



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRİPLE NEGATİF VE TRİPLE POZİTİF MEME KANSERİ VAKALARININ
DEMOGRAFİK KLİNİK VERİLERİNİN VE SAĞ KALIMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. YELDA DELİGÖZ BİLDACI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. UĞUR COŞKUN

ANKARA
EKİM 2011



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRİPLE NEGATİF VE TRİPLE POZİTİF MEME KANSERİ VAKALARININ
DEMOGRAFİK KLİNİK VERİLERİNİN VE SAĞ KALIMLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. YELDA DELİGÖZ BİLDACI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. UĞUR COŞKUN

ANKARA
EKİM 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tüm çalışma sureci boyunca gösterdiği destek ve anlayıŐından dolayı tez hocam Prof. Dr. UĞur Coşkun'a teşekkür ederim. Ayrıca çalıŐmama katkılarından dolayı Prof.Dr.Süleyman Büyükberber ve Prof.Dr.Mustafa Benekli baŐta olmak üzere tüm Gazi Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı çalıŐanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm yaŐamım, tıp eğitimim ve uzmanlık eğitimim boyunca benden destek ve sevgilerini esirgemeyen aileme, her konuda desteğini ve anlayıŐını bana sunan sevgili eŐim Dr.Tevfik Berk Bildacı'ya teşekkür ederim.

Dr.Yelda Deligöz Bildacı

KISALTMALAR

TNMK: Triple negatif meme kanseri

ÖR: Östrojen Reseptör

PR: Progesteron Reseptör

A.B.D.: Amerika Birleşik Devletleri

KIS: Karsinoma In Situ

BMI: Body Mass Index (vücut kitle indeksi)

DCIS: İn situ duktal karsinom

LCIS: İn situ lobüler karsinom

AJCC: The American Joint Committee on Cancer

TNM: T; tümör boyutu, N; lenf nodu tutulumu, M; uzak metastazı

BBMK: Bazal benzeri meme kanseri

EGFR1: Epidermal büyüme faktör reseptörü 1

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörüne

AC: doksorubisin + siklofosfamid

DNA: Deoksiribonükleik asit

FDA: Food and Drug Administration

FISH: Fluorescence in situ hybridization

NPI: Nottingham Prognostik İndeksi

CAF: Siklofosfamid+Adriamisin+5flourourasil

TABLolar

	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1. Meme kanseri evrelendirmesi	15
Tablo-2: Triple negatif meme kanseri özellikleri	29
Tablo 3: Triple negatif ve pozitif vakalarda cinsiyet ve pre-postmenapoz hasta dağılımı	34
Tablo 4 :Triple Negatif ve triple pozitif meme kanserlerinin aldıkları tedavi ve NPI skorları	39

ŞEKİLLER

Şekil-1: Yaş dağılımları	33
Şekil-2: Vakaların histopatolojik dağılımı	35
Şekil-3:Triple negatif ve triple pozitif vakaların evrelerine göre dağılımı	36
Şekil-4: Triple negatif ve triple pozitif meme ,kanserinde greyd dağılımı	37
Şekil-5: Triple negatif meme kanseri vakalarında aksilla tutulumu ile sağkalım ilişkisi	41
Şekil-6: Sağkalım ve tümör greydi ilişkisi	42
Şekil-7: Triple negatif ve pozitif vakaların hastaliksız sağkalım analizi	43
Şekil-8: Triple negatif ve triple pozitif vakaların genel sağkalımları	44

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ TUTANAĞI

TEŞEKKÜR

TABLO VE ŞEKİLLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	2
2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	4
2.2.1. Ailede meme kanseri öyküsü	4
2.2.2. Endojen östrojen maruziyeti	4
2.2.3. Eksojen östrojen maruziyeti	5
2.2.4. Yaş	6
2.2.5. Obesite	6
2.2.6. Egzersiz	6
2.2.7. Alkol kullanımı	6
2.2.8. İyonize radyasyon	7
2.2.9. İyi huylu meme lezyonu	7
2.3. Meme Kanseri Patolojik ve Moleküler Sınıflama	7
2.3.1. Histopatolojik sınıflama	7

2.3.2. Moleküler sınıflandırma	9
2.4. Meme kanseri evrelemesi	9
2.5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler	16
2.5.1. Tümör Greydi	16
2.5.2. Patolojik alt grubu	17
2.5.3. Tümör Boyutu	17
2.5.4. Lenf Nodu Metastazı	18
2.5.5. Uzak Organ Metastazı	18
2.5.6. Hormon Reseptör Durumu	19
2.5.7. HER2 aşırı ekspresyonu	19
2.5.8. Diğer gen ürünleri	20
2.5.9. Yaş	20
2.5.10 Etnik faktörler	21
2.6. Triple Negatif Meme Kanseri (TNMK)	21
2.6.1. Tanım ve epidemiyoloji	21
2.6.2. Triple negatif meme kanserinin risk faktörleri	22
2.6.3. Triple Negatif Meme Kanserinin Moleküler Sınıflamadaki Yeri	23
2.6.4. Triple Negatif Meme Kanserinin Histopatolojik Özellikleri	24
2.6.5. Triple Negatif Meme Kanserinde Prognoz	25
2.6.6. Triple Negatif Meme Kanserinde Tedavi	26

3.	MATERYAL METOD	30
4.	BULGULAR	32
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	45
6.	KAYNAKLAR	50
7.	ÖZET	55
8.	ABSTRACT	57
9.	ÖZGEÇMİŞ	59

1. GİRİŞ

Meme kanseri; bayanlarda görülen ve A.B.D'de %90 kadarının erken evrede tespit edilebildiği, en sık görülen kanser tipidir [1]. Meme kanserinin prognozu farklılıklar gösterir. Bu farklılığın nedenleri olarak:

- Hastalığın biyolojik çeşitliliği
- Hastalığın seyirindeki bireysel farklılıklar
- Uygulanan tedavilerin farklı olması sayılabilir.

Triple negatif meme kanseri (TNMK), östrojen reseptörü, progesteron reseptörü taşımayan ve c-erbB2 negatif olan meme kanseri çeşididir. Meme kanseri olgularının %10-20 kadarı TNMK alt tipindedir [2]. TNMKde prognozun östrojen reseptör (ÖR) ve progesteron reseptör (PR) ekspresyonu pozitif olan tipine göre göreceli olarak daha kötü olduğu birçok yayında belirtilmiştir [3, 4]. Hastalığın tedaviye rağmen tekrarlama riski özellikle ilk üç yılda daha fazla olup daha sonrasında keskin bir düşme yaşamaktadır [5]. ÖR ve PR pozitif olan meme kanserine kıyasla TNMKde yumuşak doku ve iç organ metastazları kemik metastazlarına oranla daha sık görülmekte olup, herhangi bir metastaz saptanmasını takiben saptanan sağkalım süresi reseptör pozitif olan meme kanserine göre daha düşüktür [6].

TNMKde prognozun kötü olmasının bir diğer nedeni ise var olan kesin, hedefe yönelik, etkinliği kanıtlanmış bir tedavi modalitesinin uygulanamıyor olmasıdır. ÖR ve PR pozitifliği olan meme kanseri olgularında halihazırda

kullanımında olan pekçok ajan var iken, TNMKde yeni moleküllerin bulunmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada amacımız Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji polikliniğine başvuran Gazi Üniversitesi'nde opere olmuş, patoloji ve dosya bilgileri tam olan 51 adet TNMK ile 51 adet ÖR, PR ve c-erbB2 pozitifliği olan meme kanseri hastalarının demografik özellikleri ile uygulanan tedaviler ve sağkalımları, olası prognostik belirteçleri değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Meme kanseri; memenin duktal ve lobüler epitel hücrelerinin anormal kontrol edilemeyen proliferasyonudur. İnsan meme kanseri klonal bir hastalık olup; bir hücrenin somatik ve genetik mutasyona uğrayarak tamamen kontrolsüz çoğalma özelliği göstermesi sonucu oluşur. Meme kanserinin uzunca bir süre invaziv olmayan veya invaziv olduğu halde metastatik olmayan hastalık şeklinde kendini gösterme paterni bulunmaktadır [7].

Meme kanseri A.B.D'de kadınları en çok etkileyen kanser türüdür. Her yıl yaklaşık olarak 210.000 hastada invaziv meme kanseri, 50.000 hastada karsinoma in situ (KIS) tespit edilmekte olup, 41.000 hasta meme kanseri nedeniyle kaybedilmektedir. Yaşamı boyunca her yedi kadından birinde meme kanseri tespit edilmektedir. Kadınlardaki kanser vakalarının %32'sini ve kansere bağlı ölümlerin %15'ini meme kanseri oluşturur. Akciğer kanserinden sonra kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ikinci en sık nedendir [8]. A.B.D'de tarama yöntemlerinin gelişmesi ile meme kanseri insidansında 2002 yılına kadar artış

saptanmış olup, 2003 yılında hormon replasman tedavilerinin de kullanıma girmesi ile özellikle 50 yaş ve üzeri ÖR ve PR pozitifliği olan olgularda azalma saptanmıştır [9].

Her yıl dünya genelinde 1.000.000 hastaya meme kanseri tanısı konmaktadır. Meme kanseri sıklığı ve mortalitesi milletlerarası farklılık göstermektedir. Batı toplumlarında daha sık görülmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde sıklığı daha düşüktür. Bu farklılık sosyoekonomik, demografik ve diyet (kişi başına düşen gelir, nutrisyonel durum, diyetin içeriği gibi) gibi faktörlerle açıklanabilir [8]. Meme kanseri Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup, kansere bağlı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2004-2006 yılları arası kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidansı 39.1/100.000 olarak rapor edilmiştir [10].

2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinin tam olarak nedeni bilinmemekle beraber genetik ve çevresel pek çok faktör belirlenmiştir. Bu faktörler; ailede meme kanseri öyküsü olması, endojen veya eksojen östrojen maruziyeti, diyet, yaş, meme lezyonu öyküsü, reproduktif öykü ve karsinojenlere maruziyettir.

2.2.1. Ailede meme kanseri öyküsü

Meme kanseri vakalarının çoğu sporadik olmakla beraber yaklaşık %10 meme kanseri vakasında genetik predispozisyon saptanmıştır. (DNA tamir kontrolü ve hücre büyüme kontrolünde saptanan mutasyonlar gibi) Bunlar BRCA-1, BRCA-2, p53 tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar ile daha nadir olarak PTEN, CHEK 2, ATM genlerindeki mutasyonlardır [11].

2.2.2. Endojen östrojen maruziyeti

2.2.2.1. Erken Menarş

Bir kadın ne kadar geç adet görmeye başlarsa hayat boyu meme kanserine yakalanma riski o denli azalacaktır [12]. Menarşın başlamasında her bir yıllık gecikmenin meme kanseri riskini %5 azalttığı gösterilmiştir [13].

2.2.2.2. Nulliparite

Nullipar bir kadın ile en az bir doğum yapmış bir kadın karşılaştırıldığında, doğum yapmış olan kadında meme kanseri riskinin %25 azalmış olduğu görülmüştür [14].

2.2.2.3. İleri yaşta doğum yapmak

İlk doğumlarını >30 yaş yapan kadınların meme kanseri geliştirme riski ilk doğumunu 18 yaşında yapan bir kadına oranla 2-5 kat daha yüksektir [11].

2.2.2.4. Laktasyon

Yapılan çalışmalarda 25 ay veya daha fazla emziren kadınlarda meme kanseri gelişme riskinde %30 azalma izlenmiştir [15]. Emzirmenin bu koruyucu etkisi genç kadınlarda ileri yaş kadınlara göre daha belirgindir [12].

2.2.2.5. Geç Menapoz

Geç yaşta menapoza giren kadınlar; erken yaşta menapoza giren kadınlara göre meme kanseri açısından artmış riske sahiptirler. Menapoz süresindeki her 1 yıllık gecikme için %3'lük risk artışı söz konusudur [16].

2.2.3. Eksojen östrojen maruziyeti

Meme kanserini riskini, ekzojen östrojen kullanımının artırdığı gösterilmiştir [16]. Post menopozal kadınlarda meme kanseri rölatif riskini sadece östrojen içeren preparatların 1.6 kat, kombine (östrojen+progesteron) preparatların ise 2.5 kat artırdığı gösterilmiştir [17].

2.2.4. Yaş

Yaş ilerledikçe meme kanseri gelişme riski de artar. Bu risk özellikle 45-50 yaşın üzerindeki kadınlarda belirgin artış göstermektedir. 19 yaşındaki bir kadında meme kanseri gelişme riski 1/19.608 iken, 80 yaşındaki bir kadında bu risk 1/8 dir. [11].

2.2.5. Obesite

Obesite pekçok kanserle özellikle meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca postmenopozal kadınlarda meme kanseri riski; artmış kilo alımı, BMI ve vücut yağ yüzdesi ile korele olarak saptanmıştır [18-21].

2.2.6. Egzersiz

Düzenli yapılan egzersizin, haftada 3-4 saat, premenopozal ve post menopozal kadınlarda meme kanseri riskini %30-40 azalttığı gösterilmiştir [22].

2.2.7. Alkol kullanımı

Orta düzeyde alkol kullanımının artmış meme kanseri ile ilişkili olduğu, alkolün artan miktarda alınmasının bu riskle doğru orantılı olarak arttığı belirlenmiştir [11].

2.2.8. İyonize radyasyon

Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki, meme dokusu radyasyon etkisine en hassas dokulardan birtanesidir [23]. 40 yaşın altında radyasyona maruz kalan kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir [24].

Hodgkin lenfoma ile izlenen ve 15 yaşından önce göğüs duvarına radyoterapi tedavisi alan kadınlarda meme kanserinin en sık rastlanan solid tümör olduğu belirtilmiştir [25].

2.2.9. İyi huylu meme lezyonu

İyi huylu meme lezyonunun varlığı, özellikle fibrokistik hastalık, epitelyal hiperplazi ve atipi varlığı 2-4 kat artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir [26].

2.3. Meme Kanseri Patolojik ve Moleküler Sınıflama

Meme kanseri oldukça heterojen bir hastalıktır. Hastaların tedavisini belirlemede klinik ve patolojik sınıflandırma kullanılmaktaydı. Histopatolojik sınıflandırma hala önemini korumakla beraber, hastalığın moleküler özelliği,

klirik prognozu ve sistemik tedavilere cevabı tahmin etmekte önem taşımaktadır [11].

2.3.1. Histopatolojik sınıflama

Hücresele morfoloji gözönüne alındığında meme kanserleri duktus kaynaklı (duktal adenokarsinom) veya lobül kaynaklı olarak (lobüler adenokarsinom) olarak 2'ye ayrılır. Ayrıca invaziv ve invaziv olmayan olarak iki ayrı gruba da ayrılabilir [11]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yapılan sınıflandırma aşağıdaki gibidir [27].

1. İn situ karsinom

İn situ duktal karsinom (DCIS)

İn situ lobüler karsinom (LCIS)

2. İnvaziv karsinom

-Duktal karsinom (% 70-80)

-Lobüler karsinom (% 5-10)

- Tübüler karsinom (% 2)

- Kribriform karsinom (%1)

- Medüller karsinom (% 1-5)

- Müsinöz (kolloid) karsinom (% 1-2)

- İnvaziv papiller karsinom (% 1)

- İnvaziv mikropapiller karsinom

- Apokrin karsinom
- Sekretuar (juvenil) karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Metaplastik karsinom
- Nöroendokrin tümör
- İnflamatuar karsinom

2.3.2. Moleküler sınıflandırma

Meme kanseri kliniğindeki çeşitlilik, gen ekspresyon düzeyiyle ilişkilendirilmiştir [28]. Gen ekspresyonundaki farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda, meme kanserinin moleküler sınıflandırması şu şekilde yapılmıştır.

- Luminal A
- Luminal B
- Normal meme benzeri tümör
- HER-2 aşırı eksprese eden
- Bazal benzeri

2.4. Meme kanseri evrelemesi

Meme kanseri evrelendirmesi; The American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2003 yılında TNM sistemine göre yapılmıştır. T; tümör boyutu, N; lenf nodu tutulumu, M; uzak metastazı simgeler. Evreleme aşağıdaki gibidir.

Primer tümör (T)

TX: Primer tümör saptanamamaktadır

T0: Primer tümör kanıtı yok

Tis: İn situ karsinom

Tis(DCIS) Duktal karsinoma in situ

Tis(LCIS) Lobüler karsinoma in situ

Tis(Paget) Meme başının tümör olmaksızın Paget hastalığı

(Not: Tümör olan Paget hastalığı, primer tümörün boyutuna göre sınıflandırılır.)

T1: Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm

T1mic: Mikroinvazyon, Tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm

T1a: Tümör > 0.1 cm ancak en büyük çapı ≤ 0.5 cm

T1b: Tümör > 0.5 cm ancak en büyük çapı ≤ 1.0 cm

T1c: Tümör > 1.0 cm ancak en büyük çapı ≤ 2.0 cm

T2: En büyük boyutu 2 cm.den büyük, 5 cm.den küçük tümör

T3: En büyük boyutu 5 cm.den büyük tümör

T4: Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım, fakat belirtildiği gibi (Not: Göğüs duvarına; kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası dahildir fakat pektoral kas hariç tutulmuştur).

T4a: Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b: Meme cildinde ödem (peau d'orange dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri

T4c: Yukarıdakilerin her ikisi (T4a ve T4b)

T4d: İnflamatuvar karsinom (Not: inflamatuvar karsinom, genellikle ele gelen bir kitle olmadan, meme cildinin erizipeloid sınırlı endürasyonu ile

karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Radyolojik olarak, bir kitle bulunabilir ve meme üzerindeki deride karakteristik kalınlaşma görülebilir. Bu klinik durum, yüzeysel kapillerlerin obstrüksiyonu ve dermal lenfatiklerin tümör embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır.)

Bölgesel lenf nodları (N)

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)

N2: Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin* aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarial nodlarında metastaz

N2a: Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b: Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammarial nodlarda metastaz olduğunda

N3: Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklaviküler lenf nod (ları) metastazı veya klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammarial lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammarial lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod (ları) metastazı

N3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

N3b: İpsilateral internal mammarial lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(lar)ında metastaz

N3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nod(lar)ında metastaz

*Görüntüleme metodları (lenfo-sintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik olarak açıkça görülerek saptanması durumunda “klinik olarak belirgin” terimi kullanılır.

Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

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 biopsisi 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 mikroskobik 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 biopsisi ile tespit edilmiş internal mamaryal lenf nodunda metastaz

pN3c: Supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

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

pM: Uzak metastaz pM kategorileri diğer M kategorileri ile aynıdır.

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0

	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	T1-4	N3	M0
Evre 4	T1-4	N0-3	M1

Tablo-1. Meme Kanseri evrelendirmesi

2.5. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Prognostik faktör; kanserde tanı anında varolan, hastalısız yaşam ve genel sağkalımla doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş olan faktörleri ifade etmektedir. Meme kanseri diğer solid tümörlere göre yavaş bir seyir gösterse de, bazı hastalarda agresif bir seyir gösterebilmektedir. Bu durumda meme kanserinde her ne kadar adjuvan tedavinin yeri önemli olsa da, bireysel prognostik faktörler ışığında bireyselleştirilmiş tedaviler önem kazanmaktadır. Meme kanserinde tümöre bağımlı veya tümörden bağımsız pekçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Tümöre bağımlı faktörler; tümörün greydi, patolojik alt grubu, tümör boyutu, lenf nodu veya uzak organ metastaz durumu, hormon reseptör ve içerdiği onkogen veya tümör supresör gen durumu olarak tanımlanır. Tümörden bağımsız faktörler arasında ise hastanın yaşı, tanı anında menapoz durumu ve etnik kökeni sayılabilir.

2.5.1. Tümör Greydi

AJCCnin tümör greydlemesi için önerisi The Nottingham kombine histolojik greydleme sisteminin kullanılmasıdır. Burada gözönünde tutulan faktörler; tübül formasyonu, nükleer polimorfizm ve mitoz sayısıdır. Tümöre 1-3 arasında greyd verilir. Greyd 1 tümörünün prognozunun greyd 2-3'e göre çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Greyd arttıkça diferansiyasyon derecesi azalır [29].

2.5.2. Patolojik alt grubu

Meme kanserinde en sık görülen patolojik alt gruplar; invaziv duktal ve invaziv lobüler meme kanserleridir. Meme kanserinde histopatolojik alt gruplar prognostik öneme göre üç grupta toplanabilir [30].

- İyi prognostik grup; müsinöz, tübüler, papiller, sekretuar.
- Orta derecede iyi prognostik grup; medüller, invaziv lobüler
- Kötü prognostik grup; infiltratif duktal, atipik medüller, metaplastik, taşlı yüzük hücreli, inflamatuvar.

Yaklaşık 45.000 hasta ile yapılmış bir çalışmada; tübüler ve müsinöz kanserlerin diğer meme kanseri türlerine göre daha ileri yaşlarda görüldüğü, daha küçük boyutta olduğu (sadece tübüler karsinom için) lenf nodu tutulumunun daha az olduğu, daha sıklıkla ÖR ve PR pozitif veya c-erbB2 negatif olduğu gösterilmiş ve yaşam sürelerinin toplumda aynı yaştaki diğer bireylerle benzer olduğu gösterilmiştir [31].

2.5.3. Tümör Boyutu

Dört lenf nodundan az tutulumu olan hastalarda tümör boyutu ve hastalığın rekürrens riski açısından doğru orantılı bir korelasyon vardır. Yaklaşık 13.000 lenf nodu negatif meme kanserinin incelendiği bir çalışmada, vakaların %8 inde tümör boyutu 1cm in altında olup 5 yıllık sağkalım %99 iken, vakaların %64'ünde tümör boyutu 1-3cm boyutunda olup 5 yıllık sağkalım %91, geri kalan %28 vakada ise tümör boyutu 3cm'in üzerinde olup 5 yıllık sağkalım %85 olarak saptanmıştır [32].

Tümör boyutu 5cm'den büyük ve lenf nodu pozitifliği saptanan tümörlerde 5 yıllık sağkalım %45,5 iken, tümör boyutu 2cm in altında ve lenf nodu tutulumu olmayan tümörlerde 5 yıllık sağkalım %96,3 olarak tespit edilmiştir. Tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu birbirinden bağımsız prognostik faktörlerdir. Tümör boyutu arttıkça lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak 5 yıllık toplam yaşam süresi azalırken, lenf nodu tutulumu pozitif vakalarda tümör boyutundan bağımsız olarak 5 yıllık toplam yaşam süresinin azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca tümör boyutu ile lenf nodu pozitifliği arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır [33].

2.5.4. Lenf Nodu Metastazı

Aksiller lenf nodu metastazı; meme kanserinde en önemli prognostik belirteçtir. Lenf nodu metastazı diğer faktörlerden farklı olarak tedavi kararını tek başına etkileyebilen bir faktördür [34]. Aksilla lenf nodu metastazı negatif olgularda 10 yıllık sağkalım %65-83 arasında değişirken, bu oran 1-3 pozitif lenf nodu varlığında %38-54 e, 4 pozitif lenf nodu varlığında ise %13-26 lara gerilemektedir [35].

2.5.5. Uzak Organ Metastazı

Uzak organ metastazı olan vakalarda; metastazın tuttuğu organ, ilerleme oranı veya tedaviye cevabına göre yaşam süresi 2-4 yıl arasında değişmektedir [11].

2.5.6. Hormon Reseptör Durumu

R ve PR varlığı meme kanseri için önemli bir prognostik ve prediktif faktördür. Meme kanserlerinde östrojen ve progesteron mutajenik ve promoter etki yaratmaktadır [36]. Her iki reseptör varlığı da immünohistokimyasal olarak belirlenebilmektedir. R ve PR pozitif olan meme kanseri hastalarında prognozun R ve PR negatif olan hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir [37]. Bu durum, R pozitif meme kanserinin büyümesinin daha yavaş olmasından kaynaklanabileceği gibi hedefe yönelik tedavinin (hormonoterapi) bu hastalarda kullanılabilir olmasının da etkisi olabilir.

2.5.7. HER2 aşırı ekspresyonu

Meme epitel hücreleri de dahil olmak üzere tüm hücreler epitelyal büyüme faktörü reseptörü-2 geninden iki kopya taşırlar (HER2, c-erbB2 geni olarak da bilinir). Gen amplifikasyonu sayesinde; meme kanserlerinin %20-25'inin bu genin multiple kopyalarını tařıdđı gösterilmiştir. Amplifikasyondaki artış bu genin ürünü olan transmembran reseptörü tirozin kinazın aşırı retimiyile sonuçlanır. Bu gen ürününün aşırı rimi ise hem ürünün patolojik aşırı üretimine, hem de tümör hücrelerinin yaşam sürelerinin uzamasına ve metastazına neden olur. HER2 aşırı eksprese eden tümörler erken metastaza eğilimlidir ve kötü prognoza sahiptirler [11].

HER2 aşırı ekspresyonu özellikle lenf nodu pozitif olgularda önemli bir prediktif ve prognostik faktördür. HER2'nin 3'ten fazla lenf nodu pozitif ve R

ve PR negatif olgularda daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. Diğer faktörler de gözönüne alındığında HER2 aşırı ekspresyonunun özellikle lenf nodu pozitif vakalarda hastalıksız yaşam ve genel sağkalım üzerinde önemli bir prediktif faktör olduğu belirlenmiştir [38].

2.5.8. Diğer gen ürünleri

Tümör supresör gen olan p53 geni hücre döngüsü düzenlenmesi için önemli bir faktör olmakla beraber toksik bir hasar sonrası hücre apoptozuna neden olur [39, 40]. P53 mutasyonu saptanması meme kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [39].

Prognostik önemi olan diğer faktör Ki-67 mutasyonu varlığıdır. Ki-67; hücre sikluslarında, G₀ fazı hariç, nükleusta varolan nükleer bir antijene karşı gelişen monoklonal bir antikordur. Ki-67 proteini fonksiyonu sıkı bir şekilde düzenlenir ve hücre çoğalmasına bağımlı bir proteindir. İstirahat halindeki hücrede bulunmayan bu protein çoğalan hücrelerin çekirdeklerinde bulunur [41]. Ki-67 proliferasyon hızını değerlendirmede kullanılır. Genel olarak artmış poliferasyon hızı kötü prognoz göstergesidir [42].

2.5.9. Yaş

Yapılan bir çalışmada; 35 yaşından küçük meme kanseri vakalarının ileri yaştaki vakalarla karşılaştırıldığında daha yüksek rekürrens oranına sahip olduğu ve daha yüksek uzak organ metastazı varlığı gösterilmiştir [43]. Bu durum genç yaşta meme kanseri tanısı almış olan vakalarda tümör greydinin yüksek olması, lenfovasküler invazyonun ve nekrozun fazla olması ve ÖR negatifliği ile açıklanabileceği belirtilmiştir [44]. Yaklaşık 9.000 hastanın incelendiği bir başka çalışmada ise 35 yaş altı vakalarda, hücre döngüsü S proliferasyon fazı hızının

yüksek olması ve anormal p53 ekspresyonu varlığı sonucunda, ileri yaştakilere oranla daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [45].

2.5.10. Etnik faktörler

Meme kanseri prognozu siyah ırkta ve hispaniklerde, beyaz ırka göre daha kötü prognoza sahiptir. Elledge RM ve ark. [46] yaklaşık 5.000 hastayı retrospektif inceleyerek yaptıkları bir çalışmada; siyah ırka ve hispaniklere göre beyaz ırka sahip kadınlarda varolan tümörlerin daha küçük boyutta olduğu, daha ileri yaşta ortaya çıktığı, lenf nodu tutulumunun daha az olduğu, hormon reseptör pozitifliğinin daha yüksek olduğu ve S-proliferasyon fazı hızının daha düşük olduğu gösterilmiştir.

2.6. Triple Negatif Meme Kanseri (TNMK)

2.6.1. Tanım ve epidemiyoloji

Meme kanseri; morfolojik özelliklerinin, moleküler profillerinin, klinik davranış ve tedaviye cevabının farklı olması nedeniyle heterojen bir hastalık olarak tanımlanabilir. TNMK terimi ise meme kanserleri içinde östrojen ve progesteron reseptörü taşımayan ve cerbB2 ekspresyonu göstermeyen grubu tanımlar. Bu grubu diğer meme kanseri türlerinden ayıran diğer özellikleri de biyolojik olarak agresif seyretmesi, kötü prognoza sahip olması ve reseptör pozitif veya cerbB2 pozitif tümörlerin aksine hedefe yönelik tedavilerinin bulunamamış olmasıdır. Tüm bu özellikler göz önüne alındığında TNMK bugün klinik pratiğin tedavisi zor hastalıklarından birisidir [47].

Literatürde ‘triple negatif’ terimi ilk kez Ekim 2005’te kullanılmış olup bu tarihten sonra (2010 yılına kadar) bu alanda toplamda 600 makale yayınlanmıştır [48]. Bu artış triple negatif meme kanserinin önemine dair patologların,

genetikçilerin ve onkologların artan farkındalığını yansıtır. Tüm meme kanserlerinin %12-17'sini triple negatif meme kanserleri oluşturur [49].

Türkiye'den triple negatif meme kanseri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, çalışma vakalarının %10,6'sı triple negatif olarak bildirilmiştir [50].

2.6.2. Triple negatif meme kanserinin risk faktörleri

TNMKnin gelişmesi açısından bazı etnik ve kişisel faktörler tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda TNMK'nin premenapozal Afrikan-Amerikalı kadınlarda Amerikalılara göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada premenapozal Afrikan-Amerikalı kadınlarda TNMK oranı %39 iken bu oran Afrikalı olmayan Amerikalılarda %15 olarak tespit edilmiştir [51].

Kadınlarda BRCA1 mutasyonu gösteren meme kanserlerinin TNMK olduğu ve yüksek greyde sahip olduğu gösterilmiştir [52].

TNMK tanısı alan kadınların kanser tanısı almamış kadınlara göre daha erken yaşta menarş olduğu, premenapozal dönemlerinde artmış vücut kitle indeksine sahip oldukları, doğum sayılarının fazla olduğu ve daha kısa süre emzirdikleri tespit edilmiştir [53, 54].

2.6.3. Triple Negatif Meme Kanserinin Moleküler Sınıflamadaki Yeri

Perou ve ark. ilk kez 2000 yılında meme kanserini moleküler düzeyde sınıflamıştır. Bu sınıflamanın ardından Sorlie ve ark. bu sınıflamada yeni bir düzenleme yapmışlardır. [3, 28] Buna göre;

1- Luminal Tip: Östrojen reseptörü ve sitokeratin 8/18 içeren meme luminal hücrelerini yüksek düzeyde eksprese eden genlerle karakterize meme kanseridir. Bu grup HER2 aşırı ekspresyonu göstermez. Luminal grup kendi

içinde olarak farklı genetik ve moleküler özelliklerine göre luminal A-B-C diye ayrılmıştır.

2-HER2 aşırı eksprese eden tip: 17. kromozom üzerindeki HER2 'nin aşırı ekspresyonunun gösterildiği meme kanseri çeşididir. Bu tümör hücreleri düşük düzeyde ÖR eksprese ederler.

3-Normal meme benzeri tip: Bazal epitel ve adipoz doku eksprese eden genleri taşıyan meme kanseridir. Bu tümörler ayrıca az miktarda luminal hücre içerebilirler.

4-Bazal benzeri grup: yüksek düzeyde CK5/6 ve 17, laminin, yağ asidi bağlayıcı protein 7 eksprese eden, ÖR ve çoğunlukla ÖR ile beraber eksprese edilen genleri içermeyen meme kanseri çeşididir.

Luminal A tip meme kanserine sahip hastalar bazal benzeri ve HER2 aşırı eksprese eden gruba göre daha uzun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma sahiptir. Bu fark HER2 aşırı ekspresyonuna bağlı olabileceği gibi bu tümörlerin farklı düzeylerde p53 eksprese etmesine de bağlı olabilir. P53 Luminal A alt grubunda %13, HER2 grubunda %71 ve bazal benzeri tipte %82 oranında tespit edilmiştir [55]. BRCA1 geninde gelişen mutasyon, bazal benzeri subgrubun oluşmasına neden olabilir ve bu durum da ÖR ekspresyon kaybı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilebilir [3].

Bazal benzeri meme kanseri (BBMK) ve TNMK birbiri yerine kullanılabilen terimler olmakla beraber aynı patolojiyi ifade etmezler. TNMK meme kanserinin immünolojik çalışmalar sonucunda immünfenotiplendirmesini tanımlarken, BBMK cDNA mikroarrayleri ile saptanabilen moleküler bir tanımlamadır. TNMK'lerin %75'i BBMK özelliği gösterir [56].

2.6.4. Triple Negatif Meme Kanserinin Histopatolojik Özellikleri

TNMK fenotipi immünohistokimyasal olarak tanımlanmıştır. Ancak BBMK için tanımlanmış morfolojik herhangi bir kriter yoktur. TNMK morfolojik olarak yüksek greydli, yüksek mitototik aktiviteli, nekroz içeren invazyon sınırlarını iten, stromal lenfosit cevabı olan ve yüksek çekirdek-sitoplazma oranı ile karakterizedir [57, 58]. Histolojik olarak çoğunlukla greyd 3 invaziv duktal karsinom morfolojisi göstermekle beraber bir kısmı da medüller veya metaplastik karsinoma morfolojisi göstermektedir [58].

TNMK ve BBMK'nin bazı alt grupları da düşük histolojik greyde sahiptir. Bunlar; sekretuar, adenoid kistik, asinik hücreli ve apokrin meme kanserleridir. BBMKyi immünohistokimyasal olarak tanımlayacak belirteçler; CK5, CK6, CK14, CK8/CK18, p-kaderin, vimentin, epidermal büyüme faktör reseptörü 1 (EGFR1) , c-kit ve insülin benzeri büyüme faktörü reseptörüdür. [56, 59, 60]. Bazal sitokeratinler ve EGFR dışında; anjiogenez mediatörleri (VEGF), diğer reseptör tirozin kinazlar (MET, KİT), kök hücre ilişkili proteinler (nestin ve p63) ve matriks metalloproteinazlar gibi biyomarkerlar tanımlanmıştır [61].

2.6.5. Triple Negatif Meme Kanserinde Prognoz

TNMK prognozunun diğer meme kanserleriyle karşılaştırıldığında hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda prognozun kötü olduğundan daha önce bahsedilmiştir. Bu kötü prognozda etken hedefe yönelik tedavinin bu kanser türünde kullanılamıyor olmasıyla beraber, BRCA-1 ile ilişkili meme kanserlerinin TNMK fenotipiyle üst üste binmesi sayılabilir [62].

Her ne kadar TNMK için prognozun kötü olduğu belirtilse de sistemik kemoterapiye diğer meme kanserlerine göre daha iyi yanıt verdiği söylenebilir

[63]. Bu durum iki nedene bağlanabilir. Birincisi adjuvan ve neoadjuvan tedaviler sırasında tekrarlama ve hastalısız sağkalım süresinin daha kısa olması, ikincisi ise klinik pratikte daha agresif metastaz yapıyor olmasıdır [62].

Yapılan bir çalışmada TNMKnin daha çok visseral organ metastazıyla ilişkili olduğu, kemiğe diğer meme kanseri türlerine göre daha az metastaz yaptığı, tekrarlama sonrası sağkalımın TNMKde daha kısa olduğu tespit edilmiştir [6]. TNMK'de visseral metastazlar daha çok akciğer, karaciğer ve beyine olmaktadır. TNMK'de beyin metastazı gelişme riski diğer meme kanserlerine göre daha yüksektir. TNMK için bu oran %15'tir. Yapılan çalışmalarda beyine erken dönemde metastaz yapan TNMK'de prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir [64].

Dent ve ark. [5] yaptığı yaklaşık 1.100 meme kanserli hastanın incelendiği bir çalışmada, TNMK diğer meme kanserleri ile karşılaştırılmıştır. Median sağkalım TNMK'de 4.2 yıl iken, diğer meme kanserlerinde 6 yıl olarak tespit edilmiştir. Uzak metastaz riski TNMK'de %33 iken diğer meme kanserlerinde %26 olarak bulunmuş olup, metastaz oluşması için geçen süre TNMK'de 2.6 yıl iken diğer meme kanserlerinde 5 yıl olarak saptanmıştır. TNMK'de hastalık nüksü veya uzak metastaz ilk 3 yılda sık görülmektedir [5].

2.6.6. Triple Negatif Meme Kanserinde Tedavi

TNMK için tedavi stratejileri standart kemoterapi rejimlerini içerir. Bunlar antrasiklinler, taksanlar, ixabepilon ve platin bazlı ajanlardır. Ayrıca anti EGFR ilaçları gibi bazı seçilmiş biyolojik ajanlar da kullanılabilir.

Carey ve ark. [65] üç meme kanseri alt tipinde (HER2 aşırı eksprese eden, basal benzeri, luminal tip) verilmiş olan neoadjuvan kemoterapiler ile klinik

sonuçları karşılaştırmıştır. Hastalara uygulanan neoadjuvan doksorubisin + siklofosamid (AC) kemoterapileri sonrasında tedaviye yanıtları, hastalısız sağkalımları ve genel sağkalımları incelenmiştir. Neoadjuvan AC sonrasında, hastaların %75'i sonraki kemoterapi rejimini almış olup hormon reseptör pozitif grup endokrin tedavi de almıştır. Neoadjuvan AC kemoterapisine klinik yanıt HER2 aşırı eksprese eden ve bazal benzeri meme kanserinde (sırasıyla %70, %85) luminal tipe göre (%47) daha yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Patolojik tam yanıt ise HER2 aşırı eksprese edenlerde %36, bazal benzeri olanlarda %27, luminal grupta ise %7 olarak rapor edilmiştir ($p<0.01$). HER2 aşırı eksprese eden ve BBMK'nin kemosensitif olmasına rağmen luminal gruba göre hastalısız sağkalım daha kısa bulunmuştur. Bunun nedeni her iki tipte lüminale göre neoadjuvan kemoterapi sonrasında rezidü tümörün relapsının daha yüksek olmasıdır.

DNA'ya hasar vererek aktivite gösteren platin bazlı ajanlar TNMK tedavisinde artan ilgi görmektedir. Bunun temeli BRCA1 yolağındaki ve DNA tamir mekanizmasındaki tahribata dayanır [66]. İn-vitro çalışmalarda BRCA1 mutasyonu içeren meme kanserlerinin cisplatine duyarlı olduğu, paklitaksel ve doksorubisine dirençli olduğu gösterilmiştir [67]. Gronwald ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada 25 BRCA1 mutasyonu taşıyan meme kanseri hastasına 4 kür neoadjuvan cisplatin verilmiştir. 18 hastada (%72) patolojik tam remisyona sağlanmıştır. Bu alanda başka çalışma olmasa da bu çalışma platin bazlı rejimlerin TNMK'de kullanımında cesaretlendirici olmuştur [68].

EGFR ekspresyonu TNMK'lerin %45-70'inde görülmektedir [4, 69]. Bu yüzden bu hedefin inhibisyonu tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilir. Cetuximab

ile yapılmış bir çalışmada TNMK'de cetuximab kombinasyonunun tedaviye yanıtı %30'dan %49'a yükselttiği gösterilmiştir [70].

Angiogenez, tümör büyümesi için temel mekanizmalardan biridir. Bevasizumab vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Miller ve ark.[71] yaptığı yaklaşık 750 metastatik meme kanseri hastasına, paklitaksel tek başına veya bevasizumab ile kombine olarak uygulanmıştır. Kombine tedavi alan grupta progresyonsuz sağkalım ortalama 11.8 ay iken, tek başına paklitaksel alan grupta bu süre 5.9 ay olarak tespit edilmiştir. Subgrup analizlerinde hormon reseptörleri ile ilişki kurulamamış olup bu durumda bevasizumab eklenmesi için subgrup seçimine gerek olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışma baz alınarak FDA tarafından 2008 yılında HER2 negatif metastatik meme kanserinde paklitaksel ile kombine olarak kullanımının ilk sıra tedavi rejimi olarak onaylamıştır.

Tüm bu gelişmelere rağmen TNMK'ye özgü hedefe yönelik bir tedavi geliştirilememiştir. Dolayısıyla TNMK için yeni moleküler hedeflerin tespiti ve bunlara yönelik tedavilerin geliştirilmesi gereklidir.

Tümör Özelliği		Hasta Özelliği	
	Duktal invaziv karsinom		Genç yaş
	Nadiren medüller, metaplastik		Afrikanlı
	Yüksek greyd		BRCA1 mutasyon
	ÖR, PR, HER2 negatif	Tedavi/prognoz	Kemosensitif
	Yüksek mitotik aktivite		Bilinen tedavi hedefi yok
	Tümör nekrozu		Kötü prognoz (ilk 3 yılda relaps)
	Invazyon sınırlarını itme		Agresif relaps
	Büyük tümör boyutu		
	Aksiller lenf nodu tutulumu		

Tablo-2: Triple Negatif meme kanseri özellikleri

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmamıza, Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 2001-2011 yılları arasında başvuran evreleme ve patolojik özellikleri, dosya bilgileri tam olan ÖR, PR ve HER2 negatif olan 51 hasta ve ÖR, PR ve HER2 pozitif olan 51 hasta alınmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, histopatolojik tanısı, tanı anında menapoz durumu, tanı anında evresi ve greydi, aksilla tutulumu olup-olmaması, tanı anında ve/veya takibinde metastaz durumu, metastaz ve nüks yerleri, takip süresi, yaşam süresi, moleküler özellikleri ve aldıkları tedaviler kaydedilmiştir.

Triple negatif meme kanseri vakaları seçilirken moleküler özelliklerden ÖR ve PR negatifliği açısından sınır değeri olarak $<10\%$ ekspresyon gösteren tümörler seçilmiştir. HER2 immünohistokimyasal olarak negatif saptanan hastalar veya immünohistokimyasal olarak 1+ veya 2+ saptanıp Fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi ile negatif saptanan vakalar alınmıştır. Triple pozitif hastaların seçiminde ise ÖR ve PR sınır değer olarak $>10\%$ olan hastalar ve HER2 immünohistokimyasal olarak 3+ boyanan veya FISH yöntemi ile pozitif saptanan vakalar seçilmiştir. Hastaların tanı tarihi olarak patoloji rapor tarihi alınmıştır.

Hastalara, evrelerine ve moleküler özelliklerine göre adjuvan, neoadjuvan, hormonal tedavi, hedefe yönelik tedaviler ve/veya radyoterapi verilmiştir. Tedavi sonrasında ilk 2 yıl 3 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir takip edilmiştir. Nüks gelişen hastalara ve tanı anında metastatik olan hastalara palyatif amaçlı kemoterapi ve diğer tedaviler verilerek takip edilmişlerdir.

Çalışmada prognoz belirteci olarak Nottingham Prognostik İndeksi kullanılmıştır. Bu index;

“Nottingham Prognostik İndeksi (NPI) = 0,2 x Tümör boyutu (cm) + Nodal Status + Tümör greydi” formülü ile hesaplanmıştır.

Tümör boyutu: Patoloji raporunda belirtilen tümör boyutunun en büyük çapı (cm olarak),

Nodal Status: Aksiller nod negatif ise 1, 1-3 nod pozitifliğinde 2 ve ≥ 4 nod pozitifliğinde 3 değeri verilerek,

Tümör Greyd'i: İyi, orta derecede ve az diferansiye tümörü belirten, 1 ile 3 arasında değişen Scarf-Bloom-Richardson derecelendirme sistemine göre tümör hücrelerinin diferansiasyonunun değerlendirilmesi göz önüne alınarak,

NPI<3,4 “iyi”, NPI= 3,4-5,4 “orta” ve NPI>5,4 “kötü” prognoz kriteri olarak değerlendirmeye alınmışlardır.

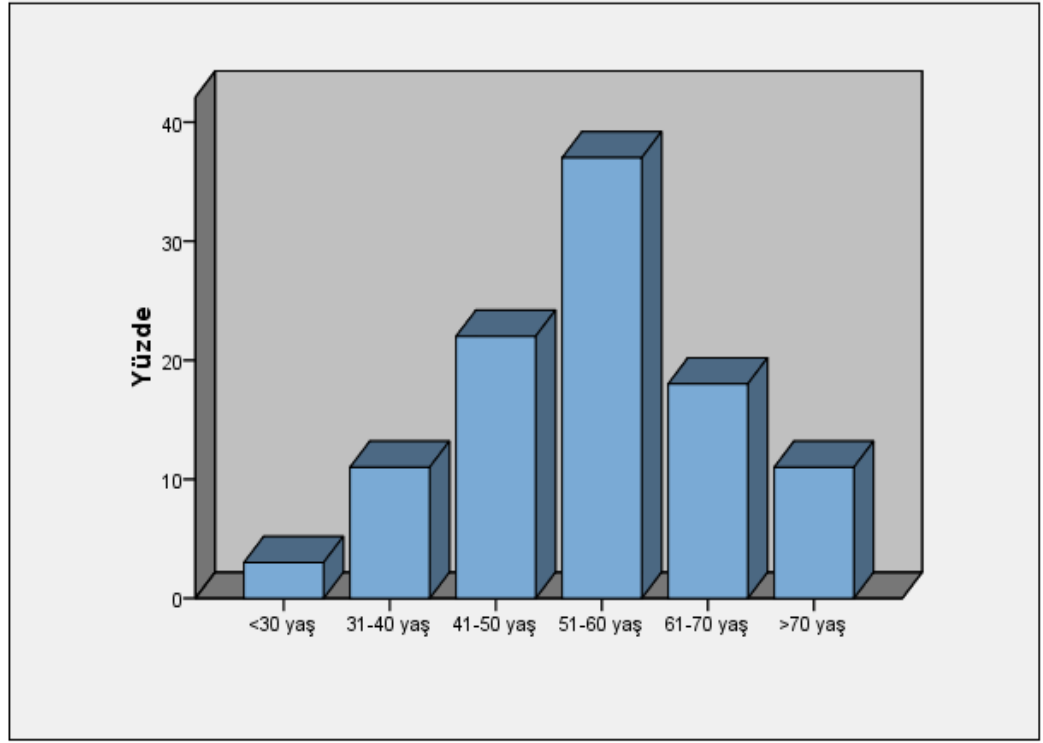
Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Medyan, Standart sapma, Frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan Meier sağ kalım analizi; karşılaştırmalarında ise Log Rank testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde 2001-2011 yılları arasında takip edilen 51 triple negatif ve 51 triple pozitif vaka üzerinden yapılmıştır. Vakaların yaşları 24 ile 90 yaş arasında değişmekte olup medyan yaş $54,0 \pm 12,9$ 'dur. (Şekil-1) Triple negatif hastaların median yaşı $55,12 \pm 13,88$, triple pozitif hastaların median yaşları $54,37 \pm 11,99$ olup her iki grup arasında fark bulunmamaktadır ($p=0,772$). Vakaların %96,1'si ($n=98$) kadın, %3,9'ü ($n=4$) erkektir. (Tablo-3) Triple negatif ve pozitif grupta cinsiyet dağılımı eşittir. Vakaların ortalama takip süresi $40,97 \pm 25,22$ ay (2-117 ay arasında) olarak saptanmıştır.

Vakaların tanı anında menapoz durumları incelendiğinde triple negatif meme kanseri vakalarının %46,9'unun ($n=23$) tanı anında premenapozal olduğu, %53,1'inin ($n=26$) postmenapozal olduğu; triple pozitif vakaların ise %46,9'unun ($n=23$) tanı anında premenapozal olduğu, %53,1'inin ($n=26$) ise tanı anında postmenapozal olduğu tespit edilmiştir. Bu iki grup tanı anında menapoz durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,580$) (Tablo-3).

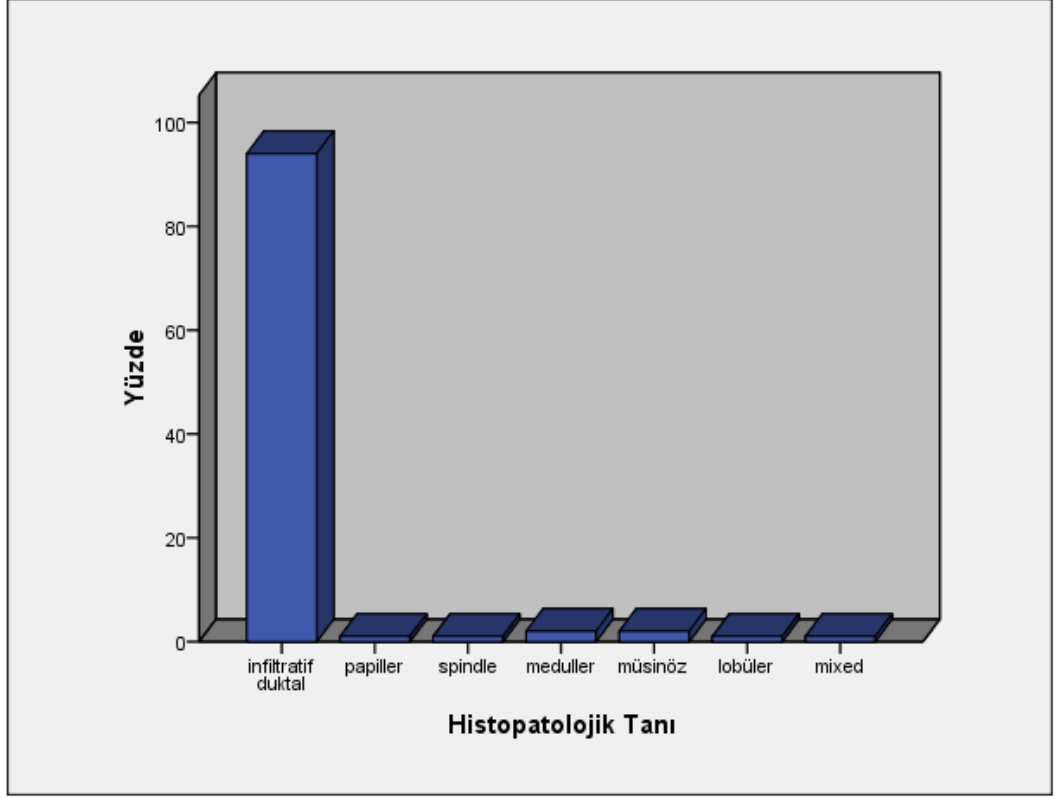
Histolojik tipler incelendiğinde vakaların %92,2'sinin ($n=94$) infiltratif duktal karsinom olduğu, %1'inin ($n=1$) papiller tip, %1'inin ($n=1$) spindle tip, %2'sinin ($n=2$) medüller tip, %2'sinin ($n=2$) müsinöz tip, %1'inin ($n=1$) lobüler tip ve %1'inin ($n=1$) mixed tip olduğu gözlenmiştir. Spindle ve medüller tip meme kanseri vakalarının triple negatif olduğu, papiller, lobüler ve mixed tiplerin hepsinin triple pozitif olduğu saptanmıştır (Şekil-2).



Şekil-1: Yaş dağılımları

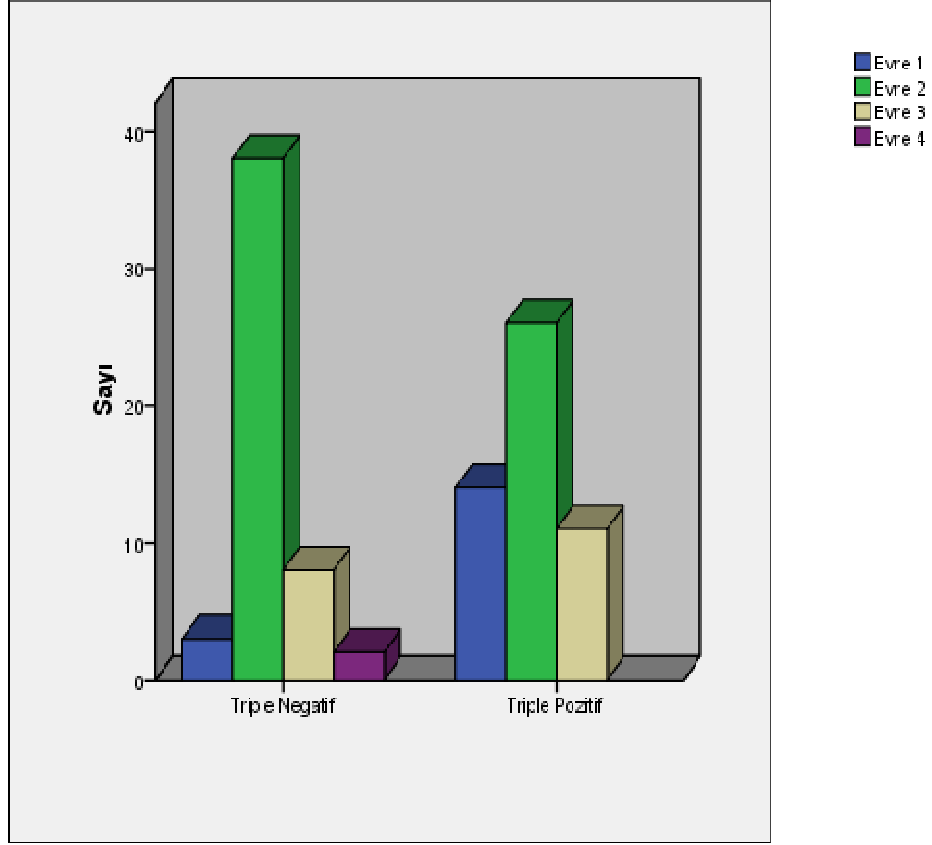
		Triple Negatif		Triple Pozitif	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	49	96,1	49	96,1
	Erkek	2	3,9	2	3,9
	Toplam	51	100	51	100
Menapoz	Premenapoz	23	46,9	23	46,9
	Postmenapoz	26	53,1	26	53,1
	Toplam	49	100	49	100

Tablo 3: Triple negatif ve pozitif vakalarda cinsiyet ve pre-postmenapoz hasta dağılımı



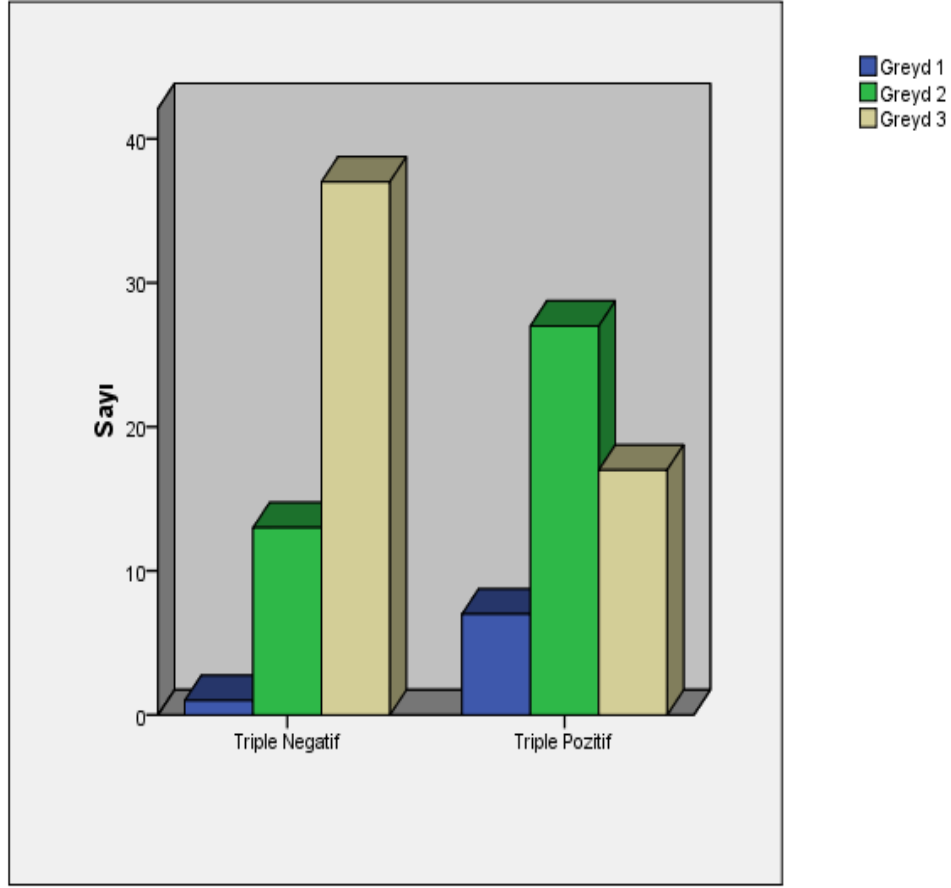
Şekil-2: Vakaların histopatolojik olarak dağılımı

Triple negatif meme kanseri vakalarının %5,9'unun (n=3) tanı anında evresi evre 1, %74,5'inin (n=38) tanı anında evresi evre 2, %15,7'sinin (n=8) tanı anındaki evresi evre 3, %3,9'unun (n=2) tanı anındaki evresi evre 4 tür. Triple pozitif meme kanseri vakalarının ise %27,5'inin (n=14) tanı anında evresi evre 1, %51'inin (n=26) tanı anında evresi evre 2, %21,6'sının (n=11) ise tanı anında evresi evre 3 olarak tespit edilmiştir. Triple negatif meme kanserleri triple pozitif meme kanserlerine kıyasla daha ileri evrede tanı almıştır (p=0.071) (Şekil-3).



Şekil-3: Triple negatif ve Triple pozitif vakaların evrelerine göre dağılımı

Triple negatif vakaların %2'si (n=1) greyd 1, %25,5'i (n=13) greyd 2 ve %72,5'i (n=37) greyd 3 olduğu, triple pozitif vakaların %13,7'sinin (n=7) greyd 1, %52,9'unun (n=27) greyd 2 ve %33,3'ünün (n=17) greyd 3 olduğu tespit edilmiştir. Triple negatif ve triple pozitif gruplar karşılaştırıldığında triple negatif vakaların tanı anında greydlerinin daha yüksek olduğu izlenmektedir. (p<0,05) (Şekil 4)



Şekil-4: Triple negatif ve triple pozitif meme kanserinde greyd dağılımı

Triple negatif vakaların %51'inde (n=26) tanı anında aksilla tutulumunun olduğu, triple pozitif vakaların ise %45,1'inde (n=23) tanı anında aksilla tutulumunun pozitif olduğu tespit edilmiştir (p=0,346). Triple negatif vakaların %21,6'sının (n=11) takibi süresince metastaz tespit edildiği, triple pozitif vakaların ise %3,9'unun (n=2) takibi süresince metastaz tespit edildiği saptanmıştır. Tüm metastatik vakaların %15,4'ünün (n=2) tanı anında metastatik olduğu saptanmakla beraber tanı anında metastatik olan tüm vakaların triple negatif meme kanseri vakaları olduğu görülmüştür. Metastatik triple negatif meme kanseri hastalarının metastaz durumları; akciğer metastazı vakaların % 15,7'sini (n=8), karaciğer metastazı %7,8'ini (n=4), beyin metastazı %7,8'ini (n=4)

oluşturmaktadır. Metastatik triple pozitif meme kanseri hastalarının birinin metastaz yeri sadece karaciğerken, diğerininki kemik ve adrenaldir. Triple negatif vakalarda metastaz görülme sıklığı triple pozitif vakalara göre daha yüksektir (p=0,008).

NPI skora göre vakalar iyi-orta-kötü olarak sınıflandırıldığında triple negatif vakaların %7,8'i (n=4) iyi, %56,9'u (n=29) orta ve %35,3'ü (n=18) kötü olarak sınıflandırılmakla beraber triple pozitif vakaların %25,5'i (n=13) iyi, %49'u (n=25) orta ve %25,5'i (n=13) kötü olarak sınıflandırılmıştır. Triple pozitif vakalar ve triple negatif vakalar arasında NPI skorları karşılaştırılması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,053) (Tablo-4).

Triple negatif vakaların %25,5'i (n=13) siklofosfamid+adriamisin+5-fluorourasil (CAF) kemoterapisini almış olup, %39,2'si (n=20) siklofosfamid+doksorubisin (CA) kemoterapisini ve %58,8'i (n=30) taksan içeren kemoterapi rejimleri almıştır. Bu hasta grubundan 3 hasta CAF+taksan ve 9 hasta CA+taksan olmak üzere ikili rejim almıştır. Triple pozitif vakalarda ise CAF alanların oranı %19,6 (n=10), CA alanların oranı %49 (n=25) ve Taksan içeren rejim alanların oranı ise %39,2 (n=20)dir. Triple pozitif vakalarda CAF+taksan alan vaka sayısı 3, CA+taksan alan vaka sayısı 1 olarak tespit edilmiştir. Her iki gruptan birer hasta neoadjuvan kemoterapi almıştır (Tablo-4).

Ayrıca triple negatif vakaların hiçbirisi hormonal tedavi veya trastuzumab tedavisi almamış olmakla beraber triple pozitif vakaların tümü hormonal tedavi almıştır. Ancak triple pozitif vakaların %47,1'i (n=24) trastuzumab tedavisi almamış olup %52,9'u (n=27) trastuzumab tedavisi almıştır (Tablo-4).

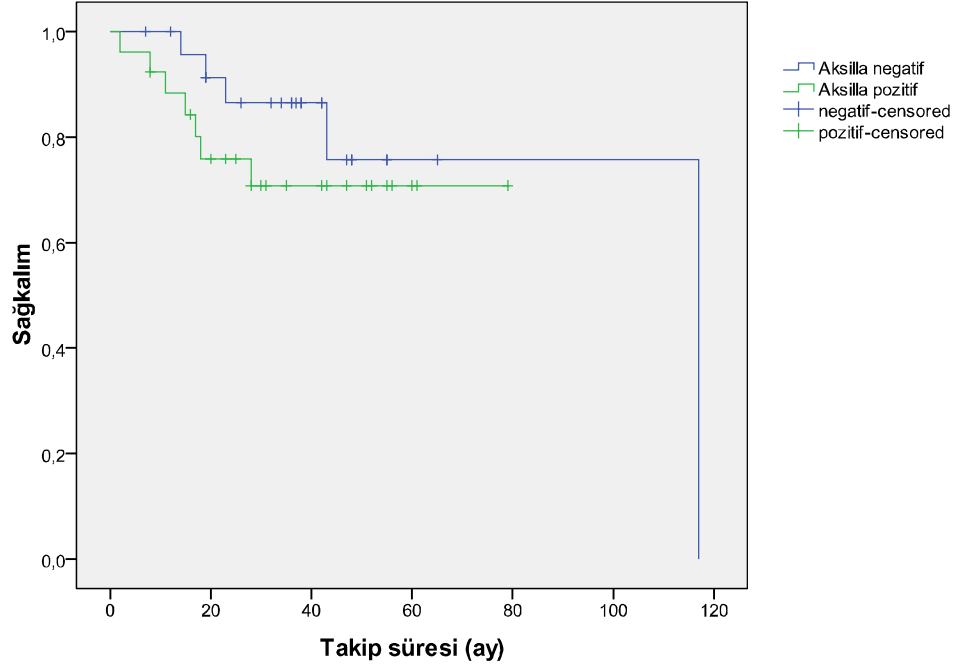
		Triple	Negatif	Triple	Pozitif
		n	%	n	%
Tedavi	CAF	13	25,5	10	19,6
	CA	20	39,2	25	49
	Taksan	30	58,8	20	39,2
	CAF+ Taksan	3	5,8	3	5,8
	CA+ Taksan	9	17,6	1	2
	Hormonal	0	0	51	100
	Transtuzumab	0	0	27	52,9
NPI (p=0,023)	İyi	4	7,8	13	25,5
	Orta	29	56,9	25	49
	Kötü	18	35,3	13	25,5

Tablo 4 :Triple Negatif ve Triple pozitif meme kanserlerinin aldıkları tedavi ve NPI skorları

Triple negatif vakaların %18,4'ünde nüks saptanmıştır. Nüksün medyan süresi 13,5 aydır. Nüks lokalizasyonları akciğer (n=5), karaciğer (n=3) ve beyin (n=1)dir. Triple pozitif vakaların ise %3,9'unda (n=2) nüks saptanmış olup nüks lokalizasyonları karaciğer (n=1) ve kemik (n=1)dir. Triple negatif meme kanseri vakalarında nüksün triple pozitif vakalara göre daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,021).

Triple negatif meme kanseri vakalarında aksilla tutulumu olmayanların ortalama sağkalım süresi 95,74±11,05 ay iken, aksilla tutulumu olanların ortalama sağkalım süresi 60,24±6,02 ay olarak tespit edilmiştir. (Şekil-5) Triple pozitif

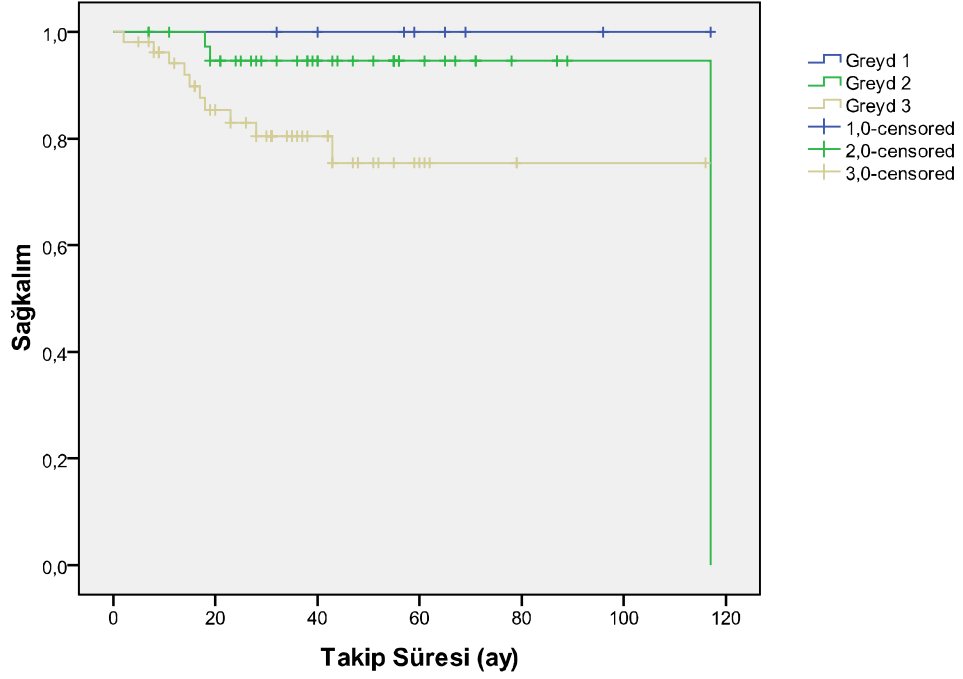
meme kanseri vakalarında tek bir hasta eksitus olduğundan istatistiksel olarak analiz yapılamamaktadır.



Şekil-5: Triple negatif meme kanseri vakalarında aksilla tutulumu ile sağkalım ilişkisi

Triple negatif meme kanseri vakalarının tümör çapları ve greydleri karşılaştırıldığında greyd 1, 1 vaka olduğu ve tümör çapının 2 cm olduğu, greyd 2, 13 vaka olduğu ve greyd 2 tümörlerin ortalama çaplarının $2,44 \pm 0,82$ olduğu, greyd 3 37 vaka olduğu, ortalama tümör çaplarının $3,07 \pm 1,81$ olduğu tespit edilmiştir. Triple pozitif meme kanseri vakalarının tümör çapları ve greydleri karşılaştırıldığında greyd 1, 7 vaka olduğu ve greyd 1 tümörlerin çaplarının ortalama $2,11 \pm 0,56$ cm olduğu, greyd 2, 27 vaka olduğu ve greyd 2 tümörlerin ortalama çaplarının $2,48 \pm 1,38$ olduğu, 17 greyd 3 vakasının ise ortalama tümör çaplarının $2,74 \pm 1,85$ olduğu saptanmıştır.

İncelenen vakaların greydleri ile sağkalımları karşılaştırıldığında tümörün greydinin arttıkça sağkalımın azaldığı gözlenmiştir ($p=0,034$) (Şekil-6).

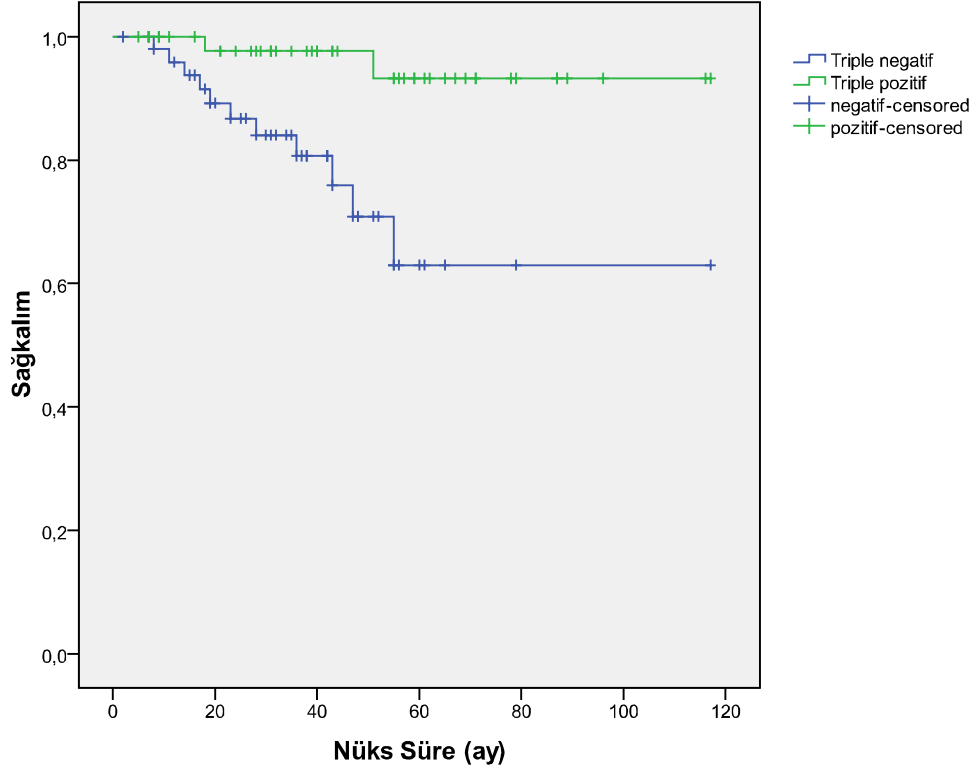


Şekil-6: Sağkalım ve Tümör Greydi ilişkisi

Eksitus olan triple negatif meme kanseri vakaların ortalama takip süresi 26,2 aydır. Triple pozitif vakaların içinde ise eksitus olan bir hasta vardır. Bu hastanın takip süresi 18 aydır ($p=0,799$).

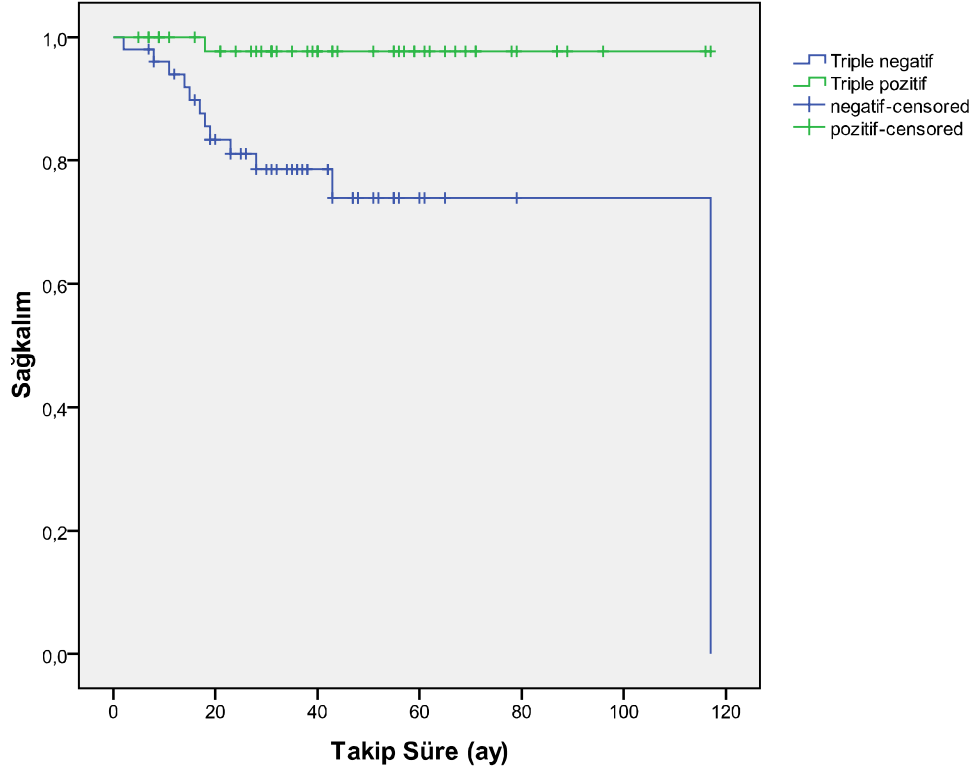
Triple negatif meme kanseri vakalarının 1 yıllık hastaliksız sağkalımı %95,9±2,9 ay olduğu, 2 yıllık hastaliksız sağkalımın %86,7±5,1 ay olduğu, 3 yıllık sağkalımın %80,7±6,3 ay olduğu, 4 yıllık hastaliksız sağkalımın %70,9±8,5 olduğu ve 5 yıllık hastaliksız sağkalımın %63±10,6 olarak tespit edilmiştir. Nükslerin %81,8'inin ilk 3 yılda geliştiği izlenmiştir. Triple pozitif meme kanseri vakalarının 2 yıllık hastaliksız sağkalımları incelendiğinde %97,7±2,3 ay olduğu, 5 yıllık hastaliksız sağkalımın ise %93,2±4,9 ay olduğu saptanmıştır. Her iki grup

karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalımın triple negatif meme kanseri vakalarında daha düşük olduğu izlenmiştir (Şekil -7) (p=0,004).



Şekil-7: Triple negatif ve pozitif vakaların hastalıksız sağkalım analizi

Triple negatif vakaların 1 yıllık genel sağkalım %94,0±13,4 ay, 2 yıllık genel sağkalım %81,1±5,7 ay, 3 yıllık sağkalım %78,6±6,1 ay ve 4 yıllık sağkalım %73,9±7,3 ay olarak tespit edilmiştir. 1.yıl 3 hasta, 2.yıl 6 hasta, 3.yıl 1 hasta ve 4.yılda 1 hasta eksitus olmuştur. Triple pozitif meme kanseri vakalarının 2 ve 5 yıllık genel sağkalımları %97,7±2,3 ay olarak tespit edilmiştir. Triple pozitif vakalardan sadece 1 vaka takibinin 18.ayında eksitus olmuştur. Triple negatif meme kanserinin genel sağkalımının triple pozitif gruba göre düşük olduğu söylenebilir (p=0,002) (Şekil-8).



Şekil-8: Triple negatif ve Triple Pozitif vakaların Genel Sağkalımları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

“Triple negatif meme kanseri” terimi ÖR, PR negatif ve HER2 ekspresyonu göstermeyen meme kanseri alt tipini tarif etmektedir. Bu alt tipin diğer meme kanseri alt tiplerine göre önplana çıkmasının nedenleri daha kötü prognoza sahip olması ve bu kötü prognoza katkıda bulunacak bir faktör olarak bu meme kanseri alt tipinde hedefe yönelik tedavinin uygulanamıyor olmasıdır. Daha önce de bahsedildiği gibi Perau ve ark [28] yaptıkları çalışmalar sonucunda meme kanseri immünohistokimyasal olarak alt tiplere ayrılmıştır. Bu alt tiplerden biri olan bazal-like meme kanseri çoğunlukla triple negatif meme kanseri grubunda incelenmektedir. ‘Triple pozitif meme kanseri’ terimi ise ÖR ve PR pozitif ve HER2 pozitif olan meme kanseri grubudur. Bu grupta ise hormonal tedavi

verilebilmesi ve hedefe yönelik tedavi verilebilmesi nedeniyle prognoz triple negatif meme kanserine göre daha iyidir.

Literatürde triple negatif meme kanserinin diğer meme kanseri alt tiplerine göre daha erken yaşta görüldüğü belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda triple negatif vakaların %5,9'u (n=3) 30 yaş altında olup triple pozitif vakalarda 30 yaş altı hasta bulunmamaktadır. Ayrıca triple negatif vakaların %17,7'si (n=9) 40 yaş altında olup triple pozitif hastalarda bu oran %9,8'dir (n=5). Bu bulgu literatürle uyumludur.

Aksilla lenf nodu metastazının; meme kanserinde en önemli prognostik belirteç olduğundan daha önce bahsedilmişti. Bizim çalışmamızda triple negatif meme kanseri vakalarının aksilla tutulumları ve sağkalımları karşılaştırıldığında aksilla tutulumu olan hastalarda sağkalımın aksilla tutulumu olmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Triple pozitif vakalarda sadece 1 hasta eksitus olduğundan triple pozitif vakalarda sağkalım-aksilla tutulumu arasında istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Triple negatif meme kanseri vakalarının %25,5'i (n=13) T1 (tümör çapı <2cm) tümördür. Triple negatif vakaların %50,9'unda (n=26) aksilla tutulumunun olduğu, T1 triple negatif tümörlerin ise %46,2'sinde (n=6) aksilla tutulumunun pozitif olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu da Dent ve ark. yaptığı bir çalışmada belirttikleri gibi ÖR(+) tümöre sahip hastalarda belirlenen tümör çapı arttıkça aksilla tutulumu artışının triple negatif meme kanseri vakalarında olmadığı bilgisiyle korelasyon göstermektedir [5].

TNMK morfolojik olarak yüksek greyd ve yüksek çekirdek-sitoplazma oranı ile karakterizedir [57, 58]. Histolojik olarak çoğunlukla greyd 3 invaziv

duktal karsinom morfolojisi göstermekle beraber bir kısmı da medüller veya metaplastik karsinom morfolojisi göstermektedir [58]. Bizim çalışmamızda da triple negatif meme kanseri vakaları triple pozitif gruba göre daha yüksek greydde saptanmıştır. Histopatolojik tiplendirmede her iki grupta infiltratif duktal karsinomun çoğunlukta olduğu gözlenmiştir. Ayrıca medüller tip gibi agresif bir meme kanseri tipinin de sadece triple negatif meme kanseri grubunda olduğu dikkat çekmiştir.

Yapılan bir çalışmada TNMK'nin daha çok visseral organ metastazıyla ilişkili olduğu, kemiğe diğer meme kanseri türlerine göre daha az metastaz yaptığı, tekrarlama sonrası sağkalımın TNMK'nde daha kısa olduğu tespit edilmiştir [6]. TNMK'de visseral metastazlar daha çok akciğer, karaciğer ve beyine olmaktadır. Bizim çalışmamızda triple negatif meme kanseri vakalarının %21,6'sında takip süresince metastaz geliştiği tespit edilmiştir. Triple negatif meme kanseri vakalarında kemik metastazı saptanmamakla beraber vakalarda akciğer (%15,7), karaciğer (%7,8) ve beyin (%7,8) metastazlarının geliştiği saptanmıştır.

Triple negatif meme kanserinde tümör boyutu küçük olan vakalarda sık olarak aksilla tutulumu gözlenebilmektedir. Ayrıca bu gruptaki tümörler çoğunlukla az diferansiye gruptadır. Sıklıkla ilk 3 yılda viseral organ metastazı yapmaktadır. Dolayısıyla genç yaşta tanı alan, sağkalım beklentisi daha yüksek olan bu vakaların yakın takibi ve dikkatli gözlemi gereklidir.

Nottingham Prognostik İndeksi, 1992'de Nottingham City Hospital Study Group tarafından yeni tanı almış invaziv meme kanserli hastaların aldıkları tedaviden fayda görüp görmeyeceklerini belirlemek amacı ile ortaya konulmuştur. Daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda da prognoz belirteci olarak kullanılmıştır

[72]. Triple negatif meme kanserlerinin diğer meme kanseri alt tiplerine göre kötü prognoza sahip olduğu pekçok çalışmada belirtilmiştir. Nottingham Prognostik İndeks, çalışmamızda da prognoz göstergesi olarak kullanılmıştır. Triple negatif meme kanseri vakalarının 4'ünün NPI skoru iyi olarak belirlenmiş olup bu vakalardan sadece 1 tanesinde nüks görülmüştür. TNMK vakalarının 29'unda NPI skoru orta olarak hesaplanmış olup bu vakaların 7 tanesinde nüks görülmüştür. NPI skoru kötü olarak değerlendirilen 18 triple negatif meme kanseri hastasının ise 3 tanesinde nüks tespit edilmiştir. Triple pozitif vakalarda ise 13 hastada NPI skoru iyi olarak değerlendirilmiş, bu vakalarda nüks saptanmamıştır. NPI skoru orta olarak değerlendirilen 24 hastadan 1 tanesinde ve kötü olarak değerlendirilen 13 hastadan 1 tanesinde nüks tespit edilmiştir. Triple negatif ve triple pozitif hastalarda NPI skoru ile nüks durumları karşılaştırıldığında NPI skoru ile nüks arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır (sırasıyla $p=0,675$ ve $p=0,60$). Literatürle korelasyon göstermeyen bu bulgu hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Carey ve ark. [51] yaptıkları bir çalışmada triple negatif meme kanseri olgularının hastalısız sağkalım ve genel sağkalımlarının diğer meme kanseri gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Triple negatif meme kanserinde nüks en fazla ilk 3 yılda görülmüş olmakla beraber triple pozitif grupta nüksler daha ileri dönemde görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise triple negatif grupta yıllara göre hastalısız sağkalımın triple pozitif gruba göre daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,004$). Ayrıca triple negatif grupta gözlenen nükslerin %81,8'inin literatüre uygun olarak ilk 3 yılda geliştiği tespit edilmiştir.

Antrasiklin veya taksan içeren rejimleri kullanan merkezlerde meme kanserine alınan cevabın TNMK'de daha yüksek olduğu gösterilmiştir [65, 73].

TNMK'de luminal tipin aksine kemoterapiye cevabın yüksek olduğu belirtilmiştir. Ancak TNMK'de genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından yine diğer kemoterapi rejiminde olduğu gibi daha kısa süreler elde edilmiştir [73]. Bizim çalışmamızda triple negatif ve pozitif meme kanseri vakalarının aldığı kemoterapi rejimleri benzer olmakla beraber hastalıksız sağkalım triple negatif vakalarda daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Hastalıksız sağkalıma etki eden faktörlerden biri şüphesiz ki triple pozitif hastalarda hormonal tedavi ve hedefe yönelik tedavinin uygulanabilmiş olmasıdır. Ancak vakalar incelendiğinde görülmüştür ki triple pozitif vakaların %52,9'u (n=27) transtuzumab tedavisi alabilmiştir. Bu durum transtuzumabın ülkemizde 2007 yılından beri klinik kullanımda olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda triple negatif ve triple pozitif vakaların genel özellikleri tartışılmış ve sağkalımları karşılaştırılmıştır. Triple negatif meme kanseri vakalarının daha erken yaşta görülmesi, küçük boyuttaki tümörlerde aksilla tutulumunun fazla olması, daha çok invaziv duktal karsinom görülmesi, tümörlerin az diferansiye olması, nükslerin ilk 3 yılda görülmesi ve hastalıksız sağkalımın triple pozitif grupla karşılaştırıldığında düşük olması bizim çalışmamızda da ulaştığımız sonuçlardır. Diğer meme kanseri alt tiplerinden farklı demografik ve patolojik özellikler gösteren ve sağkalımın düşük olduğu triple negatif meme kanserinin prognozunun kötü olmasının en önemli nedeni hastalığa özgü hedefe yönelik bir tedavi geliştirilememiş olmasıdır. Dolayısıyla yeni moleküler hedeflerin tespiti ve bunlara yönelik tedavilerin geliştirilmesi gereklidir.

6. KAYNAKLAR

1. Greenberg, S., A. Stopeck, and H.S. Rugo, *Systemic treatment of early breast cancer--a biological perspective*. J Surg Oncol, 2011. **103**(6): p. 619-26.
2. Cheang, M.C., et al., *Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(5): p. 1368-76.
3. Sorlie, T., et al., *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(14): p. 8418-23.
4. Nielsen, T.O., et al., *Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(16): p. 5367-74.
5. Dent, R., et al., *Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(15 Pt 1): p. 4429-34.
6. Liedtke, C., et al., *Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(8): p. 1275-81.
7. Anthony S. Fauci, E.B., Dennis L. Kasper. , *Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Ed*. 2008. (Breast Cancer): p. 563-570
8. Goldman L., A.D.A., *Cecil's Medicine*. 2008: p. 1501-1510.
9. Ravdin, P.M., et al., *The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States*. N Engl J Med, 2007. **356**(16): p. 1670-4.
10. T.C.Sağlık, B., *Kanser İstatistikleri*. <http://www.kanser.gov.tr> 2004-2006.
11. Casciato DA, T.M., *Manual of Clinical Oncology 6th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins 2009(Breast Cancer): p. 237-265
12. Kelsey, J.L., M.D. Gammon, and E.M. John, *Reproductive factors and breast cancer*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 36-47.
13. Hunter DJ, S.D., Adami H-O, et al., *Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer*. Cancer Causes Control 1997. **8**: p. 49-56.
14. Beral V, R.G., *Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer*. . Lancet 1993. **341**: p. 1102.
15. Layde PM, W.L., Baughman AL, et al. , *The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breast feeding with the risk of breast cancer*. J Clin Epidemiol 1989. **42**: p. 963-73.
16. Cancer, C.G.o.H.F.i.B., *Breastcancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysisof data from 51 epidemiological studies of 52 705 women withbreast cancer and 108 411 women without breast cancer*. Lancet, 1997. **350**: p. 1047-59.
17. Reeves, G.K., et al., *Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis*. Lancet Oncol, 2006. **7**(11): p. 910-8.
18. Pan, S.Y., et al., *Association of obesity and cancer risk in Canada*. Am J Epidemiol, 2004. **159**(3): p. 259-68.

19. Schapira, D.V., et al., *Visceral obesity and breast cancer risk*. Cancer, 1994. **74**(2): p. 632-9.
20. Lahmann, P.H., et al., *A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmo Diet and Cancer Study*. Int J Cancer, 2003. **103**(2): p. 246-52.
21. Lahmann, P.H., et al., *Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC)*. Int J Cancer, 2004. **111**(5): p. 762-71.
22. Thune I, F.A., *Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific*. Med Sci Sports Exerc, 2001. **33**: p. 530-550; .
23. Key, T.J., P.K. Verkasalo, and E. Banks, *Epidemiology of breast cancer*. Lancet Oncol, 2001. **2**(3): p. 133-40.
24. Boice JD, L.C.a.P.D., *Ionizing radiation*. Cancer epidemiology and prevention Oxford University Press, New York 1996: p. 319-354.
25. Bhatia, S., et al., *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**(23): p. 4386-94.
26. H.O. Adami, G.A.a.P.B.e.a., *Breast-cancer etiology*. Int J Cancer 1990((Suppl 5)): p. 22-39.
27. Tavasolli FA, D.P., *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Breast and Female Genital Organs*. . Lyon IARC Press, 2003: p. 9-113.
28. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000. **406**(6797): p. 747-52.
29. Elston, C.W. and I.O. Ellis, *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*. Histopathology, 1991. **19**(5): p. 403-10.
30. Ingle, J., *Prognostic factors in women with node negative breast cancer*. ASCO Educational Book, 1991: p. 108-113.
31. Diab, S.G., et al., *Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas*. J Clin Oncol, 1999. **17**(5): p. 1442-8.
32. McGuire, W.L. and G.M. Clark, *Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer*. N Engl J Med, 1992. **326**(26): p. 1756-61.
33. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, *Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases*. Cancer, 1989. **63**(1): p. 181-7.
34. Henderson, I.C. and A.J. Patek, *The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 1998. **52**(1-3): p. 261-88.
35. Martin D Abelof, J.O.A., John E Niederhuber, Michael B Kastan, W. Gillies McKenna., *Clinical Oncology 3rd Edition*, 2005: p. 2369-2471.
36. King, W.J., et al., *Comparison of immunocytochemical and steroid-binding assays for estrogen receptor in human breast tumors*. Cancer Res, 1985. **45**(1): p. 293-304.
37. Allegra, J.C., et al., *Association between steroid hormone receptor status and disease-free interval in breast cancer*. Cancer Treat Rep, 1979. **63**(8): p. 1271-7.

38. Tandon, A.K., et al., *HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer*. J Clin Oncol, 1989. **7**(8): p. 1120-8.
39. Bergh, J., et al., *Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy*. Nat Med, 1995. **1**(10): p. 1029-34.
40. Kirsch, D.G. and M.B. Kastan, *Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis*. J Clin Oncol, 1998. **16**(9): p. 3158-68.
41. Assersohn, L., et al., *Studies of the potential utility of Ki67 as a predictive molecular marker of clinical response in primary breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2003. **82**(2): p. 113-23.
42. Stuart-Harris, R., et al., *Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients*. Breast, 2008. **17**(4): p. 323-34.
43. Colozza, M., et al., *Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now?* Ann Oncol, 2005. **16**(11): p. 1723-39.
44. Nixon, A.J., et al., *Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer*. J Clin Oncol, 1994. **12**(5): p. 888-94.
45. Albain, K.S., D.C. Allred, and G.M. Clark, *Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials?* J Natl Cancer Inst Monogr, 1994(16): p. 35-42.
46. Elledge, R.M., et al., *Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States*. J Natl Cancer Inst, 1994. **86**(9): p. 705-12.
47. Bosch, A., et al., *Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research*. Cancer Treat Rev, 2010. **36**(3): p. 206-15.
48. Brenton, J.D., et al., *Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application?* J Clin Oncol, 2005. **23**(29): p. 7350-60.
49. Foulkes, W.D., I.E. Smith, and J.S. Reis-Filho, *Triple-negative breast cancer*. N Engl J Med, 2010. **363**(20): p. 1938-48.
50. Aksoy, S., et al., *Demographic, clinical, and pathological characteristics of Turkish triple-negative breast cancer patients: single center experience*. Ann Oncol, 2007. **18**(11): p. 1904-6.
51. Carey, L.A., et al., *Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2492-502.
52. Lakhani, S.R., et al., *The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2*. J Clin Oncol, 2002. **20**(9): p. 2310-8.
53. Millikan, R.C., et al., *Epidemiology of basal-like breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **109**(1): p. 123-39.
54. Yang, X.R., et al., *Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(3): p. 439-43.
55. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(19): p. 10869-74.

56. Rakha, E.A., J.S. Reis-Filho, and I.O. Ellis, *Basal-like breast cancer: a critical review*. J Clin Oncol, 2008. **26**(15): p. 2568-81.
57. Fulford, L.G., et al., *Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast*. Histopathology, 2006. **49**(1): p. 22-34.
58. Livasy, C.A., et al., *Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma*. Mod Pathol, 2006. **19**(2): p. 264-71.
59. Sotiriou, C. and L. Pusztai, *Gene-expression signatures in breast cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(8): p. 790-800.
60. Korsching, E., et al., *Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations*. J Clin Pathol, 2008. **61**(5): p. 553-60.
61. Diaz, L.K., et al., *Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice*. Adv Anat Pathol, 2007. **14**(6): p. 419-30.
62. Ismail-Khan, R. and M.M. Bui, *A review of triple-negative breast cancer*. Cancer Control, 2010. **17**(3): p. 173-6.
63. De Giorgi, U., et al., *High-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell support for patients with non-small cell lung cancer: the experience of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT) Solid Tumours Working Party*. Bone Marrow Transplant, 2007. **40**(11): p. 1045-8.
64. Heitz F, H.P., Traut A, et al, *Cerebral metastases (CM) in breast cancer (BC) with focus on triple-negative tumors*. Presented at the 44th Annual American Society of Clinical Oncology Meeting; May 30-June 3, 2008; Chicago, IL. J Clin Oncol., 2008. **26**.
65. Carey, L.A., et al., *The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(8): p. 2329-34.
66. Leong, C.O., et al., *The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers*. J Clin Invest, 2007. **117**(5): p. 1370-80.
67. Tassone, P., et al., *BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells*. Br J Cancer, 2003. **88**(8): p. 1285-91.
68. Gronwald J, B.T., Huzarski T, et al, *Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients*. J Clin Oncol, 2009. **27**.
69. Collins, L.C., et al., *Basal cytokeratin and epidermal growth factor receptor expression are not predictive of BRCA1 mutation status in women with triple-negative breast cancers*. Am J Surg Pathol, 2009. **33**(7): p. 1093-7.
70. O'shaughnessy J, W.D., Vukelja S, et al *Preliminary results of a randomised phase II study of weekly irinotecan/carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer* Breast Cancer Res Treat, 2007. **106**.
71. Miller, K., et al., *Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 2007. **357**(26): p. 2666-76.
72. Okugawa, H., et al., *Prognostic factors in breast cancer: the value of the Nottingham Prognostic Index for patients treated in a single institution*. Surg Today, 2005. **35**(11): p. 907-11.
73. Rouzier, R., et al., *Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(16): p. 5678-85.

ÖZET

GİRİŞ

Triple negatif memekanseri; östrojen, progesteron reseptörü negatif ve c-erbB2 (HER2) ekspresyonu göstermeyen meme kanseri alt tipidir. Meme kanseri grupları içerisinde reseptör pozitif gruplara göre prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir. Özellikle tedaviye rağmen ilk 3 yılda tekrarlama riskinin yüksek olması, viseral metastaz yapma oranının fazla olması ve özellikle hedefe yönelik bir tedavi modelinin bu kanser tipinde uygulanamıyor olması bu kanser türünün kötü prognozunun nedenlerindedir.

METOD

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğine 2001-2011 yılları arasında başvurmuş 51 adet triple negatif ve 51 adet triple pozitif hasta alınmıştır. Bu hastaların patolojik ve klinik evreleri, sağkalımları, nüks oranları ve Nottingham Prognostik indeks (NPI) ile prognozistik değerlendirmeleri karşılaştırılmalı olarak yapılmıştır.

BULGULAR

Triple negatif ve triple pozitif gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımları ve menapoz durumları arasında farklılık yoktur. Triple negatif meme kanseri vakalarının daha erken yaşta görüldüğü, vakalarının çoğunun ileri greydde olduğu ve aksilla tutulumu olan hastaların tümör boyutlarının daha küçük olduğu tespit edilmiştir. Nüks oranlarının triple negatif grupta daha yüksek olduğu ve özellikle tanı sonrası ilk 3 yılda olduğu, triple negatif grupta metastaz yerlerinin ise daha çok visseral organlar olduğu gözlenmiştir. Hastaliksız sağkalımın triple negatif grupta daha düşük olduğu gözlenmiştir.

SONUÇ

Triple negatif meme kanseri, triple pozitif meme kanserine göre farklı moleküler ve klinik özellikler gösteren, daha erken nüks ve viseral metastaz yapması ve düşük sağkalımı ile daha kötü prognoza sahip olan meme kanseri alt tipidir. Kötü prognoza neden olan moleküler özelliklerin yanı sıra hedefe yönelik tedavinin bu kanser alttipinde henüz geliştirilememiş olmasıdır. Triple negatif meme kanseri vakalarının yakın takip ve gözlemi gerekmele beraber yeni moleküler hedeflerin belirlenmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Triple negative breast cancer is a subtype of breast cancer family which does not express estrogen, progesterone and c-ErbB2 receptors. It is known that the prognosis of triple negative breast cancer is worse than triple positive breast cancer. The reason for bad prognosis is standing for the risk of recurrence, especially during the first three years, and lack of goal oriented treatment models.

METHODS

51 patients with triple negative breast cancer and 51 patients with triple positive breast cancer which was diagnosed between 2001 and 2011 was included into the study. Clinicopathologic informations, stages, survival rates, recurrence rates and their Nottingham Prognostic Index (NPI) scores reviewed through comparison between these two groups.

RESULTS

There is found to be no difference between these two groups on age, gender and menopausal status. Triple negative breast cancer cases seen at an earlier age with higher grades than triple positive ones. Tumor size in patients with axillary involvement is found to be smaller. Recurrence rate is found to be higher for triple negative group with usually metastasizing to visceral organs in the first three years following diagnosis and possibly due to this finding disease free survival rate is found to be lower in triple negative group.

DISCUSSION

The cause for poor prognosis of this subtype of breast cancer is due to its molecular properties and lack of targeted therapy developed. Triple negative breast cancer patients need to be observed closely and there is an imminent need for new molecular targets to be determined.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yelda Deligöz Bildacı

Ünvanı : Tıp Doktoru

Doğum Tarihi ve Yeri : 25.01.1983, Çorum

E-mail : yeldad@yahoo.com

Yabancı Dil : İngilizce

Öğrenim Durumu

1989-1993 Kara Mustafa Paşa İlkokulu, Merzifon-Amasya

1993-1995 Gülsüm Sami Kefeli İlköğretim Okulu, Samsun

1995-2001 Samsun Anadolu Lisesi, Samsun

2001-2007 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2007-2011 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
ABD'de Arş. Gör. Dr., Ankara