

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METASTATİK HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE DOLAŞAN
TÜMÖR HÜCRELERİ, SOLUBL HER2 RESEPTÖRÜ VE MUC4
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ROLÜ**

Lütfiye DEMİR

ORCID:0000-0003-0492-3454

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

Temel Onkoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

İZMİR

HAZİRAN 2023

TEZ KODU:DEU.HSI.PhD-2013970093

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**METASTATİK HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE DOLAŞAN
TÜMÖR HÜCRELERİ, SOLUBL HER2 RESEPTÖRÜ VE MUC4
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ROLÜ**

Lütfiye DEMİR
ORCID: 0000-0003-0492-3454

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
Temel Onkoloji Doktora Programı
DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hülya ELLİDOKUZ
ORCID:0000-0001-8503-061X

İkinci danışman: Prof.Dr. Yasemin BAŞBINAR
ORCID:0000-0001-9439-2217

**Bu araştırma DEU Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından
2015.KB.SAG.047 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İZMİR
HAZİRAN 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum **“Metastatik HER2 pozitif meme kanserinde dolaşan tümör hücreleri, solubl HER2 reseptörü ve MUC4 ekspresyonunun prognostik rolü”** başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi değerlendirime ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Öğrencinin Adı Soyadı: Lütfiye Demir

Tarih: 20.06.2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu araştırmanın planlanması ve yapılmasındaki tüm aşamalarda desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Prof.Dr. Hülya Ellidokuz ve ikinci danışmanım Prof. Dr. Yasemin Başbınar hocalarıma minnetlerimi sunmayı borç bilirim. Bu çalışmanın yapılabilmesine olanak sağlayan, yoğun iş temposuna rağmen vaka desteği sağlayan değerli onkolog arkadaşlarıma teşekkür ederim. Çalışmanın bütçe desteği konusunda başta Türk Onkoloji Grubu'na, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği'ne ve İnterdisipliner Onkoloji Derneği'ne katkılarından dolayı teşekkür ederim. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onkoloji Anabilim Dalı'nda tezin yürütülmesi sırasında sıklıkla yardımını istediğim ve her zaman olumlu dönüşüyle manevi desteğini devam ettiren Doç.Dr. Gizem Çalıbaşı Koçal'a, çalışmanın analizlerinde çaba gösteren doktora öğrencileri sevgili Caner Karaca ve Asım Leblebici'ye sonsuz teşekkür ederim. Eşime ve biricik oğlum Ege'ye her zaman manevi desteklerinden dolayı müteşekkirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TABLolar DİZİNİ.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	8
3.1. Araştırmanın Tipi.....	8
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	8
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	8
3.4. Çalışma Materyali.....	10
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	10
3.6. Veri Toplama Araçları	10
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	13
3.8. Araştırmanın Kısıtlılıkları.....	13
3.9. Etik Kurul Onay.....	14
4.BULGULAR.....	15
5.TARTIŞMA.....	28
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7.KAYNAKLAR	33
8.EKLER.....	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Araştırma planı	8
Tablo 2: Veri toplama araçları	10
Tablo 3: Analizlerde kullanılan antikörler	12
Tablo 4: Hastaların genel klinik ve patolojik özellikleri.....	16
Tablo 5: Hastaların aldığı tedaviler ve yanıt oranları	17
Tablo 6: Seri kan örneklerindeki CTC sayıları, CTC fenotiplerinin dağılımı ve solubl HER2 düzeyleri.....	19
Tablo 7: Tedavi öncesi CTC fenotiplerinin klinik ve patolojik özelliklerle ilişkisi	21
Tablo 8: Klinik ve patolojik özelliklere göre CTC-1 sayı, CTC-1 fenotip oranı ve sHER2-1 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	22
Tablo 9: Klinik ve patolojik özelliklere göre CTC-2 sayı, CTC-2 fenotip oranı ve sHER2-2 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	23
Tablo 10: Klinik ve patolojik özelliklere göre CTC-3 sayı, CTC-3 fenotip oranı ve sHER2-3 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması	24

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

No	Sayfa
Şekil 1. A.Sekrete olan müsin proteinlerinin yapısı, B.Membrana bağlı müsin proteinlerinin ve MUC4'ün transmembran yapısı	5
Şekil 2. Solubl HER2 ve transmembran trunke HER2'nin görünümü	6
Şekil 3. HER2 pozitif CTC-1 oranına göre genel sağkalım analizi	25
Şekil 4. HER2(+)MUC4(+) CTC-3 oranına göre genel sağkalım analizi	26
Şekil 5. Bazal solubl HER2 düzeyine göre genel sağkalım analizi	27
Şekil 6. Tedavi sonrası sHER2 değişimine göre genel sağkalım analizi	27
Grafik 1. Seri analizlerde vakaların HER2(+) CTC oranı değişimi	18
Grafik 2. Seri analizlerde vakaların HER2(+) CTC oranı değişimi	19

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKT: Serin treonin kinaz

AUC: Eğrinin altında kalan alan

°C: Santigrad derece

CDK4: Siklin bağımlı kinaz-4

CD45: Lökosit ortak antijeni

CI: Güven aralığı

CR: Tam yanıt

CTC: Dolaşan tümör hücresi (circulating tumor cell)

CTC-1: İlk örnekteki dolaşan tümör hücresi sayısı

CTC-2: İkinci örnekteki dolaşan tümör hücresi sayısı

CTC-3: Son örnekteki dolaşan tümör hücresi sayısı

DFS: Hastalıksız sağkalım

EGF: Epidermal büyüme faktörü

EMT: Epitelyo-mezenkimal transformasyon

ER: Östrojen reseptörü

EPCAM: Epitelyal hücre adezyon molekülü

Fc: Fragmente olabilen kristalize kısım

HER2/neu (cerbB2): İnsan büyüme faktörü 2 reseptörü (Human epidermal growth factor 2 receptor)

HER2(+): HER2 reseptörü aşırı ekspresyonu olan

HER2(-): HER2 reseptörü aşırı ekspresyonu olmayan

HG: Histolojik derece

HR: Hormon reseptörü

HR (+): Hormon reseptörü ekspresyonu olan

HR (-): Hormon reseptörü ekspresyonu olmayan

Ig: İmmunglobulin

IGF1-R: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü

IL: Interleukin

Ki-67: Proliferasyon indeksi

KT: Kemoterapi

ml: mililitre

MMK: Metastatik meme kanseri

mTOR: Mammalian target of rapamycin (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi)

MUC4: Müsin 4

MUC4(+): Müsin 4 protein ekspresyonu olan-

MUC4(-): Müsin 4 ekspresyonu olmayan

Ng: nanogram

OR: Objektif yanıt

ORR: Objektif yanıt oranı

OS: Genel sağkalım

PD: Progresif hastalık

PI3K: Fosfatidilinozitol-3 kinaz

PFS: Progresyonsuz sağkalım

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

PR: Progesteron reseptörü

ROC: Receiver operating characteristic

RTK: Reseptör Tirozin Kinaz

SD: Stabil hastalık

sHER2: Solubl HER2

sHER2-1: İlk solubl HER2 düzeyi

sHER2-2: İkinci solubl HER2 düzeyi

sHER2-3: Son solubl HER2 düzeyi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STAT3: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü

TDM1: Ado-Trastuzumab emtansine

TKI: Tirozin Kinaz İnhibitörü

TNF: Tümör nekroz faktörü

Vs: Versus (karşılık)

METASTATİK HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE DOLAŞAN TÜMÖR HÜCRELERİ, SOLUBL HER2 RESEPTÖRÜ VE MUC4 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ROLÜ

Doktora Tezi

Lütfiye DEMİR

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Solubl HER2 (sHER2), dolaşan tümör hücrelerinin (CTC) düzeyi ve bu hücrelerin HER2 ve MUC4 ekspresyonu gibi parametrelerin metastatik HER2 pozitif meme kanserindeki prognostik ve prediktif etkileri net değildir. Bu çalışmada, seri CTC analiziyle hem sayıdaki değişim, hem de HER2 ve MUC4 ekspresyonuna göre CTC fenotipindeki değişimin incelenmesi, ayrıca solubl HER2 düzeylerinin araştırılması planlanmıştır.

Kasım 2015 ve Haziran 2018 tarih aralığında, 9 merkezin katılımıyla 26 hasta analiz edildi. CTC analizi için üç adet 7,5 ml EDTA'lı tüpte kan örneği, sHER2 içinse bir adet kuru tüpe 4-5 ml kan örneği alınarak tedaviye başlamadan önce, tedavinin 3-4. ayında ve 6-8. ayında olmak üzere üç kez soğuk koruma zinciriyle Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Moleküler Onkoloji Laboratuvarlarına gönderildi. CTC hücre zenginleştirilmesi için dansiteye göre izolasyon yapan Oncoquick tüpleri kullanıldı. Akım sitometrisiyle CD45(-) EPCAM(+) CTC hücreleri ayrıldı; HER2 ve MUC4 ekspresyonlarına göre CTC fenotipleri tanımlandı. Solubl HER2 düzeyleri ng/ml cinsinden belirlendi. Tüm değişkenlerin klinikopatolojik özelliklerle ve prognozla ilişkisi araştırıldı.

Tedavi öncesi CTC sayısı medyan 22(8 ml kanda) [bölgesel hastalıkta:20, metastatik hastalıkta:24] olarak saptandı; CTC sayısı <5 olan sadece 2 hasta vardı. Bazal CTC değerinin ölüm ya da metastazı predikte eden cut-off değeri belirlenemedi. Medyan sHER2 düzeyi 22,1 ng/ml bulundu. HER2 ve MUC4 pozitiflik oranı tedavi öncesi analizde sırasıyla %38,6 ve %35,8; ikinci analizde %23,2 ve %65,5; son analizde %95,8 ve %84,1 saptandı. Seri analizlerde CTC'de HER2 ve MUC4 ekspresyonunun arttığı gözlemlendi. Bazal HER2(+) CTC oranı fazla olan ve sHER2 düzeyi medyanın altında olan hastalarda genel sağkalım süreleri anlamlı şekilde uzun saptandı. Geç seri CTC'de HER2 ve MUC4 birlikteliğinin fazla olduğu olgularda da genel sağkalım süreleri uzun saptandı.

İleri evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda CTC sayıları yüksek, fenotip değişkendir. HER2 pozitif CTC oranı ve düşük sHER2 iyi prognozla ilişkilidir. Seri CTC analizlerinde MUC4 ekspresyonunun artması, MUC4 hedefli tedavilerin preklinal/klinik çalışmalarla araştırılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: dolaşan tümör hücreleri, HER2 pozitif meme kanseri, MUC4 ekspresyonu, sHER2

Tezin sayfa sayısı:83

Danışman: Prof.Dr. Hülya Ellidokuz

THE IMPACT OF CIRCULATING TUMOR CELLS, SOLUBLE HER2 RECEPTOR AND MUC4 EXPRESSION ON PROGNOSIS OF METASTATIC HER2 POSITIVE BREAST CANCER

PhD Thesis

Lütfiye DEMİR

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Oncology

ABSTRACT

The prognostic and predictive effects of parameters such as soluble HER2 (sHER2), the number of circulating tumor cells (CTC) and HER2 and MUC4 expression of these cells in metastatic HER2 positive breast cancer are not clear. In this study, we planned to examine both the change in number and the change in CTC phenotype according to HER2 and MUC4 expression by serial CTC analysis, and also to investigate the effect of soluble HER2 levels.

Between November 2015 and June 2018, 26 patients were analyzed with the participation of 9 centers. Blood samples are taken in three 7.5 ml EDTA tubes for CTC analysis, and 4-5 ml blood samples are taken in one dry tube for sHER2, before starting the treatment, at the 3-4th month and 6-8th month of treatment. The samples were sent to Dokuz Eylul University Oncology Institute Molecular Oncology Laboratories with a cold protection chain for three times. Oncoquick tubes, which isolate the cells according to density were used for CTC cell enrichment. CD45(-) EPCAM(+) CTC cells were separated by flow cytometry; CTC phenotypes were defined according to HER2 and MUC4 expressions. Soluble HER2 levels were determined in ng/ml. The relationship of all variables with clinicopathological features and prognosis was investigated.

The median CTC count before treatment was 22 (8 ml in blood) [in regional disease: 20, in metastatic disease: 24]; There were only 2 patients with CTC count <5. The cut-off value of basal CTC value predicting death or metastasis could not be determined. The median sHER2 level was 22.1 ng/ml. HER2 and MUC4 positivity rates were 38.6% and 35.8%, respectively, in the pre-treatment analysis; 23.2% and 65.5% in the second analysis; in the last analysis, 95.8% and 84.1% were detected. In serial analyzes, it was observed that HER2 and MUC4 expression increased in CTC. Overall survival times were found to be significantly longer in patients with higher baseline HER2(+) CTC and sHER2 levels below the median. In cases with high HER2 and MUC4 co-occurrence in late series CTC, overall survival times were also found to be long.

Patients with advanced HER2 positive breast cancer have high CTC counts and a variable phenotype. HER2 positive CTC rate and low sHER2 are associated with good prognosis. The increase in MUC4 expression in serial CTC analyzes suggests that MUC4-targeted therapies should be investigated with preclinical/clinical studies.

Key Words: circulating tumor cells, HER2 positive breast cancer, MUC4 expression, sHER2

Page Number:83

Advisor: Professor Dr. Hülya Ellidokuz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanserleri her 6-8 kadından birinde görülmekte olup, kadınlarda görülen en sık kanserdir(1). Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %6-10'u metastatik aşamada yakalanabilmektedir (2). Meme kanserlerinin fenotipik özelliklerine göre 3 tipi vardır: hormon reseptörü (HR) pozitif (ya da luminal), HER2 (cerbB2; insan büyüme faktörü 2 reseptörü) pozitif meme kanseri ve triple negatif (östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve HER2 reseptörü negatif) meme kanseri. HER2 aşırı ekspresyonu meme kanserlerinin %20-25'inde görülmektedir; HER2'yi hedefleyen trastuzumab gibi tedavilerden fayda görecek hastayı belirlediğinden önemli bir prediktif faktördür. HER2 aşırı ekspresyonunun tedavi edilmeyen hastalarda kötü prognozla ve bazılarında da kötü prognozla ilişkili olan diğer faktörlerle (nodal durum, tümör çapı, histolojik derece gibi) korele olduğu bilinse de HER2'ye karşı geliştirilen bir monoklonal antikör olan trastuzumabın kullanılmasından sonra sağkalım süreleri daha iyi hale gelmiştir. Trastuzumab onayından sonra sırasıyla lapatinib, pertuzumab, ve Ado-trastuzumab emtansine (TDM1) gibi hedefe yönelik ilaçlar da keşfedilmiş ve güncel pratikte yerini almıştır. HER2(+) Metastatik meme kanseri (MMK) ilk basamak tedavisinde hastanın genel durumu ve performansı uygun olduğu müddetçe kemoterapi ve anti-HER2 hedefli tedavi önerilmektedir. Pertuzumab +trastuzumab + taksan ya da trastuzumab+taksan (kapesitabine ya da vinorelbine de taksan yerine tercih edilebilir) kombinasyonları önerilen seçeneklerdir. Ancak hastaların hepsinde bu tedaviye yanıt olamamakta, ya da yanıt alınsa bile zaman içerisinde progresyon olmaktadır.

MUC4 (müsin4 proteini), membrana bağlı heterodimerik glikoprotein kompleksidir. Aşırı ekspresyonuyla hücre-hücre/matriks etkileşimleri inhibisyonu, immun sistemden kaçış ve metastaz gelişimi olur. Ayrıca HER2 reseptör kinazın bir ligandı gibi görev yapar (3,4). Preklinik çalışmalarda MUC4 adı verilen, membrana bağlı bir proteoglikanın trastuzumaba dirençli hücrelerde aşırı ekspresyonu görüldüğü, ve HER2 reseptörünün epitoplarına bağlanarak trastuzumabın reseptöre bağlanmasını engellediği görülmüştür(5). Ancak MUC4'ün HER2 pozitif meme kanseri prognozuyla ilişkili olup olmadığının klinik verifikasyonu yoktur.

Dolaşan tümör hücrelerinin (CTC) erken evre meme kanserinde saptanması kötü prognozla ilişkilidir. HER2(+) MMK hastalarında CTC sayısında azalma olmamasının

tedaviye yanıtsızlıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür(6). Ayrıca HER2(+) hastalarda CTC'nin aslında hepsinin HER2(+) olmadığı raporlanmıştır (7).

HER2(+) tümörlerde HER2 reseptörü, zamanla parçalanarak trunke HER2 reseptörü (p95HER2) ve serumda dolaşan HER2 extraselüler domainine dönüşür. Serum HER2 reseptörü (solubl HER2)'nın yüksek düzeylerinin adjuvan HER2 hedefli tedavi alanlarda nüksle ilişkisi olduğuna dair yayınlar vardır (8); metastatik HER2(+) hastalıkta prognozla ilişkisine dair bilgi kısıtlıdır.

AMAÇ

Primer amaç: Anti-HER2 ve sistemik tedavi yanıtı üzerine serumda solubl HER2 düzeyi, klinik seyir sırasında dolaşan tümör hücrelerinin (CTC) sayısının değişimi ve bu hücrelerdeki MUC4 ekspresyonunun etkisinin incelenmesidir.

İkincil amaç: CTC sayısı, soluble HER2 düzeylerinin ve CTC lerdeki MUC4 ve HER2 ekspresyonu değişiminin prognostik rolü ve sağkalım süreleri üzerine etkisi; bu değişkenlerin birbiriyle olan ilişkisinin incelenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

Meme kanseri, 2020 global kanser verilerine göre tüm dünyada kadınlarda en sık, kansere bağlı ölümler açısından bakıldığında ise kadınlarda kanser ölümlerin beşinci en sık nedenidir (1). Tarama yöntemlerinin yaygınlaşması sonucunda ileri evre meme kanserinde yıllar içinde azalma olmuştur. 2019 Amerika verilerine göre Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %66'sı lokalize, %'26'sı rejiyonel hastalık halinde, %6'sı ise metastatik aşamada yakalanmaktadır. Erken evrede 5 yıllık sağkalım oranı %98; bölgesel hastalıkta %85, metastatik hastalıkta ise %30 civarındadır (2). Tarama yöntemleri sayesinde erken evre meme kanserine daha sık rastlamamıza rağmen, erken evre kanserlerin %20-30'u tedaviye rağmen ilk 2 yıllık dönemde rekürrens göstermektedir (9-11). Uzak metastaz yerleri sıklıkla kemik, karaciğer, akciğer ve beyin olarak bildirilmektedir (12,13). Uzak metastaz riski tümör çapı, tümör histolojik derecesi (grade), nodal tutulum durumu ve reseptör ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15). Meme kanseri hormon reseptörü (HR) (ER, PR) ve HER2 reseptörü immunhistokimyasal (IHC) ekspresyonuna göre temel anlamda 3 fenotipe ayrılır; luminal [ya da HR pozitif /HER2 negatif], HER2 pozitif [HR (+) ya da negatif, ancak HER2 pozitif tümörler] ve triple negatif [üçlü negatif; ER/PR/HER2 üçü de negatif] meme kanserleri. Bunların içerisinde HR(+)HER2(-) kanserler en sık görülen (%65-70) ve prognozu en iyi olan alt tip, triple negatif en az görülen (%15) ve en agresif seyirli olan tip, HER2(+) olan meme kanserleri ise (%20-25) oranında görülüp triple negatif meme kanserinden sonra metastaz kabiliyeti yüksek olan bir alt tiptir (16). Bunun yanında Perou ve ark. tarafından gen ekspresyonuna ve patolojik özelliklerine göre meme kanserinin moleküler 4 alt tipi belirlenmiştir; Luminal A, Luminal B, HER2 alt tipi (luminal-HER2 ve HER2-enriched olarak ikiye ayrılır) ve triple negatif meme kanseri (kendi içinde basal-like, Claudin low, mezenkimal, luminal androjen reseptörü pozitif tip-LAR ve immunomodulator tip olarak beşe ayrılır) (17). Bu moleküler alt tiplerle fenotipik alt tiplerin birbiriyle izdüşümüne bakıldığında; HR kuvvetli pozitif (%50 ve üzeri, hem ER hem de PR), HER2 (-) ve Ki-67 düşük < %20 olan tip: Luminal A moleküler alt tipine karşılık geldiği ; HR zayıf pozitif, ya da reseptörlerden biri negatif, HER2(-) Ki-67 > %20 olan tümörlerin Luminal B moleküler alt tip ile örtüştüğü; HR(+)ve HER2(+), Ki-67 %15-30 olan tümörlerin Luminal-HER2 kabul edilebileceği; HR(-)HER2(+), Ki-67 > %30 meme kanserlerinin HER2-enriched alt tipe uyduğu; HR(-)HER2(-) negatif kanserlerin ise triple negatif (çoğunlukla basal-like) alt tipe örtüştüğü kabul edilmektedir (18).

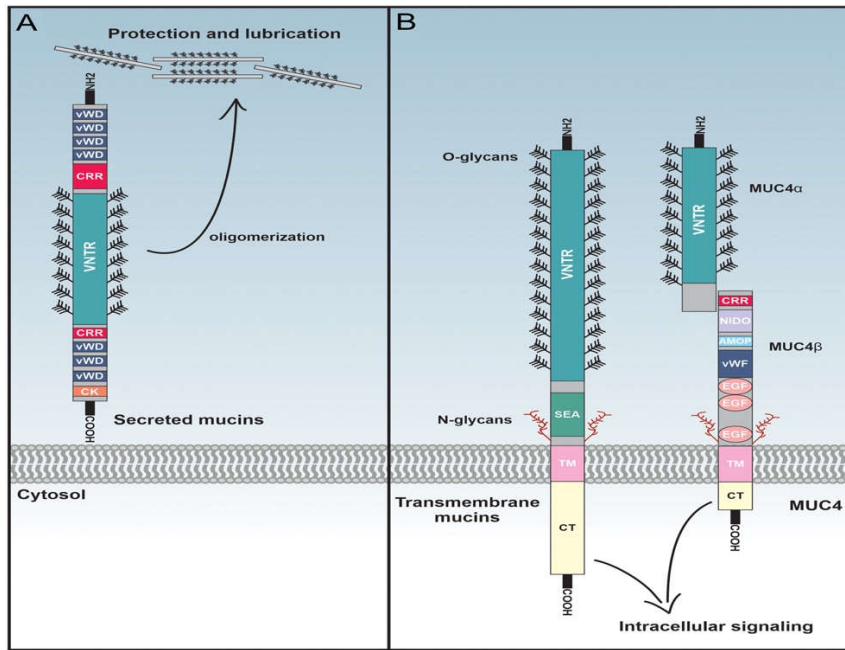
HER2, (human epidermal growth factor 2) reseptörü transmembran yerleşimli bir tirozinkinaz proteini olup, ligand bağımlı aktivasyon sonrası homodimer ya da heterodimerler oluşturarak hücre içi sinyal yollarını aktive edip büyüme, çoğalma ve protein sentezini sağlayarak hücre sağkalımını artırır. HER2 aşırı ekspresyonu, liganddan bağımsız şekilde HER2 sinyal aktivasyonuna neden olarak metastaz gelişimi ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20-25'inde görülür (18-21). Trastuzumab HER2 reseptörünün hücre dışı kısmına bağlanan, humanize

IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. HER2 dimerizasyonunu ve sinyal iletimini bloke eder, Fc kısmı ile antikor bağımlı hücrel sitotoksiteyi uyarır, anjiogenez ve proliferasyon inhibisyonu yapar, ayrıca kemoterapinin etkinliğini artırır. Trastuzumab 1998’de metastatik HER2 pozitif meme kanserinde FDA onayı almıştır (22). Ardından hem erken evre hastalıkta adjuvan tedavide, sonrasında da hem lokalize hem de rejyonel hastalıkta neoadjuvan tedavide etkinliği gösterilerek kullanıma girmiştir. Adjuvan trastuzumab kullanımı ile relaps riski %50, ölüm riski ise %30 oranında azalmıştır. Neoadjuvan tedavide ise patolojik komplet yanıt oranları olan hastaların sağkalımlarının anlamlı şekilde daha iyi olduğu saptanmıştır (23-25).

Takip eden yıllar içerisinde önce lapatinib, sonrasında pertuzumab ve trastuzumab- emtansine (TDM1) gibi HER2 hedefli tedavi seçenekleri de metastatik HER2 pozitif hastalıkta kullanım onayı aldı. Lapatinib HER2 reseptörünün hücre içi kısmına bağlanıp inaktivasyon sağlayan bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olup öncelikle trastuzumab ve kemoterapi sonrası progresyonda onay almıştır (26). Ancak kemoterapi ve trastuzumabın kombine edilmesi ile oluşan, bir antikor-ilaç konjugatı olan trastuzumab emtansine (TDM1) ile yapılan kıyaslamasında daha zayıf etkili olmasının gösterilmesinden sonra ikinci basamak kullanımda yerini TDM1’a bırakmıştır (27). Aynı dönemde pertuzumab (ki yine bir HER2 hedefli monoklonal antikor olarak üretildi) in trastuzumab ve kemoterapi (KT) ile birlikte kullanımının ilk basamakta sadece trastuzumab ve kemoterapiye kıyasla anlamlı katkısının gösterilmesiyle metastatik hastalıkta dual blokaj ve KT kombinasyonu ilk basamak tedavide en uzun sağkalımı sağlaması ile standart haline gelmiştir (28). Pertuzumab, trastuzumab gibi bir monoklonal antikor olmasına rağmen trastuzumabdan farklı olarak HER2’nin ligand bağlayan subdomain IV kısmına bağlanarak HER2’nin diğer reseptör tirozinkinazlarla heterodimerizasyon yapmasını inhibe eder. Pertuzumab ve trastuzumab’ın daha sonra hem neoadjuvan tedavide hem de spesifik hasta grubunda adjuvan tedavide daha etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (29,30).

HER2 hedefli tedavideki tüm bu gelişmelere rağmen özellikle metastatik hastalarda zaman içerisinde tedaviye direnç gelişmektedir. Direnç mekanizmaları arasında HER2 reseptörünün tam anlamıyla bloke edilemeyerek HER3 gibi diğer HER ailesindeki tirozinkinazlarla etkileşime geçmesi, alternatif reseptör tirozinkinazların (RTK) aktive olması (IGF-1R ya da MET RTK gibi) (25,26), PI3K/AKT/mTOR gibi hücre sinyal yollarının aktive olması (ki bu PI3K mutasyonu, ya da PTEN tümör süpresör genindeki inaktivasyon ile olabilir) (33,34), sayılabilir. Bunun yanında HER2 mRNA ya da protein düzeyleri (35), tümör intrinsik subtipi (36), HER2 reseptöründeki alterasyonlar (p95HER2 gibi) (37), tümör mikroçevresindeki TIL (tümör infiltrate eden lenfosit) infiltrasyonu gibi parametreler (38) ise anti-HER2 tedavi yanıtında heterojeniteye sebep olan parametreler olarak literatürde bildirilmektedir. Cyclin D1-CDK4 (siklin bağımlı kinaz-4) yolağındaki aktivasyonun da hücre çalışmalarında anti-HER2 tedavi direnciyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (39).

Müsinler, epitelyal ve vasküler hücrelerin yüzeyini korumayı sağlayan büyük glikozile yüzey proteinleridir. Müsin proteinleri membrana bağlı ve salgılanan olarak iki kategoriye ayrılan çok sayıda alt tipten oluşur (40) (Şekil 1.). Müsin MUC-4, membrana bağlı müsin alt tiplerinden biri olup, salgılanan müsinlerden farklı olarak sisteinden zengin bölgeler dışında hücre yüzeyine adeta bir organla bağlanır gibi tutunmasını sağlayan tek bir transmembran domain içerir. Diğer membrana bağlı müsinlerden farklı olarak ise bir nidogen domain ve adezyon ilişkili domain içerir (3). Membrana bağlı ya da transmembran müsinlerin epitelyal yüzeylerin korunması ve kaplanması dışında ayrıca hücre sinyal yollarında ek önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (41).

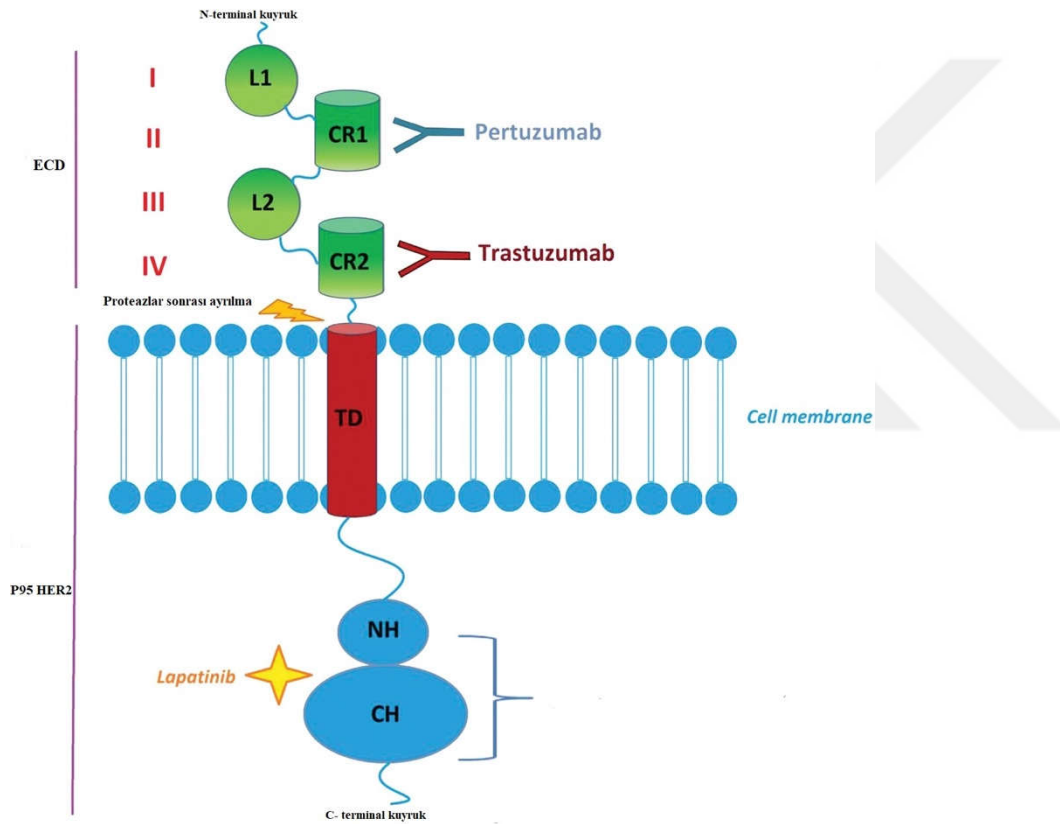


Şekil 1. A. Sekrete olan müsin proteinlerinin yapısı, B. Membrana bağlı müsin proteinlerinin ve MUC4'ün transmembran yapısı (40).

Bazı kanserlerde özellikle MUC1 ve MUC4 gibi membrana bağlı müsin proteinlerinin aşırı ekspresyonu olduğu ve bunun hücre proliferasyonu, motilite ve hücre ölümsüzlüğüne yol açtığı gösterilmiştir (42-45). MUC4 ekspresyonunun özellikle adezyon, EMT ve invazyon, ve kanser hücresi agregasyonu, gibi agresif seyri gösteren mekanizmalara yol açtığı bildirilmiştir (46,47). Ayrıca MUC4'ün EGF (epidermal büyüme faktörü) benzeri domaini olduğu ve bunun ekstraselüler kısımda HER2 reseptörü ile etkileşime girip bu reseptörün internalize edilmesini engelleyerek HER2 sinyal yolağının aktif kalmasına yol açtığı saptanmıştır (4). Ayrıca bir hayvan modelinde trastuzumaba HER2 reseptörlerinin bağlanmasını azalttığı ve Herceptin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). Bir çalışmada erken evre HER2 pozitif meme kanseri nedeni adjuvan trastuzumab alan hastalarda MUC4 ekspresyonunun kötü hastalıklı sağkalım (DFS) süreleriyle ilişkili olduğu ve

bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (4). Aynı çalışmada MUC4 ekspresyonunun TNF (tümör nekroz faktörü) alfa indüksiyonu ile arttığı, ayrıca MUC4 ‘downregülasyonu’ sonrasında trastuzumabın HER2 reseptör epitopuna bağlanmasını artırdığı saptanmıştır (4).

HER2 reseptörünün extraselüler domaini proteolitik bir mekanizma ile ayrıldığında trunke form olarak adlandırılan p95HER2 oluşur, bu trunke reseptör kendi kendine aktive olarak, hücre içi sinyal yollarının reseptörün homo ya da heterodimerizasyonu ya da liganda bağlı aktivasyonuna gerek olmadan, sürekli aktif kalmasına yol açar. Trunke formun normal HER2 reseptörüne göre 10-100 kat daha sinyal aktivasyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Serumda dolaşan HER2 reseptörünün ekstrasellüler domain’ine solubl HER2(sHER2) adı verilir (49-50) (Şekil 2.).



Şekil 2. Solubl HER2 ve transmembran trunke HER2’nin görünümü (58).

Solubl HER2 düzeylerinin hastalık rekürrensini predikte edebileceğine ilişkin bilgiler olsa da henüz tedavi planını değiştirecek düzeyde kullanımı klavuzlarca önerilmemektedir. Literatürde erken evre meme kanserinde %11-18, metastatik hastalıkta ise %36-46 oranında sHER2 yüksekliği saptanmıştır (51-53). Solubl HER2 yüksekliği için eşik değer 15 ng/ml ve üzeri değerler kabul edilir. Bazal değerden $\pm$ %20 ve üzerinde değişim, FDA tarafından anlamlı değişim kabul edilir. Benign durumlarda da (karaciğer hastalıkları, preeklampsi, kalp hastalığı) 50 ng/ml’e kadar yüksek değerler görülebilir (54,55). Bunun dışında HER2(+) meme kanseri dışında HER2 negatif meme kanserinde de

solubl HER2 düzeyi yüksekliği görülebilmektedir, bir çalışmada dokuda HER2 negatif ve erken evre meme kanseri hastalarında %16,7 oranında sHER2 yüksekliği saptanmış, bu oran HER2(+) hastalarda %45,8 bulunmuştur (8). Bir başka çalışmada ise HER2 pozitif erken evre meme kanserinde %12 oranında sHER2 yüksekliği saptanmıştır (56). Yüksek sHER2 düzeylerinin tümör çapı, derecesi ve uzak metastaz riskiyle pozitif, ER ile ise negatif bağlantılı olduğu bildirilmiştir (57). Ancak metastatik hastalıkta ya da neoadjuvan tedaviye yanıtta sHER2 düzeylerinin bazal ve sonraki düzeylerinin tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkisi çelişkilidir (58).

Meme kanserinde CTC saptama çalışmaları aslında 1990'lı yıllarda kemik iliğinde görüldüğü saptanan dissemine tümör hücrelerinin (59), erken evre meme kanserindeki rekürrens ve sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğunun gösterilmesiyle (60) hız kazandı. Dissemine tümör hücrelerinin güçlü prognostik etkisine rağmen klinik pratikte uygulanabilirliğinin kısıtlı olması, ayrıca metastaz biyolojisinin çok basamaklı temelinde aslında dissemine tümör öncesinden çok önce kanda dolaşan tümör hücrelerinin saptanmasının daha erken bulgu olmasının anlaşılması, CTC çalışmalarının hızlanmasının temel nedenlerindendir. Heterojen moleküler yöntemlere rağmen ilk çalışmalarda erken meme kanserinde CTC varlığının prognostik olduğuna dair veriler elde edilmiştir (61,62). Neoadjuvan tedavi alan erken evre meme kanserli hastalarda, CTC sayısı yüksekliğinin (CTC sayısı: 1 ve üzerinde olan yükseklik olarak kabul edilmiş) yanıt üzerine etkisi saptanmamış, ancak hastalıksız sağkalım üzerine etkisi olduğu görülmüştür. Adjuvan tedavi alan hastalarda özellikle CTC sayısı 5 ve üzerinde saptanan hastaların prognozunun oldukça kötü olduğu saptanmıştır. Metastatik meme kanserinde ise hastaların yaklaşık %70'inde zaten CTC nin 1 ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (63). Ancak CTC yüksekliğinin cut-off değeri çelişkili çalışma sonuçları nedeniyle bilinmemektedir. CTC sayısı 5'in altı ve üstü olarak cut-off belirleyen çalışmalarda CTC sayısının bazal yüksekliğinin kötü prognostik olduğu, ancak KT sonrası CTC azalma yanıtı olanlarda prognozun iyileştiği bildirilmiştir (63,64). Ancak henüz klavuzlara yansıyan CTC takibi önerisi yoktur. Dolayısıyla CTC sayısının metastatik meme kanserinde güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülse de henüz klinik pratikte tedaviyi yönlendirmekteki etkileri net değildir. Ayrıca CTC sayısından ziyade CTC fenotipinin aslında klinik sonuçlar ve tedavi yanıtıyla daha ilişkili olabileceği düşünülmektedir (65,6). Pek çok çalışmada primer doku, metastaz biyopsisi ve CTC'de HER2 ekspresyonu ve diğer prediktif belirteçlerin diskordans gösterdiği bildirilmiştir (66-70).

Bunun yanında dolaşan tümör hücrelerinde MUC4 ekspresyonunun CTC agregasyonunu (diğer dolaşan tümör hücreleri ve trombositlerle) artırabileceği ve metastaz kabiliyetini artırabileceği öne sürülmüştür (71,72). Ancak CTC'lerde MUC4 ekspresyonunu araştıran bir çalışma henüz yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi:

Çalışma çok merkezli klinik translasyonel prospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı:

Çalışmaya Kasım 2015 ve Haziran 2018 tarih aralığında, 9 klinik merkezin iştiraki ile hasta alımı yapılmıştır. Örnek alımı Aralık 2019'e kadar devam etmiştir. Kan örnekleri alınarak kan örnekleri soğuk koruma zinciriyle Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Moleküler Onkoloji Laboratuvarlarına gönderilmiş ve analizlerin hepsi bu merkezde yapılmıştır.

Tablo 1. Araştırma planı

Şubat-Nisan 2014	Tez önerisi hazırlanması
Nisan-Mayıs 2014	Tez önerisi sunumu ve kabulü
Haziran-Ağustos 2014	Etik kurul onayı
Ekim 2014-Aralık 2014	Proje önerisi hazırlanması
Ocak 2015	Proje önerisi kabulü
Ocak 2015-Aralık 2015	Numune toplama araçlarının belirlenmesi
	Malzeme alımı
Aralık 2015-Aralık 2019	Örnek toplama süreci
Ocak 2018	Ek malzeme açığı-alımı ve destek temini
Ocak 2019	Ek malzeme açığı-alımı ve destek temini
Haziran 2020	Analizlerin tamamlanması
Haziran 2020-Haziran 2022	Verilerin gözden geçirilmesi, takiplerin kontrolü
Haziran 2022- Ocak 2023	İstatistiksel analiz
Ocak 2023-Mayıs 2023	Verilerin yorumlanması ve raporlanması

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları:

Çalışmaya ileri evre (metastatik ve lokal ileri evre) HER2 pozitif meme kanseri tanısı almış, 18-70 yaş arasındaki hastalar dahil edilmiştir. Tanıda metastatik olan hastalar için; daha önce metastatik aşamada HER2 bazlı hedefe yönelik kullanmamış ve yeni tedavisi başlanacak olan hastalardan oluşan gönüllüler olması şartı konmuştur. Çalışma kapsamında de novo (tanı sırasında) metastatik hastalar olduğu gibi daha önce erken evre olup sonradan metastatik hale gelmiş hastalarda dahil edilmiştir. Daha önce erken evre olup metastatik hale gelmiş olan hastaların, adjuvan trastuzumab tedavisinin bitiminden en az 1 yıl geçmiş olması şartı konulmuştur.

Lokal ileri hastalık nedenli neoadjuvan tedavi kararı alınan hastaların da tümör dokusunda HER2 pozitifliği olması şartı konmuştur. Standart tedavi (sistemik tedavi+ anti-HER2 bazlı tedavi) başlanmadan alınan hastaların HER2 pozitifliği bulundukları merkezde yapılmış olan metastatik lezyon biyopsisinde ya da ilk operasyon patolojisinden sağlanmıştır.

Standart tedavi (sistemik tedavi+ anti-HER2 bazlı tedavi) başlanmadan önce ve tedavi sırasında kan örnekleri alınarak kan örnekleri soğuk koruma zinciriyle Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Moleküler Onkoloji Laboratuvarlarına yollanmıştır. Her hastadan en az üçer tüp (7,5 ml) hemogram (edtalı) tüpünde kan (CTC analizi için) ve bir adet biyokimya tüpünde (5 ml) (solubl HER2 analizi için) kan alınması hedeflenmiştir. Bu örnekler tedaviye başlamadan önce, tedaviden sonra ortalama 3-4. ayda, 6-8. Ayda olmak üzere 3 kez gönderilmiştir.

Ayrıca hastaların patoloji arşivinde saklanmakta olan doku örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel onkoloji ABD Moleküler Onkoloji laboratuvarlarında incelenmesi planlanmıştır. Çok merkezli bir çalışma olduğundan ve etik kurul onayı primer olarak İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alındığından ve kan gönderen merkezlerin çoğunun Patoloji merkezleri açısından sorun yaşandığından doku örnekleri gönderilememiştir.

Örnekleme planı aşağıdaki gibidir:

Standart HER2 bazlı tedavi ve sistemik tedavi kombinasyonuna başlanmadan önce

Bazal,

*Kanda: Bazal dolaşan tümör hücrelerinin oranı ve bu hücrelerde HER2 ve MUC4 ekspresyon düzeyi

Tedavi sırasında (2 kez)

* Kanda: Solubl HER2 düzeyi bakılması, dolaşan tümör hücrelerinin HER2 ekspresyon özellikleri ve MUC4 ekspresyon durumu

3.4. Çalışma Materyali:

Her hastadan en az üçer tüp-(7.5 ml) hemogram (edtalı)tüpünde kan (CTC analizi için) ve bir adet biyokimya tüpünde (5 ml) (solubl HER2 analizi için) kan örneği alınmıştır. Ayrıca hastaların takip oldukları merkezdeki klinik ve patolojik bilgileri veritabanına işlenmiştir.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri:

CTC sayısı /8 ml, CTC1/2/3

CTC fenotipi (HER2 pozitif/negatif, MUC4 pozitif/negatif)

Solubl HER2 düzeyleri (ng/ml)

Sağkalım, Yanıt oranları

3.6. Veri Toplama Araçları:

Tablo 2. Veri toplama araçları

Malzeme Adı	Markası/Kod	Kullanım Amacı
Oncoquick Tube	Greiner Bio-one, 227250	Dolaşımdaki Tümör Hücrelerinin Zenginleştirilmesi
Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (10x)	Cegrogen, H0500-550	Dolaşımdaki Tümör Hücrelerinin Zenginleştirilmesi ve Yıkama
Hanks' Balanced Salts, w/o Ca & Mg, w/o Phenol Red	Cegrogen, H0500-600	Dolaşımdaki Tümör Hücrelerinin Zenginleştirilmesi
Fetal Bovine Serum Advanced, Heat Inactivated	Cegrogen, A0500-3230	Ortam hazırlığı ve Dondurma
L-Glutamine (200 mM)	Cegrogen, K0100-670	Hücre çözündürme sonrası hücrelerin yeniden canlanması için ortam hazırlığı
Penicillin/Streptomycin (100x)	Cegrogen, P0100-790	Hücre çözündürme sonrası hücrelerin yeniden canlanması için ortam hazırlığı
Trypan Blue 0.5% Solution	Sartorius, 03-102-1B	Hücre Sayımı
Dimethyl sulfoxide	Merck, 1029521000	Hücre Dondurma
Cryo.S, PP, with screw cap, sterile	Greiner Bio-one, 122278	Hücre Dondurma, Örnek Saklama

Pipette, 25 ML, Graduated 2/10 ml, sterile, single packed	Greiner Bio-one, 760180	Hücre Manipülasyonu
Pipette, 10 ml, graduated 1/10 ml, sterile, single packed	Greiner Bio-one, 607160	Hücre Manipülasyonu
Pipette, 5 ml, graduated 1/10 ml, sterile, single packed	Greiner Bio-one, 606180	Hücre Manipülasyonu
1,5 ml attached cap, graduated, suitable for eppendorf	Greiner Bio-one, 616201	Hücre Manipülasyonu
0,5 ml attached cap, graduated, suitable for eppendorf	Greiner Bio-one, 667201	Hücre Manipülasyonu
50 ml Centrifuge Tubes	Jet Biofil, CFT011500	Hücre Manipülasyonu
15 ml Centrifuge Tubes	Jet Biofil, CFT031150	Hücre Manipülasyonu
Siemens Advia Centaur H2N	Siemens	Serum HER2/neu seviyesinin tayini

Dolaşımdaki Tümör Hücrelerinin Yoğunluk Gradient ve Büyüklük Farkına Göre Kandan Zenginleştirilmesi

Hastalardan toplanmış 8 ml kandan OncoQuick^R (Greiner Bio-one) tüpleri ile üretici protokolüne göre zenginleştirilmiştir. Proje kapsamında hastalardan tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde heparinlenmiş mor kapaklı tüpler ile 8 ml kan alınmıştır. Bu kan örnekleri önceden 4°C dereceye soğutulmuş Oncoquick tüplerinin üzerine iki faz oluşturacak şekilde dekante edilmiştir. Takiben tüpler önceden 4°C'e soğutulmuş santrifüjde 30 dakika 1600g'de döndürülerek ayırım gerçekleştirilmiştir. Oluşan üç fazlık ayırmda, mavi ayırım çözeltisi ve serum arasında yer alan bulutsu hücreler toplanarak izotonik tampon çözelti ile yıkanmıştır. 1 ml içerisinde tampon çözelti ile seyreltilen hücre çözeltisinden 50 µl örnek alınarak 1:1 oranında tripan mavisi yöntemi ile zenginleştirilmiş çözeltideki hücreler sayılmıştır.

Zenginleştirilmiş hücreler 1500 rpm'de 5 dakika santrifüjlenerek tampon çözeltiden uzaklaştırılır. Hücreler %90 FBS ve %10 DMSO içeren dondurma ortamı içerisinde tekrar süspanse edilerek önceden 4°C'ye soğutulmuş Mr.Frosty tipi dondurucu kalıp yardımıyla dakikada 1 derece soğuması üzerine -80 °C'de gece boyu dondurulmuştur. Dondurulan hücrelerin uzun süre korunabilmesi için ertesi gün sıvı azot tankına aktarılmışlardır.

Hücrelerin Çözdürülmesi ve Akış Sitometrisi ile Sınıflandırılması

Hastalardan toplanmış 8 ml kandan OncoQuick^R (Greiner Bio-one) tüpleri ile üretici protokolüne göre izole edilip dondurulmuş hücrelerin çözdürülerek akış sitometride antijen ekspresyonlarına göre gruplandırılmasını amaçlanmıştır.

Cryovial önceden ısıtılmış 37°C su içerisinde örneği sıcaklık şokundan koruyacak şekilde suyun içinde yavaş döndürme hareketleriyle hızlıca çözdürüldü. Örnek buz-sıvı geçiş halindeyken su banyosundan çıkartılarak bir sonraki aşamaya geçildi. Bu adımın 1 dakikadan kısa sürmesi hedeflendi. Su banyosundan çıkartılan Cryovial'in ağzının çevresi %70 alkol ile hızlıca temizlendikten sonra Cryo-vial'e 1:1 oranında %10 FBS soğuk büyüme ortamı eklenerek, toplam 2 ml'lik hacim 15 ml'lik flAkona aktarıldı. İki kez yıkama yapılarak flakondaki toplam ortam 6 ml'e tamamlandı. Hücreler 200 x G'de 10 dakika santrifüjlendikten sonra süpernatant bir pipet yardımıyla pelletten uzaklaştırıldı. Pellet 300 µL PBS ile çözülerek, 100 µL'lik gruplar halinde bölündü. Bu hacimler ileriki aşamalarda örnek ve izotip kontrol grupları olmak üzere eşlenerek örnekler 20 dakika 4° C'de karanlıkta saklandı. İnkübasyon süresinin ardından, örnek ve izotip kontrol grubuna aşağıdaki tabloda belirtilen hacimlerde antikorlar eklenip ve örnekler karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

Tablo 3. Analizlerde kullanılan antikorlar

	İşaretli Antikor	Hacim (µL)
Örnek	CD45 monoclonal antibody (HI30), PE-Cyanine7	5
Örnek	CD326 (EPCAM) monoclonal antibody (1B7), PE	5
Örnek	anti-human HER2, monoclonal antibody, FITC	5
Örnek	anti-human MUC4, monoclonal antibody, APC	5
Kontrol	Mouse IgG1 kappa Isotype Control, PE-Cyanine7	5
Kontrol	Mouse IgG1 kappa Isotype Control (P3.6.2.8.1), PE	5
Kontrol	Mouse IgG1 kappa Isotype Control, (P3.6.2.8.1), FITC	5
Kontrol	Mouse IgG1 kappa Isotype Control, APC	5

Akış sitometride 20.000 hücre sayılması hedeflendi. Örnekler Forward Scatter'a karşı Side Scatter, CD45, HER2, MUC4 ve EPCAM antijenlerinin Side Scatter'a karşı ekspresyon seviyeleri ve bu antijenlerin co-ekspresyonlarına göre incelendi. Bu analiz aşamasında ilgili antijenlerin izotip

kontrolleri negatif ekspresyon kabul edilerek analizler yapılmıştır. CD45(-)EPCAM(+) olarak gruplanan hücreler dolaşımdaki tümör hücreleri olarak tanımlanmıştır.

Serumdaki HER2/Neu Miktarının Analizi

Serum HER2/Neu miktarının analizi Siemens Advia Centaur H2N sağlayıcı protokolü doğrultusunda Advia Centaur XPT otomatik sistemi aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. ADVIA Centaur CP HER-2/neu tahlili, ADVIA Centaur CP sistemi kullanılarak insan serumunda HER-2/neu proteininin kantitatif tayinine yönelik bir in vitro diagnostik immüno-tahlildir. Hastalardan toplanan kan örnekleri 300 g 10 dakika santrifüjlenerek serum ayrılmış ve 20°C’de saklanmıştır. Korunan örnekler testin uygulanacağı günün sabahında çözündürülmüştür. Serum HER2/neu analizine 45 serum örneği ve 5 deney kontrol dahil edilmiştir.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi:

Veri analizleri SPSS version 23 kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı analiz ile klinik özellikler, sayısal parametreleri ortalama, medyan, minimum ve maksimum aralıkları saptandı. Grup ortalama karşılaştırmaları T test kullanılarak yapıldı. Değişkenleri prognostik etkisini değerlendirmede ‘cut-off’ değeri belirlemek için öncelikle ROC analizi yapıldı, ROC eğrisinde anlamlı AUC değeri olan parametrelerde sensitivite ve spesifite aralığındaki en uygun değer cut-off olarak kullanıldı; bu analizde anlamlı AUC değeri olmayan parametreler için ise medyan değeri cut-off olarak kabul edildi. Cut-off değerinin altı ve üstü olarak gruplar oluşturuldu. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapıldı. Genel sağkalım süresi çalışmaya girilen zamandan son görüş ya da ölüme kadar geçen zaman olarak kabul edildi. Log-rank testi kullanılarak sağkalım üzerine değişkenlerin prognostik etkisi olup olmadığı araştırıldı.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları:

Çalışmamız çok merkezli olması ve beklenen katılımın düşük olması nedeniyle aslında 100-120 arasında beklediğimiz hedef katılım planı 58 ile sınırlı kalmıştır, sonrasında hastanın takiplerine ulaşamayan, örnek gönderimi sırası/sonrasında zarar gören vakalar çıkarıldığında vaka sayımız 26 ile sınırlı kalmıştır. Çalışmamızdaki hasta profilinin bu kadar yavaş toplanmasının başlıca nedenleri; metastatik vakaların tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10’unu oluşturması, ayrıca HER2 pozitif meme kanserlerinin de tüm meme kanserlerinin ortalama %20’sini oluşturmasıdır. Bu nedenle çalışma yapılırken diğer merkezlere bağımlı

kalınmış, hasta örneği toplanabilmesi için Türk Onkoloji Grubu (TOG) çalıştay olmak üzere bilimsel ortam toplantıları ayrıca elektronik posta ve sosyal medya grupları gibi araçlar ile de iletişim sağlanmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızdaki bir başka problem, merkezlerin patolojik tümör dokusunu patoloji merkezlerindeki uyumsuzluk ve bazı etik çekinceler nedeniyle göndermeme talepleri olmuştur. Bu nedenle çalışmamız sadece kan örneği odaklı olmuştur. Bu teknik zorluklara rağmen translasyonel klinik bir çalışma için aslında yeterince iyi sayılabilecek vaka örneği toplanmıştır.

Sadece Oncoquick tüpleri ile hücre ayırılması yapıldığında 8 ml kanda genellikle binli rakamda hücre ayrıldığı, ancak bunların aslında sadece 1/10.000- %11 oranında kısmının CD45(-) EPCAM(+) fenotipinde (CTC ile uyumlu) hücre içerdiği saptanmıştır. CTC izolasyonu açısından dansiteye göre CTC ayırımı yaptığı öne sürülen Oncoquick tüplerinin tek başına kesinlikle yeterli bir yöntem olmadığı, ek analizlerle CTC fenotipinin ayrıca belirlenmesi gerektiği görülmüştür.

3.9. Etik Kurul Onayı:

Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurul komisyonundan girişimsel olmayan (ilaç dışı) klinik çalışmalar grubundan alınmıştır (09.07.2014 tarihli 96 karar nolu onay).

4. BULGULAR

4.1.Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Çalışmaya katılan hastalardan kan örnekleri ve klinik izlem bilgileri uygun olan 26 hastanın verileri analize dahil edildi. Hastaların medyan yaşı 50 (min:30-maks:71) olup, %61,5'i postmenopozal olan hastalardı. Sekiz hasta HER2 pozitif bölgesel meme kanseri nedenli neoadjuvan tedavi alan, 18 hasta ise çalışma sırasında metastatik olan hastalardan oluşmaktaydı. Metastatik vakaların dokuzu tanı sırasında erken evre olup takipte metastazı gelişen hastalardı. Bu hastaların 5/9'unda metastaz sırasında HER2 pozitifliği biyopsi ile doğrulanmış, kalan 4'ünde primerdeki patolojiye göre tedavi verilmişti. Tümör histolojik tipi çoğu hastada invaziv duktal morfolojide (%76,9), ve histolojik derece (grade) II (%61,6) idi. Ondokuz hasta (%73,1) immunohistokimyasal (IHC) olarak cerbB2 3(+)'liği, yedi hastaya (%26,9) ise cerbB2 2(+) ve FISH amplifikasyon pozitifliği nedenli çalışmaya alınan hastalardı. Vakaların %65,4'ü ER pozitif, %53,8'ise PR pozitif olguları. HR reseptörü negatif (hem ER, hem de PR negatif) olgular ise tüm vakaların %34,6'sını (n=9) oluşturmaktaydı. Çalışma izlem periyodunda sekiz hastada (ki bunların hepsi neoadjuvan tedavi nedenli çalışmaya alınan hastalardı; %30,8) metastaz görülmedi; metastatik vakalarda ise ağırlıklı olarak (%42,3) visseral organ metastazı mevcuttu [sıklık sırasına göre metastaz yerleri: akciğer %34,6 (n=9), karaciğer %15,3 (n=4), beyin %3,8 (n=1)]. Klinik ve patolojik özellikler Tablo 4' de özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların genel klinik ve patolojik özellikleri

Değişken	Sayı	Yüzde (%)
<i>Yaş</i>		
50 yaş altı	13	%50
50 yaş ve üstü	13	%50
<i>Menopozal durum</i>		
Postmenopozal	16	%61,5
Premenopozal	10	%38,5
<i>Hastalık tanısında evre</i>		
Evre I-II	7	%26,9
Evre IIIA	5	%19,2
Evre IIIB	3	%11,5
Evre IIIC	2	%7,7
Evre IV	9	%34,6
<i>Histolojik tip</i>		
İDK	20	%76,9
İLK	4	%15,4
apokrin	2	%7,7
<i>Histolojik grade</i>		
Grade II	16	%61,6
Grade III	10	%38,4
<i>İmmunohistokimyasal HER2 ekspresyonu</i>		
IHC 2+ FISH+	7	%26,9
IHC 3+	19	%73,1
<i>Hormon reseptör durumu</i>		
negatif	9	%34,6
pozitif	17	%65,4
<i>Estrojen reseptörü</i>		
Negatif	9	%34,6
Pozitif	17	%65,4
<i>Progesteron reseptörü</i>		
Negatif	12	%46,2
pozitif	14	%53,8
<i>Takipte metastaz durumu</i>		
Yok	8	%30,8
Visseral	11	%42,3
Visseral dışı	7	%26,9
Kc	4	%15,3
Ac	9	%34,6
Beyin	1	%3,8
Kemik	11	%42,3
Cilt	2	%7,7
Lap	11	%4,3

4.2. Verilen tedaviler ve yanıt oranları

Bölgesel hastalığı olup neoadjuvan tedavi uygulanan sekiz hastanın 5'i antrasiklin siklofosfamid (AC) (21 gün ara ile-4 kür) ve dosetaksel-trastuzumab (21 gün ara ile 4 kür) sıralı tedavisini ardışık aldılar (bunlardan sadece bir hasta antrasiklin kombinasyonunu taksan-trastuzumab'dan sonra aldı).

Diğer üç hastaya ise doz yoğun AC ve haftalık paklitaksel ile kombine trastuzumab verilmişti. Bu hastaların hepsinde objektif yanıt sağlandı (tam yanıt oranı %50).

Metastatik hastaların sadece %33,3'ü dosetaksel, pertuzumab ve trastuzumab (dual blokaj) alabilmişti (o dönemde pertuzumabın henüz onaylanıyor olmasında kaynaklı). Hastaların çoğunluğu trastuzumab+ kemoterapi kombinasyonu aldı. Metastatik hastalarda objektif yanıt oranı %77,8 saptandı. Tedaviler ve yanıt oranları Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların aldığı tedaviler ve yanıt oranları (AC: doksorubisin, siklofosfamid)

Tedavi şekli	Sayı (n)	Yüzde (%)
Neoadjuvan	8	%30,8
4AC→12 haftalık paklitaksel-trastuzumab	3	%37,5
4AC→4-Dosetaksel+Trastuzumab	4	%50
4Dosetaksel+T→4AC	1	%12,5
Yanıt		
Parsiyel yanıt	4	%50
Komplet yanıt	4	%50
Stabil yanıt	0	0
Progresyon	0	0
Metastatik hastalıkta tedavi	18	%69,2
Dosetaksel+trastuzumab	1	%5,5
Letrozol+trastuzumab	1	%5,5
Lapatinib+kapesitabin	1	%5,5
Paklitaksel+trastuzumab	8	%44,4
Dosetaksel+pertuzumab+trastuzumab	6	%33,3
TDM1	1	%5,5
Yanıt		
Parsiyel Yanıt	11	%61,1
Komplet yanıt	3	%16,7
Stabil yanıt	3	%16,7
Progresyon	1	%5,6
Objektif yanıt	14	%77,8

4.3. Dolaşan tümör hücreleri (CTC) ve solubl HER2 bulguları

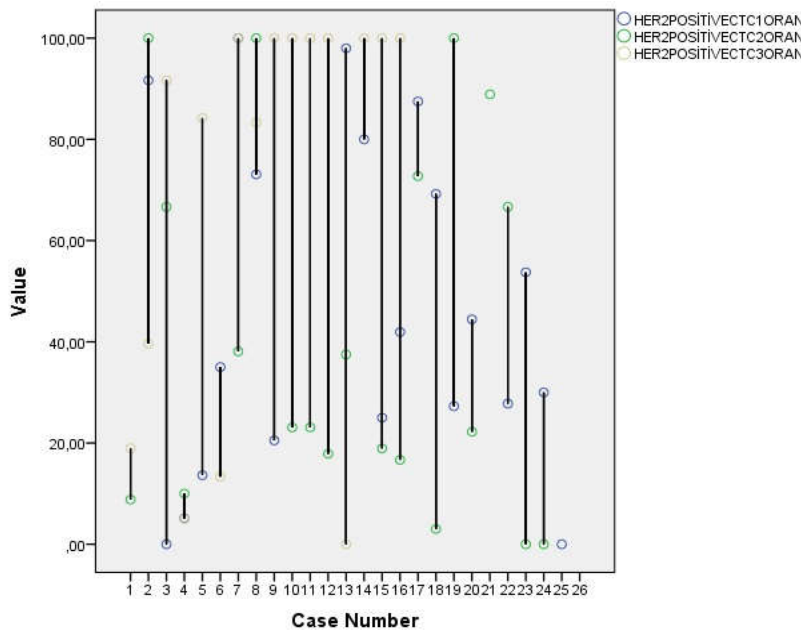
Tedavi öncesi bazal kan örneklerinde sağlıklı CTC analizi yapılabilen 19 hasta oldu. Bu hastalarda medyan CTC sayısı 22 (min:2-maks:150) idi. Metastatik hastalarda medyan bazal CTC sayısı 24 (min:2-52), bölgesel hastalığı olanlarda ise medyan 20 (min:2-150) saptandı. Bu CTC'lerin HER2 ve MUC4 ekspresyonlarına flow sitometri ile yeniden bakıldı. Tüm hastalara bakıldığında hastaların medyan %38,6'sının CTC'lerinin HER2 pozitif olduğu görüldü. MUC4 ekspresyonu bazaldeki CTC'lerin azımsanmayacak kadarında pozitif görüldü, tüm hastaların medyan %35,8'inin CTC'lerinin MUC4 ekspresyonu gösterdiği saptandı. Hastaların medyan bazal solubl HER2 düzeyi 22,1ng/ml (3,3-510) saptandı. Metastatik hastalar için bu değer medyan 23,1 ng/ml (3,3-510), bölgesel hastalığı olanlarda ise 17,1ng/ml (11,9-32,8) saptandı. HER2(+) CTC-1 oranı fazla olan

hastalarda daha düşük olanlara göre solubl HER2 ortalama düzeyi anlamlı fark göstermese de belirgin düşük saptandı (17,7 vs 76.2 ng/ml; p=0,21).

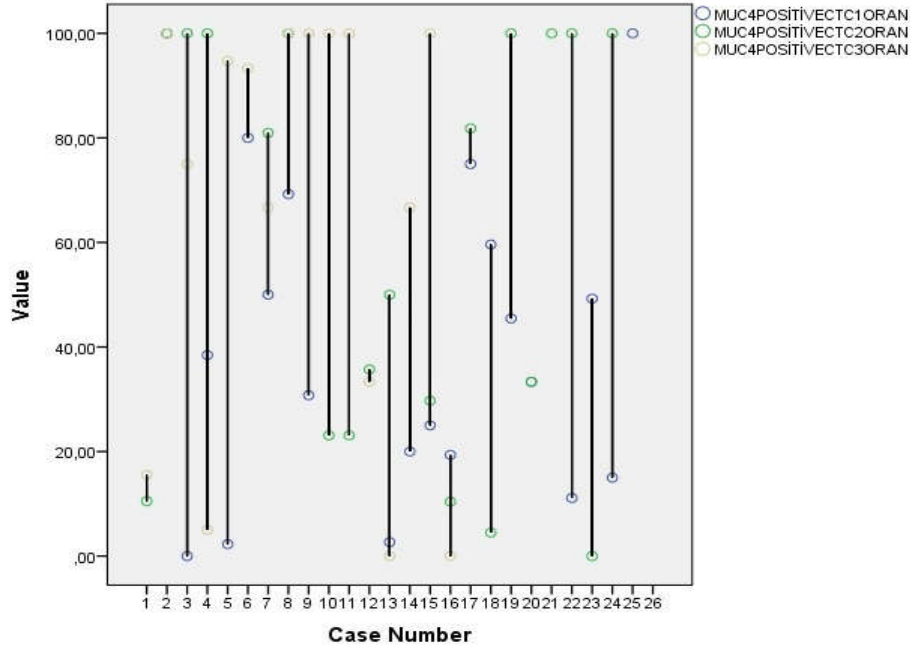
Tedavi sonrası ilk alınan ara kontrol CTC analizi (CTC-2) 20 hasta için yapılabildi. Bu analizde hastaların medyan CTC-2 sayısı 11 saptandı (min:1-maks:238). Metastatik hastalığı olanlarda bu değer 13 (1-238), bölgesel hastalığı olanlarda ise 9 (1-37) saptandı. HER2 pozitif CTC-2 oranı %23,1, MUC4 pozitif CTC-2 oranı %65,5 saptandı. Tedavi sonrası ilk kontrol solubl HER2 düzeyi medyan 14,2 ng/ml (2,6-69,6 ng/ml) saptandı. Bu değer ortalaması, özellikle MUC4(+) CTC-2 oranı yüksek olan hastalarda düşük olanlara göre yüksek olma eğilimi gösterdi (22,1 vs 13,6 ng/ml; p=0,21). Metastatik hastalığı olanlarda bu değer 14 ng/ml (4,8-69,6), bölgesel hastalığı olanlarda ise 14,8 (2,6-25,8 ng/ml) olarak bulundu.

Son kontrol CTC analizi (CTC-3)17 hasta için uygulanabildi. Medyan CTC-3 sayısı 5 bulundu; bu değer metastatik hastalığı olanlarda 5,5(1-58), bölgesel hastalığı olanlarda ise 3 (0-19) saptandı. HER2 (+) CTC-3 oranı %95,8, MUC4(+) CTC-3 oranı %84,1 saptandı. Son solubl HER2 medyan değeri 18,2 ng/ml (1,4-107,6) saptandı. Bu değer ortalaması HER2(+)MUC4(+) CTC-3 ekspresyon oranı düşük olan hastalarda olmayanlara göre yüksek olma eğilimiydi (32,5 vs 21,7 ng/ml; p=0,45). Metastatik hastalarda bu değer 15,1 ng/ml (1,4-107,6), bölgesel hastalığı olanlarda ise medyan 22,5 ng/ml (15,3-26,1) saptandı. Bu analizlerin ayrıntısı Tablo 6'de gösterilmiştir.

En az iki seri CTC ölçümü ve analizi gerçekleştirilen 24 hastanın 16'sında (%66,6) HER2(+) CTC oranında artış seyri saptandı (Grafik 1); benzer şekilde MUC4 ekspresyonunun da 14/21 (%66,6) hastada MUC4(+) CTC oranında artış saptandı (Grafik 2).



Grafik 1. Seri analizlerde vakaların HER2(+) CTC oranı değişimi



Grafik 2. Seri analizlerde vakaların MUC4(+) CTC oranı değişimi

Tablo 6. Seri kan örneklerindeki CTC sayıları, CTC fenotiplerinin dağılımı ve solubl HER2 düzeyleri

	Min-max	Ortalama	Medyan
CTC -1(N=19)	2-150	32,2	22
HER2 (+)	0-147	17,7	6,5
HER2(+) CTC-1 %	0-100	46,2	38,6
HER2 (-)	0-38	13	10
HER2(-) CTC-1 %	0-100	49,3	56,8
MUC4 (+)	0-36	10,2	5
MUC4(+)CTC-1 %	0-100	41,3	35,8
HER2 (+)MUC4 (+)	0-33	7,3	3
HER2(+)MUC4 (+) CTC-1 %	0-91,6	25,3	15
Solubl HER2 -1(ng/ml)	3,3-510,6	59,7	22,1
CTC-2 (n=20)	1-238	35,2	11
HER2 (+)	0-21	5,6	4,5
HER2 (+)CTC-2 %	0-100	40,7	23,1
HER2 (-)	0-217	29,7	6
HER2(-) CTC-2 %	0-100	59,3	76,9
MUC4 (+)	0-40	8,8	7
MUC4(+)CTC-2 %	0-100	59,2	65,5
HER2 (+)MUC4 (+)	0-11	3,2	2
HER2(+)MUC4 (+) CTC-2 %	0-100	35,5	10,9
Solubl HER2 -2 (ng/ml)	2,6-69,6	17,2	14,2
CTC-3(n=17)	0-58	14	5
HER2 (+)	0-33	6,9	4
HER2 (+)CTC-3 %	0-100	71	95,8
HER2 (-)	0-47	7,1	1
HER2(-) CTC-3 %	0-100	28,9	4,2

MUC4 (+)	0-53	8,8	4
MUC4(+)CTC-3%	0-100	65,6	84,1
HER2 (+)MUC4 (+)	0-25	5,6	4
HER2 (+)MUC4(+) CTC-3 %	0-100	53,9	66,6
Solubl HER2 -3(ng/ml)	1.4-107.6	25,01	18,2

4.4.CTC alt gruplarının ve solubl HER2 düzeylerinin temel klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi

Tedavi öncesi (bazal) dolaşan tümör hücrelerinin HER2(+), HER2(-), MUC4(+) ve HER2(+)MUC4(+) ekspresyonlarına göre hastalar, HER2(+) CTC oranı medyanın üzerinde olan/olmayan, HER2(-) CTC oranı ROC risk oranının üzerinde olan/olmayan (cut-off değeri: %61,5; AUC: 0,707 0,459-0,95; sensitivite 0,80 , p:0,045, 1-spesifite: 0,33) MUC4(+) CTC oranı medyanın üzerinde olan/olmayan ve HER2(+)MUC4(+) CTC oranı medyanın üzerinde olan/olmayan olarak alt fenotiplere ayrıldı (Cut-off değeri öncelikle her değişken için ROC eğrisinde bakıldı, ROC eğrisinde anlamlı sonuç çıkmayan olgularda medyan değer cut-off olarak kabul edildi). Hastaların HR durumları, çalışma anındaki evreleri, tümör histolojik tipi ve derecesi, tanı yaşlarına göre CTC alt fenotip oranlarının değişip değişmediği incelendi. Klinik ve patolojik özelliklerle CTC fenotipleri arasında anlamlı fark olmamasına rağmen MUC4 (+) CTC-1 oranı yüksek olan bireylerde histolojik derece II tümörlerin ve 50 yaş altı hastaların daha sık olduğu, HER2(-) CTC-1 oranı yüksek vakaların aynı zamanda çoğunluğunun HR pozitif olduğu göze çarptı (Tablo 7ve Tablo 8).

Yine bu klinik ve patolojik özelliklere göre CTC alt tiplerinin (her bir CTC serisi için ayrı ayrı analiz edildi) görülme oranlarının ortalamalarının fark edip etmediği analiz edildiğinde HG II tümörlerde MUC4(+) CTC-2 oranlarının anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu (%70,7 vs %37,6; p=0,07); genç hastalarda anlamlı şekilde HER2(+) CTC-2 oranının düşük (%22,7 vs %55,4, p=0.03), HER2(-) CTC-2 oranlarının daha yüksek olduğu (%77,3 vs %44.5, p=0,03) saptandı. Objektif yanıtı olan metastatik hastalarda HER2(+) CTC-2 oranı ve (%52,2 vs %12; p=0,01), HER2(+)MUC4(+) CTC-2 oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu (%46,7 vs %5,8; p=0,017) saptandı (Tablo 9)

Tablo 7: Tedavi öncesi CTC fenotiplerinin klinik ve patolojik özelliklerle ilişkisi

Değişken	Lokal ileri	Evre IV	HR (-)	HR (+)	HG III	HGII	İDK	DİĞER	<50 yaş	>= 50
HER2(-) CTC-1 % Fazla	3 (%33,3)	6 (%66,7)	1 (%11,1)	8 (%88,9)	3 (%33,3)	6 (%66,7)	9 (%100)	0	5 (%55,6)	4 (%44,4)
HER2(-) CTC-1 % Az	4 (%40)	6 (%60)	5 (%50)	5 (%50)	5 (%50)	5 (%50)	8 (%80)	2 (%20)	6 (%60)	4 (%40)
Fisher exact, p	1		0,14		0,65		0,47		1	
HER2(+) CTC % Fazla	4 (%40)	6 (%60)	5 (%50)	5 (%50)	5 (%50)	5 (%50)	8 (%80)	2 (%20)	6 (%60)	4 (%40)
HER2(+) CTC% Az	3 (%33,3)	6 (%66,7)	1 (%11,1)	8 (%88,9)	3 (%33,3)	6 (%66,7)	9 (%100)	0	5 (%55,5)	4 (%44,4)
Fisher, p	1		0,141		0,46		0,47		1	
MUC4 (+) CTC % Fazla	3 (%30)	7 (%70)	3 (%30)	7 (%70)	2 (%20)	8 (%80)	9 (%90)	1 (%10)	7 (%70)	3 (%30)
MUC4 (+)CTC% Az	4 (%44,4)	5 (%55,6)	3 (%33,3)	6 (%66,7)	6 (%66,7)	3 (%33,3)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	4 (%44,4)	5 (%55,6)
Fisher p	0,65		1		0,07		1		0,37	
HER2(+) MUC4(+) CTC % Fazla	4 (%36,4)	7 (%63,6)	5 (%45,5)	6 (%54,5)	5 (%45,5)	6 (%55,5)	9 (%81,8)	2 (%18,2)	8 (%72,7)	3 (%27,3)
HER2(+) MUC4(+) CTC % Az	3 (%37,5)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	7 (%87,5)	3 (%37,5)	5 (%62,5)	8 (%100)	0	3 (%37,5)	5 (%62,5)
Fisher p	1		0,17		1		0,48		0,181	

Son CTC analizinde HR(+) hastalarda HER2(+)MUC4(+) CTC-3 oranının HR(-) olanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu (%73,6 vs %10,7; p=0,001), HG II tümörlerde CTC-3 ortalamasının, HG III olanlara göre daha yüksek olduğu (ortalama 22,8 vs 4,6 ; p=0,03) HER2(-) CTC-3 oranının cerbB2 IHC 3(+) hastalarda anlamlı daha yüksek olduğu (%39,9 vs %4,8;p=0,026), buna karşın HER2(+)MUC4(+) CTC-3 oranının bu tümörlerde cerbB2IHC 2(+)FISH(+) olanlara göre daha düşük olduğu (%40,3 vs %84,1; p=0,008) saptandı (Tablo 10).

ROC analizinde sHER2 bazal düzeyi anlamlı olarak ölüm riski ile ilişkili bulundu; bu değer medyan değer ile eşit saptandı [22,1; duy:0,875, spesifite:1-0,313; p=0,007; AUC:0,844 (0,26-1)]. Medyan sHER2 değeri baz alınarak yapılan yüksek/düşük gruplamasına göre bakılan klinik karşılaştırmalarda da anlamlı fark izlenmedi. Solubl HER2 düzeyi HR(-) hastalarda, HG II olgularda,

cerbB2 IHC 3(+) olanlarda, metastatiklerde, objektif yanıtı (CR+PR) olanlarda daha yüksek

Değişken	CTC-2	HER2(+) %	HER2(-) %	MUC4(+) %	HER2(+)MUC4(+) %	sHER2-2
----------	-------	-----------	-----------	-----------	------------------	---------

ortalamalara sahip olmakla birlikte anlamlı fark görülmedi. Bazal CTC değeri yüksek olanlarda %60 oranında sHER2 yüksekliği görülürken, CTC medyan 22'nin altında olanlarda %37,5 oranında sHER2 yüksekliği görüldü (p=0,63). Bu fark anlamlı değildi.

Tablo 8. Klinik ve patolojik özelliklere göre CTC-1 sayı, fenotip ve sHER2-1 düzeyi ortalamalarının

	CTC-1	HER2(+) CTC-1 %	HER2 (-) CTC-1%	MUC4(+) CTC-1%	HER2(+)MUC4(+) CTC-1 %	SHER2
HR+	26,3	42	58,5	39,7	21,7	57,8
HR-	45	62	37,3	44,9	33,6	105
P	0,44	0,20	0,19	0,74	0,40	0,52
HGII	25,8	46,5	54,5	50,5	32,6	110,8
HGIII	41,1	51,7	48,3	33,8	18,4	22,6
P	0,33	0,72	0,69	0,25	0,26	0,15
IHC2+FISH+	17	35,9	64,1	41,8	16,2	17,2
IHC3+	36,3	52	48,5	43,9	29,4	86,7
p	0,31	0,39	0,41	0,90	0,42	0,45
>50 Y	39,5	49,1	52,1	33,7	23	113,5
<50Y	27	48,3	51,7	50,6	29,2	30,5
p	0,43	0,96	0,97	0,24	0,65	0,23
Non-metastatik	42,7	58,2	41,8	31,3	26,5	17,6
Metastatik	26,1	43	57	50,6	26,6	98,1
p	0,44	0,33	0,31	0,19	0,99	0,30
OR-	31	24,8	75,2	66	20,9	55,6
OR+	24,5	49	51,9	45,4	28,5	106,7
p	0,71	0,23	0,26	0,34	0,71	0,70
PR	87	55,1	44,9	18,1	15,3	18,5
CR	9,5	60,6	39,4	41,2	35	17
p	0,13	0,86	0,86	0,31	0,43	0,83

karşılaştırılması

HR(+)	12,8	45,5	54,5	71,4	41,1	21,3
HR-	6,8	33,4	66,6	4,7	27	11,9
<i>p</i>	0,13	0,47	0,47	0,09	0,43	0,26
HG II	28,1	46,9	53,1	70,7	42,01	20,9
HG III	48,4	29,2	70,8	37,6	23,3	13,7
<i>p</i>	0,51	0,30	0,30	0,07	0,31	0,29
IHC 2(+) FISH(+)	10,2	30,2	69,8	65,4	21,2	18,2
IHC 3(+)	43,6	44,2	55,8	57,1	40,2	17,9
<i>p</i>	0,33	0,36	0,36	0,69	0,26	0,97
>50 Y	29,8	55,4	44,5	65,6	49,9	17
<50Y	41,8	22,7	77,3	51,2	17,7	19,1
P	0,68	0,03	0,03	0,43	0,06	0,79
Non-metastatik	12,5	36,6	63,4	63,2	32,1	14,2
Metastatik	47,6	42,9	57,1	56,9	37,3	19,5
<i>p</i>	0,13	0,71	0,71	0,74	0,78	0,54
ORR-	84,3	12	88	42,5	5,8	31,3
ORR+	36,4	52,2	47,8	61,3	46,7	17,2
<i>p</i>	0,37	0,01	0,01	0,52	0,017	0,35
PR	6	42,1	57,9	50	42,1	11,6
CR	17,5	32,4	67,6	73,1	24,5	16
<i>p</i>	0,27	0,74	0,74	0,47	0,54	0,56

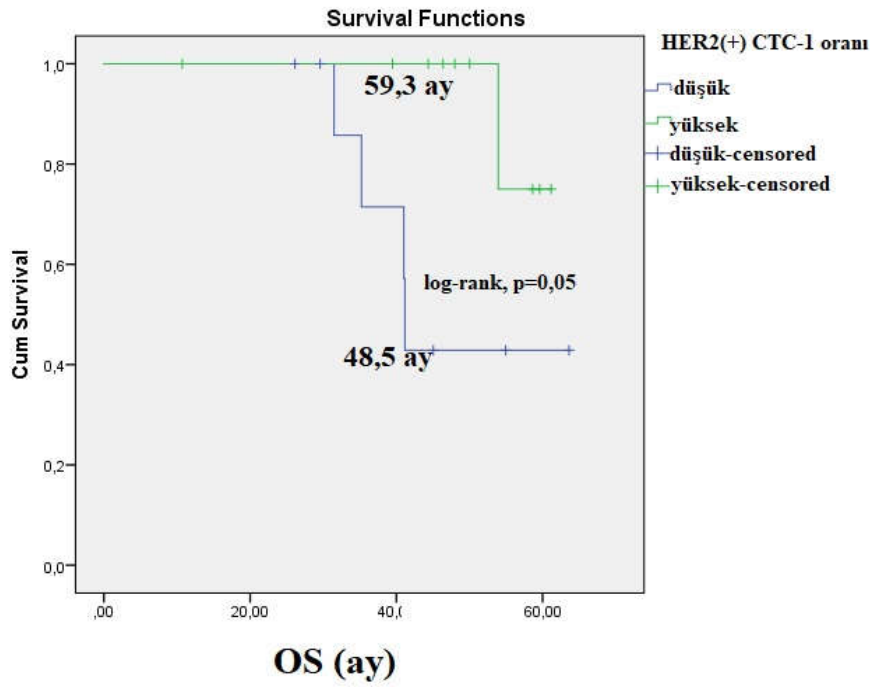
Tablo 9. Klinik ve patolojik özelliklere göre CTC-2 sayı, fenotip ve sHER2-2 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 10. Klinik ve patolojik özelliklere göre CTC-3 sayısı, fenotip ve sHER2-3 düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

	CTC-3	HER2(+)%	HER2(-) %	MUC4(+) %	HER2(+)MUC4(+) %	sHER2
HR(+)	14,3	82,2	17,8	82,5	73,6	29,3
HR(-)	16	46,5	53,5	28,4	10,7	15,1
<i>p</i>	0,87	0,09	0,09	0,008	0,001	0,29
HG II	22,8	69,2	30,8	72,9	61,1	27,1
HG III	4,6	73,3	26,7	56,2	44,7	20,2
<i>p</i>	0,03	0,84	0,84	0,43	0,43	0,60
IHC 2(+) FISH (+)	13,8	95,2	4,8	87,3	84,1	21,3
IHC 3(+)	15,3	60,1	39,9	55,8	40,3	24,9
<i>p</i>	0,88	0,026	0,026	0,05	0,008	0,83
>50 Y	16,8	7,3	27,7	73,1	67,9	16,3
<50Y	12,8	69,7	30,3	58,1	39,9	33,6
<i>p</i>	0,67	0,90	0,90	0,47	0,16	0,22
Non-metastatik	7,5	71,1	28,9	65,3	62,7	21,6
Metastatik	17,3	70,9	29,1	65,7	51,1	25,4
<i>p</i>	0,37	0,99	0,99	0,98	0,63	0,78
ORR-	12	52,5	47,5	52,5	50	54,5
ORR+	18,4	74,7	25,3	68,3	51,2	19,6
<i>p</i>	0,70	0,49	0,49	0,63	0,97	0,63
PR (2)	11	42,1	57,9	47,3	42,1	20,3
CR (2)	4	100	0	83,3	83,3	22,4
<i>p</i>	0,48	0,4	0,4	0,58	0,49	0,69

4.5. Sağkalım analizleri

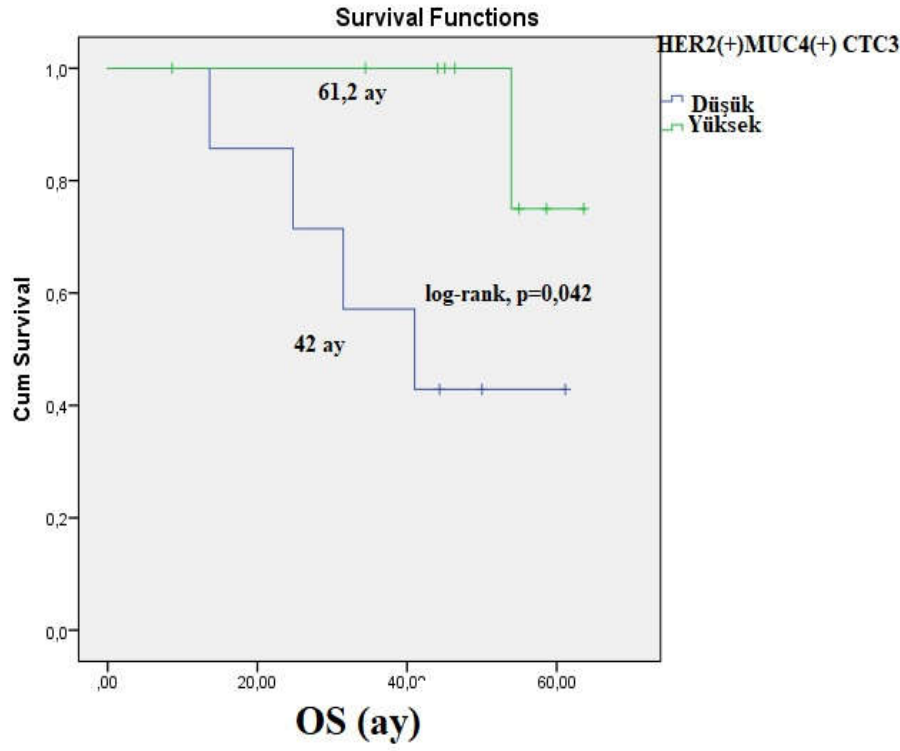
Medyan 48 aylık takip süresince hastaların %30,8'inde (8/26) exitus oldu. Bu takip süresi boyunca hastaların tahmini ortalama yaşam süresi 52,5 ay (% 95 CI; min.: 46,1-maks:58,9 ay) olarak saptandı. Bazal CTC sayısının sağkalım ile ilişkisi olup olmadığı ROC analizi ile araştırıldı, anlamlı değer bulunmadı, bu nedenle bazal CTC de medyan değere göre sağkalım farkına bakıldı. Bazal CTC yüksek olan ve olmayanlar arasında anlamlı sağkalım farkı görülmedi. HER2(+) CTC-1 oranı yüksek (medyan %38,6'dan fazla) olan hastalar düşük olanlara göre anlamlı uzun genel sağkalım süresine sahip olduğu saptandı (ortalama 59,3 ay vs 48,5ay; %95CI; p=0,05) (Şekil 3.). MUC4(+) CTC-1 ekspresyonuna ve HER2(+)MUC4(+) CTC-1 oranına göre sağkalım sürelerinde fark görülmedi. Ancak HER2(+)MUC4(+) CTC-1 oranı yüksek olan hastalardaki sağkalım oranlarındaki yükseklik dikkat çekti (%81,8 vs %62,5; %95CI; p=0,43).



Şekil 3. HER2 pozitif CTC-1 oranına göre genel sağkalım analizi

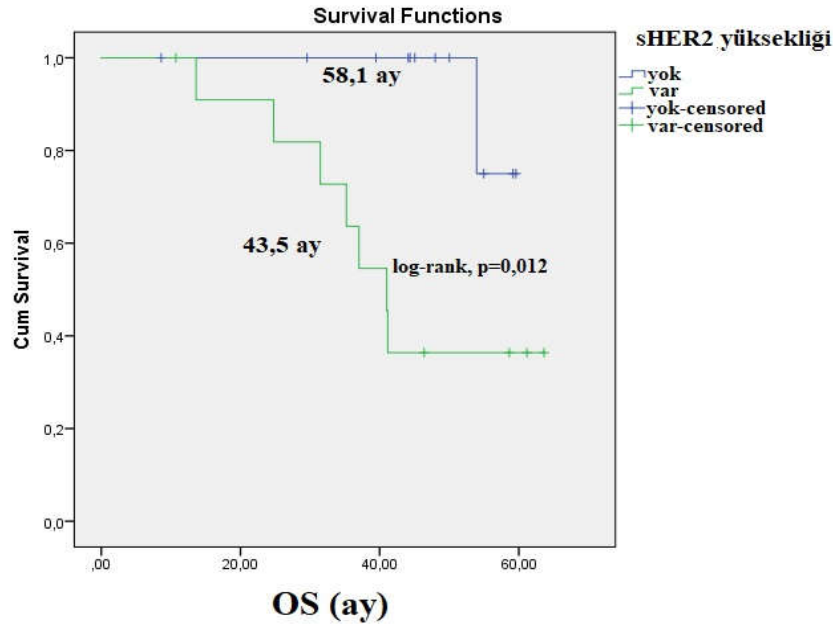
HER2(+) CTC-2 oranı yüksek olanlarda, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun ortalama sağkalım süreleri görüldü. MUC4(+) CTC-2 ve HER2(+)MUC4(+) CTC-2 oranlarına göre yine anlamlı sağkalım farkı görülmedi.

HER2(+) CTC-3 oranı yüksek hastalarda daha düşük olanlara göre ortalama sağkalım süresi ve sağkalım oranları (%75 vs %62,5; %95CI; p=0,52) yine istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha uzundu. Benzer şekilde MUC4(+) CTC-3 yüksek olanlarda da anlamlı olmasa da daha yüksek sağkalım süreleri ve oranları (%87,5 vs %50; %95 CI; p=0,192) saptandı. Hem HER2 hem de MUC4 ekspresyonunu aynı anda gösteren HER2(+)MUC4(+) CTC-3 oranı yüksek olan hastalarda ise aynı pozitif sağkalım etkisi istatistiki fark göstererek saptandı (ortalama 61,2 vs 42 ay; %95 CI; p=0,042) görüldü (Şekil 4.).

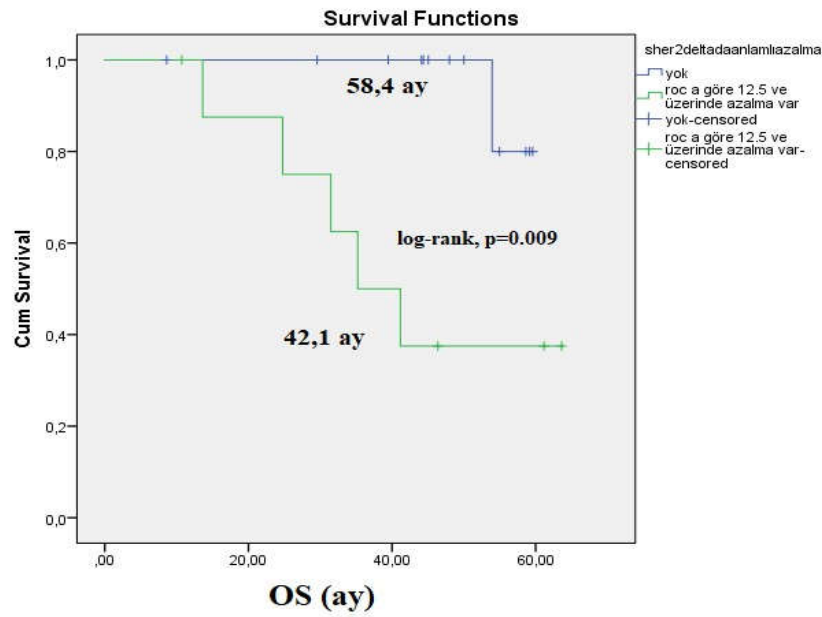


Şekil 4. HER2(+)MUC4(+) CTC-3 oranına göre genel sağkalım analizi

Bazal sHER2 medyan üstü olanlarda ortalama sağkalım anlamlı şekilde daha kısa bulundu (43,5 vs 58,1 ay; %95 CI; p=0,012), ilk tedavi sonrası solubl HER2 anlamlı azalma olanlarda yine ortalama sağkalım daha kısa bulundu (42,1 ay vs 58,4 ay; %95 CI; p=0,009) (Şekil 5 ve 6).



Şekil 5. Bazal solubl HER2 düzeyine göre genel sağkalım analizi



Şekil 6. Tedavi sonrası sHER2 değişimine göre genel sağkalım analizi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada HER2 pozitif metastatik ve bölgesel hastalığı olan hastalarda bazal CTC sayısı, fenotipi, ile tedavi sonrası CTC sayısı, fenotipindeki değişimlerin incelenmesi bu değişimlerle klinik ve patolojik özelliklerin ve sağkalımın etkisinin araştırılması planlandı. Çalışmamızda bazal CTC sayısı 22, bölgesel hastalığı olanlarda medyan 20, metastatik hastalığı olanlarda medyan 24 olarak saptandı, CTC sayısı 5'in altında olan sadece 2 hasta vardı (1bölgesel hastalığı olan diğeri metastatik). CTC sayısının cut-off değeri net olmamakla birlikte özellikle metastatik hastalarda yapılan çalışmalarda CTC sayısının 5 ve altında ya da üstünde olması olarak gruplanarak karşılaştırmalar yapılmıştır (73,74). İnflamatuvar meme kanserli evre III ve metastatik meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada CTC sayısı 5'in üzerinde olan olgu evre III hastalıkta %19,5, metastatik hastalıkta ise %47,1; medyan CTC sayısı evre III hastalıkta 1, evre IV hastalıkta 3 olarak bildirilmiştir, hastaların HER2 pozitiflik oranına göre de CTC sayısında fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada evre III hastalık için CTC sayısının negatif prognostik etkisi gösterilemezken, metastatik hastalıkta 5 ve üzerinde CTC olan olgularda prognoz kötü saptanmıştır (74). Bir başka çalışmada sadece erken evre hastaların olduğu ağırlıklı olarak evre I-II hasta grubunda CTC sayısı 5 ve üzerinde olan olgu oranı %3, CTC sayısı>1 olan olgu oranı ise %9 saptanmıştır (75). Yine erken evre HER2 pozitif hastalarda bakılan bir çalışmada (nod pozitif olgular yaklaşık %45) CTC 5 ve üzerinde olan olgu oranı %13,2 saptanmıştır (76). Çalışmamızda bölgesel hastalığı olan vakaların (n=8) %25'i (n=2) inflamatuvar hastalığa sahipti, hepsi lenf nodu tutulumu (N2 hastalığı) olan olgulardı, ayrıca %37,5 oranında HR(-) negatif ve grade III hastalar vardı. Dolayısıyla CTC sayılarının bölgesel hastalığı olan hastalarda medyan 20 olarak saptanması, literatüre göre yüksek görünse de seçilmiş yüksek risk grup hasta olduğundan bilimsel katkı sağlayabilir. Mego ve ark. yaptığı analizde (74), özellikle HR(-)negatif olgularda CTC yüksekliğinin anlamlı olmasa da daha fazla olduğu raporlanmıştır. Metastatik hastalarda yapılan çalışmalarda CTC sayısının net cut-off değeri verilmemekte, ancak 5'in üzerinde olan değerlerin kötü prognozla ilişkisi olduğu bildirilmektedir (77).Bizim çalışmamızda bazal CTC değerinin ölüm ya da metastazı predikte eden cut-off değeri belirlenemedi, ancak hastaların %92,3'ünde CTC sayısı historik 5 sayısının üzerinde bulundu, CTC sayısının prognostik etkisinin gösterilememesi, vakaların çoğunda yüksek CTC düzeyi olması ve vaka sayısının az olmasına bağlanabilir.

HER2 pozitif metastatik hastalıkta tedavi yanıtından ve prognozdan bağımsız olarak anti-HER2 tedaviye bağlı CTC sayısında takip serum örneklerinde azalma olduğu saptanmıştır (78). Ancak CTC sayısında tedaviye bağlı olan azalmanın prognozla ilişkisi olmadığı bildirilmiştir, bu nedenle rutin klavuzlarda CTC monitorizasyonu önerilmemektedir (64). Bizim çalışmamızda da CTC azalması olan ve olmayan hastaların sağkalımlarına bakıldığında anlamlı bir fark saptanmadı, ancak CTC sayısında azalma olmayan grupta sağkalım oranlarının anlamlı olmasa da daha yüksek olduğu saptandı. CTC

deki azalmanın evre, yaş, histolojik grad, histolojik tip, hormon reseptörü durumu gibi parametrelerle de ilişkisi olmadığı saptandı. CTC deki azalmanın hem yanıtla hem de yanıtla hastalarda olmasından çıkılarak CTC azalma cut-off unu araştıran bir çalışmada özellikle %50 ve üzerinde azalma olmasının yanıtı predikte ettiği, %10 ve altındaki azalmanın ise erken hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (79). Bizim çalışmamızda CTC sayısı bir öncekine göre %50 den fazla azalma olan hastaların ölüm oranları tam tersine daha yüksek saptandı, ve yanıt oranlarıyla ilişkisi saptanmadı. Larsson ve arkadaşlarının yaptığı bir prospektif çalışmada ise CTC azalmasının ilk tedavi sırasında çoğu hastada olduğu, ancak ikinci basamak tedaviye geçen hastalarda CTC sayısının yine 5 ve üzerinde olduğu ve CTC cluster oluşturduğu gözlenmiştir (80). Bizim çalışmamızda ikinci ve üçüncü CTC sayısı 5'in altında olan ve olmayanlar arasında tedavi yanıt ya da sağkalım farkı çıkmadı.

Çoğu çalışmada CTC fenotipi ile primer ve metastaz HER2 durumunu diskordans gösterebildiği bildirilmiştir (81-84). Metastatik meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada CTC'de HER2 pozitifliği %41 saptanmıştır (85). Sadece HER2(+) meme kanserli olgularda bakılan bir çalışmanın CTC analizinde de yine benzer şekilde HER2 pozitif CTC oranı %41,1 saptanmıştır (86). Diğer bir çalışmada ise %48 saptanmıştır (87). Erken evre HER2 pozitif meme kanserli hastalarda yapılan bir CTC fenotip alışmasında ise HER2(+) CTC pozitifliği %32,2 saptanmıştır (76). Bizim çalışmamızda ise CTC lerin medyan %38,6'sında HER2 pozitifliği saptandı, tedavi sonrası takip (ikinci) CTC analizinde HER2 pozitiflik oranı %23, üçüncüde ise %95,8 saptandı. CTC fenotipindeki bu değişim literatürde bir başka çalışmada da gözlenmiştir, takip sırasında hastaların %18'inde HER2 pozitif CTC kazandığı, %19 hastada da kayıp olduğu saptanmıştır (88). Bizim çalışmamızda klinik seyirde HER2 pozitif CTC oranında vakaların %68,2 sinde artış ya da benzerlik saptandı. HER2(+) CTC hücre sayısı oranında artış olan hastalarda sağkalım oranı %60, azalanlarda ise %85,7 olarak saptandı; ancak yanıt oranları benzer bulundu. Bunun yanında bazal HER2(+) CTC oranı yüksek olgularda sağkalım süreleri HER2(-) CTC oranı daha fazla olanlara göre anlamlı olarak daha uzun saptandı, bu eğilim diğer seri örneklerde de anlamlı olmasa da aynı şekilde saptandı. Bu sonuç Wallwiener ve arkadaşlarının (81) yaptığı çalışmanın ve Zhang ve arkadaşlarının (89) araştırmasının sonuçlarıyla uyumlu bulundu. Buna rağmen HER2(-) metastatik meme kanserinde CTC analizinin ve fenotipinin araştırıldığı Müller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HER2(+) CTC'nin negatif prognostik olduğu bildirilmiştir (70). Bu hastaların aldığı tedavilerin HER2 hedefli ilaç içermemesi buna sebep olarak gösterilebilir.

MUC4 ekspresyonunun trastuzumab direncinde belirtilen mekanizmalardan olarak sayılmasına rağmen, henüz literatürde yeni metastaz biyopsisi ya da CTC fenotipi ile MUC4 aşırı ekspresyonunun trastuzumab direnciyle ilişkisinin hastalarda araştırıldığı klinik translasyonel bir çalışma yoktur. Çalışmamızda bazal, tedavi öncesi ilk CTC analizinde CTC'lerin medyan %35,8 'inde MUC4 ekspresyonu saptanırken, bölgesel hastalığı olan olgularda bu oran %25, metastatik olanlarda ise

%38,6 saptandı. Çalışmalarda primer tümör dokusunda IHC ile bakıldığında MUC4 ekspresyonun kanserli dokularda (özellikle lenf nodu metastazı olanlarda) yüksek ekspresyonu olduğu görülmüştür (39,90,91). Rakha ve ark. (90) tarafından yapılan bir IHC bazlı çalışmada meme kanserli hastaların tümör dokusunda %95 vakada MUC4 ekspresyonu görülmüş ve histolojik derece ile ilişkisi saptanmıştır. Workman ve ark., MUC4 ekspresyonunun memedeki primer tümörden ziyade lenf nodu metastazında daha yüksek olduğunu, ve MUC4 ekspresyonunun artmış metastaz kabiliyeti ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (39). Bazal MUC4(+) CTC oranının çalışmamızdaki yüksek görülme oranı hasta popülasyonumuzun hepsinin lenf nodu metastazlı ve metastatik vakalardan oluşmasına bağlı olarak düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızdaki metastatik hastalarda MUC4(+) CTC oranı bölgesel hastalığı olanlardan daha yüksek oranda görülmüştür, bu farkın anlamlı olmaması vaka sayısının azlığından kaynaklanabilir. Ayrıca ilk CTC deki MUC4 ekspresyonuyla klinik ve patolojik özellikler açısından, yanıt oranları açısından herhangi bir fark görülmedi, bu sonuç patolojik özelliklerle ilişkisinin araştırıldığı Rakha ve ark. (90) yaptığı analizin sonuçlarıyla uyumluydu. Ancak çalışmamızın seri CTC kontrollerinde hem MUC4 pozitiflik oranının arttığı, hem de özellikle HR(+) primeri olanlarda hem de FISH yöntemiyle HER2 pozitifliği konanlarda MUC4(+) CTC oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı bu fark ilk kontrol CTC analizinde göze çarparken, 3. Kontrol CTC de istatistiki olarak anlamlı hale gelmişti. MUC 4 pozitif CTC oranı %65,5, son CTC analizinde ise MUC4(+) CTC oranı %84,1 olarak saptandı. Literatürde anti-HER2 tedavi aldıkça STAT3 (signal transducer and activator of transcription-3) aktivasyonu ile MUC4 ekspresyonun arttığı ve artmış MUC4 ekspresyonu ile HER2 hedefli tedavinin reseptörle etkileşimi bozulduğu gösterilmiştir. Trastuzumabın sensitif hücrelerde kronik trastuzumab maruziyeti fibronektin, IL-6 (interlökin-6) ve EGF (epidermal growth factor) artışına bunların da STAT3 yolağı hiperaktivasyonuna yol açtığı, STAT3 hiperaktivasyonu sonucunda MUC1 ve MUC4 ekspresyonu arttığı ve trastuzumab direncine bu şekilde yol açtığı bildirilmiştir (92). Çalışmamızda tedavi seyri boyunca MUC4(+) CTC sayısının da artması bununla bağlantılı gibi gözükmemektedir. MUC4 pozitif CTC oranına göre sağkalım analizleri incelendiğinde genel anlamda yüksek oranda MUC4(+) CTC-1 olanlarda sağkalım oranları daha iyi olma eğilimliken, son CTC analizinde (CTC3) MUC4 ve HER2 birarada eksprese olan CTC oranı fazla olan olguların sağkalımlarının yüksek olduğu görüldü.

Solubl HER2, HER2 reseptörünün kopan ekstraselüler kısmı olup metastatik hastalıkta bu ayrılma olayı daha fazla olduğundan metastatik hastalardaki değerlerin daha yüksek olarak bildirilmektedir, sHER2 yüksekliğinin kabul edilen eşik değer, 15 ng/ml ve üzeri değerlerdir (57). Erken evre hastalıkta %11,4-%18; metastatik hastalıkta ise %36,5-46 oranında sHER2 yüksekliği bildirilmiştir (50,51). Bizim çalışmamızda metastatik hastaların %68,5'unda, bölgesel hastalığı olanların ise %62,5'unda sHER2 düzeyi 15 ng/ml üzerinde idi; metastatik ve bölgesel hastalığı olan hastalar arasında sHER2 açısından anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca sHER2 düzeylerinin yüksek olduğu

durumlarda kötü prognoz göstergesidir (51,57). Solubl HER2 düzeyleri HER2 pozitiflik durumuna göre değişip değişmediğine ilişkin yapılan bir çalışmada dokunun IHC pozitiflik oranına değişmediği bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda anlamlı olmasa IHC 3(+) olan olgularda sHER2 düzeyleri daha yüksek olma eğilimliydi. Solubl HER2 düzeylerinin seyrinin yanıtı predikte edip etmediğine ilişkin bir derlemede özellikle ilk solubl HER2 düzeyinden %20 ve üzerinde azalma olan hastalarda progresyonun daha az görüldüğü saptanmıştır(94). Ancak bizim sonuçlarımızda bazal sHER2 düzeyi yüksek olanlarda azalma oranı anlamlı yüksek saptandı. Ancak bu hastalarda yanıt oranları daha yüksek olsa da anlamlı fark görülmedi (bu vaka sayısı azlığına bağlı olabilir) ve sağkalım anlamlı daha kısa saptandı, dolayısıyla solubl HER2 deki azalma ilk yanıtı öngörebilmekle birlikte uzun etkili prognostik etkisi olmadığı sonucuna varılabilir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

HER2 pozitif olan meme kanserinde bölgesel hastalık ve metastatik hastalıkta oldukça yüksek CTC sayıları görülebilmektedir. CTC sayısının prognozla ilişkisi çalışmamızda gösterilememiştir, prognozu etkileyen cut-off belirlenememiştir. HER2(+) kanserli hastaların CTC fenotipleri değişken olup, HER2 pozitiflik oranı değişmektedir. HER2 pozitif CTC, anti-HER2 tedavi alan hasta grubunda iyi prognoz göstergesidir.

Solubl HER2'nin tedavisi öncesi dönemdeki yüksekliği (bizim çalışmamızda 22,1 ng/ml'nin üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilebilir), kötü prognoz göstergesidir. Solubl HER2 düzeyindeki azalma yanıtı predikte ediyor görünmektedir, ancak ilk tedaviye yanıt alınmasına rağmen prognozu etkileyen aslında bazal solubl HER2 düzeyidir.

MUC4 ekspresyonu meme kanserinde yüksek eksprese olan bir protein olup, çalışmamızda bazal CTC'lerin azımsanmayacak kadar büyük kısmında pozitif ekspresyon görülmektedir. Tedavi sırasında takip sırasında MUC4 ekspresyon oranı giderek artmaktadır, ve özellikle HER2(+) CTC oranı yüksek olan hastalarda MUC4 ekspresyonu da daha sık saptanmaktadır. Çalışmamızda bazal CTC örneklerinde MUC4 ekspresyonun prognostik etkisi gösterilemezken, son CTC örneğindeki HER2(+) CTC'lerde eş zamanlı MUC4 ekspresyonu arttıkça sağkalım artmaktadır.

Tüm bu sonuçlar doğrultusunda solubl HER2 yüksekliğinin HER2 pozitif bölgesel ve metastatik hastalığı olan olgularda bir negatif prognostik biyobelirteç olabileceği aşıkardır. Bu hastalarda HER2 ekspresyonu pozitif ve negatif CTC değişik oranlarda görülmektedir. HER2(+) CTC oranı daha yüksek olan olguların, HER2(-) CTC oranı yüksek hastalara göre daha iyi prognozlu olabileceği düşünülmektedir. Klinik seyirde artan MUC4(+) CTC oranı, MUC4 hedefli tedavilerin klinik çalışmalara yansımaya önayak olmalıdır. Daha fazla transkripsiyonel klinik prospektif çalışmalarla verilerin doğrulanması ve karşılaştırılması uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020.
2. U.S. Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on 2021 submission data (1999-2019): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; <https://www.cdc.gov/cancer/dataviz>, released in November 2022.
3. Kufe DW. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy. *Nature Reviews: Cancer*. 2009;9:874-885.
4. Carraway KL, Rossi EA, Komatsu M, Price-Schiavi SA, Huang D, Guy PM ve ark. An intramembrane modulator of the erbb2 receptor tyrosine kinase that potentiates neuregulin signaling. *J Biol Chem*. 1999;274:5263–6.
5. Price-Schiavi SA, Jepson S, Li P, Arango M, Rudland PS, Yee L, Carraway KL. Rat MUC4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for Herceptin resistance. *International Journal of Cancer*. 2002;99:783-791.
6. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge RM. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer*. 2003; 97:545–553.
7. Banys-Paluchowski M, Reinhard F, Fehm T. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: clinical applications and future possibilities. *Appl Sci*. 2020;10(9):3311.
8. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari , ve ark. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19:2012–2019.
9. Ligthart ST, Bidard FC, Decraene C, Bachelot T, Delaloge S, Brain E, ve ark. Unbiased quantitative assesment of HER-2 expression of circulating tumor cells in patients with metastatic and non-metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1231-1238.
10. Eckhardt BL, Francis PA, Parker BS, Anderson RL. Strategies for the discovery and development of therapies for metastatic breast cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11:479–497.

11. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3271–3277.
12. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med.* 2013; 274:113–126.
13. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for longterm survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107:309–330.
14. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, ve ark. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of nodenegative breast cancers. *J Clin Oncol.* 2008; 26:5697–5704.
15. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A Review. *JAMA.* 2019;321(3):288-300.
16. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, ve ark. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406:747– 752.
17. Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW. Human epidermal growth factor receptor cDNA sequence and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. *Nature* 1984;309:418-25.
18. Ishii S, Xu YH, Stratton RH, Roe BA, Merlino GT, Pastan I. Characterization and sequence of the promoter region of the human epidermal growth factor receptor gene. *Proc Natl Acad Sci. U S A* 1985;82:4920-4.
19. Sainsbury JR, Farndon JR, Sherbet GV, Harris AL. Epidermal-growth-factor receptors and oestrogen receptors in human breast cancer. *Lancet.* 1985;1:364-6.
20. Di Fiore PP, Pierce JH, Kraus MH, Segatto O, King CR, Aeronson SA. erbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science.* 1987;237:178-82.
21. Figueroa- Magalhaes MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2 positive breast cancer. *Breast.* 2014;23(2):128-136.
22. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010;28:92-8.
23. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer Jr CE, ve ark. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32:3744-52.

24. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, ve ark. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375:377-84.
25. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienskowski T, ve ark. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–43.
26. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, ve ark. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med*. 2012; 367(19):1783-91.
27. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, ve ark. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 724–34.
28. Gianni L, Pienskowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, ve ark. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multi-centre, open-label phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6)-791-800.
29. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, ve ark. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years follow up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448-1457.
30. Nahta R, Yuan LX, Zhang B, Kobayashi R, Esteva FJ. Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res*. 2005; 65: 11118–11128.
31. Minuti G, Cappuzzo F, Duchnowska R, Jassem J, Fabi A, O'brien T, ve ark. Increased MET and HGF gene copy numbers are associated with trastuzumab failure in HER2-positive metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2012; 107: 793–799.
32. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, ve ark. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell*. 2004; 6: 117–127.
33. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K, ve ark. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*. 2007; 12: 395–402.
34. Baselga J, Lewis Phillips GD, Verma S, Ro J, Huober J, Guardino AE, ve ark. Relationship between tumor biomarkers and efficacy in EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2016; 22: 3755–3763.

35. Carey LA, Berry DA, Cirrincione CT, Barry WT, Pitcher BN, Harris LN, ve ark. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 542–549.
36. Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, Anido J, Guzman M, Cortes J, ve ark. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 628–638.
37. Luen SJ, Salgado R, Fox S, Savas P, Eng-Wong J, Clark E, ve ark. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 52–62.
38. Goel S, Wang Q, Watt AC, Tolaney SM, Dillon DA, Li W, ve ark. Overcoming therapeutic resistance in HER2-positive breast cancers with CDK4/6 inhibitors. *Cancer Cell.* 2016; 29: 255–269.
39. Dreyer CA, VanderVorst K, Free S, Rowson-Hodel A, Carraway KL. The role of membrane mucin MUC4 in breast cancer metastasis. *Endocrine-Related Cancer.* 2021;29(1):17-32.
40. Nath S, Mukherjee P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. *Trends in Molecular Medicine.* 2014;20:332-342.
41. Chen W, Zhang Z, Zhu P, Ko JK, Yung KK. MUC1: Structure, function, and clinic application in epithelial cancers. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;22:6567.
42. Workmann HC, Miller JK, Ingalla EQ, Kaur RP, Yamamoto DI, Beckett LA, ve ark. The membrane mucin MUC4 is elevated in breast tumor lymph node metastasis relative to matched primary tumors and confers aggressive properties to breast cancer cells. *Breast Cancer Research.* 2009;11:R70.
43. Rowson-Hodel AR, Wald JH, Hatakeyama J, O’Neal WK, Stonebraker JR, VanderVorst K, ve ark. Membrane mucin MUC4 promotes blood cell association with tumor cells and mediates efficient metastases in a mouse model of breast cancer. *Oncogene* 2018;37:197-207.
44. Komatsu M, Carraway CA, Freigen NL, Carraway KL. Reversible disruption of cell-matrix and cell-cell interactions by overexpression of sialomucin complex. *Journal of Biological Chemistry* 1997;272:33245-33254.
45. Mouniaux N, Chaturvedi P, Vrashney GC, Meza JL, Rodriguez-Sierra JF, Aubert JP, ve ark. Human MUC4 mucin induces ultrastructural changes and tumorigenicity in pancreatic cells. *British Journal of Cancer.* 2007; 97:345-357.

46. Mercogliano MF, De Martino M, Venturutti L, Rivas MA, Proietti CJ, Inurrigarro G, ve ark. Tnf α -induced mucin 4 expression elicits trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:636–48.
47. Sanderson MP, Dempsey PJ, Dunbar AJ. Control of ErbB signaling through metalloprotease mediated ectodomain shedding of EGF-like factors. *Growth Factors*. 2006;24:121–36.
48. Christianson TA, Doherty JK, Lin YJ, Ramsey EE, Holmes R, Keenan R, ve ark. NH2-terminally truncated HER-2/neu protein: relationship with shedding of the extracellular domain and with prognostic factors in breast cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5123–9.
49. Segatto O, King CR, Pierce JH, Di Fiore PP, Aaronson SA. Different structural alterations upregulate in vitro tyrosine kinase activity and transforming potency of the erbB-2 gene. *Mol Cell Biol*. 1988;8:5570–4.
50. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Hayes D. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:1134–50.
51. Leary AF, Hanna WM, van de Vijver MJ, Pennault-Llorca F, Rüschoff J, Osamura RY, ve ark. Value and Limitations of measuring HER-2 extracellular domain in the serum of breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009;27:1694–705.
52. Carney WP, Bernhardt D, Jasani B. Circulating HER2 extracellular domain: a specific and quantitative biomarker of prognostic value in all breast cancer patients? *Biomark Cancer*. 2013;5:31–9.
53. Tsé C, Gauchez A-S, Jacot W, Lamy P-J. HER2 shedding and serum HER2 extracellular domain: biology and clinical utility in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:133–42.
54. Molina R, Jo J, Filella X, Castells A, Hague M, Ballesta AM. Serum levels of C-erbB-2 (HER-2/ neu) in patients with malignant and non-malignant diseases. *Tumor Biol*. 1997;18:188–96.
55. Tchou J, Lam L, Li YR, Edwards C, Ky B, Zhang H. Monitoring serum HER2 levels in breast cancer patients. *SpringerPlus*. 2015;4:237.
56. Moreno-Aspitia A, Hillman DW, Dyar SH, Tenner KS, Gralow J, Kaufman PA, ve ark. Soluble human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) levels in patients with HER2-positive breast cancer receiving chemotherapy with or without trastuzumab: results from north central cancer treatment group adjuvant trial N9831. *Cancer*. 2013;119:2675–82.
57. Shukla S, Singh B, Pathania O, Jain M. Evaluation of HER2/neu oncoprotein in serum & tissue samples of women with breast cancer. *Indian J Med Res*. 2016;143:52.

58. Perrier A, Gligorov J, Lefevre G, Boissan M. The extracellular domain of HER2 in serum as a biomarker of breast cancer. *Lab Invest.* 2018;98(6):696-707.
59. Pantel K, Schlimok G, Kutter D, Schaller G, Genz T, Wiebecke B, ve ark. Frequent down-regulation of major histocompatibility class I antigen expression on individual micrometastatic carcinoma cells. *Cancer Res.* 1991;51:4712-4715.
60. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, ve ark. A pooled analysis of bone marrow micrometastases in breast cancer. *N Eng J Med.* 2005;353:793-802.
61. Ignatiadis M, Xenidis N, Perraki M, Apostolaki S, Politaki E, Kafousi M, ve ark. Different prognostic value of cytokeratin-19 mRNA positive circulating tumor cells according to estrogen receptor and HER2 status in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25;5194-5202.
62. Pierga JY, Bidard FC, Denis MG, de Cremoux P. Prognostic value of peripheral blood double detection of CK19 and MUC1 mRNA positive cells detected by RT-quantitative PCR in 94 breast cancer patients with a follow up of 9 years. *Mol Oncol.* 2007;1:267-268.
63. Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, Nole F, Gisbert-Criado R, Mavroudis D, ve ark. Clinical validity of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014;15:406-414.
64. Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Miller MC, ve ark. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res.* 2006;12:4218-4224.
65. Cristofanilli M, Pierga JY, Reuben J, Rademaker A, Davis AA, Peeters DJ, ve ark. The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer: international expert consensus paper. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;134:39-45.
66. Banys-Paluchowski M, Reinhard F, Fehm T. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: clinical applications and future possibilities. *Appl Sci.* 2020;10(9):3311.
67. Santinelli A, Pisa E, Stramazzotti D, Fabris G. HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy. *Int J Cancer.* 2008;122(5):999-1004.
68. Schrijver W, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(6):568-580.

69. Krawczyk N, Banys M, Neubauer H, Solomayer EF, Gall C, Hahn M, ve ark. HER2 status on persistent disseminated tumor cells after adjuvant therapy may differ from initial HER2 status on primary tumor. *Anticancer Res.*2009;29(10):4019-4024.
70. Müller V, Banys-Paluchowski M, Friedl TWP, Fasching PA, Schneeweiss A, Hartkopf A, ve ark. Prognostic relevance of the HER2 status of circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients screened for participation in the DETECT study program. *ESMO OPEN* 2021;6:6.
71. Tsuruo T, Kawabata H, Iida H, Yamori T. Tumor-induced platelet aggregation and growth promoting factors as determinants for successful tumor metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 1986; 4, 25–33.
72. Rowson-Hodel AR, Wald JH, Hatakeyama J, O’Neal WK, Stonebraker JR, VanderVorst K, ve ark. Membrane mucin MUC4 promotes blood cell association with tumor cells and mediates efficient metastases in a mouse model of breast cancer. *Oncogene* 2018;37:197-207.
73. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, ve ark. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOGS0500. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3483-9.
74. Mego M, Giordano A, Giorgi UD, Masuda H, Hsu L, Giuliano M, ve ark. Circulating tumor cells in newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):2.
75. van Dalum G, van der Stam GJ, Tibbe AGJ, Franken B, Mastboom WBJ, Vermes I, ve ark. Circulating tumor cells before and during follow-up after breast cancer surgery. *Int J Oncol.* 2015;46(1):407-13.
76. Jaeger BAS, Neugebauer J, Andergassen U, Melcher C, Schochter F, Mouarray D, ve ark. The HER2 phenotype of circulating tumor cells in HER2-positive early breast cancer: A translational research Project of a prospective randomised phase III trial. *Plos One.* 2017;12(6):e0173593
77. Peeters DJE, van Dam P-J, Van den Eynden GGM, Rutten A, Wuyts H, Pouillon L, ve ark. Detection and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer according to immunohistochemical subtypes. *Br J Cancer.* 2014;110(2):375-83.
78. Deutsch TM, Riethdorf S, Fremd C, Feisst M, Nees J, Fischer C, ve ark. Her-2 targeted therapy influences CTC status in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(1):127-136.

79. Deutsch TM, Stefanovic S, Feisst M, Fischer C, Riedel F, Fremd C, ve ark. Cut-of analysis of CTC change under systemic therapy for defining early therapy response in metastatic breast cancer. *Cancers*. 2020; 12:4:1055.
80. Larsson AM, Jansson s, Bendahl PO, Jörgensen CTL, Loman N, Graffman C, ve ark. Longitudinal enumeration and cluster evaluation of circulating tumor cells improve prognostication for patients with newly diagnosed metastatic breast cancer in a prospective observational trial. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):48.
81. Wallwiener M, Hartkopf AD, Riethdorf S, Nees J, Sprick MR, Schinfsch B, ve ark. The impact of HER2 phenotype of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: a retrospective study in 107 patients. *BMC Cancer*. 2015;15:403.
82. Pestrin M, Bessi S, Galardi F, Truglia M, Biggeri A, Biagioni C, ve ark. Correlation of HER2 status between primary tumors and corresponding circulating tumor cells in advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118:523-30.
83. Ignatiadis M, Rothe F, Chaboteaux C, Durbecq V, Rouas G, Criscitello C, ve ark. HER-2 positive circulating tumor cells in breast cancer. *Plos One*. 2011;6,e15624.
84. Nadal R, Fernandez a, Sanchez-Rovira P, Salido M, Rodriguez M, Garcia-Puche JL, et al. Biomarkers characterization of circulating tumor cells in breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R71.
85. Fehm T, Müller V, Aktas B, Janni W, Schneeweis A, Stickeler E, ve ark. HER2 status of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: a prospective, multicenter trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124:403-12.
86. Huai J, Cao M, Jiang Y, Yang X, Zhu Y, Si Y, ve ark. Evaluation of liquid biopsy in patients with HER2-positive breast cancer. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6388492.
87. Liu Y, Liu Q, Wang T, Bian L, Zhang S, Hu H, ve ark. Circulating tumor cells in HER2-positive metastatic breast cancer patients: a valuable prognostic and predictive biomarker. *BMC Cancer*. 2013;13:202.
88. Munzone E, Nole F, Goldhirsch A, Botteri E, Esposito A, Zozino L, ve ark. Changes of HER2 status in circulating tumor cells compared with the primary tumor during treatment for advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(5):392-7.

89. Zhang S, Li L, Wang T, Bian L, Hu H, Xu C, ve ark. Real-time HER2 status detected on circulating tumor cells predicts different outcomes of anti-HER2 therapy in histologically HER-2 positive metastatic breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2016;16:526.
90. Rakha EA, Boyce RWG, El-Rehim DA, Kurien T, Green AR, Paish EC, ve ark. Expressions of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC, and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer. *Mod Pathol*. 2005; 18(10):1295-304.
91. Mercogliano MF, Inurrigarro R, De Martino M, Venturitti L, Rivas MA, Cordo-Russo R, ve ark. Invasive micropapillary carcinoma of the breast overexpresses MUC4 and is associated with poor outcome to adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):895.
92. Li G, Zhao L, Li W, Fan K, Qian W, Hou S, ve ark. Feedback activation of STAT3 mediates trastuzumab resistance via upregulation of MUC1 and MUC4 expression. *Oncotarget*. 2014;5(18):8317-29.
93. Reix N, Malina C, Chenard M-P, Bellocq J-P, Delpous S, Moliere S, ve ark. A prospective study to assess the clinical utility of serum HER2 extracellular domain in breast cancer with HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160:249–59.
94. Perrier a, Boelle P-Y, Chretien Y, Gligorov J, Lotz J-P, Brault D, ve ark. An updated evaluation of serum sHER2, CA15.3 and CEA levels as biomarkers for the response of patients with metastatic breast cancer to trastuzumab-based therapies. *Plos One*. 2020;15(1):e0227356.

6. EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

[LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!...]

Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrasında özgür iradenizle vermeniz gerekmektedir.

1.ARAŞTIRMAYLA İLGİLİ BİLGİLER:

Araştırmanın Adı: METASTATİK ve LOKAL İLERİ HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE DOLAŞAN TÜMÖR HÜCRELERİ, SOLUBL HER2 RESEPTÖRÜ VE MUC4 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ROLÜ

Araştırmanın İçeriği: Metastatik ve lokal ileri meme kanserinde dolaşan tümör hücreleri, solubl HER2 ve MUC4'ün rolü

Araştırmanın Amacı: Metastatik ve lokal ileri HER2 pozitif meme kanserinde prognoz ve sağkalım üzerinde dolaşan tümör hücreleri (CTC), serum solubl HER2 düzeyi ve MUC4(müsin4) denen protein düzeyinin etkilerinin araştırılması

Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 yıl

Araştırmaya Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 120

Araştırmada İzlenecek Uygulamalar ve Tedavi:

Metastatik ve lokal ileri meme kanseri tanısı alan ve tümör tipi HER2 pozitif saptanan (tümör dokunuzdaki bazı proteinlere bakılarak karar verilir) ve standart tedavi hastaların ilk tanı esnasında alınan ve patolojide saklanan tümör dokularında MUC4 (müsin4) düzeyine bakılacaktır. Buna ek olarak belli aralıklarla (toplamda 3-4 kez) alınan kan örneklerinde dolaşan tümör hücrelerinizde de aynı inceleme ve ayrıca HER2 proteinine ait başka bir parça (solubl HER2 denir) yapılacaktır. Bu çalışmada size sağlık bakanlığının uygulamasında olan ve zaten standart tedavi olarak aldığımız ilaçlar dışında farklı bir tedavi uygulanmayacaktır, herhangi bir ek ilaç verilmeyecektir. Sadece size ait olup saklanan biyopsi dokularınız ve sizin isteğinizle tedavileriniz sırasında polikliniğe geldiğiniz gün belli aralıklarda (en fazla 3-

4 kez ortalama 3 er ay arayla) bir tüp kan alınacaktır. **Bu kan ve doku  rnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Bilimdalı Moleküler Onkoloji Laboratuvarlarına götürülecek ve orada tetkik edilecektir.**

Sizden alınan bu kan örnekleri sadece, sizin onayınızı aldığımız bu çalışmada kullanılacak, herhangi bir şekilde saklanma durumu olmayacak, geri kalan kan örnekleri imha edilecektir. Size ait olan ve ilk tanınız esnasında alınarak arşivde saklanmakta olan doku  rneklerinizin blokları çalışma için incelendikten sonra arşiv tekrar Patoloji arşivine (ilk alınmış olan merkez) geri getirilecektir.

2.ARAşTIRMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR(LAR):

Bu araştırmada aralıklı olarak alınan kan  rneklerinizde dolaşan aktif tümör hücreleri değerlendirilecek ve bu hücreler ile genel hastalık seyrinizin nasıl olacağı konusunda öngörüler elde edilebilecektir. Ayrıca diğer sizin gibi aynı hastalık alt tipinde olan metastatik meme kanserli hastalar için de gelecekte kullanılabilecek bilgiler ve bunlara yönelik geliştirilebilecek ilaçlar için aydınlatıcı olacaktır.

3.GÖNÜLLÜNÜN UYGULAMA SIRASINDA KARşILAşABİLECEĞİ RİSKLER VE RAHATSIZLIKLAR:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim. Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin bulunduğu yerde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

4.GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAşTIRMADAN BEKLENEN TIBBİ YARAR:

Bu araştırmada uygulanan tedavi ile hastalığım kontrol altına alınabilir ya da araştırma sonucunda elde edilen bilgilerle hastalığımın tanısının konulması sağlanabilir. Ayrıca araştırmanın sonuçları başka insanların yararına kullanılabilir.

5.GEBELİK

Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

6.ARAŞTIRMAYA SEÇENEK OLAN GİRİŞİMLER YA DA TEDAVİLER KONUSUNDA BİLGİLENDİRİLME

Yukarıdaki araştırmada uygulanacak tetkik ve tedaviye yönelik girişimler dışında hastalığınızla ilgili başka uygun yöntemlerin var olduğunu, ancak bu araştırmada uygulanmayacağını öğrendim. Eğer yukarıdaki çalışmaya katılmayı kabul etmezsem sözü edilen öteki tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.

7.ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA DURUMLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

8.ARAŞTIRMA KAPSAMINDAKİ GİDERLERİN KARŞILANMASI

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

9.ARAŞTIRMAYA KATILMA DURUMUNDA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

10.ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN İRTİBAT

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için ya da araştırma dışı bir ilaç almak durumunda kaldığınızda aşağıdaki doktor ile irtibat kurabilirsiniz.

Doç.Dr.Lütfiye Demir

1.Telefon

2.Telefon:

1. ZARARLARIN KARŞILANMASI:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı / doktor tarafından yerine getirileceği, çalışma ilacı ya da uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür tıbbi zarara karşı güvencede olduğum, masraflarımın çalışma yürütücüsü (Dr. Lütfiye Demir) tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

12.GÖNÜLLÜLÜK, ARAŞTIRMAYI REDDETME VE ARAŞTIRMADAN ÇEKİLME HAKKI, ARAŞTIRMADAN ÇIKARILMA:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacı / doktora haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / doktor ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da almakta olduğum tıbbi

bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

13.GİZLİLİK:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gerektiğinde, çalışma yürütücülerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, uygulanan yöntemin onaylanması için verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

14.ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren **Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu** kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma yeterli cevaplar aldım.

Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacı- Doktorun

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

EK-2

'METASTATİK ve LOKAL İLERİ HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE DOLAŞAN TÜMÖR HÜCRELERİ, SOLUBL HER2 RESEPTÖRÜ VE MUC4 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ROLÜ' ÇALIŞMASI

OLGU FORMU

Hasta adı soyadı:

Tanı yaşı:

Tanı sırasında menopozal durum: premenopozal 0 postmenopozal 1

Tanı tarihi:

Daha önce opere oldu mu? (başlangıçta erken evre olanlar için) : Hayır 0 Evet 1

Operasyon tarihi:

Histolojik tip:

Histolojik grade: 1 2 3

Kİ-67 Düzeyi:

Lenf nodu tutulumu: opere olanlar için tutulan lenf nodu/ eksize edilen lenf nodu ; lokal ileri olanlar için baştan klinik n1/n2/n3 durumu belirtilecek

Tanıda ER: negatif 0 pozitif 1

Tanıda ER Yüzde:

Tanıda ER Yoğunluk:

Tanıda PR: negatif 0 pozitif 1

Tanıda PR Yüzde:

Tanıda PR Yoğunluk:

Tanıda CERBB2 IHC: NEGATİF (0) IHC 2+ FISH + (1) IHC3+ (2)

Tanı sırasında evre:

Tanı sırasında inflamatuvar meme: yok 0 var 1

Neoadjuvan kemoterapi aldı mı: hayır 0 evet 1

adjuvan kemoterapi : almadı 0 aldı 1

adjuvan/neoadjuvan kemoterapi protokolü :

Daha önce Adjuvan ya da neoadjuvan trastuzumab aldı mı?: hayır 0 evet 1

Adjuvan/neoadjuvan trastuzumab bitiş tarihi:

Nüks(metastaz) tarihi:

Akciğer met: var 1 yok 0

Karaciğer met: var 1 yok 0

Beyin met: var 1 yok 0

Kemik met: var 1 yok 0

Cilt met: var 1 yok 0

Lap met: var 1 yok 0

Diğer met: yazınız

Metastazdan biyopsi: var / yok

Biyopsi tarihi:

Biyopside ER: negatif pozitif

Biyopside PR: negatif pozitif

Biyopside CERBB2:

anti-HER2 +kemoterapi tedavi protokolü:

Tedavi başlama tarihi:

Bazal CEA:

Bazal CA15-3:

ilk ara değerlendirme tarihi:

ilk yanıt: progresyon / stabil/ parsiyel/ komplet

ilk ara değerlendirmede cea:

ilk ara değerlendirmede ca15-3:

devam ediyorsa herceptin/kemoterapi 2. ara değerlendirme tarihi:

devam ediyorsa 2. ara değ. de yanıt: progresyon / stabil/ parsiyel/ komplet

devam ediyorsa 2. ara değ. de marker cea:

devam ediyorsa 2. ara değ. de marker ca15-3:

devam ediyorsa herceptin/kemoterapi 3. ara değerlendime tarihi:

devam ediyorsa 3. ara değ. de yanıt: progresyon / stabil/ parsiyel/ komplet

devam ediyorsa 3. ara değ. de marker cea:

devam ediyorsa 3. ara değ. de marker ca15-3:

herceptin/kemoterapi progresyon tarihi:

progresyon sirasinda cea:

progresyon sirasinda ca15-3:

progresyon şekli: yeni metastaz/ mevcut metastazlarında progresyon

yeni metastaz yeri/yerleri:

exitus : var 1 yok 0

exitus tarihi:



EK-3.Etik Kurul Onayı



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:96	Tarih: 09.07.2014
	Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Preventif Onkoloji Bilim Dalı Hekimlerinden Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda bilgileri verilen “METASTATİK HER2 POZİTİF MEME KANSERİNDE DOLAŞAN TUMÖR HÜCRELERİ, SOLUBL HER2 RESEPTÖRÜ VE MUC4 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ROLÜ” adlı çalışmanın 04.06.2014 tarihli etik kurul toplantısında istenen gerekli düzeltmeleri araştırmacılar tarafından yapılmış, araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. *Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınması gerekmektedir.	

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Bumin Nuri DÜNDAR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Bumin N.DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağ ve Hast	İKÇÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TURE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. İ. Muhittin ŞENER	Ort. ve Trav.	İKÇÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hast. ve Doğ.	Tepecik EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş-Çene Cer	İKÇÜDHF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sibel AYIK (OKTEM)	Göğüs Hast.	İKÇÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Cemal KAHYA	Biyofizik	İKÇÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Uzm. Dr. Asya Banu TOPUZOĞLU	Halk Sağlığı	İzmir İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Avukat	İKÇÜ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

EK-4.Katki Belgesi



YÖNETİM KURULU

Başkan

Prof. Dr. Murat Dinçer

Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Nuri Karadurmuş

Genel Sekreter

Doç. Dr. Ali Murat Sedef

Sayman

Doç. Dr. Cengiz Karacın

Üyeler

Prof. Dr. Mehmet Ali Nahiş Şendur

Doç. Dr. Gökşen İnanc İmamoğlu

Doç. Dr. Nebi Serkan Demirci

Doç. Dr. Hilmi Kodaz

Doç. Dr. Mahmut Emre Yıldırım

Tarih : 24.05.2023

Konu : Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Bilimsel Proje Desteği

2016 yılında proje yürütücüsü Dr. Lütfiye Demir olan "Metastatik HER2 pozitif meme kanserinde dolaşan tümör hücreleri, solubl HER2 ve MUC4 ekspresyonunun prognostik rolü" başlıklı projeye 10.000 TL destek verilmiştir.

Saygılarımızla.

Türk Tıbbi Onkoloji Derneği

Web : www.kanser.org

E-Posta : ttod@kanser.org
tibbionkolojidernegi@gmail.com

Tel : 0 530 923 09 73
0 533 482 80 46
0 212 291 78 04

Faks : 0 212 291 78 94

Adres : Türk Tıbbi Onkoloji Derneği
İnönü Mah. Cumhuriyet Cad.
Eren Apt. No: 81 K: 7 D: 7
Şişli / İstanbul

ONKOLOJİ GRUBU DERNEĞİ

İlgili Makama

25.05.2023

TOG Meme çalışma grubunda onaylanan ve Yönetim Kurulumuzun 22.01.2015 tarih 6 sayılı kararı ile Dr. Lütüye Demir'in koordinatörlüğünde yapılan "Metastatik Her 2 pozitif meme kanserined dolaşan hocreleri solubi HER2 ve MUC4 ekspresyon" başlıklı pojesine 20.000,00 TL maddi destekte bulunulmuştur. Projenin ilerlemesi sonucunda 2017 yılında ek olarak 11.000, 00 TL maddi destekte bunulmuştur.

Saygılarımızla

TOG Yönetim

15/02/2019

Dernek tüzüğümüzün “derneğin amacı ve bu amacı gerçekleştirebilmek için dernekçe sürdürülecek çalışma konuları ve biçimleri ile faaliyet alanı” adlı 2.maddesinin 8.bendine dayanarak derneğimize başvurmuş olan Dr. Lütfiye Demir in metastatik HER2 pozitif meme kanserlerinde dolaşan tümör hücreleri solubl HER2 ve Muck4 ekspresyonunun prognastik rolü adlı çalışmasında eksik kalmış analizlerde kullanılmak üzere kit gereksiminin temini için başvurusu değerlendirilmiş olup kendisine 9.410,04 TL verilmesine karar verilmiştir.

CamScanner ile tarandı

EK-5.Tez Konusu İle İlgili Üretilmiş Yayınlar

Prognostic Evaluation of Breast Cancer Patients with Evident Bone Marrow Metastasis

By: Demir, L (Demir, Lutfiye) ; Akyol, M (Akyol, Murat) ; Bener, S (Bener, Sadi) ; Payzin, KB (Payzin, Kadriye Bahriye) ; Erten, C (Erten, Cigdem) ; Somali, I (Somali, Isil) ; Can, A (Can, Alper) ; Dirican, A (Dirican, Ahmet) ; Bayoglu, V (Bayoglu, Vedat) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; ...[More](#)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

BREAST JOURNAL

Volume: 20 Issue: 3 Page: 279-287

DOI: 10.1111/tbj.12264

Published: MAY 2014

Indexed: 2014-05-21

Document Type: Article

Abstract:

In this study, we aimed to evaluate the clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer (BC) patients with symptomatic bone marrow metastasis (BMM). Fifty-four BC patients, including patients with and without BMM, were evaluated retrospectively. In particular, the clinicopathologic features and survival of the patients with BMM (n=27) were assessed and compared with the patients without BMM. All of the patients with BMM also had osseous metastases, and bone was the first site for distant recurrence in the majority of patients in the study group. Anemia was the most frequent symptom at presentation. The median time to BMM was 36.1months (range 1.6-70.5months, 95% CI). HER2(+) patients developed BMM earlier than HER2(-) patients (3.2 versus 38.3months, 95% CI; p=0.05). Patients with advanced disease at the time of initial BC diagnosis developed BMM earlier than patients with early disease (p=0.04). Time to development of BMM was significantly shorter in tumors with perinodal infiltration (p=0.001) and multicentric focus (p=0.025). Median survival time after the diagnosis of apparent BMM was 6.43months. Survival after BMM diagnosis in patients with grade III tumors was significantly shorter than in patients with grade I-II tumors (1.43 versus 5.36months, 95% CI; p<0.001). Systemic therapy after BMM diagnosis significantly prolonged survival (17.3 versus 0.93months, 95% CI; p<0.001). Hormone receptor-positive, high-grade, advanced-stage tumors at the time of initial BC diagnosis were more common in patients with BMM. Invasive lobular histology was also more frequent in patients with BMM. In conclusion, the presence of hormone receptor-positive, multicentric, grade III, advanced-stage tumors may be important risk factors for the development of evident BMM in BC patients. Systemic single-agent chemotherapy can prolong survival in these patients. However, multicenter analyses are required to verify these findings.

Keywords

Citation Network

In Web of Science Core C

13

Citations

24

Cited References

Use in Web of Science

Web of Science Usage Co

0

Last 180 Days

5

Sin

This record is from:
Web of Science Core Coll

Science Citation In
EXPANDED)

[Author Profile](#) > Hormone Receptor, HER2/NEU and EGFR Expression in Ovarian Carcinoma -...

Hormone Receptor, HER2/NEU and EGFR Expression in Ovarian Carcinoma - is here a Prognostic Phenotype?

By: [Demir, L \(Demir, Lutfiye\)](#) ; [Yigit, S \(Yigit, Seyran\)](#) ; [Sadullahoglu, C \(Sadullahoglu, Canan\)](#) ; [Akyol, M \(Akyol, Murat\)](#) ; [Cokmert, S \(Cokmert, Suna\)](#) ; [Kucukzeybek, Y \(Kucukzeybek, Yuksel\)](#) ; [Alacacioglu, A \(Alacacioglu, Ahmet\)](#) ; [Cakalagaoglu, F \(Cakalagaoglu, Fulya\)](#) ; [Tarhan, MO \(Tarhan, Mustafa Oktay\)](#)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION

Volume: 15 Issue: 22 Page: 9739-9745

DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.22.9739

Published: 2014

Indexed: 2015-04-15

Document Type: Article

Abstract:

Purpose: We aimed to evaluate the effects of hormone receptor, HER2, and epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on epithelial ovarian cancer (EOC) prognosis and investigate whether or not phenotypic subtypes might exist. **Materials and Methods:** The medical records of 82 patients who were diagnosed with EOC between 2003 and 2012 and treated by platinum-based chemotherapy were retrospectively evaluated. Expression of EGFR, oestrogen (ER), progesterone (PR), and cerbB2 (HER2) receptors were assessed immunohistochemically on paraffin-embedded tissues of these patients. Three phenotypic subtypes were defined according to ER, PR, and HER2 expression and associations of these with EGFR expression, clinicopathologic features, platinum sensitivity, and survival were investigated. **Results:** When we classified EOC patients into three subtypes, 63.4% had hormone receptor positive

Citation Network

In Web of Science Core Collec

15

Citations

38

Cited References

Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

2

Last 180 Days

4

Since 2

My Web of Science

Profile

My researcher profile

My records

Publications

Peer reviews

Editor records

Editorial board memberships

Pending records

Profile notifications

Search

Fragmented QRS formation and its predictors in patients with breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy

By: Dural, M (Dural, Muhammet) ; **Demir, L (Demir, Lutfiye)** ; Babayigit, E (Babayigit, Erdi) ; Junushova, B (Junushova, Bermet) ; Mert, KU (Mert, Kadir Ugur) ; Ulus, T (Ulus, Taner) ; Cavusoglu, Y (Cavusoglu, Yuksek) ; Yildiz, B (Yildiz, Bulent) ; Dincer, M (Dincer, Murat) ; Gorenek, B (Gorenek, Bulent)

View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)

JOURNAL OF ELECTROCARDIOLOGY

Volume: 54 Page: 5-9

DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.02.003

Published: MAY-JUN 2019

Indexed: 2019-06-27

Document Type: Article

Keywords

Keywords Plus: SERUM BILIRUBIN; 12-LEAD ECG; DOXORUBICIN; MYOCYTES

Addresses:

1 Eskişehir Osmangazi Univ, Fac Med, Dept Cardiol, TR-26040 Odunpazari, Eskişehir, Turkey

2 Eskişehir Osmangazi Univ, Fac Med, Dept Med Oncol, Eskişehir, Turkey

Categories/ Classification

Research Areas: Cardiovascular System & Cardiology

Citation Topics: 1 Clinical & Life Sciences > 1.219 Cancer Drugs > 1.219.1342 Cardiotoxicity

Web of Science Categories: Cardiac & Cardiovascular Systems

+ See more data fields

Citation Network

In Web of Science Core Collection

5 Citations

21 Cited References

Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

5 Last 180 Days

9 Since 2013

This record is from:

Web of Science Core Collection

Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

Suggest a correction

[Author Profile](#) > The maximum standardized uptake value of metastatic site in 18 F-FDG PET...

The maximum standardized uptake value of metastatic site in 18 F-FDG PET/CT predicts molecular subtypes and survival in metastatic breast cancer: An Izmir Oncology Group study

By: Cokmert, S (Cokmert, Suna) ; Tanriverdi, O (Tanriverdi, Ozgur) ; Karapolat, I (Karapolat, Inanc) ; Demir, L (Demir, Lutfiyel) ; Bayoglu, V (Bayoglu, Vedat) ; Can, A (Can, Alper) ; Akyol, M (Akyol, Murat) ; Yilmaz, Y (Yilmaz, Yasar) ; Tarhan, MO (Tarhan, Mustafa Oktay)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

JOURNAL OF BUON

Volume: 21 Issue: 6 Page: 1410-1418

Published: NOV-DEC 2016

Indexed: 2017-03-01

Document Type: Review

Abstract:

Purpose: The purpose of this study was to analyse the association between the 18F-2-deoxy-2-fluorodeoxyglucose maximum standardized uptake value (SU_Vmax) of metastatic sites and molecular subtypes and survival in metastatic breast cancer (MBC) patients.

Methods: Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (18F-FDG-PET/CT) was performed in 176 MBC patients before any therapeutic intervention. The FDG uptakes of metastatic sites were evaluated using the SU_Vmax. Histopathological prognostic parameters, such as the tumor size, grade, lymph node involvement, lymphovascular invasion, estrogen (ER), progesterone receptors (PR), HER2 status and Ki67 were determined from the primary breast tumor tissue. The SU_Vmax of the metastatic sites was assessed in relation to the molecular subtypes and survival in univariate and multivariate analyses. Cox regression analysis was used to evaluate the associations between SU_Vmax measurements and overall survival (OS).

Results: The mean OS times of 176 patients was 8.0. Among the patients, 40 (22.6%) were Luminal A, 51 (28.9%) Luminal B, 35 (19.8%) HER2-amplifying, and

Citation Network

In Web of Science Core Collec

10

Citations

16

Cited References

Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

0

Last 180 Days

8

Since 2

[Author Profile](#) > Prognostic value of mesothelin expression in patients with triple negative a...

Prognostic value of mesothelin expression in patients with triple negative and HER2-positive breast cancers

By: Bayoglu, IV (Bayoglu, Ibrahim Vedat) ; Kucukzeybek, BB (Kucukzeybek, Betul Bolat) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; Varol, U (Varol, Umut) ; Yildiz, I (Yildiz, Ibrahim) ; Alacacioglu, A (Alacacioglu, Ahmet) ; Akyol, M (Akyol, Murat) ; [Demir, L \(Demir, Lutfiye\)](#) ; Dirican, A (Dirican, Ahmet) ; Yildiz, Y (Yildiz, Yasar)

; [...More](#)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY

Volume: 70 Page: 190-195

DOI: 10.1016/j.biopha.2015.01.019

Published: MAR 2015

Indexed: 2015-04-15

Document Type: Article

Abstract:

Purpose: Mesothelin is a cell surface glycoprotein that is overexpressed in various malignancies. Recent studies have revealed that mesothelin plays an oncogenic role in tumor growth and drug resistance through the Wnt/NF-kappa B/PI3K/Akt signaling pathways. Herein, the expression of mesothelin in HER2-positive and triple-negative breast cancer (TNBC) has been correlated with prognosis.

Methods: A total of 430 patients with breast cancer treated between 2006 and 2013 were retrospectively reviewed; of these, 123 cases were considered TNBC (n = 71; 58%) or were positive for HER2 (n = 52; 42%). Mesothelin expression was assessed by immunohistochemistry.

Results: Of the patients with TNBC, 30 (42.3%) were positive for mesothelin expression, compared to only two (3.8%) of the HER2-positive cases. As most

Citation Network

In Web of Science Core Collecti

12

Citations

35

Cited References

Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

0

Last 180 Days

6

Since 20

Clarivate

English ▾ Products

Web of Science™

Search

Lutfiye Demir ▾

My Web of Science

Profile

My researcher profile

My records

Publications

Peer reviews

Editor records

Editorial board memberships

Pending records

Profile notifications

Search

The prognostic role of thyroid transcription factor-1 in lung adenocarcinoma

By: Oktay, E (Oktay, Esin); Ofiazoglu, U (Ofiazoglu, Utku); Varol, Y (Varol, Yelda); Tanriverdi, O (Tanriverdi, Ozgur); Mermur, N (Mermur, Necla); Arda, HU (Arda, Hayri Ustun); Demir, L (Demir, Lutfiye); Keskin, O (Keskin, Ozge); Ahmadi, T (Ahmadi, Tural); Somali, I (Somali, Isil); ...More

View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)

JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND THERAPEUTICS

Volume: 14 Page: S1201-S1208 Supplement: 5

Published: DEC 2018

Indexed: 2018-12-01

Document Type: Article

Abstract:

Aims: In this study, we investigated the expression of thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in lung adenocarcinoma patients' samples and analyzed the association of TTF-1 with clinicopathological parameters, prognosis, and treatment options in patients with lung adenocarcinoma. Subjects and Methods: This retrospective study enrolled 200 patients who were histologically confirmed lung adenocarcinoma with Stage I-IV disease, between 2008 and 2015 years. The cytological archive of these hospitals' Pathology Department was searched. The available slides and the clinical information were reviewed and correlated. All analyses were conducted by SPSS version 15.0 statistical software. Results: Sixty-five (32.5%) of the patients showed TTF-1 negativity and 135 (67.5%) of them showed TTF-1 positivity. The median survival for TTF-1 positive and negative patients was 19.6 and 12.2 months, respectively. We did not find any statistical significance in-between the parameters in terms of the survival data. In TTF-1-negative group, the survival time of epidermal growth factor receptor mutation positive ($P = 0.049$), cytokeratin 7 (CK7) positive ($P = 0.008$) patients and those who had received curative radiotherapy ($P = 0.028$) was significantly better as compared to TTF-1-positive group. We also analyzed the relation between TTF-1 and survival outcome or chemotherapy selection in Stage IV disease. We could not identify any correlation between TTF-1 and survival outcome or treatment selection. Conclusions: This study suggests that TTF-1 is not a favorable prognostic factor in lung adenocarcinoma patients. The prognostic role of CK7 and relationship between TTF-1 expression in lung adenocarcinoma and predictive role of TTF-1 expression for the selection of first-line treatment in Stage IV lung adenocarcinoma should be validated in prospective and randomized studies.

Keywords

Citation Network

In Web of Science Core Collection

2

Citations

27

Cited References

Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

0

0

Last 180 Days

Since 2013

This record is from:

Web of Science Core Collection

61

EK-6.Özgeçmiş



LÜTFİYE DEMİR

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

05 Eylül 2013 - Şu Anda (9 yıl 9 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL ONKOLOJİ (DR)
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 4.0 / 4.0

08 Eylül 2004 - 08 Eylül 2008 (4 yıl 1 ay)
DİĞER (İstanbul Üniversitesi), TÜRKİYE
DİĞER, DİĞER
Eğitim Alt Alanı: İÇ HASTALIKLARI
Diploma Numarası: 78019

31 Temmuz 1997 - 31 Temmuz 2001 (4 yıl 1 ay)
DİĞER (İstanbul Üniversitesi), TÜRKİYE
DİĞER, DİĞER
Diploma Numarası: 24753/28221

11 Eylül 1995 - 31 Temmuz 2001 (5 yıl 11 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, İSTANBUL TIP PR.
Diploma Numarası: 24753/28221
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 70.0 / 100.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

29 Ağustos 2022 - Şu Anda (10 ay) (Tam Zamanlı)
PROF. DR., BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ HEMŞİRELİK
BÖLÜMÜ

01 Mayıs 2016 - 01 Nisan 2021 (5 yıl) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ TIP
BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

26 Kasım 2015 - 03 Mayıs 2016 (6 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇENT, BAĞÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
BÖLÜMÜ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

01 Ocak 2015 - Şu Anda (8 yıl 5 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., DOÇ. DR., DİĞER (Bahçeşehir Üniversitesi)

01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2015 (1 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., YRD. DOÇ. DR., DİĞER (Bahçeşehir Üniversitesi)

Sayfa 1 / 9

Oluşturma Zamanı: 31 Mayıs 2023 02:25:40

01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2015 (1 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., DOÇ. DR., DİĞER (Bahçeşehir Üniversitesi)

01 Ocak 2009 - 01 Ocak 2015 (6 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
AR-GE PERSONEL, DİĞER (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma HAST.)

01 Ocak 2009 - 01 Ocak 2009 (1 ay) (Tam Zamanlı)
UZMAN (DR.), ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), DİĞER (İstanbul Üniversitesi)

01 Ocak 2002 - 01 Ocak 2008 (6 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), DİĞER (İstanbul Üniversitesi)

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri

Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Dahili Tıp Bilimleri -- İç Hastalıkları -- Onkoloji

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

L. DEMİR, İÇ HASTALIKLARINDA SİSTEMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ: MEME MUAYENESİ, İÇ HASTALIKLARI HASTA DEĞERLENDİRME REHBERİ, ISBN: 978-605-9975-46-9: ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI, Kitapta Bölüm.

Makaleler

L. DEMİR, D. BAYIR, R. OZDOĞAN, B. YILDIZ & M. DİNCER, A Real-World Comparison of Pazopanib Versus Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Focus on Poor-Risk patients, A Single-Center Study, Journal of oncological sciences, 2020, 2651-4532, 6, 3, 153-163.

Y. KARATEKE & L. DEMİR, BRAF Mutant Metastatik Melanomda Dabrafenib-trametinib Kombinasyon Tedavisi Sonrası Gelişen Yan Etki Yönetimi: İki Olgu Sunumuyla Birlikte Literatür Derlemesi, Osmangazi Tıp Dergisi, 2020, 1305-4953, 42, 5, 588-595.

T. ACAR, K. E. KAMER, L. DEMİR, E. TARCAN, E. Ö. GÜR, M. K. ATAHAN, M. O. TARHAN & N. ACAR, Factors affecting the disease free and overall survival following neoadjuvant chemotherapy in patients with local advanced breast cancer, Journal of Surgical Arts, 2020, 1308-0709, 13, 1, 1-10.

E. EMEKLİ, U. TOPRAK, S. ŞAYLISOY & L. DEMİR, A rare case of primary extra-osseous Ewing's sarcoma presenting in the posterior neck, Ortadoğu Tıp Dergisi, 2019, 2548-0251, 11, 4, 626-630.

M. DURAL, L. DEMİR, E. BABAYİĞİT, B. JUNUSHOVA, K. U. MERT, T. ULUS, Y. ÇAVUŞOĞLU, B. YILDIZ, M. DİNÇER & B. GÖRENEK, Fragmented QRS formation and its predictors in patients with breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy, JOURNAL OF ELECTROCARDIOLOGY, 2019, 0022-0736, 54, 5-9.

E. OKTAY, U. OFLAZOĞLU, Y. VAROL, Ö. TANRIVERDİ, N. MERMUR, H. Ü. ARDA, L. DEMİR, Ö. KESKİN, T. AHMADLI, I. SOMALI, İ. ÖZTOP & N. MEYDAN, The prognostic role of thyroid transcription factor?1 in lung adenocarcinoma, JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND THERAPEUTICS, 2018, 0973-1482.

M. AKYOL, L. DEMİR, A. ALACACIOĞLU, H. ELLİDOKUZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, A. DİRİCAN, M. O. TARHAN, L. DEMİR, R. SÜTÇÜ, T. SALMAN, U. VAROL, U. VAROL, B. KÜÇÜKZEYBEK, İ. YILDIZ & İ. V. BAYOĞLU, The Effects of Adjuvant Endocrine Treatment on Serum Leptin Serum Adiponectin and Body Composition in Patients with Breast Cancer The Izmir Oncology Group IZOG Study, CHEMOTHERAPY, 2016, 0009-3157, 61, 2, 57-64.

S. ÇOKMERT, Ö. TANRIVERDİ, İ. KARAPOLAT, L. DEMİR, A. CAN, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, The maximum standardized uptake value of metastatic site in 18 F-FDG PET/CT predicts molecular subtypes and survival in metastatic breast cancer: An Izmir Oncology Group study., JOURNAL OF BUON, 2016, 1107-0625.

Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. DİRİCAN, L. DEMİR, S. YILDIRIM, M. AKYOL, Y. YILDIZ, İ. V. BAYOĞLU, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, T. SALMAN, İ. YILDIZ, H. CAN & M. O. TARHAN, Adjuvant chemotherapy and prognostic factors in stage II colon cancer Izmir Oncology Group Study, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2015, 1513-7368, 16, 6, 2413-2418.

İ. V. BAYOĞLU, İ. YILDIZ, U. VAROL, S. ÇOKMERT, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, L. DEMİR, A. DİRİCAN, M. AKYOL, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, Comparison of first-line bevacizumab in combination with mFOLFOX6 or XELOX in metastatic colorectal cancer., JOURNAL OF BUON, 2015, 1107-0625.

A. DİRİCAN, B. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ç. ERTEN, U. VAROL, İ. SOMALI, L. DEMİR, İ. V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, M. AKYOL, B. KOYUNCU, E. ÇOBAN, E. ÜLGER, F. Ç. ÜNAY & M. O. TARHAN, Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer, INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2015, 1341-9625, 20, 1, 70-81.

İ. V. BAYOĞLU, B. KÜÇÜKZEYBEK, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. VAROL, İ. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, Y. YILDIZ, T. SALMAN & M. O. TARHAN, Prognostic value of mesothelin expression in patients with triple negative and HER2 positive breast cancers, BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, 2015, 0753-3322, 70, 190-195.

M. AKYOL, E. ÜLGER, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, Z. GÜMÜŞ & M. O. TARHAN, Quality of life in colorectal cancer patients an Izmir Oncology Group IZOG study, JOURNAL OF BUON, 2015, 1107-0625, 20, 4, 1015-1022.

A. DİRİCAN, F. LEVENT, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. VAROL, U. KOCABAŞ, O. ŞENÖZ, S. V. EMREN, L. DEMİR, E. ÇOBAN, S. AKSUN, R. SÜTÇÜ & M. O. TARHAN, Acute cardiotoxic effects of adjuvant trastuzumab treatment and its relation to oxidative stress, ANGIOLOGY, 2014, 0003-3197, 65, 10, 944-949.

S. ÇOKMERT, L. DEMİR, A. CAN, M. AKYOL, İ. V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ç. ERTEN & M. O. TARHAN, Capecitabine related increased mean corpuscular volume of red blood cell may be a predictive marker of treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer, JOURNAL OF BUON, 2014, 1107-0625, 19, 1, 75-82.

M. A. KAPLAN, A. İŞIKDOĞAN, D. KOCA, M. KÜÇÜKÖNER, Ö. GÜMÜŞAY, R. YILDIZ, A. DAYAN, L. DEMİR, Ç. GEREDİLİ, M. KOÇER, Ü. ARSLAN, A. İNAL, T. AKMAN, U. COŞKUN, N. ŞENER, E. T. ELKIRAN, N. ÖZDEMİR, A. DURNALI, A. SÜNER, S. ALICI, M. O. TARHAN, C. BÖRÜBAN, B. ÖKSÜZOĞLU & Z. URAKÇI, Clinical outcomes in patients who received lapatinib plus capecitabine combination therapy for HER2-positive breast cancer with brain metastasis and a comparison of survival with those who received trastuzumab-based therapy: a study by the Anatolian Society of Medical Oncology., BREAST CANCER, 2014, 1340-6868, 21, 6, 677-683.

S. ÇOKMERT, L. DEMİR, M. AKYOL, İ. V. BAYOĞLU, A. CAN, İ. T. ÜNEK & F. BOLAT, Clitoris metastasis from a retroperitoneal leiomyosarcoma A case report, World Journal Of Clinical Oncology, 2014, 2218-4333, 5, 1, 28-32.

A. DİRİCAN, F. LEVENT, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. VAROL, U. KOCABAŞ, O. ŞENÖZ, S. V. EMRE, L. DEMİR, E. ÇOBAN, S. AKSUN, R. SÜTÇÜ & M. O. TARHAN, Comment on Acute cardiotoxic effects of adjuvant trastuzumab treatment, ANGIOLOGY, 2014, 0003-3197, 65, 10, 951-952.

F. K. ÇABUK, S. YİĞİT, L. DEMİR, F. ÇAKALAĞAOĞLU & M. O. TARHAN, Correlation of survivin and MMP9 expressions with prognosis and clinicopathological parameters in surface epithelial ovarian carcinomas, Türk Patoloji Dergisi, 2014, 1018-5615, 30, 1, 30-37.

A. ALACACIOĞLU, E. ÜLGER, U. VAROL, İ. YILDIZ, T. SALMAN, İ. V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, L. DEMİR, M. AKYOL, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, G. ATAMAN, H. CAN, İ. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Depression anxiety and sexual satisfaction in breast cancer patients and their partners Izmir oncology group study, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2014, 1513-7368, 15, 24, 10631-10636.

L. DEMİR, S. YİĞİT, C. SADULLAHOĞLU, M. AKYOL, S. ÇOKMERT, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, F. ÇAKALAĞAOĞLU & M. O. TARHAN, Hormone receptor HER2 NEU and EGFR expression in ovarian carcinoma is here a prognostic phenotype, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2014, 1513-7368, 15, 22, 9739-9745.

A. DİRİCAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, S. AKSUN, İ. V. BAYOĞLU, L. DEMİR, E. ÇOBAN, R. SÜTÇÜ & M. O. TARHAN, Impact of pre angiogenic factors on the treatment effect of bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer, MEDICAL ONCOLOGY, 2014, 1357-0560, 31, 4, 905.

M. AKYOL, U. VAROL, İ. YILDIZ, İ. V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, L. DEMİR, A. DİRİCAN, S. ÇOKMERT, M. ÖZTOP, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK & M. O. TARHAN, Isolated liver metastasis of sacrococcygeal chordoma case report and review of the literature, Case Rep Oncol Med, 2014, 0000-0000, 826584.

S. ÇOKMERT, L. DEMİR, L. DOĞANAY, N. DEMİR, İ. T. ÜNEK, E. GEZER, K. KILIÇ & M. ALAKAVUKLAR, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Ovary and Its Skin Metastases A Case Report and Review of the Literature, West Indian Medical Journal, 2014, 0043-3144, 63, 6, 667-672.

L. DEMİR, M. AKYOL, S. BENER, B. PAYZIN, Ç. ERTEN, İ. SOMALI, A. CAN, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, A. ÇALLI & M. O. TARHAN, Prognostic evaluation of breast cancer patients with evident bone marrow metastasis, BREAST JOURNAL, 2014, 1075-122X, 20, 3, 279-287.

İ. V. BAYOĞLU, U. VAROL, İ. YILDIZ, U. MUSLU, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, S. ÇOKMERT, Y. YILDIZ, B. KARABULUT, R. USLU & M. O. TARHAN, Second line capecitabine and oxaliplatin combination for gemcitabine resistant advanced pancreatic cancer, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2014, 1513-7368, 15, 17, 7119-7123.

A. ALACACIOĞLU, E. ÜLGER, U. VAROL, T. YAVUZŞEN, M. AKYOL, Y. YILDIZ, İ. YILDIZ, İ. V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, L. DEMİR, T. SALMAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. ALACACIOĞLU, H. CAN & M. O. TARHAN, Sexual satisfaction anxiety depression and quality of life in testicular cancer survivors, MEDICAL ONCOLOGY, 2014, 1357-0560, 31, 7, 43.

M. AKYOL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, N. EKİNCİ, A. CAN, İ. V. BAYOĞLU, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, S. ÇOKMERT, Ç. ERTEN, F. ÇAKALAĞAOĞLU & M. O. TARHAN, Skin and maxillary sinus involvement of colon cancer, Contemporary

Oncology, 2014, 1428-2526, 18, 1, 70-72.

L. DEMİR, N. EKİNCİ, Ç. ERTEN, İ. SOMALI, A. CAN, A. DİRİCAN, S. ÇOKMERT, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, The impact of cell proliferation markers and p53 mutation status on prognosis of non metastatic colon cancer, Journal of Surgical Oncology, 2014, 1096-9098, 109, 7, 665-675.

A. DİRİCAN, U. VAROL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, Ç. ERTEN, İ. SOMALI, A. CAN, L. DEMİR, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, Y. YILDIZ, B. KOYUNCU, E. ÇOBAN & M. O. TARHAN, Treatment of metastatic colorectal cancer with or without bevacizumab can the neutrophil lymphocyte ratio predict the efficiency of bevacizumab, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2014, 1513-7368, 15, 12, 4781-4786.

Ç. ERTEN, L. DEMİR, İ. SOMALI, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, A. CAN, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU & M. O. TARHAN, Cisplatin plus gemcitabine for treatment of breast cancer patients with brain metastases; a preferential option for triple negative patients?, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 1513-7368.

İ. SOMALI, B. USTAOĞLU, M. O. TARHAN, S. YİĞİT, L. DEMİR, H. ELLİDOKUZ, Ç. ERTEN & A. ALACACIOĞLU, Clinicopathologic and demographic evaluation of triple- negative breast cancer patients among a turkish patient population: a single center experience., ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 1513-7368, 14, 10, 6013-6017.

L. DEMİR, N. EKİNCİ, Ç. ERTEN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, İ. SOMALI, A. CAN, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, F. ÇAKALAĞAOĞLU & M. O. TARHAN, Does immunohistochemistry provide additional prognostic data in gastrointestinal stromal tumors?, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 1513-7368, 14, 8, 4751-4758.

L. DEMİR, A. CAN, R. ÖZTOP, A. DİRİCAN, M. AKYOL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ç. ERTEN, İ. SOMALI & M. O. TARHAN, Malignant epithelioid hemangioendothelioma progressing after chemotherapy and Interferon treatment: a case presentation and a brief review of the literature., JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND THERAPEUTICS, 2013, 0973-1482, 9, 1, 125-127.

A. DİRİCAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. O. TARHAN, İ. SOMALI, Ç. ERTEN, L. DEMİR, A. CAN, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, N. EKİNCİ, M. MEDENİ, B. KOYUNCU & A. ALACACIOĞLU, One-day DCF regimen in patients with metastatic gastric cancer., TUMORI, 2013, 0300-8916, 99, 2, 145-148.

L. DEMİR, S. YİĞİT, H. ELLİDOKUZ, Ç. ERTEN, İ. SOMALI, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, S. ÇOKMERT & A. CAN, Predictive and prognostic factors in locally advanced breast cancer effect of intratumoral FOXP3 Tregs, Clinical and Experimental Metastasis, 2013, 0262-0898, 30, 8, 1047-1062.

A. DİRİCAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ç. ERTEN, İ. SOMALI, L. DEMİR, A. CAN, B. PAYZIN, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, Y. YILDIZ, M. KÖSEOĞLU, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Prognostic and predictive value of hematologic parameters in patients with metastatic renal cell carcinoma: second line sunitinib treatment following IFN-alpha., ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 1513-7368, 14, 3, 2101-2105.

M. O. TARHAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ç. ERTEN, C. SERAP, S. YİĞİT, A. ATAY, İ. SOMALI, A. DİRİCAN, L. DEMİR & M. KÖSEOĞLU, Prognostic significance of circulating tumor cells and serum CA15-3 levels in metastatic breast cancer, single center experience, preliminary results., ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 1513-7368, 14, 3, 1725-1729.

S. ÇOKMERT, H. ELLİDOKUZ, L. DEMİR, M. FÜZÜN, İ. K. ASTARCIOĞLU, D. ASLAN, A. U. YILMAZ & İ. ÖZTOP, Survival outcomes of liver metastasectomy in colorectal cancer cases a single center analysis in Turkey, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2013, 1513-7368.

S. ÇOKMERT, L. DEMİR, A. SARI, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. CAN, M. AKYOL, İ. V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, Ç. ERTEN & M. O. TARHAN, Synchronous appearance of a high grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla vater and sigmoid colon adenocarcinoma, Case Reports in Oncological Medicine, 2013, 0000-0000, 2013, 930359-930359.

A. DİRİCAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. SOMALI, Ç. ERTEN, L. DEMİR, A. CAN, B. PAYZIN, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, M. KÖSEOĞLU, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, The association of hematologic parameters on the prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma., JOURNAL OF BUON, 2013, 1107-0625, 18, 2, 413-419.

M. O. TARHAN, L. DEMİR, İ. SOMALI, S. YİĞİT, Ç. ERTEN, A. ALACACIOĞLU, H. ELLİDOKUZ, Ö. ŞEŞEOĞULLARI, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. CAN, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU & M. AKYOL, The clinicopathological evaluation of the breast cancer patients with brain metastases: predictors of survival., Clinical and Experimental Metastasis, 2013, 0262-0898, 30, 2, 201-213.

A. DİRİCAN, N. EKİNCİ, A. AVCI, M. AKYOL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. SOMALI, Ç. ERTEN, L. DEMİR, A. CAN, İ. V. BAYOĞLU, B. KOYUNCU, E. ÜLGER & M. O. TARHAN, The effects of hematological parameters and tumor-infiltrating lymphocytes on prognosis in patients with gastric cancer., CANCER BIOMARKERS, 2013, 1574-0153, 13, 1, 11-20.

A. CAN, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Ç. ERTEN, S. ÇOKMERT, L. DEMİR, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, F. ASLAN & M. O. TARHAN, The relationship of insulin resistance and metabolic syndrome with known breast cancer prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients., JOURNAL OF BUON, 2013, 1107-0625, 18, 4, 845-850.

M. A. KAPLAN, A. İŞIKDOĞAN, D. KOCA, M. KÜÇÜKÖNER, Ö. GÜMÜŞAY, R. YILDIZ, A. DAYAN, L. DEMİR, Ç. GEREDLİ, M. KOÇER, Ü. ARSLAN, A. İNAL, O. ÜNAL, A. MERT, M. BİLİCİ, M. ÖZKAN, E. T. ELKIRAN, S. YAMAN, A. DURNALI, A. SÜNER, S. ALICI, M. O. TARHAN, C. BÖRÜBAN, Z. URAKÇI & S. BÜYÜKBERBER, Biological subtypes and survival outcomes in breast cancer patients with brain metastases (study of the Anatolian Society of Medical Oncology)., ONCOLOGY, 2012, 0030-2414, 83, 3, 141-150.

A. DİRİCAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. SOMALI, Ç. ERTEN, L. DEMİR, A. CAN, İ. V. BAYOĞLU, E. MURAT, A. ALTINBOĞA & M. O. TARHAN, Cutaneous and subcutaneous metastases from bladder carcinoma., Contemporary Oncology, 2012, 0000-0000, 16, 5, 451-452.

L. DEMİR, Ç. ERTEN, S. YİĞİT, A. CAN, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. SOMALI & M. O. TARHAN, Intramammary lymph node metastasis in a patient with ovarian carcinoma and a brief review of the literature, Contemp Oncol (Pozn), 2012, 0000-0000, 16, 2, 108-110.

L. DEMİR, A. CAN, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU, T. REZANKO, A. MURAT, Y. KÜÇÜKZEYBEK, E. ÇİĞDEM & M. O. TARHAN, Malignant fibrous histiocytoma of the spermatic cord in a patient with polycystic kidney disease; review of the literature., CLINICAL GENITOURINARY CANCER, 2012, 1558-7673.

L. DEMİR, Ç. ERTEN, İ. SOMALI, A. CAN, A. DİRİCAN, İ. V. BAYOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALTINBOĞA, M. ERMETE, R. ÖZTOP & M. O. TARHAN, Metastases of renal cell carcinoma to the larynx and thyroid: Two case reports on metastasis developing years after nephrectomy., Canadian Urological Association Journal, 2012, 1920-1214, 6, 5, 209-212.

A. DİRİCAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. SOMALI, Ç. ERTEN, L. DEMİR, A. CAN, İ. V. BAYOĞLU, S. YİĞİT, F. ÜNAY, H. YETİMALAR & M. O. TARHAN, Micro-metastases into the uterine leiomyoma from invasive ductal breast cancer under adjuvant tamoxifen therapy: case report., EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY, 2012, 0392-2936, 33, 6, 652-655.

S. KAMALI, B. ARTIM ESEN, B. ERER, L. DEMİR, A. GÜL, L. ÖCAL, O. ARAL & M. İNANÇ, Re-evaluation of 129 patients with systemic necrotizing vasculitides by using classification algorithm according to consensus methodology., Clinical Rheumatology, 2012, 0000-0000.

Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. DİRİCAN, Ç. ERTEN, İ. SOMALI, A. CAN, L. DEMİR, İ. V. BAYOĞLU, M. AKYOL, M. MEDENİ & M. O. TARHAN, Second-line irinotecan after cisplatin, fluoropyrimidin and docetaxel for chemotherapy of metastatic gastric cancer., ASIAN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION, 2012, 1513-7368, 13, 6, 2771-2774.

S. YİĞİT, L. DEMİR, M. O. TARHAN, F. ÇABUK, H. ELLİDOKUZ, Ç. ERTEN, İ. SOMALI, A. DİRİCAN & F. ÇAKALAĞAOĞLU, The clinicopathological significance of Bax and Bcl-2 protein expression with tumor infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma., NEOPLASMA, 2012, 0028-2685, 59, 5, 475-485.

L. DEMİR, İ. SOMALI, M. O. TARHAN, H. ELLİDOKUZ, A. DİRİCAN & İ. V. BAYOĞLU, The toxicity and efficacy of Nordic-FLOX regimen as adjuvant treatment of stage III colon cancer, JOURNAL OF BUON, 2011, 1107-0625, 16, 4, 682-688.

Bildiriler

M. Ç. AKÇAY, D. ETİZ, L. DEMİR, M. Ö. PINARBAŞLI, A. ÖZEN & M. K. GÜRBÜZ, Baş Boyun Malign Paraganglioma Vaka Bildirimi, Poster Sunumu, 6. Multidisipliner Baş Boyun Kanseri Kongresi, 05 Mart 2020, 08 Mart 2020.

N. DEMİR, D. BAYIR, M. ERSOY, L. DEMİR, B. YILDIZ & M. DİNCER, Metastatik medüller tiroid karsinomlu 8 olgunun retrospektif analizi, Sözlü Sunum, 6. MULTİDİSİPLİNER BAŞ BOYUN KANSERLERİ KONGRESİ, 05 Mart 2020, 08 Mart 2020.

D. BAYIR, N. DEMİR, M. ERSOY, B. YILDIZ, L. DEMİR, S. ŞAYLISOY & M. DİNCER, Nüks metastatik baş boyun kanseri hastalarında 1. seri Platin-5FU-Cetuximab tedavi sonuçlarının ve yan etkilerinin değerlendirilmesi, tek merkez deneyimi, Sözlü Sunum, 6. MULTİDİSİPLİNER BAŞ BOYUN KANSERLERİ KONGRESİ, 05 Mart 2020, 08 Mart 2020.

Y. S. KARATEKE, L. DEMİR, B. YILDIZ & M. DİNCER, Malignant Melanoma Clinicopathological Features and Prognostic Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio, Sözlü Sunum, 3th National Immunotherapy and Oncology Congress, 30 Ekim 2019, 03 Kasım 2019.

D. BAYIR, M. ERSOY, N. DEMİR, L. DEMİR, B. YILDIZ & M. DİNCER, GENÇ YAŞ, AGRESİF SEYİRLİ PROSTAT KANSERİ, 2. OLGU SUNUMU, Poster Sunumu, 2. ESKİŞEHİR ONKOLOJİ GÜNLERİ, 05 Nisan 2019, 07 Nisan 2019.

M. ERSOY, D. BAYIR, N. DEMİR, L. DEMİR, B. YILDIZ & M. DİNCER, De novo T790M pozitif EGFR mutant hastada Osimertinib ile yanıt sağlanan vaka sunumu, Poster Sunumu, 2. GENÇLERLE ONKOLOJİYE BAKIŞ KONGRESİ, 14 Şubat 2019, 17 Şubat 2019.

D. BAYIR, M. ERSOY, N. DEMİR, L. DEMİR, B. YILDIZ & M. DİNCER, Esoğütf Onkoloji kliniğinde takip edilen timoma ve timik karsinom olguları, Poster Sunumu, 2. GENÇLERLE ONKOLOJİYE BAKIŞ KONGRESİ, 14 Şubat 2019, 17 Şubat 2019.

N. DEMİR, D. BAYIR, M. ERSOY, B. YILDIZ, L. DEMİR & M. DİNCER, Erişkin nadir pankreas tümörlerinden pankreatoblastom, Poster Sunumu, 2. GENÇLERLE ONKOLOJİYE BAKIŞ KONGRESİ, 01 Şubat 2019, 17 Şubat 2019.

M. ERSOY, L. DEMİR, B. JUNUSHOVA, B. YILDIZ & M. DİNCER, 5 FLOROURASİLE BAĞLI SEMPTOMATİK BRADİKARDİ, Poster Sunumu, 7. TÜRK TIBBİ ONKOLOJİ KONGRESİ, 21 Mart 2018, 25 Mart 2018.

M. ERSOY, B. YILDIZ, B. JUNUSHOVA, L. DEMİR & M. DİNCER, KAS VE CİLT METASTAZLARI İLE PREZENTE OLAN SAFRA KESESİ KANSERİ OLGUSU, Poster Sunumu, 7. TÜRK TIBBİ ONKOLOJİ KONGRESİ, 21 Mart 2018, 25 Mart 2018.

M. ERSOY, L. DEMİR, B. JUNUSHOVA, B. YILDIZ & M. DİNCER, PAZOPANİB SONRASI HİPONATREMİ GELİŞEN ÜÇ RENAL HÜCRELİ KANSER OLGUSU, Poster Sunumu, 7. TÜRK TIBBİ ONKOLOJİ KONGRESİ, 21 Mart 2018, 25 Mart 2018.

M. ERSOY, L. DEMİR, B. YILDIZ, B. JUNUSHOVA & M. DİNCER, VİSSERAL METASTAZLA SEYREDEN İKİ İNTRAKRANİYAL HEMANJİOPERİSİTOMA OLGUSU, Poster Sunumu, 7. TÜRK TIBBİ ONKOLOJİ KONGRESİ, 21 Mart 2018, 25 Mart 2018.

E. OKTAY, U. OFLAZOĞLU, Y. VAROL, Ö. TANRIVERDİ, N. MERMUR, H. Ü. ARDA, L. DEMİR, Ö. KESKİN, İ. SOMALI, İ. ÖZTOP & N. MEYDAN, AKCİĞER ADENOKANSERLİ OLGULARDA TTF-1'İN PROGNOSTİK ÖNEMİ, Sözlü Sunum, Muğla Multidisipliner Onkolojik Araştırmalar Sempozyumu, 13 Ekim 2017, 15 Ekim 2017.

E. OKTAY, U. OFLAZOĞLU, Y. VAROL, Ö. TANRIVERDİ, N. MERMUR, H. Ü. ARDA, L. DEMİR, Ö. KESKİN, İ. SOMALI, İ. ÖZTOP & N. MEYDAN, AKCİĞER ADENOKANSERLİ OLGULARDA TT-F İN PROGNOSTİK ÖNEMİ, Sözlü Sunum, 12. KLİNİK ONKOLOJİDE GÜNCEL TEDAVİLER SEMPOZYUMU, 19 Mayıs 2017, 21 Mayıs 2017.

A. ALİYEV, P. DAL, B. JUNUSHOVA, A. MUSMUL, B. YILDIZ, L. DEMİR & M. DİNCER, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Prof. Dr. Servet Bilir Onkoloji Merkezinde takipli hepatoselüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri, Poster Sunumu, 22. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 19 Nisan 2017, 23 Nisan 2017, 583 - 584.

N. BALI, B. YILDIZ, B. JUNUSHOVA, P. DAL, A. ALİYEV, Ö. PAŞAOĞLU, S. M. ERKASAP, L. DEMİR & M. DİNCER, Opere Meme Kanserli Hastalarda Cerrahi Sınır Yakınlığı Pozitifliği Üzerine Etkili Klinik ve Patolojik Parametreler, Poster Sunumu, 22. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 19 Nisan 2017, 23 Nisan 2017.

Yönetilen Tezler

Y. S. KARATEKE (Tez Yazarı) , L. DEMİR (Tez Danışmanı) , Malign melanom tanili hastalarda klinikopatolojik özelliklerin prognostik ve prediktif önemi, 2019.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı

ARDEB/BİDEB 0

TEYDEB 0

Toplam 0

İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0