

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLİ OLGULARDA
ANDROJEN RESEPTÖRÜ EKSPRESYONU VE PROGNOZA
ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve AYDIN

Trabzon-2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRİPLE NEGATİF MEME KANSERLİ OLGULARDA
ANDROJEN RESEPTÖRÜ EKSPRESYONU VE PROGNOZA
ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Merve AYDIN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Evren FİDAN

Trabzon-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, sabır ve anlayışla tecrübelerini aktaran, desteğini esirgemeyen tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. Evren FİDAN' a,

Uzmanlık eğitimime büyük katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve bilgisinden yaralandığım, ayrıca tezimin istatistik aşamasında bana büyük katkılar sağlayan değerli abim Dr. Serdar DURAK' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok zorluğu beraber aştığım, her zaman yanımda olan biricik arkadaşlarım Bilge GÜR, Nargiz ABDALOVA ve Betül ŞAHİN BARUTÇU' ya,

Uzmanlık eğitim hayatım boyunca, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, her zaman en büyük destekçim olan biricik babam Bahri GÖBEL, canımın içi annem Gülcan GÖBEL ve kardeşim Dr. Emre GÖBEL' e,

Tanıştığımız günden beri beni bir kez olsun yalnız bırakmayan, her zaman varlığını yanımda hissettiğim biricik eşim Uzm. Dr. Coşkun AYDIN' a,

Bu hayattaki en büyük hediyem oğlum Yusuf Kerem AYDIN' a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve AYDIN

Trabzon, 2022

ÖZET

Triple Negatif Meme Kanseri Olgularda Androjen Reseptörü Ekspresyonu ve Prognosta Etkisi

Amaç: Kadınlarda meme kanseri en sık görülen malignite olup, kansere bağlı ölümlerin ikinci sık nedenidir. Triple negatif meme kanseri, agresif klinik ve hedefe yönelik tedavilerin eksikliği nedeniyle daha yüksek nüks ve ölüm riskine sahiptir. Östrojen ve progesteron reseptörü gibi nükleer steroid hormon reseptör ailesinin üyesi olan androjen reseptörünün, son yapılan çalışmalarda triple negatif meme kanserinde iyi prognostik faktör olduğu ortaya koyulmuştur. Hedefe yönelik tedavilerin eksik olduğu bu kanser grubunda androjen reseptörü ekspresyonunun belirlenmesi yeni tedavi seçenekleri açısından önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda triple negatif meme kanserinde genel sağkalım, hastalıksız sağkalım durumunu, androjen reseptör ekspresyonunun sağkalım durumu ve prognostik faktörlerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na bağlı Medikal Onkoloji Polikliniği'ne 2010-2018 yılları arasında başvuran 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Triple negatif meme kanseri tanısı alan bu hastaların patoloji sonuçları incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde genel ve hastalıksız sağkalım durumu, androjen reseptör ekspresyonu, androjen reseptör pozitifliği ile klinik ve patolojik prognostik faktörlerin ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların tamamı kadın cinsiyette ve 18 yaş üzeri idi. Yaş ortalaması $52,83 \pm 13,2$ idi. En genç hasta 32 yaşında, en yaşlı hasta 84 yaşında idi. Vücut kitle indeksi ortancası 26 olarak saptandı. Hastaların %80'inde aile öyküsü yokken, %13,3'ünde aile öyküsü vardı. En büyük tümör çapı 10 cm iken, en küçük tümör çapı 0,1 cm, ortanca değer 2,8 cm olarak saptandı. Hastaların %57'sinde tanı anında lenf nodu tutulumu yokken, %43'ünde lenf nodu tutulumu mevcuttu. Tüm hastalar için 1 yıllık genel sağkalım %97,3 iken, 3 yıllık genel sağkalım %76 olarak saptandı. Tanı anında lenf nodu tutulumu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı

olarak genel ve hastalıksız sağkalım daha uzun bulundu. Hastaların %41,3'ü androjen reseptörü pozitif iken, %58,7'sinin androjen reseptörü negatif idi. Androjen reseptörü pozitif grupta genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha uzun olarak bulundu, fakat androjen reseptörü pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,997$, $p=0,9$). Androjen reseptörü pozitif hastaların %41,3'ünde izlemde metastaz gelişmiştir. Androjen reseptörü pozitif olan hastalarda negatiflere kıyasla daha fazla kemik metastazı gelişmiştir ($p=0,039$). İnvaziv lobüler karsinom tanısı alan 5 hastanın hepsi androjen reseptörü pozitif grupta idi. Histolojik gruplar açısından androjen reseptörü pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Androjen reseptörü pozitif hastalarda tanı anında lenf nodu tutulumu olmayanlarda genel ve hastalıksız sağkalım süresi daha uzundu (sırasıyla $p=0,038$, $p=0,076$).

Sonuç: Çalışmamızda triple negatif meme kanseri vakalarında androjen reseptörü pozitifliğinin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde olumlu yönde etkileri olduğunu saptadık. Östrojen ve progesteron reseptörü gibi androjen reseptörünün de rutin histopatolojik değerlendirilmeye alınması ile triple negatif meme kanseri grubunda eksik olan hedefe yönelik tedavi grubunda androjen reseptörünü hedefleyen tedavilerin umut vaat edebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Triple negatif meme kanseri, Androjen reseptörü, Genel sağkalım, Hastalıksız sağkalım

SUMMARY

Androgen Receptor Expression in Triple-Negative Breast Cancer Cases and Its Effect on Prognosis

Objective: Breast cancer is the most seen malignity in females and the second most common cause of cancer-related death. Triple-negative breast cancer has higher recurrence rates and risk of death due to its aggressive nature and lack of targeted therapies. The androgen receptor is a member of the nuclear hormone receptor family, like estrogen and progesterone receptors, which was reported as a good prognostic factor in triple-negative breast cancer. Determining the androgen receptor expression has an essential role in new therapeutic options for this cancer group, which lacks targeted therapies. In this study, we aimed to analyse the overall survival, disease-free survival, and the effect of androgen receptor expression on survival and its relationship with prognostic factors in triple-negative breast cancer.

Materials and Methods: 75 patients were included in this study, diagnosed and followed at the outpatient clinic of the Medical Oncology Division of the Department of Internal Medicine, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, between 2010-2018. The pathology results of these patients diagnosed with triple negative breast cancer were analyzed. Overall and disease-free survival, androgen receptor expression and positivity, and clinical and pathological prognostic factors were analysed in all cases included in the study.

Findings: All cases were female and over 18 years old. The mean age was $52,83 \pm 13,2$ (minimum 32 and maximum 84). The median body mass index was 26. While there was no family history in 80% of the cases, it was present in 13.3%. The width of the largest tumour was 10 cm, and the smallest one was 0,1 cm, with a median width of 2,8. While lymph node metastases were found in %43 of the cases, %57 of the cases were not. The one-year survival was %97,3 and three years of survival was %76. The overall and disease-free survival was statistically significant and longer for all who had no lymph node metastases detected at the time of diagnosis. While %41,3 cases were androgen receptor-positive, %58,7 of them were androgen receptor-negative. Overall survival and disease-free survival were longer in

the androgen-positive group than in the negative group. However, no statistically significant difference was found between two groups ($p=0,997$, $p=0,9$). %41,3 of the androgen-positive cases developed metastases during the follow-up. The bone metastases were higher in the androgen-positive group compared with the androgen-negative group ($p=0,039$). All 5 cases diagnosed with invasive lobular carcinoma were in the androgen-positive group. A statistically significant difference was found between androgen-positive and androgen-negative groups considering histological groups. Overall survival and disease-free survival were longer for androgen receptor-positive patients with no lymph node metastases at the time of diagnosis, respectively, $p= 0.038$ and $p=0,0076$.

Results: In this study, we found that the positivity of the androgen receptor positively affects overall and disease-free survival. By adding the androgen receptors into the routine histopathological evaluation, like estrogen and progesterone receptors, it is thought that treatments targeting the androgen receptor may be promising in the targeted therapy group, which is lacking in the triple-negative breast cancer group.

Keywords: Breast cancer, Triple-negative breast cancer, Androgen receptor, Overall survival, Disease-free survival.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1.Meme Anatomisi	4
2.2.Meme Embriyolojisi.....	5
2.3.Meme Fizyolojisi.....	5
2.4.Meme Kanseri Epidemiyolojisi.....	6
2.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri	9
2.5.1.Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri	9
2.5.2 Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri.....	12
2.6. Meme Kanseri Önlenmesi	13
2.6.1. Genel Populasyonda Meme Kanseri Taraması.....	13
2.6.2. Yüksek Riskli Hastaların Yönetimi	13
2.7. Meme Kanseri Klinik Bulgular	14
2.8. Meme Kanseri Evrelendirilmesi.....	14
2.9.Meme Kanseri Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	17
2.9.1.Tümör Boyutu.....	17
2.9.2.Grade	17

2.9.3. Proliferasyon Hızı (ki-67).....	18
2.9.4. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu	19
2.9.5. Histolojik Tip.....	19
2.9.6. Lenfovasküler İnvazyon	19
2.9.7. P53	19
2.9.8. Evre.....	20
2.9.9. Östrojen ve Progesteron Reseptörü	20
2.9.10. Androjen Reseptörü.....	22
2.9.11 HER2 (İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2).....	25
2.10 Triple Negatif Meme Kanseri.....	25
2.11 Meme Kanserinin Patolojik Sınıflandırılması.....	27
2.11.1 İnvaziv Duktal Karsinom.....	27
2.11.2 İnvaziv Lobüler Karsinom.....	27
2.11.3 Meme Karsinomunun Spesifik Tipleri	28
2.11.4 Karsinoma İn-Situ.....	28
2.12 Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırılması.....	28
2.12.1 Luminal A.....	28
2.12.2 Luminal B	29
2.13.3 HER2 Zengin Tip	29
2.13.4 Bazal Benzeri Tip	30
2.14 Meme Kanseri Tedavisi.....	30
2.14.1 Cerrahi Tedavi	30
2.14.2 Radyoterapi.....	31
2.14.3 Kemoterapi	32
2.14.4 Endokrin Tedavi (Hormonal Tedaviler)	34

2.14.5 Hedefe Yönelik Tedaviler	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1 Olgu Seçimi	40
3.2 Etik Kurul Onayı	41
3.3 Klinik ve Histopatolojik Değerlendirme	41
3.3 İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5.TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKÇA	72

KISALTMALAR LİSTESİ

ER:	Östrojen Reseptörü
PR:	Progesteron Reseptörü
HER2:	İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptör 2
EGFR:	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
TNMK:	Triple Negatif Meme Kanseri
BRCA 1/2:	Breast Cancer 1/2, Early Onset Geni
AR:	Androjen Reseptörü
LH:	Luteinize Hormon
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GnRH:	Gonadotropin Releasing Hormon
MR:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
AJCC:	Amerikan Kanser Komitesi
İHK:	İmmünohistokimya
NST:	Spesifik Olmayan Tip
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
ASCO:	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
DHEAS:	Dehidroepiandrosteron-sülfat
DHEA:	Dehidro-androstenedion
DHT:	Dihidrotestosteron
A4:	Androstenedion
DKIS:	Duktal Karsinom İn-Situ
LKIS:	Lobüler Karsinoma İn-Situ
SSS:	Santral Sinir Sistemi
NIH:	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü

MKC:	Meme Koruyucu Cerrahi
MRM:	Modifiye Radikal Mastektomi
SLNB:	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SBRT:	Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
EBCTCG:	Erken Meme Kanseri Denemeleri İşbirlikçi Grubu
NCCN:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
AC:	Dokсорubisin – Siklofosfamid
TC:	Dosetaksel – Siklofosfamid
CMF:	Siklofosfamid – Metotreksat – 5- Flourasil
TAC:	Dosetaksel – Dokсорubisin – Siklofosfamid
LHRH:	Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon
SERM:	Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri
SERD:	Östrojen Reseptör Down Regölatörleri
T-DM1:	Trastuzumab Emtansin
PARP:	Poli (ADP-ribpz) Polimeraz
PD-L1:	Programlanmış Hücre Ölüm Ligand-1
CDK 4/6 İnhibitörleri:	Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 İnhibitörleri
PIK3CA:	Fosfotidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
GSK:	Genel Sağkalım
HSK:	Hastalıksız Sağkalım
LN:	Lenf Nodu
NST:	Spesifik Olmayan Tip İnvaziv Karsinom

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.	AJCC-TNM Sınıflaması	15
Tablo 2.	Meme Karsinomu TNM Evrelemesi	17
Tablo 3.	Hastaların Yaş ve VKİ Değerleri.....	43
Tablo 4.	Hastalarımızda Aile Öyküsü Durumunun Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 5.	Hastaların Kemoterapi ve Radyoterapi Oranları	44
Tablo 6.	Tümörün Histolojik Grade ve Tip Dağılımı	46
Tablo 7.	Tümörün Cerrahi Sınır ve Lenfovasküler İnvazyon Durumu.....	47
Tablo 8.	Hastaların Genel Sağkalım ve Hastalıksız Sağkalım Süreleri.....	49
Tablo 9.	Hastaların 1 Yıllık ve 3 Yıllık Sağkalım Analizi.....	49
Tablo 10.	Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumuna Göre Genel ve Hastalıksız Sağkalım Süreleri	49
Tablo 11.	Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumu Olan ve Olmayan Hastaların 1 ve 3 yıllık Genel ve Hastalıksız Sağkalım Oranları.....	51
Tablo 12.	Androjen Reseptörü Pozitif ve Negatif Grupta Genel ve Hastalıksız Sağkalım Durumu	53
Tablo 13.	AR Pozitif ve Negatif Hastalarda Tümör Yerleşim Yeri Oranları	54
Tablo 14.	AR Pozitif ve Negatif Hastaların Lenf Nodu Tutulumu, Metastaz ve Lokal Nüks Oranları	55
Tablo 15.	AR Pozitif ve Negatif Hastalarda Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumuna Göre Genel ve Hastalıksız Sağkalım Süreleri.....	56
Tablo 16.	Hastalarımızın Bazı Değişkenlerinin AR Durumuna Göre İncelenmesi	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Meme Anatomisi	4
Şekil 2.	Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları.....	8
Şekil 3.	Kadınlarda En sık görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları.....	8
Şekil 4.	Cinsiyete Göre Tahmini Yeni Kanser Vakaları ve Ölümleri için Önde Gelen 10 Kanser Türü	9
Şekil 5.	Nottingham Grade Sistemine Göre Meme Kanserinin Histolojik Grade Gösterimi.....	18
Şekil 6.	TNMK'da Lehman Sınıflandırılması ,2011	27
Şekil 7.	Hastalarımızın Sağkalım Durumlarının İncelenmesi.....	44
Şekil 8.	Hastaların Evrelere Göre Dağılımı	45
Şekil 9.	Tümör Yerleşim Yeri Dağılımı	45
Şekil 10.	Cerrahi Sınır Durumuna Göre Sağkalım Analizi.....	47
Şekil 11.	Hastaların Metastaz ve Lokal Nüks Oranları.....	48
Şekil 12.	Hastaların Lenf Nodu Tutulum Oranları	48
Şekil 13.	Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumuna Göre Genel Sağkalım Analizi.....	50
Şekil 14.	Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumuna Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi.....	50
Şekil 15.	Androjen Reseptörü Ekspresyon Durumu	51
Şekil 16.	İnvaziv Karsinom Alanında AR ile Nükleer Pozitif Boyanma (x200).....	52
Şekil 17.	Androjen Reseptörü Durumuna Göre Genel Sağkalım Analizi	53

Şekil 18.	Androjen Reseptörü Durumuna Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi.....	54
Şekil 19.	Androjen Reseptörü Pozitif Hasta Grubunda Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumuna Göre Sağkalım Analizi	56
Şekil 20.	Androjen Reseptörü Negatif Hasta Grubunda Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumuna Göre Sağkalım Analizi	56
Şekil 21.	Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumu Olan Hastalarda AR Durumuna Göre Genel Sağkalım Analizi	57
Şekil 22.	Tanı Anında Lenf Nodu Tutulumu Olan Hastalarda AR Durumuna Göre Hastalıksız Sağkalım Analizi.....	57



1.GİRİŞ

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ikinci önde gelen ölüm nedenidir. 2020 yılında kanser tanı ve tedavisi, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisinden dolayı olumsuz yönde etkilenmiştir. Bu dönemde sağlık hizmeti kuruluşlarının kapanması ve hastaların COVID-19'a maruz kalma korkusu nedeniyle sağlık kuruluşu başvurularının azalması kanser insidansında kısa süreli bir düşüşe neden olmuştur. Ancak tanı ve tedavide gecikmeler nedeniyle uzun vadede ileri evre hastalık insidansında artış ve sonuç olarak kanser nedenli mortalitede artış görülmüştür.

Her yıl Amerikan Kanser Derneği, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yeni kanser vakalarının ve ölümlerinin sayısını belirleyerek, nüfusa dayalı kanser oluşumu ve sonuçları açısından en güncel verileri bir araya toplar. Kanser istatistikleri 2022 verilerine göre, 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.918.030 yeni kanser vakası ve 609.360 kanser ölümünün meydana geleceği tahmin edilmektedir. 2022 yılında kadınlar için meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser tüm yeni beklenen kanser vakalarının %51'ini oluşturmaktadır. Tek başına meme kanseri ise tüm yeni vakaların üçte birini oluşturmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümün en sık nedeni akciğer kanseri iken, meme kanseri ise ikinci sık nedendir. 2016-2018 yılları arasında yapılan istatistiklere göre yaşamı boyunca sekiz kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır (1).

Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından oluşturulan 2017 ulusal kanser istatistiklerine bakıldığında kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Tanı konulan her dört kadın kanserinden biri meme kanseridir. Bir yıl içinde toplam 19.211 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (2).

Meme kanseri risk faktörleri modifiye edilebilen ve edilemeyen olarak iki grupta incelenebilir. Modifiye edilebilen başlıca risk faktörleri yüksek kalorili beslenme, fiziksel inaktivite, ekzojen hormon kullanımı ve nulliparitedir. Yaş, kadın

cinsiyet, aile öyküsü veya genetik yatkınlık, erken menarş geç menapoz ise modifiye edilemeyen risk faktörleridir (3).

Meme kanseri vakalarının büyük kısmı rutin mamografi taramasında saptanmaktadır. En sık görülen belirti memede palpabl, sert kıvamlı, hassas olmayan, nodül şeklinde kitledir. İleri meme kanserli vakalarda aksillada sert-fikse lenf nodu ilk semptom olarak ortaya çıkabilir (3).

Meme kanseri farklı prognostik özellikleri olan, klinik, patolojik ve moleküler açıdan çeşitli spektrumları içeren, farklı biyolojik alt tiplerden oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Günümüzde uzak metastaz olmaması halinde meme karsinomunun prognozunu belirlemede en önemli belirteç aksiller lenf nodu tutulumudur. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım lenf nodu tutulumu arttıkça azalır (4). Erken evre meme karsinomunda bir diğer önemli prognostik belirteç de tümör boyutudur. Tümör boyutu, nüks riski ve lenf nodu tutulumu olmayan hastaların tedavi seçiminde önemli rol oynayan prognostik faktördür (5).

Meme kanseri vakalarında histolojik alt tiplendirme yapıldığı gibi günümüzde moleküler alt gruplandırma da yapılmaktadır. Gen ekspresyonu kullanarak moleküler olarak beş alt gruba ayrılmıştır. Luminal A, Luminal B, HER2 zengin tip, Bazal benzeri tip ve Null tip (beş markerda negatif) moleküler alt gruplarından oluşmaktadır. Bu sınıflandırmada immünohistokimyasal olarak östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2), sitokeratin5/6, EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü), ki67 antikorları kullanılmaktadır (6). Bazal benzeri tümörler %90 oranında triple negatif meme kanseri (TNMK) grubunu içerir.

Triple negatif meme kanseri ER, PR VE HER2 ekspresyon eksikliği ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. TNMK, meme kanseri alt tiplerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. TNMK'lı hastalar, agresif klinik ve hedefe yönelik tedavilerin eksikliği nedeniyle daha yüksek nüks ve ölüm riskine sahiptir (7).

TNMK Afrika kökenli Amerika veya Hispanik ırk, daha genç yaş ve tanı anında ileri evre, yüksek mitotik indeks ve BRCA1 mutasyonları ile ilişkilidir (8).

Androjen reseptörü (AR), östrojen ve progesteron reseptörünü de içeren nükleer steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Meme kanserinde östrojen ve progesteron reseptörünün prognostik ve prediktif rolleri yaygın olarak bilinmesine rağmen, AR'nin meme kanserindeki rolü hala net ortaya konulamamıştır. Androjen reseptörü meme kanserinin %50'sinden fazlasında eksprese edilir, fakat varlığı immünohistokimya da kullanılan antikora ve kabul edilen sınır değerine göre değişmektedir (9).

ER pozitif hastalarda, AR meme kanseri hücre büyümesini inhibe edebilir veya teşvik edebilirken, ER negatif meme kanserli hastalarda ağırlıklı olarak hücre proliferasyonunu uyarır. TNMK'daki veriler, AR'nin olumlu bir prognostik faktör gibi görüldüğünü göstermiştir. AR'nin rutin değerlendirilmesi AR hedefli tedavilerden fayda görebilecek hasta grubunun belirlenmesi için önemlidir. Özellikle TNMK'da hem terapötik olanakların eksikliği hem de kötü prognoza sahip olması nedeniyle AR gelecek vaat eden terapötik bir hedeftir (10).

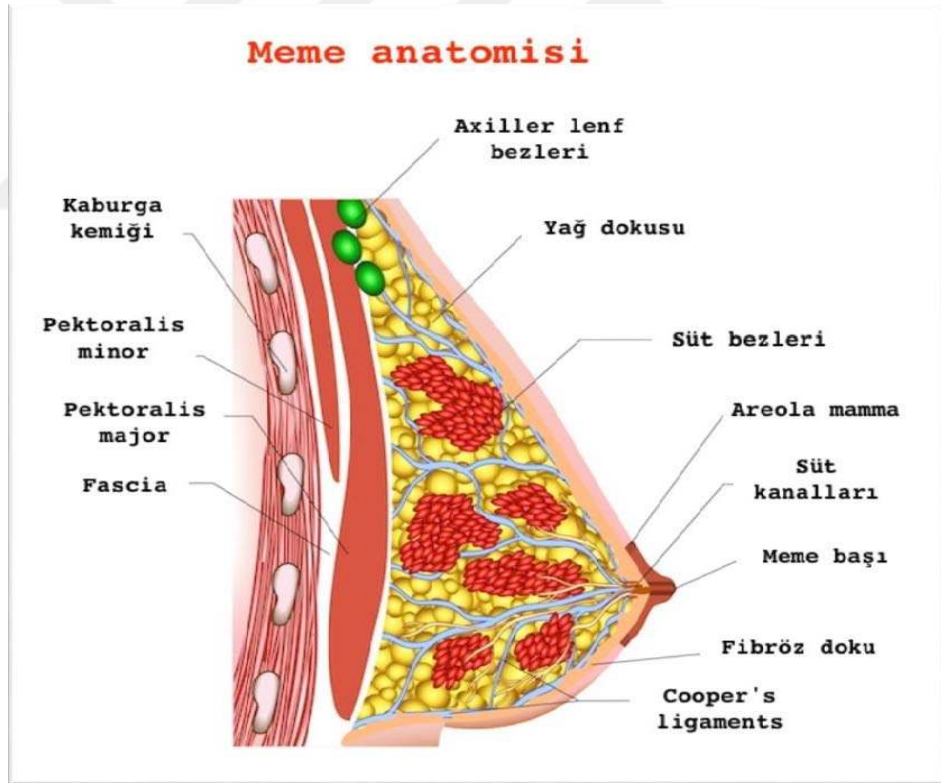
Çalışmamızın amacı triple negatif meme kanserinde genel sağkalım, hastalıksız sağkalım durumunu, TNMK'lı hastalarda androjen reseptörü ekspresyonunun sağkalım ve prognoz ile ilişkisini değerlendirmek, androjen reseptörü ekspresyonunun prognostik faktörlerle ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Olgunlaşmış kadın memesi, dikey ekseninde ikinci ve altıncı kostalar arasında ve yatay ekseninde sternal kenar ile midaksiller çizgi arasında bulunur. Spence'in kuyruğu adı verilen meme kuyruk bölümü aksiller bölgeye uzanmaktadır.

Meme dokusu meme bezleri, yağ ve bağ dokudan oluşmaktadır. Meme bezleri anterior ve lateral torasik duvarda bulunmaktadır. Meme lobüllerden oluşan 15-20 lobdan oluşur. Meme apeksinde bulunan, meme başını çevreleyen koyu renkli bölgeye 'areola' adı verilmektedir.



Şekil 1. Meme Anatomisi

Memenin inervasyonu 4., 5., ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile olmakta iken, meme başı 4. interkostal sinir dalları ile inerve olmaktadır.

Meme kanlanması aksiller arter dalları, internal torasik arter ve bazı posterior interkostal arterler aracılığı ile gerçekleşir. Meme lenfatik drenajının çoğu aksiller lenf nodlarına olur iken, bir kısım drenajda internal torasik arterin çevresindeki lenf nodlarına olmaktadır.

2.2. Meme Embriyolojisi

Fetal gelişimin 5. veya 6. haftasında ektodermden iki ventral band (süt çizgileri) belirginleşir. Birçok memelide memeler bu süt çizgileri üzerinde gelişir. Ektoderm içeriye doğru büyüyerek mezenkim içerisinde primer doku tomurcuğunu oluşturur ve memeler gelişir. Primer tomurcuktan ,15-20 adet sekonder tomurcuk oluşur ve epitelyal kordlar gelişerek mezenkim içerisine ilerler. Sekonder tomurcuktan laktiferöz duktuslar oluşur. Mammarian çukurdan meme başı gelişir (11).

Primitif meme dokusu fetal hayatta androjenlerin etkisi altındadır ve bu yüzden fetal dönemde meme büyümesi baskı altındadır. Doğum sırasında memeler hem erkeklerde hem de kadınlarda aynıdır ve sadece majör duktusları içerirler. Puberte dönemine kadar meme gelişimi olmaz (11,12).

2.3. Meme Fizyolojisi

Meme gelişiminde östrojen, progesteronun yanı sıra insülin, kortizol, tiroksin, büyüme hormonu ve prolaktin de etkilidir (13). Esas etkileri olan hormonlar östrojen, progesteron ve prolaktindir. Östrojen duktus gelişimini sağlar. Progesteron asini diferansiasyonu ve lobüler gelişimden sorumludur. Prolaktin gebelikte ve postpartum dönemde laktasyondan sorumlu ana hormondur.

Luteinize hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) overlerden östrojen ve progesteron salınmasında düzenleyici rol oynarlar. LH ve FSH'nın salınımı ise hipotalamustan salgılanan gonadotropin releasing hormon (GnRH) ile

regüle edilir. Dolaşımdaki östrojen ve progesteronun pozitif-negatif feedback etkileri bu hormonların salımında rol oynar. Doğumdan puberteye kadar hipotalamik-hipofizer aks üzerine negatif feedback etki nedeni ile östrojen ve progesteron seviyeleri düşüktür. Pubertede negatif feedback etkinin ortadan kalkması ile GnRH, FSH ve LH salınımı artar, dolayısı ile östrojen ve progesteron seviyesinde artış olur. Sonuç olarak menstüral siklus başlar.

Menstürasyondan 3-4 gün önce östrojen etkisi ile memede kan akım artışı ve sonrasında interlobüler ödem ile hücre proliferasyonunda artış olur. Meme hacmi menstüral siklus boyunca değişim gösterir. Mens başlamadan önce en büyük hacimde iken, mensin 11. gününde hacim en küçük değerindedir (14).

Gebelikte over ve plasenta kaynaklı hormonların ve prolaktin seviyesinin artması nedeni ile memenin şeklinde ve yapısında değişiklikler meydana gelir. Gebeliğin ilk haftalarında östrojen etkisiyle duktuslar büyür ve lobüller gelişir. Sonrasında areola pigmentasyonu artar. Gebeliğin ikinci ayının bitiminden itibaren prolaktin seviyeleri yükselmeye başlar ve son trimesterde normal değer 3-5 katına çıkar. Gebelikte progesteron etkisi duktal filizlenme ve lobül gelişimine neden olur (15). Prolaktin etkisiyle alveoller kolostrum ile dolar, süt sentez ve sekresyonunu artırır. Ayrıca prolaktin sütteki yağ ve protein sentezini de artırır. Gebelik boyunca yüksek östrojen ve progesteron seviyeleri nedeni ile süt salınımı inhibe olur. Plasenta ayrılması ile prolaktin etkisi tam olarak ortaya çıkar. Oksitosin mioepitelyal hücrelerin kontraksiyonunu başlatarak, alveollerin kontraksiyonuna ve sonucunda sütün laktiferöz sinüslere dolmasına neden olur.

Menapoz ile beraber östrojen ve progesteron salınımının azalması ile, duktus ve alveollerin hacmi küçülür. Fibröz bağ dokusu yoğunluğu artar ve glandüler yapının yerini yağ dokusu alır (16).

2.4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

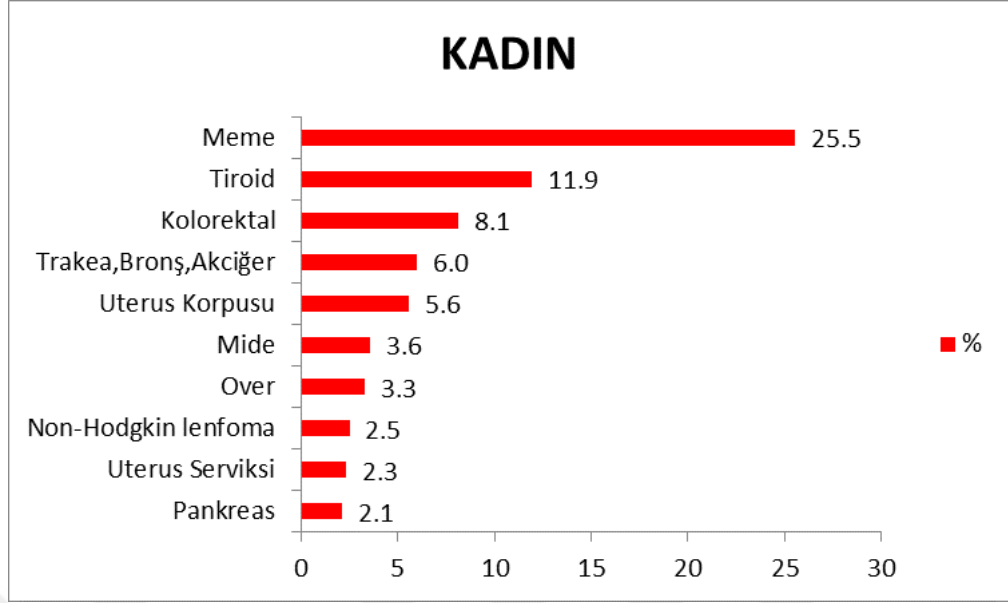
Her yıl Amerikan Kanser Derneği, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yeni kanser vakalarının ve ölümlerinin sayısını belirleyerek, nüfusa dayalı kanser oluşumu ve sonuçları açısından en güncel verileri bir araya toplar. Kanser istatistikleri 2022

verilerine göre, 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.918.030 yeni kanser vakası ve 609.360 kanser ölümünün meydana geleceği tahmin edilmektedir. 2022 yılında kadınları için meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser tüm yeni beklenen kanser vakalarının %51'ini oluşturmaktadır. Tek başına meme kanseri ise tüm yeni vakaların üçte birini oluşturmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümün en sık nedeni akciğer kanseri iken, meme kanseri ise ikinci sıradadır. 2016-2018 yılları arasında yapılan istatistiklere göre yaşamı boyunca sekiz kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır (1).

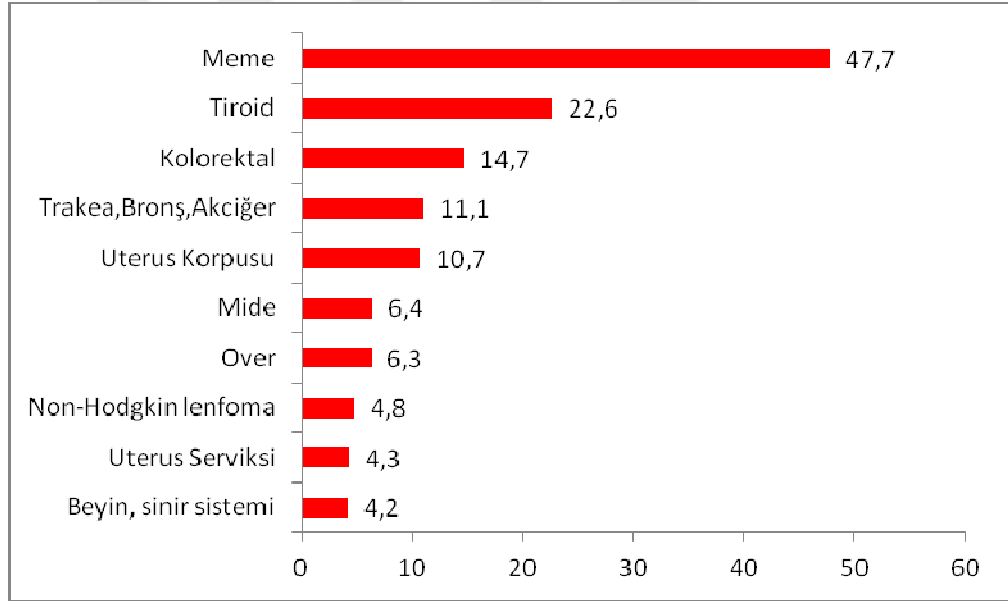
Meme kanseri Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda ve Batı ve Kuzey Avrupa'da yüksek insidansa sahip iken, Asya ve sahra altı Afrika'da düşük insidansa sahiptir (17). Bu farklılıkların asıl nedeni; teknoloji ve endüstrinin gelişimine bağlı (beslenme alışkanlığındaki değişimler, menarş ve/veya laktasyon yaşı, ileri ilk gebelik yaşı gibi) ortaya çıkan sonuçlar ile ilgilidir (18).

Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından oluşturulan 2017 ulusal kanser istatistiklerine bakıldığında kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Tanı konulan her dört kadın kanserinden biri meme kanseridir. Bir yıl içinde toplam 19.211 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur. Tanı alma ortanca yaşı ise 53 olarak bulunmuştur. Meme kanseri evreleri incelendiğinde %11'i ileri evrededir. Meme kanseri histolojik tip dağılımında %94,8 oran ile en sık duktal ve lobüler karsinom görülmektedir (2).

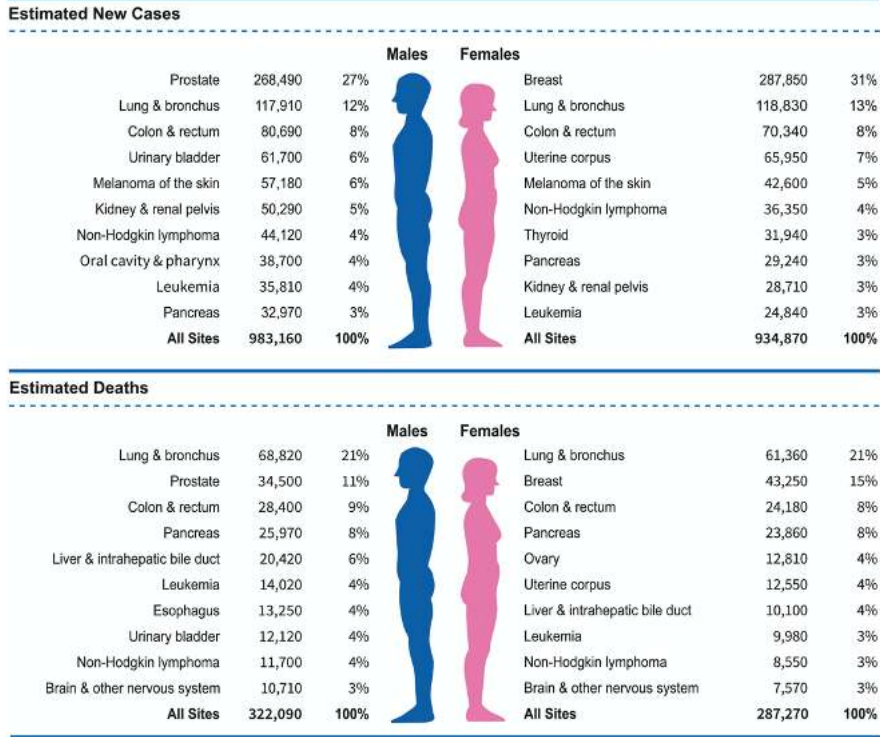
Triple negatif meme kanseri dünyadaki meme kanseri vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Her yıl yaklaşık 200.000 yeni vaka anlamına gelmektedir (19-21).



Şekil 2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (2)



Şekil 3. Kadınlarda En sık görülen 10 Kanserinin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları (2)



Şekil 4. Cinsiyete Göre Tahmini Yeni Kanseri Vakaları ve Ölümleri için Önde Gelen 10 Kanseri Türü (1)

2.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinin gelişiminde birden fazla faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Bu risk faktörleri modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen risk faktörleri olarak iki gruba ayrılır.

2.5.1. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: Yaş arttıkça meme kanseri riski artmaktadır (3,22). Tanı koyulan meme kanseri vakalarının neredeyse yarısı 65 yaş üstüdür. Beyaz kadınlarda Asya kökenli veya siyahi kadınlara göre daha sıktır (3).

Menapoza kadar her 10 yılda bir ortalama olarak iki katına çıkan meme kanseri insidansı ile yaş en ilişkili risk faktörüdür (23,24).

Kadın Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (22).

Genetik ve Aile Öyküsü: Ailede meme kanseri öyküsü iyi bilinen bir risk faktörüdür. Birinci derece yakınında meme kanseri olan bireylerde meme kanseri riski, aile öyküsü olmayanlara göre 1,5-3 kat artar. Bununla birlikte aile öyküsü nedeni ile olan risk tanı anındaki yaşa, etkilenen ve etkilenmeyen akraba sayısına ve akrabalık derecesine bağlıdır (24). Elli yaş altında iken meme kanseri tanısı almış birinci derece yakını bulunan kişilerde meme kanseri riski iki kat artmaktadır (3).

Meme kanseri tanısı koyulan kadınların sadece %5-10'unda genetik bir neden mevcuttur (3,24). En sık görülen ve en iyi bilinen genetik mutasyonlar BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarıdır (25). Bu mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılırlar ve nadir olarak görülürler (genel popülasyonun %1'inden azında) (24). BRCA mutasyonu bir kişide hayat boyunca meme kanseri riskini %26-85 arasında arttırmaktadır. BRCA1 mutasyonunun triple negatif meme kanserinde insidansı oldukça yüksektir (26,27). BRCA mutasyonları aynı zamanda over kanseri riskini de arttırmaktadırlar. Aynı zamanda erkek meme kanseri, prostat kanseri, pankreatik kanser riskini de arttırmaktadırlar (3).

Meme kanseri riskini arttıran diğer genetik mutasyonlar TP53 'ün germinal mutasyonu (Li-Fraumeni Sendromu), PTEN (Cowden Sendromu) ve ATM (Ataksi-Telenjektazi Sendromu) mutasyonlarıdır ve bu mutasyonlar meme kanseri gelişme riskini %1'den daha az arttıran nedenlerdir. CDH1 mutasyonu diffüz gastrik kanser ve lobüler meme kanseri ile ilişkilidir. Ayrıca PALB2, CHEK2 ve ATM heterozigot mutasyonları BRCA1-2 ile ilişkisi olmayan meme kanserinden sorumlu mutasyonlardır (28,29).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonuna sahip hastalarda meme kanseri-over kanseri riskini azaltmak için profilaktik cerrahi seçenekler tercih edilebilirken, ATM, PALB2, CHEK2, CDH1 mutasyonuna sahip bireylerde meme kanseri riski için yıllık mamografi ile birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile yakın takip edilebilir (30,31).

Reprodüktif Öykü: Bu risk faktörü hem modifiye edilebilir hemde modifiye edilemeyen risk faktörüdür. Erken menarş geç menapoz gibi uzun süreli endojen östrojene maruziyet meme kanseri gelişim risk artışı ile ilişkilidir (3).

Meme kanseri insidansı menapoza kadar yaşla birlikte artar ve menapozla birlikte plato çizer. Ayrıca iatrojenik erken menapoz nedeni ile oluşan östrojen yoksunluğu meme kanseri riskini azaltabilir. Premenapozal dönemde ooferektomi olup, hormon replasman tedavisi almayanlarda meme kanseri riskinin azaldığı görülmüştür (32).

İlk menarş yaşı <11 yaş olan kadınlarda meme kanseri riski, 13 yaş ve üstü menarş olanlarla karşılaştırıldığında %20 yüksek saptanmıştır. Bu durumun uzun süreli endojen östrojen maruziyeti nedeni ile olduğu düşünülmektedir (33).

Meme Dansitesi: Mamografik meme dansitesi glandüler-stromal doku ile yağ doku arasındaki orandır. Yüksek meme yoğunluğu meme kanserinin teşhisini zorlaştırır. Ayrıca nedeni bilinmemekle birlikte meme kanser riski için önemli bir faktördür. %75'den fazla meme yoğunluğuna sahip kadınlarda meme kanseri riski, dansitesi %10'dan az olanlara göre 4,7 kat daha yüksektir (34).

Meme dansitesi genetik özelliklerle değişir, fakat postmenapozal hormon replasman tedavisi ile de değişkenlik gösterdiği gösterilmiştir (24).

Kişisel Meme Kanseri Öyküsü ve Benign Meme Hastalıkları: Öncesinde meme kanseri tanısı koyulan kadınlarda kontralateral meme kanseri gelişme riski artmıştır. Fakat bu risk yıllık olarak %1'in altındadır.

Benign meme lezyonları proliferatif ve non poliferatif olmak üzere ikiye ayrılır. Proliferatif olmayan lezyonlar kanser riskini arttırmaz. Atipisiz poliferatif hastalıklar riski 1,5-2 kat arttırırken, atipik hiperplazi içeren hastalıklar riski 4-5 kat arttırır (35). Lobüler karsinoma in-situ meme kanseri riskini %20 arttırmaktadır (3).

Önceki Radyasyon Maruziyeti: Radyasyon tedavi edilen doku ile ilişkili sekonder malignitelerin riskini arttırmaktadır. Hodgkin Lenfoma nedeni ile çocukluk çağında radyoterapi alan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (36). Bu risk radyasyon dozu, doku maruziyeti ve tedavi anındaki yaş ile ilişkilidir.

2.5.2. Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri

Egzersiz: Fiziksel aktivite, azalmış meme kanseri gelişim riski ile ilişkilidir. Yüksek yoğunluklu aktiviteler en yararlı olarak kabul edilmektedir (37). Farklı çalışmalar düzenli egzersizin meme kanseri gelişim riskini %10-20 oranında azalttığını göstermiştir.

Beslenme Alışkanlığı: Diyetin meme kanseri riski üzerindeki etkisi araştırmak için farklı çalışmalar yapılmıştır. Fakat uzun süreli diyet takibi yapmanın zorluğu nedeniyle tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Yapılan çalışmalarda bulunan en tutarlı sonuç alkol tüketiminin meme kanseri için bir risk faktörü olduğu idi. Tüketilen alkol miktarı arttıkça meme kanseri riski de artmaktadır (her 10 g/gün alkol tüketimi için %10 risk artışı mevcuttur) (38).

Menapoz öncesi erken yaşta olan obezitenin azalmış meme kanseri insidansı ile ilişkisi olmasına rağmen, meme kanseri mortalitesinde azalma ile ilişkisi yoktur. Postmenapozal obezite ile meme kanseri gelişim riski 1,5 kat artmaktadır (39). Özellikle 18 yaş sonrası kilo alımı ile postmenapozal meme kanseri riski artışı arasında ilişki mevcuttur (40).

Ekzojen Hormon Kullanımı: Ekzojen hormon kullanımı meme kanseri riskine katkıda bulunmaktadır. Menapoz sonrası kadınlarda mortalite ve morbiditeye neden olan sağlık sorunlarını ele alan Kadın Sağlığı Girişimi çalışmalarına göre, kombine östrojen ve progesteron hormon replasman tedavisi alan kadınlarda meme kanseri riskinin 1,5 kat arttığı saptanmıştır. Sadece östrojen içeren formülasyonların kullanımında risk artışı olmamıştır (41,42).

Reprodüktif Öykü: Nullipar kadınlarda doğum yapmış kadınlara göre meme kanseri riski daha yüksektir. İlk gebeliği 30 yaşından sonra olan kadınlarda, bu yaştan önce ilk gebeliği olanlara göre risk daha yüksektir (32,33,43). Spontan veya indüklenmiş abortus meme kanseri riskini arttırmaz (44).

Emzirme: Meme kanseri gelişim riskini her on iki aylık emzirme süreci %4 oranında azaltır (45).

2.6. Meme Kanseri Önlenmesi

2.6.1. Genel Populasyonda Meme Kanseri Taraması

Mamografi klinik olarak asemptomatik küçük boyuttaki tümörler ve non-invaziv lezyonların saptanması için yararlıdır. Mamografik tarama programlarının amacı meme kanserinde erken tanı ve tedavi ile mortalitenin azaltılmasıdır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada 50-70 yaş arası kadınlarda yapılan mamografi taraması sonucu mortalitenin %20 oranında azaldığı saptanmıştır (46). Fakat bu tarama programları yanlış pozitiflik riski ve buna bağlı aşırı teşhis ve aşırı tedaviye neden olabilmektedir (24).

Birçok ülkede 50-69 yaş arası kadınlarda 2 yılda bir kez mamografi taraması tekrarlanmaktadır (47). Meme kanseri riskinin az olduğu 50 yaş altı kadınlarda rutin tarama programlarında yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Bu yüzden 45-49 ve 70-74 yaş arası kadınlarda rutin tarama programları için fikir birliği sağlanamamıştır (41). Yanlış pozitiflik oranlarında olası artış nedeni ile rutin tarama programında ultrasonografi kullanımında da fikir birliği sağlanamamıştır (48).

Ülkemizde meme kanseri taraması Halk Sağlığı Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı tarafından yürütülmektedir. Bu tarama programı kapsamında 20 yaş üzeri her kadının ayda bir kez kendi kendine meme muayenesi yapması, 2 yılda bir kez sağlık kuruluşunda meme muayenesi önerilmektedir. 40-69 yaş arası kadınlar için aylık kendi kendine meme muayenesi, yılda bir kez sağlık kuruluşunda meme muayenesi, 2 yılda bir kez mamografi önerilmektedir.

2.6.2. Yüksek Riskli Hastaların Yönetimi

BRCA mutasyonu taşıyan, pozitif aile öyküsü olan, lobüler karsinoma in situ veya atipik hiperplazi teşhisi koyulan hastalar yüksek riskli popülasyondadır. Yüksek riskli popülasyonda yönetim stratejileri yoğun surveyans, endokrin ajanlar ile kemoprevensiyon ve seçilmiş hastalarda profilaktik cerrahidir.

Meme kanseri risk hesaplanması için çeşitli hesaplayıcılar geliştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık kullanılan iki hesaplayıcı BCRAT ve

IBIS/Tyrer-Cruzick Risk Model hesaplayıcısıdır. Bu iki hesaplayıcının kullanılmasının amacı risk azaltıcı ilaçların kullanılacağı ve MR ile yakın takip edilecek hastaların belirlenmesidir (25,49,50). Bu iki hesaplayıcının biyopsisinde atipi içeren hastaların riskinin belirlenmesi için kullanılması önerilmez (51).

Yüksek Riskli Hastada Meme Kanseri Taraması: Ailedeki en genç vakadan 10 yaş daha erken başlayan mamografi ile birlikte veya dönüşümlü olarak yıllık MR ile takip yüksek riskli popülasyonda önerilmektedir (48). Böylece hastalık sadece mamografi ile taramaya göre daha iyi bir evrede saptanmaktadır. Fakat atipik hiperplazisi olan kadınlar için taramada MR önerilmemektedir (48,52).

2.7. Meme Kanseri Klinik Bulgular

Meme kanseri vakalarının çoğu herhangi bir semptom veya şikayet olmaksızın rutin mamografi taramasında saptanır. Meme kanserinde en sık görülen belirti, memede palpabl, sert kıvamlı, hassas olmayan, nodül şeklinde kitledir. Meme derisi veya başında retraksiyon olabilir. Genellikle Paget hastalığında ve duktal papillomlarda görülen meme başından kanlı akıntı şikayeti az sıklıkta görülür. İleri meme kanseri vakalarında aksillada sert-fikse lenf nodu ilk semptom olarak ortaya çıkabilir. Nadir olarak inflamatuvar meme karsinomunda mastit, memede diffüz ödem, ısı artışı gibi inflamasyon bulguları görülebilir (3,24,53).

2.8. Meme Kanserin Evrelendirilmesi

Meme kanseri evrelemesinde Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) önerdiği TNM sistemi kullanılmaktadır (54).

Tablo 1. AJCC-TNM Sınıflaması

T – Primer tümör
TX: Saptanamayan tümör T0: Primer tümöre ait kanıt yok* Tis: Karsinoma in situ Tis (DKIS): Duktal karsinoma in situ* Tis (Paget): İnvaziv karsinom ve/veya DKIS ile ilişkili olmayan meme başının Paget hastalığı** T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az • T1mi: En büyük çapı 0,1 cm veya daha az olan tümör • T1a: Tümörün en büyük çapı 0,1 cm’den büyük, 0,5 cm veya daha küçük • T1b: Tümörün en büyük çapı 0,5cm’den büyük, 1 cm veya daha küçük • T1c: Tümörün en büyük boyutu 1 cm’den büyük, 2 cm veya daha küçük T2: Tümörün en büyük boyutu 2 cm’den büyük, 5 cm veya daha küçük T3: Tümörün en büyük boyutu 5cm’den büyük T4: Tümörün boyutu önemsenmeden göğüs duvarına veya deriye direkt yayılımın bulunması (Ülserasyon, deri nodülleri)*** • T4a: Göğüs duvarına yayılım (Göğüs duvarı; kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını içerir, ancak pektoral kası içermez) • T4b: Ödem (portakal kabuğu görünüm) veya meme derisinde ülserasyon veya aynı taraf memede satellit deri nodülleri (İnflamatuvar karsinom kriterlerini karşılamıyor) • T4c: Yukarıda belirtilen 4a ve 4b’nin birlikte görülmesi • T4d: İnflamatuvar Karsinom****
*İnvaziv karsinom tanısı almış, neoadjuvan tedavi gören ve tedavi sonrası tam yanıt gösteren (rezidüel tümör izlenmeyen) hastalar ypT0N0 veya ypTisN0 (ypTx değil) olarak evrelendirilir (y:tedavi sonrası) **Tümör ile birlikte bulunan Paget hastalığı tümörün boyutuna ve karakteristiklerine göre sınıflandırılır ***Sadece dermiş tutulumu T4 sayılmaz ****İnflamatuvar karsinom, eritem ve ödem varlığında meme derisinin en az 1/3’ünün tutulumunu gerektirir
Klinik Lenf Nodu Tutulumu (cN)
cNX: Bölgesel lenf nodu saptanamıyor cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok cN1: İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodu(nodları) metastazı • cN1mi: mikrometastazlar (yaklaşık 200 hücre, 0.2 mm’den büyük, 2 mm’den küçük) cN2: Fikse veya konglomere ipsilateral level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda internal mammarian lenf nodu metastazı olması • cN2a: İpsilateral level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı, fikse veya konglomere • cN2b: Sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı , aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın cN3: İpsilateral infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu (nodları) metastazı, level 1,2 aksiller lenf nodu metastazı olsun veya olmasın ; veya İpsilateral internal mammarian lenf nodu ve level 1,2 aksiller lenf nodu metastazıları veya İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı, aksiller veya mammarian lenf nodu metastazı olsun veya olmasın • cN3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodu (nodları) metastazı

• cN3b: İpsilateral internal mammarian lenf nodu (nodları) veya aksiller lenf nodu (nodları) metastazları • cN3c: İpsilateral supraklavikular lenf nodu (nodları) metastazları
Patolojik Lenf Nodu Tutulumu (pN)
pNx: Bölgesel lenf nodu saptanamıyor pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece ITC* mevcut • pN0(i+): Bölgesel lenf nodunda (nodları) sadece ITC mevcut (<0,2 mm malign hücre kümeleri) • pN0(mol+): Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile pozitif moleküler bulgular fakat ITC belirlenemedi pN1: Mikrometastaz; veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı; ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisinde internal mammarian lenf nodlarında mikro veya makrometastaz olması • pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm'den büyük ve/veya 200 hücreden çok fakat hiçbirisi en büyük boyutunda 2 mm'den büyük değil) • pN1a: En azından bir tanesinin en geniş boyutu 2 mm'den büyük, 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz • pN1b: İpsilateral internal mammarian sentinel lenf nodunda metastaz, ITC hariç • pN1c: pN1a ve pN1b'nin kombinasyonu pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı yokluğunda klinik olarak tespit edilebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı • pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en az bir tanesinde çap 2 mm'den büyük • pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik olarak tespit edilebilen internal mammarian lenf nodlarında metastaz pN3: 10 veya daha fazla sayıda aksiller lenf nodu metastazı; veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı; veya level 1,2 aksiller lenf nodlarında 1 veya daha fazla metastaz varlığında klinik olarak tespit edilebilen ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı olması; veya 3 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve klinik olarak negatif internal mammarian lenf nodlarında sentinel lenf nodu biyopsisinde mikro veya makrometastaz olması; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı • pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tanesi 2 mm'den büyük) veya infraklavikular (level 3 aksiller) lenf nodu metastazı • pN3b: cN2b varlığında (görüntüleme ile pozitif internal mamarian lenf nodu) pN1a veya pN2a; veya pN1b varlığında pN2a • pN3c: Aynı tarafta supraklavikular lenf nodu (nodları) metastazı
*izole tümör hücreleri (ITC), 200 hücreden az küme, tek hücreler halinde ya da <0,2 mm çaplı olarak tanımlanır. Rutin histolojik kesitlerde veya immünohistokimyasal yöntemlerle saptanabilir. Yalnızca ITC'leri içeren lenf nodları, N sınıflandırılması için toplam pozitif düğüm sayısından hariç tutulur, ancak değerlendirilen toplam düğüm sayısına dahil edilmelidir
M- Uzak Metastaz
M0: Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok • cM0(i+): Mikroskopik olarak saptanan tümör hücrelerinin veya 0,2 mm'den büyük olmayan depozitlerin varlığında klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz kanıtı yok cM1: Klinik ve radyolojik olarak saptanan uzak metastaz varlığı pM1: Histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir uzak organ metastazı; veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük metastaz

Tablo 2. Meme Karsinomu TNM Evrelemesi

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
1A	T1	N0	M0
1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
3C	HERHANGİ BİR T	N3	M0
4	HERHANGİ BİR T	HERHANGİ BİR N	M1

2.9. Meme Kanseriinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanserinde yüksek risk grubunu ve klinik farklılıkları belirlemek için prognostik faktörler incelenir.

2.9.1. Tümör Boyutu

Primer meme tümörünün en büyük çapı olarak tanımlanan tümör boyutu, erken dönemde önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (55,56).

Meme kanserinde nüks riski ve lenf nodu tutulumu olmayan hastaların tedavi seçiminde önemli rol oynayan prognostik faktördür (5).

2.9.2. Grade

Meme kanserinde tedavi seçiminde, hastalığın seyrini öngörmede kullanılan histolojik grade önemli bir prognostik faktördür (24,57). Patologlar tarafından tübül oluşumu, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivitenin değerlendirildiği modifiye

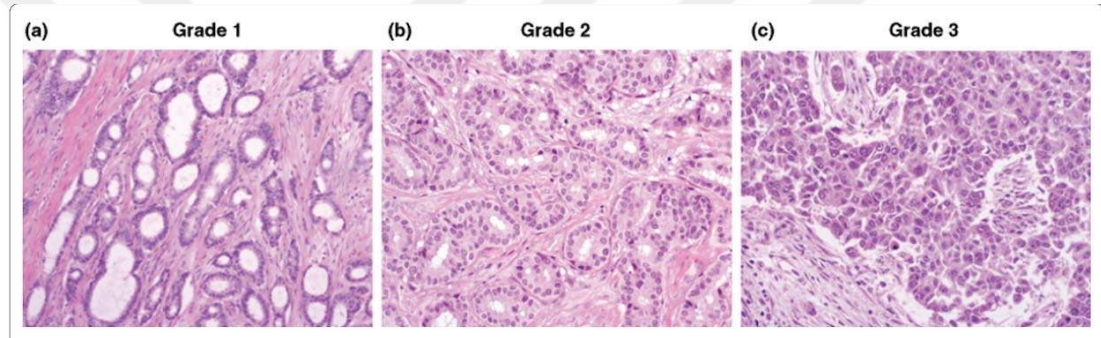
Bloom-Richardson grade sistemi kullanılmaktadır (58). Bu grade sisteminde her faktör 1-3 arasında bir ölçekte puanlanır ve sonrasında tüm puanlar toplanarak grade belirlenir (3).

Grade 1: tümörün toplam skoru 3-5

Grade 2: tümörün toplam skoru 6-7

Grade 3: tümörün toplam skoru 8-9

Grade 1 tümörler %85, grade 2 tümörler %60, grade 3 tümörler %15 oranında 10 yıllık sağ kalıma sahiptirler (59).



Şekil 5. Nottingham Grade Sistemine Göre Meme Kanserin Histolojik Grade Gösterimi **(a)** Grade 1 iyi diferansiye tümör; orta dereceli nükleer pleomorfizm, düşük mitotik aktivite, normal meme terminal duktus lobüler ünitesi ile yüksek benzerlik ve yüksek derecede tübül formasyonu (>%75) **(b)** Grade 2 orta derecede farklılaşmış tümör **(c)** Grade 3 kötü diferansiye tümör; yüksek mitoz oranı, belirgin derecede hücresel pleomorfizm, tübül formasyonunun yokluğu (<%10) ile karakterize (58)

2.9.3. Proliferasyon Hızı (ki67)

Ki67 proteini proliferasyonun hücresel bir belirteçidir (60). Özellikle meme kanserli hücrelerin proliferasyonunu göstermede önemli bir belirteçdir (61,62). İmmünohistokimyasal (İHK) yöntemle nükleer boyanma yüzdesi hesaplanarak ki67 bulunmaktadır (63). Ki67, tedaviye yanıt ve nüks süresi ile birlikte kanserin agresif gidişatı hakkında öngörude bulunmamızı sağlar (61,62).

2.9.4. Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

Günümüzde uzak metastataz olmaması halinde meme karsinomunun prognozunu belirlemede en önemli belirteç aksiller lenf nodlarının tutulumudur. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım lenf nodu tutulumu arttıkça azalır (4). Aksiller lenf nodu tutulumu üç kategoriye ayrılır; makrometastaz (>2mm), mikrometastaz ve izole tümör hücreleri (ITC) (64). Aksiller lenf nodu tutumu olmayan hastalarda 10 yıllık sağkalım %70-80 iken, 1-3 lenf nodu tutulumu varlığında %35-40, 10'dan fazla lenf nodu tutulumunda bu oran %10-15'tir (65).

2.9.5. Histolojik Tip

Meme malignitelerinin büyük kısmı epitelyal kökenlidir ve karsinom olarak adlandırılırlar. Eskiden invaziv karsinom olarak bilinen, spesifik olmayan tip (NST) invaziv meme kanseri %40-80 oran ile en sık görülen tiptir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %25'i kendine özgü büyüme paternleri ve sitolojik özellikleri nedeni ile spesifik alt tipler olarak kabul edilir (61).

Histolojik tiplendirme için WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2019 sınıflandırılması kullanılmaktadır (66). Spesifik grup içerisinde bulunan ve daha az sıklıkta görülen; kribriform, tübüler, müsinöz gibi alt tiplerde 10 yıllık sağ kalım %80 üzerindedir (67). Az diferansiye, taşlı yüzük hücreli ve inflamatuvar karsinomlar ve karsinosarkomlar agresif gidişlidir (68).

2.9.6. Lenfovasküler İnvazyon

Tümör hücrelerinin çevresinde lenfatikler ve küçük kapiller içerisinde bulunmasına lenfovasküler invazyon (LVİ) denir. Özellikle T1 tümör boyutuna sahip ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda LVİ değerli bir prognostik belirteçtir. Aksiller lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz riskinde artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (69).

2.9.7. P53

P53 genindeki fonksiyon kaybına neden olan mutasyonları; osteosarkomlar, lösemi, beyin tümörleri ve meme kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünde

saptanmıştır (61,70). P53; apoptoz, DNA onarımı ve hücre yaşlanma dahil olmak üzere hücre stres yanıtlarına aracılık ederek normal hücre hemostaz için gerekli olan tümör supressör genidir (71).

Meme kanserinde p53 mutasyon prevalansı triple negatif meme kanserli hastalarda yaklaşık %80 iken Luminal A meme kanserinde %10 olarak görülmektedir (72). Meme kanserinde p53 mutasyonunun prognostik rolünü gösteren birçok çalışma yapılmıştır (73,74). Çalışmalar incelendiğinde tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve hormon reseptörü durumundan bağımsız olarak p53 mutasyonu olan hastalar, olmayanlar ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahip oldukları bulunmuştur (74,75).

P53 mutasyonu taranan meme kanserli 1800 hastanın bulunduğu bir çalışmada, 10 yıllık ölüm riski p53 mutasyonu var olan hastalarda yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur (75). Tüm yapılan çalışmalarda benzer ilişki bulunamamasının nedeninin, p53 değerlendirilmesinde İHK yöntemlerinin kullanılmasıdır (76).

2.9.8. Evre

Meme kanseri evrelemesinde AJCC Evreleme Sistemi kullanılmaktadır. Meme kanseri için beş yıllık sağkalım incelendiğinde; evre 1 hastalıkta %92, evre 2 için %75, evre 3 de %46 ve evre 4 için %13 olarak belirlenmiştir (65).

2.9.9. Östrojen ve Progesteron Reseptörü

Östrojen ve progesteron steroid yapılı hormonlardır. Östrojen ve progesteron intrasellüler reseptörlere bağlanarak, hormon-reseptör kompleksini oluştururlar. Aktifleşen bu kompleks nükleus içindeki DNA sekanslarına bağlanır ve hormon aktivitesine neden olan transkripsiyonu gerçekleştirirler.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Amerikan Patologlar Koleji'nin kılavuzlarına göre tüm invaziv meme karsinomlarında hem ER hem de PR analizinin rutin olarak yapılmasını önermektedir. Neoplastik hücrelerde immünohistokimya yöntemiyle ER ve PR ekspresyonlarının gösterilmesi rutin olarak

kullanılmaktadır. ER ve PR pozitif kabul edilebilmesi için nükleer boyanma yüzdesinin en az %1 olması gereklidir (77).

Östrojen reseptörü, meme kanseri yönetiminde endokrin tedavinin değerlendirilmesi amacıyla en yaygın kullanılan prediktif belirteçtir. ER aynı zamanda meme kanseri sınıflandırılmasında ana unsurdur. ER pozitif ve negatif meme kanseri farklı klinik, moleküler ve epidemiyolojik özelliklere sahiptir. Yüksek östrojen reseptörü seviyesine sahip meme kanserli hastaların sonuçları, östrojen reseptörü negatif gruba göre daha iyidir. Östrojen reseptörü düzeyinin en önemli prognostik değeri endokrin tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. ER negatif meme kanserli hastalar endokrin tedaviye yanıt vermezken, ER pozitif tümörler endokrin tedaviye değişken derecelerde yanıt verir. Güçlü ER pozitifliği olan hastaların %70'i endokrin tedaviye yanıt verirken, düşük ER seviyesine sahip tümörler daha az oranda yanıt verir (78).

Progesteron reseptörü geni ER'ne bağlı bir gen ürünü olarak ER tarafından düzenlenir. PR varlığı ER yolunun sağlam ve işlevsel olduğunu gösterir (79). ER pozitif tümörlerde progesteron reseptörü pozitif olması iyi prognoz belirteci olarak değerlendirilmektedir (80).

ER ve PR düzeyleri ile genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır (81).

ER pozitif meme kanseri ile ER negatif meme kanserli hastalar arasında ilk beş yıldaki yıllık nüks oranı karşılaştırıldığında ER pozitif grupta oran daha düşük olsa da yapılan çalışmalar daha uzun takiplerde oranın daha yüksek olabileceğini göstermektedir (82).

Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü incelendiğinde; her ikisinin pozitif olduğu tümörlerde %80 hormonal tedaviye yanıt varken, sadece bir tanesinin pozitif olduğu tümörlerde bu oranın %40 olduğu, her ikisi de negatif ise bu oranın %10 olduğu gösterilmiştir (83).

2.9.10. Androjen Reseptörü

Androjen reseptörü (AR), östrojen ve progesteron reseptörünü de içeren nükleer steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Steroid hormon reseptörleri, hücre içi sinyal yollarının kritik bileşenleridir ve gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri olarak çok önemli bir rol oynar. Meme kanserinde östrojen ve progesteron reseptörünün prognostik ve prediktif rolleri yaygın olarak bilinmesine rağmen, AR'nin meme kanserindeki rolü hala net ortaya konulamamıştır (8).

Androjen reseptörü meme kanserinin %50'sinden fazlasında eksprese edilir, fakat varlığı immünohistokimya kullanılarak antikora ve kabul edilen sınır değerine göre değişmektedir (9). Meme kanserinde androjen reseptörünün prognostik belirteç olarak kullanılması uygun görülmektedir, fakat androjen reseptörünün farklı meme kanseri alt tiplerinde prognostik rolünü daha iyi tanımlamak için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (10). Androjen reseptörünün önemi göz önüne alındığında, tanımlanmasının rutin hale gelmesini ve ER, PR ve HER2 ile birlikte dördümlü panel şeklinde taranmasını öneren birçok yazı mevcuttur (84).

Kadınlarda dolaşımdaki androjenler esas olarak adrenal bezler (dehidroepiandrosteron-sülfat-DHEAS, dehidro-androstenedion-DHEA, androstenedion-A4) ve overler (testosteron, A4, DHEA) tarafından salgılanır. Beyin, kemik ve meme gibi periferik dokularda testosteron, DHT (dihidrotestosteron) ve metabolitleri üretilir. Bu hormonlar üreme sisteminde, kas büyümesinde ve kemik kaybının önlenmesinde rol oynar (85).

Androjen hormonlarının konsantrasyonu yaşam boyu farklılık gösterir. Testosteron salgısı üreme yıllarında azalır, menapoz döneminde ise hala mevcuttur. Çünkü androjenlerin overdeki üretimi östrojen ve progesterona kıyasla daha az miktarda azalır (10).

Androjenlerin östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimi mRNA düzeyleri meme karsinomlarında normal meme dokusuna göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Testosteronun DHT'ye dönüşümünü sağlayan 5-alfa redüktaz enzim aktivitesinde meme karsinomlarında normal meme dokusuna göre 4-8 kat arttığı

gösterilmiştir. Meme karsinomlarında DHT konsantrasyonu 3 kat daha yüksek bulunmuştur (86). Androjenlerin meme kanseri riskini AR yoluyla direkt veya östrojene aromatisasyon yolu ile indirekt olarak arttırabilir (87). Meme kanseri riskinde artış ile yüksek androjen seviyeleri arasındaki ilişkiyi destekleyen birçok çalışma vardır (88).

Meme kanserinde androjenlerin hem pro hemde anti-tümörejenik ikili etkileri olduğu görülmektedir.

Androjen reseptörü geni Xq11-12 kromozomunda lokalize olmuştur. N-terminal uç, DNA bağlayıcı uç ve ligand bağlayıcı uç olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Androjenlerin yokluğunda AR sitoplazmada ısı-şok proteinlerine bağlı olarak inaktif bir şekilde bulunur. Androjenler, etkilerini çekirdekte gösteren membran androjen reseptörlerine bağlanan ligandlardır (10).

Dolaşımdaki androjenler C-terminal uca bağlanarak konformasyonel değişiklik sonucu AR dimerizasyonuna neden olur. AR nükleusa transloke olur ve ER -PR varlığına bağımlı olarak bir etki ortaya çıkarır (89). Gen transkripsiyonu aktivasyonu hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve hücre farklılaşması ile sonuçlanan mRNA sentezine, ardından protein sentezine neden olur (90).

ER pozitif tümör hücrelerinde androjen 5 alfa-dehidro-testosteron yüksek konsantrasyonlarının, ER ve AR eksprese eden meme kanseri hücre dizilerinde proliferasyonun inhibisyonuna ve hücre hayatta kalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Aynı hücre dizilerinde AR'nin DHT ile aktivasyonunun, tamoksifen etkisine benzer bir şekilde östrojen bağımlı sinyalleşmenin azalmasına neden olan bir etki ortaya çıkarır. Bu nedenle AR, ekspresyonunun hücre proliferasyonu ve apoptozun azalmasıyla ilişkili olması mümkündür (91).

Bazı çalışmalarda ER pozitif tümörlerde AR'nin kanser hücre yayılımını ve hormonal tedaviye direnci desteklediği gösterilmiştir (10).

AR ekspresyonu triple negatif meme kanserli hastaların %25-75'inde bulunmuştur. Ksenograft fare modelleri ve hücre dizilerinde yapılan prelinik çalışmalarda; triple negatif meme kanseri alt kümesinde tümör proliferasyonunun AR

varlığı ile birlikte androjen sinyalleşmesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda, enzatulamid ve bikalutamid gibi AR inhibitörleri kullanılarak iyi sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmacılar hücre canlılığı ve proliferasyonu için AR sinyalleşmesi ve AR uyarımının gerekli olduğunu göstermiştir (10).

Triple negatif meme tümörlerinde tek tedavi olasılığı sitotoksik kemoterapi rejimleri olduğu düşünüldüğünde, AR potansiyel bir hedefe yönelik tedavi gibi görünmektedir (92).

AR'nin meme kanserli hastaların sağkalımına etkisi ile ilgili klinik çalışma sonuçları tartışmalıdır. Retrospektif çalışmalar, TNMK'daki AR varlığının daha uzun süreli hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu öne sürdü. Başka bir çalışma, neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtı rağmen, metastatik olmayan hastada AR varlığının genel sağkalım ve hastalıksız sağ kalımı uzatabileceği göstermiştir (10). Dieci ve ark. yaptığı çalışmada AR ekspresyonunun TNMK hastaları için kötü sonuçlarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (93).

Guiu ve ark. yaptığı bir çalışmada TNMK popülasyonunda hem AR hem de FOXA-1 genlerini değerlendirdi. AR ekspresyonu, önemli ölçüde daha yaşlı ve AR negatif tümörlerden daha sık nodal tutulumu olan hastalarda mevcuttu. Bu tümörler daha düşük histolojik dereceye ve PIK3CA(meme kanseri gelişiminde önemli rol oynayan bir gen) düzeyine sahiptir (94).

Sonuç olarak androjen reseptörü ekspresyonu ER pozitif meme kanseri vakalarının yaklaşık %60-90'ında saptanır. Meme kanserinin bu alt tipinde AR varlığı iyi prognostik faktördür. Androjen reseptörü aktivasyonu ile ER alfa baskılanması meydana gelir. ER alfa, ER pozitif meme kanserinde tümör proliferasyonunu teşvik etmede baskın bir yol olduğundan, ER alfanın baskılanması hastalığın ilerlemesini azaltabilir. Bu nedenle AR, ER pozitif meme kanserli hastalarda daha iyi sonuçlara yol açar (10). HER2 pozitif/ ER negatif meme tümörlerinin yaklaşık %70'i AR pozitif olarak saptandı. ER pozitif tümörlerin aksine bu grupta AR pozitif hastalar çalışmalarda daha kötü bir klinik sonuç ile ilişkilendirilmiştir (95). TNMK'daki veriler AR'nin bu alt tipte olumlu bir prognostik faktör gibi görüldüğünü göstermiştir. AR'nin rutin değerlendirilmesi AR hedefli

tedavilerden fayda görebilecek hasta grubunun belirlenmesi için önemlidir. Özellikle bu alt tipte hem terapötik olanakların eksikliği hem de kötü prognoza sahip olması nedeniyle AR gelecek vaat eden terapötik bir hedeftir (10).

2.9.11. HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2)

HER2, ERBB2 geni tarafından kodlanan bir onkogendir. Hücre gelişim ve proliferasyonunda görevli olan HER2 onkogenin aşırı ekspresyonu, primer invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'inde bulunur (96). Meme kanserinde prognostik bir parametre olup, tedavi cevabını belirleyen prediktif bir belirteçtir. HER2 pozitifliği kötü prognozla ilişkilendirilmesine rağmen, HER2 hedefli monoklonal antikorlara cevap şansı oluşturmaktadır (83).

2.10. Triple Negatif Meme Kanseri

Triple negatif meme kanseri (TNMK), östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) ekspresyonu eksikliği ile karakterize heterojen bir hastalık grubunu içerir (7).

TNMK, dünya çapında teşhis edilen meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (97). TNMK, meme kanseri alt tiplerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. TNMK'lı hastalar, hastalığın daha agresif bir kliniğe sahip olması ve hedefe yönelik tedavilerin eksikliği nedeniyle daha yüksek nüks ve ölüm riskine sahiptir (7).

TNMK, Afrika kökenli Amerikalı veya Hispanik ırk, daha genç yaş ve tanı anında ileri evre, yüksek mitotik indeks ve BRCA1 mutasyonları ile ilişkilidir (8). Herhangi bir hedefe yönelik tedavinin olmaması nedeniyle, sitotoksik kemoterapi TNMK için tıbbi tedavinin temel unsuru olarak devam etmektedir. Fakat diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında sonuçlar kötüdür. İleri evre TNMK'lı hastaların medyan sağ kalımı 13 aydır (98).

Hormon pozitif meme kanserli hastalarda geç dönemde öncelikle kemik ve yumuşak doku metastazı görülürken, TNMK'lı hastalarda daha erken dönemde

visseral organ metastazları görülür. TNMK'lı hastalar daha yüksek metastaz riskine sahiptir (99).

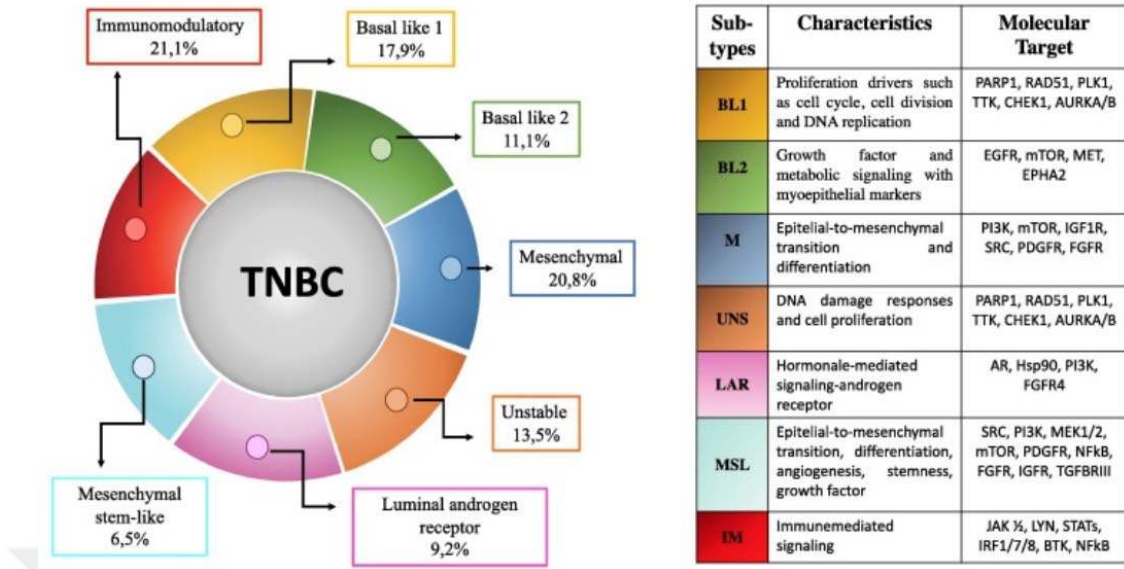
TNMK'nın histolojik alt tiplendirmesinde çoğunluğu spesifik olmayan invaziv karsinom (NST) oluşturur. Diğer histolojik alt tipler ise; invaziv lobüler karsinom, metaplastik karsinom, myoepitelyal karsinom, apokrin karsinom, adenoid kistik karsinom, nöroendokrin karsinom ve sekretuar karsinomdur (100).

Son 10 yılda, invaziv meme karsinomlarını alt tiplere sınıflandırmak için gen ekspresyon profili kullanılmıştır. Gen ekspresyon sınıflandırılmasına göre, TNMK vakalarının çoğu bazal benzeri alt tiptedir. Bazal benzeri alt tip, yüksek mitotik indeks, erken hastalık nüksü ve kötü sonuçlar ile karakterizedir (8).

Lehman ve ark. TNMK'yı gen ekspresyon profili kullanarak 6 farklı alt tipe sınıflandırdılar (101).

- Bazal benzeri-1, DNA tamir ve hücre proliferasyon genlerini içerir
- Bazal benzeri-2, EGFR, Wnt/beta katenin, insülin benzeri büyüme faktörü gibi hücre sinyal yollarından zengindir
- İmmünmodülatör, tümör nekroz faktörü, JAK/STAT gibi immün yolak ile ilişkili genleri içerir
- Mezenkimal ve mezenkimal kök hücre benzeri alt tip ise hücre farklılaşması, meme kanseri kök hücreleri ile ilgili genleri içerir
- Luminal androjen reseptör (LAR) alt tipi ise AR yolları ile ilgili genleri içerir

LAR alt tipi, androjen reseptörü sinyaline bağlıdır. AR, TNMK'nın birçok moleküler alt tipinde eksprese edilebilmesine rağmen, LAR alt tipi en yüksek AR ekspresyon seviyesine sahiptir (8).



Şekil 6. TNMK'da Lehman Sınıflandırılması ,2011 (102)

2.11. Meme Kanserinin Patolojik Sınıflandırılması

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflandırması invaziv meme tümörlerini büyüme paternleri ve sitolojik özelliklerine göre duktal ve lobüler karsinom olarak tanımlar.

2.11.1. İnvaziv Duktal Karsinom

Meme kanseri vakalarının %65-80'ini temsil eden, en yaygın histolojik tip invaziv duktal karsinomdur. Çoğu sınıflandırma sisteminde, infiltratif duktal karsinom, spesifik olmayan tip invaziv karsinom veya spesifik olmayan tipin infiltratif karsinomu şeklinde terimlerle adlandırılır. İnvaziv duktal karsinom bir dışlama tanısıdır (diğer invaziv meme kanseri histolojik tiplerinin özelliklerini göstermemesine göre tanısı koyulur).

2.11.2. İnvaziv Lobüler Karsinom

Meme kanserli hastaların %10-15'ini oluşturan, ikinci en yaygın histolojik tiptir. Sıklıkla multifokal ve multisentriktir. İn-situ ve invaziv duktal karsinomdan ayıran en temel özellik E-cadherin ekspresyonundan yoksun olmasıdır. Meme

duktusunu çepeçevre sararak infiltre eden neoplastik epitelyal glandüler hücreler ile karakterizedir (24).

2.11.3. Meme Karsinomunun Spesifik Tipleri

Özel türler invaziv meme karsinomlarının %10'unu oluşturur. İnvaziv duktal karsinoma göre farklı prognoz taşırlar. Saf tübüler, müsinöz, papiller ve kribriform özelliklere sahip meme kanserlerinin, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoza sahip oldukları kabul edilmektedir. Mikropapiller tümörlerde yüksek sistemik rekürrens riski vardır (103).

2.11.4. Karsinoma İn-Situ

Karsinoma in-situ, stromal invazyon olmaksızın bazal membrana sınırlı malign meme epitel hücrelerinin proliferasyonudur. Duktal karsinoma in-situ (DKIS) ve Lobüler karsinoma in-situ (LKIS) olarak iki tiptir. DKIS in-situ karsinomların %80-85'ini oluşturur (24).

2.12. Meme Kanseri Moleküler Sınıflandırılması

Meme kanseri gen ekspresyon profili kullanılarak Luminal A, Luminal B, HER2 zengin tip, Bazal benzeri ve Null tip (beş merkerda negatif) olmak üzere 5 alt gruba ayrılmıştır. Bu sınıflandırmada immünhistokimyasal olarak ER, PR, HER2, sitokeratin 5/6, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), ki67 antikorları kullanılmıştır (6).

2.12.1. Luminal A

Luminal A, tüm meme kanserleri içerisinde en sık görülendir. Meme duktus luminal epitelleri ile ilişkilidir ve östrojen reseptörü ile aktive edilen genler tarafından eksprese edilir. İmmünhistokimyasal profiline bakıldığında östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyonu varken, HER2 negatif olarak saptanır. Luminal A tümörler düşük ki67 indeksi, düşük derece nükleer polimorfizm ve düşük histolojik dereceye sahiptirler (104).

Luminal A tip meme kanserli hastalar diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında, düşük relaps oranına sahiptirler ve genelde daha iyi prognoz gösteriler (105). Rekürrens sıklıkla kemikte olur. Karaciğer, akciğer ve SSS (santral sinir sistemi) metastazları diğer tiplere oranla nadirdir (104).

Kısaca Luminal A tip tümörler; ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif, ki67 <%14 olarak karakterizedirler. Sistemik kemoterapiye patolojik tam yanıt zayıftır. Hormonoterapiye tedavi yanıtları çok iyidir. PI3K (fosfotidilinositol 3-kinaz) mutasyonu sık olarak görülürken, p53 mutasyonu nadir olarak görülmektedir.

2.12.2. Luminal B

Tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturur. Luminal A tümörlerle karşılaştırıldığında, daha agresif fenotip, yüksek histolojik derece, yüksek proliferasyon oranı ve kötü prognoza sahiptirler (105).

En sık rekürrens kemikte olur. Nadirde olsa karaciğerde visseral organ metastazı görülebilir. Luminal B tümörlerde nadiren olmakla birlikte HER2 ekspresyonu görülebilir (106).

Luminal B tümörler Luminal A tümörlerle karşılaştırıldığında, sistemik kemoterapiye daha çok sensitif, hormonoterapiye daha az sensitiftirler (104).

Özetle Luminal B tümörler, ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif (nadiren küçük bir kısımda pozitif), ki67>%14 şekilde immün profile sahiptirler. Sistemik kemoterapiye patolojik yanıt ortadır. Sadece hormon tedavisine yanıt zayıftır. P53 mutasyonu Luminal A tümörlere göre daha sıktır.

2.13.3. HER2 Zengin Tip

HER2 zengin tip meme kanserli hastalar ER, PR negatifken, HER2 onkogen ekspresyonu yüksektir. Ki67 indeksleri yüksektir. HER2 zengin tip meme kanseri agresif seyirli, yüksek histolojik dereceye sahip ve kötü prognozlu tümörlerdir (24).

HER2 hedefli tedaviler ile prognoz iyileştirilebilir (107). Sistemik keomerapiye patolojik tam yanıt iyidir, tedaviye trastuzumab eklenmesi ile yanıt daha da iyi olur.

HER2 tümörler diğer tümörlerle kıyaslandığında aksiller lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve uzak metastazın bu tipte daha sık görüldüğü saptanmıştır (83).

2.13.4. Bazal Benzeri Tip

Meme kanseri vakalarının yaklaşık%15'i bazal benzeri gruptan oluşur (106). Bu alt tip proliferasyon ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu ile karakterizedir. ER, PR ve HER2 negatif olup, ki67 oranı yüksek, sitokeratin 5/6 ve/veya EGFR pozitifler (24).

Bazal benzeri tümörler %90 oranında TNMK grubunu içerir. Fakat bazal benzeri tümörler tümüyle triple negatif tipte olmadığı gibi tüm TNMK'lar da bazal benzeri moleküler tipte değildir. Bu yüzden birbirinin yerine kullanılması uygun değildir. Bazal benzeri alt tip, genç hastalarda daha sık izlenmektedir. Yüksek histolojik derece, yüksek ki67 oranı, santral fibrotik odak ve DKIS ile birlikteliği az ya da hiç olmaması genel özelliklerindendir (108).

2.14. Meme Kanseri Tedavisi

Meme kanseri tedavisinde sistemik ve lokal tedavi olarak iki temel yaklaşım mevcuttur. Lokal tedavi kapsamında, kitlenin cerrahi olarak çıkartılması, aksiller lenf nodu diseksiyonu veya sentinel lenf nodu biyopsisi ve postop dönemde radyoterapi verilmesi vardır. Sistemik tedavi kapsamında ise sitotoksik kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedaviler vardır.

2.14.1. Cerrahi Tedavi

Mastektomi ve meme koruyucu cerrahi olarak iki temel yaklaşım vardır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) özellikle meme koruyucu cerrahi uygulanan evre 1-2 meme kanserli hastalara cerrahi sonrasında standart olarak radyoterapi uygulanmasını önermektedir. Milan I ve NSABP B-06'ya ait araştırmalarında

sağkalım sonuçlarına bakıldığında, radikal mastektomi ile meme koruyucu cerrahi sonrasında radyoterapi verilen hastalar kıyaslandığında ciddi bir fark görülmemiştir (109).

Meme Koruyucu Cerrahi (MKC): Kitlenin etrafındaki en az 1 cm'lik normal meme dokusunu da kapsayacak ve cerrahi sınırlar negatif kalacak şekilde çıkarılmasıdır. Meme koruyucu cerrahi yöntemleri, parsiyel mastektomi, lumpektomi, segmenter mastektomi, geniş lokal eksizyon ve kadrenektomidir. Bu hastaların tedavisine postoperatif dönemde mutlaka radyoterapi eklenmelidir (110).

Bu tedavi modalitesinin uygulanmasındaki rölatif kontrendikasyonlar skleroderma, lupus gibi aktif bağ dokusu hastalıklarının olması, aile hikayesi pozitif 5 cm'den büyük çapa sahip tümörlerdir. Gebeliğin ilk iki trimesterinde olma, önceki göğüs duvarı radyoterapi öyküsü ve memede multisentrisite ile yaygın mikrokalsifikasyon bulunması mutlak kontrendikasyonlardır (111).

Mastektomi: Modifiye radikal mastektomi ve basit (simple) mastektomi olarak ikiye ayrılır. Simple mastektomi, meme başı, areola ve derinin çıkarılmasıdır. Klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu görülmemişse sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) mutlaka yapılmalıdır. Klinik veya SLNB sonucunda metastaz tespit edilmişse hastaya modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılmalıdır. MRM, mastektomiye ek olarak aksiller lenf nodu diseksiyonun yapılmasıdır. ACOSOG Z011 çalışmasında 2 ve daha az sentinel lenf nodu saptanan hastalarda aksiller diseksiyon yapılmamasını önermektedir (109,112).

2.14.2. Radyoterapi

Bu tedavi seçeneğinin temel hedefi sağkalım süresini arttırmak ve lokal nüksleri önlenmektir. Metastatik hastalığa sahip vakalarda palyasyon veya küratif tedavi amacıyla kullanılabilir. Diğer tedavi seçenekleri gibi radyoterapi de mutlaka bireyselleştirilerek planlanmalıdır. Hastalara adjuvan kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi, immünoterapi veya endokrin terapiler ile aynı anda uygulanabilir. Meme kanserli hastalarda gelişen beyin ve kemik metastazları için uygulanan stereotaktik vücut radyoterapisinde (SBRT) sonuçlar oldukça başarılıdır (113).

Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda mutlaka rutin olarak tüm meme radyoterapisi uygulanmalıdır. Postoperatif rezidü tümör hücrelerinin ortadan kaldırılarak nüks riskini azaltıp, sağkalım süresini arttırmak amaçlanmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucu tüm meme radyoterapisi ile meme kanseri ilişkili mortalitenin ve lokal nüksün azaldığı saptanmıştır. EBCTCG (Erken Meme Kanseri Denemeleri İşbirlikçi Grubu) tarafından yapılan bir meta-analizde, 10 yıllık lokal nükste %50 düşüş ve 15 yıllık takipte hastalık ilişkili mortalitede %4 oranın düşüş MKC sonrası verilen radyoterapi ile elde edilmiştir. Hastanın 4 ve daha fazla lenf nodu metastazı varsa tüm meme radyoterapisine ek olarak infra-supraklavikular alanlara da lokal radyoterapi uygulanması önerilmektedir (114,115).

Saint Gallen klavuzu incelendiğinde 4 ve üzeri lenf nodu metastazı mevcutsa mastektomi sonrası rutin radyoterapi uygulanması önerilirken, 1-3 lenf nodu metastazı varlığında ek prognostik faktöre bakılması önerilmektedir (116).

NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) klavuzunda ise 1-3 lenf nodu metastazı mevcutsa mastektomi sonrası radyoterapi uygulanması önerilmektedir (117).

2.14.3. Kemoterapi

Kemoterapi sistemik tedavi protokolleri arasında olup adjuvan (postoperatif dönem) ve neoadjuvan (preoperatif dönem) olarak iki kısma ayrılır.

Metastatik meme kanserli hastalar kemoterapi, hormonoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve/veya biyolojik tedaviler ve destekleyici bakım önerilerinden oluşan sistemik tıbbi yaklaşım ile tedavi edilmektedir.

50 yaş altı genç kadınlarda kanser mortalitesi %42'den %32'ye, 50 ile 69 yaş arası kadın grubunda %50'den %47'ye kemoterapi sayesinde düşmüştür (118).

Kemoterapi sırasında sık görülen yan etkilerden olan bulantı ve kusma antiemetikler sayesinde oldukça hafiflemiştir. Nötropeni de sık görülen bir yan etkidir. Tedavi rejimleri sonrası kullanılan G-CSF ile nötropeni azalmıştır (118).

Adjuvan Kemoterapi: Adjuvan kemoterapi ile mikrometastazları yok ederek nükslerin önüne geçmek hedeflenmektedir. Adjuvan kemoterapi rejimleri triple

negatif meme kanseri dahil tüm gruplarda uygulanmaktadır. Sistemik ve lokal nüks riski yüksek, patolojik lenf nodu metastazı olan ve tümör çapının 0,5 cm ve üzeri olan olgularda adjuvan kemoterapi önerilmektedir (119,120).

Saint Gallen konsensusuna göre TNMK'larda tümör çapı 0,5 cm ve altı ve lenf nodu negatif olan vakalarda adjuvan tedavi kararının hasta bazında değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir. Lenf nodu tutulumu ve 1 cm'den büyük tümör çapı olan HER2 pozitif meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi + trastuzumab (anti HER2 tedavisi) verilmesi önerilmektedir (120). HER2 pozitif hastalarda lenf nodu tutulumu mevcutsa, sağkalım süresini uzatmak amaçlı trastuzumab tedavisine ek olarak pertuzumab verilebileceği önerilmiştir (121).

Adjuvan Anti-HER2 (trastuzumab) rejimlerinin optimum tedavi süresinin 12 ay olarak önerilmektedir. Adjuvan kemoterapide ana ilaç grupları taksanlar ve antraksinlinlerdir (122,123).

Adjuvan tedavide antraksiklin bazlı rejim uygulanacaksa mutlaka tedavi öncesi kardiyak değerlendirme (ekokardiyografi) önerilmektedir (124). Postoperatif 4-8 hafta içerisinde adjuvan tedavinin başlanması gerektiği önerilmektedir (125).

Sık kullanılan adjuvan tedavi rejimleri;

- Doksorubisin / Siklofosfamid (AC)
- Dosetaksel /Siklofosfamid (TC)
- Doksorubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel veya Paklitaksel (AC→T)
- Siklofosfamid / Metotreksat / 5-Flourasil (CMF)
- Doksorubisin / Siklofosfamid sonrası Dosetaksel ya da Paklitaksel + 1 yıl Herceptin
- Dosetaksel / Doksorubisin / Siklofosfamid (TAC)

NCCN klavuzuna göre TNMK'li hastalar, aksiller lenf nodu tutulumu olan veya HER2 pozitif gruplarda tümör çapı 0,6 cm'den büyük her hasta için adjuvan tedavi önerilmektedir. Hormon reseptör pozitif (ER, PR pozitif, HER2 NEGATİF) grupta olup tümör boyutu >0,6 cm ve nüks riski yüksek olan hastalara da adjuvan tedavi önerilmektedir. ER, PR pozitif aksiller lenf nodu tutulumu olmayan tübüler ve müsinöz tip kanseri olan hastalara adjuvan tedavi önerilmemektedir (54).

TNMK'da Kemoterapi: Bu alt tipte tek tedavi seçeneği şu anda sistemik kemoterapidir. Çalışmalara bakıldığında bu grupta prognoz daha kötüdür (126,127). Antrasiklinler ve taksanlar ana tedavi seçeneklerini oluştururken, anti metabolitler (kapesitabin, gemesitabin), vinorelbin-eribulin gibi mikrotübül inhibitörleri ve/veya stabilizatörleri, platin bazlı ajanlar (sisplatin, karboplatin) da tedavide kullanılabilir (128). TNMK'da immünoterapi ve androjen reseptörü hedefli tedavi seçenekleri şu anda araştırılmaktadır (129,130).

Neoadjuvan Kemoterapi: Lokal ileri ve inflamatuvar tip meme kanseri olan hastalarda kullanılmaktadır. Tümörü daha düşük bir evreye taşıyarak meme koruyucu cerrahi şansını arttırmak hedeflenmektedir. Neoadjuvan tedavide aynı adjuvan tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Tanı anında inop kabul edilen hastalarda neoadjuvan rejimler sonucunda operasyon imkanı sağlanabilir (131).

2.14.4. Endokrin Tedavi (Hormonal Tedaviler)

Hormon reseptör pozitif meme kanserli hastalarda, HER2 durumu, lenf nodu tutulumu varlığı, tümör boyutu, yaş ve menapoz durumundan bağımsız olarak endokrin tedaviler uygulanmaktadır. Endokrin tedavilerin sistemik ve lokal nüksü azaltmada etkili olduğu saptanmıştır (132). Östrojen reseptör seviyesi, endokrin tedavi başlanan hastalarda tedaviye yanıtın en iyi göstergesidir (133).

Hormon tedavisinde başlıca kullanılan ilaç grupları;

- LHRH (Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Hormon) agonistleri
- Aromataz inhibitörleri (Anastrozol, Letrozol, Eksemestan)

- SERM (Selektif Östrojen Reseptör Modulatorleri)'ler (Tamoksifen, Raloksifen, Toremifen)
- SERD (Östrojen Reseptör Down Regulatorleri) (Fulvestrant)

Postmenapozal ve premenapozal dönemde kullanılabilen tamoksifen, ER pozitif meme kanserli olgularda, yaş grubuna ve kemoterapi alma durumuna bakılmaksızın kanser ilişkili mortalitede %31 düşüşe neden olmuştur (134).

Tanıdan beş yıl boyunca tamoksifen alan hormon pozitif meme kanserli hastalar ile tamoksifen tedavisi almayanlar kıyaslandığında, tamoksifen alan grupta nüks oranının %50 azaldığı saptanmıştır (134).

Tamoksifenin başlıca yan etkileri, endometrial hiperplazi, vajinal kanama, menstürel düzensizliktir. Yapılan araştırmalarda tamoksifen kullanımı sonrası, endometrial kanser riski, derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişme riskinde artış saptanmıştır (135,136).

Hormon reseptör pozitif meme kanserli hastalarda aromataz inhibitörleri postmenapozal dönemde kullanılmaktadır. Letrozol, anastrozol ve eksemestan en sık kullanılan aromataz inhibitörleridir. Premenapozal dönemde over fonksiyonu aktif dönemde aromataz inhibitörü kullanımı, gonadotropin sekresyonunu artırarak dolaşımdaki östrojen düzeyini arttırdığı için önerilmemektedir (137,138).

Hormon reseptörü pozitif HER2 negatif hastalıkta birinci basamak tedavide ilerleme veya tanı anında metastatik başlangıç durumunda PIK3CA (fosfotidilinositol-4,5-bifosfat 3-kinaz) durumu incelenmelidir. Test durumuna göre hastalığın tedavisine alfa izoforma özgü fosfatidil 3 kinaz inhibitörü olan alpesilib tedaviye eklenebilir (139).

Hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif hastalıkta endokrin tedaviye direnç veya semptomatik visseral tutulum yoksa tedavide ilk seçenek endokrin tedavidir. Yaygın visseral metastaz ile birlikte semptomatik son-organ yetmezliği varlığında endokrin tedavi yerine ilk seçenek tedavide kemoterapi tercih edilebilir. Semptomatik son organ yetmezliği bulguları arasında dispne gibi pulmoner

semptomlar, pulmoner lenfanjitik yayılım ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik vardır (140).

Adjuvan endokrin tedavi bitiminden en az 12 ay sonra progresyon gösteren hastalık durumunda veya de novo metastatik hastalarda aromataz inhibitörleri ile CDK 4/6 (siklin bağımlı kinaz 4/6) inhibitörleri ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Aromataz inhibitörü kullanımı için premenapozal kadınlarda over fonksiyonu baskılanmış olmalıdır. CDK 4/6 inhibisyonu tümör baskılayıcı gen retinoblastomun aktivasyonuna yol açarak hücre döngüsü durmasına neden olur. Postmenapozal kadınlar arasında yapılan bir çalışmada letrozol ile CDK 4/6 inhibisyonu kombinasyonunda tek başına letrozol ile tedavi edilen gruba göre daha iyi bir progresyonsuz sağkalım elde edildi (141). 5000'den fazla postmenapozal hastayla yapılan 9 adet randomize çalışmanın meta-analizinde endokrin tedaviye CDK 4/6 inhibitörü eklenmesi genel sağkalımı iyileştirdi, fakat bu hastalarda nötropeni riskinin arttığı saptandı (142).

Başlıca CDK 4/6 inhibitörleri palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib'dir. Palbosiklib ve ribosiklibin nötropeni yan etkisi baskınken, abemasiklibde ishal baskın bir yan etkidir. Ayrıca ribosiklibin karaciğer enzim yüksekliği ve QT uzaması gibi yan etkileri de vardır.

Fulvestrant ile CDK 4/6 inhibisyonu kombinasyon tedavisi aromataz inhibisyonu bazlı tedaviyi tolere edemeyen hastalar için bir tedavi seçeneği oluşturabilir. Daha önce tedavi görmemiş hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif metastatik meme kanseri olan 486 hastada yapılan randomize kontrollü çalışmada, fulvestrant ve palbosiklib grubunda medyan progresyonsuz sağkalım 27,9 ay iken letrozol-palbosiklib için 32,8 aydı, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (143).

2.14.5. Hedefe Yönelik Tedaviler

HER2 pozitif meme kanserinde kullanılan pertuzumab, trastuzumab, neratinib, lapatinib ve trastuzumab emtansin (T-DM1) başlıca hedefe yönelik tedavi ajanlarıdır (144).

Adjuvan trastuzumab tedavisinin 1 yıl süre ile kullanımının, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarını yükselttiği bulunmuştur (145–147).

HER2 pozitif meme kanserli hastalarda, pertuzumabın tedaviye eklenmesi ile hastalıksız sağkalım oranlarında ciddi oranda artış gözlenmiştir. Pertuzumab tedavisinin en sık karşılaşılan yan etkisi diyaredir (145).

Metastatik TNMK'lı hastalarda ileri evre meme kanseri için geçerli olan tedavi ilkelerinin çoğu geçerlidir. HER2 hedefli tedaviler ve homonoterapiler TNMK'da etkisiz olduğu için kemoterapi sistematik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Yapılan birkaç çalışmada PARP (poli (ADP-riboz) polimeraz) inhibitörleri ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin TNMK'da hedefe yönelik tedavide rolü olduğu gösterilmiştir.

Hızlı ilerleyen visseral hastalık veya yaygın hastalık durumunda metastatik triple negatif meme kanserli olgularda kombine kemoterapiler önerilmektedir. Eğer hızlı ilerleyen visseral hastalık yoksa metastatik TNMK'lı hastalarda PD-L1 (programlanmış hücre ölüm ligand-1) ve germline BRCA ½ mutasyonları rutin olarak bakılmalıdır.

Germline BRCA ½ mutasyonu negatif ve PD-L1 kombine pozitif skoru ≥ 10 olan hasta grubunda pembrolizumab ve kemoterapi (pembrolizumab ile paklitaksel, nab-paklitaksel veya karboplatin-gemsitabin) kombinasyonu tedavide önerilmektedir (148).

Atezolizumab ve nab-paklitaksel kombinasyonu PD-L1 pozitif ileri evre metastatik triple negatif meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavide onay almıştı. Fakat İmpassion 131 çalışmasında progresyonsuz sağkalımda iyileşme sağlamaması nedeni ile tedavi onayı geri çekilmiştir (149).

Daha önce birinci basamak veya metastatik hastalık nedeni ile kemoterapi ile tedavi edilen germline BRCA ½ mutasyonu pozitif TNMK'da daha az yan etki ve daha iyi etkinlik nedeniyle oral PARP inhibitörü tedavide önerilmektedir (150).

OlimpiAD çalışmasında, adjuvan dönem veya metastatik hastalık nedeni ile antrasiklin veya taksan bazlı kemoterapi rejimi ile tedavi edilen germline BRCA ½ mutasyonu pozitif TNMK'lı 121 hasta bir kısmı olaparib bir kısımda kemoterapi ile tedavi edilmek üzere gruplara ayrılmıştır. Olaparib ile tedavi olan grup daha iyi progresyonsuz sağkalım süresine sahipti (151). EMBRACA çalışmasında germline BRCA mutasyonu pozitif TNMK'lı hastalarda talazoparib tek ajanlı kemoterapiye göre daha iyi bir progresyonsuz sağkalıma sahipti (150). Bu çalışmalarda kemoterapi alan grupta taksan ve antrasiklin dışındaki rejimlerle tedavi verilmiştir.

TNT çalışmasında BRCA ½ mutasyonu pozitif metastatik triple negatif meme kanserli hastalarda dosetaksel ile karboplatin bazlı kemoterapi rejimleri ile tedaviler karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım karboplatin ile tedavi edilen grupta daha yüksek olmasına rağmen, genel sağkalım iki grupta da benzerdir (152).

Germline BRCA mutasyonu pozitif TNMK'da taksanlara kıyasla karboplatin bazlı kemoterapi rejimleri önerilmektedir (150).

Eğer PD-L1 negatif, germline BRCA mutasyonu wild tip ise olası organ yetmezliği durumuna bakılır. Olası organ yetmezliği yoksa progresyon durumuna kadar taksan veya antrasiklin bazlı monoterapi önerilmektedir. Olası organ yetmezliği durumunda taksan veya antrasiklin kombinasyonu veya alternatif olarak taksan-bevasizumab veya kapesitabin-bevasizumab kombinasyonu önerilmektedir (150).

Daha önce en az biri metastatik hastalık olmak üzere en az iki kez tedavi almış (biris taksan veya antrasiklin bazlı kemoterapi olmak üzere), tümörü rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik TNMK'sı olan hasta grubu için sacitizumab govitekan tedavide onay almıştır (150).

Progresyon durumunda HER2 negatif hastalıkta kullanılan eribulin, kapesitabin ve vinorelbin gibi mevcut kemoterapi önerileri, metastatik TNMK için de geçerlidir (150).

Anti-androjen tedavi veya PI3K, HER2 hedefli inhibitör tedavi ajanlarının kullanımını destekleyecek bir veri bulunmamaktadır. Bu ajanlar hala klinik araştırma aşamasındadır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na bağlı Medikal Onkoloji Polikliniği'ne 2010- 2018 yılları arasında başvuran, patoloji preparatları hastanemizde bulunan triple negatif meme kanseri tanısı koyulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi'ne ait Ocak 2010- Aralık 2018 yılları arasında tanı alan 95 vaka seçilmiştir. Kayıtların eksik olması ve bazı hastaların takiplerini farklı kurumlarda yaptırması nedeniyle çalışmaya 75 tane vaka dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- Kadın cinsiyette olmak
- 18 yaş ve üzeri olmak
- Gebelik olmaması
- Ek malignite olmaması
- Patolojik tanının hastanemizde koyulmuş veya konfirme edilmiş olması

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 18 yaş altı olmak
- Gebelik durumu
- Eşlik eden malignite olması
- Patoloji preparatlarının hastanemizde konfirme edilmemiş olması

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesinde KTÜ Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.09.2021 tarihinde 24237859-696 sayısı ile onay alındı.

3.3. Klinik ve Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın verileri dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların tanı tarihlerine, nüks-metastaz tarihlerine, sağkalım durumlarına ve ölüm durumu varsa ölüm tarihlerine hastane verileri ve ölüm bildirim sistemi veri tabanından ulaşıldı. Bu verilerle genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım verileri elde edildi.

Dahil edilen vakaların evrelendirilmesi TNM sınıflanmasına göre yapıldı. Yaş, beden kitle indeksi, menapoz durumu, aile öyküsü, nüks, metastaz tarihleri, metastaz varsa yeri, performans durumu, histolojik tip, histolojik grade, ki67 yüzdesi, androjen reseptörü ekspresyonu, tümör boyutu, tümör yerleşim yeri, lenfovasküler invazyon varlığı, cerrahi tedavi, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı, adjuvan tedavi durumu, neoadjuvan tedavi durumu ve radyoterapi durumu tüm hastalar için incelenmiştir.

İncelenen dosyalarda östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, immünhistokimyasal ve FISH analizinde HER2 negatif olanlar çalışmaya dahil edildi. İmmünhistokimyasal çalışmalar Ventana BenchMark ULTRA otomatik cihazında (Ventana Medical Systems, INC.) gerçekleştirilmiştir. Bunun için doku bloklarında 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler, polilizin ile kaplanmış lama alınarak, deparafinize edildikten sonra yukarıda tanımlanan tam otomatize sistem ile immünhistokimyasal incelemeler yapılmıştır. İmmünhistokimyasal incelemede SP107 klon kullanılmıştır. Androjen reseptörü boyanma oranları değerlendirilirken sınır değer %1 olarak kabul edilmiştir. Androjen reseptörü için neoplastik hücrelerde %1 üzerinde boyanma pozitif, %1 altında boyanma negatif olarak değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdaki verilerin istatistiksel analizi için SPSS 23,0 programı kullanıldı. Sonuçların tanımlayıcı istatistikleri; niteliksel veriler için sayı ve yüzde, niceliksel veriler için ortalama, standart sapma (ss), minimum (min), maksimum (maks) olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma ölçümsel verilerin bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmaları Student-T testi, uymayanların ise Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım için tanımlayıcı istatistikler belirtilirken sağkalım süreleri ortalamaları ay cinsinden hesaplanmıştır. Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan- Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 2010-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde triple negatif meme kanseri tanısı alıp, takip edilen 75 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların tamamı kadın cinsiyette ve 18 yaş üzeri idi. Hastaların yaş ortalaması $52,83 \pm 13,2$ idi. En genç hasta 32 yaşında iken, en yaşlı hasta 84 yaşında idi (Tablo 3). Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortancası 26 (21,07-39) olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların yaş ve VKİ değerleri

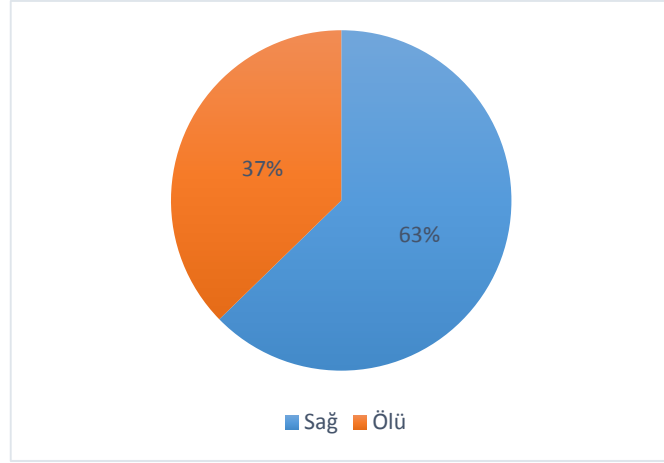
Değişken	Min- Maks	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca
Yaş	32-84	$52,83 \pm 13,2$	
VKİ	21,07-39		26

Hastaların %52'si (n=39) menapozda iken, %45,3'ü (n=34) menapozda değildi. Hastaların %80'inde (n=60) meme kanseri aile öyküsü yokken, %13,3'ünde (n=10) aile öyküsü vardı. 2 hastanın menapoz durumu, 5 hastanın ise meme kanseri aile öyküsü bilgisine ulaşamadı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastalarımızda Aile Öyküsü Durumunun Değerlendirilmesi

Aile Öyküsü	Sayı(n)	Yüzde (%)
Var	60	80
Yok	10	13,3
Bilinmiyor	5	6,7

Şekil 7 incelendiğinde hastalarımızın %63'ünün (n=47) yaşadığı, %37'sinin (n=28) ex olduğu görülmektedir.



Şekil 7. Hastalarımızın sağkalım durumlarının incelenmesi

Hastaların tedavi protokolleri incelendiğinde %93,3'ü (n=70) adjuvan kemoterapi almışken, %5,3'ü (n=4) almamıştı. Bir tane hastanın adjuvan tedavi bilgisine ulaşamadı. Neoadjuvan kemoterapi alan hasta oranı %20 (n=15) idi. Hastaların %56'sı (n=42) radyoterapi tedavisi alırken, %44,4'ü (n=33) radyoterapi almamıştı (Tablo 5).

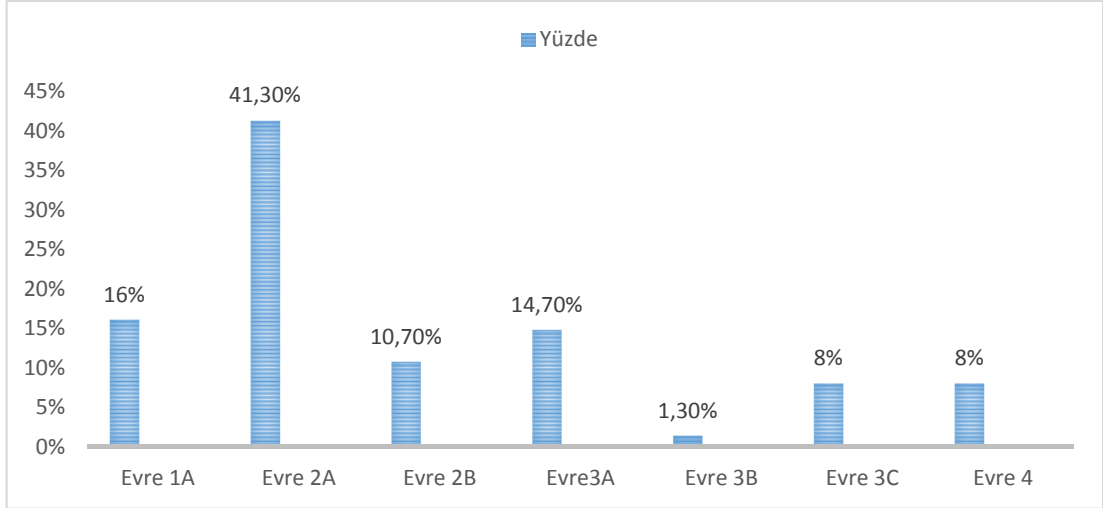
Tablo 5. Hastaların kemoterapi ve radyoterapi oranları

Değişken, n (%)	Aldı	Almadı	Bilinmiyor
Adjuvan KT	70 (%93,3)	4 (%5,3)	1 (%1,3)
Neoadjuvan KT	15 (%20)	60 (%80)	%0
Radyoterapi	42 (%56)	33 (%44)	%0

*Adjuvan KT: Adjuvan kemoterapi, Neoadjuvan KT: Neoadjuvan Kemoterapi

Hastaların tamamına cerrahi tedavi uygulanmıştı. %89,3'üne (n=67) modifiye radikal mastektomi uygulanmışken, %10,7'sine (n=8) meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır.

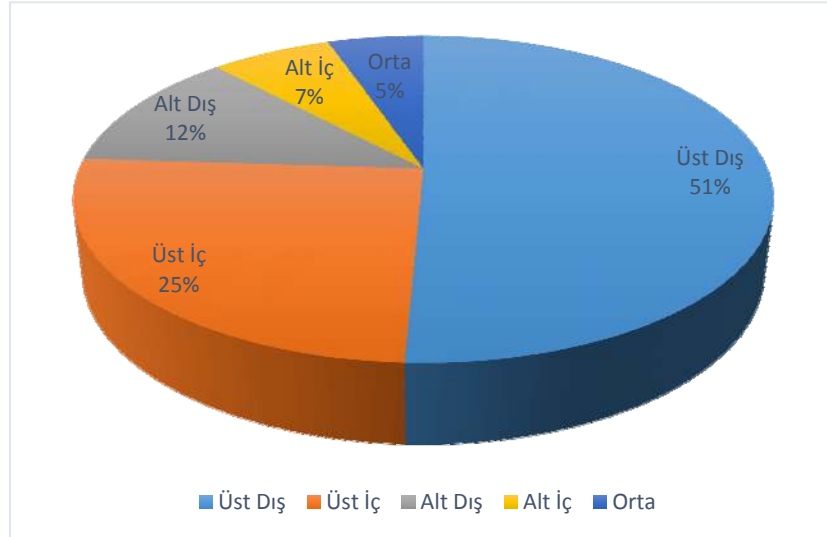
Çalışmamızda hastalık evrelemesi için TNM sınıflandırılması kullanılmıştır. Hastaların %41,3 'ü (n=31) Evre 2A, %16'sı (n=12) Evre 1A ve %14,7'si (n=11) Evre 3A idi. Hastaların %8 'i (n=6) tanı anında uzak metastazı olduğu için Evre 4 olarak saptandı (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların evrelere göre dağılımı

Hastaların patoloji raporlarından tümör özelliklerine ulaşılmıştır. Tümör boyutuna bakıldığında en büyük çap kriter olarak alınmıştır. En büyük tümör çapı 10 cm iken, en küçük tümör çapı 0,1 cm, ortanca değeri 2,8 cm olarak saptandı.

Tümör yerleşim yeri değerlendirildiğinde %50,7'si (n=38) üst dış yerleşimli iken, %25,3'ü (n=19) üst iç, %12'si (n=9) alt dış, %6,7'si (n=5) alt iç, %5,3'ü (n=4) orta kadranda yerleşimli idi (Şekil 9).



Şekil 9. Tümör yerleşim yeri dağılımı

Hastaların patoloji raporlarından histolojik gradeleri incelendiğinde, grade 1 olan hastalar %8 (n=6), grade 2 olanlar %40 (n=30), grade 3 olanlar ise %48 (n=36)

olarak saptandı. 3 hastanın patoloji raporlarından histolojik grade bilgisine ulaşılamadı (Tablo 6).

Histolojik tip; invaziv karsinom (non spesifik tip invaziv karsinom), invaziv lobüler karsinom ve diğer olarak gruplandırılmıştır. Hastaların %90,7'sinin (n=68) invaziv karsinom, %6,7'si (n=5) invaziv lobüler karsinom, %,1,3'ü (n=1) diğer histolojik tip idi. Diğer histolojik tip grubunda olan bir hastanın histolojik tipi papiller karsinom idi (Tablo 6).

Tablo 6. Tümörün histolojik grade ve tip dağılımı

Değişken, n (%)	
Histolojik Grade	
Grade 1	6 (%8)
Grade 2	30 (%40)
Grade 3	36 (%48)
Bilinmeyen	3 (%4)
Histolojik Tip	
İnvaziv karsinom	68 (%90,7)
İnvaziv lobüler karsinom	5 (%6,7)
Diğer	1 (%1,3)
Bilinmeyen	1 (%1,3)

Histolojik alt tipler kıyaslandığında invaziv karsinom ve invaziv lobüler karsinom arasında yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizine göre genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,735, p=0,824).

Histolojik grade 1,2,3 arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,837, p=0,979).

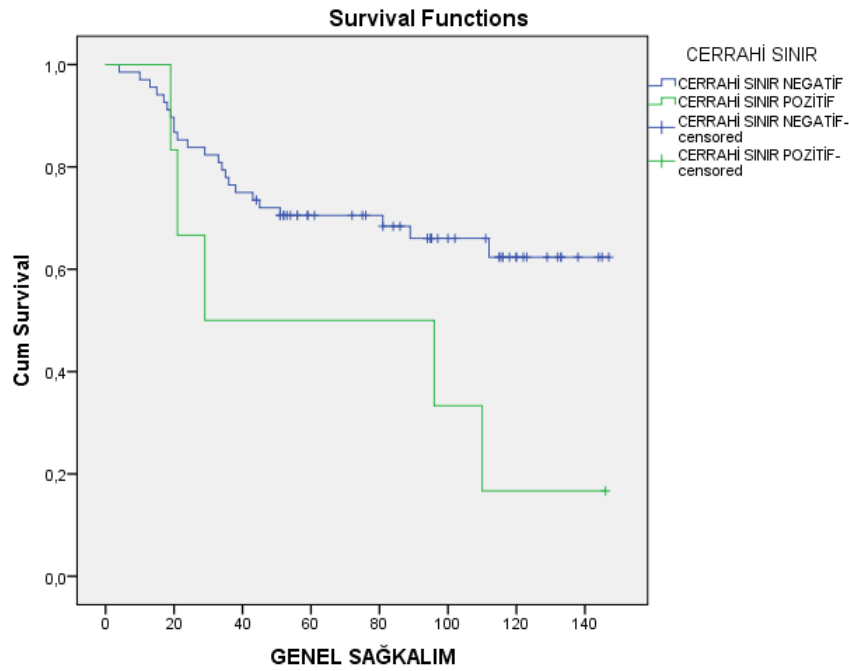
Hastaların dosyaları incelendiğinde 73 hastanın lenfovasküler invazyon bilgisine ulaşıldı, 2 hastaninkine ulaşılamadı. Hastaların %61,6'sında (n=45) lenfovasküler invazyon yokken, %38,4'ünde (n=28) lenfovasküler invazyon vardı (Tablo 7). Cerrahi sınır bilgisi olan 74 hastanın %91,9'unda (n=68) cerrahi sınır negatif iken, %8,1'inde (n=6) cerrahi sınıf pozitif idi (Tablo 7).

Tablo 7. Tümörün cerrahi sınır ve lenfovasküler invazyon durumu

	Lenfovasküler İnvazyon		Cerrahi Sınır	
	n	%	n	%
Pozitif	28	38,4	6	8,1
Negatif	45	61,6	68	91,9
Bilinmiyor	2		1	

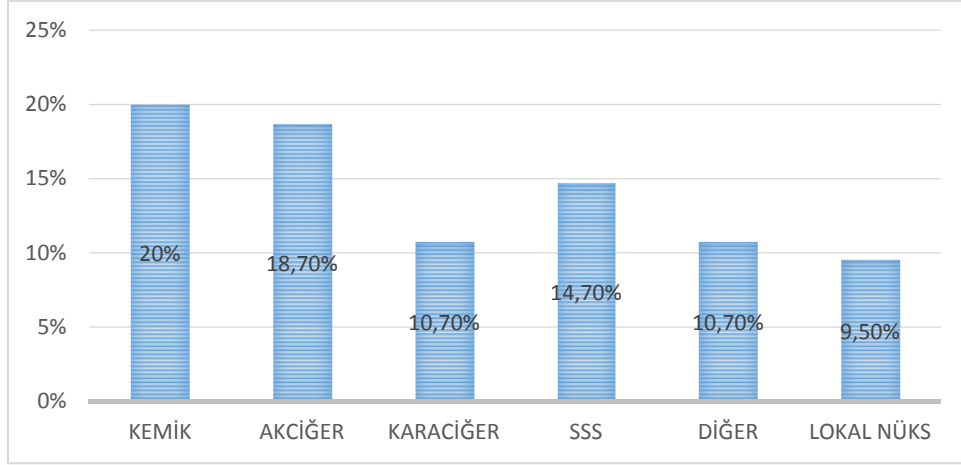
Lenfovasküler invazyon olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,008$, $p=0,232$).

Cerrahi sınır sağlam olan hastalarda sağlam olmayan hastalara göre genel sağkalım analizi istatistiksel olarak daha yüksek idi ($p=0,033$), hastalıksız sağkalım da ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,367$) (Şekil 10).

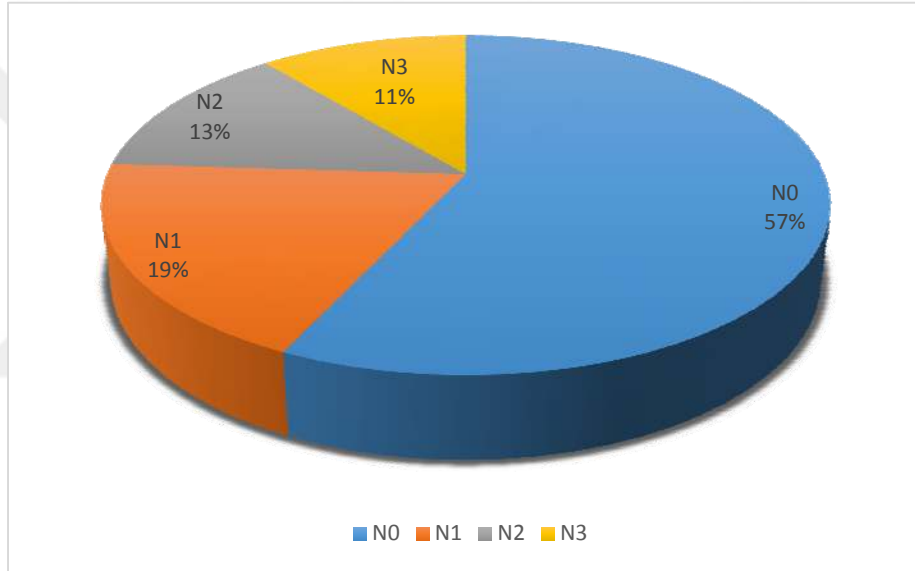


Şekil 10. Cerrahi sınır durumuna göre genel sağkalım analizi

Çalışmamızdaki hastaların izleminde %34,7'sinde ($n=26$) metastaz gelişmiştir. Tüm hastaların %20'sinde ($n=15$) kemik metastazı, %18,7'sinde ($n=14$) akciğer, %14,7'sinde ($n=11$) santral sinir sistemi, %10,7'sinde ($n=8$) karaciğer metastazı görülmüştür. 74 hastanın lokal nüks bilgisine ulaşıldı. Hastaların %9,5'üğünde ($n=7$) lokal nüks gelişmişti (Şekil 11).



Şekil 11. Hastaların metastaz ve lokal nüks oranları *SSS: Santral Sinir Sistemi



Şekil 12. Hastaların lenf nodu tutulum oranları

Hastaların lenf nodu tutulumu TNM sınıflandırılmasına göre yapılmıştır. Bölgesel lenf nodu tutulumu olmayanlar N0, 1-3 lenf nodu tutulumu mevcut ise N1, 4-9 lenf nodu tutulumu varsa N2, >10'dan fazla lenf nodu tutulumu mevcut ise N3 olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda tanı anında lenf nodu tutulumuna bakıldığında hastaların %57'si (n=43) N0, %19'u (n=14) N1, %13'ü (n=10) N2, %11'i (n=8) N3 olarak saptanmıştır (Şekil 12).

Hastaların en düşük genel sağkalım süresi 4 ay, en yüksek sağkalım süresi 147 ay, ortalama genel sağkalım süresi $75,05 \pm 42$ aydır. Hastalıksız sağkalım süreleri

incelendiğinde en düşük sağkalım süresi 2 ay, en yüksek sağkalım süresi 144 ay, ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise $57 \pm 37,87$ ay olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ SD
Genel sağkalım	4	147	75 ± 42
Hastalıksız sağkalım	2	144	$57 \pm 37,87$

Tüm hastalar için genel sağkalım sürelerine bakıldığında 1 yıllık genel sağkalım %97, 3 yıllık genel sağkalım %76 olarak saptanmıştır. Hastalıksız sağkalım sürelerine bakıldığında tanı anında metastaz olmayan 69 hastanın 1 yıllık hastalıksız sağkalımı %89,9, 3 yıllık hastalıksız sağkalımı %60,9 olarak bulundu (Tablo 9).

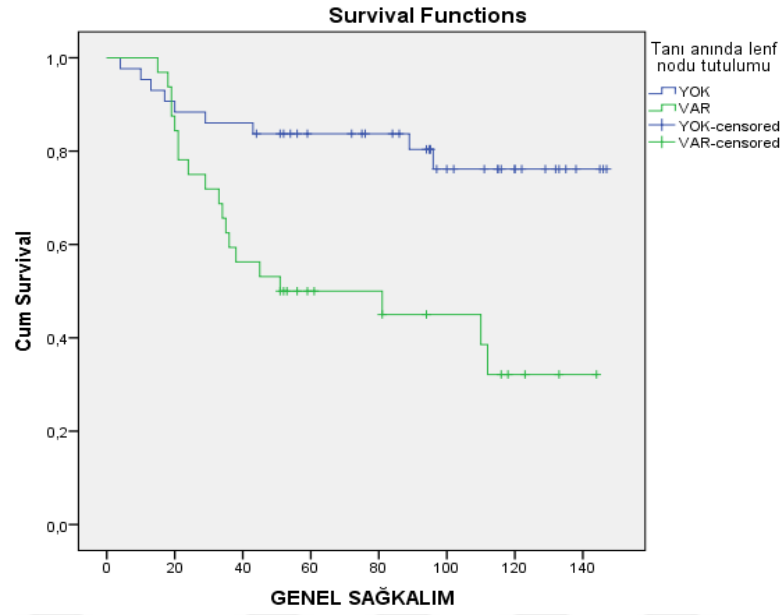
Tablo 9. Hastaların 1 yıllık ve 3 yıllık sağkalım analizi

	1 Yıllık Sağkalım	3 Yıllık Sağkalım
Genel sağkalım	%97	%76
Hastalıksız sağkalım	%89,9	%60,9

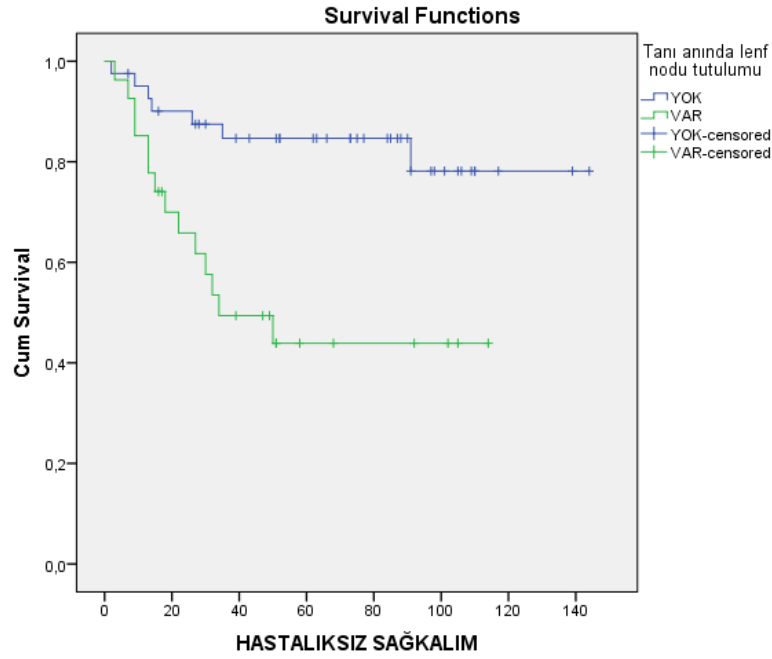
Tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi $86,67 \pm 40,59$ ay iken hastalıksız sağkalım süresi $67,93 \pm 37,81$ aydır. Lenf nodu tutulumu olanlarda ortalama genel sağkalım süresi $59,44 \pm 39,24$ ay iken, hastalıksız sağkalım süresi $40,42 \pm 31,96$ aydır. Tanı anında lenf nodu tutulumu olmayanlarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı anında lenf nodu tutulumuna göre genel ve hastalıksız sağkalım süreleri

	Lenf Nodu Tutulumu		p
	Var	Yok	
Genel sağkalım süresi, Ortalama $\pm$ SD (ay)	$59,44 \pm 39,24$	$86,67 \pm 40,59$	0,002
Hastalıksız sağkalım süresi, ortalama $\pm$ SD (ay)	$40,41 \pm 31,96$	$67,93 \pm 37,81$	0,001



Şekil 13. Tanı anında lenf nodu tutulumuna göre genel sağkalım analizi



Şekil 14. Tanı anında lenf nodu tutulumuna göre hastalıksız sağkalım analizi

Tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan hastaların 1 yıllık genel sağkalımı %95,3, hastalıksız sağkalımı %90,5 olarak saptandı. 3 yıllık genel sağkalım ise %86, hastalıksız sağkalım %71,4 olarak bulundu. Tanı anında lenf nodu tutulumu olan grupta 1 yıllık genel sağkalım %100, hastalıksız sağkalım %88,9 olarak bulundu. 3

yıllık genel sağkalım ise %62,5, hastalıksız sağkalım %44,4 olarak saptandı (Tablo 11).

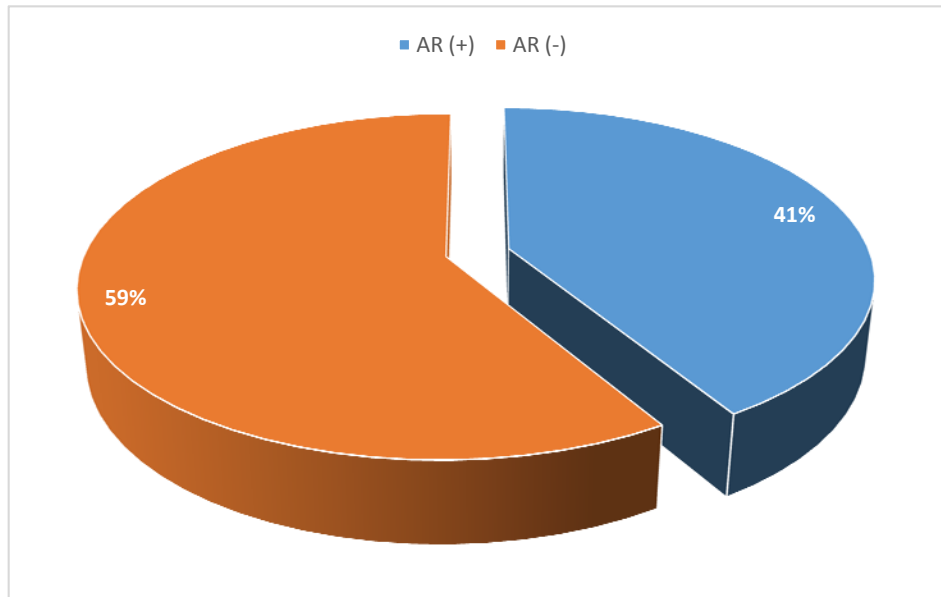
Tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda olanlara kıyasla 1 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,504$, $p=1$), 3 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,028$, $p=0,042$).

Tablo 11. Tanı anında lenf nodu tutulumu olan ve olmayan hastaların 1 ve 3 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları

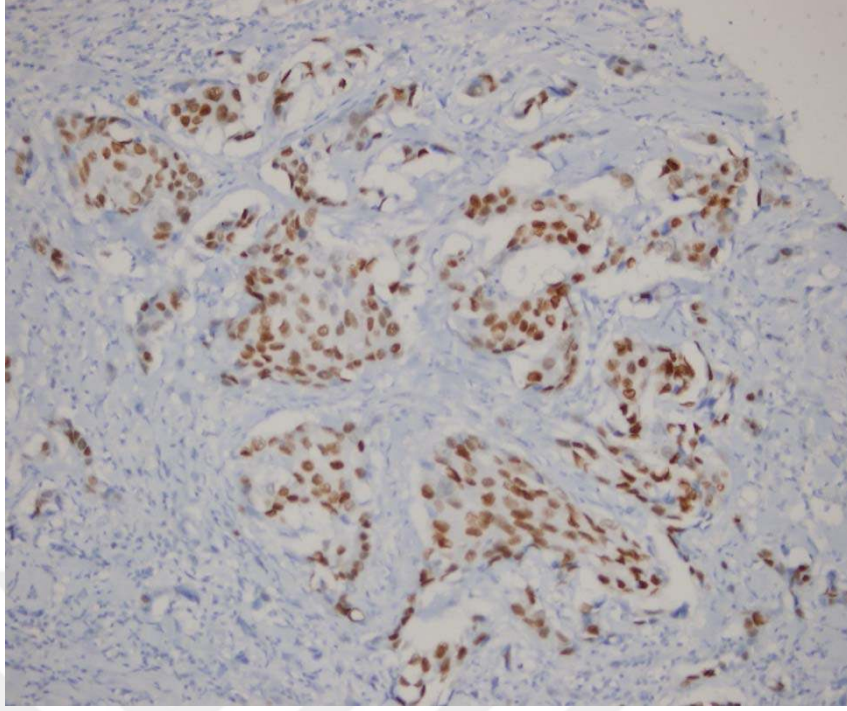
	GSK		HSK	
	1 yıllık	3 yıllık	1 yıllık	3 yıllık
LN -, n (%)	41 (95,3)	37 (86)	38 (90,5)	30 (71,4)
LN +, n (%)	32 (100)	20 (62,5)	24 (88,9)	12 (44,4)

*LN: Lenf nodu, GSK: Genel sağkalım, HSK: Hastalıksız sağkalım

Androjen reseptörü (AR) ekspresyonu için neoplastik hücrelerde %1 üzerinde boyanma pozitif, %1 altında boyanma negatif olarak değerlendirilmiştir (153). Çalışmamızdaki hastaların %58,7'sinin ($n=44$) AR negatif iken, %41,3'ü ($n=31$) AR pozitif idi (Şekil 15).



Şekil 15. Androjen reseptörü ekspresyon durumu



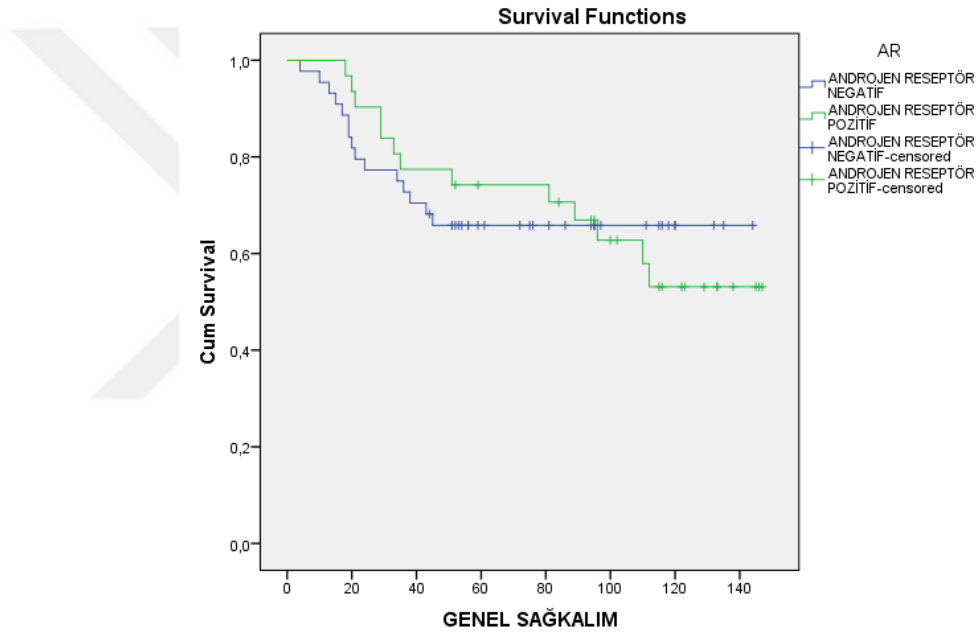
Şekil 16. İnvaziv karsinom alanında AR ile nükleer pozitif boyanma (x200)

Androjen reseptörü pozitif hastalarda ortalama yaş $53,19 \pm 14,19$ yıl iken, androjen reseptörü negatif grupta ortalama yaş $52,57 \pm 12,62$ yıl idi. İki grup arasında ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,842$).

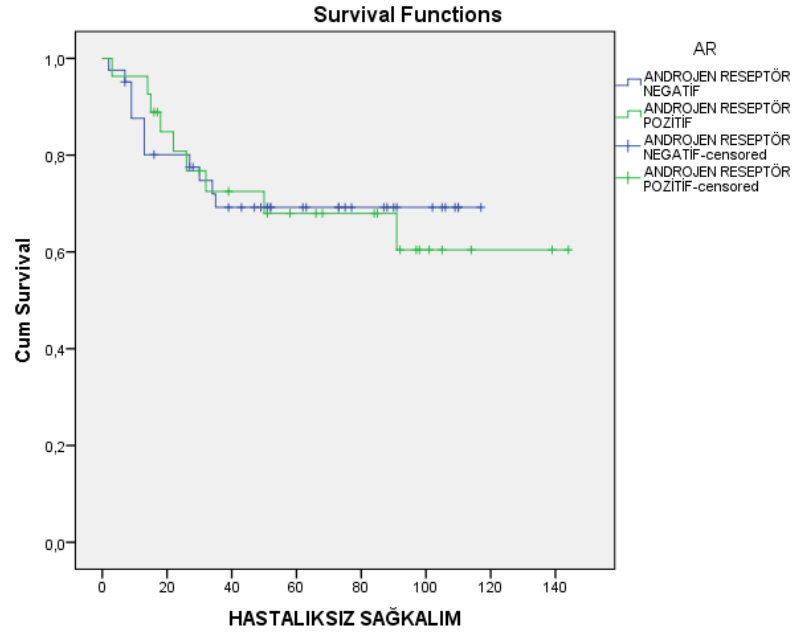
Androjen reseptörü pozitif olan hasta grubunda genel sağkalım süresi ortalama $88,94 \pm 42,47$ ay iken, negatif grupta ortalama $65,27 \pm 39,25$ ay olarak bulunmuştur. Androjen reseptörü pozitif grupta hastalıksız sağkalım süresi ortalama $62,04 \pm 41,02$ ay, AR negatif grupta ise ortalama $53,68 \pm 35,78$ ay idi. AR pozitif ve negatif hastalar arasında yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizine göre genel ve hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,997, 0,9$) (Tablo 12).

Tablo 12. Androjen reseptörü pozitif ve negatif grupta genel ve hastalıksız sağkalım durumu

	Androjen Reseptörü Durumu		p
	Pozitif	Negatif	
Genel sağkalım süresi, Ortalama $\pm$ SD (ay)	88,94 $\pm$ 42,47	65,27 $\pm$ 39,25	0,997
Hastalıksız sağkalım süresi, Ortalama $\pm$ SD (ay)	62,04 $\pm$ 41,02	53,68 $\pm$ 35,78	0,9



Şekil 17. Androjen reseptörü durumuna göre genel sağkalım analizi



Şekil 18. Androjen reseptörü durumuna göre hastalıksız sağkalım analizi

Androjen reseptörü pozitif ve negatif hastalarda tümör en sık üst kadran yerleşimli idi (Tablo 13).

Tablo 13. AR pozitif ve negatif hastalarda tümör yerleşim yeri oranları

Tümör Yerleşim Yeri					
	Üst İç	Üst Dış	Orta	Alt İç	Alt Dış
AR+, n (%)	8 (25,8)	15 (48,4)	0	3 (9,7)	5 (16,1)
AR -, n (%)	11 (25)	23 (52,8)	4 (9,1)	2 (4,5)	4 (9,1)

AR pozitif hastaların tanı anında %48,4'ünde (n=15) lenf nodu tutulumu saptanırken, AR negatif hastaların %38,6'sında (n=17) lenf nodu tutulumu saptanmıştır (p=0,48) (Tablo 14).

Hastalar lokal nüks açısından değerlendirildiğinde AR pozitif hastaların %3,2'sinde (n=1) lokal nüks gelişmiş iken, AR negatif grupta %14 (n=6) oranında lokal nüks saptandı (p=0,227) (Tablo 14).

Androjen reseptörü pozitif hastaların izlemlerinde %41,3'ünde (n=13) metastaz gelişmiş iken, AR negatif grupta %29,5 oranda (n=13) izlemde metastaz saptandı (p=0,328). AR pozitif grupta izlemde metastaz gelişen hastaların metastaz yerlerine bakıldığında; %32,3'ünde (n=10) kemik, %22,6'sı (n=7) akciğer, %12,9'u (n=4) karaciğer, %16,1 'i (n=5) santral sinir sistemi metastazı olarak saptandı. AR

negatif grupta olan hastaların; %11,4 'ü (n=5) kemik, %15,9'u (n=7) akciğer, %9,1'i (n=4) karaciğer, %8'i (n=6) santral sinir sistem metastazına sahipti. AR pozitif olan hastalarda negatif olanlara kıyasla daha fazla kemik metastazı gelişirken (p=0,039) akciğer, karaciğer ve santral sinir sistemi metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. AR pozitif ve negatif hastaların lenf nodu tutulumu, metastaz ve lokal nüks oranları

Lenf Nodu tutulumu, n (%)	AR(+)	AR (-)	p
Var	16 (51,6)	27 (61,4)	0,48
Yok	15 (48,4)	17 (38,6)	
Metastaz, n (%)	13 (41,9)	13 (29,5)	0,328
Kemik	10 (32,3)	5 (11,4)	0,039
Akciğer	7 (22,6)	7 (15,9)	0,552
Karaciğer	4 (12,9)	4 (9,1)	0,711
SSS	5 (16,1)	6 (8)	0,754
Lokal Nüks, n (%)	1 (3,2)	6 (14)	0,227

Androjen reseptörü pozitif hastalarda tanı anında lenf nodu tutulumu olan grupta genel sağkalım süresi $71,13 \pm 40,63$ ay, hastalıksız sağkalım süresi $45 \pm 33,85$ ay olarak bulundu. Androjen reseptörü pozitif, tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan grupta genel sağkalım süresi $105,63 \pm 38,11$ ay, hastalıksız sağkalım süresi $75,65 \pm 42,15$ ay idi (Tablo 15).

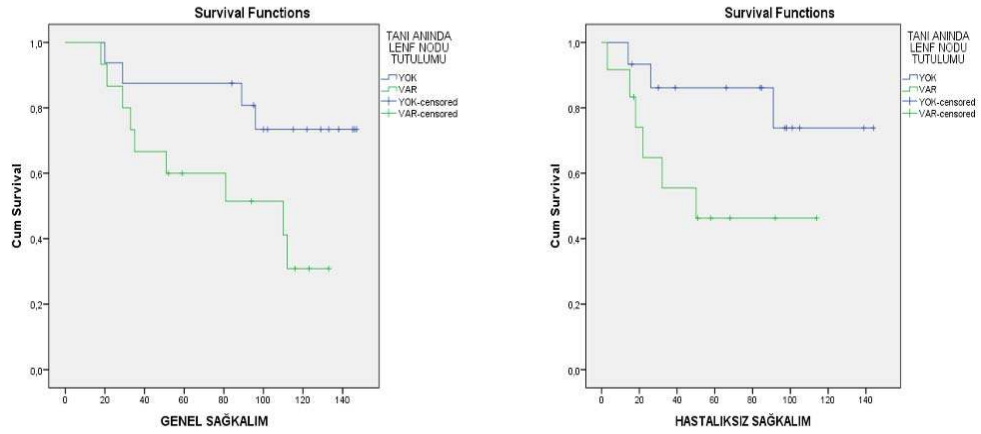
Androjen reseptörü pozitif olan hasta grubunda tanı anında lenf nodu tutulumuna göre ortalama genel ve hastalıksız sağkalım sürelerine bakıldığında tanı anında lenf nodu tutulumu olmayanlarda olanlara kıyasla genel sağkalım süresi daha uzun iken (p=0,038), hastalıksız sağkalım süresinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,076) (Tablo 15).

Androjen reseptörü negatif hastalarda tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan grupta ortalama genel sağkalım süresi $75,44 \pm 38,36$ ay, hastalıksız sağkalım $61,11 \pm 36,58$ ay olarak bulundu. Aynı grupta tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda ortalama genel sağkalım $49,12 \pm 36,02$ ay, hastalıksız sağkalım $36,73 \pm 31,06$ ay idi. Tanı anında lenf nodu olmayanlarda Kaplan-Meier

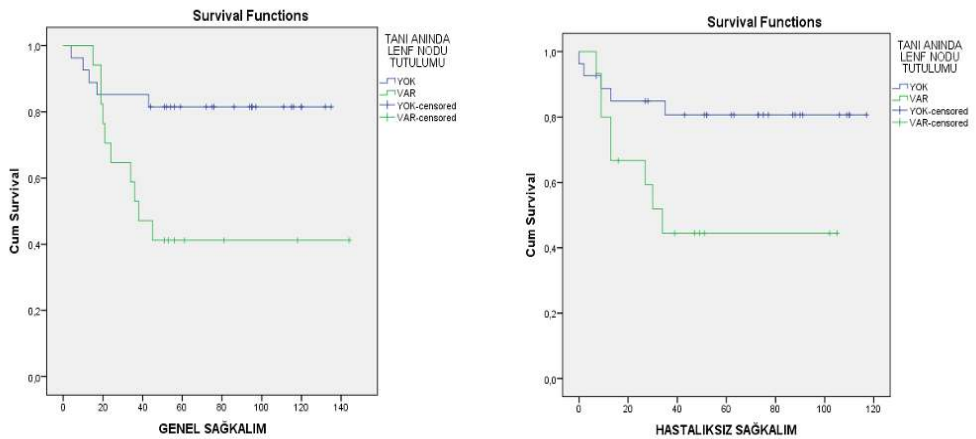
sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı olarak genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha uzun bulundu (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,026$) (Tablo 15).

Tablo 15. AR pozitif ve negatif hastalarda tanı anında lenf nodu tutulumuna göre genel ve hastalıksız sağkalım süreleri

	Lenf nodu tutulumu		p
	Var	Yok	
AR +, ortalama $\pm$ SD (ay)			
Genel sağkalım süresi	71,13 $\pm$ 40,63	105,63 $\pm$ 38,11	0,038
Hastalıksız sağkalım süresi	45 $\pm$ 33,85	75,67 $\pm$ 42,15	0,076
AR -, ortalama $\pm$ SD (ay)			
Genel sağkalım süresi	49,12 $\pm$ 36,02	75,44 $\pm$ 38,36	0,011
Hastalıksız sağkalım süresi	36,73 $\pm$ 31,06	61,11 $\pm$ 36,58	0,026

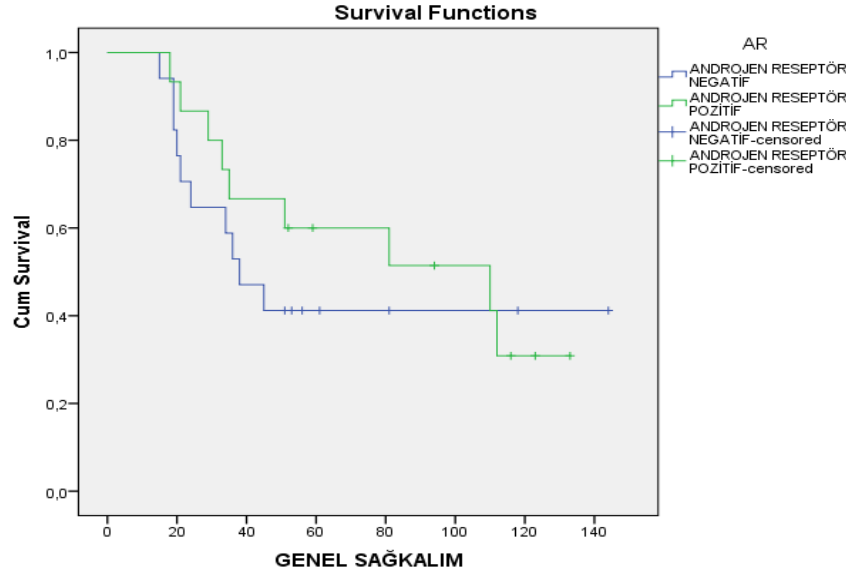


Şekil 19. Androjen reseptörü pozitif hasta grubunda tanı anında lenf nodu tutulumuna göre sağkalım analizi

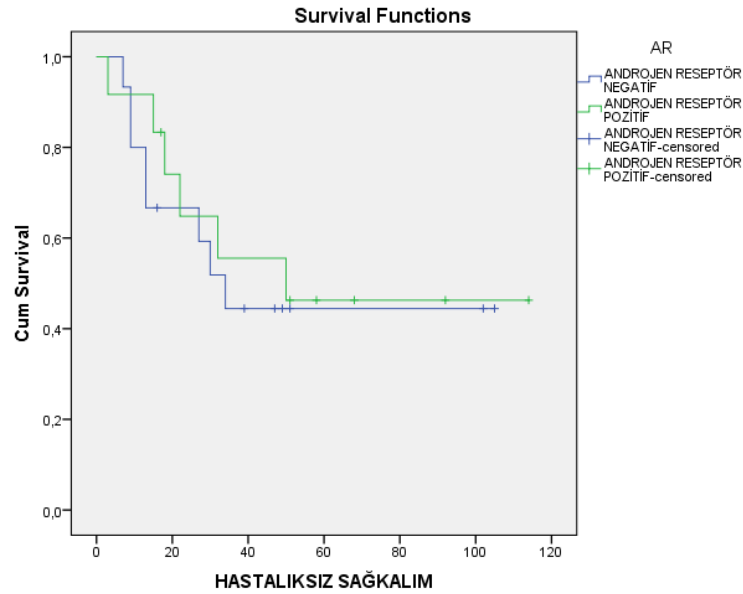


Şekil 20. Androjen reseptörü negatif hasta grubunda tanı anında lenf nodu tutulumuna göre sağkalım analizi

Tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda AR pozitif grupta, negatif olanlara göre arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha uzundu. Fakat bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,549$, $p=0,692$).



Şekil 21. Tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda AR durumuna göre genel sağkalım analizi



Şekil 22. Tanı anında lenf nodu tutulumu olan hastalarda AR durumuna göre hastalıksız sağkalım analizi

Tablo 16. Hastalarımızın bazı değişkenlerinin AR durumuna göre incelenmesi

	AR- (n=44)		AR+ (n=31)		P
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Tümör çapı					
T1	11	50	11	50	0,723
T2	27	64,3	15	35,7	
T3	5	55,6	4	44,4	
T4	1	50	1	50	
Lenf nodu durumu					
N0	26	60,4	17	39,6	0,795
N1	7	50	7	50	
N2	6	60	4	40	
N3	5	62,5	3	37,5	
Uzak metastaz					
M0	42	60,9	27	39,1	0,224
M1	2	33,3	4	66,7	
Histolojik tip					
İnvaziv Karsinom	43	63,2	25	36,8	0,015
Lobüler karsinom	0	0	5	100	
Diğer	1	100	0	0	
Histolojik grade					
Grade 1	3	50	3	50	0,902
Grade 2	18	60	12	40	
Grade 3	21	58,3	15	41,7	

T1 tümöre sahip hastaların %50'si (n=11) AR+ iken, %50'si (n=11) AR negatif idi. T2 tümöre sahip 27 hasta (%64,3) AR negatif iken, 15 hastada (%35,7) AR pozitif saptandı. T3 tümörü olan grupta 5 hasta (%55,6) AR negatif, 4 hasta (%44,4) AR pozitif idi. T4 tümöre sahip hasta grubunun %50'si (n=1) AR negatif, %50'si AR (n=1) AR pozitif idi. Tümör çapı durumlarına göre androjen reseptörü negatif ve pozitif grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 16).

Lenf nodu tutulumuna bakıldığında 43 hastanın lenf nodu durumu N0 olup, bunların %60,4'ü (n=26) AR negatif grupta, %39,6'sı (n=17) AR pozitif olarak

saptandı. N1 tutulumuna sahip olanların %50'si (n=7) AR negatif, %50'si (n=7) AR pozitif idi. N2 tutulumu olan grupta 6 hasta (%60) AR negatif, 4 hasta (%40) AR pozitif saptandı. N3 lenf nodu tutulumu olanların %62,5'u (n=5) AR negatif, %37,5'u (n=3) AR pozitif idi. Lenf nodu tutulumlarına göre androjen reseptörü negatif ve pozitif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 16).

Tanı anındaki uzak metastaz varlığına göre değerlendirildiğinde 69 hastanın metastazı yoktu. Metastazı olmayan 69 hastanın %60,9'unun (n=42) androjen reseptörü negatif iken, %39,1'inin (n=27) androjen reseptörü pozitif idi. Uzak metastazı olan 6 hastanın %33,3'ünün (n=2) androjen reseptörü negatif, %66,7'sinin (n=4) androjen reseptörü pozitif idi. Androjen reseptörü pozitif ve negatif grup arasında uzak metastaz varlığına göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 16).

Çalışmamızda histolojik tanısı invaziv karsinom olan 68 hasta mevcut idi. Bu hastaların 43 tanesi (%63,2) androjen reseptörü negatif, 25 hasta (%36,8) androjen reseptörü pozitif idi. Lobüler karsinom olan 5 hastanın tamamı androjen reseptörü pozitif olan grupta idi. Papiller karsinom olan 1 hasta ise androjen reseptörü negatif grupta idi. Histolojik tip olarak değerlendirildiğinde androjen reseptörü pozitif ve negatif olan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,015) (Tablo 16).

Histolojik grade durumuna göre androjen reseptörü pozitif ve negatif grup değerlendirildi. Grade 1 tümörü olan hastaların %50'si (n=3) androjen reseptörü negatif, %50'si (n=3) pozitif grupta idi. Grade 2 tümörü olan 30 hastanın %60'ı (n=18) androjen reseptörü negatif, %40'ı (n=12) androjen reseptörü pozitif idi. Grade 3 tümör olan grupta ise 21 hasta (%58,3) androjen reseptörü negatif, 15 hasta (%41,7) androjen reseptörü pozitif grupta idi. Histolojik grade durumuna göre androjen reseptörü pozitif ve negatif grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 16).

5.TARTIŞMA

Meme kanseri tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kanser istatistik 2022 verilerine göre, 2022 yılında kadınlar için meme kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser tüm yeni beklenen kanser vakalarının %51'ini oluşturmaktadır. Tek başına meme kanseri ise tüm yeni vakaların üçte birini oluşturmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümün en sık nedeni akciğer kanseri iken, meme kanseri ise ikinci sık nedendir (1).

Triple negatif meme kanseri ER, PR VE HER2 ekspresyon eksikliği ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. TNMK, meme kanseri alt tiplerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. TNMK'lı hastalar, agresif klinik ve hedefe yönelik tedavilerin eksikliği nedeniyle daha yüksek nüks ve ölüm riskine sahiptir (7). TNMK Afrika kökenli Amerika veya Hispanik ırk, daha genç yaş ve tanı anında ileri evre, yüksek mitotik indeks ve BRCA1 mutasyonları ile ilişkilidir (8). Herhangi bir hedefe yönelik tedavinin olmaması nedeniyle, sitotoksik kemoterapi TNMK için tıbbi tedavinin temel unsuru olarak devam etmektedir. Fakat diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında sonuçlar kötüdür. İleri evre TNMK'lı hastaların medyan sağ kalımı 13 aydır (98).

Uzak metastaz olmaması halinde meme karsinomunun prognozunu belirlemede en önemli belirteç aksiller lenf nodu tutulumudur. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım lenf nodu tutulumu arttıkça azalır. Erken evre meme karsinomunda bir diğer önemli prognostik belirteç de tümör boyutudur. Tümör boyutu, nüks riski ve lenf nodu tutulumu olmayan hastaların tedavi seçiminde önemli rol oynayan prognostik faktördür (55,56).

Androjen reseptörü (AR), östrojen ve progesteron reseptörünü de içeren nükleer steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Meme kanserinde östrojen ve progesteron reseptörünün prognostik ve prediktif rolleri yaygın olarak bilinmesine rağmen, AR'nin meme kanserindeki rolü hala net ortaya konulamamıştır. Androjen

reseptörü meme kanserinin %50'sinden fazlasında eksprese edilir, fakat varlığı immünohistokimya da kullanılan antikora ve kabul edilen sınır değerine göre değişmektedir (9).

TNMK'daki veriler, AR'nin olumlu bir prognostik faktör gibi görüldüğünü göstermiştir. AR'nin rutin değerlendirilmesi AR hedefli tedavilerden fayda görebilecek hasta grubunun belirlenmesi için önemlidir. Özellikle TNMK'da hem terapötik olanakların eksikliği hem de kötü prognoza sahip olması nedeniyle AR gelecek vaat eden terapötik bir hedeftir.

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na bağlı Medikal Onkoloji Polikliniği'nde 2010- 2018 yılları arasında başvuran, patoloji preparatları hastanemizde bulunan triple negatif meme kanseri tanısı koyulan 75 tane hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Meme kanseri sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Menapozu kadar her 10 yılda bir ortalama olarak iki katına çıkan meme kanseri insidansı ile yaş en ilişkili risk faktörüdür (23,24). Meme kanseri vakalarının %95'i 40 yaş üstünde teşhis edilmektedir, %77'si ise 50 yaş üzerinde olup ortalama tanı yaşı 64'tür (65). Triple negatif meme kanseri ise premenapozal dönemdeki, daha genç yaştaki hasta grubunu kapsamaktadır. 2013 yılında Gazinska ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada TNMK grubunda ortalama tanı yaşı 55 olarak saptanmıştır (154). 68 TNMK hastasının incelendiği 2021 yılında yapılan bir çalışmada ortalama yaş 49,5 olarak saptanmıştır (155). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 52,83 idi. En geç hasta 32 yaşında iken, en yaşlı hasta 84 yaşında idi. Bu veriler literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

2014 yılında Safarpour ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada AR pozitif 18 TNMK'lı hastanın yaşları 41-90 arasındaydı ve medyan yaş 65 yıldı (156). 2019 yılında yapılan bir çalışmada AR negatif olguların yaş ortalamasının (ortalama yaş: 57,2 yıl) AR pozitif olgulara göre (ortalama yaş:60,5 yıl) daha genç olduğu bildirildi (157). Çalışmamızda ise AR pozitif hastalarda ortalama yaş $53,19 \pm 14,19$ yıl iken,

AR negatif grupta ortalama yaş $52,57 \pm 12,62$ yıl idi. İki grup arasında ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,842$).

Literatürde tanı konulan meme kanseri hastalarının yaklaşık %13-19'unda aile öyküsü mevcuttu ve bu veriler triple negatif meme kanseri alt grubunda da benzer özellikte idi (158). Çalışmamızda hastaların %80'inde meme kanseri aile öyküsü yokken, %13,3'ünde aile öyküsü vardı. Verilerimiz literatür ile uyumlu idi.

Triple negatif meme kanserli hastaların büyük bir kısmı yüksek histolojik dereceye sahiptir. Rakha ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı 282 TNMK hastası içeren çalışmada vakaların büyük bir kısmının histolojik grade 3 olarak bulunmuştur (159). 2021 yılında yapılan 68 TNMK hastasını kapsayan bir çalışmada da %88 vakada yüksek histolojik grade mevcuttu (155). Thike ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 653 TNMK hastasının %77'si grade 3 tümöre sahipti (160). Bizim çalışmamızda histolojik gradeleri incelendiğinde, grade 1 olan hastalar %8, grade 2 olanlar %40 grade 3 olanlar ise %48 olarak saptandı. Çalışmamızda da grade 2 ve grade 3 tümörler daha sıklıkla görüldü.

Wang ve arkadaşları 2007 ile 2015 yılları arasında yapılan 2826 TNMK hastasını içeren 13 çalışmayı inceleyerek bir meta-analiz oluşturdular. Bu meta-analizde grade 3 tümörlerin %77'si androjen reseptörü negatif iken, %23'ü androjen reseptörü pozitif idi (161). Maeda ve arkadaşları tarafından yapılan 23 tane TNMK vakasını içeren çalışmada androjen reseptörü ekspresyonu ile düşük histolojik grade arasında ilişki saptanmıştır. Gasparini ve arkadaşları yüksek histolojik grade sahip TNMK vakalarının düşük androjen reseptörü ekspresyonu gösterdiğini saptadı ($p<0,01$)(102). Ülkemizde yapılan 84 TNMK vakasını içeren çalışmada grade 3 tümörlerin androjen reseptörü pozitif grupta daha az olduğu saptanmıştır (153). Bizim çalışmamızda ise grade 3 tümörlerin %58,3'ü androjen reseptörü negatif, %41,7'si androjen reseptörü pozitif grupta idi. Bulgularımız literatür ile korele idi.

Meme kanseri vakalarının %65-80'ini temsil eden, en yaygın histolojik tip invaziv duktal karsinomdur. Çoğu sınıflandırma sisteminde spesifik olmayan tip invaziv karsinom (NST) olarak da adlandırılmaktadır. Spesifik olmayan tip invaziv karsinom TNMK vakalarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Thike ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada %92 vaka invaziv karsinom idi (160). Çalışmamızda histolojik alt tiplendirme invaziv karsinom (spesifik olmayan tip), invaziv lobüler karsinom ve diğer olarak gruplandırılmıştır. Hastaların %90,7'sinin invaziv karsinom, %6,7'si invaziv lobüler karsinom, %1,3'ü diğer histolojik tip idi. Çalışmamızdaki sonuçlar literatür verilerini destekler nitelikte idi.

İnvaziv lobüler karsinom tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık olarak %10'unu oluşturur (162). Triple negatif invaziv lobüler meme karsinomu oldukça nadir bir tümördür. Yapılan iki çalışmada, sırasıyla 19.828 ve 38.913 triple negatif meme kanserinden sadece 201'inin (%1,0) ve 540'ının (%1,4) invaziv lobüler karsinom olduğu saptandı (163). Çalışmamızda %6,7 oranında invaziv lobüler karsinom saptandı. Literatür ile farklılığın sebebi çalışmamızın tek merkezli ve kısıtlı sayıda hasta ile yapılmasından kaynaklanıyor olabilir.

İnvaziv lobüler karsinomlarda androjen reseptör ekspresyonu oldukça yüksektir (162). Confort ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada triple negatif invaziv lobüler karsinomu olan 74 hastanın 31'i için moleküler alt tiplendirme yapıldı ve bu 31 hastanın %74'ünde androjen reseptör pozitifliği saptandı (163). Bizim çalışmamızda 5 vaka (%6,7) invaziv lobüler karsinom olarak saptandı ve bu alt tip için androjen reseptör pozitifliği %100 olarak sonuçlandı.

Rakha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfovasküler invazyon %37, Thike ve arkadaşlarının çalışmasında ise lenfovasküler invazyon %29 olarak bulunmuştur (159,160). Rao ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada 50 triple negatif meme kanserli vakanın %20'sinde lenfovasküler invazyon mevcuttu (164). Bizim çalışmamızda 73 hastanın lenfovasküler invazyon bilgisine ulaşılabildi. Bu hastaların %28'inde lenfovasküler invazyon pozitif idi. Bulgularımız literatür ile korele idi.

2007 yılında Dent ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 1601 meme karsinom vakasının 180'i triple negatif grupta idi. Triple negatif gruptaki hastalar %54,4 oranla lenf nodu pozitifliğine sahipti (165). Çalışmamızda ise tanı anında aksiller lenf nodu tutulumu olan hasta oranı %43 olarak bulundu. Literatür ile uyumsuzluğun sebebi çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olması veya tarama

programlarının yaygınlaşması nedeniyle tümörlerin erken evrede teşhis edilmesi olabilir.

2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri SEER kanser veritabanına dayanarak 2010-2015 yılları arasındaki erken evre meme karsinomları ile ilgili bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada 342.149 erken evre meme karsinomunun %10,5'u triple negatif gruptan oluşmakta idi. İpsilateral dört ve daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu olması TNMK'da mortalite üzerine en etkili parametre idi (166). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tanı anında lenf nodu tutulumu olmayanlarda, olanlara kıyasla genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun saptandı (sırasıyla p:0,002, 0,001). Tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda olanlara kıyasla 3 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,028, p=0,042). Ayrıca çalışmamızda AR pozitif olan hasta grubunda tanı anında lenf nodu tutulumu olmayanlarda olanlara kıyasla genel sağkalım süresi daha uzun iken (p=0,038), hastalıksız sağkalım süresinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,076). AR negatif grupta ise tanı anında lenf nodu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha uzun bulundu (sırasıyla p=0,011, p=0,026). Sonuçlarımızda literatür ile uyumlu olarak tanı anında lenf nodu tutulumu olmaması iyi prognostik faktör olarak saptadık.

Literatüre bakıldığında 2007 yılında Rakha ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada medyan sağkalım 54 ay, hastalıksız sağkalım 49 aydı (159). Yine 2007 yılında yapılan bir diğer çalışmada TNMK alt tipinde tanı anından ölüme kadar geçen medyan süre 50,4 ay olarak saptandı. Ayrıca TNMK grubundan meme karsinomuna bağlı ölümler tanıdan itibaren ilk 10 yıl içerisinde meydana gelmekte idi (165). Çalışmamızda ortalama genel sağkalım süresi 75,05± 42 ay, ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise 57± 37,87 ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sağkalım sürelerinin uzun olmasının sebebi erken evrede tanı, tedavi seçeneklerindeki iyi yönlü iyileşmelerden dolayı olabilir.

James ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada TNMK grubundaki tümörlerde 5 yıllık sağkalım %72 idi ve ölümlerin %92'si ilk beş yıl içerisindeydi

(167). 111 triple negatif meme kanseri vakası içeren analizde 5 yıllık sağkalım %54 $\pm$ 8 olarak saptandı (168). En son çalışmaya dahil edilen hasta baz alınarak çalışmamızda 3 yıllık sağkalım incelenmiştir. Çalışmamızda 1 yıllık genel sağkalım %97, 3 yıllık genel sağkalım %76 olarak saptanmıştır. 1 yıllık hastalıksız sağkalımı %89,9, 3 yıllık hastalıksız sağkalımı %60,9 olarak bulundu. 3 yıllık sağkalım analizi yapıldığı için verilerimiz literatür ile karşılaştırılamadı.

Androjen reseptörleri, ana meme kanseri tiplerinin yaklaşık %70-90'ından eksprese edilmektedir. Triple negatif meme kanseri vakalarında ise bu oran %10-50 arasında değişmektedir. Androjen reseptörleri ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda AR pozitif hastalarda kötü sonuçlar bildirilmiş olsa da artan çalışmalar AR pozitif TNMK'lı hastaların AR negatif hastalara kıyasla daha uzun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir (169). Androjen reseptörü sınır değeri bazı çalışmalarda $\geq$ %1 kabul edilirken (170,171), bazı çalışmalarda bu değer $\geq$ %10 olarak kabul edilmektedir (169). Sınır değerdeki bu farklılık nedeni ile çalışmalar arasında hem sonuçlar hem de reseptör pozitiflik oranı için ciddi farklılıklar oluşmaktadır. Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2826 TNMK hastasında AR pozitiflik oranı %24,4 olarak saptandı (161). 2022 yılında tek merkezli 58 triple negatif meme kanseri vakası ile yapılan çalışmada androjen reseptör pozitifliği %34,5 olarak bildirilmiştir (169). Sunar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 84 TNMK vakasında androjen reseptör ekspresyonu %29,8 idi (153). Çalışmamızdaki hastaların %41,3'ünde androjen reseptör ekspresyonu saptanmıştır.

Triple negatif meme kanserli hastalarda visseral ve yumuşak doku relapsları, kemik relapslarından daha yaygındır. Triple negatif meme kanserinde beyin metastazı gelişme riski %10-16 arasında değişirken, otopsi tanıları da dahil edildiğinde bu oran %30'a yaklaşmaktadır (172). Dawood ve arkadaşları erken evre TNMK'lı vakalarda 2. ve 5. yılda beyin metastazı gelişme riskinin sırayla %5,6 ve %9,6 olarak bildirdiler (173). Hietz ve arkadaşları 3000'den fazla hastayı içeren bir çalışmada meme kanseri alt tiplerinde beyin metastazı gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediler. Bu çalışmada TNMK'lı hastalar diğer alt tiplere karşılaştırıldığında, TNMK grubunda beyin metastazı gelişim riskinin daha yüksek (%10,58 'e karşı %2,5) ve gelişim süresinin daha kısa olduğu bildirildi (4 ay'a karşı 8 ay) (174). 116

TNMK hastasını içeren bir çalışmada hastalığın başlangıcı ve izlemdeki tüm metastazlar incelendiğinde %64 akciğer, %50 karaciğer, %46 santral sinir sistemi, %42 kemik metastazı saptanmıştır. Bu çalışmada 14 hastada metastatik hastalığın başlangıç bölgesi santral sinir sistemi idi (175). Çalışmamızdaki hastaların izleminde %34,7'sinde (n=26) metastaz gelişmiştir. Tüm hastaların %20'sinde kemik metastazı, %18,7'sinde akciğer, %14,7'sinde santral sinir sistemi, %10,7'sinde karaciğer metastazı görülmüştür. Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak beyin metastazı belirgin olarak yüksek saptandı.

Androjen reseptör ekspresyonu, erken evre meme kanserinde prognostik bir belirteçtir. Erken evre ER pozitif, ER negatif, HER2 pozitif, TNMK gruplarını kapsayan 10.000'den fazla hasta içeren bir meta-analizde androjen reseptörü pozitif olan grupta daha uzun hastalıksız ve genel sağkalım saptandı. Bu çalışmada alt gruplar incelendiğinde AR pozitifliği hem ER pozitif hem de TNMK gruplarında iyileştirilmiş prognozla ilişkili benzer sonuçlar gösterdiği bildirildi (176). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan 521 TNMK hastasını içeren bir meta-analizde AR ekspresyonunun hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalımda iyi prognostik belirteç olduğu bildirildi (177). Wang ve arkadaşları %24,4 AR pozitifliği olan 2826 TNMK hastasını içeren bir meta-analizde AR pozitifliğinin uzamış hastalıksız sağkalım ile ilişkisi olduğunu, fakat genel sağkalıma herhangi bir olumlu etkisi olmadığını buldular (161). Qu ve arkadaşları %65,2 AR pozitifliği gösteren 5270 hastayı kapsayan bir meta-analizde TNMK alt grubunda AR ekspresyonunun hastalıksız sağkalımda olumlu bir prognostik belirteç olduğunu, genel sağkalımda herhangi bir etkisi olmadığını bildirdiler (178). Sridhar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AR pozitif grupta daha uzun hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım olduğunu bildirdiler. Fakat AR pozitif ve negatif grup arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirdiler (169). Asano ve arkadaşları 190 TNMK hastasını içeren prospektif çalışmalarında 59 hastanın AR pozitif olduğunu ve bu AR pozitif hastalarda önemli ölçüde olumlu kansere özgü sağkalım olduğunu saptadılar (179). He ve arkadaşları 287 TNMK hastasını içeren çalışmalarında, AR pozitif grupta daha iyi genel ve hastalıksız sağkalım buldular (180). Gonzalez- Angulo ve arkadaşları AR ekspresyonunun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir prognostik faktör olduğunu

bildirdiler (181). Luo ve arkadaşları TNMK grubunda AR ekspresyonu ile genel ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamışken, TNMK olmayan grupta herhangi bir ilişki saptamamışlar (182). Tang ve arkadaşlarının çalışmasında ise AR ekspresyonunun tümör grade'i, genel ve hastalıksız sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildirdiler (183). Dieci ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada ise 81 aylık medyan takipte 263 TNMK hastası incelendi. Hastaların %29,7'sinin AR pozitif grupta olduğu ve bu hastaların daha kötü uzak hastalıksız sağkalıma sahip olduğu bildirildi (93). Özetle TNMK'da ilk yapılan çalışmalarda androjen reseptörünün negatif bir prognostik belirteç olarak gösterilse de artan kanıtlar ve yapılan yeni çalışmalarla AR ekspresyonun olumlu prognozla ilişkisi olduğu gösterilmektedir (102). Bizim çalışmamızda ise androjen reseptörü pozitif olan grupta genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresi daha uzun olarak saptandı. Fakat AR durumu ile hastalıksız ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İstatistiksel olarak fark bulunmamasının nedeni çalışmamızın tek merkezli, kısıtlı sayıda hasta ile yapılması olabilir. Daha iyi değerlendirmeler yapabilmek için çok merkezli, çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalar gerekmektedir.

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında AR pozitif TNMK grubunda AR negatif gruba göre %20 daha düşük rekürrens riski mevcuttu (161). Benzer olarak Kim ve arkadaşlarının çalışmasında da AR pozitif tümörler diğer TNMK alt tipleri ile kıyaslandığında daha düşük relaps riskine sahipti (177). Qu ve arkadaşlarının çalışmasında da AR eksprese eden meme tümörlerinde daha düşük rekürrens riski mevcuttu (178). Çalışmamızda literatürle benzer olarak AR pozitif hastaların %3,2'sinde lokal nüks gelişmiş iken, AR negatif grupta %14 oranında lokal nüks saptandı ($p=0,227$). Hastaların izlemde metastaz gelişme oranları ise androjen reseptörü pozitif grupta %41,3, androjen reseptörü negatif grupta ise %29,5 idi.

Wang ve arkadaşlarının yayınladığı meta-analizde AR pozitif hasta grubunun %28,8'inde aksiller lenf nodu metastazı varken, %22,6'sında lenf nodu metastazı görülmedi (180). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak androjen reseptörü pozitif grupta %43,7 oranında lenf nodu tutulumu varken %39,6 hastada lenf nodu tutulumu yoktu.

Rakha ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada TNMK grubunda lenf nodu pozitif tümörlerde androjen reseptör ekspresyonunun iyi prognostik belirteç olduğu bildirildi. Lenf nodu pozitif grupta büyük tümör boyutunun rekürrens gelişimi ile ilgili, androjen reseptör negatifliğinin yüksek grade, rekürrens ve uzak metastazla ilişkili olduğunu bildirdi. Tek değişkenli analizde tümör boyutu ve androjen reseptör ekspresyonunun hastaların sağkalımı ile ilişkisi olduğunu saptadılar. Fakat çok değişkenli analizde androjen reseptörü ekspresyonu ile hastalıksız ve genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (159). Bizim çalışmamızda ise tanı anında lenf nodu tutulumu olan grupta androjen reseptörü pozitif olan hastalar, androjen reseptörü negatif olanlarla kıyaslandığında daha uzun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma sahipti. Fakat bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,549$, $p=0,692$).

Hormon reseptör pozitif hastalarda kemik ve yumuşak dokuda metastaz riski daha yüksek iken, hormon reseptörü negatif grupta beyin ve karaciğer gibi visseral organlarda metastaz görülme riski daha yüksektir. Androjen reseptörleri de östrojen ve progesteron reseptörü gibi nükleer steroid reseptör ailesine üyedir. Bu yüzden AR pozitif grupta da östrojen ve progesteron reseptörü pozitif hastalığa benzer metastaz bölgeleri görülmesi beklenmektedir. Çalışmamızda AR pozitif grupta izlemde metastaz gelişen hastaların metastaz yerlerine bakıldığında; %32,3'ünde kemik, %22,6'sı akciğer, %12,9'u karaciğer, %16,1'i santral sinir sistemi metastazı olarak saptandı. AR negatif grupta olan hastaların; %11,4 'ü kemik, %15,9'u akciğer, %9,1'i karaciğer, %8'i santral sinir sistem metastazına sahipti. AR pozitif olan hastalarda negatif olanlara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla kemik metastazı saptandı ($p=0,039$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 2010-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde triple negatif meme kanseri tanısı alıp, takip edilen 18 yaş üzeri 75 hasta retrospektif olarak incelendi.

- Hastaların yaş ortalaması $52,83 \pm 13,2$ idi. AR pozitif hastalarda ortalama yaş $53,19 \pm 14,19$ yıl iken, AR negatif grupta ortalama yaş $52,57 \pm 12,62$ yıl idi. İki grup arasında ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- Hastaların %58,7'sinin (n=44) AR negatif iken, %41,3'ü (n=31) AR pozitif idi.
- Çalışmamızda grade 3 tümörlerin %58,3'ü androjen reseptörü negatif, %41,7'si androjen reseptörü pozitif grupta idi. Histolojik grade durumuna göre androjen reseptörü pozitif ve negatif grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- Tanı anında lenf nodu tutulumu olmayanlarda, olanlara kıyasla genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun saptandı (sırasıyla p:0,002, 0,001). Tanı anında lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda olanlara kıyasla 3 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranları anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,028, p=0,042). Ayrıca çalışmamızda AR pozitif olan hasta grubunda tanı anında lenf nodu tutulumu olmayanlarda olanlara kıyasla genel sağkalım süresi daha uzun iken (p=0,038), hastalıksız sağkalım süresimde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,076). AR negatif

grupta ise tanı anında lenf nodu olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha uzun bulundu (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,026$).

- Ortalama genel sağkalım süresi $75,05 \pm 42$ ay, ortalama hastalıksız sağkalım süresi ise $57 \pm 37,87$ ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sağkalım sürelerinin uzun olmasının sebebi erken evrede tanı, tedavi seçeneklerindeki iyi yönlü iyileşmelerden dolayı olabilir.
- Androjen reseptörü pozitif olan grupta genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresi daha uzun olarak saptandı. Fakat AR durumu ile genel ve hastalıksız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı /sırasıyla $p=0,997$, $p=0,9$). Bu durum çalışmamızın tek merkezli ve az sayıda hasta ile yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha güvenilir sonuçlar için çok merkezli, çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Tanı anında lenf nodu tutulumu olan grupta androjen reseptörü pozitif olan hastalar, androjen reseptörü negatif olanlarla kıyaslandığında daha uzun genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma sahipti. Fakat bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,549$, $p=0,692$).
- AR pozitif grupta izlemde metastaz gelişen hastaların metastaz yerlerine bakıldığında; %32,3'ünde kemik, %22,6'sı akciğer, %12,9'u karaciğer, %16,1'i santral sinir sistemi metastazı olarak saptandı. AR negatif grupta olan hastaların; %11,4 'ü kemik, %15,9'u akciğer, %9,1'i karaciğer, %8'i santral sinir sistem metastazına sahipti. AR pozitif olan hastalarda negatif olanlara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla kemik metastazı saptandı ($p=0,039$).
- Androjen reseptör durumu ile tümör çapı, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz varlığı ve histolojik grade arasında anlamlı bir ilişki

saptanmamışken, histolojik alt tip için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

- Çalışmamızda 75 hasta olması, tek merkezli olması ve retrospektif bir çalışma olması kısıtlılık oluşturmaktadır. Son çalışmalarda triple negatif meme kanserli grupta androjen reseptörünün sağkalım üzerine olumlu prognostik etkileri olduğu görülmüştür. Bundan dolayı androjen reseptörleri östrojen ve progesteron reseptörü gibi immünohistokimyasal olarak rutin değerlendirilmeye alınmalıdır.
- AR'nin rutin değerlendirilmesi AR hedefli tedavilerden fayda görebilecek hasta grubunun belirlenmesi için önemlidir. Genç yaşta sıklığı artan, agresif seyirli ve kötü prognoza sahip triple negatif meme kanseri grubunda hedefe yönelik tedavi olanağı kısıtlıdır. Bu yüzden androjen reseptörlerini hedefleyen tedavilerin gelecekte bu hasta grubunun tedavisinde umut vaat edeceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
2. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. 2017;
3. Sharma Anita, Ives Charlotte. Management of breast cancer:basic principles. *Surgery.* 2022 Feb 1;40(2):113–20.
4. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):966–78.
5. Joensuu H, Toikkanen S, Klemi PJ. DNA index and S-phase fraction and their combination as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer.* 1990 Jul 15;66(2):331–40.
6. Rosai J. Rosai and Ackerman’s surgical pathology e-book. 2011.
7. di Leone A, Fragomeni SM, Scardina L, Ionta L, Mulè A, Magno S, et al. Androgen receptor expression and outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(4):1910–5.
8. Rampurwala M, Wisinski KB, O’Regan R. Role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016 Mar;14(3):186–93.
9. Kono M, Fujii T, Lim B, Karuturi MS, Tripathy D, Ueno NT. Androgen Receptor Function and Androgen Receptor-Targeted Therapies in Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 1;3(9):1266–73.
10. Niță I, Nițipir C, Toma ȘA, Limbău AM, Pîrvu E, Bădărău IA. The importance of androgen receptors in breast cancer. *Med Pharm Rep.* 2021 Jul;94(3):273–81.
11. Kelly K. Hunt, John F.R. Robertson, Kirby I. Bland. breast. In: Brunicardi F, editor. *Schwartz’s Principles of Surgery.* 10th ed. McGraw-Hill; 2015.
12. Patricia A.Cronin, Mary L. Gemignani. Breast Diseases. In: *Clinical Gynecologic Oncology.* 9th ed. 2017. p. 320–52.
13. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1537S-1543S.
14. Hussain Z, Roberts N, Whitehouse GH, García-Fiñana M, Percy D. Estimation of breast volume and its variation during the menstrual cycle using MRI and stereology. *Br J Radiol.* 1999 Mar;72(855):236–45.

15. Conneely OM, Jericevic BM, Lydon JP. Progesterone receptors in mammary gland development and tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2003 Apr;8(2):205–14.
16. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000 Apr;5(2):119–37.
17. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87–108.
18. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. UpToDate. 2021.
19. Rampurwala M, Wisinski KB, O'Regan R. Role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016 Mar;14(3):186–93.
20. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *Journal of Clinical Investigation*. 2011 Jul 1;121(7):2750–67.
21. Reis-Filho JS, Tutt ANJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2007 Dec 13;52(1):108–18.
22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan 8;69(1):7–34.
23. McPherson K. ABC of breast diseases: Breast cancer---epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000 Sep 9;321(7261):624–8.
24. Griguolo G, Dieci M, Guarneri V, Conte P. Practical Medical Oncology Textbook. 1st ed. Russo A, Peeters M, Incorvaia L, Rolfo C, editors. Cham: Springer International Publishing; 2021. 429–467 p.
25. Klassen CL, Gilman E, Kaur A, Lester SP, Pruthi S. Breast cancer risk evaluation for the primary care physician. *Cleve Clin J Med*. 2022 Mar 1;89(3):139–46.
26. Incorvaia L, Fanale D, Bono M, Calò V, Fiorino A, Brando C, et al. BRCA1/2 pathogenic variants in triple-negative versus luminal-like breast cancers: genotype-phenotype correlation in a cohort of 531 patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920975326.
27. Lakhani SR, van de Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, 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 May 1;20(9):2310–8.

28. Fanale D, Incorvaia L, Filorizzo C, Bono M, Fiorino A, Calò V, et al. Detection of Germline Mutations in a Cohort of 139 Patients with Bilateral Breast Cancer by Multi-Gene Panel Testing: Impact of Pathogenic Variants in Other Genes beyond BRCA1/2. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 25;12(9).
29. Bono M, Fanale D, Incorvaia L, Cancelliere D, Fiorino A, Calò V, et al. Impact of deleterious variants in other genes beyond BRCA1/2 detected in breast/ovarian and pancreatic cancer patients by NGS-based multi-gene panel testing: looking over the hedge. *ESMO Open*. 2021 Aug;6(4):100235.
30. Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, Hughes KS, Boughey JC, Euhus DM, et al. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3025–31.
31. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):380–91.
32. Trichopoulos Dimitrios, MacMahon Brian, Cole Philip. Menopause and Breast Cancer Risk<xref ref-type="fn" rid="FN2">2</xref>; JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1972 Mar;
33. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):48–65.
34. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jan 18;356(3):227–36.
35. Dupont WD, Page DL. Risk Factors for Breast Cancer in Women with Proliferative Breast Disease. *New England Journal of Medicine*. 1985 Jan 17;312(3):146–51.
36. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2466–73.
37. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):e601–12.
38. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate Alcohol Consumption During Adult Life, Drinking Patterns, and Breast Cancer Risk. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1884.
39. Neuhouwer ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk. *JAMA Oncol*. 2015 Aug 1;1(5):611.

40. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Feb;107(2).
41. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003 Jun 25;289(24):3243–53.
42. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003 Aug 9;362(9382):419–27.
43. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive Risk Factors in a Prospective Study of Breast Cancer: The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994 Apr 15;139(8):819–35.
44. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH, Frisch M, Westergaard T, Helweg-Larsen K, et al. Induced Abortion and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 1997 Jan 9;336(2):81–5.
45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002 Jul 20;360(9328):187–95.
46. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012 Nov 17;380(9855):1778–86.
47. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2015 Jun 11;372(24):2353–8.
48. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015 Sep;26:v8–30.
49. Brentnall AR, Cuzick J, Buist DSM, Bowles EJA. Long-term Accuracy of Breast Cancer Risk Assessment Combining Classic Risk Factors and Breast Density. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):e180174.
50. Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M, et al. Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Dec 5;99(23):1782–92.
51. Pankratz VS, Hartmann LC, Degnim AC, Vierkant RA, Ghosh K, Vachon CM, et al. Assessment of the Accuracy of the Gail Model in Women With Atypical Hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology.* 2008 Nov 20;26(33):5374–9.

52. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *Journal of the American College of Radiology*. 2016 Nov;13(11):R45–9.
53. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 15;61(8):2371–8, 2385.
54. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Version 1.2012.
55. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan 1;63(1):181–7.
56. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, Valleron AJ, Mouriesse H, Contesso G, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer*. 1984 Jun;49(6):709–15.
57. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;51(3):195–208.
58. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research*. 2010 Aug 30;12(4):207.
59. Bane AL, Tjan S, Parkes RK, Andrulis I, O'Malley FP. Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol*. 2005 May;18(5):621–8.
60. Zhang A, Wang X, Fan C, Mao X. The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:687244.
61. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17).
62. NISHIMURA R, OSAKO T, OKUMURA Y, HAYASHI M, TOYOZUMI Y, ARIMA N. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. *Exp Ther Med*. 2010;1(5):747–54.
63. Beresford MJ, Wilson GD, Makris A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. *Breast Cancer Res*. 2006;8(6):216.
64. Mittendorf EA, Hunt KK. Clinical Practice Implementation of Findings from the American College of Surgeons Oncology Group Z0010 and Z0011 Trials. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly*. 2011 Jan;22(2):115–8.
65. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. 2005. 1120–1154 p.

66. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020 Aug 29;77(2):181–5.
67. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JWW. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Feb;107(3):309–30.
68. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993 Nov;11(11):2090–100.
69. Lee AK, Loda M, Mackarem G, Bosari S, DeLellis RA, Heatley GJ, et al. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bNOMO): clinicopathologic features and outcome. *Cancer*. 1997 Feb 15;79(4):761–71.
70. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med*. 1993 Oct 28;329(18):1318–27.
71. Williams AB, Schumacher B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(5).
72. Dumay A, Feugeas J-P, Wittmer E, Lehmann-Che J, Bertheau P, Espié M, et al. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1227–31.
73. Petitjean A, Achatz MIW, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007 Apr 2;26(15):2157–65.
74. Olivier M, Langerød A, Carrieri P, Bergh J, Kloor S, Eyfjord J, et al. The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Feb 15;12(4):1157–67.
75. Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, Mauriac L, Fumoleau P, Brain E, et al. TP53 status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):527–39.
76. Sjogren S, Inganas M, Norberg T, Lindgren A, Nordgren H, Holmberg L, et al. The p53 Gene in Breast Cancer: Prognostic Value of Complementary DNA Sequencing Versus Immunohistochemistry. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1996 Feb 21;88(3–4):173–82.
77. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784–95.

78. Rakha EA, Chmielik E, Schmitt FC, Tan PH, Quinn CM, Gallaghy G. Assessment of Predictive Biomarkers in Breast Cancer: Challenges and Updates. *Pathobiology*. 2022 Jun 21;1–15.
79. Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor- α , progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Modern Pathology*. 2010 May 3;23(S2):S52–9.
80. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Apr 28;120(2):293–308.
81. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 May;17(5):1474–1474.
82. Colzani E, Liljegren A, Johansson ALV, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PFL, et al. Prognosis of Patients With Breast Cancer: Causes of Death and Effects of Time Since Diagnosis, Age, and Tumor Characteristics. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Oct 20;29(30):4014–21.
83. Kumar V, Abbas A, Aster J. The Breast. In: Robbins & Cotran Pathologic Basis Disease. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2020.
84. Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohée S, Ameye L, Fumagalli D, Ades F, et al. The Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23(11):2702–12.
85. Kotsopoulos J, Narod SA. Androgens and breast cancer. *Steroids*. 2012 Jan;77(1–2):1–9.
86. Suzuki T, Miki Y, Takagi K, Hirakawa H, Moriya T, Ohuchi N, et al. Androgens in human breast carcinoma. *Med Mol Morphol*. 2010 Jun;43(2):75–81.
87. Liao DJ, Dickson RB. Roles of androgens in the development, growth, and carcinogenesis of the mammary gland. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002 Feb;80(2):175–89.
88. Dimitrakakis C, Bondy C. Androgens and the breast. *Breast Cancer Res*. 2009;11(5):212.
89. D’Amato NC, Gordon MA, Babbs B, Spoelstra NS, Carson Butterfield KT, Torkko KC, et al. Cooperative Dynamics of AR and ER Activity in Breast Cancer. *Mol Cancer Res*. 2016;14(11):1054–67.
90. Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective Androgen Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications. *Sex Med Rev*. 2019;7(1):84–94.

91. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Apr 1;21(7):1688–98.
92. Gucalp A, Traina TA. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer. *Curr Probl Cancer*. 40(2–4):141–50.
93. Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Miglietta F, Mantiero M, Tasca G, et al. Androgen Receptor Expression and Association With Distant Disease-Free Survival in Triple Negative Breast Cancer: Analysis of 263 Patients Treated With Standard Therapy for Stage I-III Disease. *Front Oncol*. 2019;9:452.
94. Guiu S, Mollevi C, Charon-Barra C, Boissière F, Crapez E, Chartron E, et al. Prognostic value of androgen receptor and FOXA1 co-expression in non-metastatic triple negative breast cancer and correlation with other biomarkers. *Br J Cancer*. 2018;119(1):76–9.
95. Venema CM, Bense RD, Steenbruggen TG, Nienhuis HH, Qiu S-Q, van Kruchten M, et al. Consideration of breast cancer subtype in targeting the androgen receptor. *Pharmacol Ther*. 2019;200:135–47.
96. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985 Sep 6;229(4717):974–6.
97. Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2008 Oct;22(11):1233–9; discussion 1239-40, 1243.
98. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009 Feb;9(1):29–33.
99. Davis SL, Eckhardt SG, Tentler JJ, Diamond JR. Triple-negative breast cancer: bridging the gap from cancer genomics to predictive biomarkers. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 May;6(3):88–100.
100. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011 Feb;24(2):157–67.
101. Sakach E, O'Regan R, Meisel J, Li X. Molecular Classification of Triple Negative Breast Cancer and the Emergence of Targeted Therapies. *Clin Breast Cancer*. 2021 Dec;21(6):509–20.
102. Gerratana L, Basile D, Buono G, de Placido S, Giuliano M, Minichillo S, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev*. 2018 Jul;68:102–10.
103. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):805–13.

104. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):412–24.
105. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1160–7.
106. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015 Nov;24 Suppl 2:S26-35.
107. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783–92.
108. Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF, Sneige N. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol*. 2007 Nov;14(6):419–30.
109. DeVita VT, Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. *Cancer: principles & practice of oncology*. 11th edition. 2019.
110. Taşcı Hİ. Our experience in breast conserving surgery in breast cancers. *Dicle Medical Journal*. 2014 Dec 1;41(4):651–5.
111. Fajdic J, Djurovic D, Gotovac N, Hrgovic Z. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med*. 2013 Mar;21(1):16–9.
112. Weiss A, Lin H, Babiera G v, Bedrosian I, Shaitelman SF, Shen Y, et al. Evolution in practice patterns of axillary management following mastectomy in patients with 1-2 positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jul;176(2):435–44.
113. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1539–69.
114. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606–16.
115. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707–16.
116. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999 May 15;353(9165):1641–8.

117. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1993 Nov;11(11):2090–100.
118. Lee G., Dennis A. *Cecil's Textbook of Medicine* . 24th edition. 2011.
119. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541–57.
120. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122–31.
121. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1199–206.
122. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27–39.
123. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga J-Y, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):741–8.
124. Gianni L, Valagussa P. Anthracyclines and early breast cancer: the end of an era? *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1155–7.
125. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3240–9.
126. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007 Apr 15;13(8):2329–34.
127. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3271–7.
128. Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun;121(2):261–71.

129. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Feb;293(2):247–69.
130. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):29–40.
131. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010 Jan 30;375(9712):377–84.
132. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD004562.
133. Lumachi F, Brunello A, Maruzzo M, Basso U, Basso SMM. Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Curr Med Chem.* 2013;20(5):596–604.
134. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 365(9472):1687–717.
135. Perez EA. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol.* 2007 Sep;18 Suppl 8:viii26-35.
136. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 16;97(22):1652–62.
137. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pörtlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):679–91.
138. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147–59.
139. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–49.
140. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002747.

141. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):250–60.
142. Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2020312.
143. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruíz-Borrego M, et al. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1791–9.
144. Oh D-Y, Bang Y-J. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(1):33–48.
145. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
146. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7811–9.
147. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659–72.
148. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817–28.
149. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(8):994–1004.
150. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021 Dec;32(12):1475–95.

151. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–33.
152. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628–37.
153. Sunar V, T Dogan H, Sarici F, Ates O, Akin S, Baspinar B, et al. Association between androgen receptor status and prognosis in triple negative breast cancer. *J BUON*. 23(5):1325–30.
154. Gazinska P, Grigoriadis A, Brown JP, Millis RR, Mera A, Gillett CE, et al. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles. *Modern Pathology*. 2013 Jul 8;26(7):955–66.
155. Rodríguez-Bautista R, Caro-Sánchez CH, Cabrera-Galeana P, Alanis-Funes GJ, Gutierrez-Millán E, Ávila-Ríos S, et al. Immune Milieu and Genomic Alterations Set the Triple-Negative Breast Cancer Immunomodulatory Subtype Tumor Behavior. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 13;13(24):6256.
156. Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified? *Am J Cancer Res*. 2014;4(4):353–68.
157. Teoh PY, Tan GC, Mahsin H, Wong YP. Androgen receptor expression in triple negative breast carcinoma and its association with the clinicopathological parameters. *Malays J Pathol*. 2019 Aug;41(2):125–32.
158. Almansour NM. Triple-Negative Breast Cancer: A Brief Review About Epidemiology, Risk Factors, Signaling Pathways, Treatment and Role of Artificial Intelligence. *Front Mol Biosci*. 2022 Jan 25;9.
159. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AHS, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):25–32.
160. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Modern Pathology*. 2010 Jan 23;23(1):123–33.
161. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):46482–91.
162. Yoda T, McNamara KM, Miki Y, Takagi M, Rai Y, Ohi Y, et al. Intratumoral androgen metabolism and actions in invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer Sci*. 2014 Nov 7;105(11):1503–9.

163. Conforti F, Pala L, Pagan E, Rocco EG, Bagnardi V, Montagna E, et al. Biological and clinical features of triple negative Invasive Lobular Carcinomas of the breast. Clinical outcome and actionable molecular alterations. *The Breast*. 2021 Oct;59:94–101.
164. Rao C. Immunohistochemical Profile and Morphology in Triple – Negative Breast Cancers. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2013;
165. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*. 2007 Aug 1;13(15):4429–34.
166. Nelson DR, Brown J, Morikawa A, Method M. Breast cancer-specific mortality in early breast cancer as defined by high-risk clinical and pathologic characteristics. *PLoS One*. 2022;17(2):e0264637.
167. James M, Dixit A, Robinson B, Frampton C, Davey V. Outcomes for Patients with Non-metastatic Triple-negative Breast Cancer in New Zealand. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019;31(1):17–24.
168. Baranova A, Krasnoselskyi M, Starikov V, Kartashov S, Zhulkevych I, Vlasenko V, et al. Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. *J Med Life*. 2022 Feb;15(2):153–61.
169. Sridhar N, Glisch C, Jawa Z, Chaudhary LN, Kamaraju S, Burfeind J, et al. Androgen receptor expression in patients with triple negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a single institution study. *J Cancer*. 2022;13(8):2472–6.
170. Pristauz G, Petru E, Stacher E, Geigl JB, Schwarzbraun T, Tsybrovskyy O, et al. Androgen receptor expression in breast cancer patients tested for BRCA1 and BRCA2 mutations. *Histopathology*. 2010 Dec;57(6):877–84.
171. Tsutsumi Y. Apocrine carcinoma as triple-negative breast cancer: novel definition of apocrine-type carcinoma as estrogen/progesterone receptor-negative and androgen receptor-positive invasive ductal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 May;42(5):375–86.
172. Dawood S. Triple-negative breast cancer: epidemiology and management options. *Drugs*. 2010 Dec 3;70(17):2247–58.
173. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Yang W, Kau S-W, Islam R, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):621–7.
174. Heitz F, Rochon J, Harter P, Lueck H-J, Fisseler-Eckhoff A, Barinoff J, et al. Cerebral metastases in metastatic breast cancer: disease-specific risk factors and survival. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1571–81.

175. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2638–45.
176. Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Brohée S, Ameye L, Fumagalli D, Ades F, et al. The Prognostic Role of Androgen Receptor in Patients with Early-Stage Breast Cancer: A Meta-analysis of Clinical and Gene Expression Data. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23(11):2702–12.
177. Kim Y, Jae E, Yoon M. Influence of Androgen Receptor Expression on the Survival Outcomes in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Breast Cancer*. 2015 Jun;18(2):134–42.
178. Qu Q, Mao Y, Fei X, Shen K. The impact of androgen receptor expression on breast cancer survival: a retrospective study and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82650.
179. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Tanaka S, Morisaki T, Takashima T, et al. Expression and Clinical Significance of Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017 Jan 6;9(12):4.
180. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):406–10.
181. Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, Carey M, Agarwal R, Meric-Bertram F, et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Apr 1;15(7):2472–8.
182. Luo X, Shi Y-X, Li Z-M, Jiang W-Q. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer*. 2010 Jun;29(6):585–90.
183. Tang D, Xu S, Zhang Q, Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):526–33.