



T.C.  
İ.Ü.CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**MEME KANSERİNDE ÖSTROJEN RESEPTÖRÜ, PROGESTERON  
RESEPTÖRÜ VE HER-2 EKSPRESYONUNUN PRİMER TÜMÖR VE  
AKSİLLAR METASTAZDAKİ DURUMUNUN BELİRLENMESİ VE  
TEDAVİ PLANI ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZM. DR. MEHMET AKİF ÖZTÜRK  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. ZEYNEP HANDE TURNA**

**İSTANBUL, 2012**

İki bin dokuz yılından bu yana yanında keyif alarak çalıştığım, bilimsel, hekimlik ve insani özelliklerinden ders aldığım, yanında çalışan küçüklerine ön yargısız ve ayırım yapmaksızın hem önderlik, hem de ablalık yapan, tez hocam sayın Doç. Dr. Hande TURNA'ya,

Tıbbi Onkolojiye başladığım ilk günden itibaren deyim yerindeyse dizinin dibinden ayrılmadan çalıştığım ve bugünümde çok emeği olan sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZGÜROĞLU'na,

Akademik gayretlerimizi sürekli destekleyen ve bu hevesimizle yaşadığı mutluluğu bizimle açıkça her fırsatta paylaşan sayın hocam Prof. Dr. Süheyla SERDENGEÇTİ'ye,

Hayata ve onkolojiye bakışını çok beğendiğim ve benimsediğim, benzersiz sohbetiyle tanışmanın bile ayrıcalık olduğunu düşündüğüm sayın hocam Prof. Dr. Fuat DEMİRELLİ'ye,

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ndeki yan dal asistanlığımın sonuna kadar bilimsel eğitimimde ve kişisel gelişimimde emeği olan tüm diğer hocalarıma,

Yoğun programlarına rağmen ortak çalışma taleplerimizi hep olumlu karşılayan sayın Prof. Dr. Şennur İLVAN ve Uzm. Dr. Övgü AYDIN'a,

Üç yıl boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve hemşire arkadaşlarıma, Tıbbi Onkoloji Servis ve poliklinik çalışanlarına,

Tıp Fakültesi'ne ayak bastığım 1997 Eylül ayından bu yana üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

ve

bana her zaman destek olan aileme ve sevdiklerime içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK

Ağustos, 2012

İSTANBUL

---

<b>Kısaltmalar</b>	3
<b>1.Giriş ve Amaç</b>	4
<b>2.Genel Bilgiler</b>	7
2.1.Meme Kanseri ve Hormon reseptörleri	7
2.2.Meme Kanseri ve HER2	8
2.3.Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi	9
2.4.Primer tümör ve metastazlarında heterojenite	10
<b>3.Gereç ve Yöntem</b>	12
3.1.İmmünohistokimya boyanma prosedürü	12
3.2.Değerlendirme	13
3.3. İstatistiksel Analiz	14
<b>4.Bulgular</b>	15
4.1.Hasta grubunun özellikleri	15
4.2.Primer tümörde ÖR ve PR durumu	16
4.3.Primer tümör ve aksiller lenf nodu metastazında HR değişimi	17
4.3.1. ÖR değişimi ve primer/aksilla korelasyonu	17
4.3.2.Mutlak ÖR değişimiyle bazı klinik/patolojik özelliklerin ilişkisi	17
4.3.3.PR değişimi ve primer/aksilla korelasyonu	18
4.3.4. Mutlak PR değişimiyle bazı klinik/patolojik özelliklerin ilişkisi	19
4.4. Primer tümörün ÖR/PR ekspresyon düzeyine göre aksillada ÖR/PR ekspresyon değişimi	19
4.5. HR durumuna göre primer ve aksillada ÖR/PR değişimi	21
4.6. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım analizi	21
4.6.1.HR değişiminin hastalısız sağkalım üzerine etkisi	23
4.7. Primer tümör ve aksillar lenf nodu metastazında HER2 değişimi	25
4.8.Klinik patolojik özellikler ile HER2 değişiminin karşılaştırılması	25
4.9.HER2 değişiminin HSK ve GSK üzerine etkisi	26
<b>5. Tartışma ve Sonuçlar</b>	27
<b>6. Türkçe ve İngilizce Özet</b>	34
<b>7. Kaynaklar</b>	36
<b>8. özgeçmiş</b>	40

---

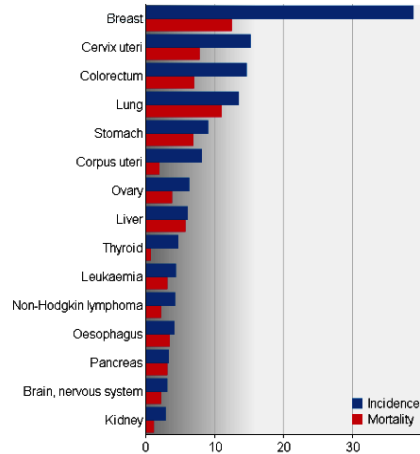
## KISALTMALAR

<b>ASCO</b>	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
<b>BRITS</b>	“Breast Recurrence in Tissues” Çalışması
<b>CAP</b>	Amerikan Patologlar Koleji
<b>CISH</b>	Kromojenik in situ hibridizasyon
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>EGFR</b>	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
<b>FISH</b>	Floresan in situ hibridizasyon
<b>GSK</b>	Genel sağkalım
<b>HER2</b>	İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2
<b>HR</b>	Hormon reseptörü
<b>HSK</b>	Hastaliksız sağkalım
<b>İHK</b>	İmmünhistokimya
<b>LVI</b>	Lenfovasküler invazyon
<b>MRM</b>	Modifiye radikal mastektomi
<b>ÖR</b>	Östrojen reseptörü
<b>PR</b>	Progesteron reseptörü
<b><i>p</i></b>	<i>p</i> değeri
<b><i>r</i></b>	Pearson korelasyon faktörü
<b><i>rho</i></b>	Sperman korelasyon faktörü
<b>SISH</b>	Gümüş is situ hibridizasyon
<b>TNM</b>	Tümör-nod-metastaz evreleme sistemi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Batılı ülkelerin istatistiklerinde “kansere bağlı ölümler” tüm nedenlere bağlı ölümler içerisinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradadır.<sup>1</sup> Meme kanseri, kadınlarda ek sık görülen kanser türüdür ve akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölüm nedenlerinde ikinci sıradadır. Gelişen, yaygın olarak kullanıma giren tarama yöntemleri ve meme kanseriyle ilişkilendirilen bazı hormonal tedavilerin kullanımının azalması, hastalığın insidansında 2000’li yıllardan itibaren önce durağanlaşma ve ardından azalmaya neden olmuştur.<sup>2</sup> Bu ve yeni tedavi yöntemlerine rağmen meme kanseri, maalesef, erkeklerden 100 kat daha fazla görüldüğü, kadınlardaki kansere bağlı mortalite verilerine önemli bir katkıda bulunmaktadır ve bu yönüyle küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Şekil.1).<sup>3</sup>

**Şekil.1:** GLOBOCAN 2008 verilerine göre kadınlarda en sık görülen kanserler ve mortalite oranları



Meme kanserinin tedavisi teşhis konulduğu andaki tümörün evresi, biyolojik özellikleri ve hastanın özelliklerine göre farklılıklar gösterir (Tablo.1).<sup>4</sup> Erken evre meme kanserinin (evre I,II) tedavisi cerrahi ve sonrasında postoperatif olarak uygulanan adjuvan sistemik tedaviler ve/veya adjuvan lokal radyoterapi iken, metastatik hastalıkta (evre IV) sistemik tedaviler ön plana çıkmaktadır. Meme kanserinin sistemik tedavisinde hormonal tedavi, sistemik kemoterapi ve son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik tedaviler kullanılabilmektedir.

**Tablo.1:** Meme kanserinde 7. TNM evrelemesi.<sup>4</sup>

Meme kanserinde TNM sınıflaması	Primer tümör (T evresi)	Bölgesel lenf nodları (N evresi)	Uzak metastaz (M evresi)
Evre I	T1 ( $\leq 2$ cm)	N0/N1mi	-
Evre II	T2 ( $>2 - \leq 5$ cm)	N0	-
	$\leq 5$ cm	< 4 pozitif aksiller LN XR'de İM LN bulgusu yok	-
	T3 ( $> 5$ cm)	N0	-
Evre III	T1/T2 ( $\leq 5$ cm)	$\geq 4$ pozitif LN (N2, XR'de İM LN bulgusu yok)	-
	T3 ( $> 5$ cm)	N1/N2	-
	T4 (göğüs duvarı, kas, cilt tutulumu [ülserasyon veya cilt nodülleri] veya inflamatuvar görünüm)	Herhangi bir N evresi	-
	Herhangi bir T evresi	$\geq 10$ pozitif LN	-
		$\geq 4$ pozitif LN ve İM LN (+) N3 (infraklaviküler LN)	
Evre IV	Herhangi bir T evresi	Herhangi bir N evresi	Var

**TNM**=tümör, nod, metastaz evreleme sistemi, **XR**=direkt grafi, **İM**: internal mamarian lenf nodu, **LN**: lenf nodu

Meme kanserinde postoperatif adjuvan tedavi seçimi yapılırken dikkate alınması gereken bazı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar; hastanın yaşı, menopoz durumu, komorbid hastalıkları ve yaşam süresi beklentisi, tümörün büyüklüğü (T evresi), nodal tutulum varlığı ve miktarı (N evresi), histolojik diferansiyasyon derecesi (grad), lenfovasküler invazyon (LVI), hormon reseptörü (HR) ve HER2 (Human Epidermal Growth Factor Reseptör 2) durumudur.

Bu özellikler değerlendirilerek hastanın sistemik kemoterapi, sistemik hormonal tedavi veya ikisini birden alıp almayacağına, HER2'ye karşı geliştirilmiş olan bir monoklonal antikor olan trastuzumab tedavisi gereksinimine karar verilmektedir. Günümüzde hastalarda planlanan adjuvan tedavi primer tümörün biyolojik özelliklerine göre yapılmaktadır

Hastaların tümörleri histopatolojik olarak birbirlerinden farksız gibi görünse de, moleküler alt tip ve malignite potansiyeli açısından farklılıklar

göstermektedirler. Meme kanserinde intratümöral heterojenitenin klinik farkındalığı ilk olarak metastatik meme kanserindeki deneyimlerden oluşmuştur. Yakın döneme kadar metastatik meme odağından biyopsi almak ancak tanısız nedenlerden dolayı yapılır ve hastanın hormon tedavisi ve anti-HER2 tedavisi, meme kanserinin ilk tanı konulduğu dönemdeki HR ve HER2 durumuna göre yönlendirilirdi. Ancak çalışmalar gösterdi ki, primer ve zaman içinde gelişen metastatik odak arasında bu reseptörlerin ekspresyonu oranlarında, tedavi kararlarını ve dolayısıyla beklentiyi değiştirebilecek miktarda değişiklik gözlenebilmektedir.

Erken evre meme kanserinde aksiller lenf bezi metastazı aslında sistemik yayılımın ilk basmağı olup en önemli prognostik faktörlerden biridir. Postoperatif adjuvan tedavilerin seçiminde önemli bir rol oynar.

Lenf nodu pozitif erken evre meme kanserinin tedavisinde bugün için sadece primer tümörün HR ve HER2 durumu önemsenmektedir. Aksillada lenf nodu metastazı yapmış hücre topluluğunun, metastatik sürecin başındaki basamakları aşmış hücreler olduğu düşünülür ise, bu hücrelerin sistemik dolaşıma çıkma ve uzak metastaz yapma ihtimali daha yüksektir. Adjuvan tedavi seçiminin ilk metastaz aşamasını gerçekleştirebilmiş hücrelerin hormon reseptörü ve HER2 durumlarına göre belirlenmesi daha iyi sonuçlar verebilir.

Her ne kadar primer tümör ve metastatik klon arasındaki reseptör değişiminde, nükse kadar geçen süre, daha önce alınan tedaviler (endokrin, trastuzumab veya kemoterapi) ve teknik nedenler sıralansa da, intratümöral heterojenite kavramı bize, başvuruda nod pozitif meme kanserinde primer tümör ve aksilla metastazındaki ÖR/PR/HER2 değişiminin önemli klinik sonuçları olabileceğini düşündürmüştür. Günümüzde aksillar lenf nodu metastazlarında, HR ve HER2 durumunun rutin olarak İHK ile incelenmesine dair öneri yoktur. Biz de çalışmamızda primer ve metastatik aksilla lenf nodunda ÖR/PR/HER2 ekspresyonlarının değişim oranlarını belirlemeyi ve bu değişimin klinik önemini irdelemeyi amaçlayan bir çalışma yapmayı planladık.

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. Meme Kanseri ve Hormon Reseptörleri

Bundan yaklaşık yarım yüzyıl önce işaretli östrojenin, özellikle östrojen etkisinde olan dokularda, hayvan ve insan meme kanserinde konsantr olduğu gösterilmiştir. Bu keşif, östrojen reseptörü (ÖR) kavramını ortaya çıkarmıştır. Zaman içinde bazı malign meme tümörlerinin ÖR ve/veya progesteron reseptörü (PR) eksprese ettikleri görülmüş ve belirtilen hormonların bu reseptörler aracılığıyla meme tümörlerinin büyümesini tetiklediği anlaşılmıştır.

ÖR ve PR, nükleer hormon reseptör ailesine bağlıdır. Hücre sitozolünde bulunur ve ligand-bağımlı transkripsiyon faktörleri olarak çalışırlar. Yağda çözünür hormonun, reseptörün ligand bağlayan kısmına bağlanmasıyla reseptörün DNA üzerinde bağlanacağı bölgeler ortaya çıkar. Reseptör kompleksi nükleusa geçer ve hormonun fizyolojik etkisini göstermesine neden olan, genlerin yakınında bulunan spesifik hormona yanıtı elemanlara bağlanır. Takip eden transkripsiyon sonrası yeni proteinlerin sentezi başlar.<sup>5</sup> ÖR'nin iki izoformu tanımlanmıştır; ÖR-alfa (ÖR- $\alpha$ ) ve ÖR-beta (ÖR- $\beta$ ). Bunlar pek çok açıdan benzeseler de, transkripsiyon özellikleri açısından farklıdır.<sup>5</sup> Her ne kadar ÖR- $\alpha$  negatif tümörlerde ÖR- $\beta$  eksprese edilmesinin, tamoksifen tedavisinden fayda açısından bir belirteç olabileceği öne sürülse de, hali hazırda bilğimiz ekspresyon düzeyi klinik olarak anlamlı olan izoformun ÖR- $\alpha$  olduğudur<sup>5</sup> dolayısıyla çalışmada analizi yapılan ve metinde adı geçen "ÖR" ifadesiyle ÖR- $\alpha$  kastedilmektedir.

Klinik çalışmalarda tekrar tekrar hormon reseptörü pozitif meme kanserinin, bu özelliği taşımayanlara göre, endokrin tedavi yanıtının daha iyi ve genel yaşam beklentisinin de daha uzun olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup> Nitekim Sorlie ve arkadaşlarının (ark.) 2001 yılında yayımladıkları gen ekspresyon çalışması meme kanserinin biyolojisinin anlaşılmasında bir kilometre taşı olmuş ve HR (+) tümörlerin genetik olarak da birbirleriyle benzer (ortak olarak "luminal grup" şeklinde adlandırılırlar), diğerlerinden farklı oldukları saptanmıştır.<sup>7</sup> Sonuçta gelinen noktada bugün meme kanserinin

histopatolojik incelemesinde olmazsa olmazlar arasında gösterilen ÖR ve PR sadece tümörü tanımlama amaçlı değil aynı zamanda hastaya uygulanacak endokrin tedaviye yanıt beklentisi (prediktif özellik) ve genel yaşam beklentisi (prognostik özellik) açısından da oldukça kıymetli bilgiler verir.<sup>8</sup>

## 1.2. Meme Kanseri ve HER2

Meme kanserinde aşırı ekspresyonu prediktif ve prognostik özelliğe sahip diğer bir belirteç 17q21'de bulunan ERBB2 (veya HER-2; erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2) genidir. Hücrenin büyümesi, sağkalımı ve diferansiyasyonunda etkili olan yolları kontrol eden, dört üyeli (EGFR/HER1, HER2, HER3, HER4) epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) ailesine mensuptur. HER2 proteini, intraselüler reseptör tirozin kinaz aktivitesi olan glikoprotein yapıda bir transmembran reseptördür. Hücre dışında büyüme faktörlerine bağlanacak bir bölümü yoktur. EGFR ailesinin diğer üyeleriyle heterodimer oluşturarak kinaz aktivitesini ve ardından hücre içindeki sinyal yollarının aktivasyonunu gerçekleştirir.<sup>9</sup> Erken evre meme kanserlerinin %20'sinde HER2 geninin, mRNA'sının veya proteininin amplifikasyonu/aşırı ekspresyonu mevcuttur. Rutin kullanımda, artmış HER2 gen amplifikasyonu FISH/CISH veya SISH yöntemleriyle, artmış protein ekspresyonu ise immünohistokimyasal (İHK) yöntemle tespit edilmektedir. Anti-HER2 tedaviler geliştirilmeden önce bu durum, HER2(+) hastalarda artmış nüks oranları ve mortaliteye neden olmaktadır.<sup>10</sup>

HER2 reseptörüne yönelik geliştirilen monoklonal bir antikor olan trastuzumab'ın tedaviye girmesiyle birlikte HER2(+) meme kanserinde, hem erken evre hem de metastatik evrede, nüks oranlarında azalma, progresyon sürelerinde ve yaşam süresinde artma gözlenmiştir. Yine HR'leri gibi HER2 ekspresyon düzeyi de güncel tanı/tedavi kılavuzlarında, öncelikle trastuzumab tedavisi için prediktif özelliği nedeniyle, invazif meme kanserli tüm olgularda analiz edilmesi ve raporlanması gereken parametrelerden biri olarak tanımlanmıştır.<sup>11</sup>

### 1.3. Meme Kanserinde Adjuvan Tedavi

Meme kanserinin adjuvan tedavisi, cerrahi döneminde mevcut bulunan mikroskobik metastatik hastalığı ortadan kaldırmak amaçlı verilen, tamamlayıcı bir tedavidir. Cerrahi olmuş ve uzak metastazı bulunmayan bir meme kanseri hastasının adjuvan tedavi ihtiyacı olup olmadığına bazı klinik ve patolojik faktörlere dayanarak karar verilir. Bu faktörler; yaş, menopoz durumu, komorbid hastalıklar ve yaşam süresi beklentisi, tümörün büyüklüğü (T evresi), nodal tutulum varlığı ve miktarı (N evresi), histolojik diferansiyasyon derecesi (grad), lenfovasküler invazyon (LVI), HR ve HER2 durumu şeklinde sıralanabilir.

Her ne kadar “yaş” her zaman tek başına adjuvan tedavi gereksinimini belirlemese de, biliniyor ki, ileri yaş ve bununla birlikte ortaya çıkan komorbid hastalıkları, verilecek adjuvan tedaviden elde edilecek faydayı azaltmaktadır. Özellikle ileri yaştaki hastalarda geriatric değerlendirmeyle birlikte yandaş hastalıkların sağkalım üzerine muhtemel olumsuz etkileri tedavi kararlarından önce gözden geçirilmelidir. Hormona bağımlı (ÖR ve/veya PR pozitif) meme kanserinde menopoz durumu hastaya verilecek adjuvan endokrin tedaviyi belirlemede çok önemlidir. Premenopozal HR(+) hastalarda adjuvan endokrin tedavi olarak tamoksifen ± gonadotropin salgılatıcı hormon analogları (löprolid veya goserelin) tercih edilirken, postmenopozal hastalarda tamoksifen veya aromataz inhibitörleri (anastrozole, letrozole veya exemastane) tercih edilebilir.

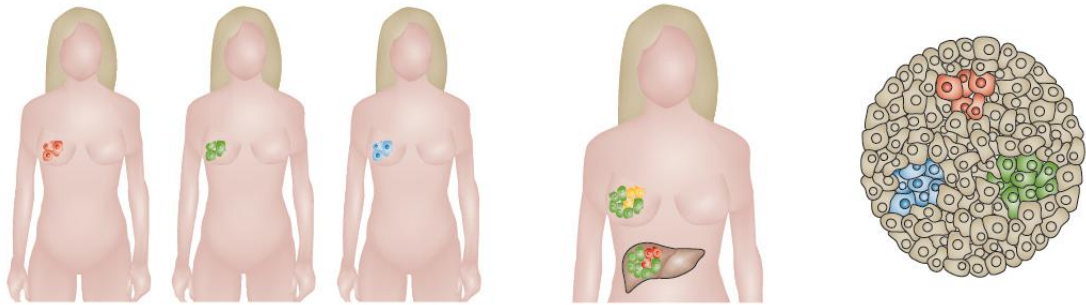
Meme kanseri çalışmaları bizlere primer tümör büyüklüğü, aksilladaki metastatik lenf nodu sayısı ve tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi arttıkça nüks ihtimalinin de arttığını göstermiştir. O nedenle bu özellikler adjuvan tedavi, özellikle de kemoterapi gereksinimini doğurmaktadır.

Hormon reseptörleri ve HER2 ise öncelikle prediktif özellikleri nedeniyle primer tümörde ve tedavi kararı aşamasında mutlaka bilinmesi gerekli özelliklerdir. Erken evre HR(+) meme kanserinde uygulanan endokrin tedavinin ve HER2(+) meme kanserinde uygulanan trastuzumab tedavisinin, hastalığın nüks oranında azalma ve meme kanseri ilişkili mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Ancak tanımlanan hasta grubunun bu iki tedaviden elde ettikleri

faydalar tüm hastalar için benzer değildir. Yani bir grup erken evre HR(+) ve/veya HER2(+) hasta bu tedavilerden ya hiç fayda görememektedir ya da daha az fayda görmektedir. Hastaların %60'ı endokrin tedavilerden fayda görmezken, trastuzumab tedavisi alanların sadece %30-40'ı bu tedaviden fayda görür.<sup>6</sup> Bu “*primer direnç*” fenomenini açıklamak amaçlı bazı görüşler öne sürülmüştür. Bu noktada aynı hastadaki tümörün heterojenitesi (intratumoral heterogeneity), *de novo* ya da edinilmiş tedavi direncini açıklayabilen önemli bir savdır.<sup>12</sup>

#### 1.4. Primer Tümör ve Metastazlarında Heterojenite

Yakın dönemdeki kanser biyolojik davranışı araştırmalarında intratümöral heterojenite kavramı daha fazla yer bulmaktadır. Hastaların tümörleri histopatolojik olarak birbirlerinden farksız gibi görünse de, moleküler alt tip ve malignite potansiyeli açısından farklılıklar göstermektedirler. Aynı tümörün içindeki farklı kanser hücrelerinin fonksiyonel olarak, migrasyon ve invazyon yeteneği açısından, dolaşımdaki hücrelerin dormant halde kalması veya karşılaştıkları mikro çevreye göre metastaz yapma potansiyelleri açısından ve sahip oldukları somatik mutasyonlar/kromozom anormallikleri açısından farklılıklar gösterebildikleri anlaşılmıştır (Şekil.2).<sup>13</sup>



**Şekil.2:** Farklı hastalardaki meme kanserinin birbirlerinden farklı olduğu gibi, aynı hastanın meme kanseri de genetik, morfolojik ve biyolojik davranış özellikleri açısından birbirlerinden farklılık gösterebilir.<sup>13</sup>

Meme kanserinde intratümöral heterojenitenin klinik farkındalığı ilk olarak metastatik meme kanserinde oluşmuştur. Yakın döneme kadar metastatik meme odağından biyopsi almak ancak tanısal nedenlerden dolayı

yapılır ve hastanın hormon tedavisi ve anti-HER2 tedavisi, meme kanserinin ilk tanı konulduğu dönemdeki HR ve HER2 durumuna göre yönlendirilirdi. Ancak çalışmalar gösterdi ki, primer ve zaman içinde gelişen metastatik odak arasında bu reseptörlerin ekspresyonu anlamında, tedavi kararlarını ve dolayısıyla beklentiyi değiştirebilecek miktarda değişiklik gözlenebilir.<sup>14</sup>

Lenf nodu pozitif erken evre meme kanserinin tedavisinde bugün için sadece primer tümörün HR ve HER2 durumu önemsenmektedir. Aksillada lenf nodu metastazı yapmış hücre topluluğunun, sistemik dolaşıma çıkma ve uzak metastaz yapma ihtimali daha yüksektir. Buna rağmen aksillar lenf nodu metastazlarının, hali hazırda elimizdeki tedavi kararını etkileyen en önemli faktörlerden olan, HR ve HER2 durumunun rutin olarak İHK ile incelenmesine dair öneri yoktur. Her ne kadar primer tümör ve metastatik klon arasındaki reseptör değişiminde, nükse kadar geçen süre, daha önce alınan tedaviler (endokrin, trastuzumab veya kemoterapi) ve teknik nedenler sıralansa da, intratümöral heterojenite kavramı bize, başvuruda nod pozitif meme kanserinde primer tümör ve aksilla metastazındaki ÖR/PR/HER2 değişiminin çok önemli klinik sonuçları olabileceğini düşündürmüştür. Literatür taramamız bize primer/aksilla alanında yapılan çalışmaların, primer/uzak metastazdaki reseptör değişimi alanındaki çalışmalardan daha az olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bilim Dalı'ndan (B.D.) takipli, yine hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda (A.D.) İHK ile primer tümör ve metastatik aksilla lenf nodunda ÖR/PR/HER2 incelemesi yapılabilecek yeterli dokuya sahip hasta grubunda, bahsedilen değişimi ve klinik önemini irdelemeyi amaçlayan bir çalışma yapmayı planladık.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma planı ortaya konulduktan sonra çalışma amaç ve isteğimizi bildiren talep formuyla İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak "Etik Kurul Onayı" (B.30.2.İST.0.30.90.00/16070 sayılı yazıyla) alındı.

Retrospektif özelliği olan çalışmamıza Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi (CTF) Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği arşivinde bulunan, Ocak 2000 tarihinden bu yana takip edilmiş, erken evre, primer invazif meme kanserli hastaların dosyaları taranarak başlandı. Bu dosyalardan erken evre nod pozitif meme kanseri tanısı olan ve CTF Patoloji A.D.'den raporlanmış hastalar seçildi. Çalışmaya alınması planlanırken, uzman patolog görüşüyle İHK boyanmasıyla ilgili teknik sorunlar olduğu düşünülen olgular veya kontrolde klinik bilgilerinde eksiklikler olduğu görülen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak İHK incelemesi yapmaya uygun, CTF Patoloji A.D. arşivinde ulaşılabilir primer meme tümörü ve aksilladaki metastazına ait tümör bloğu olan 107 hasta bulunabildi. Elde kalan 107 hastanın klinik seyirlerine ait ilgilenilen özellikler Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivinden çıkarılan dosyalardan kaydedildi. Hastalara ait primer meme kanseri ve senkron aksilla metastazı dokusu ÖR/PR/HER2 immün ekspresyon tayini için İHK yöntemiyle boyandı.

### 2.1. İmmünohistokimya Boyanma Prosedürü

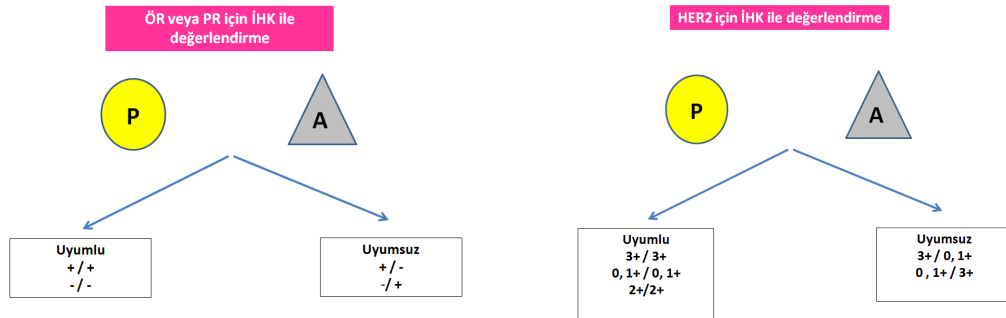
Olguların tümünde tüm primer tümörlü ve senkron aksiller metastazlı blokların hematoksilen eozin kesitleri tekrar incelendi. İHK inceleme için formalin tespitli, parafine gömülü dokulardan elektostatik yüklü lamlara 5µm kalınlıkta kesitler alındı. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma da dahil olmak üzere tüm İHK boyama işlemleri otomatik İHK boyama cihazında (Ventana Benchmark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirildi. İşlem için cihaza uygun biyotinsiz HRP multimer bazlı hidrojen peroksit substrat ve 3,3'- diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren hazır kit (Ventana) kullanıldı. Östrojen reseptörü (ER- Novacastra; klon 6F11) için 1/100; Progesteron reseptörü (PR- Novacastra;

klon 312) için 1/ 75; CerB-2 (Novacastra; klon CB11) için 1/80 dilüsyon uygulandı. Zıt boyaması boyama cihazında hematoksilin ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanıp, dehidratasyon ve ksilen aşamalarından sonra işlem sonlandırıldı.

## 2.2. Değerlendirme

Özel ilgi alanı meme kanseri olan uzman iki patolog tarafından incelenen preparatlardan elde edilen immünekspresyon görüntüleri ışık mikroskopisi altında literatürde tariflendiği şekilde incelendi. İmmunhistokimyasal değerlendirmede ASCO/CAP 2010 rehberi kaynak alınarak ER ve PR için  $\geq$  % 1 hücre' nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirildi.<sup>15</sup>

CerB2 için  $\geq$  %30 hücrede tüm stoplazmik membranı çeviren uniform kuvvetli boyanma “skor 3”; < % 30 hücrede tüm stoplazmik membranı çeviren uniform kuvvetli boyanma ya da  $\geq$  %10 hücrede tüm stoplazmik membranı çeviren uniform orta şiddette boyanma' “skor 2”; oranı ne olursa olsun tam membranöz olmayan boyanma ya da < % 10 hücrede zayıf boyanma “skor 1” olarak değerlendirildi [Şekil.3a-3b].<sup>16</sup>



**Şekil.3a:** ÖR ve PR için değerlendirme algoritması. P;primer tümör, A;aksilladaki metastatik lenf nodu.

**Şekil.3b:** HER2 için değerlendirme algoritması. P;primer tümör, A;aksilladaki metastatik lenf nodu.

### **2.3. İstatistiksel Analiz**

Hasta ve tümör özellikleri deskriptif olarak medyan veya yüzdeler şeklinde tanımlandı. Primer tümör ve aksilladaki metastazın reseptör durumu değişimi yüzdeler olarak ifade edildi. Yine primer tümör ve aksilladaki reseptör ekspresyonu korelasyon testleriyle karşılaştırıldı. Klinik/patolojik özellikler ile aksilla-primer arasındaki mutlak reseptör durum değişimi ilişkisi regresyon analiziyle test edildi. Primer tümörün hormon reseptörü tabakalarına göre, primer-aksilla arasındaki reseptör değişimi durumu ki-kare testiyle incelendi. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım Kaplan-Meier metoduyla hesaplandı. Sağkalım açısından reseptör durum değişikliği olan/olmayan alt grupların verileri log-rank testiyle karşılaştırıldı. Planlanan tüm istatistiksel analizler SPSS istatistik programı (SPSS 16.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois) ile yapıldı.

Çalışma sonuçları alındıktan sonra, tedavisi devam eden hastalara, bugün için meme kanseri tedavi kılavuzlarının evrelerine göre önerdiği tedavi rejimleri dışına çıkılmadı, tedavisi bitmiş olanların izlemleri yine güncel takip önerileri doğrultusunda yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Hasta grubunun özellikleri

İlk değerlendirmede çalışmaya uygun olduğu düşünülen 107 hastadan, tümör bloklarının bulunamaması nedeniyle kalan 102 hastanın tümörlerine ait İHK incelemeleri gerçekleştirildi. Bu 102 hastanın Tıbbi Onkoloji dosya kayıtlarına ulaşıldı ve ilgilenilen veriler sistematik olarak kaydedildi. Yakın dönemde poliklinik vizitine gelmeyen hastalar hastane bilgi işlem sisteminden de kontrol edildi. Bu hastaların bir kısmına telefon ile ulaşıldı ve hastanın son durumu, geçen süre içinde varsa aldıkları tedaviler, nüks durumları sorgulandı. Alınan bilgiler hastaların dosyalarına ve çalışma dosyasına sistematik olarak kaydedildi. Hastaların hastalısız sağkalım ve genel sağkalım bilgileri Temmuz 2012 tarihi itibarıyla güncellenmiştir.

Çalışma grubunun medyan yaşı 49 (28-82) idi. Tüm hastalar kadındı. Hastaların %48'i postmenopozal durumdaydı. Yüzde 56 hastanın hastalığı sağ memede idi. Meme kanseri, %47 ile en fazla üst dış kadranda saptandı. Yüzde 72,3 hastaya modifiye radikal mastektomi (MRM) operasyonu yapıldı.

Tümör özellikleri açısından bakıldığında; medyan tümör boyutu 2,9 cm (0,6-10) idi. T evresi açısından dağılım T1,T2,T3 ve T4 için sırasıyla, %24,2, %60,6, %13,1 ve %2,0 şeklindeydi. Hastaların %10,1'inde multisentrik tutulum mevcuttu. Yüzde 3,2 tümör grad I, %62,1 grad II ve %34,7 grad III histolojik diferansiyasyon gösterdi. Medyan pozitif lenf nodu sayısı 2,5 (1-26) ve çıkarılan medyan lenf nodu sayısı 15'idi (6-37). N evresi açısından dağılım, N1 %58,6, N2 %28,3 ve N3 %13,1 şeklindeydi. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç klinik ve patolojik özellikleri Tablo.2'de özetlenmiştir.

**Tablo.2:** Tüm hasta grubunun klinik ve patolojik özellikleri

Özellikler		Özellikler	
<b>Yaş</b> ( medyan yıl – aralık)	49 (28-82)	<b>T evresi</b>	
<b>Cinsiyet – Kadın (%)</b>	102 (100)	T1	24 (23,5)
<b>İzlem süresi</b> (medyan ay-aralık)	50,3 (1-135)	T2	60 (58,8)
<b>Postmenopoz</b> (sayı - %)	49 (48)	T3	13 (12,7)
<b>Hangi meme?–</b> (sayı - %)		T4	2 (2)
Sağ meme	37 (36,3)	<b>Grad</b>	
Sol meme	29 (28,4)	I	3 (2,9)
<b>Meme içi lokalizasyon (%)</b>		II	59 (57,8)
Üst orta	6 (5,9)	III	33 (32,4)
Üst dış	30 (29,4)	<b>Pozitif lenf nodu sayısı</b>	2,5 (1-26)
Dış orta	1 (1)	<b>Çıkarılan lenf nodu sayısı</b>	15 (6-37)
Alt dış	10 (9,8)	<b>N evresi</b>	
Alt orta	4 (3,9)	N1	58 (56,9)
Alt iç	7 (6,9)	N2	28 (27,5)
İç orta	1 (1)	N3	13 (12,7)
Üst iç	4 (3,9)	<b>Primer ÖR (+) (%)</b>	82 (80,4)
<b>Operasyon tipi</b>		<b>Primer PR (+) (%)</b>	66 (64,7)
MRM (%)	73 (71,6)	<b>Primer HR (+) (%)</b>	85 (83,3)
MKC + AD (%)	28 (27,5)	<b>Primer HER2 (+) (%)</b>	22 (21,5)
<b>Tümör boyutu</b> (medyan cm - aralık)	2,9 (0,6-10)	<b>Multisentrik tutulum (sayı- %)</b>	10 (9,8)

## 4.2. Primer tümörde ÖR ve PR durumu

Eski tümör bloklarına yeniden yapılan ÖR İHK boyamasının sonuçlarına göre, %80,3 (n=82) hastada ÖR (+), %18,6 (n=19) hastada ÖR (-) boyanma saptanırken, 1 tümör bloğunun (%1) ÖR boyaması değerlendirilemedi.

Eski tümör bloklarına yeniden yapılan PR İHK boyamasının sonuçlarına göre; %64,7 hastada (n=66) PR (+), %31,3 (n=32) hastada PR (-)

boyanma saptanırken, 4 tümör bloğunun (%3,9) PR boyaması değerlendirilemedi.

Genel olarak bakıldığında tüm hasta grubunun %83,3'ünün (n=85) HRp hastalığa, %14,7'sinin da (n=15) HR(-) hastalığa sahip olduğu görüldü, %1,9 hastanın (n=2) HR durumu hakkında kesin yargıya varılamadı.

### **4.3. Primer tümörde ve aksillar lenf nodu metastazında HR değişimi**

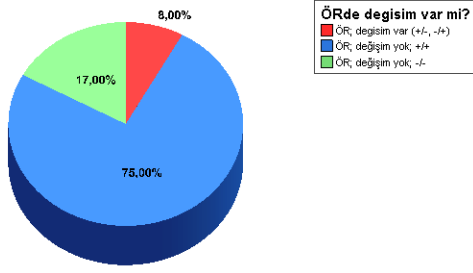
#### **4.3.1. ÖR değişimi ve primer/aksilla korelasyonu**

Yüz hastanın (%98) primer tümör ve aksilla metastazlarında İHK yöntemiyle ÖR boyaması yapıldı.

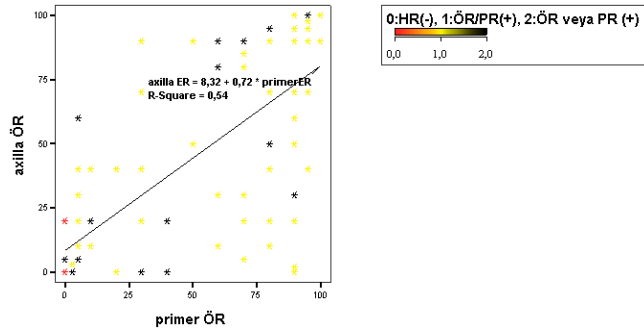
ÖR açısından primer ve aksilla boyama sonuçları; 75 (%75) hastada +/- ÖR boyanması ve 17 (%17) hastada -/- ÖR boyanması şeklinde rapor edildi. ÖR açısından tüm gruptaki uyum (primer ve aksillada: +/- veya -/- şeklinde) %92 (92/100 hasta) şeklinde izlendi. İki hastanın ÖR sonuçları teknik nedenlerden dolayı değerlendirilemedi (Şekil.4). Altı hastanın (%6) primer tümörü ÖR eksprese ederken, aksilla metastazı ÖR negatifti. İki hastanın da (%2) primer tümörü ÖR(-) olmasına rağmen aksilla metastazı ÖR(+) şeklinde izlendi. ÖR boyaması açısından toplam 8 (%8) hastada primer ve aksilla arasında uyumsuzluk saptandı. ÖR uyumsuzluk eğilimi %75 vakada (6/8) primer tümör ÖR (+), aksilla metastazı ÖR(-) şeklindeydi. Primer tümör ve aksilla lenf nodunda ÖR boyaması iyi uyumludur (Pearson r:0,736) ve uyum Şekil.5'de gösterilmiştir.

#### **4.3.2. Mutlak ÖR değişimiyle bazı klinik/patolojik özelliklerin ilişkisi**

Aksilla-primer tümör arasındaki mutlak ÖR ekspresyon farkı incelendiğinde; mutlak ÖR ile tümör boyutu (r= 0,072; p=0,488), grad (rho: -0,221; p=0,033), N evresi (rho: -0,113, p=0,271), menopoz durumu, multisentrik tutulum gibi özellikler arasında korelasyon saptanmadı.



**Şekil.4:** Hastaların ÖR boyaması açısından dağılımı.



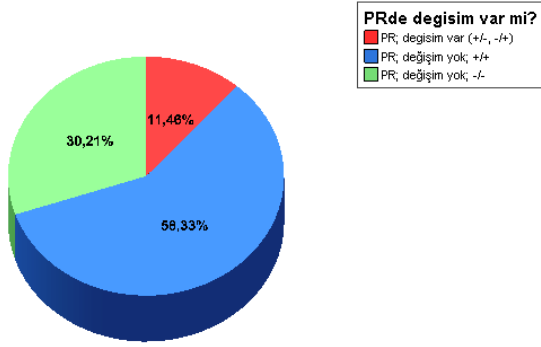
**Şekil.5:** Primer ve aksillada ÖR reseptör sonuçlarının saçılım grafiği ile gösterilmesi (Pearson r:0,736, r<sup>2</sup>:0,54)

#### 4.3.3.PR değişimi ve primer/aksilla korelasyonu

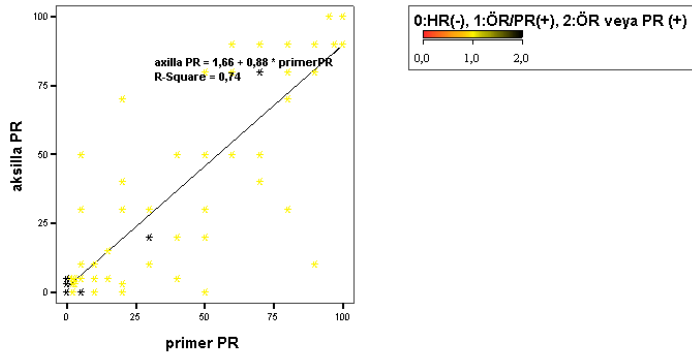
Doksan altı hastanın (%94) primer tümör ve aksilla metastazlarında İHK yöntemiyle PR boyaması yapıldı.

PR açısından primer ve aksilla boyama sonuçları; 56 (%58,3) hastada +/+ PR boyanması ve 29 (%30,2) hastada -/- PR boyanması şeklinde rapor edildi. PR açısından tüm gruptaki uyum (primer ve aksillada: +/+ veya -/- şeklinde) %88,5 (85/96 hasta) şeklinde izlendi. Altı hastanın PR sonuçları teknik nedenlerden dolayı değerlendirilemedi (Şekil.6). Sekiz hastanın (%8,3) primer tümörü PR eksprese ederken, aksilla metastazı PR negatifti. Üç hastanın da (%3,1) primer tümörü PR(-) olmasına rağmen aksilla metastazı PR(+) şeklinde izlendi. PR boyaması açısından toplam 11 (%11,4) hastada primer ve aksilla arasında uyumsuzluk saptandı. PR uyumsuzluk eğilimi %72,7 vakada (8/11) primer tümör PR (+), aksilla metastazı PR(-) şeklindeydi.

Primer tümör ve aksilla lenf nodunda PR boyaması iyi uyumludur (Pearson r:0,857) ve uyum Şekil.7'de gösterilmiştir.



**Şekil.6:** Hastaların PR boyaması açısından dağılımı.



**Şekil.7:** Primer ve aksillada PR reseptör sonuçlarının saçılım grafiği ile gösterilmesi (Pearson r:0,857, r<sup>2</sup>:0,74)

#### 4.3.4. Mutlak PR değişimiyle bazı klinik/patolojik özelliklerin ilişkisi

Aksilla-primer tümör arasındaki mutlak PR ekspresyon farkı incelendiğinde; mutlak PR ile tümör boyutu ( $r = -0,282$ ;  $p = 0,007$ ) ve grad ( $\rho = -0,343$ ;  $p = 0,001$ ) arasında zayıf-orta dereceli negatif korelasyon saptandı. Yine mutlak PR farkı ile N evresi ( $\rho = -0,180$ ,  $p = 0,084$ ), menopoz durumu, multisentrik tutulum gibi özellikler arasında korelasyon saptanmadı.

#### 4.4. Primer tümörün ÖR/PR ekspresyon düzeyine göre aksillada ÖR/PR ekspresyon değişimi

Primer tümördeki ÖR/PR ekspresyonu - genel olarak zayıf ekspresyon olarak kabul edilen - %30 sınırına göre,  $\leq$  %30 (grup a-ÖR / grup a-PR) ve  $>$  %30 (grup b-ÖR / grup b-PR) ekspresyon şeklinde 2 gruba ayrıldı.

Primer ÖR ekspresyonuna göre 41 hasta (%41) grup-a ÖR'ye, 59 hasta (%59) grup b-ÖR'ye girdi. Grup a-ÖR hastalarından 6'sında (grup içi %14,6) aksillada ÖR değişimi görüldü. Grup b-ÖR'de ise 2 hastada (grup içi

%3,4) aksillada ÖR değişimi görüldü. Primer tümörü  $\leq$  %30 ÖR eksprese eden tümörlerin aksilladaki metastazında ÖR değişimi olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ( $p=0,041$ ) (Tablo.3).

**Tablo 3. Primer ÖR ekspresyon durumuna göre aksillada ÖR değişimi**

	ÖR degisim		Toplam
	ÖR; degisim yok	ÖR; degisim var	
Primer ÖR $\leq$ %30 (grup a-ÖR)	35(%85,4)	6(%14,6)	41(%100)
Primer ÖR $>$ %30 (grup b-ÖR)	57(%96,6)	2(%3,4)	59(%100)
Toplam	92(%92)	8(%8)	100(%100)

**NOT:** Yüzdeler satır yüzdesi şeklinde ifade edilmiştir.  $p=0,041$  (Ki-kare testi)

Primer PR ekspresyonuna göre 65 hasta (%67) grup-a PR'ye, 32 hasta (%33) grup b-PR'ye girdi. Grup a-PR hastalarından 10'unda (grup içi %15,4) aksillada PR değişimi görüldü. Grup b-PR'de ise 1 hastada (grup içi %3,1) aksillada PR değişimi görüldü. Primer tümörü  $\leq$  %30 PR eksprese eden tümörlerin aksilladaki metastazında, istatistiksel anlamlılığa ulaşamayan, PR değişim eğilimi mevcuttu ( $p=0,073$ ) (Tablo.4).

**Tablo 4. Primer PR ekspresyon durumuna göre aksillada PR değişimi**

	PR degisim		Toplam
	PR; degisim yok	PR; degisim var	
Primer PR $\leq$ %30 (grup a-PR)	55(%84,6)	10(%15,4)	65(%100)
Primer PR $>$ %30 (grup b-PR)	31(%96,9)	1(%3,1)	32(%100)
Toplam	86(%88,7)	11(%11,3)	97(%100)

**NOT:** Yüzdeler satır yüzdesi şeklinde ifade edilmiştir.  $p=0,073$  (Ki-kare testi)

Primer HR ekspresyonuna göre hastalar; en az 1 reseptör  $\leq$  %30 eksprese edenler (Grup 1) ve ÖR ve PR  $>$  %30 eksprese edenler (Grup 2) şeklinde 2 gruba ayrıldı. Grup1'deki 70 hastanın 16'sında (%22,9), grup 2'deki 27 hastanın ise 2'sinde (%7,4) HR değişimi saptandı. Primerde en az 1 reseptörü  $\leq$  %30 olan grupta, diğerine göre, istatistiksel anlamlılığa ulaşamayan HR değişim eğilimi mevcuttu ( $p=0,079$ ) (Tablo.5).

**Tablo 5. Primer HR ekspresyon durumuna göre aksillada HR değişimi**

	HR değisim		Toplam
	HR; değisim yok	HR; değisim var	
Grup 1 (Primerde en az bir reseptör ≤ %30)	54(%77,1)	16(%22,9)	70(%100)
Grup 2 (Primer ÖR ve PR > %30)	25(%92,9)	2(%7,4)	27(%100)
Toplam	79(%81,4)	18(%18,6)	97(%100)

**NOT:** Yüzdeler satır yüzdesi şeklinde ifade edilmiştir.  $p=0,079$  (Ki-kare testi)

#### 4.5. HR durumuna göre primer ve aksillada ÖR/PR değişimi

Hastalar ÖR ve/veya PR ekspresyonları açısından, ÖR (-)/PR(-) [grup 1] ÖR(+)/PR(+) [grup 2] ve ÖR veya PR(+) [grup 3] şeklinde 3'e ayrıldı. Bu gruptaki tümörlerin primer ve aksilla arasındaki reseptör değişimi incelendi. Grup 1'deki tümörlerde primer ve aksilla arasında ÖR ve PR değişimi sırasıyla, %6,7 (1/15) ve %0 (0/15) idi. Grup 2'deki tümörlerde primer ve aksilla arasında ÖR ve PR değişimi sırasıyla, %4,8 (3/62) ve %11,5 (7/61) idi. Grup 3 tümörlerde primer ve aksilla arasında ÖR ve PR değişimi ise sırasıyla, %18,2 (4/22) ve %20 (4/20) idi (Tablo 6 ve 7).

Belirtilen grupta ÖR ve PR değişimi açısından fark araştırmak amaçlı yapılan istatistiksel analizlerde, sadece Grup 3 tümörlerin Grup 2 tümörlerden daha fazla ÖR değişimi gösterdiği anlaşıldı (Ki-kare,  $p=0,05$ ).

#### 4.6. Hastalısız sağkalım ve genel sağkalım analizi

Çalışmaya alınan grubun hastalısız sağkalım (HSK) grafiği şekil.8'de gösterilmiştir. Tüm grupta, izlem boyunca, sadece 12 olay meydana gelmiştir. Bu nedenle 36 aylık ve 60 aylık HSK, %92,4 ve %83,1 şeklinde gerçekleşmiştir. Medyan hastalısız sağkalım verisine ulaşılamamıştır.

Yine hasta grubunun genel sağkalım (GSK) grafiği şekil.9'da gösterilmiştir. İzlem boyunca hasta grubunda sadece 5 hastanın ölüm olayı

saptanmıştır. Hastaların 36 aylık ve 60 aylık GSK oranları %97,7 ve %94 şeklinde gerçekleşmiştir. Medyan genel sağkalım verisine ulaşılammıştır.

**Tablo 6. HR durumuna göre ÖR ekspresyon değişimi**

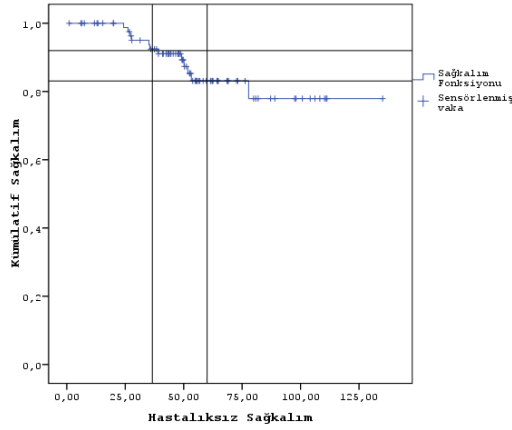
	ÖR; Değişim var	ÖR; Değişim yok	Toplam
HR negatif [Grup I] (%)	1(6,7)	14(93,3)	15(100)
ER ve PR pozitif [Grup II] (%)	3(4,8)	59(95,2)	62(100)
ER veya PR pozitif [Grup III] (%)	4(18,2)	18(81,8)	22(100)
<b>Toplam (%)</b>	<b>8 (8,1)</b>	<b>91 (92)</b>	<b>99 (100)</b>

**NOT:** 1 hastanın PR sonuçları olmadığı için son HR durumu bilinemedi, ancak bu hastanın primer ve aksilla ÖR değişimi yoktu. Diğer 2 hastanın birinin primer diğerinin de aksilla ÖR boyama sonucu yoktu. bu nedenle toplam 3 hastanın sonuçları tabloya eklenememiştir. Grup III'deki ÖR değişimi Grup II'den istatistiksel anlamlı olarak daha sıktır ( $p=0,05$ ).

**Tablo 7. HR durumuna göre PR ekspresyon değişimi**

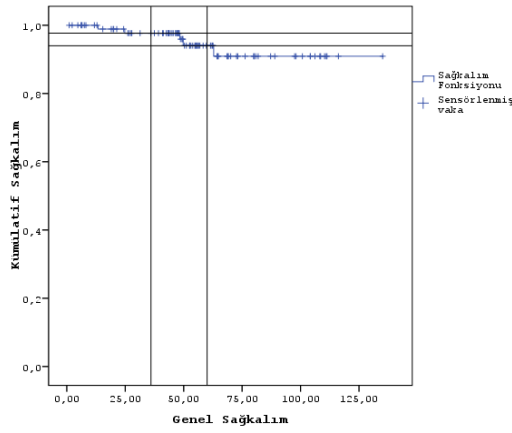
	PR; Değişim var	PR; Değişim yok	Toplam
HR negatif [Grup I] (%)	0(0)	15(100)	15(100)
ER ve PR pozitif [Grup II] (%)	7(11,5)	58(88,5)	61(100)
ER veya PR pozitif [Grup III] (%)	4(20)	16(80)	20(100)
<b>Toplam (%)</b>	<b>11(11,5)</b>	<b>85(88,5)</b>	<b>96(100)</b>

**NOT:** 2 hastanın primer, 2 hastanın aksilla, 2 hastanın da hem primer hem aksilla PR sonuçları değerlendirilemediği için, bu 6 hastanın sonuçları tabloya eklenememiştir. Grup II ve III arasında PR değişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,334$ ).



**Şekil.8:**

Tüm hastalar için hastaliksız sağkalım (HSK) grafiği.  
36 aylık HSK; %92,4,  
60 aylık HSK; %83,1.  
Medyan hastaliksız sağkalım verisine ulaşılamamıştır



**Şekil.9:**

Tüm hastalar için genel sağkalım (GSK) grafiği.  
36 aylık HSK; %97,7,  
60 aylık HSK; %94.  
Medyan genel sağkalım verisine ulaşılamamıştır

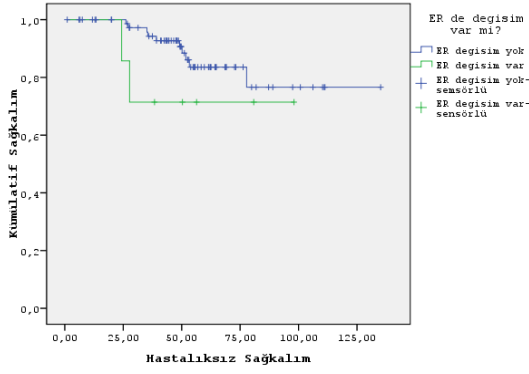
#### 4.6.1.HR değişiminin hastaliksız sağkalım üzerine etkisi

Primer ve aksilla arasında ÖR değişimi olan ve olmayan grupların HSK açısından sağkalım incelemesinde, ÖR değişim olmayan grupta toplam 10 nüks olayı (10/82), ÖR değişimi olan grupta ise 2 nüks olayı (2/7) gözlenmiştir. ÖR değişimi olmayan grubun 36 aylık HSK'sı %94,3 iken, değişim olan grupta bu oran %71,4'tür. Her iki grubun HSK verilerinin log-rank testi ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,277$ ) (Şekil.10).

PR değişiminin HSK üzerine olan etkisi incelendiğinde; PR değişimi olmayan grupta 10 nüks olayı (10/76), PR değişimi olan grupta ise 1 nüks olayı (1/10) gözlenmiştir. PR değişimi olmayan grubun 36 aylık HSK'sı %90,9 iken, değişim olan grupta bu oran %100'dür. Her iki grubun HSK verilerinin

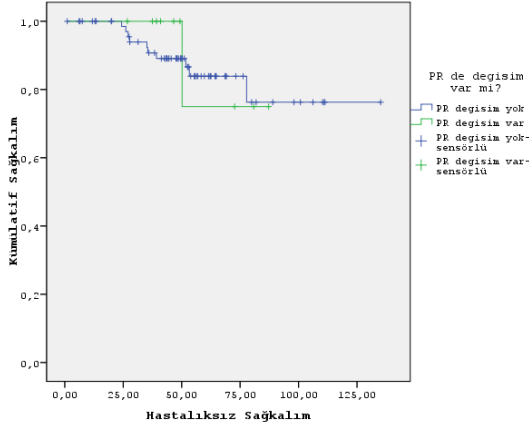
log-rank testi ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,785$ ) (Şekil.11).

HR değişiminin HSK üzerine olan etkisi incelendiğinde; HR değişimi olmayan grupta 9 nüks olayı (9/71), HR değişimi olan grupta ise 3 nüks olayı (3/16) gözlenmiştir. HR değişimi olmayan grubun 36 aylık HSK'sı %93,4 iken, değişim olan grupta bu oran %87,1'dir. Her iki grubun HSK verilerinin log-rank testi ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,510$ ).



**Şekil.10:**

ÖR değişiminin hastaliksız sağkalım (HSK) üzerine etkisi.



**Şekil.11:**

PR değişiminin hastaliksız sağkalım (HSK) üzerine etkisi.

#### 4.7. Primer tümör ve aksillar lenf nodu metastazında HER2 değişimi

Eski tümör bloklarına yeniden yapılan HER2 İHK boyamasının sonuçlarına göre, %19,6 (n=20) hastada primer ve aksillada 3+/3+, %7,8 hastada (n=8) primer ve aksillada 2+/2+ ve %59,8 (n=61) hastada primer ve aksillada -/- HER2 ekspresyonu saptandı. Altı hastanın (%5,8) blokları teknik nedenlerden dolayı HER2 açısından değerlendirilemedi. Genel olarak HER2 ekspresyonunun primer ve aksillada uyumu %87,2 idi.

Yedi hastanın (%6,2) primer ve aksilla HER2 ekspresyonları arasında uyumsuzluk mevcuttu. Bu uyumsuzluk primer ve aksilla sırasıyla; negatif/2+ (n=2), 2+/negatif (n=3) ve 3+/negatif (n=2) şeklinde gerçekleşir (Tablo.8).

**Tablo.8: Primer ve aksillada HER2 ekspresyon durumu**

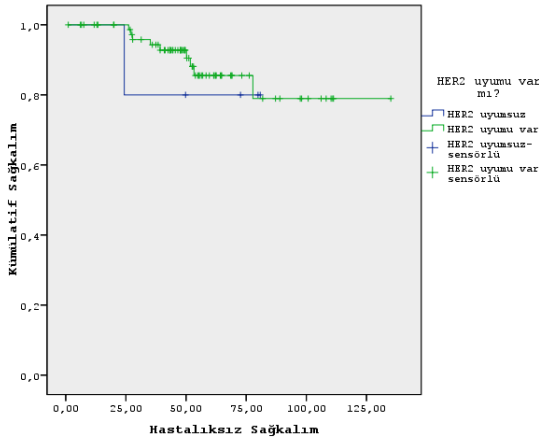
	n	%
<b>HER2 uyumlu</b>	89	87,2
negatif/negatif	61	
2+/2+	8	
3+/3+	20	
<b>HER2 uyumsuz</b>	7	6,2
negatif/2+	2	
2+/negatif	3	
3+/negatif	2	
<b>Değerlendirilemeyen</b>	6	5,8
<b>Toplam</b>	102	100

#### 4.8.Klinik patolojik özellikler ile HER2 değişiminin karşılaştırılması

Primer ve aksilla arasındaki HER2 uyumu ile tümör boyutu (r:0,083, p=0,438), T evresi (rho:0,115, p=0,269), grad (rho:-0,024, p=0,818), pozitif lenf nodu sayısı (r:0,051, p=0,627), N evresi (rho:0,106, p=0,312) ve menopoiz durumu (rho:0,156, p=0,130) arasında ilişki saptanmamıştır.

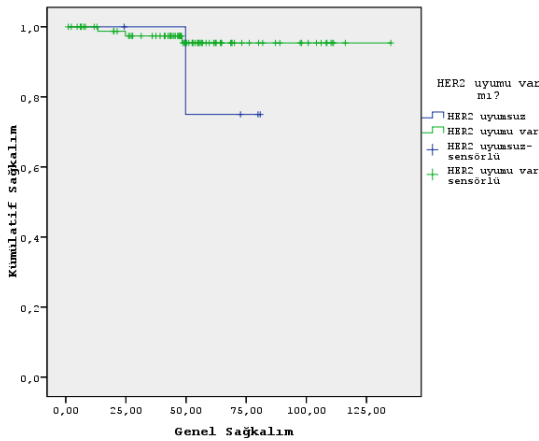
#### 4.9.HER2 değişiminin HSK ve GSK üzerine etkisi

Primer ve aksilla arasında HER2 değişimi olan ve olmayan grupların HSK açısından incelemesinde, HER2 değişimi olmayan grupta toplam 9 nüks olayı (9/81), HER2 değişimi olan grupta ise 1 nüks olayı (1/5) gözlenmiştir. HER2 değişimi olmayan grubun 36 aylık HSK'sı %94,3 iken, değişim olan grupta bu oran %80'dir. Her iki grubun HSK verilerinin log-rank testi ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,712$ ) (Şekil.12). Primer ve aksilla arasında HER2 değişimi olan ve olmayan grupların GSK açısından incelemesinde, HER2 değişimi olmayan grupta toplam 3 ölüm olayı (3/88), HER2 değişimi olan grupta ise 1 ölüm olayı (1/5) gözlenmiştir. HER2 değişimi olmayan grubun 60 aylık GSK'sı %95,4 iken, değişim olan grupta bu oran %75'dir. Her iki grubun GSK verilerinin log-rank testi ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,146$ ) (Şekil.13).



Şekil.12:

HER2 değişim durumunun hastalısız sağkalım (HSK) üzerine etkisi.



Şekil.13:

HER2 değişim durumunun genel sağkalım (HSK) üzerine etkisi.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Farklı hastalardaki meme kanserlerinin birbirlerinden farklı özellikler gösterdikleri bilinmektedir. Ancak aynı hastanın meme kanserinin, kendi içersinde, ne kadar heterojenite gösterdiğine dair bilgilerimiz yeni yeni ortaya çıkmaktadır. Tedavi kararını verme ve klinik çalışma dizaynı perspektifinden bakıldığında, başvuruda klinik/radyolojik olarak gösterilebilir uzak metastazı olmayan hastaların lokal-bölgesel (mikro)metastatik hastalığının, tedavi kararı verdiren ve tedavi tipi belirleyen özellikler açısından aynı kabul edildiği görülmektedir. Peki, bu yaklaşım ne kadar doğru? Geçtiğimiz yıllar içinde tümörlerin, histolojik olarak fark edilemese de, biyolojik olarak farklı davranışlar gösteren hücre topluluklarından oluştuklarına dair bilgilerimiz çoğaldı. Aynı tümör içindeki farklı klonların, farklı migrasyon ve invazyon yeteneklerinin olabildiği ve farklı hedef moleküller eksprese edebildikleri anlaşıldı. İşte bu nedenle çalışmamızda nod pozitif meme kanseri hastalarında, primer meme kanseri ve eşleşen aksilla metastazında ÖR, PR ve HER2 reseptör ekspresyonunun değişimi ve bu muhtemel değişimin tedavi kararı üzerine etkisini araştırdık.

Meme kanserinde “primer, metastaz, reseptör” şeklinde literatür taraması yapıldığında karşımıza çıkan yayınların büyük bir çoğunluğu meme kanserinde uzak metastaz/lokal-bölgesel nüks ve primer tümör arasındaki ÖR/PR ve/veya HER2 reseptör değişikliğini inceleyen retrospektif, tek merkez çalışmalardır. Başvurudaki tümör ile eşleşen aksilla metastazının bu reseptörler açısından incelendiği çalışma sayısı çok daha azdır.

Literatürde primer tümör/aksilla metastazı arasında ÖR ve PR uyum oranları sırasıyla %75,9-100<sup>17-24</sup> ve %77,1-96,4<sup>17-21</sup> arasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu oranlar sırasıyla %92 ve %88,5 şeklinde gerçekleşmiştir. Bizim sonuçlarımız primer ve aksilla ÖR/PR uyumu açısından literatürdeki heretojen metodlu çalışmalara benzer sonuçlar vermiştir ancak ÖR/PR ekspresyonu açısından primer/aksilla karşılaştırmasında diğer dikkat edilmesi gereken noktalar protein ekspresyonundaki uyumsuzluk ve bu uyumsuzluğun yönüdür. Reseptör değişim yönü primer (+) → aksilla (-) olduğu hallerde adjuvan endokrin

tedaviden elde edilecek muhtemel faydanın teorik olarak daha az olacağı düşünülebilir. Primer (-) → aksilla (+) durumda ise metastatik klonu hedef molekül eksprese eden bir kanserin primer sonucuna dayanarak adjuvan endokrin tedavi verilmemesi ve hastanın olası tedavi faydasından mahrum edilmesi söz konusudur. Çalışmalar bu açıdan irdelendiğinde, her birinin sistematik olarak – klinik olarak en anlamlı sonuçlar gibi görünen- bu reseptör uyumsuzluğunun yönünü rapor etmediklerini görmekteyiz. Araştırmalar primer-aksilla arasındaki ÖR/PR uyumsuzluğunu %3,4-28<sup>12,18-20,24-26</sup> ve %3,4-28<sup>12,18,20,25,26</sup> düzeylerinde bildirmektedir. Bizim verilerimizde de literatür sonuçlarıyla uyumlu olarak primer-aksilla arasındaki ÖR/PR uyumsuzluğu %8 ve %11,4 şeklinde saptanmıştır. Uyumsuzluk yönü açısından ise çoğunlukla reseptör kaybı gerçekleşmiştir (ÖR %75 vakada primer+/aksilla-, PR %73 vakada primer+/aksilla- şeklinde). Eski çalışmaların sadece 2 tanesinde<sup>18,19</sup> detaylı olarak reseptör değişiminin rapor edildiği görüldü. Bunlara göre de çoğunlukla primer tümör reseptör (+) iken, aksillada reseptör kaybı gerçekleşmekteydi (+→- oran; ÖR için %71-100, PR için bulunabilen tek veri %100 şeklinde).

Tümör içi heterojenite perspektifinden bakıldığında, metastatik aksilla odaklarında primerden ne kadar fark varsa, yani reseptör ekspresyonunda uyumsuzluk varsa, aksilladaki metastatik klon primerden o kadar farklı genler kontrolünde çalışıyor diye düşünülebilir. Reseptör değişiminin analizi sadece pozitif→negatif, negatif→pozitif gibi net sonuçlar üzerinden değil de, aynı zamanda bizim metodumuzda kullanılan yüzdeyle ifade edilen değerlerdeki mutlak değişim üzerinden de yapılabilir. Bu noktada, onkolojik sonlanımlar açısından daha kötü gidişin belirteçlerinden olan tümör boyutu, grad ve N evresi ile aksilla-primer reseptör ekspresyon farkının mutlak ifadesini karşılaştırdık. Mutlak ÖR farkıyla bahsedilen özellikler arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, mutlak PR farkıyla sadece tümör boyutu ve grad arasında zayıf ve negatif bir korelasyon bulundu. Bulgumuzu literatürde karşılaştırabileceğimiz herhangi bir yayın/analiz bulunmamaktadır ancak Bonet ve Menendez, Annals of Oncology'deki mektuplarında, hipotetik olarak primer/aksilla arasında reseptör ekspresyonu uyumsuzluk derecesinin

artmasının artan tümör boyutu ve grad ile doğru orantılı olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>27</sup>

Literatürde, maalesef, primer ile aksilla arasında reseptör değişiminin klinik sonuçlarını inceleyen herhangi bir çalışma mevcut değildir. Reseptör değişikliğinin klinik önemini irdeleyen iki prospektif çalışmadan biri, primer ile uzak metastatik odağın arasındaki reseptör değişimini irdeleyen Eitan Amir ve arkadaşlarının 2012 yılında *Journal of Clinical Oncology*'de yayımlanan araştırmasıdır.<sup>28</sup> Buna göre ÖR ve PR uyumsuzluğu %16 ve %40 düzeyindedir. Uzak metastatik odaktan alınan biyopsinin İHK incelemesi, hastaların %14'ünde, klinisyenin biyopsi öncesinde planladığı tedavi kararında değişikliğe neden olmuştur. BRITS çalışmasında<sup>29</sup> ise uzak metastazda ÖR ve PR değişim oranları %10 ve %24,8 olarak saptanmıştır. Bu değişim oranları %17,5 hastada (24/137) tedavi kararında değişikliğe neden olmuştur. Çalışmamızda ise hormon reseptörü ekspresyon değişikliğinin (18/97 hasta) tedavi kararını etkileme oranı %1'dir (1/97 hasta).

Tüm nod pozitif meme kanserli hastaların aksillasının, %1'lik bir tedavi kararı değişikliği için, hem ÖR hem de PR açısından incelenmesinin, maliyet-etkinlik açısından test edilmesi gereken bir öneri olduğu düşünülebilir. Bu noktada 2 farklı hedef hasta grubu seçilebilir. Bulgularımız, genel olarak reseptör ekspresyon değişikliğinin primer ÖR/PR'sinden en az birisinin  $\leq$  %30 olduğu zaman daha fazla gerçekleştiğini işaret etmiştir (Tablo.5). O nedenle; birinci grup olarak primerde en az 1 reseptörün  $\leq$  %30 olduğu (HR değişimi; 16/70 [%22,9] hastaya karşın 2/27 [%7,4]) veya ikinci grup olarak primerde HR negatif hastaların, aksilladaki reseptör değişikliğinin araştırılmasının test edilmeye değer bir hipotez olduğunu düşünmekteyiz.

Önemli cevap verilmesi gereken sorulardan biri de, aksillada reseptör değişiminin hastalısız sağkalım veya genel sağkalım üzerine etkisidir. Yine bu alanda da çok net sonuçlar veren çalışma sonuçları yoktur. Ancak eldeki heterojen karakterdeki çalışmaların sonuçları şu şekildedir. Kamby ve ark. 1989 tarihli çalışmasında, 62 primer meme kanserli hastanın lokal-bölgesel veya uzak metastazında ÖR değişimi araştırılmış, bunlardan sadece 29 hastanın aksilla metastazında İHK ile ekspresyon düzeyi test edilmiştir. Buna

göre aksilla metastazında ÖR reseptör kaybı olması, ilk nüks sonrası sağkalımı kısaltmaktadır.<sup>24</sup> Yine sadece primer-aksillada ÖR değişiminin incelendiği 87 hastalık bir çalışmada %24 hastada ÖR uyumsuzluğu saptanmış ve genel sağkalım açısından en önemli parametrelerin klinik evre ve primer tümörün ÖR düzeyi olduğu belirtilmiştir. Lenf nodu ÖR düzeyinin hastalısız veya genel sağkalım açısından önemi saptanamamıştır.<sup>19</sup> Retrospektif olması nedeniyle bu çalışmadaki adjuvan hormonal tedavilerin ve kemoterapilerin oldukça heterojen olduğu dikkat çekmektedir. Reseptör değişiminin sağ kalıma etkisiyle ilgili elimizdeki en somut veriler, primer ve uzak metastaz farkının incelendiği, prospektif Amir çalışmasıdır. Bu çalışmada medyan 12 aylık izlem sonunda, reseptör değişikliğinin tedavi başarısızlığına kadar geçen süre veya genel sağkalım açısından önemli bir faktör olmadığı görüldü.<sup>28</sup> Burada altı çizilmesi gereken, hastaların yeni biyopsi sonuçlarına göre yeni tedaviler almalarının, reseptör değişikliğinin bu sonuçları açısından önemini ortaya çıkmasını engellemiş olabileceğidir. Bizim verilerimiz ÖR değişimi, PR değişimi veya birlikte HR değişiminin HSK veya GSK üzerine anlamlı etkisi olmadığı şeklindedir. Şüphesiz bu etkisizlikte hasta grubumuzdaki az olay (nüks veya ölüm) sayısının bir etkisi olabilir.

HER2 amplifikasyonu meme kanseri onkogenезinin çok erken aşamalarında başlar. Xu ve ark.'nın çalışmasında, duktal hiperplazi ve normal meme dokusunda HER2 amplifikasyonu gözlenmezken, atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma in situ gibi pre-invazif döneme ait lezyonlarda görülmüştür.<sup>30</sup> Yine aynı çalışmada primer invazif meme tümörü ve aksilla metastazında HER2 amplifikasyonu açısından %100 oranında FISH uyumluluğu saptanmıştır.<sup>30</sup> Literatürde primer ve uzak metastatik odak arasında HER2 uyumsuzluğu oranı %3-21 arasında bildirilmektedir.<sup>14</sup> Verinin daha az olduğu primer-aksilla karşılaştırması yapılan çalışmalarda ise uyum düzeyi > %90 şeklindedir.<sup>12,18,20,26,31,32</sup> Bu iki veri arasındaki farkı açıklayabilecek faktörler – teknik nedenler dışında- nükse kadar geçen süre, kemoterapi ve trastuzumab kullanımınıdır. Uyumsuzluğun yönüne bakıldığında ağırlıklı olarak aksillada HER2 kaybının gerçekleştiği görülmektedir. Primer HER2 (-) tümörlerde aksillanın HER2(-) olma ihtimali %95'ler

derecesindedir.<sup>32</sup> Çalışmamızda primer-aksilla arasında HER2 uyumu %87,2, uyumsuzluk %6,2 (n=7) şeklinde bulundu. Uyumsuz olan vakalar -/2+ (n=2), 2+/- (n=3) veya 3+/- (n=2) şeklindeydi. İHK 2+ olan vakalara SISH testi yapılamadığı için bunlarla ilgili kesin yargıya varamıyoruz ancak saptanabildiği kadarıyla mevcut değişiklikler hastaların başvuruındaki tedavi kararlarını etkiler nitelikte değildi. Sadece tedavinin etkinlik beklentisinin düşebileceğini düşündürten değişiklikler saptandı. Metastazda HER2 kaybı olan hastalarda genel sağkalımın daha kötü olduğunu rapor eden MD Anderson Kanseri merkezinden retrospektif bir çalışma mevcuttur.<sup>33</sup> Ancak Amir ve ark.'nın prospektif çalışmasında ise HER2 reseptör uyumsuzluğunun sağkalım farkına neden olmadığı ve retrospektif çalışmalarda bulunan sağkalım farkının uygunsuz hedef tedavi kullanımına bağlı gelişmiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.<sup>28</sup> Bizim çalışmamızda ise HER2 uyumsuzluğunun herhangi bir klinik/patolojik parametreyle ilişkili olmadığı gibi, HSK veya GSK üzerine de etkisi saptanmamıştır.

Primer-aksilla/uzak metastaz çalışmalarında belirtilen reseptör uyum aralıkları oldukça geniş görünmektedir. Bu durumu etkileyen pek çok pre-analitik ve analitik sebep sıralanabilir. Örneğin çalışmanın yapıldığı tarihte kullanılan protein tayin teknikleri (dekstran şarkol santrifüj yöntemi, ligand bağlayıcı testler, İHK ile Allred skorlaması, kantitatif protein ekspresyonu gibi) reseptör tayin düzeyini etkileyen bir nedendir. Kantitatif protein ekspresyonu yönteminin daha hassas olduğunu ifade eden yazılar mevcuttur.<sup>12</sup> Ancak bugün için en sık kullanılan, klinik pratikte de oturmuş olan, İHK yöntemiyle protein ekspresyon tayinidir. Çalışmaya alınan hasta sayısı da uyum yüzdesini etkileyen bir parametre olabilir. Genel olarak görece az hasta sayılı çalışmalarda uyum yüzdesi daha yüksek izlenmiştir. Kullanılan protein tespit yöntemine özgü parametrelerdeki değişkenlik de önemlidir. İHK için, dokunun neyle fikse edildiği, fiksasyon süresi, yeniden kesit alınıp alınmaması, aynı anda primer ve aksillanın boyanması, aynı kit ile boyama, antijen geri alımı, değerlendiren patoloğun özel uzmanlık alanı ve aynı patolog tarafından değerlendirilme gibi pek çok, kimi zaman kontrol edilemeyen faktör, bahsedilen çalışmaların zayıf noktalarıdır.<sup>34</sup>

Şüphesiz ki bizim çalışmamızın da birden fazla zayıf yönü mevcuttur. Çalışmanın retrospektif özellikte olması, bir grup hastaya ulaşılabilmesi nedeniyle, izlem süresince gerçekleşen bazı nüks/ölüm olaylarını kaçırmamıza neden olmuş olabilir. Bu durum reseptör değişiminin HSK ve GSK açısından önemini daha iyi anlamamıza engel olabilir. Şüpheli (2+) HER2 sonuçlarının SISH yöntemiyle kesinleştirilmesi, HER2 değişkenliği açısından daha kesin yargılara varmamızı sağlayabilirdi. Ancak çalışma sonuçlarının güvenilirliğinin artması amacıyla bazı değişkenleri kontrol etmeyi de başardık. Öncelikle eski yıllara ait blokların tekrar çıkartılarak tümör kesitlerinin alınması ve aksilla ile beraber primer tümörlerin tekrar İHK ile boyanması bunlardan biridir. Günlük pratiğimizde de kullandığımız İHK yöntemi ve boyalarının tercih edilmesi çalışma sonuçlarının kabul edilebilirliğine katkıda bulunacaktır. Özel ilgi alanı meme kanseri olan bir patoloğun değerlendirmeleri yapmasıyla çalışma içi gözlemci kaynaklı değişkenliği azalttık.

Tüm bu sonuçlar ışığında nod pozitif meme kanseri hastalarına rutin aksilla reseptör tayini önerecek miyiz? Metastatik odadaki reseptör değişiminin üç temel sebebi vardır; 1) testle ilgili nedenler, 2)örnekleme hatası (fokal ER/HER2 pozitifliği, tümör içi heterojenite), 3) gerçek biyoloji değişimi.<sup>34</sup> Aynı parametreyi inceleyen herhangi iki ölçüm için, kullanılan metod %100 doğru ve mükemmel derecede tekrarlanabilir değilse belirli bir oranda “uyumsuz “ sonuç kaçınılmazdır. Tümör içi heterojeniteden kaynaklı reseptör değişimi her ne kadar bir uyumsuzluğa neden olsa da başka bir gerçeği yansıtmaması açısından da önemlidir. Gerçek biyoloji değişimiyle ortaya çıkan reseptör uyumsuzluğu olan hastalar da esas tanımak istediğimiz, tedavi seçimimiz veya beklentimizin değişeceği gruptur. Verilerimiz, dikotomik (pozitif/negatif) olarak, primer-aksilla hormon reseptörlerinin uyumunun yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak mutlak değerler açısından incelendiğinde uyumsuz olan vakaların primerde herhangi bir reseptörü (ÖR veya PR)  $\leq$ %30 olan veya HR negatif olan vakalarda biriktiği fark edilmiştir (belirtilen hasta grubunun %23'ünde değişim mevcut). Dolayısıyla pragmatik açıdan bakıldığında, tüm nod pozitif hastalar yerine, herhangi bir reseptörü

$\leq\%30$  olan, nod pozitif meme kanserlerinde aksillada reseptör tayini yapılmasının bizi klinik önemi bulunan bir sonuca götürebileceği düşünülebilir. Şüphesiz bu konuyla ilgili en hızlı ve kabul görür sonuçlar prospektif izlenmiş hormon reseptörü negatif veya adjuvan hormon tedavisi çalışmalarının hasta gruplarından alınacaktır. Literatür ve bizim sonuçlarımıza göre primer ve aksillada HER2 değişimi oranı çok düşüktür ( $<\%6$ ). Bu değişim neredeyse tamamen aksillada HER2 kaybı yönünde gerçekleşmiştir. Mevcut haliyle bulgular tedavi kararını etkilemekten çok tedavi beklentisini değiştirebilir o nedenle adjuvan trastuzumab çalışmalarının nod pozitif hasta grubunun aksilla HER2 durumunun saptanması, *de novo* trastuzumab direncini açıklayacak bir mekanizma olması açısından fikir verdirici olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda primer ve aksilla arasında hormon ve HER2 reseptörünün yüksek oranda uyumlu olduğu görüldü. Primer ve aksilla arasındaki hormon reseptörü ve HER2 değişikliğini inceleyen en fazla hasta sayılı çalışmalardan biri olan araştırmamızda HR uyumsuzluğunun daha çok hangi HR alt grubunda gerçekleştiği saptandı. Çalışma grubumuzun sayıca küçük olması nedeniyle tek tek veya kombine olarak reseptör değişikliklerinin HSK veya GSK üzerine muhtemel önemi anlaşılamadı. Bulgularımızdan yola çıkarak sonuçta, primerde herhangi bir HR'si  $\leq\%30$  olan meme kanserinde reseptör uyumsuzluğunun incelenmesi ve bu grupta spesifik hormon tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinin incelemeye değer konular olduğunu düşünüyoruz.

## 6.Özet

Meme kanserinde –en azından bir kısmı intratümöral heterojenite kaynaklı olduğu düşünölen- primer (P) ve metastatik odak arasında ÖR/PR/HER2 reseptörlerinin ekspresyonunun değışebildiği gösterilmiştir. Bu değışim, tedavi kararlarını ve dolayısıyla onkolojik sonlanımlara ait beklentiyi etkileyebilmektedir. Lenf nodu pozitif erken evre meme kanserinin (MK) tedavi kararı aşamasında bugün için sadece primer tümörün ÖR/PR ve HER2 durumu önemsenmektedir. Aksillada lenf nodu metastazı yapmış hücre topluluğunun, sistemik dolaşıma çıkma ve uzak metastaz yapma ihtimali daha yüksek olduğu düşünölmektedir. Halen aksilladaki tümör için rutin olarak reseptör tayini incelenmesine dair öneri yoktur. Aksilladaki tümörün HR ve HER2 durumunun saptanmasının önemli klinik sonuçları olabilir. Bu nedenle kliniğimizden takipli, ulaşılabilir tümör dokuları olan, başvuruda nod (+) MK hastalarımızda primer tümör ve aksilla (A) metastazındaki ÖR/PR/HER2 değışimini araştırdık.

Yerel etik kurul onayından sonra arşivlenmiş dokuların P tümör ve eşleşen A metastazlarından tekrar kesitler alındı. Günlük pratikte rutin olarak kullanılan İHK yöntemleriyle ÖR/PR/HER2 incelemeleri yapıldı. Hastaların klinik bilgilerine dosya bilgilerinden, hastane bilgisayar sisteminden ve gerektiğinde telefon etmek yoluyla ulaşıldı. P-A reseptör ekspresyon durumları karşılaştırıldı. Reseptör değışimiyle klinik, patolojik özelliklerin ilişkileri ve sağ kalıma olan etki incelendi.

P-A reseptör uyumunun yüksek olduğu göröldü. ÖR, PR ve HER2 için değışim sırasıyla; %8, %11,4 ve %6,2 şeklinde saptandı. HR açısından tedavi değışikliğine neden olabilecek değışim oranı %1’idi. HR’nın en fazla değıştiği hastalar, primerde herhangi bir HR’si  $\leq$ %30 olan gruptu. HER2 açısından tedavi değışikliğine neden olan değışim saptanmadı. Mutlak PR değışimiyle tümör boyutu ve grad arasında zayıf negatif korelasyon saptandı. Reseptör değışimiyle sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç olarak çalışmamızda P-A hormon ve HER2 reseptörünün yüksek oranda uyumlu olduğu göröldü. P-A arasındaki HR ve HER2 değışikliğini inceleyen en fazla hasta sayılı çalışmalardan biri olan araştırmamızda HR uyumsuzluğunun daha çok hangi HR alt grubunda gerçekleştiği saptandı. Çalışma grubumuzun sayıca küçük olması nedeniyle tek tek veya kombine olarak reseptör değışikliklerinin HSK veya GSK üzerine muhtemel önemi anlaşılamadı. Bulgularımızdan yola çıkarak sonuçta, primerde herhangi bir HR’si  $\leq$ %30 olan MK’de, reseptör uyumsuzluğunun incelenmesi ve bu grupta spesifik hormon tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesinin test edilmesi gereken konular olduğunu düşünöyoruz.

**Anahtar sözcükler:** Meme neoplazmı; östrojen reseptörü, progesteron reseptörü; HER2; reseptör uyumsuzluğu.

## **Abstract**

It has been shown that, ER/PR or HER2 status of the primary (P) breast cancer (BC) and corresponding distant metastases may show discordance in part to the change in biology. This discordance may change the ultimate treatment decisions and oncologic outcomes. Today, we only use the receptor status of the PBC while deciding the treatment options for node positive disease. It has been thought that the metastatic cells in the axillary lymph nodes (ALN) have a propensity for disseminating to distant tissues, before others, via systemic circulation. Currently, there are no recommendations regarding the receptor status examination of ALN's which we think may have a clinical importance. We, therefore, aimed to analyze the ER/PR/HER2 receptor status change in P & A tumor tissues of our node positive BC patients.

After approval by the local ethics committee, we have synchronously evaluated the P and corresponding A tumors using routine immunohistochemical procedures for triple receptors in our pathology laboratory. Patient's files and hospital electronic database system were checked for clinical data, and phone calls were made as needed. Relation of clinical and pathological variables with receptor discordance and its effects on survival were analyzed.

A very high rate of receptor concordance between P&A was seen. PA receptor discordance for ER, PR and HER2 were, 8%, 11.4%, and 6.2%, respectively. ER&PR changes caused treatment decision change in 1% of the patients. HR discordance was mostly seen in patients having  $\leq 30\%$  ER or PR in the P tumor. No discordance that may cause treatment decision change was seen in terms of HER2. A negative but weak correlation between absolute PR change and tumor diameter & grade were seen. Receptor discordance had no effect on both survival parameters.

As a result, we detected a very high receptor concordance between P BC and corresponding A metastases. On the other hand we particularly detected the HR subgroup, which had the most HR discordance between P&A. Neither the discordance in individual receptors per se nor the discordance in defined HR groupings had an effect on survival which might have been a matter of small sample size. In the light of our findings we definitely think that, HR discordance in patients having  $\leq 30\%$  ER or PR in the P tumor and the efficacy of specific hormonal treatments in this group of patients are points that warrants further investigation.

**MESH Key words:** Breast neoplasm; estrogen receptor; progesteron receptor; HER2; receptor discordance.

## 7.KAYNAKLAR

1. Sherry L. Murphy, Jiaquan Xu, Kochanek KD. Deaths: Preliminary Data for 2010. National Vital Statistics Reports 2010; 60(4):1-52.
2. SEER Database ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)).
3. GLOBOCAN 2008. 2008. (<http://globocan.iarc.fr/>.)
4. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> edition, 2010, Chicago, IL.
5. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. Clin Cancer Res 2003; 9(6):1980-9.
6. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365(9472):1687-717.
7. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2001; 98(19):10869-74.
8. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AI. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. Cancer 2005; 103(11):2241-51.
9. PubMed Gene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).
10. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. Nat Rev Clin Oncol. 2011; 9(1):16-32.Review.
11. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(33):5287-312.
12. Aitken SJ, Thomas JS, Langdon SP, Harrison DJ, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in

- primary breast cancer and paired nodal metastases. *Ann Oncol* 2010; 21(6):1254-61.
13. Meric-Bernstam F, Mills GB. Overcoming implementation challenges of personalized cancer therapy. *Nature reviews clinical oncology*. 2012 Jul 31[Epub ahead of print].
  14. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opin Ther Targets*. 2011; 15(1):21-30.
  15. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:907–22.
  16. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN. Et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:18–43.
  17. Coradini D, Cappelletti V, Miodini P, Ronchi E, Scavone G, Di Fronzo G. Distribution of estrogen and progesterone receptors in primary tumor and lymph nodes in individual patients with breast cancer. *Tumori*. 1984; 70(2):165-8.
  18. Dikicioglu E, Barutca S, Meydan N, Meteoglu I. Biological characteristics of breast cancer at the primary tumour and the involved lymph nodes. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(9):1039-44.
  19. Iguchi C, Nio Y, Itakura M. Heterogeneous expression of estrogen receptor between the primary tumor and the corresponding involved lymph nodes in patients with node-positive breast cancer and its implications in patient outcome. *J Surg Oncol*. 2003; 83(2):85-93.
  20. D'Andrea MR, Limiti MR, Bari M, Zambenedetti P, Montagutti A, Ricci F, Pappagallo GL, Sartori D, Vinante O, Mingazzini PL. Correlation between genetic and biological aspects in primary non-metastatic

- breast cancers and corresponding synchronous axillary lymph node metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 101(3):279-84.
21. van Agthoven T, Timmermans M, Dorssers LC, Henzen-Logmans SC. Expression of estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in primary and metastatic breast cancer. *Int J Cancer.* 1995; 63(6):790-3.
  22. Mori T, Morimoto T, Komaki K, Monden Y. Comparison of estrogen receptor and epidermal growth factor receptor content of primary and involved nodes in human breast cancer. *Cancer.* 1991; 68(3):532-7.
  23. Brunn Rasmussen B, Kamby C. Immunohistochemical detection of estrogen receptors in paraffin sections from primary and metastatic breast cancer. *Pathol Res Pract.* 1989; 185(6):856-9.
  24. Kamby C, Rasmussen BB, Kristensen B. Oestrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases. Relation to pattern of spread and survival after recurrence. *Br J Cancer.* 1989; 60(2):252-7.
  25. Butler JA, Trezona T, Vargas H, State D. Value of measuring hormone receptor levels of regional metastatic carcinoma of the breast. *Arch Surg.* 1989; 124(10):1131-4.
  26. Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Kataoka A, Kinoshita J, Hachitanda Y. EGFR, c-erbB2 and p53 protein in the primary lesions and paired metastatic regional lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28(4):383-7.
  27. Lopez-Bonet E, Menendez JA. Discordant expression of molecular markers between primary and nodal metastases: a histopathological manifestation of the 'self (stem cell)-seeding' nature of breast cancer disease? *Ann Oncol.* 2010; 21(4):901-2.
  28. Amir E, Miller N, Geddie W, Freedman O, Kassam F, Simmons C, Oldfield M, Dranitsaris G, Tomlinson G, Laupacis A, Tannock IF, Clemons M. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(6):587-92.

29. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, Purdie CA. Breast Recurrence in Tissues Study Group. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence in Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010; 12(6):R92.
30. Xu R, Perle MA, Inghirami G, Chan W, Delgado Y, Feiner H. Amplification of Her-2/neu gene in Her-2/neu-over expressing and – non expressing breast carcinomas and their synchronous benign, premalignant, and metastatic lesions detected by FISH in archival material. *Mod Pathol.* 2002; 15(2):116-24.
31. Carlsson J, Nordgren H, Sjöström J, Wester K, Villman K, Bengtsson NO, Ostenstad B, Lundqvist H, Blomqvist C. HER2 expression in breast cancer primary tumours and corresponding metastases. Original data and literature review. *Br J Cancer.* 2004; 90(12):2344-8.
32. Simon R, Nocito A, Hübscher T, Bucher C, Torhorst J, Schraml P, Bubendorf L, Mihatsch MM, Moch H, Wilber K, Schötzau A, Kononen J, Sauter G. Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(15):1141-6.
33. Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, Tokuda Y, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Ueno NT. Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary breast tumors. *J Clin Oncol.* 2012; 30(6):593-9.
34. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist.* 2010; 15(11):1164-8.

## ÖZGEÇMİŞ

**AD & SOYAD:** Mehmet Akif Öztürk  
**DOĞUM TARİHİ:** 1 Ocak 1980  
**DOĞUM YERİ:** Üsküdar- İstanbul  
**UYRUK:** T.C.  
**MEDENİ HALİ:** Bekar  
**YABANCI DİL:** İngilizce  
**İŞ ADRESİ:** İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Tıbbi Onkoloji B.D., Cerrahpaşa, Fatih, İstanbul, TÜRKİYE.  
**e-posta:** [mehmetakif.ozturk@istanbul.edu.tr](mailto:mehmetakif.ozturk@istanbul.edu.tr)  
[ozturkakif@yahoo.com](mailto:ozturkakif@yahoo.com)

### EĞİTİM DURUMU

1985–1990	Mehmetcik İlkokulu, Diyarbakır
1990–1993	Diyarbakır Anadolu Lisesi, Diyarbakır
1993–1997	Bursa Anadolu Lisesi, Bursa
Eylül 1997– Haziran 2003	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce), İstanbul <ul style="list-style-type: none"><li>Klinik İntörnlik, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (07.2002-06.2003)</li></ul>
Ekim 2003–Mart 2009	İç Hastalıkları Asistanlığı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D. Başasistan, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D.
Ekim 2007-Mart 2009	
Nisan 2009-	İç Hastalıkları Uzmanı
Ağustos 2009- Ağustos 2012	Tıbbi Onkoloji Yan Dal Eğitimi, İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji B.D.

## **TIBBİ VE BİLİMSEL ORGANİZASYON ÜYELİKLERİ**

1. Türk Tabipler Birliği, 2003.
2. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, 2003.
3. Toraks Derneği, 2005.
4. Tıbbi Onkoloji Derneği, 2010.
5. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), 2010.

## **TIBBİ DERGİLER İÇİN HAKEMLİK**

- British Journal of Urology International

## **SERTİFİKALAR**

- “Akademika”, Nisan 2011. Akademika, İyi klinik uygulama prensiplerini içeren, EACCME (European Accreditation Council for Continuing Medical Education) ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından akredite bir sertifika programıdır.

## **KLİNİK ROTASYONLAR**

Meme Onkolojisi Bölümü, Ekim 2011.

MD Anderson Kanser Merkezi, Houston, Teksas, ABD.

## **ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDEKİ YAYINLAR**

1. Dane F, **Ozturk MA**, Tecimer T, Atasoy BM, Cabuk D, Yumuk PF, Basaran G, Teomete, M, Turhal NS. A case of Kikuchi-Fujimoto disease misdiagnosed as Hodgkin's lymphoma: the importance of second opinion. J BUON. 2009 Apr-Jun; 14(2):309-11. PubMed PMID: 19650184. **Sitasyon sayısı: 2**
2. **Ozturk MA**, Dane F, Kaygusuz I, Asmaz O, Uzay A, Bayik M, Turhal NS. Synchronous Renal Cell Carcinoma and Multiple Myeloma, A report of two cases and review of the literature. J BUON. 2009 Jul-Sep; 14(3):511-4. Review. PubMed PMID: 19810147. **Sitasyon sayısı: 2**
3. Dane F, **Ozturk MA**, Turhal S. Adequacy of Lymph node dissection should be taken into consideration while determining the prognostic significance of the lymph node ratio: in regard to Kim et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74:796-802). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Dec 1; 75(5):1625; author reply 1625. PubMed PMID: 19931745. **Sitasyon sayısı: 1**

4. Dane F, **Ozturk MA**, Gumus M, Guven A, Aliustaoglu M, Cabuk D, Teomete M, Basaran G, Yumuk PF, Turhal NS. Efficacy, safety and prognostic features of resected colon carcinoma treated in “real world” practice: a retrospective cohort-study. J BUON. 2011 Apr-Jun; 16(2):257-64. PubMed PMID: 21766495. **Sitasyon sayısı: 0**
5. Tural D, Yildiz O, Selcukbiricik F, **Ozturk MA**, Keles Y, Oz B, Uzel O, Demir G, Mandel NM. Olfactory neuroblastomas: an experience of 24 years. ISRN Oncol. 2011; 2011:451086. Epub 2011 Jun 20. PubMed PMID: 22084732. **Sitasyon sayısı: 0**
6. Selcukbiricik F, Tural D, Ozturk MA, Dervisoglu S, Sager S, Hız M, Mandel NM. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum with scapular metastasis: a case report. J Med Case Rep. 2012 Jun 7; 6(1):145. PubMed PMID: 22676893. **Sitasyon sayısı: 0**

#### ULUSAL DERGİLERDEKİ YAYINLAR

1. Dane F, **Ozturk MA**. Tam hücre temelli tümör aşıları, Derleme. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2010;3(2):29-35.
2. **Ozturk MA**, Ozguroglu M. Lokal ileri prostat kanseri, Derleme. Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2010;3(3):42-9.

Ulusal ve uluslararası bilimsel toplantı ve kongrelerde her birinde 20'nin üzerinde olmak üzere poster ve bildiride sunucu ya da yardımcı sunucu olmuştur. Uluslar arası faz 3 randomize klinik araştırmalardan; 3004 / HKI-272A, 3005 / HKI-272A Mission, EFC10261Vital, BOLERO, RAD001 (Everolimus) ve AURELIA, MO22224 çalışmalarında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkezinin yardımcı araştırmacılığını yapmıştır.