and PR in breast cancer is well known, the prognostic value of AR, which is frequently expressed in both normal breast tissue and primary tumors, is not yet fully understood.

METHODS: The study included patients with a history of triple negative breast cancer diagnosed older than 18 years, who were followed-up and treated at Ege University Medical Faculty Hospital between 2005 and 2017. Prevalence of androgen receptor (AR) expression, Ki67 proliferation index, histological types, nuclear and histological grades, development of recurrence, presence of metastasis at follow-up, and presence of metastasis were compared comparatively in all cases.

RESULTS: 100 TNBC cases were included in the study. The ages of the patients ranged between 51.45 ± 11.39 and body mass index (BMI) ranged between 28.55 ± 5.66 . The minimum age was 18 and the maximum age was 75, while the minimum BMI was 16.40 and the maximum BMI was 54.20. 84% of the patients had no family history, while 11% had a family history. Tumor diameters were between 3.05 ± 1.74 mm. 60% (60 patients) had no lymph node involvement, 40% (40 patients) had lymph node involvement. AR expression was detected in 36 patients (36%), whereas no expression was observed in 64 patients (64%). 33.3% (n = 12) of our cases were strongly positive with AR; 66.6% (n = 24) showed weak-moderate strength positivity. Four of the patients had apocrine histological type, all of which

expressed strong AR. Recurrence was detected in 2 (9.5%) of 21 patients with negative lymph node and AR +, and 12 (30%) of 39 patients with negative lymph node and AR-. 10 (27.7%) of 36 patients with AR + and 24 (37.5%) of 64 patients with AR- were lost during follow-up. In our study, although there was no statistically significant relationship between overall survival and disease-free survival and AR status, in early stage TNBC patients both disease-free survival was significantly longer in the AR-positive group. No significant difference was found between AR positive / negative group in locally advanced patients.

CONCLUSION: Although there was no statistically significant relationship between AR expression and clinicopathological parameters and survival in TNBC cases, larger series of studies were needed in this study. Furthermore, with the inclusion of AR in routine histopathological examination in the TNBC group with an expression rate of 36%, it was thought that future AR-targeted therapies may be a glimmer of hope.

Key words: Breast cancer, androgen receptor, immunohistochemistry, triple negative, apocrine carcinoma

1. GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüme neden olan kanser türüdür[1]. Etiyolojide yüksek kalorili beslenme, fiziksel aktiviteden yoksunluk, reproduktif faktörler (erken menarş, geç menapoz, nulliparite, infertilite), hormonlar, çevresel faktörler ve genetik yatkınlık gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Meme kanseri sınıflaması geleneksel olarak histolojik görünümüne göre yapılmaktayken, günümüzde moleküler özelliklerine göre bazı alt tipler tanımlanmıştır. Hormon reseptör ve İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) moleküler sınıflamaya göre ana alt tipleri tanımlamada bakılan parametrelerdir. Son yıllarda moleküler tekniklerin ilerlemesi meme kanserinde heterojenite kavramını daha da kesinleştirmiştir. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER-2) overekspresyonu olmadığı için üçlü negatif olarak adlandırılan grup, tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır [2,3,4,5,6].

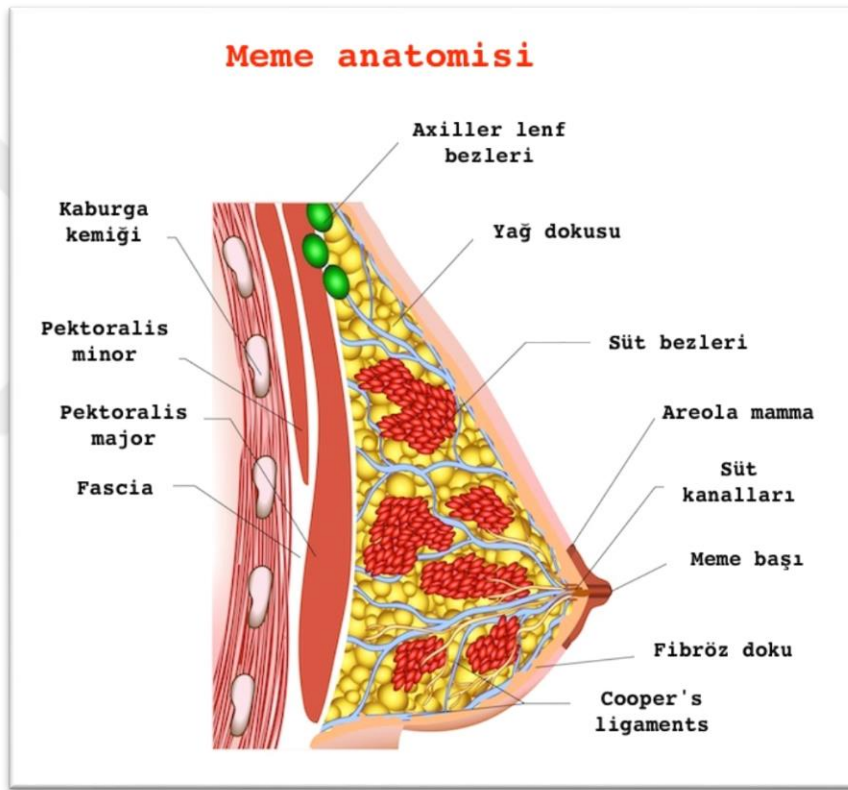
Üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) premenapozal, genç yaşta görülen, agresif klinik gidişli, heterojen bir hastalık grubudur. Bu grupta androjen reseptörü (AR) pozitifliği sıklığı çeşitli çalışmalarda % 10-35 arasında bildirilmiştir ve genellikle iyi prognoz açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir[7,8] .

Ülkemizde bu konuyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamıza 2005-2017 yılları arasında patolojik olarak üçlü negatif meme kanseri tanısı alarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takip ve tedavisi yapılmış, 18 yaşından büyük, tanı anında metastatik olmayan ÜNMK hastaları alınmış ve bu hasta grubunda AR ekspresyonunun sıklığını tanımlanması, nüks, metastaz gelişimi, metastaz yeri ve sağkalım ilişkilerini ortaya konması amaçlanmıştır. İkincil olarak prevalans ve prognostik önemi olup olmadığını araştırarak antiandrojenler gibi yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesine katkıda bulunmak ve androjen reseptörünün meme karsinogenezindeki yerinin anlaşılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Memenin Anatomisi

Meme pektoral fasyanın önünde, yana doğru sternumun yan kenarından orta koltuk altı çizgisine ve yukardan aşağıya doğru 2. kottan 6. kota kadar uzanmaktadır. Meme dokusu meme bezleri yağ ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Meme bezleri subkutan olarak anterior ve lateral torasik duvarda lokalizedir. Meme başını çevreleyen pigmentli bölgeye “areola” adı verilmektedir.



Şekil 1: Meme Anatomisi

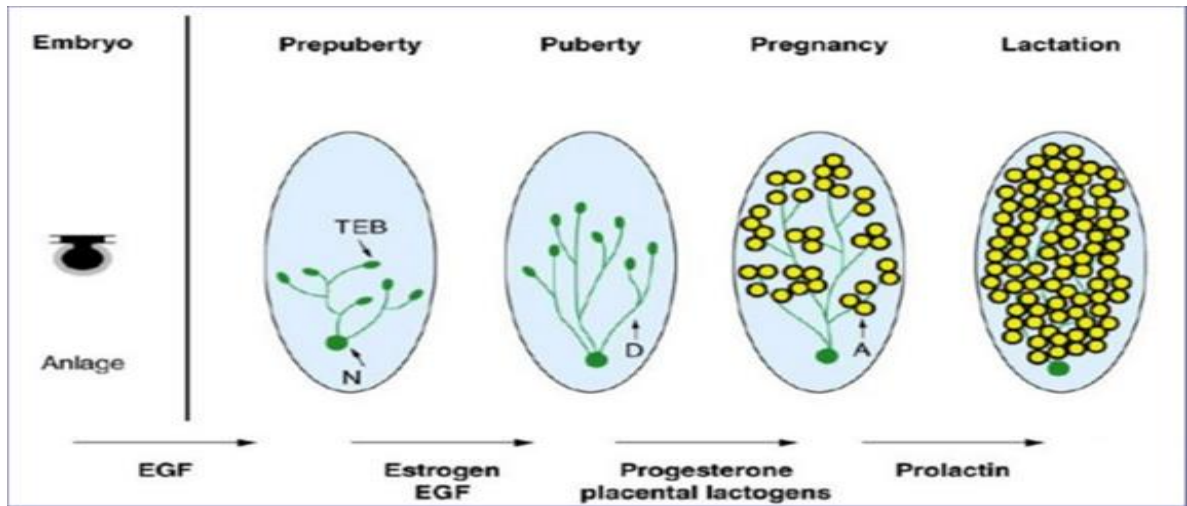
Memenin innervasyonu genelde 4., 5. ve 6. İnterkostal sinirlerin anterior ve lateral kutaneöz dalları ile olmaktadır ve 4. interkostal sinir dalları meme başını innerve etmektedir. Memenin arteriyel kanlanması aksiller arterin dalları ve internal torasik arter (anterior interkostal dalları aracılığıyla) ve posterior interkostal arterlerin lateral dalları ile olmaktadır. Memenin lenfatik drenajı %75 oranında ipsilateral aksiller lenf nodlarına, daha az oranda parasternal ve abdominal lenf nodlarına drene olmaktadır.

2.2.Memenin Histolojisi:

Erişkin bir kadında her meme dokusu deri ve derialtındaki “lob” adı verilen 15-20 grup geniş sekretuar bezlerden oluşur. Bu loblar birbirinden fibröz bantlarla (Cooper ligamanları) birbirine bağlanmaktadır. Her bir lobun içindeki lobüller ayrı ayrı kendisine ait laktifer duktusa dökülmekte ve bu intralobüler duktuslarla birleşerek meme başı orifisine açılan tek bir laktifer duktusta birleşmektedir. Memenin lobülleri gevşek bir bağ dokusu yapısında ve hücreden zengin olan bir stroma içinde bulunmakta ve çeşitli hormonlarla uyarılmaktadır. Meme bezinin fonksiyonel ünitelerine terminal duktal lobuler üniteler (TDLU) denir ve bu üniteler intralobüler ductustan ve buna bağlı meme bezi kesecikleri olan sakküllerden oluşmaktadır. Sakküller gebelik ve laktasyon sırasında asini denilen sekretuar ünitelere dönüşmektedirler. TDLU’lerin dış tarafında myoepitelyal hücreler, içerde ise sekretuar luminal hücreler bulunmaktadır. Luminal hücreler kübik ya da prizmatik şekilli, soluk eozinofilik sitoplazmalı, oval uniform çekirdekli hücrelerdir. Myoepitelyal hücreler ise genelde yassı çekirdekli, berrak belirgin sitoplazmalı epiteloid ya da düz kasa benzer morfolojide iğsi hücreler şeklinde görülürler. Myoepitelyal hücre tabakasının dışında tip IV kollagen ve laminin içeren bazal lamina bulunur. Bunun dışında luminal yüzde kök hücrelerin bulunduğu bilinmektedir. Bu hücrelerin multipotent progenitör hücreler olduğu ve lüminal ve/veya miyoepitelyal hücrelerin oluşumuna sebep olduğu düşünülmektedir [9]. Meme kanserinin birçoğu TDLU’dan köken almaktadır.

2.3.Memenin Fizyolojisi:

Meme göğüs ön duvarında bulunan modifiye bir ter bezidir. Puberteye kadar erkek ve kız çocuklarında meme gelişimi aynıdır. Meme dokusu vücudumuzda tam gelişimini doğum sonrası tamamlayan tek dokudur. Puberta ile birlikte kadınlarda meme, meme başı ve areolada meme elemanları, yağ ve bağ dokusundaki artışa bağlı olarak bir takım değişiklikler yaşanır. Bu değişikliklerden sonra gebelik ve laktasyon esnasında tam differensiye olup gerçek fonksiyonu olan süt sekresyonu gerçekleştirebilmektedir. Meme, menstruel siklus, gebelik ve lohusalık dönemlerinde östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve growth hormonların etkilerine maruz kalır.



Şekil 2: Meme Gelişiminin Hormonal Kontrolü (kaynak:Henninghausen L, Robinson GW. Dev Cell,2011)

Östrojen meme epitelyal hücrelerde mitozu uyarır. Aynı zamanda meme mikrosirkülasyonu üzerine histamin benzeri bir etkisi de mevcuttur. Bu menstruasyonun 3-4 gün öncesi kan akımında artışa neden olmaktadır. Artan interlobüler ödem ve artmış hücresel proliferasyon sonucu meme hacminde artış olmaktadır. Her memenin volümü menstruel siklus boyunca 30–100cc değişkenlik göstermektedir. Mens başlamadan volüm maksimumda iken, mensin 11. gününde minimaldir[10]. Progesteron gebelikte duktal dallanma ve lobül gelişiminde etkilidir[11].

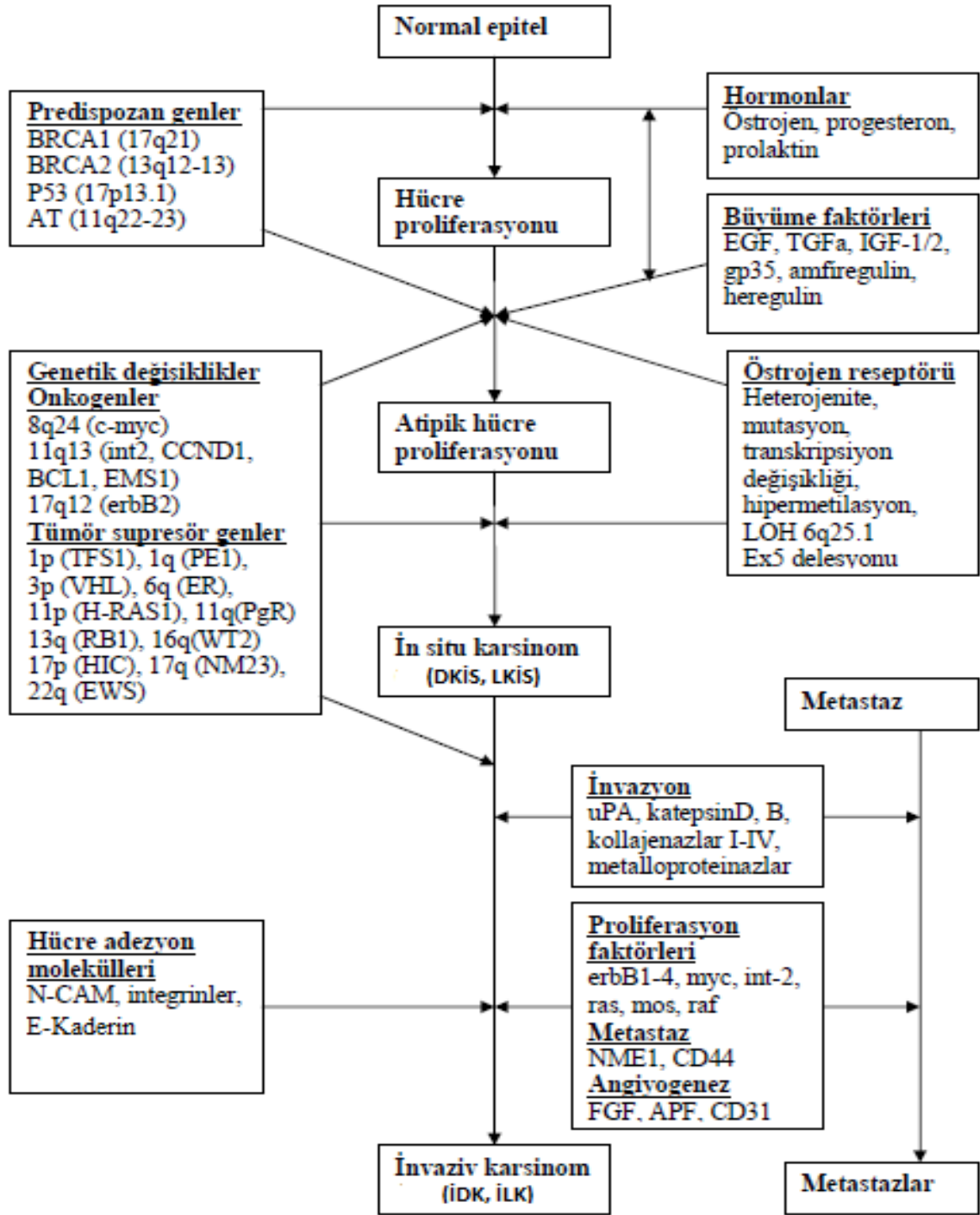
Gebelikte luteal ve plasental hormonların ve prolaktinin etkisiyle duktuslar, lobüller ve alveoller gelişir. Gebeliğin ilk 3-4 haftasında östrojen etkisiyle duktuslar büyür ve dallanırlar, lobüller gelişir. İkinci ayda memelerin büyümesi gitgide artar, süperfisiyel venler dilate olur ve areola pigmentasyonu artar. Yüksek östrojen ve progesteron düzeylerinin hipotalamustan prolaktin inhibe edici faktörü baskılaması sonucu gebeliğin 8. haftasından itibaren prolaktin salgılanmaya başlar ve düzeyi giderek artar, son trimesterde normalin 3-5 katına ulaşır. Gebeliğin ikinci trimesterinde progesteron duktal filizlenmeden lobül formasyonuna yol açar ve prolaktinin etkisiyle alveoller kolostrumla dolu hale gelir. Gebelikte yüksek prolaktin düzeylerine rağmen, yüksek östrojen ve progesteron düzeylerinin olması, prolaktinreseptörlerini bloke eder ve böylece süt salgısı inhibe edilmiş olur. Prolaktin süt sentezi ve sekresyonunu artırır. Oksitosin de süt sentezi ve miyoepitelyal hücrelere etki ederek süt sekresyonuna etki eden ikinci hormondur.

Menapoz sonrası ise overlerden salgılanan östrojen ve progesteronların kesilmesiyle meme dokusunda atrofi, dejenerasyon, hiyalinizasyon sonucu meme bezlerinde kayıplar oluşur, glandüler yapının yerini yağ dokusu alır[12].

2.4.Meme Karsinogenezi ve Meme Kanserinin Etyolojisi

Meme kanserinin etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir fakat son yıllarda yapılan çalışmalar onkogenezin meme kök hücrelerinden geliştiği fikrini desteklemektedir[13].

Çok adımlı tümorogenez hipotezinin benzeri bir model meme kanserleri için de düşünülebilir. Meme kanserinin ortaya çıkışına, ilerlemesine ve metastazına katılan bir çok faktörün varlığı bilinmektedir[14].



Şekil 3: Kanserde Çok Adımlı Tumorogenez Modeli [14]

Kök hücreler uzun yaşam süresine sahip, yavaş bölünen ve diferansiye olmamış hücrelerdir. Bu nedenle daha diferansiye duktal hücrelere göre daha çok karsinogene maruz kalmakta, yeterli ve kritik DNA hasarı da malign transformasyonasebep olabilmektedir. Erişkinlerde meme duktusları boyunca kök hücreler ‘niş’ adı verilen mikroçevreleri içinde bulunmakta ve aslında bu mikroçevre tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Normal insan meme kök hücrelerinin hormon reseptörü negatif olduğu gösterilmiştir, diğer taraftan EGF ve

TGF- gibi peptid yapıdaki büyüme faktörlerine ait reseptörleri taşımaktadır. Kök hücrelerin etrafında bunlara göre daha diferansiye olan ve hormon reseptörü taşıyan progenitör hücreler bulunmaktadır. Kök hücreler üzerine hormonal etkilerin bu progenitör hücreler aracılığıyla ve onlar tarafından sekrete edilen peptid büyüme hormonları sayesinde olduğu düşünülmektedir[15].İnterlobüler stroma da dinamik bir kompartmandır[16].Memenin epitelial hücreleri ile onları çevreleyen stromal hücreler ve ekstraselüler matriks komponentleri arasındaki etkileşim normal meme gelişimi ve karsinogenezde önemlidir.

Doğum ağırlığı, hızlı büyüme, beslenme şekli ve yetişkinde uzun boy gibi erken yaşamda etkili bazı faktörlerin memede daha fazla sayıda kök hücre bulunması ile ilişkili olduğu ve memedeki kök hücre sayısının sonraki hayatta meme kanseri riski ile ilişkili olabileceğini düşündüren veriler bulunmaktadır[17].

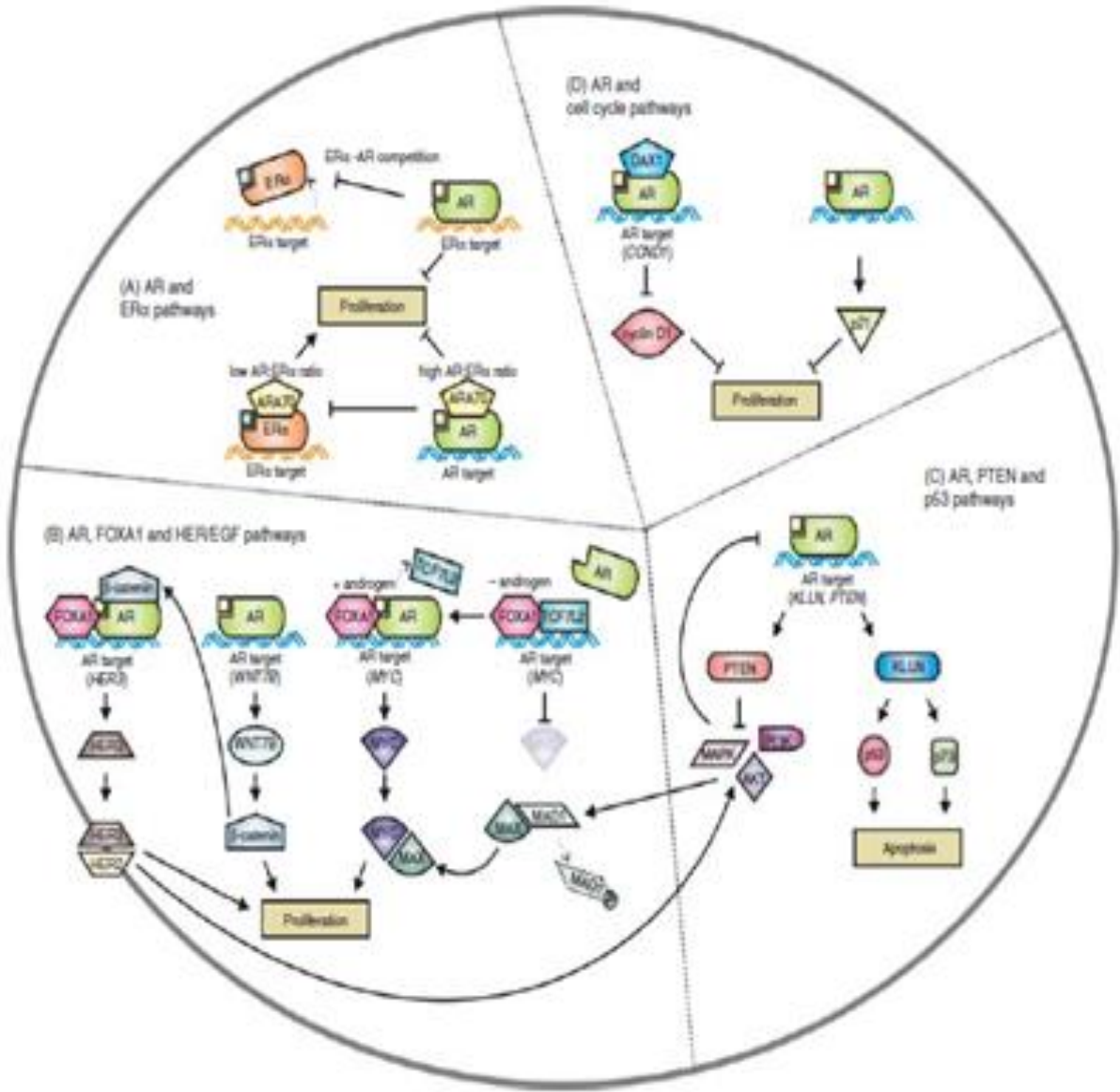
Östrodiol normal meme hücreleri ve meme kanseri hücreleri için bilinen en güçlü mitojendir ve memedeki proliferatif aktiviteyi kontrol eden esas hormondur. Normal ve malign meme hücreleri lokal östrojen üretimi için gereken enzimlere sahiptir[18].

Aromataz ve sülfataz lokal östrojen üretimi için anahtar enzimlerdir. Çalışmalarda meme dokusundaki östrojen seviyelerinin, özellikle postmenapozal kadınlarda, serum seviyelerinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tümörün mikroçevresindeki östrojen üretimi ve östrojen seviyelerinin dolaşımdaki östrojenden daha önemli olduğuna işaret eden bulgular vardır. Östrojen metabolitlerinin etkinliğinin de farklı olduğu ve hatta bazı metabolitlerin DNA üzerine direkt toksik etki gösterebileceği bilinmektedir[18].

Sadece östrojen ve östrojen metabolitleri değil aynı zamanda progesteron ve androjenlerin de meme üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Progesteron meme hücrelerindeki progesteron reseptörleri üzerinden etkisini göstermekte ve östrodiol ile birlikte normal meme gelişiminde menstrual siklus, gebelik ve laktasyon gibi fizyolojik değişikliklerde önemli rol oynamaktadır. Progesteronun meme hücreleri üzerine doz ve süreye bağlı olarak farklı etkileri olabileceği gösterilmiştir[11,13].

Androjenler, over ve adrenal bez dışında meme, kemik ve beyin gibi periferik dokulardan da sentezlenmektedir. Meme epitel ve stroma hücrelerinde androjen reseptörleri bulunmaktadır[13,19]. Testesteron seviyeleri siklus sırasında dalgalanma gösterirken , menapozla beraber azalmaya başlamaktadır, ancak adrenal androjen üretimi postmenapozal dönemde de devam etmektedir.Bu nedenle postmenapozal dönemde androjenler östrojen seviyeleri hızla azalırken androjenler görece sabit kalmaktadır. Postmenapozal dönemde yüksek androjen seviyeleri ile meme kanseri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [13,14].

Memede androjen etkisini araştıran son çalışmalar AR aktivitesini modüle edebilen birkaç anahtar protein ve sinyalleşme yolu tanımlamıştır. FOXA1, PI3K / AKT / MAPK, PTEN, p53 ve hücre döngüsü düzenleyicileri dahil AR eyleminin fenotipik sonuçlarına aracılık etmektedir. Meme kanserinde bu proteinlerin disregüle olduğu gözlenmiştir. AR ayrıca ER ve Her-2 sinyal yolları ile de etkileşime girmektedir[19].



Şekil 4: Meme Kanserinde Androjen Reseptörü İle Düzenlenen Yolaklar [19]

Meme kanseri gelişiminde androjenlerin olası mekanizmalarından biri; hücre proliferasyonunun AR yoluyla yada indirekt olarak östrojenlere aromatisasyon yoluyla artırmaktır. Artmış androjen seviyeleri, meme kanseri riskinde bir artış ile ilişkilendirilmiştir [20,21,22]. Kadınlarda yüksek androjen seviyelerinin ER+ meme kanseri için riski arttığı

ancak hormon reseptörü negatif meme kanseri riskini arttırmadığı öne sürülmektedir[22,23,24]. Diğer bir görüş ise testosteronun meme epitel proliferasyonunu ve ER gen ekspresyonunu baskıladığı bu yolla kanser gelişiminden koruduğudur. Özetle androjenlerin meme kanseri hücreleri üzerinde hem proliferatif hem de antiproliferatif etkileri olabileceğine dair veriler mevcuttur.

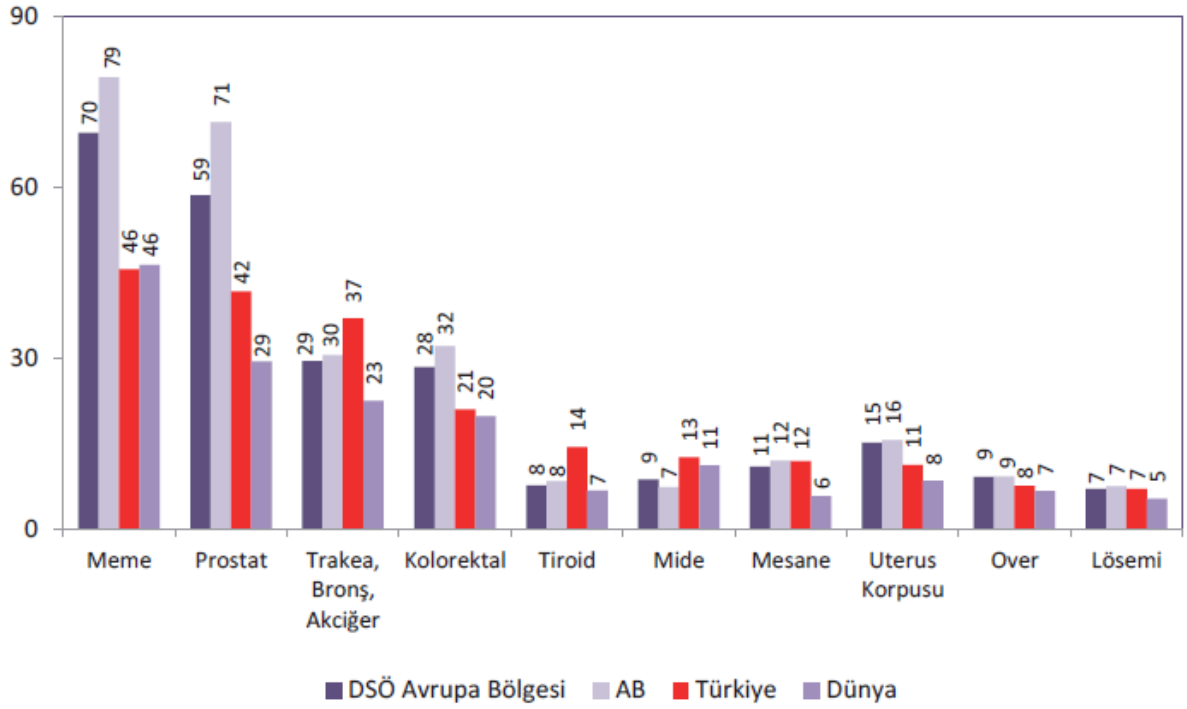
Steroid hormonlar östrojen, progesteron ve androjenlerin dışında insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve prolaktin gibi peptid yapıda hormonların da normal meme gelişiminde olduğu gibi ve meme kanserinde de rol oynadığı düşünülmektedir[18].

2.5. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi:

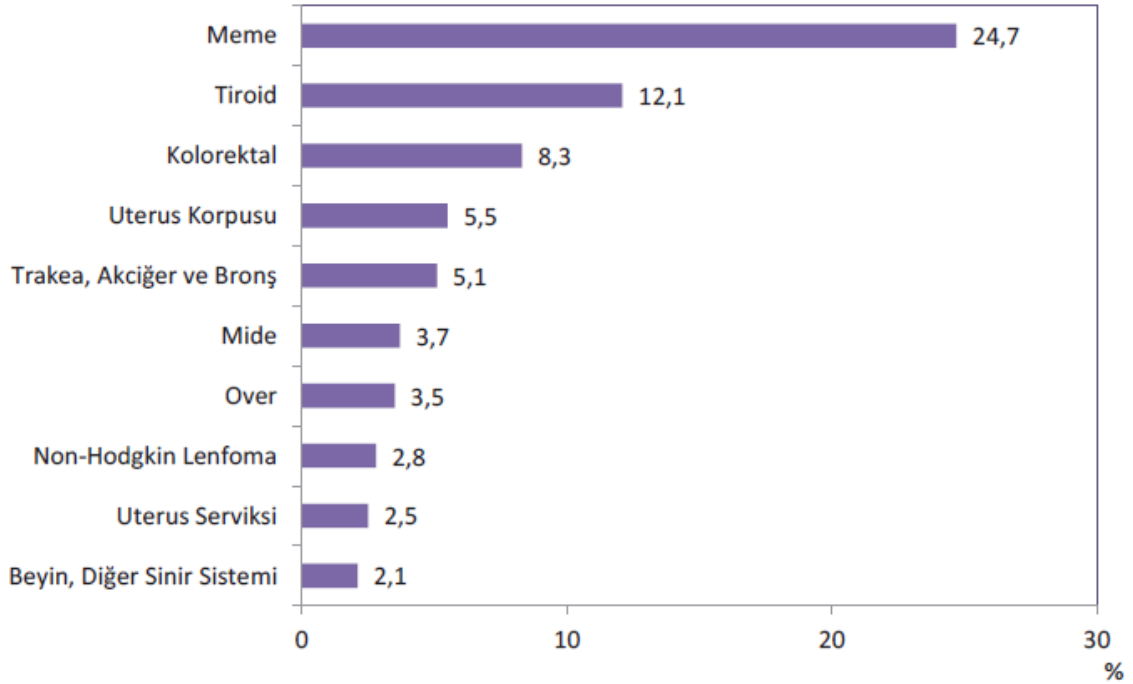
Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Dünyada her yıl 1.300.000'den fazla yeni vaka bildirilmektedir ve 450.000 kadın bu sebeple hayatını kaybetmektedir[25]. DSÖ'ye göre 2018 de 2.088.849 meme kanseri vakası görülmüştür. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseriden sonra ikinci sırada yer almaktadır. 2019 yılında Amerika'da 268.600 yeni kadın meme karsinomu vakası olacağı ve meme kanserine bağlı 41760 ölüm olacağı tahmin edilmektedir[1].

Türkiye'de meme kanserinin durumu dünyadaki diğer ülkelerle benzerlik göstermektedir. Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı kanser kayıt ve insidans projesi kapsamında veriler toplanmakta ve yayınlanmaktadır. Buna göre her 8 kadından birinin meme kanserine yakalanma riski vardır ve kadınlarda görülen her dört kanserden birisi meme kanseridir.(T.C Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017)

Türkiye'de meme kanserinin tanı sırasındaki evresi de bölgelere göre farklılık göstermektedir. Doğu Anadolu'da lokal ileri meme kanseri oranı %50'nin üzerinde iken, Batı Anadolu'da bu oran %20'nin altındadır[26].



Şekil 5. Türkiye'de En Sık Görülen İlk 10 Kanser Türü İnsidansının Uluslararası Karşılaştırılması (100.000 Dünya Standart Nüfusu, 2018) Kaynak: IARC,GLOBOCAN 2018

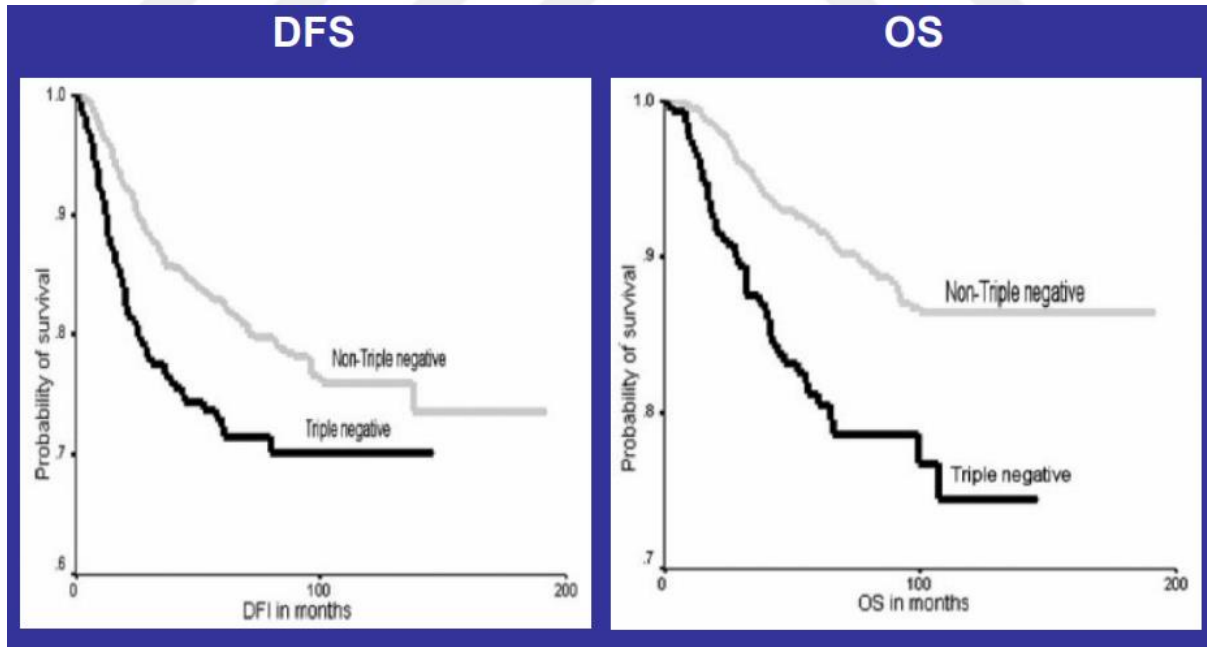


Şekil 6. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Toplam Kanserler İçindeki Dağılımı (%), Kaynak:Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2015

	2002	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Meme	31,9	40,6	38,6	44,2	46,8	45,9	43,0	43,8
Tiroid	3,5	18,6	18,1	20,4	20,3	21,3	20,7	21,7
Kolorektal	9,3	13,4	13,1	13,3	15,2	15,3	13,8	14,4
Uterus Korpusu	4,3	9,3	9,6	10,5	10,1	9,9	9,8	10,0
Trakea, Akciğer ve Bronş	5,2	8,1	8,0	7,8	9,3	10,0	8,7	9,0
Mide	6,0	8,1	7,2	7,9	7,8	7,1	6,5	6,3
Over	5,9	6,9	6,6	7,3	7,3	7,0	6,1	6,4
Non-Hodgkin Lenfoma	1,2	5,3	5,3	5,0	5,2	5,3	5,0	4,9
Uterus Serviksi	3,9	4,5	4,0	4,5	4,5	4,6	4,0	4,5
Beyin, Diğer Sinir Sistemi	3,8	5,0	4,4	4,5	4,7	4,7	4,1	4,1

Şekil 7. Yıllara Göre Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün İnsidansı (100.000 de Dünya Standart Nüfusu), Kaynak:Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

ÜNMK, Dünyada meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturmaktadır. Bu da Dünyada her yıl yaklaşık 200.000 vaka anlamına gelmektedir[6,27,28].



Şekil 8: ÜNMK ve ÜNMK Olmayanlarda Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Verileri[2]

ÜNMK'da 5 yıllık hastalıksız sağkalım %60-70, genel sağkalım oranları %70-80 arasında değişmekte olup, ÜNMK olmayan gruba göre azalmıştır[2,3,4]. ÜNMK, 40 yaşın altındaki kadınlarda daha sık teşhis edilir. Bir çalışmada, 50 yaşın altındaki kadınlara kıyasla 40 yaşın altındaki kadınlarda, iki kat daha yüksek risk saptanmıştır. ÜNMK'lı hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde, BRCA mutasyonu varken, tüm meme kanserlerinin yüzde 6'sından azı bir BRCA mutasyonu ile ilişkilidir. Ek olarak, ÜNMK siyah kadınlarda beyaz kadınlara göre nispeten daha yaygın görünmektedir[29].

2.6.Meme Kanserinin Risk Faktörleri:

Meme kanserinin gelişiminde birden fazla faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar aşağıdaki şekilde sınıflanabilir:

2.6.1.Yaş:

Yaşla birlikte meme kanseri riski artmaktadır[1].Surveyans, epidemiyoloji ve son sonuçlar (SEER) veritabanına göre ABD'de 2013 ve 2015 yılları arasında kadınlarda yaşa göre kadın meme kanseri geliştirme olasılığı aşağıdaki tabloda belirtildiği gibidir.

Tablo 1: ABD'de 2013 ve 2015 yılları arasında kadınlarda yaşa göre kadın meme kanseri geliştirme olasılığı

Yaş	100.000 de insidans
0-39	1
40-44	126
50-54	228
60-64	348
70-74	450
80-84	477

2.6.2.Kadın cinsiyet:

Meme kanseri, kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülür.Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 260.000'den fazla kadına her yıl invazif meme kanseri teşhisi konulmaktadır[1].

2.6.3.Demografik özellikler:

Diğer ırklarla karşılaştırıldığında, beyaz kadınlarda meme kanseri insidansı daha yüksektir. 2004-2010 yılları arasında,yeni tanı almış meme kanserli bireylerin %62'si beyaz iken, sadece %52'sinin siyah ırkta olduğubildirilmiştir. Mortalite oranlarına bakıldığında ise,siyah ırk beyaz ırkla karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu belirtilmiştir[30].

Ülkemizin batısında meme kanseri insidansının doğusuna oranla yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmektedir.Ülkenin batısı ile doğusu arasındaki sıklık farkının Türkiye'nin batı bölgelerindeki yaşam tarzının etkili olduğu düşünülmektedir[31].

2.6.4.Beden Kitle İndeksi:

Obezite (BMI ≥ 30 kg / m² olarak tanımlanmaktadır) morbidite ve mortalitede genel bir artışla ilişkilidir. Bununla birlikte, BKİ ile ilişkili meme kanseri riski menopozal duruma göre farklılık gösterir.Yüksek BMI yada perimenapozal kilo alımı, postmenapozal kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir[32].1000'den fazla epidemiyolojik çalışmayı barındıran bir meta analizde, BMI'si daha yüksek olan kadınlar menopoz sonrası meme kanseri riskinde artış yaşandığı gözlenmiştir[33].Menopoz sonrası kadınların aksine, artmış BMI premenopozal kadınlarda düşük meme kanseri riski ile ilişkilidir[34,35].

2.6.5.Boy:

Uzun boyun, hem menopoz öncesi hem de menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu görülmüştür[36,37].Bir çalışmada,> 175 cm boyunda olan kadınların meme kanseri gelişme olasılığı <160 cm olanlara göre yüzde 20 daha fazla olarak bulunmuştur[38].

2.6.6.Reprodüktif öykü :

Östrojen hormonuna maruz kalınan sürede artış olması meme kanseri gelişme riskinde artışla ilişkilidir. Tam dönem gebelikle ilişkili olan meme epitelinin terminal diferansiasyonu da koruyucudur, dolayısıyla ilk canlı doğumun daha ileri yaşta yapılması ve hiç doğum yapmamış olmak meme kanserinde risk artışına sebep olmaktadır[39,40].Laktasyon meme kanseri riskini azaltmaktadır[41].

2.6.7.Ailesel/genetik faktörler:

Aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Bir tane birinci derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1.80 kat artırır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise bu risk 2,9 kat artar. Meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaş altı ise risk 2,9 kat , 60 yaşından sonra tanı konulmuş ise risk 1,5 kat artar[42].

BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinde ve P53 geninde mutasyon olması meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu genlerin dışında meme kanseri ile ilişkili olduğu bildirilen birçok gen bulunmaktadır.

2.6.8.Diğer faktörler:

Radyasyona maruz kalma, hormon replasman tedavisi alma, alkol kullanımı, yağ içeriği zengin besinlerle beslenme, yüksek kalorili beslenme, kemik mineral yoğunluğunda azalma meme kanseri riskinde artışa neden olmaktadır[43,44,45,46] Yine aşırı alkol kullanımı (10g/gün) ve kahve tüketimi ile de meme kanseri riski arasında ilişki gösteren çalışmalar mevcuttur[47].

2.7.Meme Kanserine Klinik Bulgular:

Memede kitle, en sık doktora başvuru nedenidir. Antibiyotik kullanımı ile geçmeyen meme inflamasyonu ve rekürren kistler meme başı akıntısı, meme başı retraksiyonu, meme kontüründe değişiklik, meme başı derisinde ekzematize görünüm gibi bulgular izlenebilir[48].

2.8.Meme Kanserine Evreleme

Meme kanseri evrelemesinde Amerikan Kanseri Komitesi'nin (AJCC) önerdiği, TNM sistemi kullanılmaktadır.

Tablo 2: TNM Evreleme Sistemi

<i>T (primer tümör)</i>
TX: Primer tümör değerlendirilemiyor. T0: Primer tümör bulgusu yok. Tis: Karsinoma in situ • Tis (DCIS): Duktal karsinom in situ • Tis (LCIS): Lobüler karsinom in situ • Tis (Paget's): Memenin Paget hastalığı T1: Tümör ≤ 20 mm • T1mic: ≤ 1 mm • T1a: >1 mm, ≤ 5 mm • T1b: >5 mm, ≤ 10 mm • T1c: >10 mm, ≤ 20 mm T2: >20 mm, ≤ 50 mm T3: >50 mm T4: Göğüs duvarı veya meme cildi içine büyüyen her boyuttaki tümör. Buna inflamatuvar göğüs kanseri dahildir. • T4a: Göğüs (toraks) duvarı invazyonu. Toraks duvarından kasıt kaburgalar ve interkostal kaslardır. Sadece pectoral kaslara invazyon sayılmaz. • T4b: Meme cildinde ülserasyon veya satellit nodüller veya bölgesel peau d'orange • T4c: T4a+T4b • T4d: İnflamatuvar meme karsinomu
<i>Klinik N (Klinik Lenf Nodu Metastazı)</i>
NX: Primer tümör değerlendirilemiyor (örneğin daha önce alınmış) N0: Lenf nodu metastazı yok N1: Hareketli ipsilateral, level I-II lenf nodu (nodları) N2: Fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları) veya internal mammarian lenf nodları • N2a: Fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları) • N2b: İnternalmammarian lenf nodları (aksillada met yok) N3: İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level3) veya internal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu veya, supraklavikular lenf nodu tutulumu • N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level3) metastazı • N3b: İnternal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu metastazı • N3c: Supraklavikular lenf nodu tutulumu

Patolojik N (Patolojik Lenf Nodu Metastazı)

pNX: Primer tümör değerlendirilemiyor (örneğin daha önce alınmış)

pN0: Regional lenf nodu metastazı yok

- **pN0(i-):** Histolojik lenf nodu tutulumu yok, negatif IHK (immünohistokimya)
- **pN0(i+):** Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif IHK (immünohistokimya)
- **pN0(mol-):** Histolojik lenf nodu tutulumu yok, negatif RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- **pN0(mol+):** Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)

pN1: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda mikroskopik tutulum. (klinik olarak benign görünümlü).

- **pN1mi:** Mikrometastaz (0,2-2 mm)
- **pN1a:** 1-3 aksiller lenf noduna metastaz
- **pN1b:** İnternal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz (klinik olarak benign görünümlü).
- **pN1c:** 1-3 aksiller lenf nodu metastazı + İnternal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum.

- **pN2a:** 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu
- **pN2b:** internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum.

pN3: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III), veya klinik internalmammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II), veya 3den fazla aksilla lenf nodu+internal mammarian arter mikrometastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodları

- **pN3a:** 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III)
- **pN3b:** klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II), veya 3den fazla aksilla lenf nodu+internal mammarian arter mikrometastazı
- **pN3c:** İpsilateral supraklaviküler lenf nodları

M (Uzak Metastaz)

MX: Uzak metastaz araştırılmamış

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 3: Meme Karsinomu TNM'ye Göre Evreler AJCC 8. Versiyon(2017)

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0	N1mi	M0
1B	T1	N1mi	M0
2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
3C	T(herhangi)	N3	M0
4	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

2.9.Meme Kanseriinde Prognostik Faktörler

Meme kanseri hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Meme kanseri klinik ve biyolojik davranış farklılıkları ve yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik faktörler kullanılır.

2.9.1.Tümör Çapı:

Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle nod negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemliveri güvenilir bir prognostik faktördür[49].Tüm ırktaki kadınlar arasında 2 cm den küçük lokalize hastalığı olanlarda beş yıllık sağkalım %95 iken, 2,1-5 cm tümörler için %82, 5cm den büyük tümörler için %63 olarak bulunmuştur[50].

2.9.2.Aksiller Lenf Nodu Tutulumu:

Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf nodlarının durumudur. Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumu göre hastalar: Negatif nod, 1-3 pozitif nod, 4 veya daha fazla pozitif nod gibi gruplara ayrılmıştır. Bu araştırmaların hemen tamamında hastalıksız ve toplam sağkalım süreleriyle tutulan nod sayısı arasında direkt bir ilişki saptanmıştır[51,52].Lenf nodu tutulumu yok ise on yıllık hastalıksız sağkalım oranı %70-80 iken, 1-3 lenf nodu tutulduğunda %35-40, on veya daha fazla tutulum var ise %10-15 düzeylerine kadar düşmektedir[47].

2.9.3.Histolojik Tip:

Meme malignitelerinin çoğu epitelyal elementlerden kaynaklanır ve karsinom olarak sınıflandırılır. En sık görülen meme karsinom tipi invaziv duktal karsinom (İDK) dur. İnvaziv meme kanserlerinin %70-80 ini oluşturur. İDK'dan sonra gelen grup invaziv lobuler karsinomdur ve sıklığı %5-15 arasında bildirilmektedir[53,54].9000'den fazla hastanın alındığı çalışmada izlemin ilk altı yılında ILK da, IDC ile karşılaştırıldığında% 16 daha düşük nüks riski gösterilirken, altı yıl sonra yüzde 54 daha fazla nüks olduğu görülmüştür[55].Daha az sıklıkla görülen diğer tipler; invaziv kribriform, tubüler, tubülobüler gibi daha düşük dereceli tümörlerde sağkalım beklentisi daha yüksek olup 10 yıllık sağkalım %80'in üzerinde olmakla birlikte, yine az görülen mikropapiller ve metaplastik karsinomların daha kötü prognoz gösterdiği bilinmektedir[54].

2.9.4.Hormon Reseptörleri:

Östrojen on sekiz karbonlu, progesteron ise yirmi karbonlu steroid yapıda hormonlardır. Östrojen ve progesteron reseptörleri; intrasellüler proteinlerlerdir. Hormon molekülüne seçici olarak bağlanırlar ve böylece hormon-reseptör kompleksini oluştururlar.

Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler.

Meme kanserlerinde, östrojen ve progesteron hormonları mutajenik etki yapmaktadır[56].

ER ve PR, rutin uygulamada İHK yöntemiyle değerlendirilir ve nükleer boyanma pozitif kabul edilir.

Hastanın adjuvan endokrin tedavi alıp almayacağını belirlemek için östrojen reseptörü (ER) durumuna bakılmaktadır. Östrojen ve progesteron reseptör durumu hem tedaviyi belirlemede hem de adjuvan tamoksifene yanıtı öngörmede kullanılırlar.

Sağkalım, hastalıksız sağkalım (DFS) ve tedavi başarısızlığı süresinin, ER ve PR düzeyleriyle pozitif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[57]. Bununla birlikte, ER pozitif kanserler için yıllık nüks oranı, ilk tedaviden sonraki ilk beş yılda ER-negatif kanserler ile karşılaştırıldığında daha düşük olsa da, çalışmalar uzun süreli takip ile daha yüksek olabileceğini göstermektedir[58,59]

4000'den fazla hasta ile yapılan bir çalışmada, ER pozitif hastalığı olan hastaların, ilk tedaviden sonraki ilk beş yıl içinde, yıllık rekürrens riski daha düşük iken, beş yıl sonra, ER-pozitif hastalığı olan hastalarda yıllık nüks riski daha yüksek bulunmuştur[59].

Özetle ER pozitif tümörler için daha uzun hastalıksız sağkalım olduğunu gösteren çalışmalar olsa da uzun dönemdeki prognoz farkı minimaldir ve istatistiksel anlamlı değildir[60].

ER durumu ayrıca metastaz yerleri ile ilişkilidir. ER-pozitif tümörlerin kemik, yumuşak doku veya üreme organlarında klinik olarak belirgin metastazları geliştirme olasılığı daha yüksektir; aksine, ER negatif tümörler daha kısa sağkalım ile ilişkili bölgeler olan beyin ve karaciğere daha sık metastaz görülmektedir[61]. ER pozitif tümörlerin genel olarak iyi diferansiye olduğu, daha yavaş büyüdüğü, daha az metastaz yaptığı gösterilmiştir[62,63].

Hormon reseptörlerinin değerlendirilmesi asıl olarak tedaviye yanıtı belirlemede değerlidir. ER ve PR pozitif tümörlerin %80 kadarının hormonal tedaviye yanıt verdiği, yalnızca ER yada PR pozitif olanların yanıt oranının %40 olduğu, her iki reseptör negatif ise bu oranın %10 kadar olduğu gösterilmiştir[47].

2.9.4.1.Androjen Reseptörü:

AR, steroid hormon reseptörü ailesinin bir üyesidir. Diğer steroid reseptörlerine benzer polipeptit yapısındadır. AR'ünün molekül ağırlığı 110 000 baz (yaklaşık 90 kb), içerdiği aminoasit sayısı ise 917'dir. Üç kısımdan oluşur. Bunlar; transkripsiyonu başlatan kısım (N-ucu), DNA üzerinde hedef genlere bağlanan kısım (DNA'ya bağlanan kısım) ve C-ucundaki androjene bağlanan kısım şeklindedir. (şekil 7)



Şekil 9: Androjen Reseptörünün Yapısı

Bir ligand tarafından bağlandıktan sonra (yani, endojen androjenler veya diğer büyüme faktörleri), AR, şaperondan ayrışır. Proteinler ve çekirdeğe translokasyon yapan bir homodimer oluşturur ve hedef gen transkripsiyonu aktivasyonu ile sonuçlanan bir moleküler olay dizisini indükler ve androjen bağımlı proteinler sentezlenir.

Gerek normal meme dokusu gerek primer tümörlerde sıkça eksprese edilmesine rağmen androjen reseptörünün klinik önemi ve fonksiyonu iyi karakterize edilmemiştir[64,65].

Premenopozal kadınlarda bulunan androjenler; dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), dehidroepiandrosteron(DHEA), androstenedion, testosteron (T) ve dihidrotestosteron (DHT) şeklindedir[66,67].

Postmenopozal dönemde ise birçok hormon profili değişikliği yaşanmaktadır. Bu dönemde östrojen ve progesteron düzeyleri düşer ,androjenlerdeki düşüş ise daha azdır. Menopozdan sonra azalmış over üretimi nedeniyle androstenedion yaklaşık %50 azalmaktadır[68].Postmenopozal overde testesteron üretimi rölatif olarak devam etse de, dolaşımdaki testesteronda bir miktar düşüş vardır, bu da androstenedionun dolaşımdaki testesterona periferel dönüşümünün düşüşüyle ilgilidir[69].Dolaşımdaki testesteron düzeyleri doğal menopozdan sonra rölatif olarak stabil kalmaktadır[70].Aromataz androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunu sağlamaktadır. Aromataz mRNA düzeyleri meme kansinomlarında normal meme dokusuna göre anlamlı olarak artmıştır.5 α -Redüktaz ise testosteronun daha potent bir androjen olan DHT'ye dönüşümünü katalize etmektedir. 5 α -

Redüktaz aktivitesi meme karsinom dokularında yine normal meme dokusuna kıyasla 4-8 kat artmış olduğu gösterilmiştir. DHT AR'ye en yüksek afinite ile bağlanana androjen türevidir, testosteronla birlikte AR transkripsiyonel aktivitesini yükseltmektedir. DHT konsantrasyonları meme karsinom dokularında plazmada olduğundan üç kat daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak meme karsinomalarında DHT'nin olası lokal üretimi düşünülmektedir[71]. Androjenler meme kanseri riskini hücre gelişimi ve proliferasyonu AR yoluyla veya indirekt olarak östrojenlere aromatisasyonları yoluyla artırabilir[72]. Çoğu epidemiyolojik çalışma dolaşımdaki yüksek androjen düzeyleri ve meme kanseri riskindeki artışın ilişkisini desteklemektedir[73,74]. Normal meme epitelinde androjenlerin büyümeyi inhibe edici etkileri olduğu; diğer yandan, androjenlerin yüksek düzeylerinin kadın reproduktif sisteminde anormal büyüme ve muhtemelen tümörögenezise neden olacağı düşünülmektedir[72].

Androjen reseptörünün meme kanserlerinin% 60-85'inde eksprese edildiğini ve bazı durumlarda ER veya PR'den daha fazla eksprese edildiğini göstermiştir[9,75,76,77,78,79]. Çeşitli çalışmalarda androjen sinyal yolunun meme kanseri patogeneğinde rol oynadığını gösterilmiştir. Çoklu epidemiyolojik çalışmalar, östrojen ve yüksek androjen düzeyleri yüksek olan postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin artmış olduğunu göstermiştir[80,81,82,83]

Preklinik çalışmalar, androjenlerin meme kanseri hücre dizilerinde proliferatif değişikliklere neden olduğunu ve hayvan modellerinde AR ile tümör oluşumunu teşvik ettiğini göstermiştir[27,84]. BRCA 1 gen mutasyonu olanlarda en az bir AR alelinde daha fazla CAG tekrarı taşıyanlar daha az CAG tekrarı taşıyanlara göre daha fazla meme kanseri gelişme riskine sahiptirler. BRCA1 proteini AR ko-aktivatörü olarak görev yaptığından BRCA1 taşıyıcılarında meme kanseri gelişiminde AR aracılı tümörögenez ihtimalinin daha düşük olduğu düşünülmüştür[85,86].

2018 de yayınlanan Kensler ve arkadaşlarının 4147 meme kanserli hastayı medyan 16.5 yıl izledikleri çalışmada AR pozitifliğinin , ER+ meme kanseri hastalarında, olumlu prognostik faktör iken , ER- negatif olan hastalarda ise prognozu olumsuz yönde etkilediğini öne sürülmüştür[87].

Memedeki androjenlerin biyolojik rolleri tam olarak anlaşılmamıştır. Androjenlerin meme hücreleri üzerindeki etkilerinin baskın olarak proliferatif mi yoksa antiproliferatif mi olduğu açık değildir. Son zamanlarda, androjenlerin meme kanseri hücre hatları üzerindeki etkisi ve androjen reseptör yolunun meme kanserindeki potansiyel rolü araştırılmıştır[86,87,88,89].

2.9.5.Proliferasyon Hızı (ki67):

Ki67 sentezi mitoz bölünmenin G1, S, G2 ve M fazlarında olur, dinlenme fazı olan G0'da Ki-67 protein ekspresyonu olmaz. Mitoz fazı sırasında maksimum değerine ulaşır ve mitozun son aşamalarında azalır. İHK yöntemle nükleer boyanma yüzdesi hesaplanarak ki 67 bulunmaktadır[90].Tümör profilerasyon hızı , nüks ya da metastaz riski yüksek olan ve adjuvan tedavi alması gereken (nod negatif) meme kanserli hastaların belirlenmesinde ve erken evre hastaların prognozunun tahmin edilmesinde yardımcı olabilir[91].

2.9.6.HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2):

Kanserin daha önce var olan normal dokunun kontrolsüz çoğalması ve yayılması olduğu fikrinden hareketle, çoğalmayı ve farklılaşmayı kontrol eden protoonkogenlerin anormal ekspresyonunun kanser hücrelerinde bulunduğu ve karsinogenezisde rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar içerisinde en çok bilineni c-erbB2 olarak da bilinen neu onkogenidir.HER2, 17q12'de yerleşmiş olan ERBB2 geni tarafından kodlanan, 185 kD ağırlığında bir onkogendir. Tirozin kinaz aktivitesi göstermektedir. Normal epitel hücrelerinde düşük düzeyde eksprese edilen HER2 hücre gelişim ve proliferasyonunda görevlidir. HER2 onkojenin aşırı ekspresyonu, primer invaziv meme kanserlerinin yaklaşık yüzde 15'inde bulunur[92].Lenf nodu metastazı olan meme kanseri olgularında kötü prognoz için bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir[93].

2.9.7.P53:

P53 tümör supresör bir gendir. Bu gendeki somatik mutasyonlar çeşitli çalışmalarda meme kanserlerinin yüzde 20 ila 30'unda bulunur[94,95].P53'ün prediktif değeri hala belirsiz olmakla birlikte, veriler P53'teki mutasyonları olan hastaların tümör boyutu, düğüm durumu ve hormon reseptörü durumundan bağımsız olarak diğer hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermektedir[94,96,97] .

Tümörleri somatik P53 mutasyonları için taranan yaklaşık 1800 hastanın bir çalışmasında, 10 yıldaki meme kanseri ölüm riski, p53 mutasyonu olan hastalarda yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur[97].Fakat tüm çalışmalarda benzer bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni , p53 değişikliklerini değerlendirmek için İHK'ya güvenilmesi olmuştur. İHK ile tespit edilen p53 birikiminin, gen dizilimi ile karşılaştırıldığında sırasıyla yüzde 33 ve 30 oranında yanlış pozitif ve yanlış negatif saptama oranları ile sonuçlanmaktadır[98].

2.9.8.Lenfovasküler İnvazyon:

Tümör hücrelerinin tümör çevresindeki lenfatikler ve küçük kapillerler içinde görülmesidir. Bu bulgu lenf nodu metastazı varlığı ile ilişkilidir. Ayrıca lenf nodu metastazı olmayan hastalarda da daha kötü prognoz ile ilişkili gösterilmiştir[47].Erken lokal rekürrens riskinde artış ve uzak metastaz ile de ilişkili bulunmuştur[99].

2.9.9.Histolojik ve Nükleer Grade:

Meme kanserlerinde histolojik derece önemli bir prognostik faktördür. Tedavi seçiminde ve hastalığın seyrini öngörmeye önemli bir yeri vardır[100].Nükleer morfolojide prognostik faktör olarak 1957 den beri kullanılmaktadır.Günümüzde en çok kullanılan grade'leme sistemi modifiye Bloom-Richardson sistemidir. Bu grade'leme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdıkları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir.10 yıllık sağkalım oranı grade I tümörler için %85, grade II için %60, grade III için %15'dir[101,102].

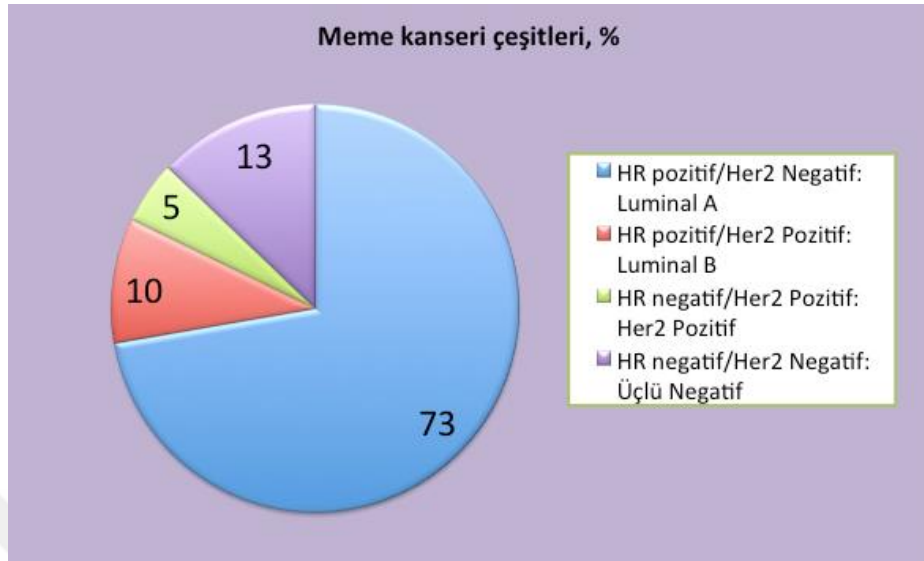
2.9.10.Evre:

Evrelemede AJCC Evreleme Sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem tümör boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz parametrelerini içermektedir. Evre 1 meme kanserleri için beş yıllık sağkalım %92 , evre 2 de %75, evre 3 de %46 ve evre 4 için %13 olarak belirlenmiştir[47].

2.10.Meme Kanserinde Sınıflama

Malign meme tümörlerinin sınıflaması geleneksel olarak histolojik görünümüne göre yapılmaktayken, günümüzde moleküler özelliklerine göre alt tipler tanımlanmıştır. İlk kez 2000 yılında Perou ve ark. östrojen reseptörü (ER) varlığına göre meme kanserlerinin alt tiplerini tanımlamışlardır[103].Bu sınıflamaya göre; ER pozitif tümörler; meme bezlerinin lümene bakan hücrelerine benzer gen ekspresyonu, sitokeratin profili ve diğer luminal hücrelerle ilişkili belirleyicileri bulundurmaktadırlar. ER negatif tümörlerin bir kısmı immünohistokimyasal olarak insan büyüme faktörü 2 reseptörü (CerbB2) pozitifler . Bu grup Her2 pozitif tümörler olarak bilinir. Yapılan çalışmalarda meme tümörlerinin %75'inde ER ve/veya progesteron reseptörü (PR) bulunduğu, yani çoğu tümörün luminal grupta olduğu bulunmuştur. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve İnsan epidermal

büyüme faktörü reseptörü (HER-2) overekspresyonu olmadığı için üçlü negatif olarak adlandırılan grup, tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır.

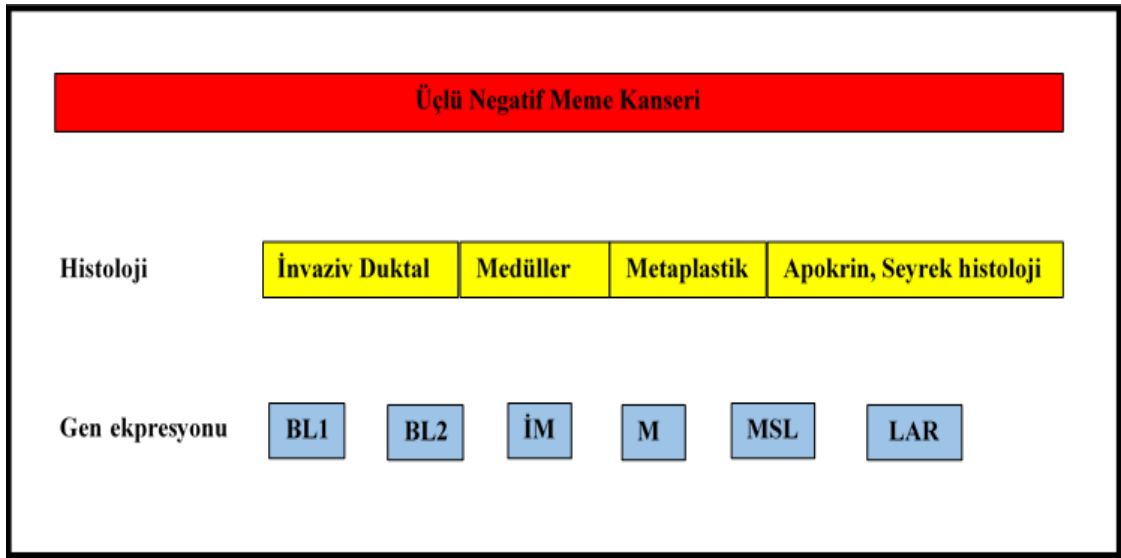


Şekil 10: Meme Kanseri Sınıflama

Üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) diğer meme kanseri tiplerine göre daha agresif seyir gösterir, yüksek nüks oranı ve kısa sağkalım süresi bu grupta belirgindir[2,3].

2.10.1.Üçlü Negatif Meme Kanseri Moleküler Sınıflama

Farklı araştırmacı grupları 20 bağımsız veri merkezinden 500' den fazla meme kanseri örneklerine ait gen ekspresyonu analizlerine göre ÜNMK'yı 2 bazal-benzeri (BL1 and BL2), 1 immünomodülatör(IM), 1 mezenkimal (M), 1 mezenkimal kök hücre benzeri (MSL) ve 1 luminal androjen reseptör (LAR) subtip ve bir de kararsız grup (UNS) olmak üzere daha ileri 6 tanımlanmış alt-tipe ve bir de kararsız gruba ayırmışlardır[27,104,105]



Şekil 11: Üçlü Negatif Meme Kanseri Alt Grupları

BL1 alt grubunun gen analizleri sonuçları, hücre siklusu, DNA replikasyonu, G2 yolağı, RNA polimeraz, ATR/BRCA yolağı, G1-S geçişi olmak üzere hücre siklusu ve hücre bölünmesinin yolaklarında yoğunlaştığını gösterdi. Proliferasyon genleri ekspresyonunda artma, Ki67 proliferasyon indeksinde artmaya neden olmaktadır. Bu nedenle bazal benzeri grubun Ki67 proliferasyon indeksi diğer alt tiplere göre anlamlı derecede yüksek bulundu[27]. Bu artmış proliferasyon, taksanlar gibi antimitotik kemoterapotik ajanlara yanıtı arttırmaktadır[106]. Proliferasyonun artması ve hücre siklusunun kontrol noktalarının kaybı, DNA hasarından sorumlu genlerin ekspresyonunda artışa neden olmaktadır. BRCA, DNA çift zincir kırıklarının tamirinde ve DNA stabilizasyonunda görevlidir. BRCA1 germ-line mutasyonları ile bazal benzeri grup arasında ilişki mevcuttur. BRCA1 ilişkili meme kanserlerinin üçte biri bazal benzeri mikroyarar ve İHK profili sergilemektedir[107-110].

BL2 alt tipi, büyüme faktör sinyal yolaklarında (EGF yolağı, NGF yolağı, MET yolağı, Wnt/ β -katenin, IGF1R yolağı), glikoliz ve glikoneogenez gibi aşamalarda etkili farklı gen profiline sahiptir. Bu alt tip bazal/myoepitelyal hücre diferansiasyonunu belirten yüksek P63 ve CD10 ekspresyonu gösterirler[27].

İmmunmodulator (İM) alt tipi, İmmün sistem hücre sinyal yolakları (Th1/Th2 yolağı, NK hücre yolağı, B hücre sinyal yolağı, T hücre reseptör sinyal iletimi), sitokin sinyalleri (sitokin yolakları, IL-12 ve IL-7 yolakları), antijen işleme-antijen sunumu ve immün sinyal iletim yolları (NFkB, TNF ve JAK/STAT sinyalleri) gibi immün yanıtta görevli olan belirgin bir gen profiline sahiptir. Morfolojik olarak değerlendirildiğinde bu grubun medüller meme

kanseriyle örtüştüğü ve yüksek histolojik derecesine rağmen diğer ÜNMK'larından farklı olarak daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.

Mezenkimal alt tipi, tipik olarak hücre motilitesi, ekstraselüler matriks ile etkileşim reseptörleri ve hücre diferansiasyon yolaklarında (WNT, ALK, TGF- β) etkili gen profiline sahiptir.

Mezenkimal kök hücre benzeri(MSL) alt tipi de M alt tipine benzer biyolojik işlevi bulunan gen profiline sahip olmakla birlikte EGFR, PDGF, kalsiyum sinyal iletimi, G protein ilişkili reseptör, ERK1-2 sinyal yolağı gibi büyüme faktör reseptörleri ilişkili gen ekspresyonlarında görev alır. Aynı zamanda klaudinlerin az miktarda ekspresyonu mevcuttur. M alt tipine göre proliferasyon gen ekspresyonlarında azalma söz konusudur[27].M ve MSL alt tipleri morfolojik olarak metaplastik meme karsinomuna benzerlik göstermektedir. Bu tümörler kemoterapiye dirençlidir.

ÜNMK'ları içinde en diferansiye grup, Luminal androjen reseptör (LAR) alt tipidir. ER negatif olmakla birlikte steroid sentezi, porfirin metabolizması, androjen/östrojen metabolizması olmak üzere hormonal düzenleyici yollarda etkili gen ekspresyonu bu grupta mevcuttur[27,106].

Moleküler sınıflama her ne kadar optimal hasta değerlendirmesi sağlıyor olsa da halen maliyet ve teknik nedenlerden ötürü tüm ÜNMK'da moleküler sınıflamayı tedavi öncesinde belirlenememek mümkün olmamaktadır.

2.11.Meme Kanseri Tedavi:

Meme kanserinde standart tedavi yöntemleri,

- A. Cerrahi Tedavi
- B. Radyoterapi
- C. Sistemik Tedavi:
 - Adjuvan Kemoterapi
 - Neoadjuvan Kemoterapi
 - Hedefe Yönelik Tedaviler
 - Endokrin Tedaviler

Genel olarak, erken evre meme kanserli hastalara primer cerrahi (lumpektomi veya mastektomi) +/- radyoterapi uygulanır. Aksillanın klinik olarak negatif olduğu erken evre

meme kanserlerinde SLNB uygulanmalı ve SLNB pozitif ise aksilla disseksiyonu yapılmamalıdır.

Lokal tedavinin ardından, tümör boyutu, derecesi, tutulan lenf nodu sayısı, hormon reseptörleri ve HER2 ifadesi gibi primer tümör özelliklerine dayanarak adjuvan sistemik tedavi önerilebilir. Bununla birlikte, lokal ileri meme kanserli bazı hastalara(özellikle HER2-pozitif veya üçlü-negatif hastalığı olanlar), ameliyattan önce ilk olarak neoadjuvan tedavi verilebilir.

2.12 ÜNMK da Tedavi:

Metastatik olmayan, ÜNMK'li hastalar için neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi seçenekleri, cerrahi tedavi ve radyasyon tedavisi seçenekleri değerlendirilmelidir. Erken evre ÜNMK'lı birçok hasta için adjuvan kemoterapi uygundur. Bununla birlikte, neoadjuvan kemoterapi, lokal ileri evre meme kanseri olan hastalarda önerilir. Antrasiklin ve taksan bazlı kemoterapi rejimleri, ÜNMK için standart rejimdir.

2.13 ÜNMK da Prognoz:

ÜNMK'li hastalar diğer meme kanseri alt tipleri olan hastalara göre daha kötü prognoz göstermektedirler[107-110] Metastaz ve ölüm riski tanıdan yaklaşık üç yıl sonra zirve yapar ve daha sonra hızla azalır[111]. ÜNMK'nın lokorejyonel alanda ve karaciğer, akciğer ve ilk rekürrensde beyin tutulumu gibi viseral organlarda nüks etmesi daha muhtemel olduğu gözlenmiştir.[109,112,113,114]

ÜNMK'nin ER-pozitif meme kanserine göre, izole kemik metastazı ile prezente olma olasılığının daha düşük olduğu gözlenmiştir[109]. Üçlü negatif metastatik meme kanserli 116 hastayı kapsayan bir çalışmada, beyin metastazı hastaların 14 ünde metastatik hastalığın başlangıç bölgesi olarak saptanmış, izlem sırasında da yüzde 46 hastada beyin metastastazı geliştiği gözlemlenmiştir[113]. Çeşitli çalışmalarda santral sinir sistemi metastazı tanısını takiben ortanca sağkalım altı aydan az olarak gösterilmiştir[115,116].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Olgu Seçim Kriterleri:

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, patoloji preparatları hastanemizde bulunan üçlü negatif meme kanseri tanılı 18 yaşından büyük kadın hastalar çalışmaya alınmıştır. Gebelik ya da emzirme durumu olan, eşlik eden malignitesi olan ve tanı anında metastatik vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- İmmünohistokimyasal olarak hastanemizde üçlü negatif meme kanseri olduğu gösterilmiş olması
- Kadın olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Gebelik ya da emzirme durumu olmaması
- Eşlik eden malignitesi olmaması
- Tanı anında metastaz olmaması

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Gebelik ve laktasyon
- Üçlü negatif meme kanseri dışında eşlik eden malignite olması
- Tanı anında metastaz olması
- Patolojisi dış merkezde olup hastanemizde komfirme edilmemiş olması

2005-2017 yılları arasında 2300 hasta dosyası taranarak 240 ÜNМК hasta(%10,4) saptandı. 20 hasta tanı anında metastatik olduğundan çalışmaya dahil edilmedi. 50 hasta çalışmayı kabul etmedi. 8 hastanın ölüm sebebi malignite dışı sebep olduğundan ve 12 hastada ek malignite bulunduğu (over kanseri) çalışmaya dahil edilemedi. Kalan 129 hastanın 29 unun patoloji preparatlarına ulaşılamadı. Patoloji blokları değerlendirilebilen 121 hastanın 21'inde tümör dokusu gözlenemediğinden toplam 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18-8/38 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

3.3.Klinik Verilerin Toplanması

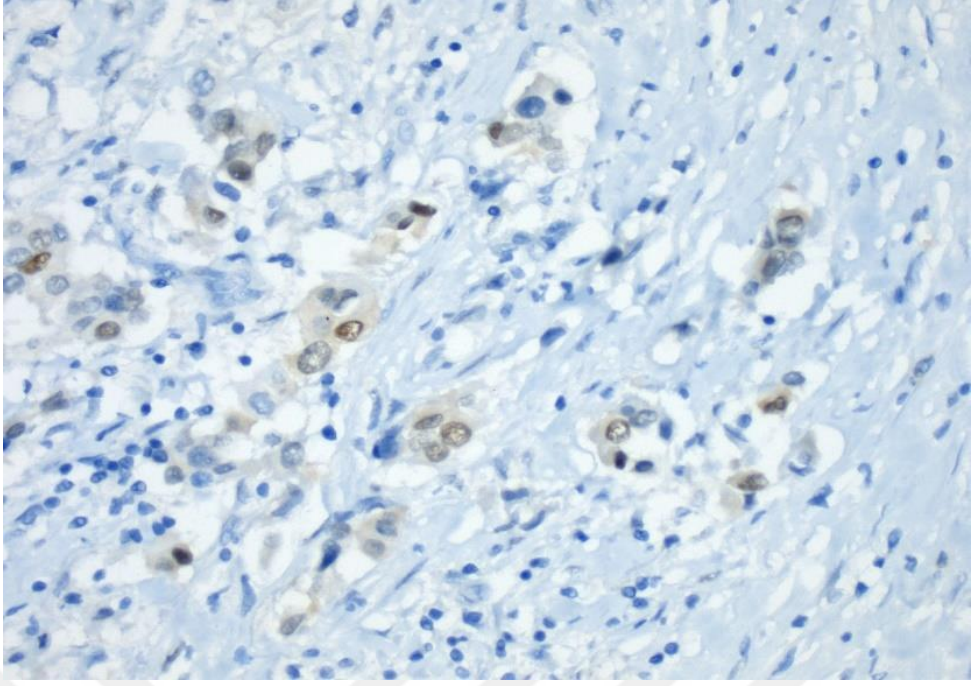
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Onkoloji Bilim Dalı tarafından takipli tüm meme kanseri dosyaları incelendi, kriterlere uygun hastalar poliklinik kontrollerinde değerlendirildi. İzlemede kaybedilen hastaların yakınlarına telefon ile ulaşılarak hastanemize çağrılarak onamları alındı. Her hasta için veriler SPSS programına kaydedildi.

3.4.Klinik ve Histopatolojik İnceleme

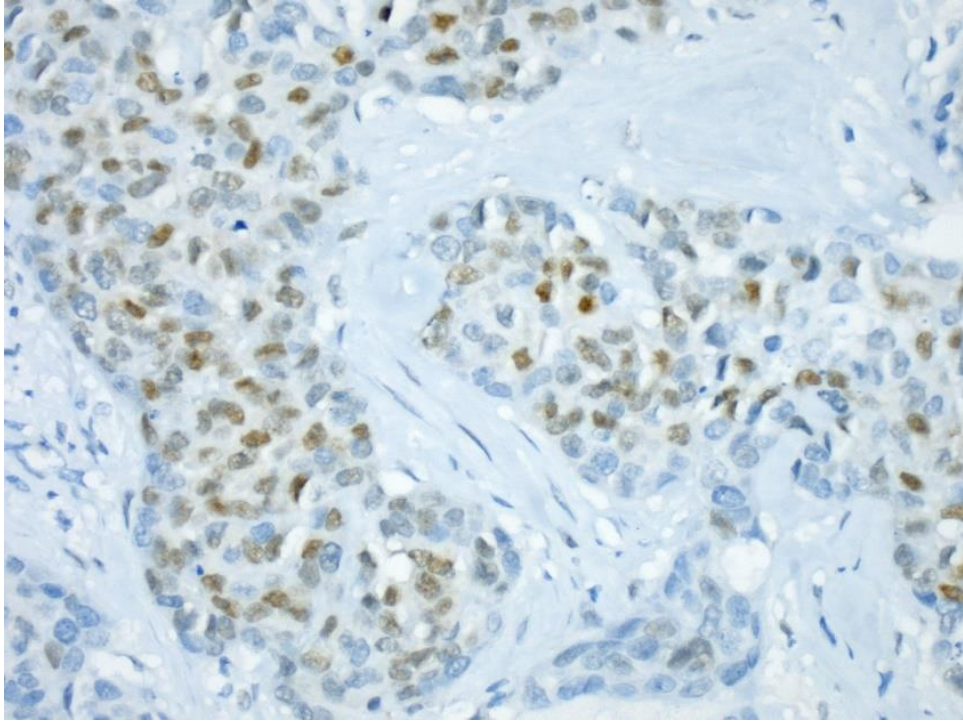
Hastaların evrelendirilmesi TNM sınıflamasına göre yapıldı. Her hasta için kaydedilen veriler; yaş, beden kitle indeksi, menopoz durumu, nükleer grade, histolojik tip ve grade, ki 67 indeksi, p53 yüzdesi, androjen reseptör boyanma yüzdesi, TNM evresi, cerrahi tedavi, adjuvan medikal tedavi, radyoterapi, hastalıksız sağkalım süreleri ve genel sağkalım sürelerini içermektedir.

ER ve PR statüsü, %1' den az boyanma negatif olarak kabul edilmiştir. HER-2 statüsü, İHK ile negatif veya FİSH ile negatif olanlarda negatif kabul edilmiştir. Toplam 100 olguya ait dokuların tümü %10'luk tamponlanmış nötral formalin solüsyonunda tespit edilmiş olup parafinde bloklanmıştı. Her bir olgudan histomorfolojiyi en iyi temsil eden, kanama ve nekroz içermeyen birer tane blok seçildi. Bu bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlere , AR primer antikorları ile, laboratuvarımızda bulunan otomatik immünohistokimya cihazında (Roche, Ventana, Benchmark, XT) boyama yapıldı. Sonuçlar Olympus BX51 ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

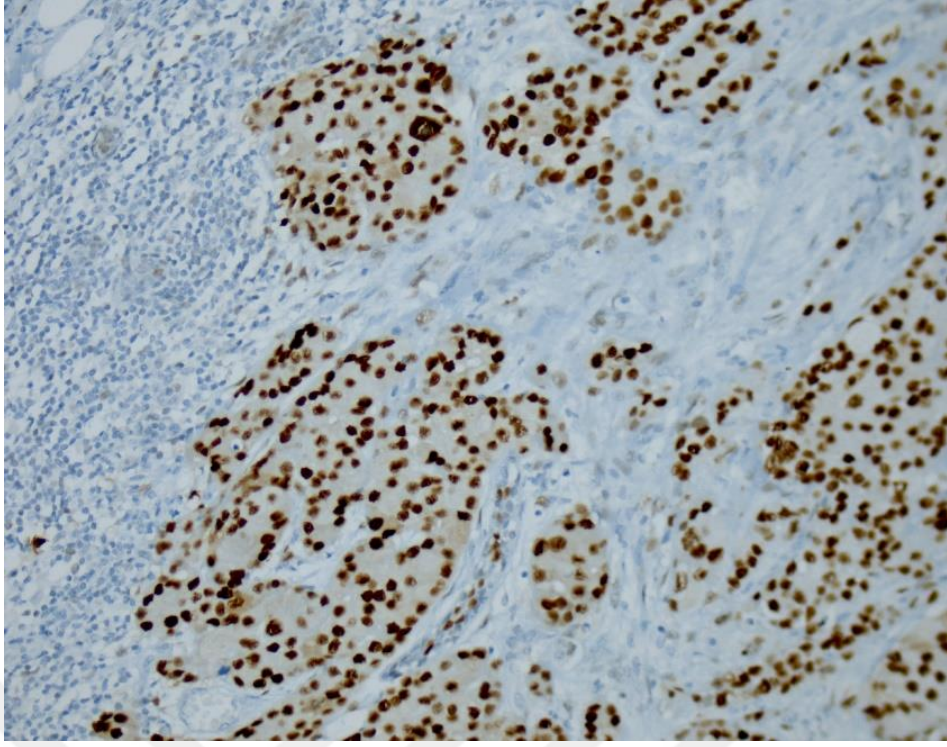
AR immünohistokimyasal değerlendirmesi boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı dikkate alınarak semikantitatif olarak yapıldı. Boyanma yoğunluğu, subjektif olarak 0=yok, 1=zayıf, 2=orta ve 3=kuvvetli şeklinde değerlendirildi. Boyanma yaygınlığı ise yüzde ile belirtildi. %1 ve üzeri pozitif boyanan preparatlar AR pozitif olarak değerlendirildi.



Şekil 12: AR için +1 boyanma



Şekil 13: AR için +2 boyanma



Şekil 14: AR için +3 boyanma

3.5. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 sürümü kullanılarak yapıldı. Veri değerlendirilmesi, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Ayrıca normal dağılıma uygun olmayan verilerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yaşam analizi; hastalıksız sağkalım için; tanıdan itibaren lokal nüks/metastaz veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirilmiştir. İzlemde herhangi bir lokal nüks/metastaz gelişmeyen hastalar için hastalıksız sağkalım sonlanım noktası son takip tarihi olarak alınmıştır. Ortalama sağkalım için ise, tanıdan itibaren meme kanseri ilişkili ölüm tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar Kaplan Meier sağkalım analizi ile, farklılıklar Log Rank ile test edilmiştir. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Yaş ve Beden Kitle İndeksi Dağılımı

Tablo 4: Hastalarımızın Yaş ve Beden Kitle İndeksi (BKİ) Dağılımlarının İncelenmesi

Değişken	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	51.45	11.39	18	75
BKİ	28.55	5.66	16.40	54.20

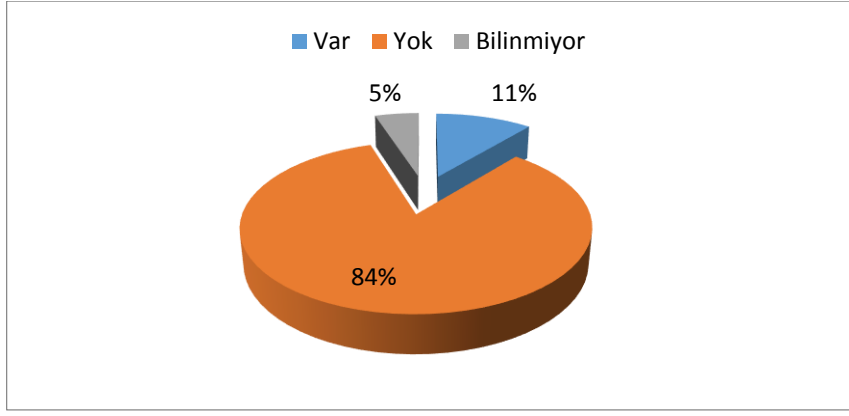
Tablo 4’de hastalarımızın yaş ve BKİ dağılımları incelenmiştir. Buna göre hastalarımızın yaşları 51.45 ± 11.39 arasında, vücut kitle indeksleri 28.55 ± 5.66 arasında dağılmaktadır. En düşük yaş 18, en büyük yaş 75 iken minimum BKİ 16.40, maksimum BKİ 54.20 olarak saptanmıştır.

4.2 Aile Öyküsü

Tablo 5: Hastalarımızda Aile Öyküsü Durumunun Dağılımlarının İncelenmesi

Aile Öyküsü	Frekans (N)	Yüzde (%)
Var	11	11.00
Yok	84	84.00
Bilinmiyor	5	5.00

Tablo 5’de hastalarımıza ait geçmişte aile öyküsü incelenmiştir. Buna göre hastalarımızın %84’ünde (84 hasta) aile öyküsü yok iken %11’inde (11 hasta) aile öyküsü bulunmaktadır. Ayrıca hastalarımızın %5’inde (5 hasta) aile öyküsü durumu bilinmemektedir. Aile öyküsü dağılımı Şekil 14’de de incelenmiştir.



Şekil 15: Hastalarımızın Aile Öykü Durumlarının Dağılımı

4.3 Tümör Çapı

Tablo 6: Hastalarımızın Tümör Çapı Dağılımlarının İncelenmesi

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Tümör Çapı	3.05	1.74	1.00	13.00

Tablo 6’da hastalarımızın tümör çaplarının dağılımı incelenmiştir. Buna göre hastalarımızın tümör çapları 3.05 ± 1.74 arasında dağılmaktadır. Ayrıca minimum tümör çapının 1 cm ve maksimum tümör çapının 13 cm olduğu görülmektedir.

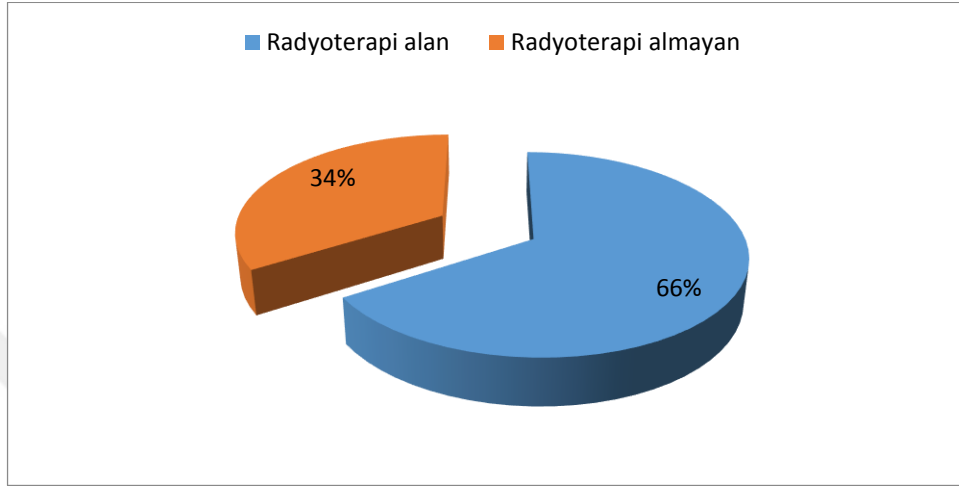
4.4.Histolojik Grade ve Nükleer Grade

Tablo 7: Hastalarımızın Histolojik Grade (HG) ve Nükleer Grade (NG) Değerlerinin Dağılımının İncelenmesi

Değerler	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
HG	2.64	0.50	1.00	3.00
NG	2.38	0.56	1.00	3.00

Tablo 7’de hastalarımızın HG ve NG değ er dağılımları incelenmiştir. Buna g re HG değ erleri 2.64 ± 0.50 arasında ve NG değ erleri 2.38 ± 0.56 arasında dağılmaktadır.

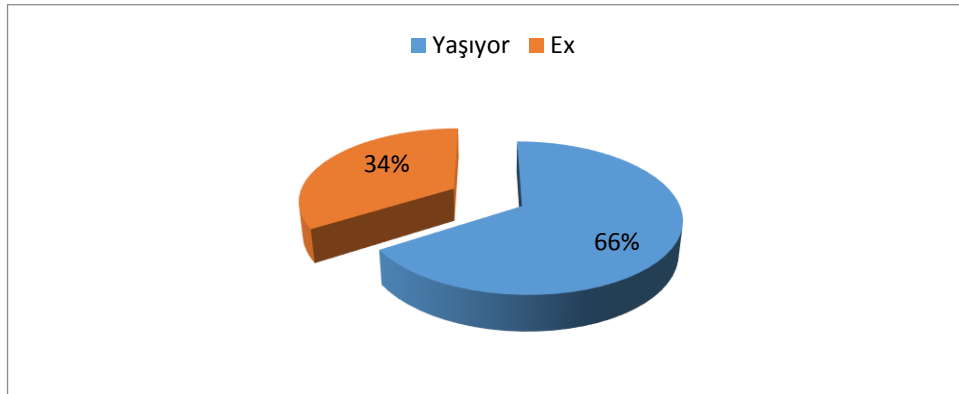
4.5 Radyoterapi Durumu



Şekil 16: Hastalarımızın Radyoterapi Alma Durumlarının İncelenmesi

Şekil 16’de hastalarımızın radyoterapi alma durumları incelenmiştir. Buna g re hastalarımızın %34’ n n (34 hasta) radyoterapi almadığı buna karşın %66’sının (66 hasta) radyoterapi tedavisi aldığı g r lmektedir.

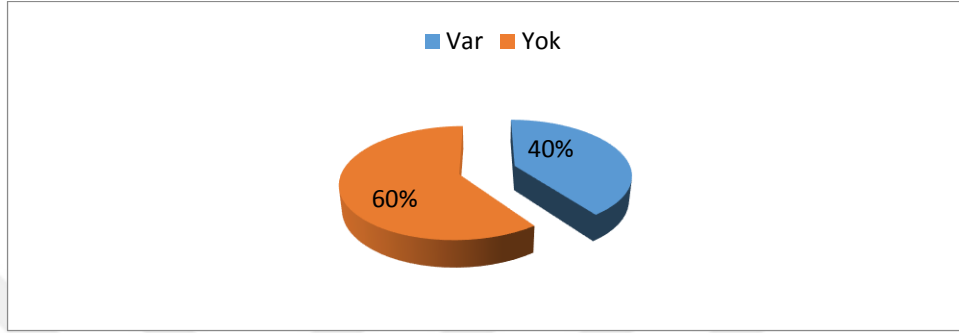
4.6. Sağıkalım Durumu



Şekil 17: Hastalarımızın Sağıkalım Durumlarının İncelenmesi

Şekil 17 incelendiğinde hastalarımızın %66'sının (66 hasta) yaşadığı ve %34'ünün (34 hasta) ex olduğu görülmektedir. Tüm hastalar için bir yıllık sağkalım %85, beş yıllık sağkalım %66 olarak saptanmıştır.

4.7.Lenf Nodu Durumu:



Şekil 18: Hastalarımızın Lenf Nodu Tutulumunun İncelenmesi

Şekil 18'de hastalarımızın lenf nodu tutulumları incelenmiştir. Buna göre hastalarımızın %60'ında (60 hasta) lenf nodu tutulumu yok iken %40'ında (40 hasta) lenf nodu tutulumu olduğu görülmektedir.

Tablo 8: Lenf Nodu Tutulumu ile Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım İlişkisinin Değerlendirilmesi

	Lenf Nodu+	Lenf Nodu-
Genel Sağkalım (OS)	78,72 ± 11,06 ay	137,4 ± 8,02 ay
Hastalıksız Sağkalım (DFS)	86,25±10,44 ay	138,63±7,30 ay

Tablo 8'de tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastalar ile tutulum olmayan hastalar karşılaştırıldığında OS için $p:0,001$ ve DFS için $p<0,001$ olup istatistiksel olarak bulunmuştur. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalım belirgin azalmıştır

Tablo 9: Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumunun İzlemdeki Sağkalıma Etkisi

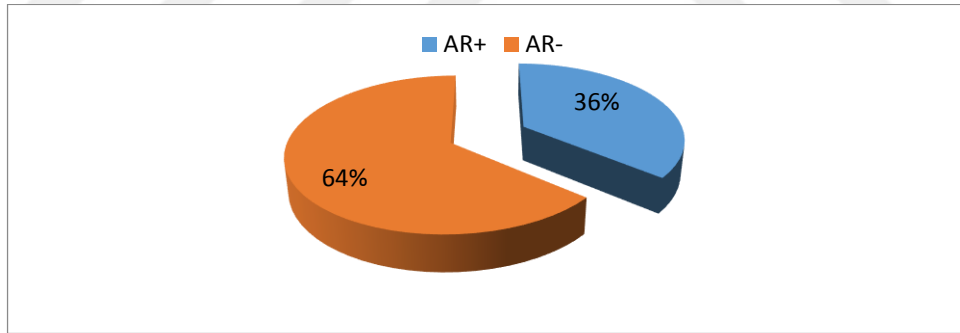
	1 yıllık sağkalım	3 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım
Lenf Nodu+	%87	%62	%52
Lenf Nodu-	%98	%90	%82

4.8.Tümör Evresi:

Tablo 10: Hastaların Evrelere Göre Dağılımı

Evre	Hasta Sayısı
Evre 1	18
Evre 2	62
Evre 3	20

4.9 AR Ekspresyonu

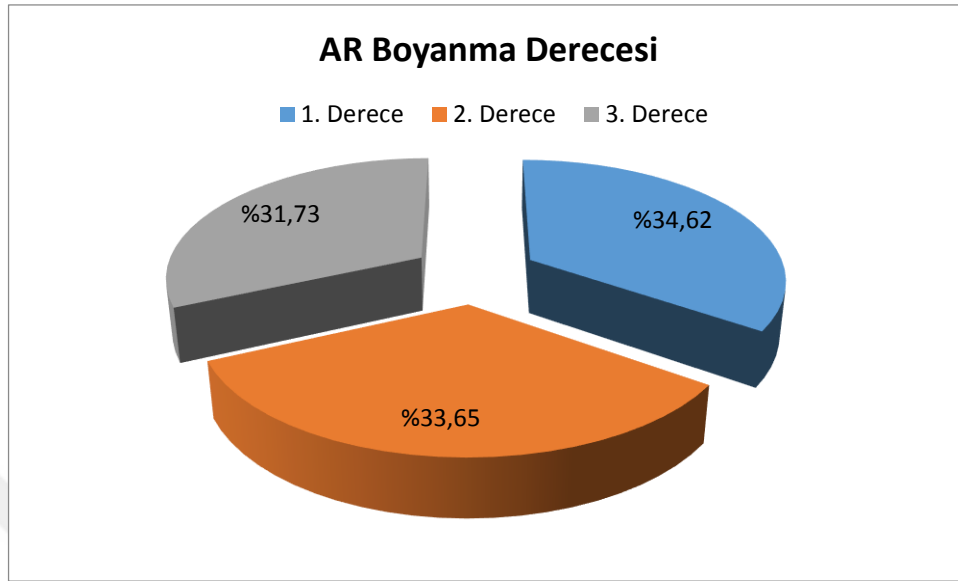
**Şekil 19:** Hastalarımızın AR Durumlarının Dağılımının İncelenmesi

Şekil 19’da hastalarımızın AR durumları incelenmiştir. Buna göre hastalarımızın %36’sının (36 hasta) AR+, %64’ünün (64 hasta) AR- olduğu saptanmıştır.

Tablo 11: AR+ Olan Hastaların AR Derecelerinin İncelenmesi

AR	Ortalama	Standart Sapma
Derece	1.97	0.84

Tablo 11’de AR+ olan 36 hastanın AR dereceleri incelenmiştir. Buna göre AR dereceleri 1.97 ± 0.84 arasında dağılmaktadır.



Şekil 20. AR Boyanma Derecelerinin İncelenmesi

4.10. İzlemde Gelişen Metastaz Yerlerinin Belirlenmesi

Tablo 12: Hastalarımızın Metastaz Yerlerine Göre Dağılımın İncelenmesi

	Kemik	AC	KC	Beyin	Lokal	Diğer	TOPLAM
AR+	4	5	3	2	1	0	15
AR-	11	15	5	5	3	3	42
TOPLAM	15	20	8	7	4	3	57

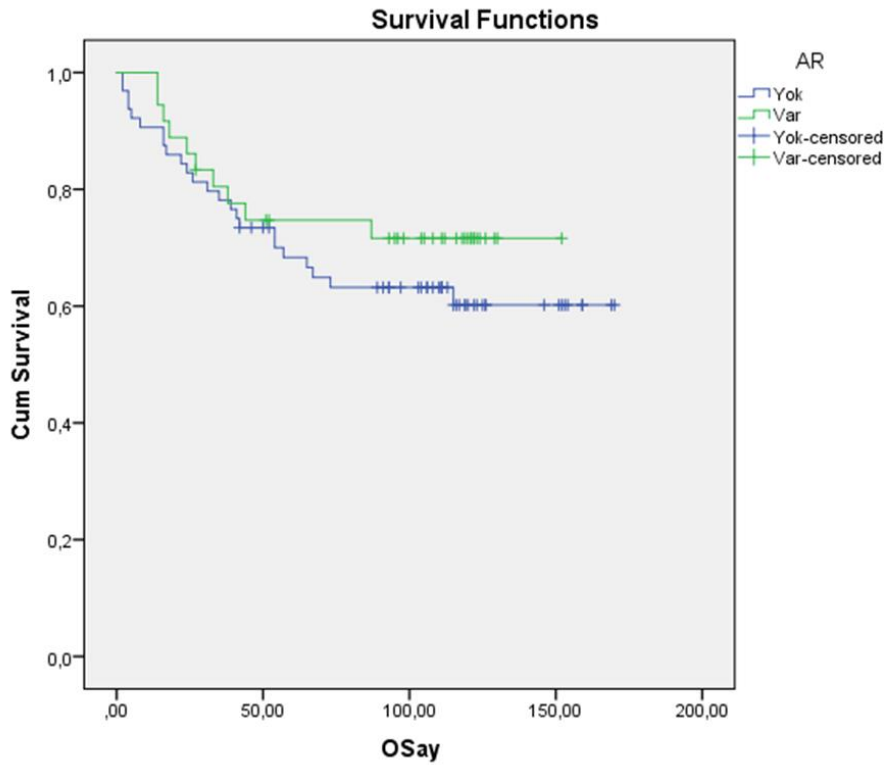
Tablo 12’de hastalarımızın metastaz yerlerine göre dağılım incelenmiştir. İzlemde metastaz 36 hastada mevcuttur. Genel metastaz oranları kemik %41, akciğer %55 , karaciğer %22, beyin %19 olarak görülmüştür. AR pozitif olan 10 hastanın; 4 kemik, 5 akciğer, 3 karaciğer, 2 beyin ve 1 lokal metastaz olduğu saptanmıştır. Buna karşın AR negatif olan 26 hastanın; 11 inde kemik, 15 inde akciğer, 5 inde karaciğer, 5 inde beyin, 3 ünde lokal ve 3 ünde diğer alanlarda metastaz geliştiği saptanmıştır. AR ile metastaz yerleri arasında belirgin farklılık saptanamamıştır.

4.11. AR Durumuna Göre Klinik Ve Patolojik Dağılımın İncelenmesi

Tablo 13: Hastalarımızın AR Durumlarına Göre Bazı Değişkenlerin Dağılımının İncelenmesi

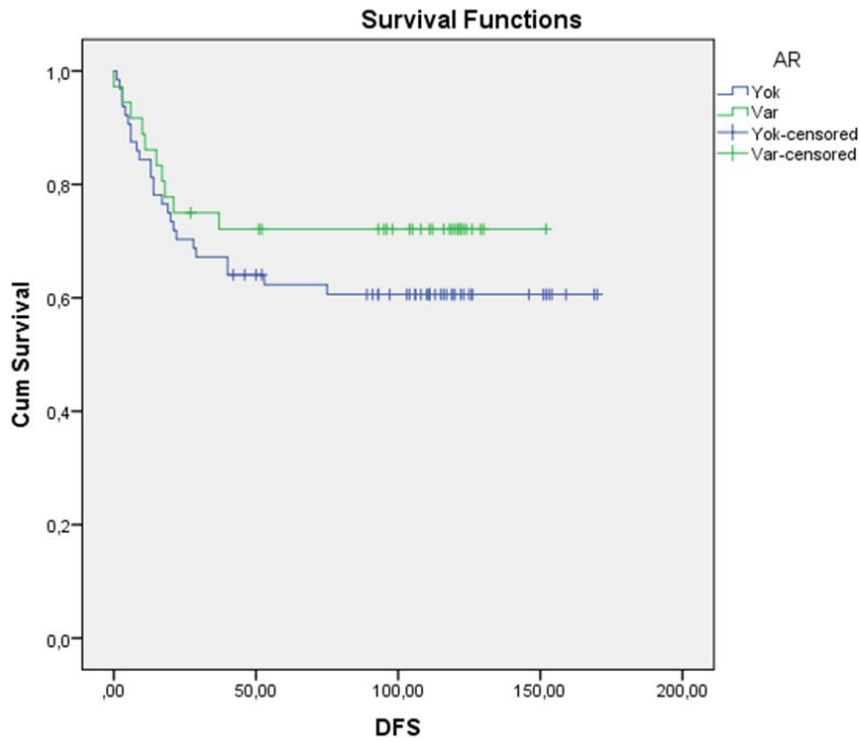
	AR+ (n=36)		AR- (n=64)		P
	Frekans (n)	Yüzde (%)	Frekans (n)	Yüzde (%)	
Tümör Çapı					
≤5 cm	33	91.70	58	90.60	0.861
>5 cm	3	8.30	6	9.40	
Pt					
T1	11	30.60	21	32.80	0.995
T2	21	58.30	36	56.30	
T3	3	8.30	5	7.80	
T4	1	2.80	2	3.10	
Nod Durumu					
N0	21	58.30	39	60.90	0.721
N1	10	27.80	13	20.30	
N2	2	5.60	7	10.90	
N3	3	8.30	5	7.80	
Evre					
1	7	19.40	11	17.20	0.960
2	22	61.10	40	62.50	
3	7	19.40	13	20.30	
Histolojik Tip					
İDK	25	69.40	49	76.60	0.082
İLK	0	0.00	1	1.60	
Apokrinkarsinom	4	11.10	0	0.00	
Medüllerkarsinom	2	5.60	6	9.40	
Diğer	5	13.90	8	12.50	
Kemoterapi					
A	27	75.00	56	87.50	0.231
T	4	11.10	2	3.10	
A+T	5	13.90	5	7.80	
Red	0	0.00	1	1.60	
Ki67					
<20%	8	22.20	16	25.00	0.755
≥20%	28	77.80	48	75.00	
P53					
≤10%	15	41.70	26	40.60	0.919
>10%	21	58.30	38	59.40	
Mean HG (IQR)	2.63 (2.45-2.82)		2.64 (2.51-2.76)		0.873
Mean NG (IQR)	2.25 (2.04-2.45)		2.45 (2.32-2.58)		0.110
Mean Yaş (IQR)	51.77 (48.41-55.14)		51.26 (48.21-54.31)		0.830

Tablo 13’de hastalarımızın AR durumlarına göre bazı değişkenlerin dağılımları incelenmiştir. Buna göre AR+ ve AR-’lik durumları ile tabloda yer alan değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$). AR+ olan hastaların %91.70’inin (33 hasta) tümör çapı 5 cm’den küçük, AR- olan hastaların %90.60’nın (n:58) tümör çapı 5 cm’den küçüktür. AR+ olan hastaların %58.30’unun (n:21) nod durumu N0 iken AR- olan hastaların %60.90’nın (n:39) nod durumu N0’dır. AR+ olan hastaların %61.10’u (n:22) post menopoz, AR- hastaların %67.20’si (n:43) post menopozdur. AR+ olan hastaların %69.40’nın (n:25) histolojik tipi İDK iken , AR- grupta %76.60’nın (n:49) histolojik tipi İDK’dır. AR+ olan hastaların %75’i (n:27) antrasiklin (A) içerikli kemoterapi alırken AR- olan hastaların %87.50’si (n:56) A içerikli kemoterapi almıştır. AR+ olan hastaların %77.80’inin (n:28) KI67 değeri %20’nin üzerinde, AR- olan hastaların %75’inin (n:48) KI67 değeri %20’nin üzerindedir. AR+ olan hastaların %58.30’unun (n:21) P53 değerinin %10’un üzerinde olduğu ve AR- olan hastaların %59.40’nın (n:38) P53 değerinin %10’un üzerinde olduğu saptanmıştır. Ayrıca HG, NG ve yaş değişkenlerine göre AR+ ve AR- grupları Mann-Whitney U testi ile test edilmiş ve aralarında %95 güvenle istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).



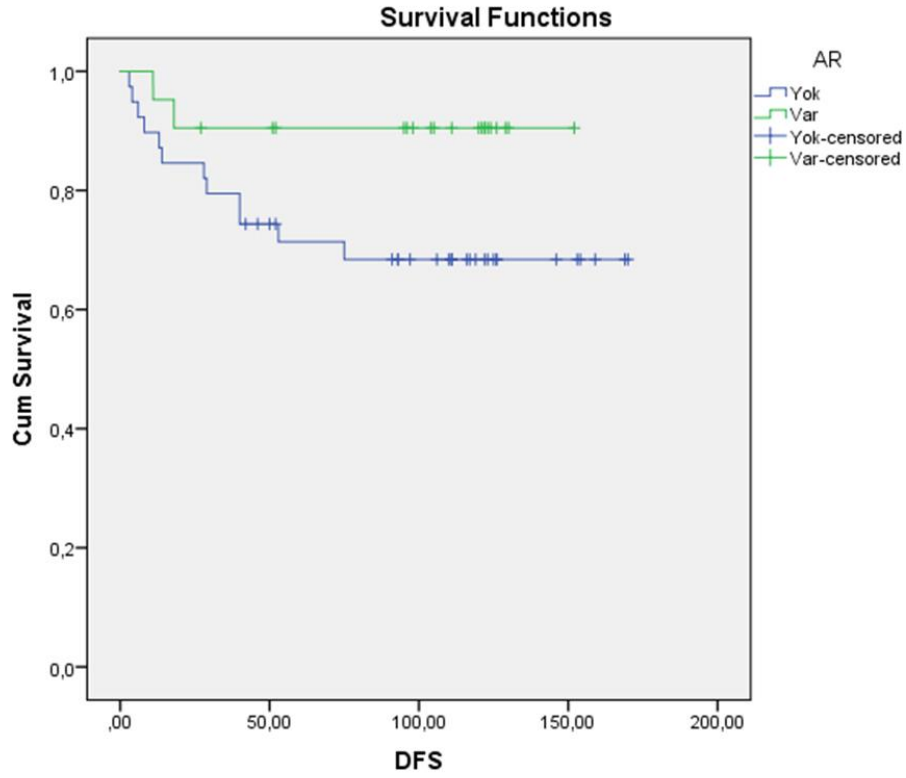
Şekil 21: Hastalarımızın AR Durumuna Göre Sağkalım Analizi

Şekil 21’de hastalarımızın AR durumuna göre sağkalım analizi incelenmiştir. Ortalama izlem süresi 85,17 aydır. Yapılan araştırma sonucunda Log-Rank test istatistiği değeri 0.842 ve buna bağlı p değeri 0.359 olarak saptanmıştır. Yani %95 güvenle AR+ ve AR- hastalarda OS durumlarına göre ortalama yaşam sürelerinde bir farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$). AR+ olan 36 hastanın 10’u (%27,7) , AR- olan 64 hastanın 24’ü (%37,5) ex olmuştur. AR pozitif olguların ortalama hastalıksız sağkalımları 81,47 ay iken , izlem süresinde genel sağkalımları 86,13 ay olarak bulunmuştur, AR negatif saptanan olgularda ise hastalıksız sağkalım 76,46 iken, izlem süresince genel sağkalım 84,48 ay olduğu görülmüştür.



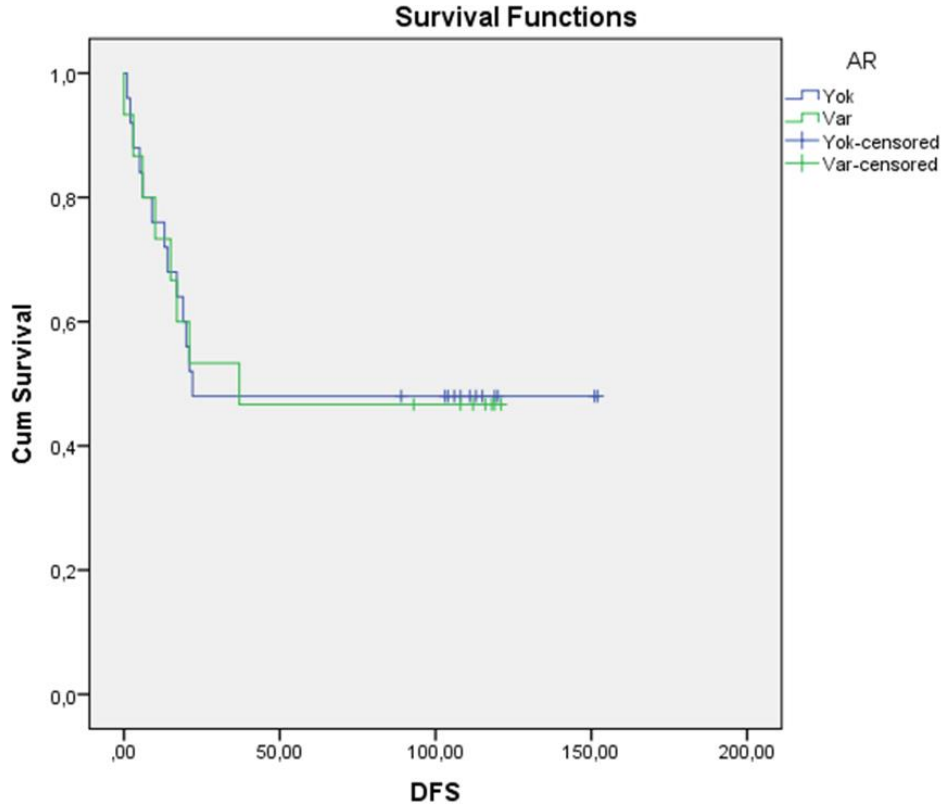
Şekil 22: Hastalarımızın Lokal Nüks/Metastaz Gelişme Durumlarının İncelenmesi

Şekil 22’de hastalarımızda relaps gelişme durumları incelenmiştir. Yapılan araştırma sonucunda Log-Rank test istatistiği değeri 1.067 ve buna bağlı p değeri 0.302 olarak saptanmıştır. Yani %95 güvenle AR+ ve AR- hastalarda DFS durumlarına göre ortalama nüks sürelerinde bir farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$). AR+ olan 36 hastanın 10’unda (%27), AR- olan 64 hastanın 25’inde(%40) relaps olmuştur.



Şekil 23: Lenf Nodu Negatif Olan Hastalarda Hastalıksız Sağkalım Durumunun İncelenmesi

Şekil 23’de lenf nodu negatif olan hastalarda relaps gelişme durumu incelenmiştir. Buna göre lenf nodu negatif olan AR+ ve AR- hastalarda %95 güvenle relaps gelişme durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamıştır (Log-Rank test istatistiği:3.077, p:0.07 olup p değeri >0.05). Lenf nodu negatif olan ve AR+ olan 21 hastanın 2’sinde(%9,5), lenf nodu negatif olan ve AR negatif olan 39 hastanın 12’sinde (%30) relaps geliştiği saptanmıştır.



Şekil 24: Lenf Nodu Pozitif Olan Hastalarda Hastalıksız Sağkalım Durumunun İncelenmesi

Şekil 24’de lenf nodu pozitif olan hastalarda relaps gelişme durumu incelenmiştir. Buna göre lenf nodu pozitif olan AR+ ve AR- hastalarda %95 güvenle relaps gelişme durumlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Log-Rank test istatistiği:0.001, p değeri >0.05). Lenf nodu pozitif olan ve AR+ olan 15 hastanın 8’inde, lenf nodu pozitif olan ve AR- olan 25 hastanın 13’ünde relaps gerçekleştiği saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen, aynı zamanda akciğer kanserinden sonra ikinci en sık ölüme neden olan kanser türüdür. Dünyada her yıl 1.300.000'den fazla yeni vaka bildirilmektedir ve 450.000 kadın bu sebeple hayatını kaybetmektedir[25]. DSÖ'ye göre 2018 de 2.088.849 meme kanseri vakası görülmüştür. ER, PR ve HER-2 ekspresyonu olmadığı için üçlü negatif olarak adlandırılan grup, tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır[1,6,27,28]. ÜNMK diğer meme kanseri tiplerine göre daha agresif seyir gösterir, yüksek nüks oranı ve kısa sağkalım süresi bu grupta belirgindir[2,3]. Gerek agresif seyri gerekse tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle ÜNMK çok sayıda araştırmaya konu olmuş ve heterojen bir hastalık grubu olduğu anlaşılmıştır[1,6,27,28].

ÜNMK'da standart adjuvan tedavi antrasiklin ve taksan kombinasyonundan oluşan kemoterapiyi içerir. Bizim hastalarımızın da 82'si antrasiklin, 10'u antrasiklin+taksan, 6'sı ise taksan ile tedavi edilmiştir (1 hasta KT alamamış, diğer hasta ise farklı bir protokol ile tedavi almıştır). HER-2 hastalıkta adjuvan trastuzumab ve hormon reseptör pozitif hastalıkta endokrin tedavinin adjuvan KT sonrası tedaviye eklenmesi bu hasta gruplarında daha iyi hastalıksız sağkalım sürelerini sağlamış iken, ÜNMK de herhangi bir hedefe yönelik tedavi tanımlanmamıştır.

Genel olarak prognoz belirlemede en önemli parametre tanı anında kanserin evresidir. Aksiller lenf nodu metastazı, yaş, tümör tipi, tümör çapı, histolojik ve nükleer grade, ki67, p53 gibi faktörler de prognozda etkilidir. Ancak bu parametreler göz önüne alındığında ve aynı tedavi yöntemleri uygulandığı halde hastalar arasında tedaviye cevap ve genel prognoz açısından önemli farklılıklar olduğu gözlenmektedir. Bu durum prognozu etkileyen başka faktörlerin bulunduğunu göstermektedir. Son yıllarda bunlar arasında AR de yer almaktadır.

ÜNMK hastalarında ER ve PR bulunmadığından özellikle bu grupta AR pozitifliği prognoz ve tedavi seçeneği açısından önemli olabilir. ER ve PR' nin meme kanserinde prognostik ve prediktif rolü iyi bilinmesine rağmen, gerek normal meme dokusu gerek primer tümörlerde sıkça eksprese edilen AR'nin prognostik değeri henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Androjen reseptörünün meme kanserlerinin% 60-85'inde eksprese edildiğini göstermiştir[9,75,76,77,78,79]. Genel olarak ÜNMK'larda AR boyanma sıklığı diğer meme kanserlerine göre daha düşük saptanmıştır[117]. ÜNMK grubunda AR pozitifliği sıklığı çeşitli çalışmalarda % 10-35 arasında bildirilmiştir ve genellikle iyi prognoz açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir [7,8,9].Ogawa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ÜNMK nın tüm meme kanserlerinin %18,5'ini oluşturduğunu ve bu tümörlerin %43'ünün AR pozitif olduğunu bildirmişlerdir[79].Niemeier ve arkadaşları ise çalışmalarında 30 hastalık ÜNMK grubunda %10'unda androjen reseptör ekspresyonu saptamışlardır[9]. 2171 invaziv meme kanseri içeren ve bunların 237 tanesinin ÜNMK olduğu daha büyük bir çalışmada ise AR ekspresyonu %32 (75/237) oranında bulunmuştur[7]. Çalışmalar arasında ciddi farklılıklar vardır. Buna sebep olarak AR boyanması için net bir kriter belirlenememesi olabilir. Bazı araştırmacılar AR boyanması için %1lik nükleer boyamanın üzerini kabul ederken[118,119], diğer çalışmacılar bu oranı %10 olarak kabul etmektedirler.[120,121,122].Yine bazı çalışmalarda yüzde değil boyanma derecesi baz alınarak yapılmıştır[123].Çalışmamızda AR 36 (%36) olguda saptanırken, 64 (%64) olguda ekspresyon izlenmedi. Olgularımızın %33,3 sı (n=12) AR ile güçlü pozitiflik; %66,6 (n=24) zayıf-orta kuvvette pozitiflik gösterirdi.

ÜNMK'yı diğer gruplardan ayıran başka bir özellik ise daha genç yaşta görülmesidir. Tüm meme kanserlerine bakıldığında, yaş ile beraber meme kanseri sıklığının arttığı görülmektedir. Meme kanserinde yaş tek başına önemli bir risk faktörüdür. Yeni tanı memekanserlerinin %95'i 40 yaş üstünde meydana gelmektedir, olguların %77'si 50 yaş üzerindedir. Tanı anında ortalama yaş 64 dür[47]. ÜNMK grubu ise sıklıkla 50 yaş altındaki ve premenapozal dönemdeki hastaları etkilemektedir[1,124]. Gazinska ve arkadaşlarının üçlü negatif meme kanseri olgularıyla yapmış olduğu çalışmada tanı anındaki ortalama yaş 55 olarak saptanmıştır[125]. Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 51,7 ile literatür ile uyumlu bulunmuştur. Olguların 45'i (%45) 50 yaş ve altında saptanmıştır.

En sık görülen meme karsinom tipi invaziv duktal karsinom (İDK) dur. İnvaziv meme kanserlerinin %70-80 ini oluşturur. İDK'dan sonra gelen grup invaziv lobuler karsinom (İLK)'dur ve sıklığı %5-15 arasında bildirilmektedir[53,54].Çalışma grubumuz içerisinde İDK sıklığı da %78 olup benzerlik göstermektedir. AR pozitif ve negatif gruplar arasında histolojik tip açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4 hastamızda apokrin karsinom izlenmiştir, tamamı AR ile güçlü pozitif boyanma göstermiştir. Apokrin karsinom, meme tümörlerinin oldukça nadir bir formu olup, görülme sıklığı tüm meme kanserleri içinde değişik kaynaklarda % 1-4 arasında değişmektedir. Bizim verilerimizde de benzer şekilde %4 olarak görülmüştür[126,127]. Apokrin karsinom tanısı,

tümör hücrelerinin %90'dan fazlasının sitolojik ve immünohistokimyasal olarak apokrin hücre özelliklerini göstermesi ile konulabilir[128].Farmer ve arkadaşları mikroarray analiziyle ER negatif ve AR pozitif olan farklı bir alt grup meme karsinomu saptamıştır. Bu grubu moleküler apokrin olarak adlandırmışlardır[129]. Moleküler apokrin karsinomlar meme karsinomlarının %8-14'ünü oluşturmaktadır[130].Altın standart olarak moleküler düzeyde belirlensede gerek maaliyet, gerekse kolay ve hızlı bir şekilde güvenilir sonuca ulaşabilmek adına, hedefe yönelik tedavi şansına sahip hasta grubunun belirlenmesi ve prognostik öngörü açısından immünohistokimyasal olarak değerlendirmeninde anlamlı olduğu düşünülmüştür. Apokrin hücreler genellikle meme dokusunda AR eksprese etmektedir. Androjen etkisinin ER negatif ve AR pozitif meme karsinomlarında büyümenin inhibisyonuna ek olarak apokrin özelliklerle de ilişkili olabileceği bildirilmiştir[129].

ÜNMK için metastaz ve ölüm riski tanıdan yaklaşık üç yıl sonra zirve yapar ve daha sonra hızla azalır[111]. ÜNMK'nın lokorejyonel alanda ve karaciğer, akciğer ve ilk rekürrensde beyin tutulumu gibi viseral organlarda nüks etmesi daha muhtemel olduğu gözlenmiştir [109,112,113,114].ÜNMK'nin ER pozitif meme kanserine göre, başlangıçta kemikte nüks etme olasılığı daha düşük olduğu gözlenmiştir[109]. ÜNMK'lı 116 hastayı kapsayan bir çalışmada, beyin metastazı hastaların 14 ünde metastatik hastalığın başlangıç bölgesiydi ya da izlem sırasında yüzde 46 hastada beyin metastazı geliştiği gözlemlendi[113].Aynı çalışmada başlangıç ve izlemdaki tüm metastazlar alındığında akciğer %64, karaciğer %50, santral sinir sistemi %46, kemik %42, lokorejyonel %33 olarak değerlendirilmiştir[113]. Çalışmamızda ÜNMK tanılı hastaların 1 yıllık sağkalımları %85 ,5 yıllık sağkalımları ise %66 olarak saptanmıştır.Bulgular literatür ile uyumludur [2,6]. İzlemden metastaz yerleri değerlendirilmiştir. İzlemden metastaz 36 hastada mevcuttur. Genel metastaz oranları kemik %41, akciğer %55 , karaciğer %22, beyin %19 olarak görülmüştür. İleri evre tüm meme kanseri vakalarına bakıldığında beyin metastaz oranı %10 iken ÜNMK grubunda bu oranın literatür ile uyumlu olarak belirgin yüksek olduğu gözlenmiştir.

ER durumu metastaz yerleri ile ilişkilidir. ER pozitif tümörlerin kemik, yumuşak doku veya üreme organlarında klinik olarak belirgin metastazları geliştirme olasılığı daha yüksektir; aksine, ER negatif tümörler daha kısa sağkalım ile ilişkili bölgeler olan beyin ve karaciğere daha sık metastaz görülmektedir[61].ER ve PR gibi AR'de steroid nükleer reseptör ailesine aittir. Bu nedenle ER'ye benzer şekilde metastaz alanları ile AR ilişkisi olması beklenmektedir AR pozitif olan 10 hastanın; 4'ünde kemik, 5'inde akciğer, 3'ünde karaciğer, 2'sinde beyin ve 1'inde lokal metastaz olduğu saptanmıştır. Buna karşın AR negatif olan 26 hastanın ; 11'inde kemik, 15'inde akciğer, 5'inde karaciğer, 5 'nde beyin, 3'ünde lokal ve

3'ünde diğer alanlarda metastaz geliştiği saptanmıştır, ancak AR ile metastaz yerleri arasında belirgin farklılık saptanamamıştır.

Memedeki androjenlerin biyolojik rolleri tam olarak anlaşılmamıştır. Androjenler gerek normal meme dokusu gerek primer tümörlerde sıkça eksprese edilmektedir. Androjenlerin meme hücreleri üzerindeki etkilerinin baskın olarak proliferatif mi yoksa antiproliferatif mi olduğu açık değildir[131,132]. Postmenopozal dönemde ise birçok hormon profili değişikliği yaşanmaktadır. Buradan yola çıkarak pre ve postmenopozal dönemde AR ekspresyonunun birbirinden farklı olacağı düşünülerek iki grup kıyaslanmıştır, ancak belirgin istatistiksel farklılık görülmemiştir. Bunun sebebi olarak postmenopozal dönemde dolaşımda testosteron düzeylerinin rölatif olarak stabil kalması ve ayrıca meme karsinomalarında DHT'nin olası lokal üretimi olduğu düşünülmüştür.

Gonzalez-Angulo ve arkadaşları 50 aylık ortalama takip süresinde, AR ekspresyonunu genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için anlamlı prognostik faktör olarak bulunmuştur[133]. He ve arkadaşlarının çalışmasında ise ÜNМК tanılı 287 hasta ortalama 72 aylık bir süre boyunca izlenmiş olup, AR+ grup için beş yıllık ortalama sağkalım %94,2, beş yıllık hastalıksız sağkalım ise %87,3 iken AR- grup için ortalama sağkalım %82,3, hastalıksız sağkalım ise %74,2 olarak bulunmuştur [134]. Tang ve arkadaşlarının çalışmasında ise 127 ÜNМК tanılı hasta değerlendirilmiş ve AR durumunun hem tümör grade'i ile hem de sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur[135]. Luo ve arkadaşları 137 ÜNМК hastası ile 132 ÜNМК olmayan hastayı AR durumlarına göre kıyaslamış, ÜNМК hastalarında AR durumu ile sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki var iken, ÜNМК olmayan grupta bu ilişkiyi gösterememişlerdir[117]. Bizim çalışmamızda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile AR durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmasada AR pozitif grupta hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalımın önemli ölçüde fazla olduğu gözlenmiştir. AR+ olan 36 hastanın 10'u (%27,7), AR negatif olan 64 hastanın 24'ü(%37,5) ex olmuştur. AR pozitif olguların ortalama hastalıksız sağkalımları 81,47 ay iken, izlem süresinde genel sağkalımları 86,13 ay olarak bulunmuştur, AR negatif saptanan olgularda ise hastalıksız sağkalım 76,46 iken, izlem süresince ortalama sağkalım 84,48 ay olduğu görülmüştür. Yine ülkemizden 84 hasta ile yapılan benzer bir çalışmada sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında ilişki bulunmazken grade 3 tümörlerin AR+ grupta daha az olduğu saptanmıştır[136]. Bizim çalışmamızda tümör grade'i ile AR arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. 2008 de yayınlanan ve 227 Japon hastadan oluşan serilerinde AR pozitiflik oranının daha küçük karsinomalarda, lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde ve p53 negatif tümörlerde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit

edilmiştir[79]. Çalışmamızda tümör boyutu, ki67 ve p53 durumu ile AR durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Lenf nodu negatif olan ÜNМК olgularında nüks gelişme durumları incelenmiştir. Lenf nodu negatif olan ve AR pozitif olan 21 hastanın 2'sinde(%9,5), lenf nodu negatif olan ve AR negatif olan 39 hastanın 12'sinde (%30) nüks geliştiği saptanmıştır. Her iki grup hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasada erken evre üçlü negatif meme kanseri olgularında AR pozitifliği daha iyi prognoz ve daha az nüks ile ilişkili olduğu, lokal ileri hastalarda ise AR pozitif/negatif grup arasında neredeyse fark olmadığı gözlenmiştir. Rakha ve arkadaşlarının 282 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, ÜNМК da özellikle lenf nodu pozitifse, AR ekspresyonu kaybında, yüksek nükleer grade, rekürrens gelişimi ve uzak metastazın arttığı ve bu nedenle AR'nin bu grupta prognostik faktör olarak rol oynayabileceği ileri sürülmüştür[2]. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya tezat olarak lenf nodu pozitif hastalarda AR pozitif ve negatif grup arasında nüks açısından neredeyse hiç farklılık yoktur. Lenf nodu negatif grupta istatistiksel anlamlı olmasada AR+ grubun daha az nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Farklı çalışmalarda ER ve PR nin sağkalımda bağımsız faktör olarak kabul edilemeyeceğini fakat ekspresyonlarının hormon tedavisine yanıtı belirlediğini ve bu nedenle de tam kür şansını artırdığını göstermiştir. AR de ER ve PR gibi steroid reseptörü olduğundan etkili hormon tedavisi planlanmasında yardımcı olabilir[137].

AR pozitif ÜNМК'nın yaşlı hastalarda ve lenf nodu metastazı riski yüksek hastalarda daha yaygın olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur[138].Bizim çalışmamızda yaş ve lenf nodu metastazı ile AR durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda androjen reseptör ekspresyonu ile prognoz arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamış olsa da olgu sayısının az sayıda olması bu sonucu doğrulmuş olabilir. Ayrıca diğer faktörlerin standardize edilememesi, ÜNМК grubunun moleküler yöntemlerle değil immunohistokimyasal olarak belirlenmiş olması ve AR+ grubun ki67 indeksinin daha yüksek olması prognozu AR den bağımsız şekilde kötüleştirilmiş olabilir.

Testosteron propiyonat ve fluoksimesteron asetat gibi AR agonistleri, meme kanserini tedavisinde 1980'lere kadar kullanılmışlardır[139,140]. Şimdilerde ise yeni potansiyel hedef olarak AR antagonistleri araştırılmaktadır. AR ekspresyonun prevelansının ve alt tiplerdeki farklılıklarının anlaşılması hangi hasta grubunda AR antagonizmasından fayda görüleceği öngörüsü açısından önemlidir.

AR'nin ÜNМК 'da prognostik / prediktif bir biyobelirteç olarak rolü tartışmalıdır, ancak artan kanıtlar bu alt kümenin AR'yi hedefleyen terapötik ajanlara cevap verebileceğini göstermektedir. AR inhibisyonunun bazal proliferasyonu, migrasyon ve invazyonu inhibe ettiği ve apoptozu arttırdığı hücre modellerinde ortaya konmuştur[141].Faz II MDV3100-11 çalışmasında lokal ileri /metastatik ÜNМК'lı ve İHK ile AR pozitifliği saptanan hastalarda enzalutamid 160 mg/gün ile medyan 12.7 ay OS ye ulaşılmıştır[142].AR'nin değerlendirilmesi standardize edilmemiştir ve antiandrojen tedavisi için hasta seçimi için kriterler tartışmalıdır. Ancak ÜNМК grubunda da AR ekspresyon sıklığının literatür ile uyumlu olarak %36 şeklinde çıkması bu grupta AR yi hedef alan tedavi seçenekleri olabileceği yönünde umut vaat etmektedir.



6.SONUÇ

- ÜNМК da AR ekspresyon oranı %36 olarak bulunmuştur. Bu grupta antiadrojenler tedavi seçeneği olabilir.
- ÜNМК lı hastalarda AR bağımsız bir prognostik gösterge olarak istatistiksel anlamlı bulunmamakla beraber AR pozitif olgularda, özellikle AR+ ve lenf nodu tutulumu olmayan hasta grubunda sağkalım ve hastalıksız sağkalımının daha iyi olduğu gözlenmiştir.
- Hasta sayısının kısıtlılığı nedeniyle daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
2. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007, 109:25–32
3. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938–48.
4. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13:2329–34.
5. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109:1721–8.
6. Reis-Filho, J.S. and A.N. Tutt, Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*, 2008. 52(1): p. 108-18.
7. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, et al. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol* 2011; 24:924.
8. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, Xu Q, Sun Q: Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 7: 46482-46491, 2016
9. Hennighausen L, Robinson GW. Information networks in the mammary gland. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 715–25.
10. Hussain Z et al. Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereology. *BrJ Radiol* 1999; 72: 236–45.
11. Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2003; 8: 205–14.
12. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000; 5: 119–37.

13. Eden JA. Human breast cancer stem cells and sex hormones- anarrative review. *Menopause* 2010;17:801-810
14. Beckmann MW, Niederacher D, Schnurch HG, Gusterson BA, Bender HG. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *J Mol Med.* 1997;75(6):429-39
15. Joshi PA, Di Grappa MA, Khokha R. Active allies:hormones, stem cells and niche in adult mammopoiesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:299-309
16. Arendt LM, Rudnick JA, Keller PJ, Kuperwasser C. Stroma in breast development and disease. *Semin Cell Dev Biol* 2010;21:11-18
17. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999; 354(9193): 1846-50.
18. Pasqualini JR, Chetrite GS. The enzymatic systems in the formation and transformation of estrogens in normal and cancerous human breast: Control and potential applications. In; Pasqualini JR, ed. *Breast Cancer: Prognosis Treatment and Prevention*. New York: Informa Healthcare, 2008:11-48
19. McNamara et al. Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* . 2014;21:T161–T181.
20. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids* 2015; 99:49.
21. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol* 2013; 14:1009.
22. Dorgan JF, Stanczyk FZ, Kahle LL, Brinton LA. Prospective case-control study of premenopausal serum estradiol and testosterone levels and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R98.
23. Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, et al. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:562.

24. Tworoger SS, Missmer SA, Eliassen AH, et al. The association of plasma DHEA and DHEA sulfate with breast cancer risk in predominantly premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:967.
25. Cancer Genome Atlas, N., Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012. 490(7418): p. 61-70.
26. Ozmen V, Breast cancer in the World and Turkey, *J Breast Health*, 2008; 4: 6–12.
27. Lehmann, B.D., et al., Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*, 2011. 121(7): p. 2750-67.
28. Swain S. Triple-Negative Breast Cancer: Metastatic Risk and Role of Platinum Agents 2008 ASCO Clinical Science Symposium, 2008. June 3, 2008.
29. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1071.
30. Altekruse, S., Kosary, C., Krapcho, M., Neyman, N., Aminou, R., Waldron, & et al. (2010). SEER cancer statistics review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 7.
31. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol Ü, Dede İ, Göker E, ve ark. Türkiye’de meme kanseri erken tanı ve tarama programlarının hazırlanması “Sağlık Bakanlığı meme kanseri erken tanı ve tarama alt kurulu raporu”. *Meme SağlığıDergisi*, 2009;5:125-34.
32. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004; 111:762.
33. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
34. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156:635.
35. Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group, Schoemaker MJ, Nichols HB, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol* 2018; 4:e181771.
36. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sørensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004; 351:1619.

37. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011; 12:785.
38. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152:514.
39. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990;46:796-800
40. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:819-35.
41. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med* 2009;169:1364-71.
42. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.
43. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
44. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27.
45. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, Freedman DM. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes Control* 2009;20:323-33.
46. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:347-71.
47. Lester SC. The Breast. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: 7th ed. Elsevier Saunders, 2009; 1120-1154.
48. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* 2000; 61:2371.

49. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*. 1990; 66: 331-40.
50. American cancer society breast cancer facts and figures 2011-2012 www.cancer.org
51. Fisher, B., et al., Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*, 1983. 52(9): p. 1551-7
52. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5: 99-102.
53. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:1046.
54. Soerjomataram, I., et al., An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008. 107(3): p. 309-30.
55. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:3006.
56. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG. *Nuclear hormon receptors*. London: Academic Press, 1991: 15-38.
57. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1474.
58. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011; 29:4014.
59. Colleoni M, Sun Z, Price KN, et al. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol* 2016; 34:927.
60. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Mosby 2011, tenth edition, volume two, 1660-1733.
61. Insa A, Lluch A, Prosper F, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56:67.

62. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, et al. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer* 2001; 92:37.
63. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:3376.
64. Yaqin Shi, Fang Yang, Doudou Huang, Xiaoxiang Guan. Androgen blockade based clinical trials landscape in triple negative breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 25 May 2018.
65. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Res* 2014; 16:R7.
66. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77: 3–5.
67. 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.
68. 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.
69. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril.* 1994;62(1):20–7.
70. Judd HL. Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1976;19(4):775–88.
71. 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
72. 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):175-189.
73. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res* 2009;11(5):212.
74. Xie B, Tsao SW, Wong YC. Induction of high incidence of mammary tumour in female nude rats with a combination of 17beta-oestradiol and testosterone. *Carcinogenesis* 1999;20(6):1069–78.

75. Gonzalez LO, Corte MD, Vazquez J, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological characteristics of the tumors, prognosis, and expression of metalloproteases and their inhibitors. *BMC Cancer* 2008;8:149.
76. Isola JJ. Immunohistochemical demonstration of androgen receptor in breast cancer and its relationship to other prognostic factors. *J Pathol* 1993;170:31–35.
77. Kuenen-Boumeester V, Van der Kwast TH, van Putten WL, et al. Immunohistochemical determination of androgen receptors in relation to oestrogen and progesterone receptors in female breast cancer. *Int J Cancer* 1992;52:581–584.
78. Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, et al. Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinomas: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:703–711.
79. Ogawa Y, Hai E, Matsumoto K, et al. *Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers*. *Int J Clin Oncol* 2008;13:431–435.
80. Fourkala EO, Zaikin A, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ford J, Gunu R et al. Association of serum sex steroid receptor bioactivity and sex steroid hormones with breast cancer risk in postmenopausal women. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 137–147.
81. Wang B, Mi M, Wang J, Wei N, Zhang Q, Zhu J et al. Does the increase of endogenous steroid hormone levels also affect breast cancer risk in Chinese women? A case-control study in Chongqing, China. *Int J Cancer* 2009; 124: 1892–1899.
82. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1071–1082.
83. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1856–1865.
84. Zweifel M, Thürlimann B, Riniker S, Weder P, von Moos R, Pagani O, Bigler M, Rothgiesser KM, Pilop C, Hawle H, Brauchli P, Tapia C, Schoenfeld W, Sessa C; Swiss Group for Clinical Cancer Research .Phase I trial of the androgen receptor modulator CR1447 in breast cancer patients.*Endocr Connect*. 2017 Oct;6(7):549-556. doi: 10.1530/EC-17-0174. Epub 2017 Aug 16.PMID: 28814476

85. Yu H, Bharaj B, Vassilikos EJ, Gai M, Diamandis EP, Shorter. CAG repeat length in the androgen receptor gene is associated with more aggressive forms of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2000; 59: 153–161.
86. P. Giovannelli, M. Di Donato, G. Galasso, E. Di Zazzo, A. Bilancio, A. Migliaccio The androgen receptor in breast cancer *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 9 (2018), p. 492
87. Kensler at all. Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival: Results From the Nurses' Health Studies. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Nov 15. doi: 10.1093/jnci/djy173
88. Toth-Fejel S, Cheek J, Calhoun K, et al. Estrogen and androgen receptors as comediators of breast cancer cell proliferation: providing a new therapeutic tool. *Arch Surg* 2004;139:50–54.
89. Macedo LF, Guo Z, Tilghman SL, et al. *Role of androgens on MCF-7 breast cancer cell growth and on the inhibitory effect of letrozole.* *Cancer Res* 2006;66:7775–7782.
90. Beresford, M.J., G.D. Wilson, and A. Makris, Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res*, 2006. 8(6): p. 216.
91. Azambuja, E.d., et al., Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *British Journal of Cancer*, 2007. 96: p. 1504–1513.
92. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; 229:974.
93. Pauletti, G., et al., Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. . *Oncogene*, 1996. 13(1): p. 63-72.
94. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* 2007; 26:2157.
95. Boyle, D.P., et al., The prognostic significance of the aberrant extremes of p53 immunophenotypes in breast cancer. *Histopathology*, 2014. 65(3): p. 340-52.
96. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, et al. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:527.

97. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:1157.
98. Sjögren S, Inganäs M, Norberg T, et al. The p53 gene in breast cancer: prognostic value of complementary DNA sequencing versus immunohistochemistry. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:173.
99. Chairat, R., et al., Differential prognostic indicators for locoregional recurrence, distant recurrence, and death of breast cancer. *ISRN Oncol*, 2013. 2013: p. 946-945.
100. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51: 195–208
101. Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrulis I, O'Malley FP. Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol* 2005; 18: 621-628.
102. Ellis IO, Elston CW. Histologic grade. In: *Breast Pathology*. O'Malley FP, Pinder SE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006:225-233.
103. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752. <http://dx.doi.org/10.1038/35021093>
104. Anders CK, Zagar TM, Carey LA. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: a review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27:737-49.
105. Hiroko Masuda, Keith A. Baggerly, Ying Wang, Ya Zhang, Ana Maria Gonzalez-Angulo, Funda Meric-Bernstam, Vicente Valero, Brian D. Lehmann, Jennifer A. Pietenpol, Gabriel N. Hortobagyi, W. Fraser Symmans and Naoto T. Ueno. Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy Among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes. *Clinical Cancer Research*. October 2013, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799,
106. Bauer, J.A., et al., Identification of markers of taxane sensitivity using proteomic and genomic analyses of breast tumors from patients receiving neoadjuvant paclitaxel and radiation. *Clin Cancer Res.*, 2010. 15;16(2): p. 681-90.
107. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429.
108. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10869.

109. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2012; 118:5463.
110. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8418.
111. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1275.
112. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68:3108.
113. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer* 2008; 113:2638.
114. Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1097.
115. Niwińska A, Murawska M, Pogoda K. Breast cancer subtypes and response to systemic treatment after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Cancer* 2010; 116:4238.
116. Anders CK, Deal AM, Miller CR, et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases. *Cancer* 2011; 117:1602.
117. Luo X, Shi YX, Li ZM, Jiang WQ (2010) Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer* 29: 585-590. doi:<https://doi.org/10.5732/cjc.009.10673>.
118. Y. Tsutsumi, Apocrine carcinoma as triple-negative breast cancer: novel definition of apocrine-type carcinoma as estrogen/progesterone receptornegative and androgen receptor-positive invasive ductal carcinoma, *Japanese Journal of Clinical Oncology* 42 (5) (2012) 375–386.
119. G. Pristauz, E. Petru, E. Stacher, J.B. Geigl, T. Schwarzbraun, O. Tsybrovskyy, R. Winter, F. Moinfar, Androgen receptor expression in breast cancer patients tested for BRCA1 and BRCA2 mutations, *Histopathology* 57 (6) (2010) 877–884.

120. J. Chen, X. Zhang, R. Tian, Y. Liu, H.M. Dong, R.F. Guo, H.Y. Liang, Expression of androgen receptor in breast carcinoma and its relationship with estrogen receptor, progesterone receptor and HER2 status, *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 39 (11) (2010) 743–746.
121. J.S. Koo, W. Jung, Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of triple negative invasive lobular carcinoma, *Yonsei Medical Journal* 52 (1) (2011) 89–97.
122. Micello, A. Marando, N. Sahnane, C. Riva, C. Capella, F. Sessa, Androgen receptor is frequently expressed in HER2-positive, ER/PR-negative breast cancers, *Virchows Archiv* 457 (4) (2010) 467–476.
123. S. Loibl, B.M. Muller, G. von Minckwitz, M. Schwabe, M. Roller, S. Darb-Esfahani, B. Ataseven, A. du Bois, A. Fissler-Eckhoff, B. Gerber, U. Kulmer, J.U. Alles, K. Mehta, C. Denkert, Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy, *Breast Cancer Research and Treatment* 130 (2) (2011) 477–487.
124. Rao, C., J. Shetty, and K.H. Prasad, Immunohistochemical profile and morphology in triple - negative breast cancers. *J Clin Diagn Res*, 2013. 7(7): p. 1361-5.
125. Gazinska, P., et al., Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles. *Mod Pathol*, 2013. 26(7): p. 955-66.
126. Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG. Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol* 1986; 123:532-541.
127. O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2004;11:1–9. (PMID: 14676636)
128. Apocrine carcinoma. In: Tavassoli AF and Devilee P, eds. WHO classification of tumours. Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press Lyon, 2003:36-37
129. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005;24: 4660–4671
130. Mastracci TL, Shadeo A, Colby SM, Tuck AB, O'Malley FP, Bull SB et al. Genomic alterations in lobular neoplasia: a microarray comparative genomic hybridization

signature for early neoplastic proliferation in the breast. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 1007–1017

131. L. Gerratana, V. Fanotto, M. Bonotto, S. Bolzonello, A.M. Minisini, G. Fasola, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis*, 32 (2015), pp. 125-133, 10.1007/s10585-015-9697-2
132. S.G. Ahn, S.J. Kim, C. Kim, J. Jeong Molecular classification of triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer*, 19 (2016), p. 223, 10.4048/jbc.2016.19.3.223
133. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Berstam F. et al: Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009, 15(7):2472-2478
134. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J et al. (2012) Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol* 29: 406-410.
135. Tang D, Xu S, Zhang Q, Zhao W (2012) The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol* 29: 526-533.
136. Sunar V, T Dogan H, Sarici F, Ates O, Akin S, Baspinar B, Aksoy S, Altundag K. Association between androgen receptor status and prognosis in triple negative breast cancer. *J BUON*. 2018 Sep-Oct;23(5):1325-1330.
137. Agrawal AK, Grzebieniak Zukrowski P. An analysis of the correlations between the presence of androgen receptors and other prognostic factors in women with breast cancer. *Nowotwory*. 2007;4: 383-390..
138. K. Astvatsaturyan, Y. Yue, A.E. Walts, S. Bose. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One*, 13 (2018), p. e0197827
139. Tormey DC, Lippman ME, Edwards BK & Cassidy JG 1983 Evaluation of tamoxifen doses with and without fluoxymesterone in advanced breast cancer. *Annals of Internal Medicine* 1983; 98 139–144.
140. Ingle et al. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Cancer* 1991; 67 886–891.

141. Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Lind HT, Spoelstra NS, Babbs BL et al. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015 Mar;14(3):769-78. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0926. Epub 2015 Feb 23.
142. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 26;JCO2016713495. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3495.



8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul İzin Yazısı

Ege Ün. Evrak Tarih ve Sayısı: 31/08/2018-E.240169 /373

 EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Klinik Araştırma Etik Kurulu

Sayı : 70198063-050.06.04
Konu : Kararlar 18-8/38

Sayın
Prof. Dr. Ulus Ali ŞANLI
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Onkoloji Bilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "**Triple Negatif Meme Kanseri Androjen Reseptör Ekspresyonunun Prevalansı Ve Prognostik Öneminin Araştırılması: Kesitsel Çalışma.**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu' ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek **kurum iznini gösterir belgenin** alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma giderlerinin Bilimsel Araştırma Proje Fonu tarafından karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanızın desteklendiğine dair belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. Ayrıca kayıtlarımızda bulunan araştırma ekibi aşağıda listelenmiştir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsath tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile **ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile** <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Sorumlu Araştırmacı
Prof. Dr. Ulus Ali ŞANLI
Yardımcı Araştırmacılar
Dr. Elif Sıla YELİM
Uzm. Dr. Burcu ÇAKAR
Uzm. Dr. Gürdeniz SERİN
Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU

e-imzalıdır

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.
Evrak sorgulaması https://edys.ege.edu.tr/enVision/Validate_Doc.aspx?V=BE8VLSFH5 adresinden yapılabilir.

Prof. Dr. Ayşe EROL
Kurul Başkanı

EKLER:

EK 1: İlgili Etik Kurul Kararı (1 adet)

Universitesi Cd. No: 9 35100 Bornova/İzmir
Telefon No: +90 (232) 388 10 23 Faks No: +90 (232) 388 11 15
E-Posta: tipdekanozelkalem@mail.ege.edu.tr İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi İçin: Sumru FESCİOĞLU
Unvan: Veri Kayıt Elemanı
Telefon No: 0232 3902132 - 4219



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Triple-Negatif Meme Kanseri Androjen Reseptör Ekspresyonunun Prevalansı Ve Prognostik Öneminin Araştırılması: Kesitsel Çalışma.
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 18-8/38					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Şebnem PIRILDAR Üye	Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı Ve Hastalıkları AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI	
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Mine DÜNDAR ÇÖMLEKOĞLU Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Nevin ORUÇ Üye	Gastroenteroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI	
Prof. Dr. Sema KALKAN UÇAR Üye	Çocuk Metabolizma Ve Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Aynur UYSAL TORAMAN Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	E.Ü. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Yard. Doç. Dr. Candide ŞENTÜRK	Ceza ve Ceza Muhakemesi Hukuku	Yasar Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

ASLI ÇİLEKÇİ
Sunur BEGÜOĞLU
EÜTF Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Sekreteri

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı:	İmza	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
			22	28.09.2011/05	2/2



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Triple Negatif-Meme Kanseri Androjen Reseptör Ekspresyonunun Prevalansı Ve Prognostik Öneminin Araştırılması: Kesitsel Çalışma.				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	E				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ulus Ali SANLI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Onkoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	ASLI GİRİDİR				
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırmalar Proje Fonu Sumru KESİCİOĞLU				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐	
	Gözlemsel İlaç Çalışması ☐	Tıbbi Cihaz klinik Araştırması ☐				
	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları İle Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları ☐	İlaç Dışı Klinik Araştırma ☒				
	Diğer işe belirtiniz: Arşiv Materyali Çalışması.					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.08.2018	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.08.2018	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
	SİGORTA	☐	-	-		
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 01.08.2018 : 07.05.2018					
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 18-8/38	Tarih: 28.08.2018				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak koleksiyon materyalleriyle / rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırma kapsamında değerlendirilmiş; araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayşe EROL					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişkili (*)	Kabul (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşe EROL Başkan	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Mine HEKİMGİL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Patoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Ayça Arzu SAYINER Üye	Mikrobiyoloji	D.E.Ü. Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşe EROL	İmza	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 30.04.2018/07	Sayfa 1/2
---	------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

Ek 2: Benzeşim Raporu

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİNE ANDROJEN RESEPTÖRÜNÜN PREVELANSI VE PROGNOTİK ÖNEMİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 16	% 11	% 1	% 10
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	%3
2	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	%2
4	Submitted to Cumhuriyet University Öğrenci Ödevi	%2
5	Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%2
6	polen.itu.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
7	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
8	es.scribd.com İnternet Kaynağı	%1
9	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	%1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde