



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TIP FAKÜLTESİ
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ TRİPLE NEGATİF VE
HER2 ZENGİN MEME KARSİNOMLARINDA
ANDROJEN RESEPTÖR DURUMUNUN BELİRLENMESİ;
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER, TEDAVİ YANITI VE
SAĞKALIM İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu TANYERİ

İZMİR/2022

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TIP FAKÜLTESİ
TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ TRİPLE NEGATİF VE
HER2 ZENGİN MEME KARSİNOMLARINDA
ANDROJEN RESEPTÖR DURUMUNUN BELİRLENMESİ;
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER, TEDAVİ YANITI VE
SAĞKALIM İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu TANYERİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel Ebru PALA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, saygıdeğer hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Esra Canan Kelten Talu ve değerli danışman hocam Doç. Dr. Emel Ebru Pala olmak üzere, Doç. Dr. Ülkü Küçük, Doç. Dr. Sevil Sayhan, Doç. Dr. Dudu Solakoğlu, Doç. Dr. Duygu Ayaz, Doç. Dr. Sümeyye Ekmekçi, Dr. Gülen Gül, Dr. Birsen Gizem Özamrak ve tüm uzmanlarımıza;

Birlikte çalışmaktan dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim ve mutluluk duyduğum Dr. Talya Akata Akıncioğlu, Dr. Esin Arkan, Dr. Eylül Doğan, Dr. Mümin Emiroğlu, Dr. Hilal Kandemir, Dr. Ayşe Gül Tavukçu ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Çalışma hayatımı kolaylaştıran ve aynı zamanda dostluk kurduğum sekreter arkadaşlarıma, tezimin teknik konularındaki yardımlarından dolayı tüm teknisyenlere;

Bana sonsuz sevgilerini sunan, beni bugünlere getiren ve yetiştiren değerli anneme ve babama, sevgili ablalarıma;

Tezimi yazarken desteğini her zaman hissettiğim, beni sevgisiyle şımartan, varlığıyla hayatıma anlam katan en yakın arkadaşım ve eşim Uygar Tanyeri'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
TABLO DİZİNİ	v
RESİM DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Embriyolojisi	3
2.2. Meme Anatomisi	4
2.3. Meme Histolojisi	4
2.4. Meme Tümörleri.....	6
2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	6
2.4.2. Meme Kanseri Etiyolojisi.....	7
2.4.3. Meme Kanseri Prognostik Faktörleri	8
2.4.4. Meme Kanseri Sınıflaması	14
2.4.5. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama	16
2.4.6. Triple Negatif ve HER2 Zengin Meme Kanseri	17
2.4.7. Meme Kanserinde Tedavi	19
2.4.8. Tedavinin Tümör ve Normal Meme Parankimine Etkileri	19
2.5. Meme Kanserinde Androjen Reseptörünün Rolü	20
2.5.1. HER2 Zengin Meme Kanserinde Androjen Reseptörünün Rolü	23
2.5.2. Triple Negatif Meme Kanserinde Androjen Reseptörünün Rolü	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. İmmünohistokimyasal Boyama	26
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ	66



KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AR	Androjen Reseptörü
AS	Androstenedion
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	Dihidrotestosteron
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ER	Estrogen Receptor/ Östrojen Reseptörü
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
IARC	International Agency for Research on Cancer
LNM	Lenf nodu metastazı
LVİ	Lenfovasküler invazyon
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
PNİ	Perinöral invazyon
PR	Progesteron Reseptörü
RCB	Residual cancer burden (Rezidüel kanser yükü)
T	Testosteron
TDLÜ	Terminal Duktal Lobüler Ünit
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TNMK	Triple negatif meme kanseri

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1	Meme tümörlerinde histolojik derecelendirme sistemi (Modifiye Bloom Richardson)	10
Tablo 2.2	Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde tümör boyutu (T).....	11
Tablo 2.3	Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde bölgesel lenf nodu (N) ve uzak metastaz durumu (M).....	12
Tablo 2.4	Meme tümörlerinde TNM evre grupları.....	13
Tablo 2.5	Dünya Sağlık Örgütü Meme Epitelyal Tümör sınıflandırması	15
Tablo 2.6	Meme kanseri moleküler alt tiplerinin immunprofilleri.....	17
Tablo 4.1	NAKT öncesi ve sonrası Ki67 skorlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.2	NAKT öncesi (kor biyopsi) ve sonrası (eksizyon) AR ekspresyon durumu.....	31
Tablo 4.3	Moleküler alt tipler ile NAKT Sonrası AR ekspresyon yüzdesindeki değişimin ilişkisi.....	33
Tablo 4.4	Tümör derecesi ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki	34
Tablo 4.5	Moleküler alt tipler ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki	34
Tablo 4.6	NAKT öncesi lenfovasküler invazyon durumu ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki.....	35
Tablo 4.7	NAKT öncesi AR durumu ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki	36

RESİM DİZİNİ

Resim 1	Triple negatif meme kanserli olguda NAKT sonrası izlenen güçlü, yaygın ER ekspresyonu (DAB, x400)	30
Resim 2	HER2 zengin meme kanserli olguda NAKT sonrası HER2 overekspresyon kaybı (DAB, x400)	30
Resim 3	Triple negatif meme kanserli olguda NAKT sonrası AR ekspresyon kaybı (DAB, x400)	31
Resim 4	Çalışma grubunun genel sağkalım eğrisi.....	37
Resim 5	Çalışma grubunun hastalıksız sağkalım eğrisi	37
Resim 6	NAKT öncesi AR ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi	38

ÖZET

Neoadjuvan Tedavi Almış Triple Negatif ve HER2 Zengin Meme Karsinomlarında Androjen Reseptör Durumunun Belirlenmesi; Klinikopatolojik Parametreler, Tedavi Yanıtı ve Sağkalım İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Meme kanserleri moleküler ve prognostik açıdan heterojen bir grup olup, kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavilerin önemi her geçen gün artmaktadır. Androjen reseptörü (AR) meme kanserinde çok sayıda araştırmaya konu olmuş bir biyobelirteçtir. Meme kanseri fizyopatolojisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı; neoadjuvan kemoterapi (NAKT) almış Triple negatif meme kanseri (TNMK) ve HER2 zengin meme karsinom olgularında tedavi öncesi ve tedavi sonrası AR ekspresyon durumlarını saptayıp, AR ekspresyon durumunun klinik, histopatolojik, sağkalım parametreleri ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2008-2020 yılları arasında SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, TNMK ve HER2-zengin meme kanseri tanısı almış, NAKT görmüş, NAKT sonrası hastanemizde opere olmuş, klinik takipleri bulunan 52 olgu dahil edildi. Tümörlerin prognozunda önemli olan klinik, histopatolojik parametreler, NAKT yanıtı ve AR ekspresyon durumu incelendi.

Bulgular: NAKT öncesi biyopside, AR(-) 15 olgunun tümü TNMK grubunda olup, HER2-zengin grupta tüm olgular AR(+) saptandı. NAKT sonrası patolojik tam yanıt oranı HER2-zengin alt grupta %45.5, triple negatif grupta %13.3'tür ($p=0.01$). NAKT öncesi biyopsi materyallerindeki AR boyanma durumu ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.73$). Kor biyopsi ve eksizyondaki AR ekspresyon durumlarını karşılaştırdığımızda; NAKT öncesi AR pozitif 9 olgunun negatifleştiği, AR negatif 3 olgunun pozitifleştiği görüldü. 26

olguda değişim izlenmedi. NAKT öncesi AR negatif grubun Ki67 skoru ortalama %54,3 iken, AR pozitif grubun Ki67 skor ortalaması %38,6 idi ($p=0,04$). NAKT öncesi biyopsi materyallerinde derece 2 tümörlerin %17.6'sı AR negatif iken, derece 3 tümörlerin %50'si negatif olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Sonuç: AR ekspresyonunun, HER2 zengin alt tipte TNMK'ya göre daha sık olduğu izlendi. Derece 2 tümörlerde AR ekspresyonu daha sık olup, AR pozitif tümörlerde Ki67 skoru daha düşük bulundu. Bu çalışmada daha önce literatürde bildirilen NAKT sonrası ER ve PR'de görülen reseptör durum değişikliklerinin AR'de de olabileceği görüldü. NAKT öncesi AR durumunun özellikle HER2 zengin alt grupta tedavi yanıtını öngöremeyebileceği, TNMK grubunda ise prognostik ve prediktif rolünün daha geniş serilerde araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Androjen resptörü, HER2 zengin meme kanseri, Neoadjuvan kemoterapi, Triple negatif meme kanseri

ABSTRACT

Androgen Receptor Status in Neoadjuvant Treated Triple-Negative and Her2 Enrich Breast Carcinomas; Relationship with Clinicopathological Parameters, Treatment Response, Survival Data

Objective: Breast cancers are a heterogeneous group in molecular and prognostic terms, and personalized targeted therapies are gaining importance. Androgen receptor (AR) is a biomarker that has been the subject of numerous studies in breast cancer. It has been shown to be effective in breast cancer physiopathology. The aim of this study is to determine the AR expression status before and after treatment in Triple negative breast cancer (TNBC) and HER2-enrich breast carcinoma cases who received neoadjuvant chemotherapy (NACT), and evaluate the relationship of AR status with clinical, histopathological and survival parameters.

Materials and Methods: In this study, NACT given 52 patients with TNBC (n:30) and HER2-enrich (n:22) breast cancer diagnosed between 2008 and 2020 at Tepecik Training and Research Hospital were included. They were operated in our hospital after NACT and had clinical follow-up data. Clinical and histopathological parameters, NACT response, AR expression status and survival data were documented.

Results: In the pre-NACT biopsies, all AR(-) (n:15) cases were in the TNBC group and all HER2 enrich (n:22) cases were AR(+). The rate of pathological complete response after NACT was 45.5% in the HER2-enrich group and 13.3% in the triple-negative group ($p=0.01$). There was no statistically significant difference between the pre-NACT AR status and treatment response ($p=0.73$). When we compare the AR expression status in core biopsy and excision; we observed that 9 AR positive cases turned to negative and 3 AR negative cases became positive. No change was

observed in 26 cases. The mean Ki67 score of the pre-NACT AR-negative group was 54.33%, while the mean Ki67 score of the AR-positive group was 38.65% ($p=0.04$). While 17.6% of grade 2 tumors were AR negative in pre-NACT biopsy materials, 50% of grade 3 tumors were AR negative, and it was statistically significant ($p=0.01$).

Conclusion: AR expression in HER2-enrich subtype was more frequent than TNBC. AR expression was more frequent in grade 2 tumors, and Ki67 score was found to be lower in AR positive tumors. In this study, it was observed that the receptor status changes seen in the ER and PR after NACT, which were previously reported in the literature, may also occur in the AR. It was determined that the AR status before NACT may not predict the treatment response in the HER2-enrich subgroup. But the prognostic and predictive value of AR in TNBC should be investigated in larger case groups.

Keywords: Androgen receptor, HER2-enrich breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Triple negative breast cancer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Memenin fizyolojik gelişiminde östrojen (ER) ve progesteron reseptörleri (PR) yanı sıra androjen ve androjen reseptörleri (AR) de rol almaktadır. Meme kanseri patogenezinde ve prognozunda AR'nin rolü henüz net anlaşılamamış olmakla birlikte, literatürde meme kanserli olguların %77'sinde AR pozitifliği bildirilmektedir (1-2).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), meme kanseri moleküler sınıflamasında kullanılan biyobelirteçlerden birisi olup, invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sinde overekspresyon/amplifikasyon göstermektedir. HER2 zengin meme kanserlerinin yaklaşık %60'ında AR ekspresyonu izlenmektedir (2). ER-/PR-/HER2+ meme kanserinde, metabolik süreçler, apoptoz ve hücre döngüsü ile ilişkili 75 adet AR ile regüle olan gen tanımlanmıştır. Güncel literatürde AR ve AR ilişkili bazı moleküllerin HER2 zengin meme kanserinin kişiselleştirilmiş tedavisinde hedef olabileceğini düşündürmektedir (1).

Triple negatif meme kanseri (TNMK) (ER-/PR-/HER2-) tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır. TNMK vakalarının %12-55'inde AR ekspresyonu bildirilmektedir. Bazı çalışmalarda TNMK'da AR ekspresyonu olumsuz prognostik belirteç gibi görünse de, AR'nin iyi prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.

HER2 zengin ve TNMK tedavisine çoğu olguda neoadjuvan kemoterapi (NAKT) ile başlanmaktadır. Hormonal biyobelirteçlerin (ER, PR, AR) ve HER2 durumunun NAKT'dan sonra ne oranda değişim gösterdiği ve adjuvan tedavide bir değişiklik gerektirip gerektirmediği hala tartışmalıdır. Meme kanser kemoterapisinin reseptör ekspresyonuna negatif ya da pozitif yönde olası etki mekanizmaları şunlardır:

1. Kemosensitif tümör hücreleri yok oldukça, geride farklı biyolojiye sahip duyarsız tümör hücrelerinin kalması,
2. Tümör hücrelerinin hayatta kalma mekanizması olarak kullandığı reseptör durumu ve biyolojisindeki değişimler sonucunda spesifik tedavilere direnç gelişmesi,

3. Tümör hücreleri iyi diferansiye hormon reseptör pozitif hücrelerden köken aldığı için, KT etkisi altında hormon reseptör pozitif duruma dönebilmeleri,
4. Premenopozal kadınlarda kemoterapi sırasında veya sonrasında ovaryan yetmezliğin neden olduğu düşük östrojen seviyelerinin, tümörde östrojen/progesteron reseptörlerinin down regülasyonuna neden olarak östrojenden bağımsız büyümeye neden olmasıdır.

Postmenopozal kadınlarda ayrıca kemoterapi ve steroidlere bağlı olarak adrenal bezlerin baskılanmasından dolayı da endokrin değişimler izlenebilmektedir (3).

Bu çalışmada; NAKT almış Triple negatif ve HER2 zengin invaziv meme karsinom olgularında tedavi öncesi ve tedavi sonrası AR ekspresyon durumlarını saptamayı, androjen reseptör ekspresyon durumunun klinik, histopatolojik, sağkalım parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Embriyolojisi

Meme bezi gelişimi, gebeliğin beşinci haftasında başlar. Süt çizgileri olarak da bilinen meme kabarıklıkları koltuk altından kasıklara kadar uzanır. Pektoral bölgedeki küçük bir alan dışındaki kabarıklıkların büyük kısmı, fetüs gelişmeye devam ettikçe geriler (4).

Meme gelişiminin erken evreleri seks steroid hormonlarından bağımsızdır. Gebeliğin 15. haftasından sonra meme gelişimi testosterona karşı geçici duyarlılık gösterir. Testosteronun etkisi altında, mezenkim göğüs duvarı üzerinde bir epitel sapı etrafında yoğunlaşarak meme tomurcuğunu oluşturur. Mezenkim içinde gelişen epitel uzantıları meme bezinin loblarının, segmentlerinin gelişimini sağlar. Fetal papiller dermisin bazı bölümleri, meme kanallarını ve lobüllerini çevreleyip destekleyen, vaskülarize bağ dokusunu meydana getirir. Kollajen açısından zengin olan retiküler dermis, meme parankimini cilde bağlayan Cooper'ın asılcı bağlarını oluşturmak için memenin içine doğru uzanır. Mezenkimin bazı bölümleri, gebeliğin 20-32. haftaları arasında kollajen stroma içinde yağa dönüşür. Gebeliğin son 8 haftasında epitel kordonları, mezenkimal parakrin etkilerin bir sonucu olarak lobüloalveolar yapılar oluşturarak dallanır (4).

Gebeliğin son birkaç haftasında, fetal meme bezi maternal ve plasental steroid hormonlarına yanıt verir ve sonuç olarak asiner epitel hücreleri salgı aktivitesi kazanır. Yaşamın ilk ayında plasental seks steroid hormonları ve serum prolaktin seviyeleri düştükçe salgı aktivitesi sona erer ve inaktif hale gelir. Ergenliğe kadar meme dokusu dallanma gösteren laktiferöz duktuslardan oluşur (4). Dolaşımdaki östrojen seviyeleri ile doğru orantılı olarak, meme gelişimi 20 yaşlarında tamamlanır (5).

2.2. Meme Anatomisi

Meme, pektoralis majör kasının üzerinde göğüs ön duvarında yer alır ve tipik olarak dikey ekseninde ikinci kaburgadan altıncı kaburgaya ve yatay ekseninde sternal kenardan orta aksiller çizgiye uzanır. Cooper'ın asıcı bağları olan yoğun fibröz bağ dokusu demetleri ciltten pektoral fasyaya kadar uzanır ve memeye destek sağlar (4).

Memenin ana arteriyel beslenmesi, internal mammaryan ve lateral torasik arterler tarafından sağlanır (6). Memenin venöz drenajı bireysel varyasyon göstermekle birlikte genelde arteriyel sistemi takip eder ve internal torasik vene drene olur. Memenin lenfatik drenajı kutanöz, aksiller, internal torasik ve posterior interkostal lenfatikler tarafından gerçekleşir (7).

2.3. Meme Histolojisi

Meme epiteli her ne kadar meme doku kitlesinin az bir kısmını oluştursa da, memeyi etkileyen patolojilerin çoğu epitel kaynaklıdır (8).

Erişkinlerde meme, değişen miktarlarda fibröz ve yağ dokudan oluşan bir stroma içine gömülü duktus, duktuli ve terminal duktus lobüler ünitelerden (TDLÜ) oluşur. Laktasyon dışında memenin büyük bölümü stromadan ibarettir. Fibröz doku ve yağ doku komponentlerinin oranı bireysel ve yaşa bağlı farklılıklar gösterir (4). Memenin duktal-lobüler sistemi segmentler veya loblar şeklinde düzenlenmiştir. Bu segmentler, boya veya kontrast maddeler enjekte edilerek ortaya konabilse de, cerrahi sırasında anatomik olarak ayırım zordur (4). Her segment, dallanan bir ağaca benzetilebilir (9). Lobüller, duktuli ve duktuslara, bunlar da meme başına açılan toplama kanallarına açılır. Duktuslar meme başının hemen altında laktiferöz sinüsleri oluşturacak şekilde genişler. Sinüsler, meme başının hemen altında koni şeklindeki ampulla ile sonlanır (4).

Duktal sistemde içte epitel, dışta myoepitel olmak üzere çift tabaka bulunmaktadır. Bu çift hücre tabakasının değerlendirilmesi benign ve malign lezyonların ayırımında temel özelliklerden biridir (8). Dinlenmekte olan meme duktus ve lobüllerinin luminal epitel hücreleri kübik-kolumnar, soluk eozinofilik sitoplazmalı ve düzgün oval çekirdeklere sahiptir. Epitel hücreleri, sitokeratin 7, 8,

18 ve 19 gibi düşük moleköl ağırlıklı sitokeratinleri eksprese eder (10). Myoepitelyal hücreler genelde berrak sitoplazmaya sahipken bazen iğsi düz kas hücrelerini anımsatan eozinofilik sitoplazmalı myoid görünümündedir. Hematoksilen-eozin boyalı preperatlarda göze çarpmasa bile S-100, aktinler, kalponin, p63, CD10, yüksek moleköl ağırlıklı sitokeratin gibi immünohistokimyasal belirteçlerle gösterilebilir.

TDLÜ memenin temel fonksiyonel birimidir. Drene eden bir duktus ve asinüs olarak adlandırılan terminal kanalcıklar içerir. Asinüsler özelleşmiş, hormonlara yanıt veren fibrovasküler stroma ile çevrilidir (8). Tip IV kollajen ve lamininden oluşan bir bazal lamina, meme duktuslarını, duktüllerini ve asinusları çevreler (11). Memenin in situ ve invaziv karsinomları dahil çoğu lezyonu TDLÜ'den kaynaklanır (12, 13).

Bazen TDLÜ epitel hücre sitoplazmaları şeffaf hücre değişimi gösterir. Bu hem menopoza öncesi hem de menopoza sonrası kadınlarda görülebilir. Hamilelik veya ekzojen hormon kullanımıyla ilgisiz görünmektedir (14).

Menstrüel siklus sırasında lobüllerin epitelyal ve stromal bileşenlerinde değişimler görülür (15). Folliküler fazda, stroma yoğundur ve kollajenizedir. Epitel silindirik olup, sadece luminal hücreler belirgindir. Luteal fazda stroma daha gevşektir ve miksoiddir; hem epitelyal hem de myoepitelyal hücre tabakaları belirgindir ve asinüs lümenleri eosinofilik sekresyonlarla genişler (8). Menstrüel siklus ile ilişkili bu değişiklikler, hamilelik ve emzirme sırasında görülen dramatik değişikliklerle karşılaştırıldığında daha hafiftir.

Meme başı oldukça karakteristik mikroskobik bir görünüme sahiptir. Büyük toplama kanallarına ek olarak, çok sayıda yağ bezi ve erektile düz kas dokusunun gömülü olduğu yoğun bir fibröz stroma içerir. Montgomery tüberkülleri, hamilelik sırasında belirgin hale gelen ve sayıları genellikle 10-20 arasında değişen areolar çıkıntılardır; mikroskobik olarak, bir toplama (laktiferöz) kanalının yağ bezleri ile birleşmesiyle oluşurlar (16). Meme başı ve areolanın epidermisi, bazal katmandaki melanin içeriğindeki artış ve Paget hastalığının hücreleriyle karışabilen Tokere hücreleri olarak bilinen berrak sitoplazmalı hücrelerin varlığı ile karakterizedir (17,18).

Gebelik ve laktasyon sırasında lobül sayısı ile her lobül içindeki asinuslar, artar. Luminal epitel hücreleri, sıklıkla lümene protrüde olan sitoplazmik vakuoller içerir. Zaman zaman gebelik sırasında memede enfarkt alanları gelişebilir (19). Laktasyon kesildiğinde, lobüller geriler ve dinlenme haline döner fakat gerileme genellikle eşit olmayan bir şekilde ilerler ve birkaç ay sürebilir. Gerileyen lobüllerin konturları düzensizdir ve sıklıkla lenfositler ve plazma hücreleri ile infiltre olmuştur (8).

Artan yaşla birlikte, özellikle menopoza sonrası, asinusların kademeli atrofisi ile birlikte özelleşmiş intralobüler stromanın kaybı ortaya çıkar. Sonuçta postmenopozal dönemdeki meme, interlobüler stroma içinde birkaç rezidü duktus ve büyük oranda adipöz doku içerecek şekilde atrofiye uğrar (8).

2.4. Meme Tümörleri

Benign ve malign meme tümörleri, çoğunlukla duktus ve lobül epitelinden gelişir. Daha az sıklıkta stromal elemanlardan da gelişebilir (20). Epitel kaynaklı malign meme tümörleri karsinom olarak sınıflandırılır. İnvaziv meme karsinomları heterojen bir neoplazm grubudur (21).

2.4.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri, kadınlarda en sık teşhis edilen kanserdir. Tüm kadın kanserlerinin %24'ünü oluşturur ve dünya çapında kadın kanser ölümlerinin önde gelen nedenidir (22). 2018 yılında dünyada 2.1 milyon yeni meme kanseri vakası ve bu nedenle 627.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), mamografinin yaygın kullanımı ve taramalar nedeniyle meme kanseri tespitinde keskin bir artış olmuştur (23). ABD'de yılda yaklaşık 230.000 yeni vaka teşhis edilmekte ve her yıl yaklaşık 40.000 hasta bu hastalıktan ölmektedir (24). Meme kanseri, her iki cinsiyetteki kanserlerin %11.6'sını oluşturur ve buna göre en yaygın ikinci kanser türüdür (25,26).

Meme kanseri insidansı son yıllarda düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır. ABD, Kanada, Birleşik Krallık, Fransa ve Avusturalya gibi yüksek gelirli ülkelerde

2000'li yılların başında insidansı azalmıştır. Bu azalma menopoz sonrası hormon kullanımını, artan meme kanseri ile ilişkilendiren Kadın Sağlığı Girişimi çalışmasının yayınlanması ile postmenopozal hormon kullanımının azalmasına kısmen atfedilebilir (27, 28).

İnsidans coğrafyaya göre değişkenlik göstermektedir. En yüksek risk altındaki gruplar, kadınların %8-9'una 75 yaşından önce invaziv meme karsinomu teşhisi konan Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'nın varlıklı popülasyonlarıdır (29). Yapılan çalışmalar düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç eden, göçmen nüfuslardaki riskin bir veya iki nesil içinde ev sahibi ülkenin riskine yaklaştığını göstermektedir; bu durum meme kanserinin etiyolojisinde çevresel faktörlerin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (21).

2.4.2. Meme Kanseri Etiyolojisi

Meme kanseri etiyolojisi multifaktöriyeldir. Çalışmalar, genel risk faktörleri olarak hormonlar, diyet, fertilite ve genetiği işaret etmektedir. Tanımlayıcı epidemiyolojik verilere göre, meme kanseri, hayvansal yağ ve proteinlerden zengin yüksek kalorili diyet, sedanter yaşam, obezite, geç doğum, nulliparite, kısa emzirme süresi ile birlikte batılı yaşam tarzı ile ilişkili bulunmuştur (21). Hastalık, erken adet görmüş, doğum yapmamış, ileri doğum yaşı olan kadınlarda daha sık görülmektedir (30, 31). Ekzojen seks steroidlerinin (östrojenler ve progesteronlar) meme karsinomlarının gelişiminde önemli rol oynadığına dair epidemiyolojik güçlü kanıtlar da vardır (32). Meme kanseri insidansı, östrojen ve progesteronun ovaryan sentezinin durduğu ve ovaryan androjen üretiminin yavaş yavaş azaldığı menopoz sonrasına (yılda ~ %2) göre menopoz öncesi (yılda ~ %8 oranında) dönemde daha dik bir şekilde artmaktadır (33). Alkol tüketimi, özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanserinde orta derecede risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (34). Mevcut veriler aktif sigara içimi ile meme kanseri arasında ilişki olmadığını göstermektedir (35). Fiziksel aktivite ve meme kanseri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, düzenli fiziksel aktivitenin riski azalttığı sonucuna varılmıştır (36).

Meme kanseri diğer çoğu neoplazmdan daha fazla ailesel yatkınlık göstermektedir. Ailesel meme kanseri riskini büyük ölçüde arttıran iki yüksek

penetrasyonlu gen (BRCA-1 ve BRCA-2) tanımlanmıştır. Tüm meme kanseri olgularının %5-10'unu oluşturan herediter meme kanserli kadınların yarısında tümör supresör genlerden BRCA-1, üçte birinde BRCA-2 geninde mutasyonlar izlenmektedir (37). BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonu varlığında ömür boyu meme kanseri gelişme riski %40–80, over kanseri gelişme riski %20-40'dır (38).

Risk faktörlerinin, meme kanserinin farklı alt tiplerini geliştirme risklerine, farklı şekilde katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Germline BRCA1 mutasyonları triple negatif kanser riski ile ilişkiliyken, germline BRCA2 mutasyonlarının hormon reseptörü pozitif meme kanseri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (39, 40). Erken menarş, geç menopoz, postmenopozal hormon replasman tedavisi, nulliparite ve ileri doğum yaşı hormon reseptörü pozitif meme kanseri riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur (41-42). Daha uzun emzirme süresi, tüm alt tiplerin riskinde azalma ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda vücut kitle indeksi ile meme kanseri riski arasındaki pozitif ilişki, hormon reseptörü pozitif kanserler için daha güçlüdür. Yüksek vücut kitle indeksinin menopoz öncesi kadınlarda hormon reseptörü pozitif kanser riskinin azalmasıyla, ancak üçlü negatif kanser riskinin artmasıyla ilişkili olduğu yönünde yayınlar mevcuttur (43). Alkol, sedanter yaşamın hormon reseptörü pozitif kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (44).

2.4.3. Meme Kanseri Prognostik Faktörleri

Meme kanserinde prognozu hastalık nüks edinceye kadar geçen süre ve genel sağkalım süresi belirlemektedir. Meme kanserinin nasıl seyredeceği konusunda bilgi veren prognostik faktörler, hastanın bireysel ve aysel risk faktörleri, klinikopatolojik faktörler, tümörün evresi ve moleküler özellikleridir. Uygulanacak tedavilere yanıtı belirleyecek olansa prediktif faktörlerdir (45). Primer tümörün çapı, tümörün derecesi, aksiller lenf nodlarının durumu, lenfovasküler, perinöral invazyon ve cerrahi sınırların durumu prognostik faktörler arasında yer alırken, tümörün hormon reseptör ve HER2 profili hem prognostik hem de prediktif özellik taşımaktadır (45, 46).

Hastanın yaşı: Meme kanseri olma riski yaşam boyu giderek artar. Meme kanserli kadınların %75'i 50 yaşın üzerindedir. Nadir olmakla birlikte genç yaşta ortaya çıkan tümörlerde hormon reseptörleri negatif, HER2 pozitif olma eğilimindedir (37).

Tümör boyutu: Aksiller lenf nodu metastazı riski tümör boyutu ile doğru orantılı olarak artar. Boyutu 1 cm'nin altında olan tümörlerde 10 yıllık sağkalım %90'ın üzerindeyken, 2 cm'den büyük tümörlerde bu oran %77'ye düşer (37).

Lokal ileri hastalık: Göğüs duvarına invaze; deride ülserasyona, dermal lenfatiklerde tümör trombüslerine neden olan karsinomlar genellikle daha büyük boyutlu olup, neoadjuvan tedavi gerektirir (37).

Lenfovasküler invazyon: Özellikle nod negatif hastalarda LVI önemli bir bağımsız prognostik faktördür. Aksiller lenf düğümü tutulum riskini öngörmede önemli bir faktördür. Erken lokal rekürrens ve uzak metastaz ile de ilişkilidir (20).

Uzak metastaz: Uzak metastaz varlığı kötü prognostik bir faktör olmakla birlikte, hormon reseptörü pozitif tümörlerde tümör metastatik olsa bile uzun dönem remisyon görülebilmektedir (37).

Derecelendirme: Tüm invaziv meme karsinomları tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm derecesi ve mitoz sayısı ile derecelendirilir (21). Bloom&Richardson tarafından önerilen sistemin Elston&Ellis tarafından modifiye edilmesi neticesinde derecelendirme daha objektif hale gelmiştir (47). Yapılan birçok çalışma invaziv meme karsinomunda histolojik derece ile sağkalım arasında önemli bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Derecelendirme; tübül (gland) formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısı olmak üzere üç parametreye 1-3 arası skor verilerek belirlenmektedir (Tablo 2.1). Tübül formasyonu tüm tümör alanları küçük büyütmede taranarak belirlenir. Nükleer pleomorfizm en yüksek nükleer atipinin izlendiği alan seçilerek, mitoz ise en yoğun olduğu bölge sayılarak değerlendirilir.

Tablo 2.1 Meme tümörlerinde histolojik derecelendirme sistemi

(Modifiye Bloom Richardson) (47)

ÖZELLİK		SKOR
Tübül Formasyonu	Tümörün çoğunda (>%75)	1
	Orta derecede (%10-75)	2
	Çok az veya hiç (<%10)	3
Nükleer Pleomorfizm	Küçük, düzenli, üniform hücreler	1
	Boyut ve şekilde orta derecede varyasyon	2
	Belirgin varyasyon	3
Mitoz sayısı (0,50 mm için eşik değerler)	≤ 7	1
	8-14	2
	≥ 15	3
Final derecelendirme: Tüm skorlar toplanarak elde edilir		
Derece 1: skor 3-4-5 Derece 2: skor 6 - 7 Derece 3: skor 8 - 9		

Histolojik tip: Tübüler, müsinöz ve kribriform karsinom gibi alt tipler düşük dereceli ve daha iyi prognozlu tiplerdir (20).

Evreleme: Meme karsinomlarını evrelemede en yaygın kullanılan sistem American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yayınlanan TNM sistemidir. En güncel kriterler 2016 yılında TNM sisteminin sekizinci baskısında tanımlanmış olup, kriterler Tablo 2.2. ve Tablo 2.3'te ele alınmıştır (48). Bu sistem primer bölgedeki tümörün çapı (T), bölgesel lenf nodları (N) ve tümörün uzak organlara yayılımı (M) konusunda bilgi vermektedir. T, N, M hastalığın bölgesel ve uzak organ yayılımı hakkında bilgi veren tümör evresini (Evre 0, I, II, III ve IV) oluşturmak için kombine edilir (Tablo 2.4.)

Tablo 2.2 Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde tümör boyutu (T) (48)

Primer Tümör (T)
Tx: Primer tümör saptanmamaktadır
T0: Primer tümör kanıtı yok
Tis: İn situ karsinom (DKIS ya da meme başının Paget hastalığı)
T1: Tümör ≤ 2 cm
T1mi: 0,1 cm veya daha küçük mikroinvazyon odağı varlığı
T1a: Tümör $> 0,1$ cm fakat $\leq 0,5$ cm
T1b: Tümör $> 0,5$ cm fakat ≤ 1 cm
T1c: Tümör > 1 cm fakat ≤ 2 cm
T2: Tümör > 2 cm fakat ≤ 5 cm
T3: Tümör > 5
T4: Boyuttan bağımsız olarak tümörün göğüs duvarına ve/veya deriye direkt yayılımı (ülserasyon veya deri nodülleri)
T4a: Göğüs duvarına yayılım var (sadece pektoral kas invazyonu bulunması yeterli değil)
T4b: Deride ülserasyon, ipsilateral meme derisinde satellit nodül veya ödem (peaud'orange dahil)
T4c: T4a ve T4b'nin birlikteliği
T4d: İnflamatuvar karsinom

Tablo 2.3 Meme tümörleri TNM evreleme sisteminde bölgesel lenf nodu (N) ve uzak metastaz durumu (M) (48)

Klinik Lenf Nodu Durumu (cN)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarına metastaz
N2	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarında klinik olarak fiks metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda saptanmış ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı
N2a	Birbirlerine ya da çevre dokulara fiks ipsilateral level 1,2 aksiller lenf nodları
N2b	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarında metastazın klinik kanıtlarının yokluğunda internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak saptanmış lenf nodu metastazları
N3	İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodlarının durumuna bakılmaksızın, ipsilateral infraklaviküler (level 3) lenf nodlarında ya da level 1,2 aksiller lenf nodu ile ipsilateral internal mammaryan lenf nodu tutulumunun birlikte olması veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı
N3b	İpsilateral internal mammaryan ve aksiller lenf nodlarında metastaz
N3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
Patolojik Lenf Nodu Durumu (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
pN0	Histolojik olarak saptanmış bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında en büyük çapı 0,2 mm'yi geçmeyen kümelenmiş izole tümör hücreleri
pN0 (mol+)	İzole tümör hücresi tespit edilmeyen RT-PCR ile pozitif moleküler bulgular
pN1	Mikrometastaz ya da 1-3 ipsilateral aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya sentinal lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazı
pN1mi	Mikrometastazlar (0,2 mm'den büyük ve/veya 200 hücreden fazla ancak 2 mm'den küçük)
pN1a	En az bir metastazın >2 mm olduğu 1-3 aksiller lenf nodu metastazı
pN1b	İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak saptanmayan fakat SLNB ile saptanan makro ya da mikro metastaz varlığı
pN1c	Aksiller lenf nodlarında 1-3 metastaz ve klinik olarak saptanmayan fakat SLNB ile saptanan makro ya da mikro metastazlı internal mammaryan lenf nodu metastaz varlığı
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodunda metastaz olmadan klinik olarak saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazları
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri >2 mm)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazının yokluğunda klinik olarak saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazı
pN3	
pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az biri > 2mm) ya da infraklaviküler/level 3 lenf nodlarında metastaz
pN3b	Bir ya da daha fazla pozitif aksiller lenf nodunun varlığında klinik olarak saptanmış ipsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı; ya da 3'ten fazla aksiller lenf nodu ve klinik olarak saptanmamış fakat SLNB ile makro veya mikrometastaz saptanmış internal mammaryan lenf nodu metastazları
pN3c	İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarına metastaz
M0: uzak metastaz yok; M1: uzak metastaz var	

Tablo 2.4 Meme tümörlerinde TNM evre grupları (48)

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

Nekroz: Nekroz, tümör boyutu ve derecesi ile ilişkilidir. Nekrozun nod pozitif ve negatif hastalarda önemli bir kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (20).

Tümör hücre proliferasyonu: Tümörün proliferatif aktivitesi, prognostik ve prediktif öneme sahip bir parametredir (49). Ki-67 skorumla yöntemi ve eşik değerleri konusunda uluslararası bir fikir birliği olmaması, tekrarlanabilirliğinin düşük olması nedeniyle klavuzlarda rutin olarak önerilmemektedir. Ki-67 skorunu; tümör derecesi, ER ve HER2 durumu gibi diğer parametrelerle ilişkilendirmek, kanserin biyolojisini doğru bir şekilde karakterize etmekte faydalı olabilir (21).

Steroid hormon reseptör durumu: ER prediktif bir belirteçtir, $\geq$ %1 nükleer ER ekspresyonu gösteren meme kanserli hastaların, endokrin tedavilerden yararlanma olasılığı yüksektir. ER aynı zamanda prognostiktir; ER-pozitif meme kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları ER-negatif meme kanserlerinden daha iyi olmakla birlikte tümör derecesi ve evresinden de etkilenmektedir. İlk tanıdan on yıl sonra bile geç nüksler meydana gelebilir. ER-pozitif kanser grubu içinde, PR ekspresyon kaybının endokrin tedaviye dirençle ilişkili olduğu bildirilmektedir (50,51).

HER2 tayini: HER2 hem prognostik hem de prediktif bir belirteçtir. HER2 overekspresyonu/amplifikasyonu anti-HER2 hedef tedavilere ve neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıtın göstergesidir (56).

AR durumu: Metaanalizler erken evre meme kanserli hastalarda AR ekspresyonu ve

yüksek AR mRNA seviyelerinin, hastalıksız sağkalım ve daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (52,53).

Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi: Neoadjuvan tedaviden sonra patolojik tam yanıtın elde edilmesi, HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanserleri için önemli bir prognostik parametredir (54).

Gen ekspresyon ifadeleri: Günümüzde meme kanseri tanısı alan hastalarda en iyi tedavi rejiminin planlanması amacıyla tümör moleküler alt tiplerini belirlemeye yönelik genomik çok parametrelili prognostik, prediktif paneller geliştirilmiştir. Oncotype DX, Mammprint, Endopredict, PAM50, IHC4 ve Breast cancer index bu panellerden bazılarıdır. Erken evre, ER pozitif, Ki67 indeksi düşük, lenf nodu tutulumu olmayan meme kanseri hastalarında kemoterapi gerektiren alt grupların belirlenmesinde multigen testler önem kazanmıştır. Yüksek rekürrens riski olan hastalara sistemik tedavi uygulanırken, düşük riskli hastaları kemoterapötik ajanların potansiyel olumsuz yan etkilerinden korumaktadır. Düşük risk nüks skorları (0-17) olan hastalarda, adjuvan kemoterapi ile sağkalım faydası elde etme olasılığı düşüktür. Tersine, yüksek risk rekürrens skorları (≥ 31) olan hastalarda adjuvan kemoterapi sağkalımı önemli derecede arttırmaktadır (48). MammaPrint, erken evre meme kanserinde nüks riskini değerlendirmek için ilgili genlerin (BIRC, UBE2C, DHCR7, RBBP8, IL6ST, AZGP1, MGP ve STC2, CALM2, OAZ1 ve RPL37A) ekspresyon seviyelerini değerlendiren FDA onaylı mikroyarray tabanlı bir testtir. Meme kanseri tanısı alan hastalarda, hangi hastaların kemoterapi ihtiyacı olduğu tespit edilmektedir (55).

Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL): TIL değerlendirmesi prognostik bir belirteç olarak önem kazanmaktadır. Yüksek TIL skorları, triple negatif ve HER2 pozitif meme karsinomlarında neoadjuvan tedaviye iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur (56).

2.4.4. Meme Kanseri Sınıflaması

Günümüzde invaziv meme karsinomlarının sınıflandırılması, tüm dünyada kabul görmekte olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmaktadır. Bu sınıflandırmanın temeli histopatolojik görünüme dayanmaktadır.

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2019’da yayınlanan DSÖ Meme Tümör Klasifikasyonunda memenin epitelyal tümörleri sınıflandırması Tablo 2.5.’de ele alınmıştır (21).

Tablo 2.5 Dünya Sağlık Örgütü Meme Epitelyal Tümör Sınıflaması (21)

Epitelyal tümörler	
Benign epitelyal proliferasyonlar ve prekürsörler	• Olağan duktal hiperplazi • Kolumnar hücreli lezyonlar, flat epitelyal atipi • Atipik duktal hiperplazi
Adenozis ve benign sklerozan lezyonlar	• Sklerozan adenozis • Mikroglandüler adenozis • Radyal skar/kompleks sklerozan lezyon
Adenomlar	• Tübüler adenom • Laktasyon adenomu • Duktal adenom
Epitelyal-myoepitelyal tümörler	• Pleomorfik adenom • Adenomyoepitelyoma • Malign adenomyoepitelyoma • Epitelyal-myoepitelyal karsinom
Papiller neoplaziler	• İntraduktal papillom • Papiller duktal karsinoma in situ • Enkapsüle papiller karsinom • Enkapsüle papiller karsinom, invaziv • Solid papiller karsinom (in situ ve invaziv) • İnvaziv papiller karsinom
Non-invaziv lobüler neoplazi	• Atipik lobüler hiperplazi • Lobüler karsinoma in situ
Duktal karsinoma in situ	
İnvaziv meme karsinomu	• İnvaziv meme karsinomu, spesifiye edilemeyen • İnvaziv lobüler karsinom • Tübüler karsinom • Kribriform karsinom • Müsinöz karsinom • Müsinöz kistadenokarsinom • İnvaziv mikropapiller karsinom • Apokrin differansiyasyon gösteren karsinom • Metaplastik karsinom
Nadir ve tükürük bezi tipi tümörler	• Asinik hücreli karsinom • Adenoid kistik karsinom • Sekretuar karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Polimorföz adenokarsinom • Ters polarite gösteren uzun hücreli karsinom
Nöroendokrin neoplaziler	• Nöroendokrin tümör /Nöroendokrin karsinom

2.4.5. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Meme kanseri moleküler düzeyde heterojen olup, davranış ve prognoz farklılıklarına yol açan farklı gen ekspresyon paternleri vardır (57). Son yirmi yılda karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, Sanger sekanslama, yeni nesil dizileme teknikleri sayesinde elde edilen moleküler veriler ile bireyselleştirilmiş tedavi hedeflenerek meme kanseri prognostik ve prediktif alt gruplara ayrılmıştır (58). Sınıflandırmada normal meme benzeri ve claudin-low grupları yanı sıra, immunohistokimyasal olarak tanımlanabilen 4 ana grup bulunmaktadır; luminal A, luminal B (HER2-/+), HER2 zengin ve bazal benzeri (57).

Moleküler olarak luminal tip terimi; ER eksprese eden tümörler için kullanılır. Luminal A grubu tümörlerin çoğu düşük derecelidir. ER pozitif, HER2 negatif grup, sağkalım açısından en iyi grubu oluşturur (58).

Luminal B tümörler ise HER2 negatif veya pozitif, PR pozitif veya negatif olabilir. Ki67 skorları luminal A tümörlere göre daha yüksektir.

ER, PR ve HER2 negatif triple negatif tümörler, meme kanserlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. Bazal-benzeri meme tümörleri ise çoğunlukla triple negatif fenotipe sahip olup, yüksek histolojik dereceli tümörleri içerir. Bu tümörler immunohistokimyasal olarak yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler ve EGFR gibi bazaloid marker ekspresyonu gösterirler. Klinik olarak bir grup bazal-benzeri tümörlü hasta çok kötü prognoza sahiptir ve günümüzde bu tümörler için hedefe yönelik tedaviler sınırlıdır (58).

Yeni nesil sekanslama gibi moleküler analizler çok maliyetli olduğundan kullanımı yaygın değildir. Rutinde ER, PR, HER2 ve Ki-67 biyobelirteçleri ile immunohistokimyasal sınıflandırma yaygın kullanılmaktadır (Tablo 2.6.) (59).

Tablo 2.6 Meme kanseri moleküler alt tiplerinin immunprofilleri (59)

Luminal A	ER: pozitif PR: pozitif HER2: negatif Ki-67 proliferasyon indeksi: düşük
Luminal B (HER2-negatif)	ER: pozitif HER2: negatif Aşağıdakilerden en az biri: Ki-67 proliferasyon indeksi: yüksek PR: negatif veya düşük
Luminal B (HER2-pozitif)	ER: pozitif HER2: overekspresye veya amplifiye Ki-67 proliferasyon indeksi: herhangi bir değer PR: herhangi bir değer
HER2-pozitif (non-luminal)	HER2: overekspresye veya amplifiye ER: negatif PR: negatif
Bazal benzeri	ER: negatif PR: negatif HER2: negatif Stokeratin5/6 ve/veya EGFR: pozitif

2.4.6. Triple Negatif ve HER2 Zengin Meme Kanseri

Triple-negatif meme kanserleri (TNMK) ER, PR ve HER2 ekspresyonu göstermeyen meme kanserleri olarak tanımlanmaktadır (60). TNMK, (ER-/PR-/HER2-) tüm meme kanserlerinin %10-25'ini oluşturur (1,61).

Triple-negatif meme kanserlerinin temel klinikopatolojik özellikleri; genç hasta grubu, büyük tümör boyutu, yüksek tümör derecesidir. Tümör boyutu ile lenf nodu metastazları arasında zayıf bir ilişki olması, yüksek kemosenitiviteye sahip olmaları, tanıdan sonraki birinci ve üçüncü yıl boyunca daha yüksek beyin metastazı ve nüks oranları ve diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında, ilk metastatik olaydan sonra daha kısa yaşam süresine sahip olmaları da davranışsal özellikleri arasında sayılabilir (62-63).

Triple-negatif meme kanserlerinin ortak histopatolojik özellikleri hücresel pleomorfizm, yüksek çekirdek/sitoplazma oranı, yüksek mitotik aktivite, itici tarzda büyüme ve santral/komodo tip nekrozdur (64). TNMK alt tipleri doğrudan tek bir moleküler meme kanseri alt tipine karşılık gelmez. En çok bazal-benzeri alt

kategorisine uymasına rağmen, bazı ER pozitif, HER2 pozitif tümörlerin de bazaloid belirteçleri eksprese edebilmesi nedeniyle TNMK ve bazaloid alt tipin aynı antite olarak algılanması uygun değildir (60). Gen ekspresyon profilini ortaya koyan çalışmalarda bazal benzeri tümörlerin %5-45'inin ER, %14'ünün HER2 eksprese ettiği saptanmıştır. Başka bir çalışmada da gen ekspresyon profili bazal benzeri olan tümörlerin %23'ünün triple negatif fenotipte olmadığı gösterilmiştir (61). TNMK'ların %55-80'i bazaloid fenotiptedir. Bazal/myoepitelyal hücre belirleyicisi olarak sitokeratin 5/6, sitokeratin14, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), p63, CD10, laminin, cKIT kullanılabilmektedir (61). Bazaloid subtip p53 mutasyonu, BRCA-1 mutasyonu gibi çok sayıda kromozomal değişiklik içerir (61).

Hedefe yönelik tedavilerin sınırlı olması, agresif davranış ve kötü prognoz sergilemesinden dolayı TNMK'ların yönetimi oldukça zordur ve spesifik tedavi protokolleri bulunmamaktadır (65). Güncel literatür verileri meme kanseri patogeneğinde, AR'nin rol oynayabileceğini ve özellikle de TNMK'larda tedavi için potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir. TNMK'larda AR ekspresyon sıklığı %12-55 arasındadır. AR için bildirilen ekspresyon oranları çalışmalar arasında büyük farklılıklar gösterse de TNMK'lı vakalardaki ekspresyonunun prognostik değeri olduğu düşünülmektedir (66).

HER2, hücre proliferasyonunu, gelişimini ve hayatta kalmasını düzenleyen EGFR (HER1), ERBB3 (HER3) ve ERBB4 (HER4)'ün de dahil olduğu bir büyüme faktörü reseptörü ailesinin üyesidir. HER2 normal meme epitelinde düşük seviyelerde bulunur. İnvaziv meme karsinomlarının %10-20'sinde, HER2 geni amplifiye olur ve hücre yüzeyinde HER2 proteininin aşırı ekspresyonuna neden olur. Bu proteinin aşırı ekspresyonu kanser hücre proliferasyonu, motilite ve anjiyogenezi uyarak daha agresif kanser biyolojisine neden olur (21). Bu meme kanserleri genelde yüksek histolojik dereceli olup, sıklıkla yüksek dereceli komedo tip duktal karsinoma in situ (DKİS) eşlik etmektedir. HER2 zengin meme kanserleri genellikle pleomorfik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalıdır. İnfiltratif kordonlar, solid hücre yuvaları şeklinde büyüme paterni sergileyebilir (21). Proliferasyon %20-60 aralığında olup, üçlü negatif kanserlere göre ortalama olarak daha düşüktür. Günümüzde hedef tedavilerden ilki olan Trastuzumab'a ek olarak bir dizi anti-HER2 molekül geliştirilmiştir (67). Son dönemde yapılan çalışmaların sonuçları ise AR ve

AR ile ilgili birkaç molekülün kişiselleştirilmiş HER2 zengin meme kanseri tedavisi için yararlı biyobelirteçler ve hedefler olabileceğini düşündürmektedir (1).

2.4.7. Meme Kanseri Tedavi

Meme kanseri tedavisinde, klinik, patolojik özellikler ve evre en önemli parametrelerdir. Tedavi seçenekleri cerrahi, hormonal tedavi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve radyasyon tedavisidir (68). Tümör cerrahisinde parsiyel mastektomi (lumpektomi, segmentektomi, kadranektomi) ve total mastektomi uygulanan seçenekler arasındadır. Radyasyon tedavisi meme koruyucu cerrahilerden sonra ve lokal olarak tekrarlayan hastalığın kontrolü için kullanılır. Endokrin tedavisi, ER pozitif meme kanserli tüm hastalar için standarttır. İmmunohistokimyasal olarak HER2 skor 3 veya in situ hibridizasyon ile amplifikasyon içeren olgularda HER2 reseptörüne karşı insan monoklonal antikorlu olan Trastuzumab etkili bir hedefe yönelik tedavi şeklidir. Ayrıca, HER2'ye ve ilgili reseptörlerine karşı yeni ajanlar, alternatif terapötik seçenekler nüks/metastaz anında ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Kemoterapinin metastatik meme karsinomlu hastaların sağkalımı üzerinde olumlu etkisi mevcut olup, en iyi sonuçlar kombinasyon rejimleri ile elde edilmektedir. Kemoterapi, pozitif aksiller nodlu hastalarda lokal tedaviyi takiben de kullanılmaktadır (16).

2.4.8. Tedavinin Tümör ve Normal Meme Parankimine Etkileri

Kemo-radyoterapinin hem tümör dokusu hem de normal meme parankimi üzerine etkileri mevcuttur. Radyasyon tedavisi, dev tümör hücrelerinin oluşumuna, anormal mitotik figürlere, geniş nekroz alanlarına neden olabilir. Neoplastik olmayan memede en karakteristik radyasyon etkisi, lobüler skleroz, lobül epitel hücrelerinde atipidir (16).

Östrojen reseptörü pozitif tümörlerin endokrin tedavisi, belirgin stromal fibrozis ve tümör hücrelerinde dejeneratif değişikliklere yol açar (16).

Kemoterapi, tümör hücrelerinde adeta histiyositleri taklit edecek kadar vakuolizasyona neden olabilir. Aynı zamanda, normal parankimde lobül epitel hücrelerinin atipisi ve lobül atrofisine yol açabilir (16).

Neoadjuvan kemoterapi sonrası çoğu zaman tümör derecesi değişmez. Tedavi etkisiyle bazen atipi belirginleşirken, tümörün proliferatif aktivitesi azalır (16). Neoadjuvan tedavi sonrası uygun makroskopik örnekleme ve raporlanmaya ilişkin ayrıntılı kılavuzlar yayınlanmıştır (69). Ödem, fibroelastozis, hyalinize vasküler stroma, histiyositler, kronik enflamasyon ile karakterize tümör yatağının dikkatli bir şekilde incelenmesi, patolojik yanıtın derecesini belirlemekte kritik öneme sahiptir. Pratikte en çok uygulanan yöntemler *Residual Cancer Burden* ve *Miller-Payne* yanıt skorlama sistemleridir (70, 71).

2.5. Meme Kanseri Androjen Reseptörünün Rolü

Östrojen ve progesteron yanı sıra androjen ve AR'lerin de memenin fizyolojik gelişimi için gerekli olduğu düşünülmektedir. AR inaktive edilmiş farelerde görülen azalmış meme büyümesi veya anormal meme gelişimi bunu destekleyen kanıtlar olarak gösterilebilir (72).

Androjenler dolaşımdaki baskın seks hormonlarını temsil eder (1). Beş tür androjen bulunmaktadır; dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), dehidroepiandrosteron (DHEA), androstenedion (AS), testosteron (T), dihidrotestosteron (DHT). Bunlardan sadece T ve DHT AR'ye bağlanabilir (73). Kadınlarda androjenler fizyolojik olarak adrenal bezlerde, overlerde ve adipositlerde üretilir (73).

Normal meme dokusunda T, aromataz olarak da bilinen sitokrom P450 ailesi üyesi CYP19A1 enzimi ile aromatzasyon yoluyla 17 β -östradiole dönüştürülebilir. T'nin östradiol veya DHT'ye dönüşümü, sırasıyla iki metabolik enzimin, aromataz ve steroid 5 alfa redüktaz (SRD5A)'ın ekspresyonuna ve aktivitesine bağlıdır. Bu nedenle, AR ve ER α sinyal yolları meme gelişiminde etkilidir (74). Aromataz mRNA düzeyleri ve 5 α -Redüktaz aktivitesi meme kanserli dokularda non-tümöral meme dokusuna kıyasla 4-8 kat artmıştır (75).

Androjenler ve AR ayrıca, her iki cinsiyette ergenlik sırasındaki östrojen aracılı kontrolsüz hücre proliferasyonunu baskılamaktan sorumludur (76). AR, hamileliğin son evreleri ve emzirme dönemi dışında, meme duktus ve lobüllerinde sürekli olarak eksprese edilir. Aksine, ER seviyeleri, özellikle menstrüel siklusun farklı aşamalarında ve gebelik aşamalarında dalgalanma gösterir (77). İnsan meme dokularında benzer AR ve ER ekspresyon modelleri bulunmuştur. AR ve ER normal meme epitel hücrelerinde birlikte ifade edilse de, meme kanser hücrelerinde ER ekspresyonun değişebildiği ve farklı meme kanseri alt tipleri ile sonuçlanabildiği bilinmektedir (74,78).

Androjenler arasında, DHT AR'ye en yüksek afinite ile bağlanmaktadır ve testosteronla birlikte AR'nin transkripsiyonel aktivitesini arttırmaktadır. DHT'nin plazma konsantrasyonları normal kadında ve meme kanserli kadınlarda oldukça düşüktür. Ancak, DHT konsantrasyonları meme kanserli dokularda plazmada olduğundan üç kat daha yüksektir ve bu da meme kanserlerinde DHT'nin olası lokal üretimini düşündürmektedir (75).

Androjen reseptörü, çoğu insan meme kanserinde tespit edilmiştir ve invaziv meme kanseri hastalarının %77'sinde eksprese edildiği bulunmuştur (2). Genellikle primer meme kanserlerinin %80'i ve metastatik meme tümörlerinin %60'ı AR eksprese eder, ancak ekspresyonu alt tiplere göre değişir (79). AR'nin meme kanserindeki rolünü ve prediktif değerini araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır ancak meme tümörlerinde A/AR'nin biyolojik önemi belirsizliğini hala korumaktadır (75, 80).

Dolaşımdaki androjenlerin seviyeleri ve androjenle ilgili enzimlerin bozulmuş ekspresyonu, meme kanserindeki AR sinyalinde önemli bir rol oynar. Fizyolojik koşullar altında, bir kadının yaşamı boyunca dolaşımdaki androjen seviyeleri östrojen seviyelerinden daha yüksektir. Ancak androjen seviyeleri menopoz sonrası kadınlarda menopoz öncesi kadınlara göre azalır. İlginç bir şekilde, meme kanserli postmenopozal kadınlarda yüksek androjen seviyeleri bulunmuş ve meme kanseri riski ile ilişkili olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir (81).

Plazma androjen seviyelerinin meme kanseri riski ile ilişkisine dair çelişkili yayınlar vardır. T ve AS düzeylerinin DHEA ve DHEAS'a göre meme kanser riski

ile daha yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (82, 83). T ve AS'nin östrojen sentezi için de öncüller olması nedeniyle hem androjen hem de östrojenler tümör hücre proliferasyonunu uyarmaktadır (83,84).

“Androjen fazlalığı teorisinde” yüksek androjen dolaşım düzeylerinin, özellikle de ER pozitif meme kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (85). Çoğu epidemiyolojik çalışma dolaşımdaki yüksek androjen düzeyleri ile meme kanseri riskindeki artışın ilişkisini desteklemektedir (81,86).

Başka bir görüş ise androjenlerin memeyi östrojen ile indüklenen stimülasyondan, artmış proliferasyondan ve kanser gelişiminden koruduğudur. Kemirgen meme kanseri modellerinde T'nin ve DHT'nin östrojene aromatize olma potansiyeline rağmen AR aktivasyonu yolu ile antiproliferatif ve pro-apoptotik etkili olduğu gösterilmiş ve T'nin mitojenik ve kanser-geliştirici östrojen etkilerini memeli epitelinde kısıtladığı ileri sürülmüştür (87).

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

- 1) Androjenler östrojen öncülü olup, östrojenlere dönüştürülmektedir.
- 2) Androjenler direkt olarak ER'ye bağlanıp östrojenik etki gösterebilir. Adrenal androjenler, T ve DHT'ye kıyasla ER'ye daha yüksek afiniteye ve daha potent etkiye sahiptirler.
- 3) Androjenler direkt AR'ye bağlanıp androjenik etkiler ortaya çıkarmaktadır.
- 4) Androjenler PR'ye bağlanabilir ve progestasyonel etkiler ortaya çıkarabilir.
- 5) Androjenler prolaktin ve prolaktin reseptörü ekspresyonunu stimüle edip prolaktin fonksiyonu görebilirler (88).

Yapılan birçok çalışma bizi artmış androjen ve östrojenlerin reproduktif sistemdeki birçok dokuda tümör oluşumunda sinerjistik çalıştığını gösteren bir hipoteze götürmektedir (88).

2.5.1. HER2 Zengin Meme Kanserinde Androjen Reseptörünün Rolü

HER2, invaziv meme kanseri sınıflandırması için kullanılan en önemli biyobelirteçlerden biridir ve invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sinde aşırı eksprese edilir (89). Genellikle, HER2 zengin meme kanseri, HER2 (-) meme kanserine kıyasla daha kötü prognoz gösterir; ancak HER2+/ER+ tümörler daha iyi prognoza sahiptir (89). HER2 zengin meme kanserlerinin yaklaşık %60'ında AR ekspresyonu görülür (2). AR, ER ve HER2 birlikte eksprese edildiğinde, daha az agresif bir fenotip ile ortaya çıkar ve hastalar daha iyi prognoza sahiptir (90). Öte yandan, AR+/ER-/PR- olan HER2 zengin meme kanserinde, daha yüksek seviyelerde HER2 ekspresyonu ve apokrin moleküler profil izlenir (91). İlginçtir ki, apokrin tipte HER2 zengin tümörleri ER-/AR+ olmalarına rağmen ER+/AR+ meme kanseri ile benzer ekspresyon profilleri göstermektedir. Bu gözlem, AR yolunun ER varlığından bağımsız ancak benzer bir mekanizma ile etkili olduğunu göstermektedir (92). Mehta ve ark. çalışmasında AR+/ER-/PR-, HER2 zengin tümörlerde, metabolik süreçler, apoptoz ve hücre döngüsü ile ilgili 75 adet AR tarafından düzenlenen gen tanımlanmıştır (93). ER+ meme kanserinde ER tarafından regüle edilen mekanizmalarda olduğu gibi, DHT tedavisinden sonra hücre döngüsü ile ilişkili genlerin up-regüle, apoptozla ilişkili genlerin ise down-regüle olduğu gösterildi (93).

Çeşitli çalışmalardaki bulgular AR ve AR ile ilgili birkaç molekülün, kişiselleştirilmiş HER2 zengin meme kanseri tedavisi için yararlı biyobelirteçler ve hedefler olabileceğini düşündürmektedir (1). Bu gözlemler, AR'nin hem monoterapi, hem de AR+/HER2+ meme kanserinde anti-HER2 ilaçlar ile kombinasyonunun umut verici yeni bir hedef olabileceğini düşündürmektedir (1).

2.5.2. Triple Negatif Meme Kanserinde Androjen Reseptörünün Rolü

Triple negatif meme kanseri, tüm meme kanseri tiplerinin %10-20'sini oluşturur ve ER, PR ve HER2'nin ekspresyon yokluğu ile tanımlanır (1). Çok agresif bir kanser türü olarak kabul edilir ve şu an için standart tedavisi kemoterapidir (1). Terapötik seçenekleri arttırmak için TNMK'nın moleküler özelliklerini analiz eden ve tanımlayan bir dizi çalışma yapılmıştır. Gen ekspresyon profili, bu tümörleri; bazal benzeri, immünomodülatör, mezenkimal, mezenkimal kök hücre benzeri ve

luminal androjen reseptörü (LAR) olmak üzere altı alt tipe ayırmıştır (94). Bununla birlikte, bir kısım araştırmacı ise iki grup TNMK önermektedir; AR+/TNMK ve AR-/TNMK (95). AR+/TNMK alt tipinde (%16), AR ve AR ile ilgili genler yüksek oranda eksprese edilmektedir (96). TNMK vakalarında AR pozitifliği %12-55 oranında bildirilmektedir. Küçük tümörlerde ve metastatik olmayan vakalarda AR pozitifliği daha sıktır (1,97, 98, 99).

Bazı çalışmalar ise AR'nin TNMK için negatif bir prognostik belirteç olduğunu öne sürmüş ve AR'nin ileri evre hastalarda daha sık görüldüğünü ve AR'nin tümör büyümesinden sorumlu olduğunu düşündürmüştür (2, 99, 100). Farklı klinik kohortların olduğu bir çalışmada yalnızca radyoterapi alan TNMK hastalarında AR ekspresyonu ile lokal nüks arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu gözlem, AR+/ TNMK'da AR'nin radyoterapi direnci için bir belirteç olabileceği ve anti-androjen tedavinin potansiyel faydasının altını çizmektedir (101).

Androjen reseptörü'nün olumlu prognostik belirteç olduğunu destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır. 190 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, AR-/TNMK ile karşılaştırıldığında, AR+/TNMK alt tipine sahip olanların daha iyi prognoz gösterdiği ortaya konmuştur (102). 45 TNMK hastasının dahil olduğu başka bir çalışmada, AR'nin kemoterapiye dirençli hastalarda hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (103). Toplam 2826 TNMK hastasının dahil edildiği 13 çalışmanın meta-analizinde AR+/ TNMK'nın daha düşük tümör derecesine ve nüks oranlarına sahip olduğu ancak artmış lenf nodu metastazı riski olduğu bildirilmiştir (104). 19 çalışmanın yer aldığı başka bir metaanalizde AR'nin iyi prognostik belirteç olduğu gösterilmiş ve anti-androjen ajan olan bikalutamid metastatik AR+/TNMK tedavisi için önerilmiştir (105).

Androjen reseptörü'nün TNMK'daki prognostik rolüne ilişkin çelişkili literatür verilerine rağmen, AR, meme kanseri tedavisi için ilgi çekici bir hedef molekül olmaya devam etmektedir. Anti-androjenler devam etmekte olan TNMK klinik çalışmalarında kullanılan umut verici ilaçlar arasındadır (101, 106).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 08/02/2021 tarih ve 04/2021 sayılı SBÜ Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı akademik kurul kararı ve 23/12/2020 tarihli, 2020/14-2 karar numaralı etik kurul onayı alınarak yapılmıştır. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde 2008-2020 yılları arasında Triple negatif (30 olgu) ve HER2 zengin (22 olgu) meme kanseri tanısı almış, NAKT görmüş, NAKT sonrası hastanemizde opere olmuş, klinik takipleri bulunan 52 olgu dahil edildi. Tüm olguların tedavi öncesi trucut biyopsi materyalleri ile tedavi sonrası eksizyon materyallerine ait hematoksilin&eoizin (HE) boyalı preparatlar ve immunohistokimyasal preparatlar (ER, PR, HER2, Ki67, AR) ışık mikroskopunda tekrar değerlendirildi. Olguların trucut biyopsi ve eksizyon materyallerine ait hematoksilin eozin kesitlerde; histolojik tip, tümör derecesi, lenfovaküler invazyon, perinöral invazyon varlığı araştırıldı. Eksizyon materyalleri tedavi yanıtı açısından *MD Anderson Kanseri Merkezi'nin* web tabanlı rezidüel tümör yükü (RCB) skorumaya sistemine göre değerlendirildi (70) ve RCB skorları not edildi. Olguların klinik özellikleri dosya kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. İncelenen dosyalardan olguların yaş, TNM evresi, takip süreleri, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım verileri kaydedildi.

Hormon reseptör (ER/PR) durumu için, ASCO/CAP 2018 klavuzuna göre %1'in altındaki ekspresyonlar negatif kabul edildi.

HER2 için ASCO/CAP 2018 klavuzuna göre, skor 0 ve skor 1 negatif kabul edildi. Skor 2 olan tüm olgular floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile HER2 amplifikasyonu açısından değerlendirildi. İnvaziv tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında güçlü komplet membranöz boyanmalar pozitif (skor 3) olarak kabul edildi.

Tümörde Ki67 proliferasyon indeks skoru için en yoğun olduğu bölgede (hot spot) nükleer pozitiflik gösteren hücrelerin yüzdesi belirlendi. Ki67 eşik değeri %14 olarak kabul edildi (21).

Androjen reseptörü için tümör hücrelerinde boyanma yüzdesi ve boyanma şiddeti (++++/++++) doküman edildi. AR ekspresyon değerlendirilmesi için ER ve

PR'de olduğu gibi kabul görmüş ve standart bir değerlendirme henüz bulunmamaktadır. Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak %1 ve üstü, herhangi bir şiddette nükleer AR boyanması pozitif kabul edildi (99). Olağan duktus yapılarındaki AR boyanması iç kontrol olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi kor biyopsi örneklerinde ve NAKT sonrası rezidü tümör mevcutsa eksizyon materyallerinde AR ekspresyonları araştırıldı. AR ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler, tedavi yanıtı, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ilişkisi incelendi.

➤ Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibi sıralandı;

- 2008-2020 yılları arasında hastanemizde trucut biyopsi ile TNMK veya HER2-zengin meme kanseri tanısı almış,
- AR immunekspresyonu değerlendirilmiş,
- NAKT almış,
- NAKT sonrası cerrahisi hastanemizde yapılmış, eksizyon materyalinde rezidü tümör mevcut ise AR immunekspresyonu yeniden değerlendirilmiş,
- Sağkalım verilerine ulaşılabilen
- Patoloji arşivinde HE ve AR immunohistokimya preparatları bulunan hastalar dahil edildi.

➤ Çalışmadan dışlama kriterleri aşağıdaki gibi sıralandı;

- Tanı, medikal ve cerrahi tedavileri, takipleri hastanemizde yapılmamış,
- Patoloji arşivinde HE ve AR immunohistokimya preparatları bulunmayan
- Klinik verilerine ulaşamayan hastalar.

3.1. İmmunohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal yöntem için parafin bloklardan hazırlanan kesitler poly-L-lysin kaplı lamlara alınarak bir gece 37 derecelik etüvde bekletildi. AR için SP107 (Ventana, Tucson, AZ, USA), ER için SP1 (Ventana, Tucson, AZ, USA), PR için 1e2 (Ventana, Tucson, AZ, USA), Ki67 için 30-9 (Ventana, Tucson, AZ, USA), HER2 için SP3 (Cell Marque) klonları kullanıldı. Standart prosedürde AR için 32

dakika, ER: 20 dakika, PR: 28 dakika, Ki67: 20 dakika, HER2 için 32 dakika inkübasyon süreleri uygulandı. HER2 antikoru 1/500 dilüsyonda iken, diğerleri kullanıma hazır antikorlardı. Tüm işlemler Ventana Bench Mark Ultra (Ventana, Tucson, AZ, USA) cihazında gerçekleştirildi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik çalışmaları Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmelerde immünohistokimyasal boyamalar yönünden gruplar arası karşılaştırmalar ve boyama pozitiflikleri üzerindeki bireysel ve hastalığa ait özelliklerin etkileri çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu parametreler açısından fark bulunup bulunmadığı Ki-kare ya da Fisher's-Exact testleri (olgularda gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak araştırıldı. Hayatta kalma eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak çizildi ve gruplar arasındaki hayatta kalma farklılıkları log-rank testi kullanılarak belirlendi. P değerinin 0.05'in altında ve 0.05'e eşit olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 52 olgunun yaş ortalaması 51.8 (min:23-max:78) idi. Olguların 20'si (%38,4) premenopozal, 32'si (%61,6) postmenopozal dönemdeydi.

Kor biyopside olguların 49'unun (%94.2) invaziv meme karsinomu, spesifiye edilemeyen tip, 1'inin (%1.9) metaplastik karsinom, 2'sinin (%3.8) diğer nadir görülen tip tanısı aldığı görüldü.

Olguların moleküler alt tiplerine bakıldığında 22'sinin (%42.3) HER2-zengin, 30'unun (%57.7) Triple negatif grupta olduğu görüldü.

NAKT öncesi tümör derecesine bakıldığında; 18'inin (%34.6) derece 2, 34'ünün (%65.4) derece 3 olduğu belirlendi. NAKT sonrası rezidü tümör izlenen 38 olgunun 12'si (%31.6) derece 2, 26'sı (%68.4) derece 3 idi. NAKT öncesi ile sonrası arasında tümör derecesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

NAKT öncesi 52 olgunun 6'sında (%11.5) LVİ izlenirken, 46 (%88.5) olguda LVİ görülmedi. NAKT sonrası ise 16 olguda LVİ görülürken (%30.8), 36 olguda (%69.2) LVİ izlenmedi. NAKT öncesi LVİ sıklığı % 11.5, iken NAKT sonrası % 30.8'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$).

Olguların perinöral invazyon (PNİ) durumlarına bakıldığında NAKT öncesi 1 (%1.9) olguda izlenirken, 51 (%98.1) olguda PNİ izlenmedi. NAKT sonrası ise 7 olguda görülürken (%13.5), 45 olguda (%86.5) PNİ görülmedi.

Çalışmaya alınan 52 olgunun NAKT öncesi tümör evre dağılımına bakıldığında 6'sı (%11.5) T1, 28'i (%54.1) T2, 10'u (%19.2) T3, 8'i (%15.2) T4 idi. Lenf nodu durumuna bakıldığında 43'ünde (%82.6) lenf nodu metastazı (LNM) var iken, 6'sında klinik, radyolojik olarak LNM negatif idi. 3 (%5.8) olguda lenf nodu durumu belirsizdi.

NAKT sonrası tümör evresine bakıldığında ypT0: 18 (%34.6) olgu, ypT1: 20 (%38.5) olgu, ypT2: 5 (%9.6) olgu, ypT3: 7 (%13.5) olgu, ypT4: 2 (%3.8) olgu saptanmıştır. NAKT sonrası lenf nodu durumuna bakıldığında LNM olan olgu sayısı 24 (%46.1) olup, 13'ünde ekstrakapsüler yayılım izlendi.

Olgularda in-situ karsinom varlığına bakıldığında 20'sinde (%38.5) mevcut olup, 32'sinde (%61.5) in situ görülmedi.

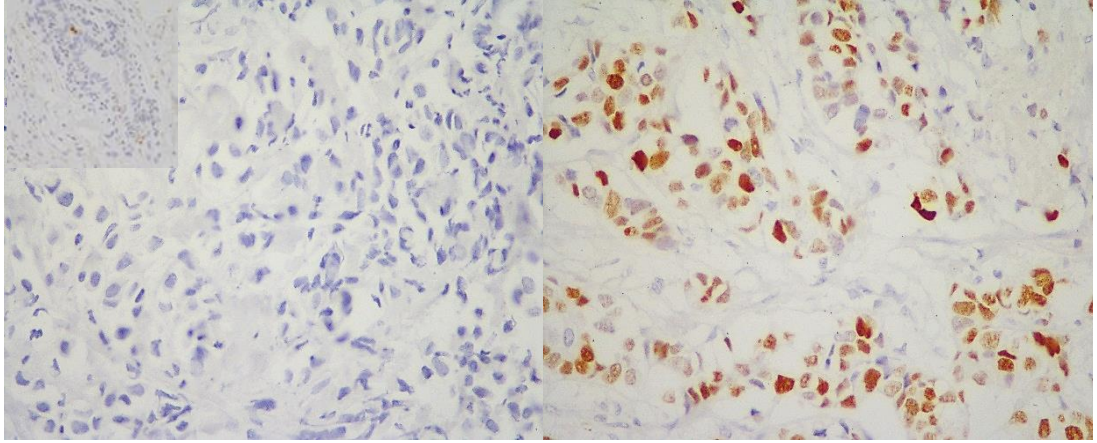
Çalışmaya alınan 52 olgunun NAKT öncesi Ki67 skoru ortalama %43.1 iken (min:%10-max:%90), NAKT sonrası rezidü tümörü olan 38 olguda Ki67 skoru ortalama %40.7 (min:%15, max:%80) olarak saptandı. NAKT öncesi ve sonrası Ki67 değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.21$) (Tablo 4.1).

Çalışmaya alınan olguların NAKT öncesi AR negatif grubun Ki67 skoru ortalama %54,33 iken, AR pozitif grubun Ki67 skoru ortalaması %38,65 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04$).

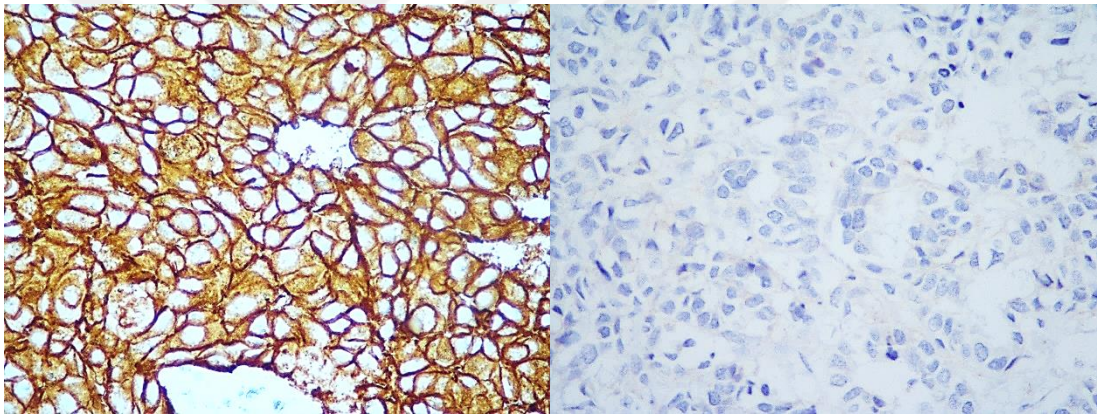
Tablo 4.1 NAKT Öncesi ve Sonrası Ki67 Skorlarının Karşılaştırılması

Ki67	N	Ort (%)	Min(%)	Max(%)	p
NAKT Öncesi	52	43.1	10	90	0.21
NAKT Sonrası	38	40.7	15	80	

NAKT öncesi tüm olgularda ER ve PR negatif olup, NAKT sonrası 7 (%18.4) olguda ER/PR ekspresyonu görüldü (Resim 1). Bu olguların 4'ü (%57,1) HER2 zengin, 3'ü (%42,9) TNMK idi. NAKT sonrası ER durumu pozitifleşen bu olguların 4'ünde (%57,1) ER boyanma yüzdeleri %90 ve üzeri, 3'ünde (%42,9) %10'nun altındaydı. Aynı zamanda ER pozitifleşen 7 olgunun 2'sinde (%28,5) AR negatif izlendi. ER ve PR ekspresyonları pozitifleşen 7 olgunun 5'inde (%71,4) AR boyanma yüzdesinde değişim varken, 2'sinde (%28,6) AR boyanma yüzdesinde değişim görülmedi. ER ve PR ekspresyonları pozitifleşen 7 olgunun hiçbirinde AR ekspresyonunda pozitif yönde değişim izlenmedi. HER2 zengin meme kanseri olup, ER/PR pozitifleşen, 4 olgudan 3'ünün NAKT sonrası HER2 negatifleştiği görüldü (Resim 2).



Resim 1 Triple Negatif Meme Kanserli olguda NAKT sonrası izlenen güçlü, yaygın ER ekspresyonu (DAB, x400)

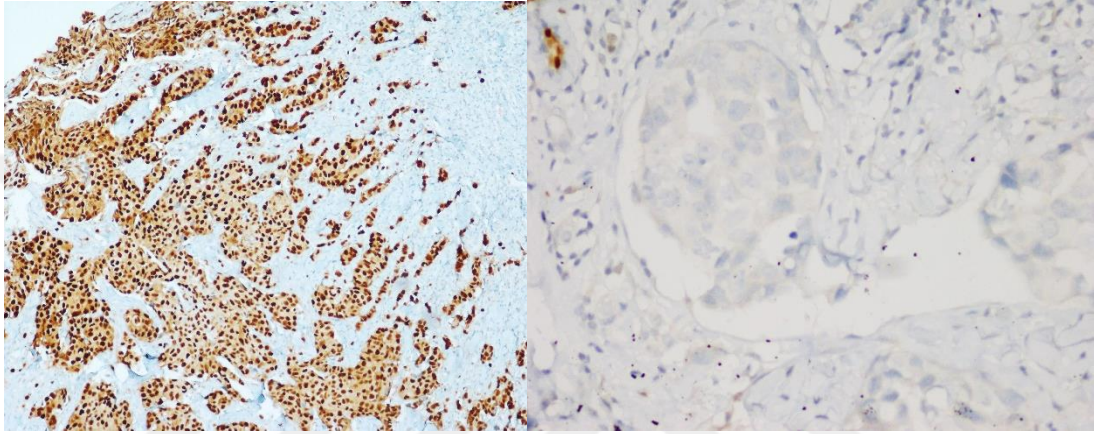


Resim 2 HER2 zengin meme kanserli olguda NAKT sonrası HER2 overekspresyon kaybı (DAB, x400)

Çalışmaya alınan 52 olgunun NAKT sonrasında 38'inde (%73.1) rezidü tümör mevcutken, 14'ünde (%26.9) rezidü tümör saptanmadı. Olguların RCB skoruna bakıldığında, 14'ü (%26.9) skor 0; 10'u (%19.2) skor 1; 14'ü (%26.9) skor 2; 14'ü (%26.9) ise skor 3 olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 52 olgunun NAKT öncesi AR ekspresyon durumu 37 (%71.2) olguda pozitif iken, 15 (%28.8) olguda negatif saptandı. AR negatif 15 olgunun tümü TNMK grubunda olup, HER2 zengin grupta AR negatif olgu izlenmedi. AR pozitif 37 olgunun 22'si (%59.4) HER2 zengin, 15'i (%40.6) TNMK

idi. NAKT sonrası 14 (%26.9) olguda rezidü tümör kalmadığı için AR ekspresyonu 38 olgunun eksizyon materyalinde değerlendirilebildi. Bu 38 olgunun 26'sı (%34.6) NAKT öncesi AR pozitifken, NAKT sonrası 20 (%52.6) olguda pozitiflik izlendi. Kor biyopsi ve eksizyondaki AR ekspresyon durumlarını karşılaştırdığımızda; AR pozitif 9 olgunun negatifleştiği (Resim 3), AR negatif 3 olgunun pozitifleştiği görüldü. 26 olguda değişim izlenmedi (Tablo 4.2).



Resim 3 Triple Negatif meme kanserli olguda NAKT sonrası AR ekspresyon kaybı (DAB, x400)

Tablo 4.2: NAKT öncesi (kor biyopsi) ve sonrası (eksizyon) AR ekspresyon durumu

	NAKT Sonrası AR				
	Pozitif		Negatif		
NAKT Öncesi AR	n	%	n	%	n
Pozitif	17	65.4	9	34.6	26
Negatif	3	25.0	9	75.0	12
Toplam	20	52.6	18	47.4	38

NAKT öncesi kor biyopside AR pozitifken, NAKT sonrası eksizyonda AR negatifleşen 9 olgunun 6'sı Triple negatif, 3'ü HER2 pozitif meme kanseriydi. Bu 9

olgunun NAKT öncesi AR ekspresyon yüzdeleri ortalaması %51,0 boyanma şiddetleri (++) idi. Bu olgulardan 2'sinde (%22,2) NAKT sonrası ER/PR ekspresyonu izlenirken, HER2 skor 3 olan 1 olguda ise HER2'nin negatifleştiği dikkati çekti. Bu olguların NAKT sonrası tedavi yanıtlarına baktığımızda; TNMK olan 6 olgudan 3'ü (%50,0) RCB 3, 2'si (%33,3) RCB 2, 1'i (%16,7) RCB 1 iken HER2 zengin 3 olgudan 2'si (%66,6) RCB 1, 1'i (%33,4) RCB 2 idi.

Menopoz durumuna göre NAKT öncesi AR ekspresyonlarını incelediğimizde; premenopozal olguların 16'sı (%80,0) AR pozitif, 4'ü (%20,0) AR negatifken, postmenopozal olguların 21'i (%65,6) AR pozitif, 11'i (%34,4) AR negatif olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.26$).

Tümör boyutu ile NAKT öncesi AR ekspresyonlarını incelediğimizde; 5 cm'in altındaki tümöre sahip olguların %68,8'i AR pozitif olup, 5 cm'in üzerindeki olguların %75,0'i AR pozitif idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

NAKT öncesi biyopsi materyallerindeki AR ekspresyon yüzdesi ortalama %68.4 iken bu oran NAKT sonrası eksizyon materyallerinde %52.6 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.14$).

NAKT sonrası rezidü tümörü olan 38 olgunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası AR boyanma yüzdeleri değerlendirildiğinde 7 (%18.4) olgunun AR boyanma yüzdesinin arttığı, 17 (%44.7) olgunun AR boyanma yüzdesinin azaldığı ve 14 (%36.8) olgunun AR boyanma yüzdesinin değişmediği görüldü.

Olguların AR boyanma şiddetini (+/++/+++) değerlendirdiğimizde NAKT öncesi 11 (%21.2) olguda (++), 26 (%50) olguda (+++) boyanma izlendi. NAKT sonrası ise 1 (%2.6) olguda (+), 3 (%7.9) olguda (++), 16 (%42.1) olguda (+++) idi.

NAKT sonrası AR ekspresyon yüzdesinde azalma HER2-zengin alt tipte %66.7 iken, TNMK'de %73.3 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo.4.3).

Tablo 4.3 Moleküler alt tipler ile NAKT Sonrası AR ekspresyon yüzdesindeki değişimin ilişkisi

		AR'de Değişim					
		Ekspresyon yüzdesinde azalma		Ekspresyon yüzdesinde artma		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Moleküler Alt Tip	HER2	6	66.7	3	33.3	9	100
	TNMK	11	73.3	4	26.7	15	100
	Toplam	17	70.8	7	29.2	24	100
X ² =0.12 Sd:1 p>0.05							
Fisher'sExact Test							

NAKT öncesi biyopsi materyallerinde derece 2 tümörlerin %17.6'sı AR negatif iken, derece 3 tümörlerin %50'si negatif olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01).

NAKT sonrası LVİ görülenlerin %33.3'ü AR negatifken, %66.7'si AR pozitifdir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tümör derecesi ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Tümör derecesi ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki

		Tedavi yanıtı					
		Yanıt yok/Parsiyel yanıt		Tam yanıt			
		n	%	n	%	n	%
Derece	Derece 2	13	72.2	5	27.8	18	100.0
	Derece 3	25	73.5	9	26.5	34	100.0
	Toplam	38	73.1	14	26.9	52	100.0
X ² =0.10 Sd:1 p>0.05							
Fisher'sExact Test							

HER2-zengin alt grupta tedaviye tam yanıt oranı %45.5 iken, triple negatif grupta %13.3'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Moleküler alt tipler ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki

		Tedaviye yanıt					
		Yanıt Yok/Parsiyel Yanıt		Tam Yanıt			
		n	%	n	%	n	%
Moleküler Alt Tip	HER2	12	54.5	10	45.5	22	100.0
	TNMK	26	86.7	4	13.3	30	100.0
	Toplam	38	73.1	14	26.9	52	100.0
X ² =6.65 Sd:1 p=0.01							
Pearson Ki-kare Test							

NAKT öncesi biyopsi materyallerindeki lvi durumu ile tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.32$). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 NAKT öncesi lenfovasküler invazyon durumu ile tedaviye yanıt arasındaki ilişki

		Tedaviye yanıt					
		Yanıt Yok/Parsiyel Yanıt		Tam Yanıt			
		n	%	n	%	n	%
NAKT Öncesi LVİ	Yok	35	76.1	11	23.9	46	100.0
	Var	3	50.0	3	50.0	6	100.0
Toplam		38	73.1	14	26.9	52	100.0
X ² =1.83 Sd:1 p>0.32							
Fisher'sExact Test							

Tümör boyutuna göre tedavi yanıtını değerlendirdiğimizde 5 cm'in altındaki olguların %31,3'ü tedaviye tam yanıt verirken, tümör boyutu 5 cm'in üzerindeki olguların %20'sinin tedaviye tam yanıt verdiği görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,37$).

NAKT öncesi biyopsi materyallerindeki AR boyanma durumu ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.73$). (Tablo 4.7)

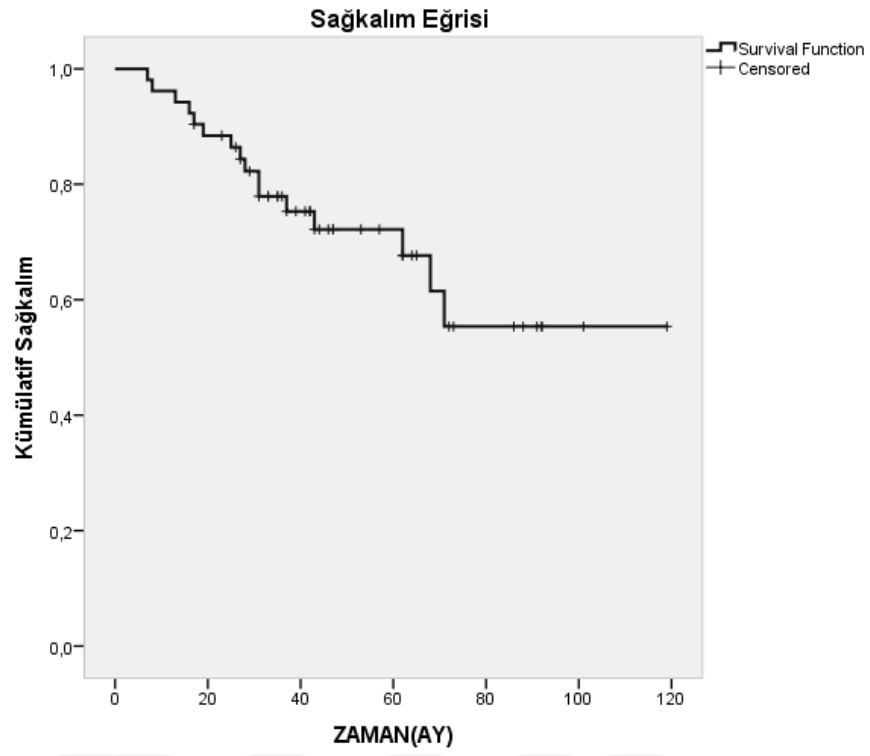
Tablo 4.7 NAKT Öncesi AR Durumu ile Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişki

		Tedaviye yanıt					
		Yanıt Yok/Parsiyel Yanıt		Tam Yanıt		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
NAKT öncesi AR	Negatif	12	80.0	3	20.0	15	100.0
	Pozitif	26	70.3	11	29.7	37	100.0
	Toplam	38	73.1	14	26.9	52	100.0
X ² =0.51 Sd:1 p>0.73							
Fisher's Exact Test							

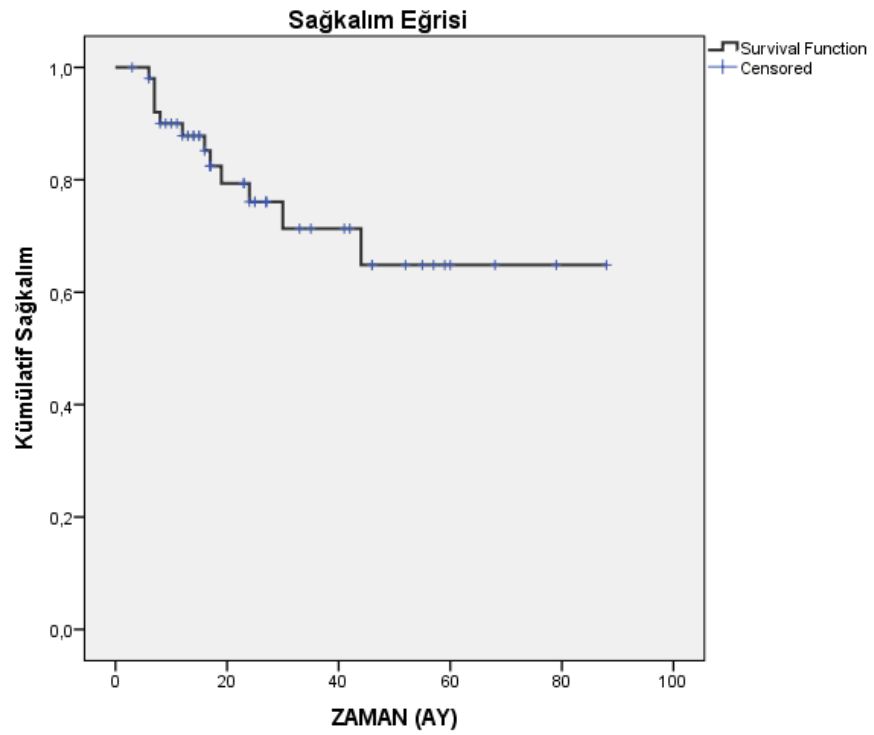
Çalışma grubunun ortalama sağkalım süresi 84.08 ± 7.04 aydı (Resim 4). Çalışma grubunun ortalama hastalıksız sağkalım süresi 64.5 aydı (Resim 5).

Premenopozal grubun ortalama sağkalım süresi 77,6 ay, postmenopozal grubun 81,2 aydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.49$).

Tümör boyutu 5 cm'nin altındaki grubun ortalama sağkalım süresi 93,5 ay, 5 cm'nin üzerindeki grubun 61 ay olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.05$).

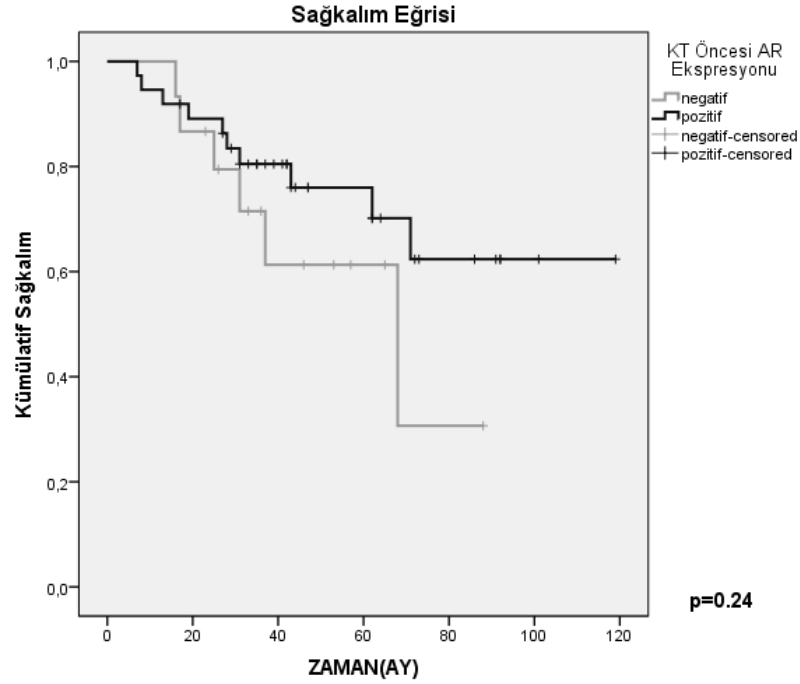


Resim 4: Çalışma Grubunun Genel Sağkalım Eğrisi



Resim 5: Çalışma Grubunun Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

NAKT öncesi AR negatif olan grupta ortalama sağkalım süresi 58 ay, AR pozitif olan grupta 89 ay olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.24$) (Resim 6).



Resim 6: NAKT Öncesi AR Ekspresyonun Sağkalım Üzerine Etkisi

NAKT sonrası AR ekspresyon yüzdesi azalan grupta ortalama sağ kalım süresi 76.1 ay, AR ekspresyon yüzdesi artan grupta 75.0 ay, AR ekspresyon yüzdesinde değişim olmayan grupta 50.9 ay'dır. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

ER ve PR ekspresyonları pozitifleşen grubun ortalama sağkalım süresi 64,1 ay, ER ve PR ekspresyonları değişmeyen grubun ortalama sağkalım süresi 85,2 aydır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,75$).

NAKT sonrası patolojik tam yanıt alınan grupta ortalama sağkalım süresi 111.4 ay, patolojik tam yanıt alınamayan grupta 66.5 ay'dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.02$).

5.TARTIŞMA

Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin %24'ünü oluşturur. Dünya çapında kadın kanser ölümlerinin en sık sebeplerindendir (22).

Kadınlarda meme karsinomunun pik yaptığı yaşlar 50 yaş ve üzeridir (37). 400 meme kanserli olgunun dahil edildiği bir çalışmada ortalama yaş 62,5 olup, HER2+ olguların %50'si ≥ 60 , TNMK'lı olguların %70'i >60 yaşındadır (97).

Başka bir çalışmada tanı anındaki genç yaşın, diğer meme kanseri tiplerine kıyasla TNMK'da daha yaygın olduğu belirtilmektedir (66). Başka bir çalışmada tüm hastalardaki yaş ortalaması 57 ± 9.64 olup, HER2-zengin grupta yaş ortalaması 58 ± 9.02 olarak bulunmuştur (107).

Bizim çalışmamızda olgular HER2-zengin ve TNMK olup, yaş ortalaması 51.8 (± 11.0)'dir. Yaş ortalaması literatüre göre daha gençtir.

Meme kanseri histolojik tiplere göre sınıflandırıldığında en sık görülen invaziv meme kanseri, spesifik edilemeyen ve lobüler tiplerdir. NAKT alan hastalardaki AR ekspresyonunu araştıran bir çalışmada histolojik tip tüm olgularda invaziv duktal karsinom (NOS) olarak tanımlanmıştır (108).

HER2+ ve TNMK'da AR ekspresyonunun prognostik önemini araştıran bir çalışmada, 90 (%82) invaziv duktal karsinom, 10 (%9) invaziv lobüler karsinom, 3 (%2,7) mikst tip meme karsinomu, 7 (%6,3) diğer histolojik alt tipler (metaplastik, medüller, apokrin, papiller) izlenmiştir (109).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde histolojik olarak en sık invaziv meme karsinomu (NOS) (%94,2) görülürken, az sayıda olguda metaplastik karsinom (%1,9), nadir görülen (%3,8) alt tipler saptandı.

Meme kanserleri moleküler ve prognostik açıdan heterojen bir grup olup, kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedaviler önem kazanmaktadır (1). Yeni prediktif biyobelirteçlerin saptanması ile spesifik olmayan kemoterapi rejimlerinden, kemoterapinin istenmeyen sistemik yan etkilerini azaltan hedef tedavilere geçiş amaçlanmaktadır (97).

HER2 overekspresyonu/amplifikasyonu, meme kanserlerinin %15-20'sinde gözlenir. HER2 amplifikasyonu kötü prognoz ile ilişkili olup (89) anti-HER2 etkili moleküllerle sağkalım oranları artmaktadır; ancak ilaç direçleri nedeniyle hala yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Meme kanserlerinin yaklaşık %10-20'sini oluşturan TNMK'da tedavi seçenekleri ve hedef moleküller sınırlıdır.

Androjen reseptörü meme kanserinde çok sayıda araştırmaya konu olmuş bir biyobelirteçtir. Meme kanseri fizyopatolojisinde etkili olduğu gösterilmiştir (1). AR pozitif meme kanserinde moleküler ve sinyal yollarının değiştiği, AR ilişkili moleküllerin önemli ölçüde up-regüle olduğu ve bazı alt tiplerde prognostik ve prediktif olduğu bildirilmektedir (1).

Primer meme tümörlerinin %80'inde ve metastatik meme tümörlerinin %60'ında AR ekspresyonu görülmekle birlikte, AR ekspresyonu alt tiplere göre farklılık göstermektedir (79).

Collins ve ark. çalışmasında 2171 invaziv meme kanserinin %64'ü luminal A, %15'i luminal B, %6'sı HER2 zengin ve %11'i TNMK olarak gruplanmıştır. AR ekspresyonu moleküler alt tipler arasında farklılıklar göstermiştir. Özellikle AR ekspresyonu, luminal A ve B tiplerde (%91 ve %68) yaygın olarak gözlenirken, HER2-zengin tipte %59, TNMK'da %32 olguda izlenmiştir (2).

Pistelli ve ark. çalışmasında 81 TNMK'li olgunun %18,8'inde AR ekspresyonu saptanmıştır (110).

Loibl ve ark. meme kanserli 673 kor biyopsiyi değerlendirdiği çalışmalarında; AR, luminal A grupta %67 olmak üzere tüm kohortun %53'ünde pozitif saptanmıştır. Aynı çalışmada 111 (%16,5) TNMK olgusunun 24'ünde (%29) AR pozitif bulunmuştur (111).

Rakha ve ark. 1726 meme kanser olgusundan 282'sinin (%16,3) TNMK olduğu çalışmasında, TNMK olgularının hemen tümü invaziv meme karsinomu (NOS) morfolojisinde olup, %13'ünde AR ekspresyonu saptanmıştır (112).

Androjen reseptör ekspresyonu ve HER2 ilişkisini inceleyen bir çalışmada, HER2 pozitif olguların %76.7'si (69/90) AR pozitif, TNMK'ların %30.4'ü (41/135) AR pozitif bulunmuştur (113).

Safarpour ve ark. 400 meme kanseri olgusu içeren çalışmalarında, AR ekspresyonunun ER/PR ekspresyonu ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği ancak AR ve HER2 ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir (97).

Park ve ark. çalışmasında, AR ekspresyonu, ER-pozitif, PR pozitif ve üçlü negatif olmayan meme kanserlerinde daha sık bulunmuştur. Bununla birlikte, AR ekspresyonu, ER negatif kanserlerin %50'sinde (65/130) ve TNMK'ların %35'inde (22/63) gözlenmiştir. ER negatif tümörlerde, AR ekspresyonu HER2 overekspresyonu ile korele bulunmuştur. Ancak ER pozitif tümörlerde, AR ekspresyonu ile HER2 overekspresyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır (114).

Liu ve ark. yaptığı bir çalışmada, HER2-pozitif meme kanserinde AR aktivitesi ile pozitif korelasyon izlenmiş olup, AR yolu aktivitesinde ve AR mRNA seviyelerinde artışlar izlenmiştir (115).

Triple negatif meme kanserinde AR ekspresyonunun klinik önemini araştıran bir çalışmada, TNMK'lı 188 olgunun 41'i (%21.8) AR pozitif saptanmıştır (99).

Choi ve ark. çalışmasında TNMK'ların %17.7'sinde (87/492), Wang ve ark.'nın yaptıkları meta-analizde, 2826 olgunun %24,4'ünde AR ekspresyonu izlenmiştir (100, 104).

HER2 zengin meme karsinomlarını içeren bir çalışmada olguların %52.4'ünde AR ekspresyonu saptanmıştır (107).

Anand ve ark. 116 meme kanserli olgu içeren çalışmalarında AR olguların %56'sında pozitif saptamıştır. AR ekspresyonu ER, PR ekspresyonu, luminal A fenotip ile ilişkili bulunmuştur. HER2 durumu ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. TNMK vakalarının ise üçte birinde AR ekspresyonu bulunmuştur (108).

Bizim çalışmamızda ise olgularımızın 22'si (%42.3) HER2-zengin grupta, 30'u (%57.7) Triple negatif gruptadır. NAKT öncesi kor biyopside AR ekspresyon durumuna baktığımızda; AR(-) 15 olgunun tümü TNMK grubundadır, HER2-zengin grupta AR(-) olgu bulunmamaktadır. Bizim sonuçlarımıza göre HER2-zengin tipte daha yüksek oranda AR ekspresyonu olması literatür ile uyumludur.

Kemoterapi önemli bir tedavi yöntemidir ve meme kanseri hastalarının sağkalımını önemli ölçüde iyileştirmiştir. NAKT lokal ileri evre meme kanseri, TNMK ve HER2 zengin meme kanseri tedavisinde standart bir yaklaşım haline gelmiştir. NAKT'ın temel amacı, tümör boyutunu küçültmek, meme koruyucu cerrahi şansını arttırmak, aksillayı negatifleştirmek ve kemoterapötik ajanlara tümör yanıtını değerlendirebilmektir.

Meme kanserinde ER, PR, HER2 ve Ki67'nin immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi hastaların klinik yönetimine karar verme aşamasında gereklidir. Meme kanserinin moleküler klasifikasyonu için de rutin pratikte immünohistokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. ER, PR, HER2 ekspresyonları ve Ki-67 proliferasyon skorunun, tanısal kor biyopsiler ve NAKT sonrası eksizyon materyallerinde farklılık gösterebileceği bildirilmektedir (116). Adjuvan tedavi yaklaşımlarını belirleyebilmek için biyobelirteçlerdeki değişimlerin klinik önemi bulunmaktadır. Bu nedenle, NAKT tedavisinden önce ve sonra biyobelirteçlerin saptanması, klinik yönetim ve tümör biyolojik davranışını izlemek açısından son derece önemlidir.

Meme kanserinde biyobelirteç durum değişikliğine neden olabilecek mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte birkaç olası mekanizma mevcuttur. Bunlardan ilki; kor biyopsi boyutunun küçük olması, tümör heterojenitesi nedeniyle tümörün tümünü temsil etmeyebileceğidir. Bir diğer neden de tümör hücrelerini seçici olarak öldüren ve dirençli klonları geride bırakan NAKT rejimleridir (116).

Van de Ven ve ark. NAKT'nin ER ve PR durumunu değiştirebildiğini fakat HER2'nin hormon reseptörlerine göre daha stabil olduğunu saptamışlardır (3).

Xian ve ark. çalışmasında, kor biyopsi ve eksizyonda ER ekspresyonları karşılaştırılan 75 olgunun 6'sı (%8) NAKT öncesi ile sonrası arasında değişiklik göstermiş olup, 4'ünde (%5) negatif yönde, 2'sinde (%3) pozitif yönde değişim izlenmiştir. Yazarlar biyobelirteç durumundaki değişikliklerin nedenlerini; KT etkisi, intratümöral heterojenite, soğuk iskemi süresi, fiksasyon süresi, antikör klonlarındaki farklılıklar, patoloğun yorumundaki değişkenlik veya raporlama işlemindeki hatalar olarak sıralamışlardır (117).

Başka bir çalışmada, hormon reseptör pozitif 163 hastanın 28'inde (%17,2) reseptörler negatifleşirken, hormon reseptör negatif 104 hastanın 14'ünde (%13,5) pozitifleşmiştir. Bununla birlikte, hormon reseptörlerinde pozitif yönde değişim olan hastalarda HER2 seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (118).

Bizim çalışmamızda NAKT öncesi kor biyopside olguların tümü hormon negatif olup, NAKT sonrası rezidüsü olan 38 olgunun 7'sinde (%18,4) hormon reseptörleri pozitifleşmiştir. Bu 7 olgunun 2'sinde AR negatifleşmiştir. ER/PR pozitifleşen, HER2 zengin meme kanserli 4 olgudan 3'ünün ise NAKT sonrası HER2 negatifleştiği görülmüştür.

Literatürde meme kanserinde NAKT sonrası ER ve PR gibi steroid hormon ekspresyonlarındaki değişimi irdeleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Fakat TNMK ve HER2-zengin moleküler alt tiplerdeki NAKT öncesi ve sonrası AR değişimi ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamız ER ve PR için tanımlanmış olan NAKT'a bağlı değişimlerin AR'de görülebildiğini ve literatürde belirtildiği gibi AR'de değişim görülen çoğu olguda hormon reseptör ve HER2 durum değişikliğinin eşlik ettiğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda NAKT öncesi 52 olgunun 37'si (%71,2) AR (+) olup, NAKT sonrası AR durumu rezidü tümörlü 38 olguda değerlendirilebilmiştir. Bu 38 olgunun NAKT öncesi 26'sı (%68,4) AR pozitifken, NAKT sonrası 20'sinde (%52,6) pozitiflik izlendi. NAKT sonrası rezidü tümörü kalan 38 olgunun 24'ünde AR ekspresyon yüzdesinde değişim izlenmiş olup, bu değişim daha çok ekspresyon yüzdesinde azalma şeklinde görülmüştür. Bu sonuçlar her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NAKT sonrası AR ekspresyon kaybı olabileceğini düşündürmektedir. Buradan NAKT ajanlarına bağlı AR (+) tümör hücrelerinin yanıt vererek yok olduğunu ya da boyanma durumunun değiştiği sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamızda NAKT sonrası AR ekspresyon yüzdesinde azalma oranı TNMK grubunda daha sık olup, istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile NAKT'ın TNMK grupta AR ekspresyonu üzerine daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

Wang ve ark. TNMK'lı 2826 olguyla yaptıkları meta-analizde, AR'nin postmenopozal durumla, düşük tümör derecesiyle (AR eksprese eden tümörlerin %40,8'i Derece 1-2 ve %23'ü Derece 3) ve artmış lenf nodu tutulum riskiyle (AR

pozitif olguların %28.8'i lenf nodu pozitif) önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (104).

He ve ark. 287 TNMK olgusunda (AR(-): 213, AR(+):74) AR durumunu yaş, tümör boyutu, evresi, nodal durum ile karşılaştırmışlar ve AR negatif olgularda, AR pozitiflere kıyasla lenf nodu metastazının daha sık olduğunu saptamışlardır (119).

Choi ve ark. AR ekspresyonunu; ileri yaş, apokrin histoloji ve daha düşük histolojik derece ile korele bulmuşlardır. Lenf nodu negatif alt grupta AR ekspresyonu, hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde daha kötü genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. AR ekspresyonu T1 alt grubunda prognostik bir faktörken, lenf nodu metastazı olan veya tümör boyutu pT1'den büyük olan TNMK olgularında prognostik değeri gözlenmemiştir (100).

Anand ve ark. 116 meme kanserli olgu içeren çalışmalarında, AR ekspresyonu erken evre, düşük aksiller metastaz ile ilişkili bulunmuştur. Yaş ve tümör boyutu ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (108).

TNMK olguları ile yapılan bir çalışmada, TNMK'da AR (-) grupta; patolojik tam yanıt ile yüksek Ki-67 skoru, yüksek derece ve lenf nodu tutulumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaptıkları tek değişkenli analizlerde TNMK'da AR(-), Ki-67 skoru yüksek ve LVI gösteren tümörler patolojik tam yanıt ile ilişkilendirilmiştir (120).

Collins ve ark. sonuçlarına göre, AR pozitif tümörler, AR negatif tümörlere göre daha küçük boyutlu, nadir lenf nodu tutulumu yapan, daha düşük dereceli ve daha düşük evreli tümörlerdir (2).

Sutton ve ark. çalışmasında AR pozitif ve AR negatif gruplar arasında hasta yaşı, histolojik alt tipler, histolojik derece veya tümör boyutu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. AR ekspresyonu pM1 grubunda ($19,4 \pm 9,1$; $P = 0,02$), pM0 grubuna ($52,2 \pm 7,2$) göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Uzak metastazlı 10 AR(+) vakanın 8'i, %20 veya daha az AR ekspresyonu göstermiştir. Ayrıca AR ekspresyon seviyeleri, Ki-67 indeksi ile negatif korelasyon göstermiştir (121).

Liu ve ark. çalışmasında TNMK'lı 188 olgunun 41'i (%21,8) AR pozitif olup, AR ekspresyonu ile küçük tümör boyutu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ve

AR'nin muhtemelen kanser gelişiminin erken evresinde eksprese edildiği şeklinde yorumlanmıştır. Lenf nodu metastazı olmayan TNMK'da, AR ekspresyonu daha sık olup, AR ekspresyonu ile yaş, menopoz durumu, BMI, aile öyküsü, tümör derecesi, klinik evre veya Ki-67 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tanımlanmamıştır (99).

Çalışmamızda NAKT öncesi AR negatif grubun Ki67 skoru ortalama %54,3 iken, AR pozitif grubun Ki67 skoru ortalaması %38,6 idi ($p=0,04$). NAKT öncesi biyopsi materyallerinde AR negatifliği grade 2 tümörlerde %17,6 iken, grade 3 tümörlerde %50'dir ($p=0,01$). Çalışmamızda AR ekspresyonu iyi prognostik parametrelerden düşük Ki67 proliferasyon skoru ve düşük tümör derecesi ile ilişkili bulundu.

Bizim çalışmamızda menopoz durumu ile AR ekspresyon durumu ($p=0,26$), tedavi yanıtı ($p=0,80$) ve sağkalım ($p=0,49$) arasında anlamlı ilişki görülmedi. Tümör boyutu, LVİ ile AR ekspresyon durumu ve tedaviye yanıt arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak tümör boyutu ile sağkalım arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,05$).

117 olgu üzerinden yürütülen prospektif bir çalışmada patolojik tam yanıt AR(+) TNMK'da, AR(-) olgulara kıyasla daha az sıklıkta izlenmiştir (102).

Anand ve ark. 116 meme kanserli olgu içeren çalışmalarında, yüksek AR ekspresyonunun, neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir (108).

Loibl ve ark. meme kanserli 673 kor biyopsiyi değerlendirdiği çalışmalarında, AR pozitiflerde patolojik tam yanıt luminal A için %13 iken, AR negatif kohorttaki patolojik tam yanıt ise luminal B veya TNMK alt tipinde gözlenen hızlara benzer şekilde %25 olarak bulunmuş (111). Bu veriler AR negatif kohortun patolojik tam yanıt elde etme şansının daha yüksek olduğunu göstermiş ve meme kanseri alt tipi ve ER/PR/HER2 ekspresyonundan bağımsız olarak AR eksprese eden tümörlerin kemoterapötik ajanlara yanıt verirken luminal A alt tipinin özelliklerini koruduğuna dair kanıtlar sağlamış olabilir (111).

Triple negatif meme kanseri olguları ile yapılan bir çalışmada AR olguların %67,4'ünde negatif, %32,6'sında pozitifdir. Olguların tedaviye yanıt durumlarına

bakıldığında AR (-) olguların %60'ında, AR (+) olguların ise %24'ünde patolojik tam yanıt elde edilmiştir (120).

Masuda ve ark. 146 TNMK'yı gen ekspresyon profillerine göre sınıflandırmıştır. 20 LAR tipi TNMK olgusunun hiçbirinde NAKT sonrası patolojik tam yanıt elde edilememiştir. LAR grubunda patolojik tam yanıt oranlarının düşük olduğu saptanmıştır (122).

Liu ve ark. çalışmasında AR ekspresyonunun NAKT yanıtına anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir şöyle ki; NAKT alan 102 hastadan 20'si (%19,6) AR pozitif olup, %25'inde patolojik tam yanıt izlenirken, AR negatif olguların %14.6'sı tam yanıt sergilemiştir. İki kohort arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (99).

Jongen ve ark. NAKT almış TNMK'lı olgularla yaptıkları çalışmada AR ekspresyonu, kor biyopside %32 ve rezidü tümörde %14 oranında saptanmıştır. AR ekspresyonu düşük (%1-34) hastaların çoğunlukla premenopozal, AR ekspresyonu yüksek olanların (>%34) postmenopozal oldukları görülmüştür (123). Olguların %39'unda patolojik tam yanıt elde edilmiş olup, AR ekspresyonu ile ilişki izlenmemiştir. AR pozitif olgularda patolojik tam yanıt %39 iken, AR negatiflerde bu oran %40 bulunmuştur. Sonuç olarak kor biyopsideki AR ekspresyonunun, NAKT ile tedavi edilen TNMK'da patolojik tam yanıtı öngörmeyeceği sonucuna varılmıştır (123).

Literatürde AR (+) olgularda patolojik tam yanıt oranlarının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar çoğunlukta olmakla birlikte, anlamlı ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (99, 102, 111, 122, 123). Çalışmamızda NAKT yanıtı ile AR durumunu karşılaştırdığımızda, NAKT öncesi AR pozitif olanların %29,7'sinde, AR negatif olanların %20'sinde patolojik tam yanıt görüldü. AR ekspresyonu ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.73$). Bu sonucun daha yüksek oranda tam yanıtın görüldüğü HER2 zengin gruptaki tüm olguların AR pozitif olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, NAKT sonrası patolojik tam yanıt oranı HER2-zengin alt grupta %45.5, triple negatif grupta %13.3'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.01$). Literatüre baktığımızda genel olarak tedavi yanıtının luminal

tiplere göre HER2-zengin alt tip ve TNMK'de daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu iki grup arasındaki anlamlı fark ise, HER2-zengin alt tipte hedefe yönelik tedavilerin etkinliğinden kaynaklı olabilir. Bu da TNMK'larda AR'nin tedavide hedef reseptör olarak önemini arttırmaktadır.

Kensler ve ark. çalışmasında AR pozitifliği, ER negatif meme kanserli hastalarda kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiş, HER2 zengin meme kanserli hastalarda ise AR pozitifliği ile meme kanseri spesifik sağkalım arasında ilişkili bulunmamıştır (124).

Liu ve ark. çalışmasında AR ekspresyonu ile hastalıksız ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (99).

Choi ve ark. bir çalışmasında, AR'nin tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde genel sağkalım için kötü bir prognostik belirteç olduğu görülmüştür (100).

Loibl ve ark. meme kanserli 673 kor biyopsiyi değerlendirdiği çalışmalarında, AR ekspresyonu hem luminal tipte hem de TNMK'de daha iyi hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile korele bulunmuştur (111).

Jongen ve ark. çalışmasında, AR pozitif ve AR negatif vakalar arasında medyan 6.7 yıllık takipten sonra sağkalımda anlamlı fark görülmemiştir. Kor biyopsideki AR durumunun aksine, rezidü hastalıktaki AR durumu hastalıksız sağkalım için prognostik iken, meme kanserine spesifik sağkalım için anlamlı bulunmamıştır. NAKT sonrası rezidü tümörü olan AR(+) hastalarda, AR(-) hastalara kıyasla daha düşük 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı bulunmuştur. Rezidü tümördeki AR ekspresyon kaybı, NAKT ile tedavi edilen TNMK hastalarında hastalıksız sağkalım için iyi prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (123).

Triple negatif meme kanseri hastalarında yapılan bir çalışmada NAKT'dan sonra izlenen p53 ve AR ekspresyonları hastalıksız sağkalımla ilişkili bulunmamıştır (125).

Bizim çalışmamızda NAKT öncesi AR (-) grupta ortalama sağkalım süresi 58 ay, AR (+) grupta 89 aydır ($p=0.24$). Literatüre baktığımızda AR durumu ve sağkalımla ilgili çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edildiğini görmekteyiz. AR

ekspresyonunun sağkalımla ilgili olmadığını, sağkalım süresini arttırdığını ve azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda AR(+) grupta sağkalım süresi daha uzun gibi görünmekle birlikte, anlamlı sonuçlar için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak meme tümörleri oldukça heterojen bir hastalık grubu olup, sağkalımı iyileştirebilmek için kişiselleştirilmiş hedefe yönelik tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Yeni bir hedef molekül olabileceği düşünölen AR hakkındaki veriler tutarsız olup, daha geniş kohortlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Biz de alışmamızda AR'nin TNMK ve HER2-zengin meme kanserinde ekspresyon durumunu ve NAKT'a bağlı ekspresyon değişikliklerini araştırdık. Prognostik/prediktif bir belirteç olarak neoadjuvan tedavide hedef molekül seçenekleri arasında olabileceğini güncel literatür verileri ışığında vurgulamak istedik.

6.SONUÇLAR

HER2 zengin ve TNMK tanısı aldıktan sonra NAKT görmüş 52 olgunun incelenmesi ile elde edilen verilere göre;

- Olguların yaşları 23 ile 78 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 51.8 idi.
- Çalışmaya alınan 52 olgunun NAKT öncesi AR ekspresyon durumu 37 (%71.2) olguda pozitif iken, 15 (%28.8) olguda negatif saptandı.
- Moleküler alt tiplerine bakıldığında olguların 22'sinin (%42.3) HER2-zengin, 30'unun (%57.7) Triple negatif grupta olduğu görüldü. NAKT öncesi kor biyopside TNMK'lı olguların 15'i AR (-) olup, HER2-zengin grupta tüm olgular AR (+) idi. Bizim sonuçlarımıza göre TNMK'da literatüre benzer oranda AR ekspresyonu izlendi.
- NAKT sonrası tedaviye patolojik tam yanıt oranı HER2-zengin alt grupta %45.5, triple negatif grupta %13.3 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). HER2 zengin grupta AR (-) olgunun bulunmaması nedeniyle tedavi yanıtının AR durumu ile ilişkisi değerlendirilemedi.
- NAKT öncesi biyopsi materyallerindeki AR boyanma durumu ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0.73$).
- NAKT sonrası 14 olguda rezidü tümör kalmadığı için, AR ekspresyonu 38 olgunun eksizyon materyalinde değerlendirilebildi. Bu 38 olgunun 26'sı (%34.6) NAKT öncesi AR pozitifken, NAKT sonrası 20 (%52.6) olguda pozitiflik izlendi.
- Kor biyopsi ve eksizyondaki AR ekspresyon durumlarını karşılaştırdığımızda; AR pozitif 9 olgunun negatifleştiği, AR negatif 3 olgunun pozitifleştiği görüldü. 26 olguda değişim izlenmedi.
- NAKT öncesi AR negatif grubun Ki67 skoru ortalama %54,33 iken, AR pozitif grubun Ki67 skoru ortalaması %38,65 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$).
- NAKT öncesi biyopsi materyallerinde derece 2 tümörlerin %17.6'sı AR negatif iken, derece 3 tümörlerin %50'si negatif olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

- Bu çalışmada daha önce literatürde bildirilen NAKT sonrası ER ve PR'de görülen reseptör durum değişikliklerinin AR ve HER2'de de olabileceği görüldü. NAKT öncesi AR durumunun özellikle HER2 zengin alt grupta tedavi yanıtını öngöremeyeceği saptandı. Bu çalışmada TNMK'da literatürle benzer AR ekspresyon oranları bulunmasına rağmen AR'nin TNMK'daki öneminin daha iyi anlaşılması için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıkça görüldü.



KAYNAKLAR

1. Vasiliou SK, Diamandis EP. Androgen receptor: A promising therapeutic target in breast cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019 May;56(3):200-223. doi: 10.1080/10408363.2019.1575643. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30821186.
2. Collins LC, Cole KS, Marotti JD, Hu R, Schnitt SJ, Tamimi RM. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study. *Mod Pathol.* 2011;24(7):924-31. doi: 10.1038/modpathol.2011.54. PMID: 21552212.
3. Van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, Nortier JW, Kroep JR. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(6):422-30. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.11.006. PMID: 21177040.
4. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists.* 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012:67-68.
5. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology.* Elsevier; 2019.
6. Osborne MP. Breast anatomy and development. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:3–13.
7. McCarty KS, Nath M. Breast. In: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997:71–82.
8. Carter C. Section II: Breast. Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology,* 6th ed. Wolters Kluwer Health.
9. Jensen HM. Breast pathology, emphasizing precancerous and cancer-associated lesions. In: Bulbrook RO, Taylor DJ, eds. *Commentaries on Research in Breast Disease.* New York, NY: Alan R Liss; 1981:41–86.
10. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JF, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):661-71. doi: 10.1002/path.1559. PMID: 15141381.

11. Böcker W, Bier B, Freytag G, Brömmelkamp B, Jarasch ED, Edel G, et al. An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part I: Normal breast and benign proliferative lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;421(4):315-22. doi: 10.1007/BF01660978. PMID: 1384226.
12. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975;55(2):231–273.
13. Jensen HM. Breast pathology, emphasizing precancerous and cancer-associated lesions. In: Bulbrook RO, Taylor DJ, eds. *Commentaries on Research in Breast Disease.* New York, NY: Alan R Liss; 1981:41–86.
14. Tavassoli FA, Yeh IT. Lactational and clear cell changes of the breast in nonlactating, nonpregnant women. *Am J Clin Pathol* 1987;87(1):23–29.
15. Ramakrishnan R, Khan SA, Badve S. Morphological changes in breast tissue with menstrual cycle. *Mod Pathol* 2002;15 (12):1348–1356.
16. Collins LC, Chapter 36: Breast. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, 11 th ed. Elsevier; 2018.
17. Di Tommaso L, Franchi G, Destro A, Broglia F, Minuti F, Rahal D, et al. Toker cells of the breast. Morphological and immunohistochemical characterization of 40 cases. *Hum Pathol.* 2008 Sep;39(9):1295-300. doi: 10.1016/j.humpath.2008.01.018. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18614197.
18. Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer.* 1970;25(3):601-610.
19. Oberman HA. Benign breast lesions confused with carcinoma. In McDivitt R, Oberman H, Ozzello L, et al., eds. *The Breast.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1984:1–33.
20. Tavassoli A. *Pathology Of The Breast*-2nd ed. Stamford, Connecticut: 1999.
21. WHO Classification of Tumours Breast Editorial Board. *Breast tumours.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2).

22. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). 394 CA: A Cancer Journal for Clinicians Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN*, 68, 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
23. Sondik EJ. Breast cancer trends. Incidence, mortality, and survival. *Cancer*. 1994;74(3suppl):995-999.
24. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2015. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2015.
25. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Oct 31; 93(9):1046–52. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602787>.
26. Work ME, Andrulis IL, John EM, Hopper JL, Liao Y, Zhang FF, et al. Risk factors for uncommon histologic subtypes of breast cancer using centralized pathology review in the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Aug;134(3):1209-20. doi: 10.1007/s10549-012-2056-y. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22527103; PMCID: PMC4470278.
27. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Oct;24(10):1495-506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26359465.
28. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
29. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.

30. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Warren Andersen S, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer*. 2011;117(9):1946-56. doi: 10.1002/cncr.25728. PMID: 21509772.
31. Reeves GK, Pirie K, Green J, Bull D, Beral V; Million Women Study Collaborators. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(3):538-44. doi: 10.1038/sj.bjc.6604853. PMID: 19190634.
32. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100:1-441. PMID: 23189750.
33. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(10):950-64. doi: 10.1093/aje/152.10.950. PMID: 11092437.
34. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2008;122(8):1832-41. doi: 10.1002/ijc.23184. PMID: 18067133.
35. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1016. doi: 10.1136/bmj.d1016. PMID: 21363864.
36. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11(2):94-100. PMID: 12570341.
37. Lester SC. Chapter 23: The Breast. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease, 9th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2015:1043-72.
38. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. Neoplasm of the breast. In: Holland JF, Frei E (Eds.). *Cancer medicine*. 7th ed. London: BC Decker Inc, 2006:1584-643.

39. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 1;33(4):304-11. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25452441; PMCID: PMC4302212.
40. González-Rivera M, Lobo M, López-Tarruella S, Jerez Y, Del Monte-Millán M, Massarrah T, et al. Erratum to: Frequency of germline DNA genetic findings in an unselected prospective cohort of triple-negative breast cancer patients participating in a platinum-based neoadjuvant chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Sep;165(2):471. doi: 10.1007/s10549-017-4396-0. Erratum for: *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr;156(3):507-515. PMID: 28721639.
41. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev*. 2016 Sep;49:65-76. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.07.006. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27529149.
42. Chen L, Li CI, Tang MT, Porter P, Hill DA, Wiggins CL, et al. Reproductive Factors and Risk of Luminal, HER2-Overexpressing, and Triple-Negative Breast Cancer Among Multiethnic Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Sep;25(9):1297-304. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1104. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307466; PMCID: PMC5010505.
43. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1856(1):73-85. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.002. PMID: 26071880.
44. Ellingjord-Dale M, Vos L, Hjerkind KV, Hjartåker A, Russnes HG, Tretli S, et al. Alcohol, Physical Activity, Smoking, and Breast Cancer Subtypes in a Large, Nested Case-Control Study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Dec;26(12):1736-1744. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0611. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28877889.
45. Mansour EG, Rravidin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer*. 1994;74:381-400. doi: 10.1002/cncr.2820741326.

46. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1;26(19):3153-8. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5986. Epub 2008 May 19. PMID: 18490649.
47. Elston CW, Ellis IO. "Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology.* 1991;19(5):403-410. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x. PMID: 1757079.
48. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
49. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1656-64. doi: 10.1093/jnci/djr393. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21960707; PMCID: PMC3216967.
50. Knoop AS, Lænkholm AV, Jensen MB, Nielsen KV, Andersen J, Nielsen D, et al; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial. *Eur J Cancer.* 2014 May;50(8):1412-21. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.022. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24675287.
51. Nordenskjöld A, Fohlin H, Fornander T, Löfdahl B, Skoog L, Stål O. Progesterone receptor positivity is a predictor of long-term benefit from adjuvant tamoxifen treatment of estrogen receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Nov;160(2):313-322. doi: 10.1007/s10549-016-4007-5. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27722840; PMCID: PMC5065613.
52. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jan;106(1):djt319. doi: 10.1093/jnci/djt319. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24273215.

53. Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohée S, Ameye L, Fumagalli D, Ades F, et al. The Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23(11):2702-2712. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0979. Epub 2016 Nov 9. PMID: 28151718.
54. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(8):487-503. doi: 10.1038/nrclinonc.2016. PMID: 26856744.
55. Beumer I, Witteveen A, Delahaye L, Wehkamp D, Snel M, Dreezen C, et al. Equivalence of MammaPrint array types in clinical trials and diagnostics. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(2):279-87. doi: 10.1007/s10549-016-3764-5.
56. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):40-50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29233559.
57. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70. doi: 10.1038/nature11412. PMID: 23000897.
58. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014 Jul;465(1):1-14. doi: 10.1007/s00428-014-1593-7. Epub 2014 May 31. PMID: 24878755.
59. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2206-23. doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23917950; PMCID: PMC3755334.
60. Davis SL, Eckhardt SG, Tentler JJ, Diamond JR. Triple-negative breast cancer: bridging the gap from cancer genomics to predictive biomarkers. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(3):88-100. doi:10.1177/1758834013519843.

61. Pala EE, Bayol Ü, Cumurcu S, Keskin E. Triple-Negatif/Bazal Benzeri Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal Özellikleri. *Türk Patoloji Derg*, 2012;28:238-244. doi: 10.5146/tjpath.2012.011.
62. Brady-West DC, McGrowder DA. Triple Negative Breast Cancer: Therapeutic and Prognostic Implications. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2011;12: 2129-2133. PMID: 22292666.
63. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5664-71. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3916. Epub 2006 Nov 20. PMID: 17116941.
64. Cakir A, Gonul II, Uluoglu O. A comprehensive morphological study for basal-like breast carcinomas with comparison to nonbasal-like carcinomas. *Diagn Pathol*. 2012;7:145. doi: 10.1186/1746-1596-7-145. PMID: 23082819.
65. Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple negative breast cancer. *World journal of clinical oncology*, 2014;5:125–133. doi: 10.5306/wjco.v5.i2.125.
66. Safarpour D, Tavassoli FA. A Targetable Androgen Receptor–Positive Breast Cancer Subtype Hidden Among the Triple-Negative Cancers. *Arch Pathol Lab Med*, 2014;139: 612-617. doi: 10.5858/arpa.2014-0122-RA.
67. O'Sullivan CC, Swain SM. Pertuzumab: evolving therapeutic strategies in the management of HER2-overexpressing breast cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(5):779-90. doi: 10.1517/14712598.2013.783007. PMID: 23530718.
68. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug;22(8):1736-47. doi: 10.1093/annonc/mdr304. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21709140; PMCID: PMC3144634.
69. Sahoo S, Lester SC. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):633-642. doi: 10.5858/133.4.633.

70. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-22. doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785706.
71. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003 Oct;12(5):320-7. doi: 10.1016/s0960-9776(03)00106-1. PMID: 14659147.
72. Gao YR, Walters KA, Desai R, Zhou H, Handelsman DJ, Simanainen U. Androgen receptor inactivation resulted in acceleration in pubertal mammary gland growth, upregulation of ER α expression, and Wnt/ β -catenin signaling in female mice. *Endocrinology*. 2014 Dec;155(12):4951-63. doi: 10.1210/en.2014-1226. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25076121.
73. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002;77:3–5. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02985-0.
74. Hickey TE, Robinson JL, Carroll JS, Tilley WD. Minireview: The androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol*. 2012 Aug;26(8):1252-67. doi: 10.1210/me.2012-1107. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22745190; PMCID: PMC3404296.
75. Suzuki T, Miki Y, Takagi K, Hirakawa H, Moriya T, Ohuchi N et al. Androgens in human breast carcinoma. *Med Mol Morphol*, 2010;43:75–81. doi: 10.1007/s00795-010-0494-3.
76. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res*. 2009;11:212. doi: 10.1186/bcr2413.
77. Cheng G, Li Y, Omoto Y, Wang Y, Berg T, Nord M, et al. Differential regulation of estrogen receptor (ER) alpha and ER beta in primate mammary gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):435-44. doi: 10.1210/jc.2004-0861. Epub 2004 Oct 26. PMID: 15507513.
78. Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, Bianco-Miotto T, Centenera MM, Harris JM, et al. Androgen receptor inhibits estrogen receptor-alpha activity and is prognostic in breast cancer. *Cancer Res*. 2009 Aug 1;69(15):6131-40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0452. Epub 2009 Jul 28. PMID: 19638585.

79. Chia K, O'Brien M, Brown M, Lim E. Targeting the androgen receptor in breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2015 Feb;17(2):4. doi: 10.1007/s11912-014-0427-8. PMID: 25665553.
80. Narayanan R, Dalton JT. Androgen receptor: a complex therapeutic target for breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2016;8:108. doi: 10.3390/cancers8120108.
81. Dimitrakakis C, Zhou J, Bondy CA. Androgens and mammary growth and neoplasia. *Fertil Steril*. 2002; 77(4):26–33. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02979-5.
82. Danforth KN, Eliassen AH, Tworoger SS, Missmer SA, Barbieri RL, Rosner BA, et al. The association of plasma androgen levels with breast, ovarian and endometrial cancer risk factors among postmenopausal women. *Int J Cancer*. 2010 Jan 1;126(1):199-207. doi: 10.1002/ijc.24709. PMID: 19569181; PMCID: PMC2875384.
83. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PH, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Dec;12(4):1071-82. doi: 10.1677/erc.1.01038. PMID: 16322344.
84. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Apr 17;94(8):606-16. doi: 10.1093/jnci/94.8.606. PMID: 11959894.
85. Secreto G. Androgens and Breast Cancer. The hyperandrogenic theory of breast cancer: past, present and future. In: Ardis L, editor. *Testosterone search trends*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2007:105–138.
86. Xie B, Tsao SW, Wong YC. Induction of high incidence of mammary tumour in female noble rats with a combination of 17 beta-oestradiol and testosterone. *Carcinogenesis* 1999; 20(6):1069–78. doi: 10.1093/carcin/20.6.1069.
87. Somboonporn W, Davis SR. Testosterone effects on the breast: implications for testosterone therapy for women. *Endocr Rev*, 2004 ;25(3):374–88. doi: 10.1210/er.2003-0016.
88. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;80(2):175-89. doi: 10.1016/s0960-0760(01)00185-6. PMID: 11897502.

89. Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:541–546. doi: 10.1309/YMJ3-A83T-B39M-RUT9.
90. Lin Fde M, Pincerato KM, Bacchi CE, Baracat EC, Carvalho FM. Coordinated expression of oestrogen and androgen receptors in HER2-positive breast carcinomas: impact on proliferative activity. *J Clin Pathol*. 2012 Jan;65(1):64-8. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200318. Epub 2011 Oct 29. PMID: 22039288.
91. Guo W, Wang W, Zhu Y, Zhu X, Shi Z, Wang Y. HER2 status in molecular apocrine breast cancer: associations with clinical, pathological, and molecular features. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jul 1;8(7):8008-17. PMID: 26339367; PMCID: PMC4555695.
92. Doane AS, Danso M, Lal P, Donaton M, Zhang L, Hudis C, et al. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene*. 2006 Jun 29;25(28):3994-4008. doi: 10.1038/sj.onc.1209415. Epub 2006 Feb 20. PMID: 16491124.
93. Mehta J, Asthana S, Mandal CC, Saxena S. A molecular analysis provides novel insights into androgen receptor signalling in breast cancer. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0120622. doi: 10.1371/journal.pone.0120622. PMID: 25781993; PMCID: PMC4364071.
94. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014. PMID: 21633166; PMCID: PMC3127435.
95. Hon JD, Singh B, Sahin A, Du G, Wang J, Wang VY, et al. Breast cancer molecular subtypes: from TNBC to QNBC. *Am J Cancer Res*. 2016 Sep 1;6(9):1864-1872. PMID: 27725895; PMCID: PMC5043099.
96. Mina A, Yoder R, Sharma P. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer: current perspectives. *OncoTargets Ther*. 2017;10:4675–4685. doi: 10.2147/OTT.S126051.

97. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res.* 2014;4:353–368. PMID: 25057438.
98. Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Christenson JL, Elias A, Richer JK. Androgen Receptor Biology in Triple Negative Breast Cancer: a Case for Classification as AR+ or Quadruple Negative Disease. *Horm Cancer.* 2015 Dec;6(5-6):206-13. doi: 10.1007/s12672-015-0232-3. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26201402; PMCID: PMC6897499.
99. Liu YX, Zhang KJ, Tang LL. Clinical significance of androgen receptor expression in triple negative breast cancer-an immunohistochemistry study. *Oncol Lett.* 2018;15:10008–10016. doi: 10.3892/ol.2018.8548.
100. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Jan;22(1):82-9. doi: 10.1245/s10434-014-3984-z. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25145503.
101. Speers C, Zhao SG, Chandler B, Liu M, Wilder-Romans K, Olsen E, et al. Androgen receptor as a mediator and biomarker of radioresistance in triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2017 Aug 18;3:29. doi: 10.1038/s41523-017-0038-2. PMID: 28840192; PMCID: PMC5562815.
102. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Tanaka S, Morisaki T, Takashima T, et al. Expression and Clinical Significance of Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2017 Jan 6;9(1):4. doi: 10.3390/cancers9010004. PMID: 28067809; PMCID: PMC5295775.
103. Ieni A, Barresi V, Ricciardi GR, Adamo B, Adamo V, Tuccari G. Prognostic value of androgen receptor expression in triple negative breast carcinomas: personal experience and comments on a review about "Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions" by Collignon et al. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2016 Aug 19;8:157-9. doi: 10.2147/BCTT.S113577. PMID: 27578997; PMCID: PMC4998015.

104. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):46482-46491. doi: 10.18632/oncotarget.10208. PMID: 27374089; PMCID: PMC5216811.
105. Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1;19(19):5505-12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23965901; PMCID: PMC4086643.
106. Shi Y, Yang F, Huang D, Guan X. Androgen blockade based clinical trials landscape in triple negative breast cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018 Dec;1870(2):283-290. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.05.004. Epub 2018 May 25. PMID: 29807045.
107. Akashi M, Yamaguchi R, Kusano H, Ogasawara S, Abe E, Obara H, et al. Androgen receptor expression is useful to predict the therapeutic effect in HER2-positive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Nov;184(2):277-285. doi: 10.1007/s10549-020-05855-4. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32770457.
108. Anand A, Singh KR, Kumar S, Husain N, Kushwaha JK, Sonkar AA. Androgen Receptor Expression in an Indian Breast Cancer Cohort with Relation to Molecular Subtypes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy- a Prospective Clinical Study. *Breast Care (Basel)*. 2017;12(3):160-164. doi: 10.1159/000458433. PMID: 28785183.
109. Kucukzeybek BB, Bayoglu IV, Kucukzeybek Y, Yıldız Y, Oflazoglu U, Atahan MK, et al. Prognostic significance of androgen receptor expression in HER2-positive and triple-negative breast cancer. *Pol J Pathol*. 2018;69(2):157-168. doi: 10.5114/pjp.2018.76699. PMID: 30351863.
110. Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T, Santinelli A, Pagliacci A, De Lisa M, et al. Androgen Receptor Expression in Early Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Significance and Prognostic Associations. *Cancers*. 2014;6:1351-1362. doi: 10.3390/cancers6031351.

111. Loibl S, Müller BM, von Minckwitz G, Schwabe M, Roller M, Darb-Esfahani S, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Nov;130(2):477-87. doi: 10.1007/s10549-011-1715-8. Epub 2011 Aug 12. PMID: 21837479.
112. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple negative breast cancer. *Cancer*, 2007;109:25-32. doi: 10.1002/cncr.22381.
113. Micello D, Marando A, Sahnane N, Riva C, Capella C, Sessa F. Androgen receptor is frequently expressed in HER2-positive, ER/PR-negative breast cancers. *Virchows Arch.* 2010;457(4):467-476. doi:10.1007/s00428-010-0964-y.
114. Park S, Koo J, Park HS, Kim JH, Choi SY, Lee JH, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2010 Mar;21(3):488-492. doi: 10.1093/annonc/mdp510. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19887463.
115. Liu, D. AR pathway activity correlates with AR expression in a HER2-dependent manner and serves as a better prognostic factor in breast cancer. *Cell Oncol.* 2020;43:321–333. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00492-6>.
116. Zhou X, Zhang J, Yun H, Shi R, Wang Y, Wang W, et al. Alterations of biomarker profiles after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: tumor heterogeneity should be taken into consideration. *Oncotarget.* 2015 Nov 3;6(34):36894-902. doi: 10.18632/oncotarget.5050. PMID: 26384297; PMCID: PMC4742218.
117. Xian Z, Quinones AK, Tozbikian G, Zynger DL. Breast cancer biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy: does repeat testing impact therapeutic management? *Hum Pathol.* 2017;62:215-221. doi:10.1016/j.humpath.2016.12.019.
118. Tan QX, Qin QH, Yang WP, Lian B, Wei CY. Prognostic value of hormone receptor status conversion following neoadjuvant chemotherapy in a series of operable breast cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(7):4086-4094. PMID: 25120787.

119. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol.* 2012;29:406-10. doi: 10.1007/s12032-011-9832-0.
120. Mohammed AA, Elsayed FM, Algazar M, Rashed HE, Anter AH. Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: Correlation between Androgen Receptor Expression and Pathological Response. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(2):563-568. doi:10.31557/APJCP.2020.21.2.563.
121. Sutton LM, Cao D, Sarode V, Molberg KH, Torgbe K, Haley B, et al. Decreased Androgen Receptor Expression Is Associated With Distant Metastases in Patients With Androgen Receptor–Expressing Triple-Negative Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012;138: 511-516. doi: 10.1309/AJCP8AVF8FDPTZLH.
122. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5533–40. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0799.
123. Jongen L, Floris G, Wildiers H, Claessens F, Richard F, Laenen A, et al. Tumor characteristics and outcome by androgen receptor expression in triple-negative breast cancer patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Aug;176(3):699-708. doi: 10.1007/s10549-019-05252-6. Epub 2019 May 20. PMID: 31106385.
124. Kensler KH, Poole EM, Heng YJ, Collins LC, Glass B, Beck AH, et al. Androgen Receptor Expression and Breast Cancer Survival: Results From the Nurses' Health Studies. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Jul 1;111(7):700-708. doi: 10.1093/jnci/djy173. PMID: 30445651; PMCID: PMC6624168.
125. Masuda H, Masuda N, Kodama Y, Ogawa M, Karita M, Yamamura J, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011 Apr;67(4):911-7. doi: 10.1007/s00280-010-1371-4. Epub 2010 Jul 1. PMID: 20593180.