



**T. C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRIPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNİN
DEMOGRAFİK KLİNİK VE PATOLOJİK
KARAKTERİSTİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydan AKDENİZ

ANKARA-2010



**T. C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRIPLE NEGATİF MEME KANSERLERİNİN
DEMOGRAFİK KLİNİK VE PATOLOJİK
KARAKTERİSTİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydan AKDENİZ

Tez danışmanı: Doç. Dr. Özden ALTUNDAĞ

ANKARA-2010

TEŞEKKÜR

Değerli bilgi ve deneyimleri ile asistanlık eğitim sürecime eşsiz katkıları bulunan, manevi desteğini her zaman hissettiğim anabilim dalı başkanımız ve çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir Acar'a,

Tanıdığım ilk günden, tezimin planlama ve yazım aşaması kadar tüm özverisi, güler yüzü ve iyi niyeti ile bireysel ve bilimsel desteğini daima hissettiğim, bilimsel ufkumun genişlemesine büyük katkıda bulunan, engin bilgi ve tecrübesinin yanı sıra beşeri vasıfları ve tıp ahlakı ile her zaman örnek aldığım, adını daima minnet, saygı ve sevgi ile anacağım sevgili hocam Doç.Dr. Özden Altundağ'a

Bilgi ve tecrübeleriyle meslek hayatımı şekillendiren başta Prof. Dr. Özgür Özyılkan olmak üzere diğer tüm kıymetli hocalarıma,

Tezimin hazırlanma ve yazımı sürecinde her zaman yardımlarını esirgemeyen sevgili abim Uzm. Dr.Ahmet Sezer,e

Asistanlık eğitim sürecim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Ve son olarak asistanlığımın ilk gününden son anına kadar ihtiyacım olan her an ve her konuda en büyük desteğim, moralim, gücüm, sevgili eşime

gönülden teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Aydan AKDENİZ

Nisan, 2010

ÖZET

Giriş

Kadınlarda görülen en sık görülen kanser olan meme kanserlerinde klasik histopatolojik sınıflamanın yanı sıra immünohistokimyasal sınıflama gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Bu sınıflamaya göre tripl negatif olarak tanımlanan ve östrojen, progesteron ve c-erbB2 reseptörleri negatif olan grup klinik izlem, rekürrens paterni diğer gruplardan farklıdır. Prognozları genellikle diğer gruplara göre daha kötüdür. Bu çalışmada tripl negatif meme kanserli hastaların klinik, demografik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi ve bunların genel ve hastalısız sağkalıma olan ilişkileri irdelendi.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara ve Adana Hastaneleri Onkoloji Bilim Dalında 1997 ile 2009 yılları arasında takip edilen çoğu başlangıçta adjuvan ve neoadjuvan tedavi almış tripl negatif meme kanser tanılı toplam 59 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 49 dur. Ortanca takip süresi 27 aydır.(min: 0.27,mak:132.5 ay) Toplam 2 hasta takip sırasında eksitus olmuştur. Toplam 38 hastada invaziv duktal karsinom, 5 hastada invaziv medüller karsinom, 3 hastada invaziv lobüler karsinom patolojisi saptanmıştır. Toplam 43 hastaya adjuvan kemoterapi verilmiştir. Takiplerde 15 hastada nüks gelişmiştir. Rekürrensler en sık akciğere metastazı şeklinde olmuştur. Yüksek gradlı tümör özellikleri taşıyanlarda, tanı anında lenf nodu sayısı 3 ve daha fazla olanlarda, ailede kanser öyküsü olanlarda ve daha genç yaşlı hastalarda nüks riski istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur.

Tartışma:

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızdaki tripl negatif meme kanserli hastalar daha agresif seyir göstermiştir. Kısa izlem süresine rağmenlerin dörtte birinde nüks gözlenmesi bu görüşü desteklemektedir. Çalışmamızda tripl negatif meme kanserli hastaları daha erken yaşta tanı aldıkları, daha sık viseral metastaz yapma eğiliminde oldukları ve yüksek gradlı tümör patolojisi taşıdıkları görülmektedir. Standard tedavisi halen kemoterapidir. Antrasiklinler ve taksanlar etkili kemoterapötik ajanlardır. DNA kırıklarına yol açan cisplatin gibi ajanlar ve PARP-1 inhibitörleri tripl negatif meme kanserinin tedavisinde ümit verici ajanlardır.

Anahtar Kelimeler: Tripl negatif, Prognoz, Rekürrens, Kemoterapi

SUMMARY

Introduction

While the histopathological classification is the main item in managing the breast cancer that is the most common cancer of women, immunohistochemical classification is getting important in nowadays. Triple negative breast cancer, a type of this classification in which receptors for estrogen, progesterone and c-erbB2 are negative, seem to have different clinical course, recurrence pattern. In our study we evaluated retrospectively clinical demographic and pathological characteristics of triple negative breast cancers, and investigated the association of these characteristics with overall and progression free survival of these patients.

Patients and Methods

Fifty-nine patients with triple negative breast cancer histology followed in Medical Oncology Units in Adana and Ankara Hospitals of Baskent University between 1997 and 2009 were enrolled into the study. These patients were mostly initially treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. The median age of patients was 49. Median followup duration was 27 months. (Min:0.27, max:132 months). Two patients were dead during the follow-up. Invasive ductal carcinoma pathology was reported in 38 patients, invasive lobular carcinoma in 3 patients, invasive medullary carcinoma in 5 patients. Adjuvant chemotherapy was given to 43 patients. Relapses were seen in 15 patients. The most common metastatic site was lung. Patients having high grade tumor, 3 + lymph node or more, positive family history, younger age have statistically higher chance of relapse during followup.

Discussion

In accordance with the literature, our triple negative breast cancer patients showed more aggressive progression. Although median followup is short, one fourth of the patients having recurrence support nature of the triple negative breast cancer patients. In our study, triple negative patients had younger age at diagnosis, high grade tumors and more tendency to metastasize visceral organs. Currently standard treatment of triple negative breast cancer is chemotherapy. Anthracyclines and taxanes are effective chemotherapeutic agents. Cisplatin resulting in DNA double strand breaks and PARP-1 inhibitors are promising agents in the management of triple negative breast cancer.

Key Words: Triple negative, Prognosis, Recurrence, Chemotherapy

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanseri	3
2.1.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Meme kanserinde etyoloji	3
2.1.3. Meme kanserinde prognostik ve prediktif faktörler	4
2.1.4. Meme kanserinde histopatolojik sınıflama.....	8
2.1.5. Meme kanserinde evreleme	20
2.1.6. Meme kanserinde yeni sınıflama.....	26
2.1.7. Meme Kanserinde klinik özellikler	29
2.1.8. Meme kanserinde tanı	31
2.1.9. Meme kanserinde tedavi.....	33
3.HASTALAR VE YÖNTEM	47
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR	64

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Meme Kanserinin Histolojik Alt tipleri	9
Tablo 2.2. Meme Kanserinin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması	15
Tablo 2.3. Meme Kanserinin Evrelere Göre Sınıflaması (WHO 2003)	25
Tablo 2.4. Meme Kanserinin Moleküler Alt tipleri	27
Tablo 2.5. Meme Muayenesinin Özellikleri	31
Tablo 2.6. Meme kanserinde ACS MRI kullanım kriterleri	32
Tablo 2.7. Meme Kanserlerinde Adjuvan Kemoterapi Rejimleri	36
Table 2.8. Aromataz İnhibitörleri	41
Tablo 2.9. Metastatik meme kanserlerinde kullanılan ajanlar	44
Table 2.10. Metastatik Meme Kanserlerinde Kombinasyon Rejimleri	45
Tablo 4.1. Tripl Negatif Meme Kanserli Hastaların Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri	50
Tablo 4.2. Tripl Negatif Meme Kanserli Hastaların Aldıkları İlk Tedavilerin Dağılımı	51
Tablo 4.3. Progresyon Durumuna Göre Hastaların Demografik ve Hastalığa Ait Özellikleri	54
Tablo 4.4. Progresyon Durumuna Göre Hastaların Patolojik Özellikleri	55
Tablo 4.5. Progresyon Durumu ile Kullanılan Adjuvan Tedavilerin Karşılaştırılması	56
Tablo 4.6. Progresyonu Etkileyen Faktörler	57
Tablo 5.1. Meme Kanser Altgruplarında Tedavi Seçenekleri	61
Tablo 5.2. Meme kanser altgruplarına göre neoadjuvan tedavilerle elde edilen patolojik tam cevap (pCR) oranları	62
Şekil 4.1. Operasyondan birinci metastaza kadar geçen süre	52
Şekil 4.2. Operasyondan son takibe kadar geçen süre	53

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup, kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %25-%30'unu oluşturmaktadır. Kansere bağlı mortalitenin %18'ini oluşturarak akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer alır (1). Meme kanseri 30 yaşından önce nadirdir. Bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir tırmanış gösterir. Bu artış menapoz sonrasında da yavaş eğimle yükselmeye devam eder (2).

Son dönemlerde meme kanserinin tanısında, tiplendirilmesinde, evrelendirilmesinde ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelerle, hastaların sağkalımlarında, hastalıksız yaşam sürelerinde önemli ölçüde düzelme sağlanmıştır. Tedavi rejimlerinin çeşitliliğinin artması ve meme kanserinin sistemik bir hastalık olarak addedilmeye başlanması ile “neo-adjuvan” ve “adjuvan” tedaviler gündeme gelmiş ve hangi hastaların hangi tedavi protokolleri için uygun aday olduklarının aydınlatılması amaçlanmıştır. Bundan yola çıkarak hastalar gruplandırılıp evrelendirilmeye başlanmış ve sağkalımla ilgili prognostik faktörler tanımlanmış, bunların klinik gözleme ve tedavi yanıtlarına olan yansımaları izlenmiştir. Böylece hastalığın morfolojik özellikleri ve sahip olunan prognostik faktörlerden yola çıkarak hastalığın seyri hakkında bir öngörü edinilmeye çalışılmaktadır.

Uzun yıllardır histoloji ve morfolojinin ön planda tutulduğu bir klasifikasyon kullanılmaktadır. Fakat günümüzde aynı tedavi uygulanan aynı histoloji ve klinik evredeki hastaların seyirlerinin farklı olabildiği görülmüş, ve bundan yola çıkılarak moleküler tanımlamalardaki farklılıkların prognoz üzerine etkileri araştırmacıların yeni hedefi olmaya başlamıştır. Meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktör aksiller lenf nodu tutulumudur. Günümüzde aksillar lenf nodu tutulumunun yanısıra prognoza ve tedavi yanıtına etkili diğer faktörler de ön plana çıkmıştır. Steroid hormon reseptör durumu ve c-erbB-2, BRCA, p53, cathepsin-D gibi önemli faktörler bu anlamda üst sıralardaki yerlerini almaya başlamışlardır. Bunların yanı sıra tümör

çapı, yaş, menapoz durumu, tümörün gradı da prognoza katkıda bulunabilen diğer etkenlerdir (3,4).

Son yıllarda immünohistokimyasal markerlar giderek artan bir oranda önem kazanmakta ve çalışmalar özellikle bu yönde yoğunlaşmaktadır. Kandidatif reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ve mikroarrey teknolojisindeki gelişmeler sayesinde meme kanserlerinin moleküler olarak gen ekspresyon profilleri çıkarılmış ve bu heterojen tabloya göre de meme kanserleri sınıflandırılmıştır. Bu alanda pivotal çalışma 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından yapılmış ve meme tümörleri 4 ana gruba ayrılmıştır. Bunlar içinde bazaloid tip meme kanseri (basal-like, BMK), estrogen reseptörü (ER) (-), progesteron (PR) (-) ve c-erbB-2 (-) özellikte olup en kötü prognoza sahiptir (5,6,7).

Bazaloid tip meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturur. Tripl negatif meme kanserlerinin ise yaklaşık %70'i bazaloid tiptedir. %15-%34'ü de non-bazaloid özellik göstermektedir (8,9). Tripl negatif bazaloid ve non-bazal özellik gösteren bu gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark gösterilmemiştir.

Bazaloid tip meme kanserlerinin %90'ı invaziv duktal karsinomdur, yüksek histolojik grade e sahiptir. Santral nekrotik zonları vardır ve lenf nodu infiltrasyonu sıktır. Tüm tripl negatif kanserlerde olduğu gibi bazaloid tipte de kemoterapiye yanıt non-tripl negatif tiplere göre daha kötüdür ve 5 yıl içinde rekürrens riski daha fazladır (10).

Bu perspektiften bakıldığında tripl negatif meme kanserleri ile mücadelede daha güçlü tedavi ajan ve stratejilerine ihtiyaç duyulduğu ortadadır. Bu ihtiyaç araştırmacıları bu yönde çalışmalara yönlendirmektedir. Bu çalışmada da adjuvan veya neoadjuvan tedavi almış bazaloid tip meme kanserli hastaların demografik, klinik ve patolojik karakteristikleri incelenmiş ve güncel bilgiler ışığında prognostik faktörler, kemoterapi etkinlikleri ve sağkalım oranları ve sağkalıma etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Yaşla birlikte meme kanseri insidansı artmaktadır ve gelişiminde genetik, çevresel, hormonal, sosyobiyojik ve fizyolojik faktörler suçlanmaktadır. Meme kanseri gelişiminde çeşitli faktörlerin etken olduğunun bilinmesine rağmen, olguların %70-80'inde hiç bir risk faktörü saptanamamaktadır. ABD'de kadınlarda yeni kanser olgularının %32'sini oluşturmaktadır. Her 100.000 kadın yılında yaşa bağlı mortalitenin %28.3'ünün sebebi meme kanseridir (11,12). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 1 milyon yeni vaka bildirilmekte, her yıl ortalama 400.000 kadın hastalıktan kaybedilmektedir. 2008 yılında American Cancer Society verilerine göre dünyada 1,4 milyon yeni vaka saptanmıştır. Amerikada 2009 da 192,370 yeni invaziv meme kanseri vakası ve 62,280 yeni karsinoma in situ vakası beklenmektedir. Son 25 yılda meme kanser insidansı global olarak artmakla birlikte batı ülkelerinde bu artış daha yüksek oranda görülmektedir. Bu artmış insidans reproduktif paternin gelişimi, görüntüleme yöntemlerinin gelişimi, diyet değişikliği ve aktivitedeki azalmayla ilişkilendirilebilir. Yüksek global insidansa karşılık meme kanser mortalitesindeki azalma özellikle sanayileşmiş ülkelerde dikkat çekicidir.

ABD'de kadınların yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %12.7 dir. Yıllık insidans oranları Afrika kökenli Amerikalılarda 119.4/100.000 ve Latin Amerika ve İspanya kökenli Amerikalılarda 89/100.000 olup beyaz kadınların 141/100.000 lik insidansından daha düşük izlenmektedirler. Buna karşılık Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda meme kanserleri beyaz kadınlara oranla daha büyük (>5 cm) olma eğilimindedirler. 1990 lardan itibaren meme kanserinden ölüm oranları giderek almıştır. 2009 yılında Amerikada 40.160 meme kanserine bağlı ölüm beklenmektedir. Mortalitedeki azalma en fazla yıllık %3.3 oranla 50 yaşın altındaki vakalarda görülürken, 50 yaş üstü vakalarda bu oran daha azdır (%2.0/yıl).

Mortalitedeki bu iyileşme, erken tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmelere atfedilebilir (13).

2.1.2. Etyolojik Faktörleri

Meme kanseri ile ilgili güncel bilgiler, tümör oluşumunun hücresel düzeyde bir seri moleküler tahribat ile meydana geldiğini desteklemektedir. Bunun sonucunda da epitelyum hücreleri ölümsüzlük özelliği kazanarak kontrolsüz bir biçimde çoğalıp kitle oluşturmaktadırlar. Epidemiyolojik çalışmalar kadınlarda meme kanserine yakalanma ihtimalini artıran birçok risk faktörleri ortaya koymuştur.

2.1.2.1. Yaş

Yaş en önemli risk faktörlerindedir. Yaş ilerledikçe meme kanseri insidansı artmaktadır. 40 yaşın altında meme kanseri görülme sıklığı 1/235 oranında iken, 40-59 yaş arası 1/25 oranında, 60-79 yaş arasında 1/15 oranındadır (11,12).

2.1.2.2. Ailesel Faktörler

Ailede özellikle birinci derece akrabalarda meme kanseri varlığı, kaside meme kanseri gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Meme kanserli kadınların %5-10 unda ise otozomal dominant kalıtım paterni saptanmıştır (7). Birinci derece akrabalarının ikisinde meme kanseri olan kadınlarda risk 1.5-5 kat artmaktadır. Benzer şekilde birinci derece akrabalarının 1 tanesinde erken (>50) yaşta meme kanseri olan kadınlarda da risk artmıştır. Yine erken yaşta over kanseri olan birinci derece akrabası olan kadınlarda meme kanser riskinde 2 kat artış gözlenmektedir. Sister Study adı verilen ve halen sürmekte olan geniş kapsamlı bir çalışmada kızkardeşleri meme kanseri olan 50.000 kadın 10 yıl boyunca izlenmesi, genetikleri,

yaşam tarzları ve çevresel koşulları incelenmesi planlanarak meme kanseri için risk faktörü olabilecek parametreler aranmaktadır (www.sisterstudy.org).

2.1.2.3. Genetik Faktörler

Meme kanser olgularını %20-30 unda aile öyküsü olmasına karşılık sadece %5-10 meme kanseri vakasının genetik yatkınlık saptanmıştır. Bu yatkınlığa neden olan en önemli genetik mutasyonlar başta BRCA1 ve BRCA 2 olmak üzere PTEN, TP53, MLH1, MLH2 ve STK11 gen mutasyonlarını içerir.

Tüm meme kanserlerinin %3-8 inde, ailevi meme kanseri olgularının %21-40 kadarında BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları saptanmıştır. Her iki BRCA1 ve BRCA2 geni DNA integrasyon ve transkripsiyon regulasyonunu sağlayan tümör supresör proteinlerin kodlarını taşır. Özellikle BRCA1 (17q21) daha fazla olmak üzere BRCA2 (13q14) gen mutasyonlarının varlığı otozomal dominant geçişli meme kanserlerinin çoğundan sorumludur. BRCA mutasyon oranları etnik ve ırksal gruplara göre farklılık gösterir. BRCA1 mutasyonu Askenazi Yahudilerinde daha sık görülürken bunu sırasıyla İspanyol ve Latin kökenli kadınlar, Afrika kökenli olmayan Amerikalı kadınlar ve Afrika ve Asya kökenli kadınlar izlemektedir. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonuna sahip kadınlarda yaşam boyu meme kanseri geliştirme ihtimali %50-80 olarak tahmin edilmektedir. Birden çok meme kanseri olan ailelerin %7 sinde BRCA1 mutasyonu saptanırken birden çok meme ve over kanseri olan ailelerde mutasyon oranı %40 lara kadar çıkmaktadır. BRCA1 mutant insanlarda yaşamları boyunca meme kanserinin yanı sıra başta over kanseri olmak üzere kolon ve prostat kanseri riskide artar. BRCA 2 mutasyonları erken evre meme kanserlerinin %2.7 sinde saptanırken, meme ve over kanseri için riskli olan ailelerin %10-20 sinde saptanmıştır. BRCA2 mutant bir kadında gelişen meme kanseri, yüksek gradlı, ER+/PR+, HER2/neu - olma eğilimindedir. BRCA 2 mutasyonu erkek meme kanseri, prostat, pankreas, mesane, fallopian tüp kanserleri, non-Hodgkin lenfoma ve bazal hücreli karsinom için de bir risk faktörüdür (14,15,16).

TP53 mutasyonu ile oluşan Li-Fraumeni Sendromunda sarkom, beyin tümörü, lösemi, larinks ve akciğer kanserlerinin yanı sıra meme kanseri gelişme riski de yükselmiştir. Böyle hastalarda yaşam boyu meme kanser gelişme riski %90 dır. Ailesel meme kanseri vakalarının %1 ini oluşturur ve hastaların % 25'inde kanser bilateraldir.

PTEN mutasyonu nadir görülen Cowden hastalığına neden olur. İntestinal hamartom, kutanöz lezyonlar ve tiroid kanser yatkınlığı olan bu kadınlarda yaşamları boyunca meme kanser gelişme ihtimali %30 dur. Bunlardan daha nadir görülen Peutz-Jeghers ve herediter Nonpolipozis kolorektal karsinom (Lynch sendromu) gibi tablolar da artmış meme kanseri ile ilişkilidir (17).

2.1.2.4. Hormonal ve Endokrin Faktörler

Meme kanseri gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birisi, belki de en önemlisi; intrauterin hayat dahil olmak üzere kadının uzun süre östrojen gibi üreme hormonlarına maruz kalmasıdır. Erken menarş, geç menapoz, az doğum yapma veya doğum yapmama, doğum yaşının ileri olması, laktasyon döneminin kısa olması gibi doğurganlıkla ilişkili özelliklerle meme kanseri arasında ilişki vardır. Artan siklus sayısı, proliferen olan duktal dokuda artmış DNA hasarına sebep olmakta, bu da direkt meme kanserine yol açabilecek mutasyon riskini artırmaktadır (18,19).

Özellikle ailede meme kanseri öyküsü olan kadınlarda oral kontraseptif kullanımı, meme kanseri riskini artırmaktadır (20). Oral kontraseptif kullanımının kesilmesi ile risk azalır ve kesilmesinden takriben 10 yıl sonra da genel popülasyonla aynı seviyelere geriler.

Postmenopozal dönemde hormon tedavisi kullananlarda meme kanseri riski kullanmayanlara göre artmaktadır. Bu riski artıran ana sebep hormon replasman tedavisi ile meydana gelen östrojen seviyelerindeki artıştır. En yüksek risk artışı hormon replasman tedavisine maruziyet süresine paralel olarak östrojen replasmanı pozitif lobuler karsinomda görülür. Tek başına östrojen tedavisi alanlarla

kıyaslandığında estrojen ve progesteron kombinasyonu alanlarda risk daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir.

2.1.2.5. Diyet ve Çevresel faktörler

Meme kanseri vakalarının %25'inin obez ve sedanter hayat tarzına bağlı olduğu düşünülmektedir. Vücut kitle indeksindeki artışın meme kanserindeki mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, meme kanser riskinin fiziksel egzersizin az olduğu ancak yüksek kalorili, hayvansal yağlar ve proteinlerden zengin olan beslenme şekli ile arttığı gösterilmiştir. Alkol kullanımının da meme kanseri ile ilişkili olduğu görülmüş ve günde 3 bardak şarap eşdeğeri alkol alan kadınlar, alkol kullanmayanlara göre 1,1-1,9 kat daha yüksek risk altında olduğu saptanmıştır (21,22). Non-steroid antiinflamatuvar kullanımı hem benign hem de malign kolon tümör gelişimini azaltmakla beraber meme kanser gelişimini de azalttığı görülmüştür (23).

2.1.2.6. Memenin benign ve premalign lezyonları

Atipik benign proliferatif lezyonların malignleşme potansiyeli, atipik ve proliferatif olmayanlara göre daha fazladır. Ayrıca lobüler karsinoma insitu ve atipik lobüler hiperplazinin de yıllık %1 oranında karsinom geliştirme potansiyeli vardır. İnvaziv fibrokistik hastalık, soliter papillom, basit fibroadenom gibi non-proliferatif lezyonların meme kanser riskini artırdığına dair delil yoktur. Gerek non-invaziv ve gerekse invaziv meme kanserlerinin orijin aldığı esas kaynak atipi gösteren proliferatif lezyonlardır. Buna göre atipi göstermeyen kompleks fibroadenomlar, orta derecede hiperplazi, sklerozan adenozis ve intraduktal papillomlarda malignleşme riski 1.3-2 kat artarken, atipi ile beraber proliferatif lezyonlarda (atipik lobüler hiperplazi, atipik duktal hiperplazi) risk artışı 4-6 kattır.

2.1.2.7. Radyasyona Maruziyet

Özellikle 40 yaşından önce, nükleer patlama, medikal tanı veya tedavi amaçlı iyonize radyasyon maruziyeti ile meme kanseri riskinde artış görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde meme kanseri olgularının yaklaşık %1'inin tarama amaçlı yapılan mammografiye bağlı geliştiği düşünülmektedir. Özellikle 10-14 yaş grubunda Hodgkin lenfoma nedeniyle göğüs bölgesine radyasyon almış çocuklarda ileri yaşta kanser gelişme riski artmaktadır (24,25).

2.1.3. MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Prognostik faktör; kanser tanısı konduğu anda var olan ve tedaviden bağımsız olarak hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen her türlü parametreyi ifade etmektedir. Bu parametreler tümörün ileride nasıl bir seyir izleyeceği hakkında öngörüye sahip olmakta faydalıdır. Aksiller lenf nodu tutulumu ve sayısı, histolojik alt tip, tümör büyüklüğü, nükleer ve histolojik grade, ÖR (östrojen reseptör) ve PR (progesteron reseptör) durumunu içermektedir. Yaş, menapoz durumu, ırk, onkogenler, tümör supresor genler, büyüme faktörleri gibi belirteçler de muhtemel diğer prognostik faktörlerdir. Prediktif faktör ise; tedaviye yanıt verip vermeme ihtimali hakkında bilgi veren göstergelerdir. Sistemik tedavi planlanan hastada kemoterapi ya da hormonal tedavi seçimi yapılırken yaş ve hormon reseptör durumu gibi iki önemli prediktif parametre göz önünde tutulur.

2.1.3.1.Histolojik tip

Meme kanser tipini belirleyen histoloji tümörün %90 hatta %100 lük kısmını oluşturmalıdır. Meme kanserlerinde histolojik olarak prognozlar farklılık gösterir (Tablo 2.1)

Tablo 2.1. Meme Kanserinin Histolojik Alt tipleri

İyi proİlyi prognoza sahip meme kanserleri
Tübüler karsinom
Kribriform karsinom
Müsinöz karsinom
Papiller karsinom
Adenoid kistik karsinom
Düşük dereceli adeno-skuamoz karsinom
Sekretuar karsinom tübülobülöler karsinom
Klasik lobüler karsinom
KötKötü prognoza sahip meme kanserleri:
İnvaziv duktal karsinom
İnflamatuar meme karsinomu
Taşlı yüzük hücreli karsinom
Karsinosarkom
Metaplastik karsinom

2.1.3.2. Aksiller lenf nodu tutulumu

Aksiller lenf nodu tutulumu ve metastatik lenf nodu tutulumu halen en güçlü prognostik faktör olmayı sürdürmektedir. Aksiler lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 10 yıllık hastaliksız yaşam %70-80 iken aksiler lenf nodu metastazı varlığında bu oran yaklaşık %30 dur. Bir çok araştırmacı prognozu belirlemede aksiller lenf nodu tutulum sayısını 1-3, 4-9 ve 10'dan fazla olarak 3 grupta sınıflandırmışlardır. Tutulan lenf nodu sayısı ile sistemik metastaz riski ve klinik seyir arasında paralellik vardır (26,27).

2.1.3.3. Grad

En sık kullanılan gradlama sistemi Scarff-Bloom-Richardson ve Fisher'ingradlama sistemidir. Ayrıca bunların modifiye şekilleri de kullanılmaktadır . Evrelemeden bağımsız prognostik önemi vardır. Histolojik grad ile prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Grade 1 tümörlerin daha iyi bir sağkalıma sahip olduğu bildirilmektedir (27,28,29).

2.1.3.4. Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler yapıların tümör hücrelerce tutulumu önemli prognostik faktörlerdendir. Lenf nodu metastazının varlığı ile ilişkilidir ve kötü prognoz gösterir. Tümör büyümesi için gerekli olan vaskülarite artışı da prognozu kötü yönde etkiler.

2.1.3.5. Tümör çapı

Özellikle nod negatif hastalarda tümör çapı önemli bir parametredir. Meme kanserinin rekürrens riskini belirlemede, adjuvan tedavi seçimi sırasında önemli ve güvenilir bir belirteçtir.

2.1.3.6. Steroid hormon reseptör durumu

Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu; onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir (31,32). Estrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinlerdir. Hücre içinde hormon moleküllerine seçici olarak bağlanarak hormon reseptör kompleksi oluştururlar. Günümüzde meme kanser tedavisinin belirlenmesi sırasında immünohistokimyasal yöntemle hormon reseptörlerinin araştırılmasının önemli bir

yeri vardır. Endokrin tedavi için prediktif bir belirteçtir. ER ve PR pozitif tümörler postmenapozal dönemde daha sık görülür ve prognozları negatif olanlara göre daha iyidir. ER (+) hastalarda hastalıksız sağkalım ER (-) hastalardan daha uzundur ve bu avantaj 5 yılda %10 olarak bildirilmiştir (33,34,35). Primer meme kanserlerinin %55-65 i, meme kanser metastazlarının %45-55 i ER pozitifdir. ER pozitif tümörlerde hormonal tedaviye yanıt %55-60 iken, ER negatiflerde %8 dir. ER'nin özellikle erken evre meme kanserlerinde hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür. PR ise hastalık nükslerinde hormonal tedaviye yanıtı göstererek genel sağkalım açısından ER ye göre daha belirleyici role sahiptir. Tanıdan sonraki ilk 3 yılda ER(+) tümörlere oranla ER- tümörlerde nüks daha fazladır. ER(+) tümörlerin kemik ve yumusak dokuda, ER(-) patolojik özellik gösterenlerin ise karaciğer ve beyinde daha sık nüks ettiği bildirilmiştir.

2.1.3.7. Etnik özellikler

Siyah ırkta beyaz ırka göre daha kötü seyretmektedir (36,37).

2.1.3.8. Proliferasyon Oranları

Yüksek proliferasyon oranları tedavi edilmemiş hastalarda kötü prognostik seyirle ilişkilidir. Proliferatif oran; mitotik indeks(ME), Timidin isaretleme indeksi, flowsitometri ile S faz fraksiyon ölçümü, immünohistokimyasal yöntemlerle Ki-67, proliferasyon hücre nükleer antijeni gibi antijenlere karşı monoklonal antikolar kullanılarak proliferasyon hücrelerinin bulunması gibi yöntemler kullanılarak saptanır (38,39,40).

2.1.3.9. Büyüme faktörleri ve reseptörleri

Hücrede kanser oluşumuna büyüme faktörü sentezinde artış ya da büyümeyi inhibe eden faktörlerin sayısındaki azalmanın etkisi olduğu düşünülmektedir. Başlıca büyüme faktörleri EGF (Epidermal Growth Factor), TGF (Transforming Growth Factor), IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I), IGF-II (Insulin-like Growth Factor-II), PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ve FGF (Fibroblast Growth Factor) dir. Tüm bu büyüme faktörleri EGFR (HER) ailesi olarak bilinen reseptörlere bağlanırlar. EGFR ailesi hücre membranında monomer olarak bulunan 4 adet reseptörden oluşur. Bunlar HER-1, HER-2/neu, HER-3, HER-4 olarak isimlendirilir. HER-3 hariç hepsinin tirozin kinaz (TK) aktivitesi vardır. Bugüne kadar spesifik ligandı bulunamayan sadece HER-2 dir. Ligandsız HER-2 gen amplifikasyonuna bağlı olarak hücre membranında aşırı ekspresyon edilirse kendiliğinden dimerize olup tirozin kinaz aktivasyonu sağlayarak nükleustaki transkripsiyon faktörlerine ulaşan sinyal ileti yolunu uyarırlar (41).

HER-2 (c-erbB2) meme kanserlerinin %20-35 inde aşırı ekspresyon gösteren olan en önemli EGFR dir. HER-2 nin yüksek oranda ekspresyon gösterdiği meme kanserli hastalar HER-2 yi hedef alan trastuzumab tedavisinden fayda görebilirler. c-erbB2 pozitif meme kanserleri antrasiklin grubu dışındaki kemoteraplere ve tamoksifene dirençlidir. Bu grup hastaların antrasiklin ve taksan grubu adjuvan kemoterapiler ile trastuzumab ve HER2/neu kinaz inhibitörlerine yanıtı daha iyidir. HER-2 pozitif tümörlerde prognoz daha kötüdür. Konservatif tedavi sonrası lokal nüks oranı daha yüksektir, az diferansiyedirler, yüksek histolojik grad, ER ve PR negatifliği, lenf nodu pozitifliği ve yüksek proliferasyon oranı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (42,43).

2.1.3.10. Siklin E ve p27

Siklin E yüksek seviyelerde hücrelerin S fazına girmelerini stimüle eder. p21 ve p27 ile siklin/siklin bağımlı kinaz (CDK) kompleksinin inhibitörleridir. p27 proliferasyon olmayan hücrelerde yüksek seviyededir, ve seviyesi düştüğünde hücre mitojenik

sinyallerle proliferer olur. Yüksek siklin E ve düşük p27 tümörlerde kötü prognostik değer taşır. Bu durum, azalmış genel ve hastalısız sağkalımla ilişkilidir.

2.1.3.11. P53 gen analizi

Bir tümör supresör gen olan P53 ün genetik mutasyonları meme kanserlerinin yaklaşık %20-50 sinde görülür. Bu mutasyon özellikle Li-Fraumeni sendromu gibi kalıtsal meme kanserlerinde daha sık karşımıza çıkar. Her ne kadar hastalısız ve genel sağkalımı kötü etkilediği tahmin edilse de prognostik faktör olarak kullanımı için mevcut verilerden daha fazlasına ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.3.12. Diğerleri

Katepsin D: Protein katabolizması ve dokuların yeniden yapılandırılmasında önemli rol oynar. Yüksek katepsin D seviyesinin kötü prognozla ilişkisi olduğu düşünölmektedir.

Ürokinaz plazminojen aktivatör sistem (uPA): Kanser invazyon ve metastazında önemli rol oynayan serin protezdir.

Anjiogenez markırları: Mikrodamar dansite ölçümü, Basic fibroblast growth faktör ve vasküler endotelial growth faktör gibi parametrelerin prognozda etkili olduğu düşünölse de bunların klinikte kullanımı için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tümör markırlar: Ca 153 ve CEA

2.1.4. MEME KANSERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMASI

Tümörün histopatolojik tipinin belirlenmesi tedavi planı yapılmasında çok önemlidir. Meme kanserlerinin %95 i glandüler epitelyum kaynaklıdır ve terminal duktal toplayıcı kanalların distalinde fonksiyonel birim olarak kabul edilen duktal lobüler ünite oluşurlar. Diğer nadir mailgn tümörler ise squamoz hücreli karsinom, phylloides tümör, sarkom ve lenfomalardır. Meme karsinomu, mikroskobik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre başlıca iki ana gruba ayrılabilir.

İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlıdır. Isık mikroskobunda stromaya invazyon yoktur.

İnvaziv (infiltratif) karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşp stromal invazyon

yaparlar. Bu nedenle invaziv karsinomlar, lenfovasküler invazyonla bölgesel lenf nodları ve uzak organ metastazı yapabililler (44). Her iki grup da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre kendi içinde sınıflandırılırlar:

Tablo 2.2. Meme Kanserinin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

İN SİTU KARSİNOMLAR
<u>İn situ duktal karsinom (DCIS)</u>
<u>İn situ lobuler karsinom (LCIS)</u>
İNVAZİV KARSİNOMLAR
İnvaziv duktal karsinom
✓ Pleomorfik karsinom
✓ Osteoklastik dev hücreli karsinom
✓ Koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom
✓ Melanositik özellikleri olan karsinomlar
İnvaziv lobuler karsinom
İnvaziv lobuler karsinom
Tubuler karsinom:
İnvaziv kribriform karsinom
Medüller karsinom
Müsinöz (kolloid) karsinom
✓ Müsinöz karsinom,
✓ Müsinöz kist adenokarsinom
✓ Taşlı yüzük hücreli karsinom
İnvaziv papiller karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Apokrin karsinom
Sekretuar (juvenil) karsinom
Adenoid kistik karsinom
Metaplastik karsinom
✓ Saf epitelyal
✓ Mixt epitelyal-mezanşimal
Nöroendokrin karsinom
İnflamatuvar karsinom

2.1.4.1. İN SİTU KARSİNOMLAR

- İn situ duktal karsinom (DCIS)

DCIS, genellikle mammografide mikrokalsifikasyonlar şeklinde bulgu verir ve fizik muayenede çoğunlukla ele gelen kitle saptanmaz.

- İn situ lobuler karsinom (LCIS)

Mammografide patolojik bulguya nadiren rastlanır ve tanı genellikle başka nedenlerle yapılan biyopsi sonucu tesadüfen konur. LCIS meme kanseri riskini artıran bir belirteç gibi kabul edilir.

2.1.4.2. İNVAZİV KARSİNOMLAR

2.1.4.2.1. İnvaziv duktal karsinom

Özel invaziv kanser tiplerin herhangi biri içinde sınıflandırılmayan tüm meme kanserleri için kullanılan bir terimdir. Son yıllarda duktal NOS karsinom olarak da isimlendirilmektedir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 65-80'lik kısmını oluşturur ve hemen her zaman DCIS komponenti de içerir. Kalsifikasyon sıktır. Perinöral invazyon (%28), lenfatik invazyon (%33) ve kan damarı invazyonu görülebilir (45,46,47,48). İnvaziv duktal karsinomda 10 yıllık yaşam beklentisi %30-%50 arasındadır. Grad, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve östrojen-progesteron ve c-erbB-2 durumu tümörün memedeki lokalizasyonu prognozu önemli ölçüde etkiler. İnvaziv duktal karsinomların bazı özelleşmiş alt tipleri mevcuttur:

- Pleomorfik karsinom
- Osteoklastik dev hücreli karsinom
- Koryokarsinomatöz özellik taşıyan karsinom
- Melanositik özellikleri olan karsinomlar

2.1.4.2.2. İnvaziv lobüler karsinom:

İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %15'ini oluşturur (49). Kalsifikasyonun invaziv duktal karsinoma göre daha nadirdir. diffüz büyüme eğilimi ve multifokal olabilmesi nedeniyle mamografide saptanması güçtür. Bilateral olma olasılığı da diğer invaziv kanserlere göre daha fazladır. Lobüler karsinomlarda sıklıkla normal glandüler yapılar korunur. Malign hücreler daha küçük, pleomorfizm daha az, mitotik index düşük, nekroz daha nadirdir (50). İnvaziv lobüler karsinomların %80-90 ında %50'den az in situ lobüler karsinom birlikteliği görülmektedir. Metastazlarını daha çok meningeal ve peritoneal yüzeyler gibi metastaz sıklığı düşük olan bölgelere yapar.

2.1.4.2.3. Tübüler karsinom:

Tüm meme kanserlerinin %2'sini oluşturur ve iyi prognozlu bir tümürüdür. Duktal NOS karsinomdan daha yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Daha küçük boyutta, daha az aksiller metastaz eğilimindedir (46,47). Nükleer plemorfizm az ve mitotik aktivite düşüktür.

2.1.4.2.4. İnvaziv kribriform karsinom:

Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %0.8-3.5'ini oluşturur. İyi prognozludur. On yıllık yaşam süresi %90-100 civarındadır. 53-58 yaşları arasında sıklığı artmıştır. Genellikle kitle oluşturmazlar. Mamografide mikrokalsifikasyonlarla karakterizedir (49). İyi sınırlı bir tümürdür. İyi bir prognoza sahiptir (45,46).

2.1.4.2.5. Medülller karsinom:

Tüm meme kanserlerinin %1-7'sini oluşturur. 45-52 yaşlarda sıklığı artmaktadır.

2.1.4.2.6. Müsinöz (kolloid) karsinom:

Müsin üretimiyle karakterizelerdir. Müsinöz karsinom, müsinöz kist adenokarsinom ve taşlı yüzük hücreli karsinom olmak üzere 3 çeşidi vardır.

2.1.4.2.7. İnvaziv papiller karsinom:

%1-2'den daha az görülürler. Sıklıkla postmenopozal çağda görülür. Histopatolojik olarak genellikle grade II özellik gösterirler. %25'inde duktal in situ karsinom ile birlikte dir. Üçte birinde lenfatik invazyon görülür (45,46).

2.1.4.2.8. İnvaziv mikropapiller karsinom:

Meme kanserlerinin %2'den azını oluştururlar. İlk başvuru anında hastaların %72-75'inde aksiller lenf nodu metastazı mevcuttur (46).

2.1.4.2.9. Apokrin karsinom:

Tüm meme kanserleri içinde görülme sıklığı %0.4 ten daha azdır.

2.1.4.2.10. Sekretuar (juvenil) karsinom

2.1.4.2.11. Adenoid kistik karsinom

2.1.4.2.12. Metaplastik karsinom

Tüm invaziv meme kanserlerinin %1 den azını oluştururlar. Saf epitelyal ve epitelyal-mezanşimal karışık olmak üzere 2 alt tipi vardır.

2.1.4.2.13. Nöroendokrin karsinom:

Memenin nöroendokrin tümörleri gastrointestinal sistem ve akciğerdeki nöroendokrin tümörlerle aynı morfolojik özelliklere sahiptirler. İnvaziv meme kanserlerinin %2-5 ini oluştururlar.Genellikle 60-70 yaşlarında ortaya çıkarlar.

2.1.4.2.14. İnflamatuar karsinom

Stromal invazyon dışında evreleme ve prognozda önemli diğer histopatolojik bulgular;

- histolojik grad
- lenf nodu metastazı
- lenfo-vasküler invazyon
- tümör boyutu

Grad: Modifiye Bloom-Richardson sistemi ile Tübül formasyonu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite değerlendirilir. Her biri için 1-3 arasında puanlama yapılır, bu puanların toplamına göre tümör iyi, orta ve kötü olmak üzere 3 gruba ayrılır (46,51).

1. Tübüler grad: Tümörün tübüler formasyonu arttıkça puanı artar.

2. Nükleer grad: Nükleus büyüklüğü, boyanma yoğunluğu ve şekil farklılıkları temel alınarak puanlama yapılır.

3.Mitotik aktivite: Proliferasyonun erken ve hızlı değerlendirilmesini sağlar. Mitotik index arttıkça puanı artar.

2.1.5. MEME KANSERLERİNDE EVRELEME

Evrelemede yaklaşık 60 yıldır tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazının olup olmaması (N) ve uzak metastazın olup olmasının (M) esas alındığı TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (46). İlk düzenlendiğinde tümör biyolojisine ait bilgiler ışığında meme kanserinin en iyi klasifikasyonu olarak kabul edilmiştir. Ancak teknolojideki ilerleme ve meme kanseri konusundaki yeni bilgiler sayesinde meme kanserinin yönetiminde önemli gelişmeler sağlanmış, ve TNM sınıflamasında buna paralel olarak yeni güncellemeler yapılmıştır (52).

2.1.5.1. MEME KARSİNOMUNDA TNM SINIFLAMASI (WHO 2003)

T- Primer tümör

Tx Saptanamayan tümör.

T0 Primer tümöre ait bulgu yok.

Tis Karsinoma in situ.

Tis (DCIS) Duktal karsinoma in situ.

Tis (LCIS) Lobüler karsinoma in situ.

Tis (Paget) Tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı.

Not:Tümörlü Paget hastalığı tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.

T1 Tümör en büyük boyutunda 2cm veya daha az.

T1mic Mikroinvazyon en büyük boyutunda 0,1cm veya daha az.*

T1a Tümör en büyük boyutunda 0,1cm'den büyük, 0,5cm'den küçük ölçüde.

T1b Tümör en büyük boyutunda 0,5cm'den büyük, 1cm'den küçük ölçüde.

T1c Tümör en büyük boyutunda 1cm'den büyük, 2cm'den küçük ölçüde.

T2 Tümör en büyük boyutunda 2cm'den büyük, 5cm'den küçük ölçüde.

T3 Tümör en büyük boyutunda 5cm'den büyük ölçüde.

T4 Tümörün boyutuna bakmaksızın göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın bulunması.

Not: Göğüs duvarı tanımı, kaburgalar, interkostal kaslar,ve serratus anterior kasını içerir, ancak pektoral kası içermez.

T4a Göğüs duvarına yayılım.

T4b Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri.

T4c Yukarıda belirtilen 4a ve4b'nin birlikte görülmesi.

T4d İnflamatuar karsinom.**

*Not:**Mikroinvazyon en büyük çapında 0,1cm'den büyük bir odağı içermeyen kanser hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır.birden fazla mikroinvazyon odağı varsa mikroinvazyonu sınıflamak için sadece en büyük odağın ölçüsü değerlendirilir (tüm odakların toplamı kullanılmaz). Birden çok mikroinvazyon odağının varlığı, birden çok ve daha büyük invaziv karsinomlarla birlikte olabileceğinden belirtilmelidir.

** Memenin inflamatuvar karsinomu genellikle altta bir kitle olmaksızın meme derisinin erizipeloid sınırları olan diffüz belirgin deri endürasyonu ile karakterlidir. Klinik olarak inflamatuvar karsinomun patolojik evrelemesi sırasında (T4d),eğer deri biyopsisi negatifse ve lokalize ölçülebilir primer bir kanser yoksa T kategorisi evre pTx kabul edilir. Evre T4b veT4d'de belirtilenler hariç, meme başının retraksiyonu, veya diğer deri değişiklikleri T1,T2,T3de de sınıflamayı etkilemeksizin görülebilir.

N- Bölgesel Lenf Nodları

Nx Bölgesel lenf nodları elde edilemiyor (örn: daha önce çıkartılmış).

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1 Aynı taraf fikse olmayan lenf nodları metastazı.

N2 Aynı tarafın fikse lenf nodlarında metastaz veya aksiller lenf nodlarının metastazı olmadığı durumlarda aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz.

N2a Birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan aksiller lenf nodlarında metastaz.

N2b Klinik olarak tesbit edilebilen* aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında metastaz, klinik olarak aksiller lenf nodları tespit edilemiyor.

N3 Aynı taraf infraklaviküler lenf nodları aksiller lenf nodu metastazı olarak veya olmaksızın metastazlı; veya klinik olarak aynı taraf aksiller lenf nodları ve internal mamaryal lenf nodları metastazlı; veya aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında aksiller ve internal mamaryal lenf nodu tutulumu olarak veya olmaksızın metastazlı.

N3a İnfraclaviküler lenf nodu(ları) metastazı.

N3b İnternal mamaryal ve aksiller lenf nodu metastazları.

N3c Supraklaviküler lenf nodu(ları) metastazı.

M- Uzak Metastaz

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0 Uzak metastaz yok.

M1 Uzak metastaz var.

2.1.5.2. PTNM Patolojik Sınıflama

pT- Primer Tümör

Primer kanserin patolojik sınıflaması için rezeksiyon sınırlarında makroskopik olarak tümör hücresi görülmemelidir. Cerrahi sınırlarda sadece mikroskopik boyutlarda tümör

varsa bu olgu pT olarak sınıflanabilir.

pN- Bölgesel lenf nodları

pNx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (daha önce çıkartılmış veya hiç çıkartılmamış).

pN0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok.*

pN1mi Mikrometastazlar (hepsi 0,2mm'den büyük fakat hiçbiri en büyük boyutunda 2mm'den büyük değil).

pN1 Aynı taraf 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya klinik olarak tespit edilemeyen, ancak sentinel lenf nodu araştırılmasında internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.**

pN1a En azından bir tanesi en geniş boyutunda 2mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf bezinde metastaz.

pN1b Klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.

pN1c 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu incelemesinde tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikroskopik metastaz.

pN2 Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 4-9 metastaz ve/veya aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın, aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmiş.

pN2a 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinde çap 2mm'den büyük.

pN2b Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mamaryal lenf nodlarında metastaz.

pN3 Aynı taraf aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla lenf nodu, veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz, veya klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla

aksiller lenf nodu metastazı, veya 3'den daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve bununla birlikte klinik olarak tespit edilememiş, ancak internal mamaryal lenf nodlarında metastaz, veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3a Aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla metastaz (en az bir tanesi 2mm'den büyük) veya infraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3b Klinik olarak tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği, veya 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilmemiş ancak sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodunda metastaz.

pN3c Supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

Not:* Rejyonel lenf nodlarında sadece izole tümör hücrelerinin (İHC) olduğu vakalar pN0 olarak sınıflandırılır. İzole tümör hücreleri H&E ile boyanmayan ancak immunhistokimyasal veya moleküler metodlarla bulunan 0,2mm'den daha küçük çapa sahip tek tümör hücresi veya küçük hücre kümeleridir. İTH'leri tipik olarak metastatik aktivite kanıtları göstermezler.

pM- Uzak metastaz: pM kategorileri diğer M kategorileri ile aynıdır (45).

Tablo 2.3. Meme Kanserinin Evrelere Göre Sınıflaması (WHO 2003)

Erken Evre	Evre 0	Tis	N0	M0
	Evre I	T1	N0	M0
	Evre IIA	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
Lokal İleri Evre	Evre IIIA	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1,2	M0
Evre IIIB	T4	N0,N1,N2	M0	
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0	
Metastatik	Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Erken evre meme kanserleri: Tümör çapının 5 cm'den küçük olduğu ve aksiler lenf nodu tutulumun 4 ten az olmak şartıyla lenf nodu tutulumun olabileceği, bunun dışında tümör yayılımının olmadığı meme kanser grubudur. Evre I ve IIA bu gruptadır.

Lokal ileri evre meme kanserleri: Daha önceleri lokal ileri evre ve metastatik meme kanserleri lokal tedaviden tek başına fayda görmedikleri bu nedenle inoperabl kabul edildikleri bilinirken günümüzde, lokal ileri evre meme kanserlerinin artık opere edilebilir olduğu ortaya çıkmıştır. Tümör çapının 5 cm'den büyük cilde ve/veya göğüs duvarına invaze ve/veya lenf nodu tutulumu olan meme kanserleri bu gruptadır. Evre IIB (T3N0M0) IIIA, IIIB, IIIC bu gruptadır. Düşük sosyoekonomik kadınlarda sıklığı artmıştır. Evre IIIA ın T3N2M0 grubu hariç diğerleri ve IIB operabl, evre IIIA'nın T3N2M0 grubu, IIIB ve IIIC inoperabl'dır. Bu evrede neoadjuvan KT rejimleriyle iyi yanıt elde edilmekte ve cerrahi uygulanabilirlik oranını artırmak mümkün olmaktadır. Özellikle evre IIB, IIIA'da neoadjuvan tedavi

ile patolojik tam yanıt oranı ve genel sağkalım ile hastalısız sağkalım oranı artmıştır.

Metastatik/inflamatuvar meme kanseri: Vücutun herhangi bir yerinde metastaz yapan meme kanser grubudur. Evre IV bu gubu oluşturur.

2.1.6. MEME KANSERİNDE YENİ SINIFLAMA

Tümörün byolojisini salt TNM sınıflandırmasıya izah etmek güçtür. Daha çok tümörün anatomik tabiatına dayanan bu sınıflama tümörün biyolojik davranışını öngörmeye yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle TNM sınıflamasının son güncellemesinde mikrometastaz ve izole tümör hücrelerin tanımı yapılmıştır. Ancak yine de tümörün histolojik tipi, grad, ER/PR ve HER2 varlığı veya yokluğunun hastalığın klinik seyri ve tedaviye yanıtı üzerindeki önemli etkileri bilindiğinden tedaviye karar verme sürecinde sağkalım, nüks ve metastaz gelişimini tahmin etme başarısını artırmak için Nottingham Prognostik index, Adjuvant Online ve St. Gallen kriterleri gibi tedavi kılavuzları sıkça kullanılmaktadır (53).

Günümüzde artık farklı moleküler özelliklerin farklı klinik seyirlere neden olduğu bilindiğinden çalışmalar moleküler analizler üzerinde yoğunlaşmıştır. Meme kanserlerinin heterojenitesini izah etmek amacıyla kantitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyon ve mikroarray teknolojileri ile gen ekspresyon profillerinin ortaya konulması hedeflemiştir. Bununla ilgili ilk ciddi ve kapsamlı çalışma 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilerek bir moleküler sınıflama yapılmış ve meme kanserleri 4 gruba ayrılmıştır (54,55).

Tablo 2.4. Meme Kanserinin Moleküler Alt tipleri

Luminal Hücre Benzeri
✓ Luminal A
✓ Luminal B
Bazal Hücre Benzeri (Bazaloid tip)
Normal Epitelyum Benzer
HER2 + Grup
Null tip/Sınıflandırılmayan tip

2.1.6.1. Luminal hücre benzeri (ER+):

Bu grubun yaklaşık %35 inde Grade 1 veya 2 dir. Bu gruptaki meme kanserlerinin hepsi ER (+) tir.

Luminal A grubu:RR yi daha fazla eksprese eder, Her 2 (-) tir ve P53 mutasyonu bu alt grupta luminal B grubuna göre daha sık görülür, daha az agresiftir.Düşük gradelidir. Hormon tedavisine yanıtı iyidir. Genellikle ileri yaşta görülür.

Luminal B grubu: HER2 + tir.Luminal A grubuna göre daha kötü seyirlidir.

2.1.6.2. HER2 (+) ER(-):

Nadirdir. Daha agresiftir. >40 yaşlarda görülme sıklığı artmıştır. Afrika kökenlilere risk daha fazladır.

2.1.6.3. Basal-like(ER -/PR- HER2- sitokeratin 5/6+ ve /veya EGFR+):

CK5/6 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) sitokeratinler, bazal tabaka hücrelerinde bulunurlar. Bu nedenle bunlara bazal sitokeratinler denir (56,57,58).

Normal meme bazal hücreleri yanısıra, meme kanserinde %2-18 ve yüksek grade li benign meme lezyonlarında %25 oranında saptanmaktadır. Bu nedenle bu meme kanseri grubu bazal/miyoeptilyal fenotip gösteren grup olarak adlandırılır. İlk kez 1960'larda Wellings ve Roberts Sarkar Kallenbach, Murad Scarpelli yapısal olarak myoeptilyal fenotip özellik gösteren bazaloid alt grubu tanımlamışlardır (59,60,61). Agresif alt gruptur. %95 i yüksek grade ve mitotik indexe sahiptir. Erken dönemde özellikle ilk 5 yılda nüks oranı yüksektir, ancak ilk 5 yılda nüks gelişmeyenlerde prognoz nispeten daha iyidir (62,63). Özellikle beyin metastazları bazaloid grupta daha sıktır. Fulford ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, bazaloid subgrubunda CK14 pozitifliği karaciğer ve kemik metastazı daha azken beyin metastazı daha fazla görülmüştür.(62) Medullar tümörlere benzeyen yapıları vardır, santral nekroz ve skar oluştururlar, iğsi hücre ve skuamoz diferansiasyon gösterirler (64,65). Nekrotik ve skarlaşmış santral alan içeren patolojik görünüm bazı patoloğlar tarafından invaziv komedo patern olarak isimlendirilirler. 40 yaş üstü kadınlarda daha sık görülmektedir. Premenopozal Afrikalı kadınlarda görülme eğilimindedir. Duktal karsinomlardan farklı bir grup olan Metaplastik karsinomların immün fenotiplerinin bazaloid tip kanserlere benzediği görülmüş ve birbiri ile ilişkileri üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır (66). Luminal hücre benzeri kanserlerin daha uzun sağkalım oranları, bazal hücre benzeri ve HER2 + tümörlerin ise birden fazla ajanla yapılan neoadjuvan tedaviye daha yüksek oranda tam yanıt verdikleri gösterilmiştir (67,68).

Bazaloid tip meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %15'ini oluşturur. Tripl negatif meme kanserlerinin ise yaklaşık %70'i bazaloid tiptedir. %15-34 kadarı da non-bazaloid özellik göstermektedir (69).

Rouzier ve arkadaşları tarafından 82 hastalık bir seride yapılan neoadjuvan çalışmada, en fazla patolojik tam yanıtın HER2+ grupta %45(70,71) ve bazaloid alt grubunda %45 (71,72) görüldüğünü, luminal tümörlerde bu oranın %6 olarak saptandığını, normal-like tümörlerde ise patolojik tam yanıtın gözlenmediğini bildirmişlerdir (73). Nitz ve arkadaşları 9'dan fazla lenf nodu tutulumu olan yüksek riskli doz yoğun tedavi alan 403 hastada altgruplardaki yararlanımlarını incelediler. HER2 ve bazaloid tümörlerde, luminal tümörlere göre en kötü sonuçlar elde edilmiş

olup, en kötü sonuçların doz yoğun tedaviye göre konvansiyonel KT ile tedavi edilen bazaloid ve tanımlanamayan grupta gözleendiğini saptamışlardır. Doz yoğun tedaviden ise en fazla genç, tripl negatif, kötü diferansiye ve T>2cm olan tümörlerin fayda gördüğü belirtilmiştir (74). Rodenhuis ve arkadaşları tarafından yüksek doz alkilleyici ajanların HER2 (-) hastalardaki etkinliği araştırılmak üzere 885 hastalık seride hastalar randomize edilmiştir. Hastalara 5 kür FEC veya 4 kür FEC'in ardından tek uygulama yüksek doz siklofosamid (6 g/m²), tiotepa (480 mg/m²) ve karboplatin (1600 mg/m²) verilmiştir. Yüksek doz tedaviden HER2 (-) hastalar yarar görürken, HER2 (+) hastaların fayda görmediği bildirilmiştir. HER2 (-) hastalarda yüksek doz KT ile bes yıllık hastaliksız sağkalım avantajı sağlanmıştır (%71.5 vs %59.1, HR 0.68, p=0.002). Yüksek doz KT ile 5 yılda genel sağkalımda da anlamlı fark gözlenmiştir (%78.2 vs %71.0, HR 0.72, p=0.02) (75).

2.1.7. MEME KANSERİNİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

2.1.7.1. Klinik belirti ve bulgular

Hikaye: Hasta ile yapılan ilk görüşmede hastanın yaşı, menarj yaşı ve düzeni, menapoz yaşı, doğum yaşı, meme ile ilgili geçirdiği hastalıklar, kullanmış olduğu ya da halen kullandığı hormonal ilaçlar, ailede özellikle meme ve over kanseri öyküsünün araştırıldığı ayrıntılı soygeçmiş özellikleri mutlaka kaydedilir.

Fizik Muayene: Erken tanı, hayatı tehdit eden meme kanseri gelişimini önleyerek primer korunma sağlar. Gerek hastanın her ay kendi kendine uyguladığı ve gerekse yılda bir kez klinisyen tarafından yapılan meme muayenesi ucuz ve non-invaziv bir yöntem olarak sıkça önerilen bir rutin kontrol şeklidir. Meme muayenesinin meme kanserinde erken teşhisteki ve iyi prognozdeki rolü, yapılan pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır. Özellikle erken evre, lokalize hastalığı olan 40 yaş altı kadınlarda tedavi yanıtlarının yüksek olduğu bilindiğinden erken tanı ve buna yönelik yapılan meme muayenesinin önemi daha çok ortaya çıkmaktadır.

Fizik muayenede palpe edilen kitlenin karakteri önemlidir. Hareketsiz, ağrısız, 1-2 cm büyüklüğünde, tek tarflı ve sürekli, sınırları kısmen belirlenebilen, şekilsiz ve zor palpe edilen kitleler genellikle maligniteyi işaret eder.

Forgue belirtisi: Tümör taşıyan göğsün yukarıda, dik ve dolgun olması. Memenin üst kadranlardaki kanserlerinde meme başının kitleye doğru çekilmesiyle olur. Tümör hücreleri, cooper ligamentlerindeki lenf damarlarında ilerleyerek derinin yüzeysel lenf damarlarına ulaşırlar. Lenfler tıkanır, lenf dolaşımı bozulur ve deride sınırlı ödem oluşur. Tümör'ün büyüyüp meme başını tutması sonucu meme başında çökme ve retraksiyon oluşabilir.

Ciltte ülserasyon ve eritem; kanserin ileri dönemlerinde tümör hücrelerinin derin fasyadan başlayarak pekroral kasa ve göğüs duvarına ilerlemeleri sonucu oluşur. Lenflerin tıkanması sonucu lenf dolaşımı bozulması sonucunda kolda lenf ödem oluşur. Lenf nodu metasazi olması halinde lenf nodları palpe edilebilir.

Meme kanseri hematojen ve lenfatik yayılım yaparlar. En sık metastaz yaptığı organlar; kemik (%71), akciğer (%69), karaciğer (%65), plevra (%51), adrenal bezler (%49), deri (%30), beyin (%20) dir. Metastatik tümörlerde yayıldığı organa özel belirti ve semptomlar da klinik tabloya eklenir.

Tablo 2.5. Meme Muayenesinin Özellikleri

Meme muayenesinde dikkat edilecek hususlar
Meme de bir kitle,
Memede portakal kabuğu şeklinde bir görünüm, meme derisinde ülser, kızarıklık ve ödem
Doğumsal nedenlere bağlı olmaksızın meme başının içe çekilmesi
Meme başından kanlı ya da kansız akıntı gelmesi
Meme de ağrı olması
Lenf bezlerinde şişlik olması
Kolda şişlik ve ödem

2.1.8. TANI

Mamografi: Risk grubunda meme kanserlerinin erken tanısında rutin kullanıma girmesiyle mamografi yaygın meme kanserini önlemede ve en etkin tedavinin sağlandığı dönem olan erken evrede meme kanserlerinin saptanmasında başlıca öneme sahiptir. Mamografi sıklıkla kitlelerin hastaların kendi kendini muayenesinden 1-2 yıl önce ve klinik muayenede ele gelmeden daha önce saptanmasını sağlar. Mamografi alanındaki son gelişmeler olan dijital mamografi ve bilgisayar yardımlı tanı yöntemleri ile dijital mamografide görüntüler kayıt ve muhafaza edilebilir ve bilgisayar teknikleri ile dijital mamografide elde edilen görüntüler büyütülerek daha ayrıntılı inceleme olanağı sağlanır. Mamografi ile kadınlarda meme kanserinden ölüm risklerinin 50-74 yaş arasında %30, 40-49 yaş arasında %17 oranında azaldığı görülmüştür.

Meme kanseri görüntüleme yöntemleri içinde en ucuz maliyetli olan ve en sık başvurulan mamografinin duyarlılığı %67.8, spesifitesi %75 lerde kalmaktadır. Klinik meme muayenesi ile kombine edildiğinde duyarlılık %77.4 e çıkar, spesifite %72 ye düşer. Dijital mamografilerde özellikle genç ve dens memelerde görüntüleme daha niteliklidir.

Meme USG: Klinikte mamografiyle beraber en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Mamografi ya da klinik muayene ile saptanmış olan şüpheli kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılır. Ancak mikrokalsifikasyonları göstermedeki yetersizliği ve spesifitesinin düşük (%34) olması en önemli dezavantajlarıdır.

MRI:Yüksek risk grubunda ve genç kadınlarda mamografi ve ultrasonun sınırlamalarını gidermek amacıyla başvuru görüntüleme yöntemidir. Fakat diğer iki yöntem göre 10 kat daha pahalı olması ve yanlış pozitifliklere neden olan düşük spesifitesi nedeniyle American Cancer Society (ACS) tarafından kullanımını sınırlandıran kriterler belirlenmiştir.

Tablo 2.6. Meme kanserinde ACS MRI kullanım kriterleri

Yıllık MRI önerilenler
BRCA mutasyonu
Birinci derece akrabalarında BRCA mutasyonu olanlar
BRCAPRO ya da diğer risk modellerine göre yaşam boyu meme kanser riski %25 ve daha fazla olanlar
10-30 yaşları arasında göğüse radyasyon alanlar
Kendisi ya da birinci derece akrabası Li-Fraumeni Sendromu olanlar
Kendisi ya da akrabası Cowden ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olanlar
MRI kullanımı için yetersiz gerekçesi olan ya da kullanımı önerilmeyenler
BRCAPRO ve diğer risk modellerine göre yaşam boyu risk oranı %15-20 olanlar
Lobüler karsinoma in situ ya da Atipik lobüler hiperplazi
Atipik duktal hiperplazi
Yıllık MRI önerilenler
BRCA mutasyonu

Sitoloji: Meme başından gelen akıntı mikroskopik düzeyde incelenerek malign karakterli hücreler araştırılır.

Biyopsi: Şüpheli kitleden örnek alınarak histopatolojik özelliklerinin incelenmesi yöntemidir. Meme kanserinin teşhisinin konulmasını sağlayan yöntemdir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi, İnsizyonel ve eksizyonel biyopsi olmak üzere 3 şekilde yapılır.

Byopsiler USG ya da MRI klavuzluğunda yapılabilir. Her iki tip byopside hematoma, infeksiyon, skarlaşma, yeniden örnekleme gerektiren yetersiz materyal gelmesi gibi komplikasyonlar görülebilir.

Evreleme: Histopatolojik tanısı konduktan sonra tümörün anatomik yayılımını değerlendirmek ve tedavinin seçeneklerini oluşturmak için gereklidir. TNM sınıflaması esas alınarak yapılır.

2.1.9. TEDAVİ

2.1.9.1. Kemoprevensiyon

Meme kanser tedavisi için her geçen gün yeni tedavi modaliteleri ortaya atılırken, kanser gelişiminin de önlenmesini sağlayacak preventif medikal tedavi yöntemleri de eş zamanlı araştırılmaktadır. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs) olarak bilinen tamoksifen ve raloksifenin meme kanseri için risk faktörlerine sahip kadınlarda kanser gelişme oranını azalttığına dair veriler mevcuttur. Fakat bununla birlikte birçok kadın yan etkileri nedeniyle bu ilaçları kullanmaktan çekinirler.

Bazı yeni çalışmalar Anastrozol, Letrozol ve Exemestan gibi aromataz inhibitörlerinin postmenopozal kadınlarda meme kanseri gelişimini önlemede rolü olduğunu ortaya koymuştur. Bu ilaçlar halen meme kanserlerinde rekürrens gelişimini önlemek amacıyla adjuvan tedavide kullanılmakta iken kanser proflaksisi için henüz kullanımı yoktur. Az sayıda çalışmada bir retinoid olan Fenretinidin de Tamoksifen gibi meme kanser gelişim riskini azalttığına dair veriler elde edilmiştir.

2.1.9.2. Cerrahi tedavi

Meme kanserlerinde primer tedavi cerrahidir. Erken safhada birçok hastada salt cerrahi ile kür sağlanır. Meme kanser cerrahisinde ana hedef lokal rekürrens riskini önlemek

amacıyla primer tümörün negatif sınırlarla komplet rezeksiyonudur. Birçok farklı cerrahi prosedür vardır.

Lumpektomi/Parsiyel mastektomi/Tilektomi/Segmental mastektomi: Primer tümörün 1 cm lik çevre sağlam dokuyu içeren negatif sınırlı tam rezeksiyonudur.

Mastektomi: Yukarıda klavikula, medialde sternum, aşağıda inframammarian katlantı, lateralde anterior aksiler hatla sınırlı tüm meme dokusunun çıkarılmasıdır. Tek başına yapıldığında aksiler lenf nodu eksizyonu içermez, ancak sentinel ya da aksiler enf nodu diseksiyonu ile beraber yapılabilir.

Modifiye radikal mastektomi: Mastektomi ve aksiller lenf nodu diseksiyonunu beraberce yapılmasıdır.

Radikal mastektomi: Mastektomi, aksiller lenf nodu diseksiyonu ve M. pektoralis major kasının rezeksiyonun birlikte yapılmasıdır.

Genişletilmiş/Extended radikal mastektomi: Radikal mastektomi ile internal mamarian lenf nodu diseksiyonunun beraberce yapılmasıdır.

Meme başını/cildi koruyucu mastektomi(Skin/ nipple -sparing mastectomy (SSM)/(NSM)): Rekonstrüksiyon amacıyla meme cilt ve meme başının korunduğu cerrahi tipidir. Geleneksel mastektomiye göre daha zor ve zaman alıcıdır. Cilde veya meme başına yakın tümörler, inflamatuvar ve lokal ileri evre kanserler için uygun değildir.

Meme rekonstrüksiyonu: Kadınların çoğu meme koruyucu cerrahiye tercih ederken bazı hastalar gerek kişisel gerekse medikal nedenlerle mastektomiye tercih ederler. Bu hastalar daha sonra rekonstruktif cerrahi için adaydırlar.

Kontralateral mastektomi: BRCA mutasyonlu hastalarda karşı memeye proflaktik mastektomi uygulanabilir.

2.1.9.3. Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahiden sonra local subklinik residüel hastalığı yok etmek amacıyla radyoterapi uygulanabilir. Bu yaklaşım lokal rekürrensleri %75 oranında azalttığı gösterilmiştir.(13). En düşük riskli hastalarda bile, sağlam dokuya uygulanan radyoterapi, iyi prognoza katkısı olduğu görülerek standart önlem olarak kabul görmeye başlamıştır. En sık yan etkileri yorgunluk, göğüs ağrısı, terleme ve cilt döküntüsüdür. Geç komplikasyonları (tedaviden 6 ay sonra ya da daha geç) ise memede inatçı ödem, ağrı ve fibrozis, daha nadir olmak üzere kosta kırığı, pulmoner fibrozis, kardiyak hastalıklar ve radyasyon ilişkili sarkom gibi sekonder maligniteler görülebilir.

2.1.9.4. Adjuvan Kemoterapi

30-79 yaş arası kadınlara bakıldığında 2000 yılında meme kanseri mortalitesinde 1990 daki orana göre %25 lik bir azalma olduğu görülmekte ve bu da erken tanı ve adjuvan tedavideki başarıyla ilişkilendirilmektedir. Adjuvan kemoterapi aşikar bir metastazı saptanmamış ancak memeyi aşarak lenf nodu tutulumu yapmış ya da mikrometastatik meme kanserlerinde kullanılır. Tedavinin amacı gelecekteki rekürrens riskini azaltarak buna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

Tablo 2.7. Meme Kanserlerinde Adjuvan Kemoterapi Rejimleri (13)

Rejimler	Doz ve takvim	sıklık	Kür sayısı
TAC			
Taxotere (Docetaxel)	75 mg/m ² IV 1 gün		
Adriamycin	50 mg/m ² IV 1 gün	Her 21 günde bir	6
Cyclophosphamide	500 mg/m ² IV 1 gün		
AC => T (konvansiyonel rejim)			
Adriamycin	60 mg/m ² IV 1 gün	Her 21 günde bir	4
Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV 1 gün		
Ardından			
Paclitaxel	175 mg/m ² IV 1 gün	Her 21 günde bir	4
Yüksek doz			
Adriamycin	60 mg/m ² IV 1gün	Her 14 günde bir	4
Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV 1 gün		
Ardından			
Paclitaxel	175 mg/m ² IV 1gün	Her 14 günde bir	4
Metronomik rejim			
Adriamycin	20 mg/m ² IV 1gün	Her hafta	12
Cyclophosphamide	50 mg/m ² PO	Her gün	
Ardından			
Paclitaxel	80 mg/m ² IV 1gün	Her hafta	12
AC => T + H (Trastuzumab)			
Trastuzumab 4 mg/kg IV yükleme sonrası 2 mg/kg haftalık, sonra 6 mg/kg IV her 3 haftada bir 40 hafta boyunca Paclitaxel ile birlikte verilir.			
Not:HER2-pozitif meme kanserli hastalarda haftalık paclitaxel rejimlerine trastuzumab eklenmelidir.			

FEC-100			
5-FU	500 mg/m ² IV 1 gün	Her 21 günde bir	6
Epirubicin	100 mg/m ² IV 1 gün		
Cyclophosphamide	500 mg/m ² IV 1 gün		
FAC			
5-FU	600 mg/m ² IV 1 gün	Her 21 günde bir	4
Adriamycin	60 mg/m ² IV 1gün		
Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV 1gün		
5-FU	500 mg/m ² IV 1 ve 8.günler	Her 28 günde bir	6
Adriamycin	30 mg/m ² IV, 1 ve 8. günler		
Cyclophosphamide	100 mg/m ² PO 1 ve 14. günler		
CMF (Bonadonna regimen)			
Cyclophosphamide	100 mg/m ² PO 1 ve 14.günler	Her 28 günde bir	6
Methotrexate	40 mg/m ² IV 1 ve 8.günler		
5-FU	600 mg/m ² IV 1 ve 8.günler		
Metronomic regimen²¹			
Cyclophosphamide	50 mg/m ² PO 1 ve 7.günler	Haftalık	24
Methotrexate	15 mg/m ² IV		
5-FU	300 mg/m ² IV		
TC²²			
Taxotere	75 mg/m ² IV 1 gün	Her 21 günde bir	4
Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV 1gün		
TCH			
Taxotere (Docetaxel)	75 mg/m ² IV 1 gün	Her 21 günde bir	6
Carboplatin	AUC 6 IV 1gün		
Trastuzumab	4 mg/kg yükleme dozu IV ardından 2 mg/kg/hfta x 18 daha sonra 3 haftada bir x 12		

CALGB Kanser ve Lösemi araştırma grubunun son 10 yılda meme kanser kemoterapisi ile ilgili 3 klinik çalışma yapmış ve bunları birbirleri ile karşılaştırmışlardır.

Birincisi CAF tedavisinin farklı dozlarının karşılaştırıldığı (C8541), ikincisi ER pozitif ve negatif hastalarda 3 haftada bir ve 2 haftada bir verilen kemoterapilerin karşılaştırılması (C9741), üçüncüsü de standart AC tedavisine paklitakselin eklendiği (9344) bu çalışmalar sonunda görülmüştür ki genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları ER negatif lanlarda anlamlı derecede daha iyidir. Bu çalışmaların alt kolu olarak CAF tedavisi alanlar ile 2 haftada bir/yoğun doz tedavi alanlar karşılaştırıldığında ER negatif hastalarda genel sağkalımın %59, hastalıksız sağkalımın %63 oranında artış olurken, ER pozitif hastalarda genel sağkalımda iyileşmenin %18, hastalıksız sağkalımda iyileşmenin %18 de kaldığı görülmüştür.

Taksanlar: Erken evre meme kanserlerinde en aktif ve en sık kullanılan ajanlardandır. En son yapılan 12 çalışmalık ve 21.000 hastalık meta-analizde taksan içeren tedavilerde genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın taksan içermeyen gruba göre anlamlı ölçüde iyi olduğu görülmüştür.

CALGB 9344; lenf nodu pozitif erken evre meme kanserli 3000 den fazla hasta üzerinde taksanların etkilerinin değerlendirildiği en büyük çalışmalardan biridir. Konvansiyonel AC tedavisinin ardından Paklitaksel verildiğinde sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada retrospektif bir analizde 1322 patoloji bloğunda HER2 statüsüne bakılmış, ve HER2 pozitifliğinin ER durumundan bağımsız olarak paklitakselle rekürrensleri anlamlı olarak azalttığı görülmüştür. ER+, HER2 (-), lenf nodu (+) hastalar taksanların tedaviye eklenmesinden ek bir fayda görmemişlerdir. Buna karşılık Kanada kanser enstitüsünde yapılan 2 çalışmada CA tedavisine taksanların eklenmesinin faydası olmadığı saptanmıştır.

Eastern Coast Oncology Group (ECOG) tarafından lenf nodu pozitif ya da lenf nodu negatif fakat yüksek riskli 4950 kadın 4 gruba randomize edilmiş, bir kola paklitaksel 175mg/m² 3 haftada bir, bir kola Paklitaksel 80 mg/m² haftada bir, bir kola docetaksel 100 mg/m² üç haftada bir ve bir kola da docetaksel 35 mg/m² haftada bir verilmiş. 64 haftalık median takip süresinin ardından haftalık paklitaksel ile 3 haftada bir docetaksel tedavisinin diğer 2 tedaviden daha iyi hastalıksız sağkalımla sonuçlandıkları görülmüştür.

Yine benzer şekilde Amerika Onkoloji grubunun yaptığı çalışmada Docetaksel 100mg/m² 3 haftada bir verilen grupta progresyonsuz zamanın ve genel sağkalımın arttığı görülmüştür (13).

Antrasiklinler: Kardiyotoksisite ve lösemik potansiyellerine rağmen adjuvan kemoterapide Antrasiklinli kombinasyonların kullanımı yaygındır.2000 de Erken meme kanser araştırmacılar grubunca yapılan çalışmalarda Antrasiklin bazlı rejimlerin yıllık %0.08/yıl mortalite ilişkisi olduğu saptanmıştır. Buna karşılık antrasiklin içermeyen kemoterapilerde kardiyak mortalite %0.06 dır. Amerikan Onkoloji Grubu 1016 hastayı randomize ederek bir gruba 4 kür docetaxel + Siklofosfamid (TC), diğer gruba Siklofosfamid +Antrasiklin (CA) kombinasyonu verip 7 yıl takip ettiklerinde hastaliksız sağkalım TC alan grupta %81 ve genel sağkalım %87 iken CA alan grupta bu oranlar sırasıyla %75 ve %82 dir. Çalışmada AC kolunda 6 hasta kardiyolojik nedenlerle ex olurken TC kolunda 2 hasta bu nedenle ex olduğu görülmüştür.

Yakın geçmişte yapılmış 6564 erken meme kanser tanıli kadın hasta ile yapılan 8 çalışmalık bir meta analizde Antrasiklinli kombinasyonların sadece HER2 + olan hastalarda fayda sağladığı görülmüştür. Antrasiklin tedavisi ile eş zamanlı olarak ya da antrasiklin tedavinden sonra Taksan grubu ilaçların verilmesi medikal kontrendikasyonu olmayan triple negatif meme kanserleri için en uygun tedavi seçeneğidir. Buna karşılık ER (+), HER2 (-) tümörler için en uygun tedavi rejiminin ne olduğu konusu hala netlik kazanmamıştır.

Adjuvan kemoterapi ile nüks ve meme kanserinden ölüm riski etkin bir biçimde azalmaktadır. Kombine kemoterapi rejimleri tek bir ilaca göre daha avantajlıdır. Adjuvan kemoterapi tüm yaş

gruplarında yarar sağlarken, özellikle 50 yaş altı kadınlarda daha etkindir. Antrasiklin içeren kombinasyonlar diğer kombinasyonlardan daha etkindir. Adjuvan kemoterapinin 6 aydan uzun sürmesi ek bir yarar sağlamamaktadır. Tedaviye taksanların eklenmesi hastaliksız ve genel sağkalım oranları artmıştır. Antrasiklin ve taksanlı kombinasyonların 3 haftada bir yerine büyüme faktörü desteği ile 2 haftada verilmesi hastaliksız ve genel sağkalım oranlarını artırmıştır.

Metastatik meme kanserli hastalarda antrasiklinler ve taksanların en fazla tek ajan aktivitesi olsa da, günümüzde ilk kemoterapi seçimi her zaman kombinasyondan yanadır. Bununla beraber sıkça kullanılan tek ajan rejimleri doksorubisin, epirubisin,

pegile lipozomal doksorubisin, paklitaksel, dositaksel, capesitabin, vinorelbin ve gemitabin'dir (84).

Capecitabin: Tümör içinde % FU'ya dönüşebilen floroprimidin türevi antimetabolittir. Oral kullanılır. En önemli yan etkisi el ayak sendromudur.

2.1.9.5. Hormon tedavisi:

Erken evre ER (+) meme kanserlerinde adjuvan tedavide tek başına ya da kemoterapiyle kombine olarak hormonal tedavinin kullanımı östrojenin uyuyan kanser hücrelerini harekete geçirmesini ve mikrometastazları stimüle etmesini önler. Yüksek derede ÖR ekspresyonu içeren tümörlerde hormonal adjuvan tedavinin aynı ya da karşı taraf memedeki rekürrensleri %50 ye kadar azalttığı gösterilmiştir. Başlıca hormonal tedavi ajanları Tamoksifen ve aromataz inhibitörleridir.

Tamoksifen: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü (SERMs) olup memede östrojen sinyalizasyonunu önler. Kemik ve endometriumda östrojen reseptörlerini uyarıcı etki gösterdiklerinden kemik yoğunluğu üzerine koruyucu etkileri varken endometrium kanser riskini 2-4 kat artırdığı bilinmektedir. Meme kanserinde azalmış mortalite ve rekürrensle ilişkilidir. En sık yan etkileri; kızarıklık, sıcak basması, vajinal kanama, vajinal kuruluk, disparaneu, idrar inkontinansı, mod değişiklikleri, derpresyondur. Birçok hasta tedavi ile kilo aldığını ifade etse de literatürde kilo artışlarının sadece % 5 inden tamoksifenin sorumlu olduğu görülmüştür.

Hormon reseptörü pozitif olan hastalarda adjuvan tamoksifen uygulaması nüks ve ölüm riskini, karşı memede sekonder meme kanseri gelişim riskini yaş, tümör çapı ve lenf nodu pozitifliği gibi prognostik faktörlerden bağımsız olarak azaltmaktadır. Adjuvan tamoksifen uygulamasının optimal süresi 5 yıldır.

Tamoksifen sitokrom P450 sistemi ile aktif metabolitine dönüşen bir proilaçtır. Farklı sitokrom P 450 sistem aktivitelerine sahip ırklarda farklı Tamoksifen yanıtları görülür. Beyaz ve Afrika kökenli Amerikalılarda metabolizmanın %7 kadar daha zayıf olduğu görülmüştür. Retrospektif çalışmalarda zayıf Sitokrom P450 aktiviteli gruplarda hastaliksız sağkalımın düşük, rekürrens riskinin yüksek olduğu, bununla beraber daha az endokrin toksiste ve daha az flushing ile daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Amerikan Onkoloji Grubunun (American Society of Clinic Oncology-ASCO) 2009 da yapılan 45. yıllık toplantısında selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin sitokrom

P450 inhibisyonunu artırarak tamoksifenin aktif metaboliti olan endoksifene dönüşümünü önlediği ve meme kanser rekürrens riskini artırdığı açıklanmıştır. Erken Evre Meme Kanser Araştırmacılar Grubunca (CALBG) yapılan metanalizde genç ve yaşlı kadınlar arasında tamoksifenin risk azaltma oranının benzer olduğu görülmüştür.

Aromataz inhibitörleri: Aromataz yağ dokusu, sürrenal bezler ve memenin normal ve tümöral dokusunda bulunan ve diğer steroid hormonların östrojene dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Postmenopozal dönemde kadınların başlıca östrojen kaynağıdır ve yağ dokusu fazlalığı nedeniyle obes postmenopozal kadınlar meme kanseri için yüksek riskli grubu oluştururlar. Aromataz inhibitörleri ovarian östrojen üretimini etkilemediğinden sadece postmenopozal kadınlarda kullanılır.

Yapılan pek çok randomize çalışmalarda aromataz inhibitörlerinin hastaliksız sağkalım ve karşı memede rekürrens oranlarını tamoksifenden daha fazla iyileştirdiğini göstermiştir. Kanada’da yapılan bir çalışmada 5 yıl tamoksifen alan hastalar randomize edilerek bir kola 5 yıl aromataz inhibitörleri verildiğinde aromataz inihibitörü verilen gruptaki tüm hastalarda hastaliksız sağkalım oranlarının arttığı ve yüksek riskli lenf nodu pozitif alt grupta ise genel sağkalımın arttığı gösterilmiş. Bu çalışma ile uzatılmış hormon tedavisinin yararlı olduğu net olarak ispatlanmakla birlikte optimum tedavi süresi konusunda halen görüş birliği yoktur.

Tablo 2.8. Aromataz İnhibitörleri

Nonsteroid olanlar	Steroidler olanlar
Anastrazol	Exemestan
Letrozol	Formestan

Selektif östrojen reseptör’down’regülatörleri: Fulvestrant, progestinler, megestrol asetat bu gruptadır. Fulvestrant; saf-antiöstrojenik etkilidir. Progestinlerin etki mekanizması henüz net değildir. ÖR ve PR leri azaltarak östrojenik etkileri önlediği düşünülmektedir. Diğer hormonal tedavilerden fayda görülmediği durumlarda denenebilirler. En sık yan etkileri tromboembolik olaylardır.

Östrojen preparatları: Dietilsilbesterol ve östradiolden ibarettir. Yüksek dozlarda alınan östrojenin tümör gelişimini baskıladığı düşünülmektedir. GNRH/LHRH analogları: Goserelin, Triptorelin, Leuprolid den oluşurlar. Tek başlarına ya da aromataz inhibitörleri ile kombine kullanılırlar. Kemoterapi ve hormonal tedavinin birlikte değil önce kemoterapi sonra hormonal tedavi sırasıyla kullanılmasında daha uygundur.

2.1.9.6. Hedefe yönelik tedaviler:

Trastuzumab: Meme kanserlerinin %20 sinde Her2 aşırı ekspresyon vardır. Bu tip meme kanserlerinde Her-2 yi hedef alan hümanize antikör olup trozinkinaz inhibisyonu ile tümör bütümesini durdurur. Trastuzumab gibi ajanların bulunmasından önce HER-2 eksprese eden tümörler yüksek mortalite ile birlikte seyrediyordu. Ancak trastuzumabın Her-2 (+) kadınlarda kullanıma girmesi ile sağkalımları önemli ölçüde artırdığı görülmüş. Taksan grubu ile kombine ya da önceki kemoterapilerden fayda görmemiş olanlarda tek başına kullanılabilir. Kardiyotoksisiteyi artırdığı bilindiğinden antrasiklinlerle kombinasyonu önerilmez. Büyük bir molekül (14kD) olması nedeniyle kan beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle trastuzuma tedavisinde beyin metastazlarının sıklığı artmıştır(13).

Yapılan beş çalışmada toplam 11.650 erken evre meme kanserli hasta randomize edilerek bir gruba trastuzumab bazlı kombinasyonlar, diğer gruba trastuzumabla kombine edilmemiş kemoteropatikler verilmiş. Her beş çalışmada da trastuzumabla kombine tedavilerin kemoterapi ajanlarından bağımsız olarak sağkalımı %50, genel sağkalımı %33 artırdığı görülmüş.

Lapatinib: Trastuzumab gibi HER-2 hedefleyen bir tirpzin kinaz inhibitörüdür. Tek başına ya da tamoksifenle, kapesitabinle veya trastuzumab ile kombine edilerek meme kanserinde kullanımının yararları halen araştırılmaktadır.

PARP inhibitörleri: Tek sarmal DNA kırıklarının onaran poli-ADP-riboz-polimeraz (PARP)-1 molekülünü inhibe ederek özellikle BRCA mutant meme kanserlerinde ve tripl negatif meme kanserlerinde tek başına ya da platin grubu ile kombinasyonunun tümör büyümesini durdurduğuna dair veriler vardır. Tek ya da platin grubu ile kombinasyonu ancak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dasatinib:Bcr-abl mutant KML lerde imatinib drenci olduğunda kullanılan bir trozin kinaz inhibitörüdür. c-kit aşırı ekesprese eden ve/veya mutant triple negatif meme kanserlerinde kullanımı araştırıma safhasındadır.

EGFR inhibitörleri: Tripl negatif meme kanserlerinde güçlü EGFR ekspresyonu görülür. Yüksek doz kemoterapinin tripl negatif meme kanserlerindeki olumlu etkilerinin görüldüğü çalışmalarda EGFR – olan subgrupta daha az fayda sağladığı görülmesi üzerine bu grupta ek hedefe yönelik tedavi arayışları başlamıştır. (77) Gefitinible kombinasyonların faydalı olduğu gösterilmişken, diğer EGFR inhibitörleri olan cetuximab ve erlotinibin yeterli fayda sağlamadığı görülmüş. (78)

Antianjiojenik ajanlar: VEGF inhibisyonu ile tümörde damarlanmayı durdururlar. Anjiostatin, endostatin, talidomid bu gruptadır.

2.1.9.7. Metastatik meme kanserlerinde kullanılan kemoteropatikler

Erken evre meme kanser tedavilerindeki gelişmelere rağmen meme kanser vakalarının %5-10 unda rekürrens veya metastaz görülmektedir. Bazı seçilmiş vakalarda rekürren veya metastatik kitleye cerrahi ya da o bölgeye radyoterapi uygulansa da metastatik hastalık daima sistemik tedavi gerektirmektedir. Sistemik tedavide hormonal ilaçlar ve sitotoksik ajanlar kullanılır. Daha önceleri tek ajan kullanılırken günümüzde kombine tedavi rejimleri tercih edilir. Özellikle c-erbB-2 pozitif tümörlerde hedefe yönelik ajanların sitotoksik ajanlarla kombine edildiğinde sağkalımı artırdığı görülmüştür.

Tablo 2.9. Metastaki Meme Kanserlerinde Kullanılan Ajanlar

İlaç	Sınıfı	Doz/Takvim	Genel yanıt oranı(ORR)	Toksisite
Capecitabine	Oral floro-pirimidin	1250 mg/m ² /g PO 2 hf Sonrasında 1 hft ara	%30	Kızarıklık, el ayak sendromu, mukozit, diare
Docetaxel	Antimikrotübül	75-100 mg/m ² IV 3 hftada bir veya 40 mg/m ² /hf X IV 6 hf Sonrasında 2 hf ara	%30-68	Myelosupresyon, alopesi,cilt reaksiyonları, mukozit,sıvı retansiyonu
Doxorubicin	Anthrasiklin (antitumor antibiyotik)	45-60 mg/m ² IV 3 hftada bir veya 20 mg/m ² IV haftda bir (kümülatif doz 450-500 mg/m ² geçmeyecek şekilde)	%35-50	Myelosupresyon,, alopesi, mukozit,bulantı kusma, kardiotoxisite
Doxil (liposomal encapsulated doxorubicin)	Anthrasiklin	20 mg/m ² IV 2 hftada bir veya 35-40 mg/m ² IV 4 hftada bir		Daha az kardiotoxisite, nötropeni,, el ayak sendromu, alopesi, stomatit
Epirubicin	Anthrasiklin	90 mg/m ² IV 3 hftada bir (kümülatif doz 900 mg/m ² geçmeyecek şekilde)	%35-50	Myelosupresyon, mukozit,bulantı kusma, kardiotoxisite
Gemcitabine	Antimetabolit	725 mg/m ² /hfta IV 3 hfta Sonrasında 1 hf ara veya 1 g/m ² /hfta IV x 2 sonrasında 1 hfta ara		Myelosupresyon,bulantı kusma, grip benzeri sendrom KCFT yüksekiği
Nab-paclitaxel	Antimikrotübül	80-100 mg/m ² /wk IV X 3 sonrasında 1 hf ara veya 260 mg/m ² IV 3 haftada bir	%58-62 %33	Nötropeni (daha az) ve alerjik reaksiyon
Paclitaxel	Antimikrotübül	80 mg/m ² /hfta IV veya 175 mg/m ² IV 3saatte 3 hftada bir	%25-50	Myelosupresyon,, alopesi, Nötropeni ve alerjik reaksiyon
Trastuzumab	Monoklonal antikor	4 mg/kg yükleme dozu, sonrasında 2 mg/kg haftalık veya 8 mg/kg yükleme dozu, sonrasında 6 mg/kg 3 haftda bir	%10-15	alerjik reaksiyon ve ateş Kardiotoxisite
Vinorelbine	Vinca alkaloid	20 mg/m ² /hf IV	%35-45	Myelosupresyon,bulantı kusma, konstipasyon, yorgunluk stomatit, anoreksi

Tablo 2.10. Metastatik Meme Kanserlerinde Kombinasyon Rejimleri

XT		
Capecitabine Docetaxel	1250 mg/m ² günde iki kez 1-14. günler 75 mg/m ² 1. gün	21 günde bir capecitabine dozu toksisiteyi azaltmak için 850-1000 mg/m ²
XP		
Capecitabine Paclitaxel	825 mg/m ² günde iki kez 1-14. günler 175 mg/m ² 1. gün	21 günde bir
XN		
Capecitabine Navelbine	1000 mg/m ² bid days 1-14 25 mg/m ² 1. ve 8. günler	21 günde bir
Gemcitabine Paclitaxel	1250 mg/m ² 1. ve 8. günler 175 mg/m ² 1. gün	21 günde bir
Carboplatin- Paclitaxel	AUC= 6, 1. gün 200 mg/m ² 1. gün	21 günde bir
Carboplatin- Docetaxel	AUC = 6, 1. gün 75 mg/m ² day 1	21 günde bir
Paclitaxel Bevacizumab	90 mg/m ² 1., 8. ve 15. günler 10 mg/kg 1. ve 15. günler	28 günde bir
HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Regimens		
Trastuzumab Paclitaxel	4 mg/kg yükleme dozu sonrası 2 mg/kg haftalık 80 mg/m ² IV haftada bir	
Trastuzumab Docetaxel	8 mg/kg yükleme dozu sonrası 6 mg/kg 1. gün 100 mg/m ² IV 1. gün	21 günde bir
Trastuzumab Vinorelbine	4 mg/kg yükleme dozu sonrası 2 mg/kg haftada bir 25 mg/m ² day 1 haftada bir	
Lapatinib Capecitabine	1250 mg PO günlük 2000 mg/m ² 1-14.günler	21 günde bir
Paclitaxel Lapatinib	175 mg/m ² 1500 mg/g	21 günde bir

Kemoterapi	Doz ve Rejim	Kür
XT		
Capecitabine Docetaxel	1250 mg/m ² günde iki kez 1-14. günler 75 mg/m ² , 1. gün	21 günde bir capecitabine dozu toksisiteyi azaltmak için 850-1000 mg/m ²
XP		
Capecitabine Paclitaxel	825 mg/m ² günde iki kez, 1-14. günler 175 mg/m ² , 1. gün	21 günde bir
XN-		
Capecitabine Navelbine	1000 mg/m ² bid 1-14. günler 25 mg/m ² 1. Ve 8. günler	21 günde bir
Gemcitabine Paclitaxel	1250 mg/m ² 1 and 8. günler 175 mg/m ² day 1	21 günde bir
Carboplatin- Paclitaxel	AUC= 6, 1.gün 200 mg/m ² day 1	21 günde bir
Carboplatin- Docetaxel	AUC=6, 1.gün 1 75 mg/m ² , 1. gün	21 günde bir
Paclitaxel Bevacizumab	90 mg/m ² , 1., 8., ve 15. günler 10 mg/kg, 1. and 15. günler	28 günde bir
HER2 Pozitif Metastatik Meme Kanserinde Uygulanan Rejimler-		
Trastuzumab Paclitaxel	4 mg/kg yükleme dozu sonrası 2 mg/kg haftalık 80 mg/m ² IV haftalık	
Trastuzumab Docetaxel	8 mg/kg yükleme dozu sonrası 6 mg/kg, 1. gün 100 mg/m ² IV 1.gün	21 günde bir
Trastuzumab Vinorelbine	4 mg/kg yükleme dozu sonrası 2 mg/kg haftalık 25 mg/m ² 1.gün haftalık	
Lapatinib Capecitabine	1250 mg PO/gün 2000 mg/m ² 1-14.gün	21 günde bir
Paclitaxel Lapatinib	175 mg/m ² 1500 mg/gün	21 günde bir

3. HASTA VE YÖNTEM

Araştırmamızda tripl negatif meme kanserli hastalarda demografik, klinik ve patolojik özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Araştırmada hastaların yaşları, komorbid hastalıkları, tümör lokalizasyonları, histolojik tipleri, operasyon çeşitleri, evreleri, gradları, lenfovasküler ve perinöral invazyonları, preoperatif metastaz durumları, meme dışı kanser öyküleri, klinik izlemleri, aldıkları neoadjuvan ve adjuvan kemoterapiler ile aldıkları radyoterapiler dokümente edilmiştir. Bu verilerle birlikte hastaların genel ve hastalısız sağkalımları incelenmiştir.

3.1. HASTALAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara ve Adana Hastaneleri Onkoloji Ünitelerinde 1997 ile 2009 yılları arasında takip edilen adjuvan ve neoadjuvan tedavi almış tripl negatif meme kanser tanısı olan toplam 59 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalardan 19'unun histopatolojik tanısı dış merkezde, 40'ının ise Başkent Hastanelerinde konmuştur. Ancak hepsinin c-erbB2 boyamaları Başkent Üniversitesinde yapılmıştır. Hastaların hepsinde ER(-), PR(-), c-erbB2(-) saptanmıştır. ER ve PR negatifliğinde cut-off değeri %5 olarak alınmıştır. c-erbB2 negatif hastalar; immünohistokimyasal olarak c-erb B2 si negatif boyananlar ile c-erbB2 si 2(+) olup Fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi ile negatif saptananlar olarak tanımlanmıştır. Tanı tarihleri olarak biyopsi tarihleri, progresyon tarihi olarak ise operasyon sonrası ilk nüks, metastaz ya da tümör markerlar düzeylerindeki artış tarihi esas alınmıştır. Histopatolojik tanı operasyon patoloji raporu esas alınarak tanımlanmıştır. Ancak operasyon tarihi ile biyopsi tarihi arasında bir aydan fazla süre olanlar ile ekzizyonel biyopsi yapılmış ve sonrasında operasyon materyalinde maligniteye rastlanmamış hastalarda patolojik tanı biyopsi patolojisi esas olarak tanımlanmıştır. Hastalar operasyon sonrası ilk yıl 3 ayda bir, ikinci ve üçüncü yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir kontrole çağrılarak Abdomen USG, posteroanterior

akciğer grafisi ve tümör markerların kontrolleri ile progresyon açısından değerlendirilmiştir. Yılda bir kez radikal mastektomi yapılmış hastalarda diğer meme mamografisi, lumpektomi yapılmış hastalarda da bilateral mamografi incelenmiş, ve rekürren kitle olasılığı araştırılmıştır. Ayrıca bazı hastalarda semptom ve bulgulara göre beyin, karın ve toraks bilgisayarlı tomografiler, kemik Sintigrasi, Pozitron Emisyon Tomografileri metastaz taramasında kullanılmıştır.

3.2. İSTATİSTİK

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows release 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde metastaz olanlar ile olmayanların karşılaştırmalarında kategorik veriler için Khi-Kare ve Fisher-Exact testi, ölçümle belirtilen değişkenler için normal dağılım gösteren verilerde Student's t testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi, ilk progresyona kadar geçen süre ve eksitus olma sürelerine ilişkin medyan ay değerlerinin bulunmasında Kaplan-Meier Sağkalım analizi ve metastazı etkileyen faktörleri belirlemek için Cox's regresyon analizi uygulanmıştır.

Tanımlayıcı değerler olarak kategorik veriler için sayı ve yüzdeler, ölçümle belirtilen veriler için aritmetik ortalama \pm standart sapma ve medyan değerleri verilmiştir. Anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN GENEL DEMOGRAFİK VE HASTALIĞA AİT ÖZELLİKLERİ

Tripl negatif meme kanserli 59 hastanın klinik demografik ve klinik-patolojik özellikleri tablo 10'da özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 49 olup, 50 yaş ve üstü 28 hasta mevcuttu. Komorbid hastalık 46 hastada, meme dışı malignite öyküsü 3 hastada vardı. Bunlar mide, over ve aksiller lenf nodunda metastatik adenokanserdi. Tümörlerin 34'ü sağda 25'i sol memede lokalize idi. Hastaların 46'sına modifiye radikal mastektomi uygulanmıştı. Tümörlerin 38'inde invaziv duktal karsinom, 5'inde invaziv medüller karsinom, üçünde ise invaziv lobüler karsinom patolojisi vardı. Diğerleri grubu içinde yer alan 6 mikst tip meme kanserlerinin 4 ü invaziv duktal ve invaziv lobuler karsinom, 1 i invaziv duktal karsinom ve malign sistosarkoma filloides, biri ise adenokanser ve invaziv duktal karsinom dan oluşmaktaydı. Hastaların 5'inde perinöral invazyon, 20'sinde lenfovasküler invazyon gözlendi. Hastalardan birinde malignite aksiller lenf nodu eksizyonu ile saptanmış olup görüntüleme yöntemleri ile meme dokusunda kitle saptanmamıştır.

Hastalar TNM sınıflandırılmasına göre sınıflandırılarak evrelendirilmiştir. Tanı anında toplam 2 hasta metastatik olup birisinde kemik, diğerinde ise akciğer metastazı saptanmıştır. Toplam 3 hasta adjuvan kemoterapi almamış, 1 hastanın ise alıp almadığı bilinmemekteydi. Sadece bir hasta neoadjuvan kemoterapi almıştı. 36 hasta postoperatif adjuvan radyoterapi almıştı. Hastaların çoğu adjuvant tedavi olarak CAF kemoterapisi almıştı. (%33.9) (Tablo 4.2). Ortanca takip süresi 27 aydır. (min 0.27-max 132.5 ay) .Toplam 2 hasta takip sırasında eksitus olmuştur.

Tablo 4.1. Tripl Negatif Meme Kanseri Hastalarının Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri

	n = 59	%
Yaş ($\bar{X} \pm SD$)	49,41 ± 11,81	
Yaş Grubu		
<50	31	52,5
≥50	28	47,5
Komorbidite		
Yok	46	78,0
Var	13	22,0
Kanser Öyküsü		
Yok	56	94,9
Var	3	5,1
Biyopsi Tipi		
İnsizyon	31	52,5
Eksizyon	22	37,3
Aksiller LN eksizyonu	1	1,7
Yok	1	1,7
Biyopsi Sonuç		
İnvaziv Duktal Karsinom	57	96,6
Diğer	2	3,4
Kitle Lokalizasyon		
Sol	34	57,6
Sağ	25	42,4
Operasyon Tipi		
MRM	46	78,0
Lumpex.+axillar	7	11,9
Basit mastektomi	3	5,1
Rad. mastektomi	3	5,1
Histopatoloji		
İnv. Duktal kars.	38	64,4
İnv. Lobüler Ca	3	5,1
Musinoz	1	1,7
Medüller	5	8,5
Diğerleri	12	20,3
Perinöral invazyon		
Yok	35	87,5
Var	5	12,5
Lenf/Damar invazyon		
Yok	19	48,7
Var	20	51,3
Grad		
Bilinmeyen	13	22,4
1	6	10,3
2	22	37,9
3	17	29,3
Tümör Çapı (cm)		
1-2 cm	6	10,9
2-5 cm	43	78,2
>5 cm	6	10,9
Toplam LN	22,39±9,90 (Medyan=21,0)	
Metastatik LN	2,71±3,97 (Medyan=1,0)	
Metastatik/Toplam LN(%)	13,47±20,32 (Medyan=5,4)	
Nod Tutulumu		
Yok	22	37,9
1	19	32,8
2	13	22,4
3	4	6,9
M		
0	56	96,6
1	2	3,4
Evre		
1	8	14,0
2	26	45,6
3	21	36,8
4	2	3,5

Tablo 4.2. Tripl Negatif Meme Kanserli Hastaların Aldıkları İlk Tedavilerin Dağılımı

Kemoterapi	n	%
AC	11	19.6
CMF	5	8.9
TAC	8	14.2
CAF	19	33.9
AC+T	9	16.1
Docetaxel	2	3.6
Capecitabin	1	1.8
Radyoterapi		
Yok	23	39,0
Var	36	61,0

AC: Adriamisin, Siklofosfamid; **CMF:** Siklofosfamid, Metotreksat, 5-Fluorourasil; **TAC:** Docetaxel, Adriamisin, Siklofosfamid; **CAF:** Siklofosfamid, Adriamisin, 5-Fluorourasil; **AC+T:** Adriamisin, Siklofosfamid + Paklitaksel

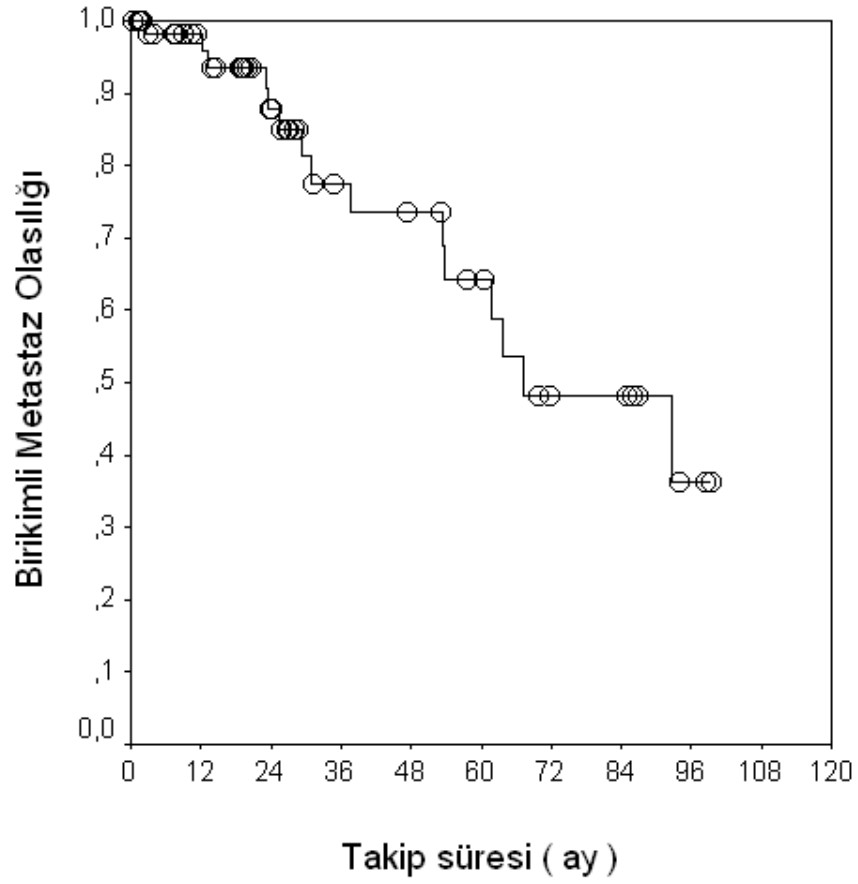
4.2. HASTALARIN PROGRESYON DURUMUNA GÖRE ÖZELLİKLERİ

Toplam 15 (%25.4) hastada takiplerde relaps gözlemlendi. Toplam relaps sayısı 54 idi (Figür 1). Bunlardan en sık olanı akciğer metastazı (n:18/54, %33), en nadir olanı ise cilt metastazı idi (n:1/54). Birinci relapsta en çok akciğer ve kemik metastazına rastlanırken (n:7/19, n:7/19), ikinci relapsta en çok akciğer metastazı görüldü (n:6/17). İlk relapsta 1 hastada akciğer ve kemik metastazı eşzamanlı saptanırken, 1 hastada akciğer ve beyin metastazı eş zamanlı saptandı. Toplam üç hastada beyin metastazına rastlandı. Hepsinin de tümör histopatolojisi invaziv duktal karsinomdu. Bunlardan ikisinde beyin metastazı ilk relaps bulgusu olarak saptandı. Diğer bir hastada 3. relapsında ortaya çıktı.

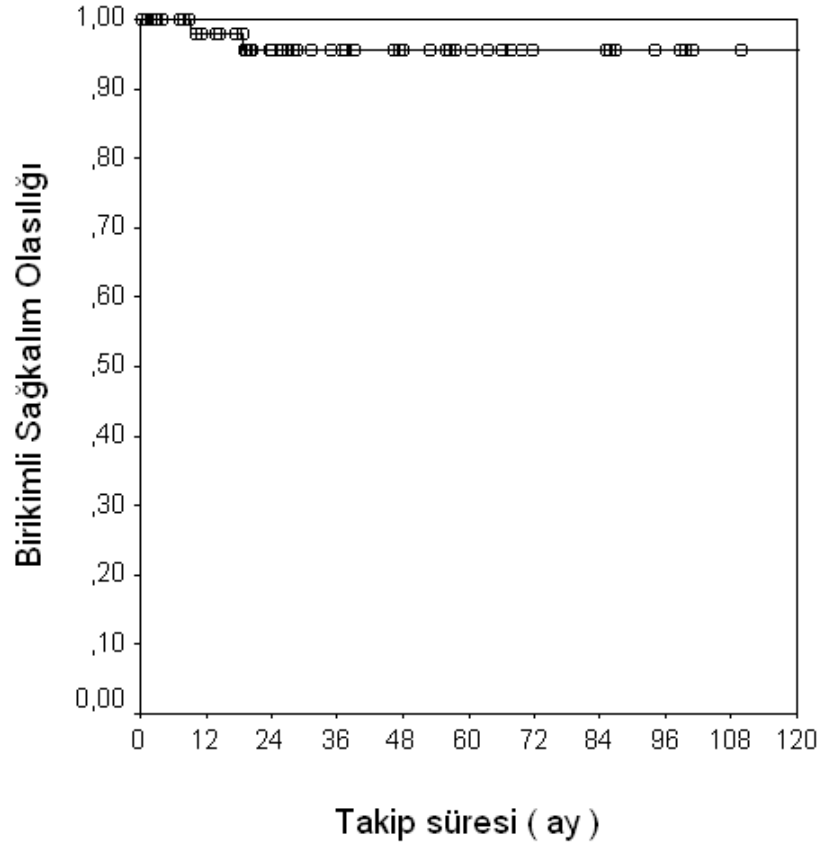
Lobüler karsinom olan 3 vakada ve lobüler karsinom komponenti olan 1 mikt meme kanser tanılı toplam 4 vakadan sadece birinde relaps görüldü. Bu hastada relaps bulgusu lokal nüks ve kemik metastazı şeklindeydi. Hastanın takip süresi 38 aydı .

4.3. PROGRESYONUN SAĞKALIMA ETKİSİ

Progresyon görülmeyen 44 hastada median takip süresi 20.2 ay iken, progresyon görülen 15 hastada median takip süresi 30.9 aydı (Şekil 4.2). Her iki grupta progresyonun genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olduğu saptanmadı. ($p>0.05$)



Şekil 4.1. Operasyondan birinci metastaza kadar geçen süre.



Şekil 4.2. Operasyondan son takibe kadar geçen süre.

4.4. PROGRESYON İLE BİREYLERİN DEMOGRAFİK VE HASTALIĞA AİT ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Progresyon olan ve olmayan hasta gruplarının demografik ve hastalığa ait özellikleri incelendiğinde yaş, komorbid hastalıklar, meme dışı kanser öyküsü, biyopsi tipi, patolojisi, tümörün lokalizasyonu, perinöral ve lenfovasküler invazyon gibi özelliklerin her iki grupta da anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi. Bununla birlikte progresyon gösteren hastaların istatistiksel olarak anlamlı olamamakla birlikte 50 yaşından genç eğiliminde olduğu görüldü ($p=0.062$). Operasyon tipine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde progresif olanlarda daha fazla basit mastektomi ve radikal mastektomi yapıldığı görüldü ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Progresyon Durumuna Göre Hastaların Demografik ve Hastalığa Ait Özellikleri (n=59).

	Progresyon				P
	Yok		Var		
	N	%	n	%	
Yaş ($\bar{X} \pm SD$)	50,04±10,43		47,53±15,44		>0,05
Yaş Grubu					0,062
<50	20	64,5	11	35,5	
>=50	24	85,7	4	14,3	
Komorbidite					>0,05
Yok	34	73,9	12	26,1	
Var	10	76,9	3	23,1	
Kanser Öyküsü					>0,05
Yok	42	75,0	14	25,0	
Var	2	66,7	1	33,3	
Biyopsi Tipi					>0,05
İnsizyon	22	71,0	9	29,0	
Eksizyon	17	77,3	5	22,7	
Aksiller	1	100,0	0	0,0	
Yok	1	100,0	0	0,0	
Kitle Lokalizasyon					>0,05
Sol	27	79,4	7	20,6	
Sağ	17	68,0	8	32,0	
Operasyon Tipi					<0,05
MRM	35	76,1	11	23,9	
Lumpektomi.+AD	7	100,0	0	0,0	
Basit mastektomi	1	33,3	2	66,7	
Radikal mastektomi	1	33,3	2	66,7	
Histopatoloji					>0,05
İnv. Duktal karsinom	26	68,4	12	31,6	
İnv. Lobüler karsinom	2	66,7	1	33,3	
Müsinöz	1	100,0	0	0,0	
Medüller	5	100,0	0	0,0	
Sınıflandırılmayan	10	83,3	2	16,7	
Perinöral invazyonu					>0,05
Yok	23	65,7	12	34,3	
Var	4	80,0	1	20,0	
Lenf/Damar İnvazyonu					>0,05
Yok	13	68,4	6	31,6	
Var	13	65,0	7	35,0	

4.5. PATOLOJİ İLE PROGRESYON İLİŞKİSİ

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 3 ve daha fazla lenf nodu tutulumu olanlarda metastaz gelişme oranı daha yüksek saptandı (p=0.055). Tanı anında metastatik olan 2 hastanın da daha agresif seyrettiği görüldü. Tümör çapı, metastatik lenf nodu sayısı, evre ile progresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Progresyon Durumuna Göre Hastaların Patolojik Özellikleri (n=59).

	Progresyon				P
	Yok		Var		
	N	%	n	%	
Grad					
Bilinmiyor	11	84,6	2	15,4	>0,05
1	2	33,3	4	66,7	
2	17	77,3	5	22,7	
3	13	76,5	4	23,5	
Tümör Çapı					
1-2	5	83,3	1	16,7	>0,05
2-5	31	72,1	12	27,9	
>5	5	83,3	1	16,7	
Toplam Lenf Nodu	22,52±10,32 (Medyan=20,0)		22,00±8,89 (Medyan=22,0)		>0,05
Metastatik Lenf Nodu	2,56±3,97 (Medyan=1,0)		3,13±4,08 (Medyan=1,0)		>0,05
Metastatik/Toplam (%)	13,42±21,29 (Medyan=5,08)		13,63±17,85 (Medyan=5,56)		>0,05
Nod Tutulumu					
Yok	16	72,7	6	27,3	>0,05
1	16	84,2	3	15,8	
2	10	76,9	3	23,1	
3+	2	50,0	2	50,0	
M					
0	44	78,6	12	21,4	0,055
1	0	0,0	2	100,0	
Evre					
1	6	75,0	2	25,0	>0,05
2	21	80,8	5	19,2	
3	16	76,2	5	23,8	
4	0	0,0	2	100,0	

4.6. ADJUVAN KEMOTERAPİ İLE PROGRESYON İLİŞKİSİ

Progresif hastalığı olanlar ile olmayanların aldıkları adjuvan kemoterapiler karşılaştırıldığında hiçbir kemoterapinin progresyona anlamlı bir etkisi olduğu saptanmadı. ($p>0.05$) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Progresyon Durumu ile Kullanılan Adjuvan Tedavilerin Karşılaştırılması.

	Progresyon				P
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Kemoterapi					
AC	10	90,9	1	9,1	>0,05
CMF	3	60,0	2	40,0	
TAC	6	75,0	2	25,0	
CAF	12	63,2	7	36,8	
AC+T	8	80,0	2	20,0	
Radyoterapi					
Yok	18	78,3	5	21,7	>0,05
Var	26	72,2	10	27,8	

AC: Adriamisin, Siklofosfamid; **CMF:** Siklofosfamid, Metotreksat, 5-Fluorourasil; **TAC:** Docetaxel, Adriamisin, Siklofosfamid; **CAF:** Siklofosfamid, Adriamisin, 5-Fluorourasil; **AC+T:** Adriamisin, Siklofosfamid + Paklitaksel

4.7. PROGRESYONLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Yaş<50 olanlarda >50 olanlara göre metastaz olma riski 3.17 kat (p=0,055), anser öyküsü olanlarda olmayanlara göre 7,51 kat (p=0,075) yüksek bulunmuştur. Ayrıca yüksek grad metastaz olma riskini % 52 oranında arttırdığı görülmüştür (p=0,095) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Progresyonu Etkileyen Faktörler.

	RR	%95 GS	P
Yaş Grubu >=50 (r) <50	3,17	0,98-10,33	0,055
Komorbidite Yok (r) Var	0,83	0,23-2,94	>0,05
Kanser Öyküsü Yok (r) Var	7,51	0,82-68,89	0,075
Biyopsi Tipi İnv. Duktal Kars. (r) Diğer	1,45	0,32-6,57	>0,05
Kitlede Lokalizasyon Sol (r) Sağ	1,55	0,56-4,28	>0,05
Operasyon Tipi MRM (r) Diğer	2,32	0,71-7,60	>0,05
Perinöral İnvazyon Yok (r) Var	6,09	0,53-70,28	>0,05
Lenf/Damar İnvazyonu Yok (r) Var	1,12	0,37-3,34	>0,05
Grad	1,52	0,93-2,49	0,095
Tümör Çapı 1-2 (r) 2-5 >5	1,94 1,69	0,25-15,10 0,10-27,03	>0,05 >0,05
Toplam LN	0,98	0,93-1,03	>0,05
Metastatik LN	1,07	0,93-1,22	>0,05
Metastatik/Toplam LN	1,01	0,98-1,03	>0,05

(r): referans kategoriyi, RR: relatif riski, %95 GS: relatif riskin

% 95 güven olasılığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır. Çeşitli tümör altgruplarından oluşur. Bu her bir tümör alt grubunun kendine has morfolojik, biyolojik, genetik ve klinik özellikleri vardır. Son zamanlarda gen mikroarray analizi ile meme kanseri yeniden sınıflandırılmıştır. Buna göre farklı genel sağkalımları olan beş meme kanseri tipi rapor edilmiştir. Bunlar: Luminal tip A ve B, Normal, HER-2 pozitif meme kanseri ve bazal hücre benzeri meme kanserleridir. Bazal hücre benzeri meme kanser grubu normal meme dokusunda bulunan bazal veya myoepitelyal hücrelerin özelliklerini taşır ve agresif gidişli kliniği vardır (1-4). Bazal hücre benzeri meme kanserlerinin çoğu yüksek gradlı olup yüksek proliferasyon indeksine sahiptirler. Hormon reseptörler (ER, PR) ve HER-2 protein ekspresyonu tümör dokusunda negatiftir. “Tripl negatif meme kanseri” olarak da adlandırılır. Tripl negatif meme kanserlerinin %80-90 ı genetik profil analizlerine göre tayin edildiğinde bazal hücre benzeri meme kanser grubunda yer almaktadır. Tripl negatif meme kanserleri sporadik meme kanserlerinin %10 unu oluşturur (85). Tripl negatif meme kanserinin çeşitli immunohistokimyasal ve transkripsiyonel tarifleri yapılmasına rağmen bu konuda uluslararası bir konsensus sağlanamamıştır. Nielsen ve arkadaşları tripl negatif meme kanserli dokuların transkriptomik ve immünohistokimyasal profillerini kıyaslayarak tripl negatif meme kanserini belirleyen immunohistokimyasal bir panel geliştirmiştir. Bu panele göre tripl negatif veya bazal hücre benzeri meme kanserlerinde ER ve HER2 negatiftir. Buna karşılık bazal sitokeratinler (Ck5, Ck6, Ck14 ve Ck17), epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) veya c-KIT pozitifdir (86). ER, PR ve c-erbB2 negatif olan tripl negatif meme kanserleri daha yüksek gradlı olmaları, lenovasküler invazyonun daha fazla görülmeleri, aksiller lenf nodu tutulumunun daha sık olması, daha genç yaşta tanı konulmaları nedeniyle diğer meme kanserlerinden daha agresif bir seyir gösterirler (85).

Çalışmamızda da görüldüğü gibi hastaların ortalama yaşları genel meme kanseri popülasyonuna göre daha gençtir. Tripl negatif meme kanserlerinde yapılan çalışmalarda da bu grubun diğer tümör alttiplerine göre daha genç yaşta tanı

aldıklarını göstermiştir. ABD’de yapılan geniş hasta katılımlı çalışmalarda tripl negatif meme kanserlerin özellikle premenopozal ve Afro-Amerikan kadın hastalarda görüldüğünü göstermiştir (87). Bauer ve arkadaşlarının 2007 de 6370 triple negatif meme kanserli olguyu araştırdığı çalışmada median tanı yaşı 54 saptanmıştır (83). Dent ve arkadaşlarının 180 i tripl negatif olmak üzere toplam 1601 adet meme kanserli hasta üzerinde yaptığı araştırmada triple negatif meme kanserli hastaların ortalama yaşlarının 53, diğer meme kanserli grubun ortalama yaşlarının ise 57 olduğunu saptamışlardır (88).

Tripl negatif tümörler yüksek proliferasyona sahiptir. Bizim çalışmamızda da tümörlerin önemli bir kısmının yüksek gradlı olduğu görülmektedir (85). S. Aksoy ve arkadaşlarının çalışmasında tripl negatif olmayanlarda yüksek grad tümör %28.4 oranında saptanırken tripl negatif meme kanser vakalarında bu oran %52.9 saptanmıştır.(80) Dent ve arkadaşlarının 2007 de yaptığı çalışmada tümör gradı 3 olan hastalar tripl negatif hasta grubunda %66, diğer meme kanserlerinde %28 olarak saptanmıştır (88). Bu tümörlerin yüksek gradlı olmaları kemoterapiye daha iyi yanıt verebileceklerini desteklemektedir. Nitekim yapılan birçok neoadjuvan kemoterapi çalışmalarında tripl negatif tümörlerin yüzde 50’lere varan oranda patolojik tam cevap gösterdikleri rapor edilmiştir (89). MDACC den yapılan bir retrospektif çalışmada bu durum aynen gözlenmesine rağmen sağkalımlarının diğer tümörlere göre dah kötü olduğu görülmektedir (90). Çalışmamızda ayrıca yüksek lenf nodu tutulumu gösteren tümörlerin daha sık nüksettikleri görülmektedir. Bu durum tripl negatif tümörlerden bağımsız meme kanserlerinin genel özelliğidir. Lenf nodu tutulumu fazla olan hastalarda dah sık ve daha erken nüks görülmektedir.

Triple negatif meme kanserlerinde tümör çapı triple negatif olmayanlara göre daha büyüktür. Hua Cao ve arkadaşlarının Haziran 2009 da 130 triple negatif hasta üzerinde yaptığı araştırmada hastaların %53.8 inin T2 tümör çapına (2-5 cm) (82). Bauer ve arkadaşlarının çalışmasında median tümör çapı 22 mm saptanmıştır. Çalışmamızda da hastaların %78 inde tümör çapı 2-5 cm arasında saptanmıştır (83). Tripl negatif tümörlerde tümör çapının fazla olmasında rağmen daha az lenf nodu metastazı yapması yukarıda da tarif edildiği gibi bu tümörlerinin biyolojisini farklı olduğu sonucu doğurmaktadır. Nitekim Hua Cao ve arkadaşlarının çalışmasında

triple negatif hastaların %39.4 ünün LN metastazına sahip olduğu saptanmıştır(82). Yine Aksoy ve arkadaşlarının çalışmasında da LN metastaz sıklığının triple negatif olmayanlara göre daha seyrek olduğu görülmüştür, ve bundan yola çıkarak triple negatif meme kanserlerinin daha çok hematogen yayılım özelliği gösterme eğiliminde olduğunu öne sürmektedirler. Ancak bunun yanında Rebecca Dent ve arkadaşlarının 2007 deki araştırmasında triple negatif meme kanserli hastalarda lenf nodu tutulumunun (%54.6) diğer meme kanserli hastalara oranla daha sık görüldüğü saptanmıştır (%45.6). Ancak tripl negatif olmayan meme kanserli grupta tümör çapı büyüdükçe lenf nodu invazyon sıklığı artarken, triple negatif meme kanserli tümör çapı 5 cm in altında olan olgularda tümör çapı ile lenf nodu tutulumu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tüm bunların yanında lenf nodu metastazı olan triple negatif meme kanserlerinde relaps oranının fazla olduğu yapılan bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır.

Tripl negatif hastalarda nüksler diğer meme kanseri alttiplerine ve özellikle de endokrin tedaviye duyarlı luminal A ve B tiplerine göre daha erken dönemde gözlenir. Bizim çalışmamızda da median 27 ay gibi kısa bir izlem süresinde 59 hastanın 15'inde nüks görülmesi bu görüşü desteklemektedir. Dent ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş hasta tabanlı retropektif analizde tripl negatif meme kanserli hastalarda nükslerin çoğunluğunun ilk 3 yıl içinde geliştiği bildirilmiştir (88).

Tripl negatif meme kanserleri diğer tümör alttiplerine göre dah erken ve daha sık viseral metastaz yaparlar. Özellikle bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi akciğer ve beyin metastazı yapmaya eğilim sözkonusudur. Tripl negatif meme kanserlerinin niçin daha erken dönemde viseral metastaz yapması lenfojen yayılımından ziyade hematogen yayılım yapmasına bağlanmaktadır. Her ne kadar çalışmamızda lenf nodu pozitif hastaların oranı falaz olmakla birlikte büyük hasta katılımı olan çalışmalarda bu hastaların diğer tümör alttiplerine göre daha az oranda lenf nodu metastaz yaptığını göstermiştir. Ayrıca son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalar tripl negatif tümörlerin aşırı siklooksigenaz reseptörü ekspresyonu gösterdiği (91) ve bunun kötü prognostik önem taşıdığını göstermiştir. Meme kanserlerinin beyine metastaz yapma eğilimini araştıran çalışmalar özellikle beyine metastaz yapan tümörlerin aşırı siklooksigenaz gen ekspresyonu gösterdiğini bulmuşlardır (92). Bu

bilgiler ışığında tripl negatif meme kanserlerinin aşırı siklooksijenaz ekspresyonu göstermesinin bu hastalarda daha sık beyin metastazı geliştirebileceğini açıklayabilir. Aspirin ile yapılan adjuvan meme kanseri çalışmalarında haftada en az 5 gün aspirin kullanan hastalarda ve özellikle de tripl negatif meme kanserlerinde nüksü daha fazla önlediğini göstermiştir (93)

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. İlk olarak bu bir retrospektif çalışmadır. İkincisi patolojilerin hepsi Üniversitemiz Patoloji bölümünde incelenmemiştir. Üçüncü olarak çalışmamızda tripl negatif tümör olmayan hasta grubuyla karşılaştırma yapılmamış. Bunun yerine literatürdeki historik verilerle karşılaştırma yapılmıştır. Dördüncüsü ise hormon reseptörlerinin cut-off değeri olarak %5 in alınmasıdır. Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu cut-off değeri olarak %5 i almasında rağmen cut-off değeri %10 alan çalışmalarda vardır. Bu yüzden tripl negatif tümörlerin tanımlanmasında standardizasyona ihtiyaç vardır. Aksi takdirde klinik verilerin interpretasyonunda problemler ortaya çıkabilir. (94)

Klinikte triple negatif meme kanserlerine spesifik bir tedavi seçimi yoktur. Bu tümörlerin prognozunun kötü olma nedenlerinden biri de tedavi seçeneklerinin kısıtlı olmasındandır. Aksine luminal ve HER-2 altgruplarında sırasıyla endokrin ve trastuzumab tedavi seçenekleri sözkonusudur (Tablo 15). Fakat neoadjuvan çalışmalarda triple negatif tümörlerin adriamisin ve taksanlara duyarlı oldukları bildirilmiştir. (Tablo 5.1) (95) (Tablo 5.2) (96)

Tablo 5.1. Meme Kanseri Altgruplarında Tedavi Seçenekleri

	Endokrin tedavi	Trastuzumab	Kemoterapi
Luminal A	Evet	Hayır	Evet
Luminal B	Evet	E/H	Evet
HER2	Hayır	Evet	Evet
Tripl negatif	Hayır	Hayır	Evet

Tablo 5.2. Meme kanser altgruplarına göre neoadjuvan tedavilerle elde edilen patolojik tam cevap (pCR) oranları

Rejim Altgrup	T-FAC¹² (N=82)	AC-T¹¹ (n=107)
Luminal A/B	2/30 (%7)	4/62 (%7)
Normal	0/10 (0)	NA
HER2+/ER-	9/20 (%45)	4/11 (%36)
Tripl negatif	10/22 (%45)	9/34 (%26)

Carey ve arkadaşlarının yaptıkları neoadjuvan adriamisin-siklofosamid çalışmasında triple negatif meme kanserli hastaların bu tedaviye diğer mem kanserlere göre daha iyi yanıt verdiği ve daha yüksek patolojik tam cevap (pCR) alındığı görülmüştür (95). M. D. Anderson kanser Merkezinden Dr. Roziuer ve ark.nın neoadjuvan çalışmasında ise hastalara paklitaksel, siklofosamid, adriamisin ve 5-fluorourasil den oluşan kemoterapi tedavisi verilmiştir. Triple negatif ve HER-2 pozitif meme kanser altgruplarının diğerlerine göre daha yüksek oranda pCR sağladığı görülmüştür. (96) M. D. Anderson çalışmasında meme kanser alt grupları gen analizine göre sınıflandırılırken, Carey ve ark.nın çalışmasında immunohistokimyasal yöntemle ER, PR ve HER2 negatif olan hastalar tripl negatif olarak sınıflandırılmıştır.

Tripl negatif meme kanserlerinin yüksek oranda caveolin-1 eksprese ettiği rapor edilmiştir. Nanopartikül albumine bağlanan paklitaksel, abraxane metastatik meme kanserini tedavisinde paklitakselden daha etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Abraxane'ın tümör dokusuna ulaşmasında caveolin-1 in taşıyıcı rolü vardır. Altundag ve arkadaşları bu bilgiler ışığında abraxane'ın tripl negatif meme kanserlerinin tedavisinde daha etkili olabileceğini savunmuşlardır (97)

Triple negatif meme kanserleri ayrıca EGFR aşırı ekspresyonu göstermektedir. Bu yüzden EGFR inhibitörleri bu hastaların tedavisinde kullanılabilir. (98) BRCA1 mutasyonu gösteren meme kanserlerinin büyük çoğunluğu da (%90) bu grupta yer alır. ASCO 2006 da sunulan bir çalışmada ise tripl negatif meme kanserli hastaların %10 unun BRCA1 mutasyonu taşıdığı bildirilmiştir. Tripl negatif tümörlerin patolojik ve klinik özellikleri BRCA1 mutasyonuna bağlı gelişen meme kanserlerine çok benzediği için “ BRCA-ness” olarak adlandırılır (99). BRCA1 mutasyonu gösteren meme kanserlerinde DNA kırık onarımında eksiklikler vardır. Bu yüzden sisplatin-karboplatin gibi DNA üzerine etkili kemoterapötiklerin bu tümörlerde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca PARP-1 inhibitörleriyle ilgili yapılan çalışmalarla da olumlu sonuçlar alınmıştır (100).

Sonuç olarak triple negatif meme kanserlerinin farklı klinik ve patolojik özellikleri vardır. Bu tümörler yüksek proliferasyon indeksine sahip yüksek gradlı tümörlerdir. Hormon reseptörleri ve HER-2 negatiftir. Hastalısız ve genel sağkalım oranları diğer meme kanser gruplarına göre daha kötüdür. Antrasiklinlere ve taksanlara duyarlı tümörlerdir. Yeni tedavi seçenekleri araştırılmalıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001; 94: 153-156.
2. Hoover R. Breast Cancer: Geographic, Migrant, and Time-Trend Patterns. In: Fortner JSP, ed. *Accomplishments in cancer research*. New York: Lippincott-Raven, 1996: 403-25.
3. Rosen PP. Immunohistochemical detection of HER-2/neu in patients with axillary lymph node negative breast carcinoma cancer. *BMJ*. 1995; 75: 1320-6.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) SEER Stat Database: Mortality—All COD, Public-Use With State, Total U.S. for Expanded Races/Hispanics (1990-2001). National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2004 <http://www.seer.cancer.gov>.
5. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
6. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418–23.
7. Gusterson A.B, Ross T.D, Heath J.V, Stein T. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast cancer research* 2005,7:143- 148.
8. Rakha A.E, El Sayed E.A, Green R.A, Lee H.S. A Prognostic markers in Triple – Negative Breast Cancers. *Cancer*. January, 2007. Vol.109/numb

9. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Specific morphological feature predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006;49, 22-34.
10. O.Gluz,C.Liedtke,N.Gottschalk,L.Pusztai,U.Nitz,N.Harbeck.Triple-negative breast cancer- current status and future directions.*Annal of Oncology Advance Access Published November 9,2009*
11. Ahmedin J, Siegel R, Ward E, Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57;43-66.
12. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) SEER Stat Branch, released April 2004. <http://www.seer.cancer.gov>.
13. Swart R, Leona Downey, MD, Lang, MD, Patricia A Thompson, PhD, Robert B Livingston, MD, Alison T Stopeck, MD, <http://emedicine.medscape.com/article/283561-overview>
14. Tannock IF, Hill RP (eds). *The basic science of Oncology* (2nd ed). Mc Graw-Hill, New York 1992.
15. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1409–1415.
16. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Ins* 1997;89:227–238.
17. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643– 646.

18. Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L, Adami HQ, Trichopoulos D. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:71-6.
19. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;336:81-5.
20. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA.* 2000;284:1791-8.
21. Topuz E, Aydiner A, Dinçer M. Meme Kanseri. In: Darendeliler E, Ağaoğlu FY(eds). *Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi.*, İstanbul 2003, pp. 13-29.
22. Howe, HL, Wu, X, Ries, LA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975- 2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006; 107:1711.
23. Data on SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) cancer statistics available online at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_04_breast.pdf (accessed October 11,2008).
24. Evans JS, Wennberg JE, McNeil BJ. The influence of diagnostic radiography on the incidence of breast cancer and leukemia. *N Engl J Med.* 1986;315:810-5.
25. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21:4386-94.

26. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52(9):1551-7.
27. Mitra I, Mac Rae KD. A metaanalysis of reported correlations between prognostic factors in breast cancer: does axillary lymph node metastasis represent biology or chronology? *Eur J Cancer* 1991;27(12):1574-83
28. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11(3): 359-77.
29. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu.* 1980;15: 239-51.
30. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991;19: 403-410.
31. Green S, Chambon P. The oestrogen receptor from perception to mechanism. In: Parker MG. *Nuclear hormon receptors*. London: Academic Press, 1991: 15-38.
32. Klein-Hitpass L, Scharpp M, Wagner J, Ryffel GJ. An oestrogen responsive element derived from the 5' region. *Cell.* 1986; 46: 1053-61.
33. Mauri FA, Maisonneuve P, Caffo O, Prognostic value of estrogen receptor status can be improved by combined evaluation of p53, Bcl2 and PgR expression: an immunohistochemical study on breast carcinoma with long-term follow-up. *Int J Oncol.* 1999;15(6): 1137-47.
34. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 1992;326(26):1756-61.

35. Clahsen PC, van de Velde CJ, Duval C, The utility of mitotic index, oestrogen receptor and Ki-67 measurements in the creation of novel prognostic indices for node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25(4): 356-63.
36. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol* 1984;1:1102-1109.
- 37- Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, Chamness GC, Osborne CK, Clark GM. Breast Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Cancer Res Treat.* 1998;52(1-3):227-37
38. Clark GM. Interpreting and integrating risk factors for patients with primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;30:17-21.
39. Bryant J, Fisher B, Gündüz N, Costantion JP, Emir B. S-phase fraction combined with other patient and tumor characteristics for the prognosis of node-negative, estrogen-receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;51:239-53.
40. Clark GM, Dressler LG, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, McGuire WL. Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med.* 1989;320:627-33.
41. Brennan PJ, Kumagi T, Berezov A, HER2/Neu: mechanisms of dimerization / oligomerization. *Oncogene* 2000; 19: 6093-6101
42. Garcia, R., and Jove, R. Activation of STAT transcription factors in oncogenic tyrosine kinase signaling. *J Biomed Sci* 1998;5: 79–85.
43. Catlett-Falcone, R., Dalton, W. S., and Jove, R. STAT proteins as novel targets for cancer therapy. Signal transducer and activator of transcription. *Curr Opin Oncol* 1999;11: 490–496

44. Rosen, Paul P. *Rosen's Breast Pathology*. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008.
45. Tavasolli FA. *Pathology of the Breast*. 2nd edition. Connecticut, Appelton and Lange, 1999
46. Tavasolli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, IARC Press, 2003;9-113.
47. Vogel PM, Georgiade NG, The correlation of histologic changes in human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol*1981;104:23-24.
48. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*, New York, Raven Press, 1992;71-82.
49. Damjanov I, Linder J. *Anderson's Pathology*. 10th ed. St Louis, Mosby,1996; 2354-2381
50. Stenberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd ed. Vol I Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins,1999;319-379.
51. Güler G *Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi (5-9 Eylül 2007) Ankara*
52. Veronesia U,Vialeb G,Rotmenseza N,Goldhirscha A,Rethinking TNM:Breast cancer TNM classification for treatment decision making and research the breast 2006;15:3 8 (PMID:16473737)
53. Pusztai L, Mazouni C,Anderson K,Wu Y, Symmans WF Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential *The Oncologist* 2006;11:868–77. (PMID: 16951390)

54. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52. (PMID: 10963602)
55. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor sub types in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-23. (PMID: 12829800)
56. Moll R, Franke WW, Schiller DL, The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31(1):11-24.
57. Dairkee SH, Blayney C, Smith HS, Hackett AJ. Monoclonal antibody that defines human myoepithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82(21):7409-13.
58. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983;23(3):256-69.
59. Wellings SR, Roberts P. Electron microscopy of sclerosing adenosis and infiltrating duct carcinoma of the human mammary gland. *J Natl Cancer Inst* 1963;30:269-87.
60. Sarkar K, Kallenbach E. Myoepithelial cells in carcinoma of human breast. *Am J Pathol* 1966;49(2):301-7.
61. Murad TM, Scharpelli DG. The ultrastructure of medullary and scirrhous mammary duct carcinoma. *Am J Pathol* 1967;50(2):335-60.

62. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):R4.
63. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol* 2000;24(2):197-202.
64. Van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol* 2002;161:1991-1996.
65. Jones C, Nonni AV, Fulford L, CGH analysis of ductal carcinoma of the breast with basaloid/myoepithelial cell differentiation. *Br J Cancer* 2001;85(3):422-7.
66. Reis-Filho JS, Pinheiro C, Lambros MB, et al. EGFR amplification and lack of activating mutations in metaplastic breast carcinomas. *J Pathol* 2006; 209(4):445-53.
67. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
68. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-74.
69. Piccart-Gebhart MJ, Protic M, Leyland-Jones B, Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672

70. 24-Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(9):705-12.
71. Rommel C, Clarke BA, Zimmermann S, Differentiation stage-specific inhibition of the Raf- MEK-ERK pathway by Akt. *Science* 1999;286:1738-41.
72. Albain KS, Alfred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994;16):35-42.
73. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678–85.
74. Nitz UA, Gluz O, Herr A Retrospective analysis of WSG AM01 tandem high dose chemotherapy trial in high risk primary breast cancer: A hypothesis generating study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: 665 (Abstr).
75. Rodenhuis S, Bontenbal M, van Hoesel QGCM, Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 588–596. 76.Gluz O, Nitz UA,Harbeck N.
77. R derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy:results of WSG AM-01 trial. *Ann Oncol* 2008;19:861-870
78. Corkery B,Crown J,Clynes M.Epidermal Growth Factor Reseptor as a potenal theropeutic target in triple negative breast cancer.*Ann Oncol* 2009;20:862-867
79. Triple (ER, PGR, HER2) negatif 33 meme kanserl hastada Genel özelliklerin ve sağkalımın Analizi F Tokatlı (1), R Coşar Alas (1), H Karagöl (2), S Uzunoğlu (2), H Yılmaz (1),C Uzal (1)

80. Demographic, clinical, and pathological characteristics of Turkish triple-negative breast cancer patients: single center experience S. Aksoy, O. Dizdar, H. Harputluoglu, K. Altundag* *Ann Oncol* (2007) 18 (11): 1904-1906.
81. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence Rebecca Dent,¹Maureen Trudeau,¹Kathleen I. Pritchard,¹Wedad M. Hanna,¹Harriet K. Kahn,¹ Carol A. Sawka,¹Lavina A. Lickley,¹Ellen Rawlinson,² Ping Sun,² and Steven A. Narod² *Clinical Cancer Research* August 2007 *13*; 4429
82. Hua Cao, Maosheng Yan, Shubin Wang, Tao Zheng, Ruilian Xu, Yixin Chen and Yajie Liu The Second Clinical Medicine College, Jinan University, Shenzhen, 518020, China.
83. Descriptive Analysis of Estrogen Receptor (ER)-Negative, Progesterone Receptor (PR)-Negative, and HER2-Negative Invasive Breast Cancer, the So-called Triple-Negative Phenotype A Population-Based Study From the California Cancer Registry Katrina R. Bauer, MS CTR 1, Monica Brown, PhD 2, Rosemary D. Cress, DrPH1,3, Carol A. Parise, PhD4, Vincent Caggiano, MD 4,5. *Volume 109 Issue 9, Pages 1697 - 1950 (1 May 2007)*
84. M Abeloff, J Armitage, J Niederhuber, M Kastan, WG McKenna *Clinical Oncology Textbook 3rd edition*
85. Venkitaraman R, Joseph T, Dhadda A, et al. Prognosis of patients with triple-negative breast cancer and brain metastasis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21: 729-30.
86. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367-74.

87. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al.: Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492-502
88. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al.: Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429-34
89. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al: Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85
90. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al.: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-81
91. Half E, Tang XM, Gwyn K, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinomas in situ. *Cancer Res.* 2002; 62:1676-81
92. Bos PD, Zhang XH, Nadal C, Shu W, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature.* 2009; 459:1005-9
93. Holmes MD, Chen WY, Li L, Hertzmark E, Spiegelman D, Hankinson SE: Aspirin Intake and Survival After Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 16. [Epub ahead of print]
94. Arslan C, Dizdar O, Altundag K. Estrogen receptor immunohistochemistry cutoff value: standardization is needed. *Hum Pathol.* 2010 Jan;41(1):150;
95. Carey LA, Dees EC, Sawyer LR, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of the basal-like breast cancer phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2004;80:1023.

96. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678–8.
97. Altundag K, Bulut N, Dizdar O, et al. Albumin-Bound Paclitaxel, ABI-007 May Show Better Efficacy than Paclitaxel in Basal-Like Breast Cancers: Association Between Caveolin-1 Expression and ABI-007. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 329-30).
98. Tsuda H, Morita D, Kimura M, et al. Correlation of KIT and EGFR overexpression with invasive ductal breast carcinoma of the solid-tubular subtype, nuclear grade 3, and mesenchymal or myoepithelial differentiation. *Cancer Sci* 2005;96:48–53
99. Kandel MJ, Stadler Z, Masciari s, et al. Prevalence of BRCA1 mutations in triple negative breast cancer (BC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006 24: 508
100. Arslan C, Dizdar O, Altundag K. Pharmacotherapy of triple-negative breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:2081-2093