



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ADOLESAN VE GENÇ YETİŞKİN MEME KANSERLİ
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, SAĞKALIMLA
İLİŞKİSİ VE DE-RİTİS ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yakup İRİAĞAÇ

İzmir-2018



İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ADOLESAN VE GENÇ YETİŞKİN MEME KANSERLİ
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, SAĞKALIMLA
İLİŞKİSİ VE DE-RİTİS ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ**

Danışman

Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yakup İRİAĞAÇ

İzmir-2018

TEZ ONAYI

Eğitim Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU danışmanlığında, Dr. Yakup İRİAĞAÇ tarafından yapılan “ADOLESAN VE GENÇ YETİŞKİN MEMEKANSERLİ HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, SAĞKALIMLA İLİŐKİŐİ VE DE-RİTİŐ ORANININ PROGNOSTİK DEĞERİ” baŐlıklı çalışma jürimiz tarafından TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŐKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen eğitim sorumlularına ait olduğunu onaylıyorum.

...../...../.....

BAŐHEKİM

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr.Yakup İRİAĞAÇ



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmasını yaptığım süre boyunca hiçbir desteğini esirgemeyen, başta Uzm. Dr. Utku OFLAZOĞLU olmak üzere Tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU , değerli hocam Prof. Dr. Yüksel KÜÇÜKZEYBEK 'e,

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığım, bilgi ve birikimleri ile eğitimime katlı sağlayan Prof. Dr. Servet Akar'a, Tıp sanatını usta çırak ilişkisi ile bize bilgi ,birikim , tecrübelerini aktaran Uzm. Dr. Mehmet Sonbahar'a ile beraber çalıştığımız bütün yandal hocalarıma,

Zorlu asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan değerli dostlarım Dr. Muhammet DEMİRBAŞ, Dr. Gökhan Şahin ve Dr. Emir Gökhan KAHRAMAN ile beraber çalıştığımız bütün asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, varlıkları ile zorluklar ile mücadele gücü veren Annem'e, Babam'a ve Kardeşleri'me,

Bir ömrü beraber paylaşmak için yola çıktığımız, iyi günde ve kötü günde yanımda olan yol arkadaşım Gizem İRİAĞAÇ'a ve bu yolda bize katılan oğluma,

Teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Yakup İRİAĞAÇ

İçindekiler Tablosu

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	4
2.2.1. Demografik özellikler.....	4
2.2.2. Ailesel/genetik faktörler	4
2.2.3. Hormonal Faktörler ve Reprodüktif öykü	5
2.2.4. Çevresel faktörler	6
2.2.5. Diğer risk faktörleri.....	7
2.3. Meme Kanseri Erken Tanı.....	8
2.3.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM).....	8
2.3.2. Klinik Meme Muayenesi (KMM)	9
2.3.3. Mamografi ve Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme	9
2.3.4. Amerikan Kanser Birliği (AKB) tarama önerileri	10
2.3.5. Tarama amaçlı Genetik testler.....	11
2.4. Meme Kanseri Sınıflanması Ve Evrelemesi	12
2.4.1. Histopatolojik Sınıflandırması.....	12
2.4.2. Moleküler Alt-Tiplerinin Sınıflandırılması	13
2.4.3. Evreleme.....	14
2.5. Meme Kanseri Prognostik Ve Prediktif Faktörler	18
2.5.1. Hasta Özellikleri.....	19
2.5.2. Mamografik Özellikler	20
2.5.3. Patolojik Özellikler.....	21
2.5.4. Doku Markerları	22
2.5.5. Genomik Profil (Moleküler Alt Grup).....	23
2.5.6. Proliferasyon Markerları	24

2.6.	Adolesan Ve Genç Erişkin (AYA) Meme Kanserleri.....	25
2.7.	De Ritis Oranı.....	27
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1.	İstatistiksel Yöntem.....	31
4.	BULGULAR VE SONUÇ.....	32
5.	TARTIŞMA.....	44
	ÖZET.....	47
	SUMMARY.....	48
	KAYNAKLAR.....	49

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablolar

Tablo 1: Meme Kanseri Moleküler Alt Grupları.....	13
Tablo 2: AJCC Evreleme Sistemi (T)	15
Tablo 3: Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Klinik Sınıflama	16
Tablo 4: Uzak Metastaz (M).....	17
Tablo 5: The American Joint Committee On Cancer 2010 Sınıflaması.....	1177
Tablo 6: Meme Kanseri Tedavi Kararında Kullanılan Prognostik Ve Prediktif Faktörler	18
Tablo 7: Evresine Göre 5 Yıllık Yaklaşık Sağ Kalım Oranı	21
Tablo 8: İnsan Dokularındaki Transaminazların Aktiviteleri	28
Tablo 9: Meme Kanserli Hastaların Demografik Özellikleri	32
Tablo 10: Moleküler Alt gruplarına göre hasta sayı ve yüzdeleri	34
Tablo 11: Meme Kanserli Hastalara Uygulanan Tedaviler	34
Tablo 12: Moleküler Alt Tiplerinin Ortalama Sağ Kalım Süresi	42
Tablo 13: Evre'nin Ortalama Ve Ortanca Sağ Kalım Süresi	42
Tablo 14: Hastalısız Sağ Kalım Multivarite Analizi (Cox-Regresyon)	43
Tablo 15: Genel Sağkalım Multivarite Analizi (Cox-Regresyon)	43

Şekiller

Şekil 1 Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)	3
Şekil 2: 2000-2005 yılları arasında meme kanserli kadınların kümülatif yüzdesi.....	24
Şekil 3 Meme Kanserinin Kadınlarda Yaşa Özel Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)	26
Şekil 4 De-Ritis oranı Roc-Eğrisi	35
Şekil 5 De-Ritis oranı için Kaplan MeierSağkalım Grafiği	36
Şekil 6 Histolojik Grade' in Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalıma Etkisi	37
Şekil 7 ER' nin Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalıma Etkisi.....	38
Şekil 8 PR'nin Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalıma Etkisi	38
Şekil 9 Hormonoterapinin Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalıma Etkisi.....	39
Şekil 10 Kemoterapinin Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalıma Etkisi	40
Şekil 11 Moleküler Alt Tipinin Sağ Kalıma Etkisi.....	41
Şekil 12 Tek Değişkenli Analizde Evreye göre Göre Sağ Kalım	42

KISALTMALAR

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

HER-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2

AYA: Adolesan Ve Genç Erişkin

DCIS: Duktal Karsinoma İn Situ

LCIS: Lobular Karsinoma İn Situ

ADH: Atipik Duktal Hiperplazi

ALH: Atipik Lobüler Hiperplazi

KKMM: Kendi Kendine Meme Muayenesi

KMM: Klinik Meme Muayenesi

AKB: Amerikan Kanser Birliği

UKAA: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

İHK: İmmunhistokimyasal

ER: Östrojen Reseptörü

PR: Progesteron Reseptörü

EGFR: Epidermal Growth Faktör Reseptörü

RES: Retiküloendotelyal Sistem

DFS: Hastalısız Sağ Kalım

GSK: Genel Sağ Kalım

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adolesan ve genç erişkin (AYA) 15 ve 39 yaş arasındaki bireyleri tanımlamaktadır. Meme kanseri, adolesan ve genç erişkin (AYA) kadınlar arasında en sık rastlanan kanserdir.¹Amerika’da her yıl tanı konulan 200.000 meme kanserinin ise yaklaşık 13.000 (%6,6)’ i 40 yaş altı genç kadınları temsil etmektedir.²Türkiye’de yapılmış olan 11385 meme kanseri tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada, AYA oranı %17 olarak saptanmıştır.³

AYA meme kanserinde, diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında geçen çeyrek asırda sağ kalımı artırma bakımından daha az ilerleme kaydedilmiştir. Bu kanserlerin biyolojik özelliklerinin yetersiz anlaşılması ve yetersiz klinik çalışmalar bu popülasyonda görülen kötü sonuçların nedenlerinden bazılarıdır.

Güncel kanıtlar AYA meme kanserinin klinik ve etyolojik bakımdan yaşlı popülasyondan ayrı olduğunu ortaya koymaktadır.⁴ Yapılan çalışmalarda AYA meme kanserlerinin daha ileri evrede tanı aldıkları, daha kötü prognoz, daha agresif fenotip, daha düşük ER pozitifliği, daha yüksek histolojik dereceye sahip olduklarını gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise daha yüksek Her-2 ekspresyonu ile ilişkili olduğu, tümör boyutunun daha büyük ve daha fazla sayıda lenf nodu tutulumunun olduğu saptanmıştır.^{4,5,6,7}

Meme kanserinde yaşa ilişkin farklılıkları daha iyi anlamak amacıyla yaşlı ve gençleri karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Alders ve arkadaşlarının 700 meme kanseri tanılı hastayı yaş gruplarına ayırarak (45 yaş altı ve 65 yaş üzeri) değerlendirdikleri çalışmada daha önceki çalışma sonuçları ile tutarlı olarak; daha az ER pozitifliği (%71 e %80; $p=0,27$), daha yüksek oranda Grade 3 (%56 ya %26; $p<0,0001$), daha fazla oranda aksiler lenf nodu metastazı (%38 e %25; $p=0,008$) ve daha yüksek patolojik T ($>T2$; %62 e %47; $p=0,012$)saptanmıştır.⁸

Aspartat aminotransferaz(AST) ve Alanin aminotransferaz(ALT) 'ın serum düzeylerinin oranı ilk olarak Fernando De Ritis tarafından tanımlanmıştır ve onun

tarifinden sonra AST ve ALT düzeyleri arasındaki oran(AST/ALT) De Ritis oranı olarak kabul edilmiştir.⁹

AST ve ALT çeşitli klinik alanlarda çok yaygın kullanılan karaciğer enzimleridir. AST ve ALT çoğunlukla karaciğerden kana salınmakla beraber, hem malign olan hem de malign olmayan hücrelerden de salgılanmaktadır ve yapılan çalışmalarda evreden bağımsız olarak bazı kanser türlerinde (prostat, üst üriner sistem ürotelyal karsinom, endometrium, meme, pankreas,kolorektal, baş boyun, böbrek ve kolonajokarsinom kanserlerinde) prognostik önemi olduğu gösterilmiştir.^{10,11,12,13,14,15,16,17,18,19}

Bezan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada preoperatif artmış serum AST/ALT oranının, lokalize Renal Cell Karsinomum cerrahisi sonrasında genel sağ kalım (GSK) için önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur.¹⁸Nedeni olarak ortaya konulan düşünce ise kanser hücrelerinde aerobik glikolizin, diğer hücrelere göre artmış olmasıdır yani bilinen adı ile “Warburg Etkisi” dir.²⁰Meme kanseri de artmış glukoz metabolizması ile ilişkili olabileceği için bizim hipotezimize göre AST/ALT oranı meme kanserinde prognostik bir role sahip olabilir.²¹Şu ana kadarki bilgilerimize göre, De-Ritis oranının meme kanserinde prognostik bir değeri olup olmadığı bilinmemektedir. Bu yüzden metastatik olmayan meme kanserli AYA hastalarda preoperatif olarak bakılan De-Ritis oranının prognostik değeri olup olmadığını aynı zamanda demografik verileri ve prognostik olabilecek diğer faktörleri saptamayı amaçladık.

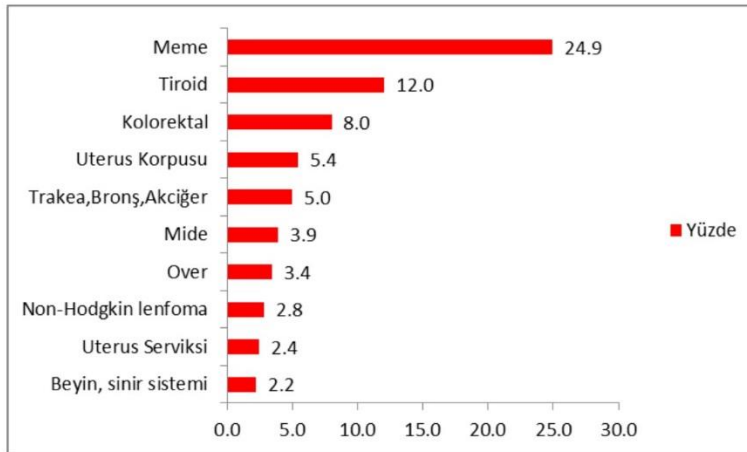
2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Meme kanseri Türkiye’de ve dünyada cilt kanserlerini dışarda tutacak olunursa kadınlarda en sık görülen ve aynı zamanda da en sık ölüme neden olan kanser türü olup, bir kadının yaşam boyu meme kanseri gelişme ihtimali %12 dir.²² Bu da demek oluyor ki her 8 kadından 1 i meme kanseri olacaktır.

Meme kanseri görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ayrıca pek çok batı ülkesinde de görülme sıklığı artmakta iken ölüm oranları sabit ya da azalma eğilimindedir.¹Amerika’da “The American Cancer Society” verilerine göre 2018 yılı için yaklaşık olarak 266,120 kadında yeni invaziv meme kanseri tanısı, 63,960 kadında in situ meme kanseri tanısı konulacak olup, yaklaşık 40,920 kadının da meme kanserinden öleceği ön görülmektedir.

Sağlık bakanlığının 2017 yılında yayınlanan, 2014 yılında ait kanser istatistiklerine göre; ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseri olup, sıklığı 100 binde 43 kişidir. Her yıl yaklaşık yaklaşık 16.000 kadına meme kanseri tanısı konulmaktadır ve kanser tanısı konulan her 4 kadından 1’i meme kanseridir(şekil 1).



Şekil 1 Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür.²³

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite gibi)
2. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphelenilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
3. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menopoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma)
4. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
5. Diğer faktörler (kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [BKİ])

2.2.1. Demografik özellikler

Kadınlarda en sık görülen ve kadınlarda en sık ölüme sebep olan kanser türü meme kanseri olmakla beraber, kadın erkek oranı 150:1 gibidir.²⁴ Meme kanseri en önemli risk faktörlerinden biri yaştır. Türkiye kanser veri tabanı ve Amerikan kanser veri tabanı verilerine göre ailesel olmayan meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlar arasında nadir görülürken, 40 yaşın üzerinde önemli oranda artar. 50 yaş altı kadınlar için invaziv meme kanseri görülme sıklığı 100.000'de 44 iken, 50 yaş ve üzeri kadınlar için 100.000'de 345 olarak tespit edilmiştir.^{1,25}

Hastanın etnik kökeni de meme kanseri gelişmesi üzerine etkilidir. Asyalı kadınlardaki düşük östrojen ve progesteron nedeniyle meme kanseri riski kuzey Amerikalı kadınlara göre daha azdır.²⁶

2.2.2. Ailesel/genetik faktörler

Kanser oluşum mekanizmasında aile öyküsü ve genlerimizin aktif rol aldığı yıllardır bilinmektedir.²⁷ Meme kanseri somatik ya da germlinal mutasyon sonucu bir

meme hücresinin malign özellik kazanması sonucu oluşmaktadır. Meme kanseri uzun süre invaziv olmayan meme kanseri ya da metastatik olmayan olarak bulunur.

Meme kanserinin en fazla %10 u direkt germ mutasyonları ile alakalıdır. Ailesel meme kanserlerinde birkaç adet genin neden olduğu bilinmektedir. Bunlar P-53 tümör supressor gen mutasyonları, BRCA1 ve BRCA 2 dir. P-53 mutasyonları artmış meme kanseri, sarkom ve diğer malignitelerin artmasına yol açar. Bir tümör supressör gen olan BRCA1, kromozomal 17q21 lokus da yer almaktadır. Ebeveynlerden geçen BRCA1 allelinde mutasyonu olan bir kadının yaşam boyu meme kanseri olma ihtimali yaklaşık olarak %80 olarak bildirilmiştir.^{28,29,30} BRCA2 geni ise 13q12.3 bölgesinde lokalize olan tümör supresor gen olup, kadın ve erkeklerde artmış meme kanseri ile ilişkilidir.^{28,29} HER-2/neu onkogeni, diğer adı c-erbB-2; 17q21 bölgesinde lokalize olup, prognostik faktörler arasındadır.

Meme kanseri riskini arttıran aile öyküsü özellikleri şunlardır;^{31,22}

1. İki veya daha fazla akrabada meme ve over kanseri olması
2. Ailede 50 yaşın altında meme kanseri tanısı almış kadın olması
3. Hem over hem de meme kanseri olan akrabaların olması
4. Erkek akrabalarda meme kanseri olması
5. BRCA 1 ve BRCA2 mutasyonu olması
6. Heterozigot ataksi telenjektazili akraba olması
7. Yahudi kökenli Ashkenazi olması

2.2.3. Hormonal Faktörler ve Reprodüktif öykü

Meme kanseri hormon bağımlı bir hastalıklar. Meme kanseri görülme sıklığını 3 yaş dönemi etkiler. Menarş yaşı, ilk doğumla sonuçlanan gebelik yaşı ve menopoz yaşıdır. 16 yaşında menarş olan kadının meme kanserine yakalanma riski, 12 yaşında menarşa giren kadınlara göre %50-60 daha düşüktür. Benzer şekilde menopoz yaşı median yaşı 10 yıl önce olanlarda (cerrahi ya da doğal yol ile) meme kanseri riskini %35 daha azdır. İlk doğumla sonuçlanan gebelik yaşı 18 olan kadınlarda meme kanseri riski, doğum yapmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında

%30-40 daha azdır. Ayrıca bebeği emzirme, diğer risk faktörlerinden bağımsız bir meme kanseri gelişimini azaltıcı faktördür.³²

Dışardan hormon alımı meme kanseri açısından en önemli risk faktörüdür.³³ Çünkü dünyada birçok kadın doğum kontrol yöntemi olarak dışardan hormon replasmanı almaktadır. Yapılan meta analizlere göre doğum kontrol amaçlı dışarıdan oral hormon replasmanı terapisi alan kadınlarda meme kanseri gelişme riski küçük oranda artmıştır.^{33,34}

2.2.4. Çevresel faktörler

Meme kanseri olan hastaların beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzının meme kanseri gelişimi üzerinde risk faktörleri oluşturduğu ileri sürülmektedir.³⁵ Lifli gıdalar ile beslenen adolesan ve genç erişkin (AYA) bireylerin meme kanseri riski, diğer bireylere göre daha azdır.³⁶ Türkiye’de Ege ve Akdeniz bölgesinde daha çok tüketilen sızma zeytinyağı ile desteklenmiş bir Akdeniz diyetinin meme kanseri üzerine yararlı bir etki olduğunu düşünülmektedir.³⁷

Alkol tüketimi meme kanseri üzerine risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Her gün 10 gr alkol alan hastalarda meme kanseri riski %7.1 artmış olarak artmıştır.³⁸ Sigara, meme kanseri artırma konusunda tartışmalar olmakla beraber, son yapılan çalışmaların sigara içenlerde meme kanseri görülme sıklığı artmakla birlikte, bu risk pasif sigara içenlerde de ortaya konulmuştur.^{39,40}

Tütünü aşırı kullananlarda, invaziv meme kanseri gelişme riski %24 daha yüksektir. Eski sigara bağımlıları %13 oranında bir risk taşımaktadır. Daha erken bir yaşta sigaraya başlamak ciddi bir etkiye sahiptir. Hiç sigara içmeyenlere göre, menarştan önce tütün kullanımına başlayanlarda meme kanseri riski %61 daha fazladır.⁴¹

Egzersiz ve düzenli spor yapmak ile meme kanseri riskini önemli ölçüde azalmaktadır. Mekanizması olarak anovuluar siklus sayısının azalması, obezitenin engellenmesi gibi birçok yol üzerinden meme kanserini azalttığı düşünülmektedir.^{42,43,44,45,46}

İyonize radyasyon meme kanseri gelişme riskini arttıran çevresel faktörlerdendir. Özellikle 20 yaşından genç yaşlarda iyonize radyasyona maruz kalan kişilerde meme kanseri gelişme riski doz ve süre maruziyetine göre artmıştır.^{47,48}

Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D'nin meme kanserine karşı koruyucu bir rolü olabileceğini ortaya koymuş olup, ancak son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise d vitamini alımı ile meme kanseri arasında ilişki ortaya konulamamıştır.^{49,50} Vitamin E, C veya beta-karoten gibi antioksidanların alımının meme kanseri riskine etki ettiği yönünde güçlü bir kanıt yoktur ve vitamin A ile ilgili veriler ise tartışmalıdır.⁵¹ Yapılan çalışmalarda kafein ile meme kanseri riski arasında bir ilişki gösterilememiştir.^{52,53}

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı ve Dünya Sağlık Örgütü (UKAA / DSÖ) gece vardiyasının muhtemel bir kanserojen olarak kabul etmektedir. Bu konuda yapılan meta analizlerde gece vardiyasında çalışmak meme kanseri için risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur.^{54,55}

2.2.5. Diğer risk faktörleri

Kişinin bir memesinde kanser öyküsü olması, diğer memede meme kanseri gelişme riskini 2 ile 6 kat arasında arttırmaktadır.^{56,57} Bu hastalarda kanser tedavi sırasında aldıkları radyoterapi, diğer meme üzerine olumsuz etkileri de karşı tarafa ait meme kanseri gelişme riskini arttırmaktadır.⁵⁸

Meme üzerinde biyopsi ile konulmuş in situ lezyonlar duktal karsinoma in situ (DCIS) ya da lobular karsinoma in situ (LCIS) tedavi edilmemesi halinde invaziv meme kanseri gelişme riski yüksektir.⁵⁹ Atipik duktal hiperplazi (ADH), atipik lobüler hiperplazi(ALH), lobüler kalsinoma insitu ve duktal karsinoma insitü meme kanseri gelişme riski; ADH ve ALH de yaklaşık olarak 4 kat LCIS ve DCIS da yaklaşık olarak 10 kat meme kanseri gelişme riski artmıştır.⁶⁰

2.3.Meme Kanserinde Erken Tanı

Meme kanseri erken tanı ve tarama yöntemlerinin kullanıldığı hastalıklardandır. Meme kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasında en önemli yöntem erken tanı ve erken evrede yakalamaktır. Metastatik olmayan meme kanseri tedavisi metastatik ile kıyaslandığında daha kolaydır. Yapılan çalışmalarda metastaz meme kanseri için kötü bir prognostik belirteçtir. Bu nedenle erken tanı özellikle meme kanseri için önemli prognostik bir belirteçtir.⁶¹

American Cancer Society (Amerikan Kanser Birliği)'e göre; Meme kanseri taraması herhangi bir semptom olmayan hastalarda, hastalığı yakalamak için yapılan testlerdir. Erken tanı ise var olan hastalığı semptomlar başlamadan erken aşamada yakalamaktır.²²Kendi kendine meme muayenesi (KKMM), klinik meme muayenesi (KMM), mamografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) meme kanseri erken tanısında kullanılan yöntemlerdir.

2.3.1. Kendi Kendine Meme Muayenesi (KKMM)

KKMM, meme kanserinin mümkün olduğunca erken dönemde yakalanmasını sağlamak amacıyla kadınların, meme ve çevresindeki bölgeyi, olağan dışı kitle ve şekil değişikliklerini belirlemek için düzenli aralıklarla, sistematik bir şekilde, aynı yöntemi kullanarak muayene etmesidir. Her kadının kolayca uygulayabileceği, ekonomik ve kolay bir yöntem olan KKMM, memeye basitçe dokunmaktan farklı, özel olarak kanseri aramak/araştırmak amacıyla geliştirilmiş bir tekniktir. Meme dokusunun daha iyi tanınması ve olası değişikliklerinin belirlenebilmesi için, KKMM'nin düzenli ve periyodik aralıklarla yapılması, kişilerin meme muayenesine istekli olması, muayene tekniğini iyi bilmesi ve pratik yapmada kendilerini sorumlu hissetmeleri gerekmektedir.⁶²

Düzenli KKMM yapan kadınlarda kitlelerin, daha az KKMM yapanlara göre daha küçük ve daha lokalize olduğunu bildiren ve memedeki kitlelerin %80 oranında kadınların kendileri tarafından KKMM sırasında ya da rastlantısal olarak ortaya çıktığını belirten çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{27,63,64,65}

Yakın tarihte Rusya’da ve Çin’de yapılan iki randomize kontrollü çalışma sonuçları, KKMM’ne ilişkin yapılan önerilerde değişikliğe ve tartışmalı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuş olsa da;^{66,67} Özellikle Türkiye’nin de içinde yer aldığı gelişmekte olan düşük-orta gelirli ülkelerde, sosyoekonomik gerçekler dikkate alındığında KKMM’nin tartışmasız önemli bir gereklilik ve kaçınılmaz bir uygulama olduğu aşikârdır.⁶⁸

2.3.2. Klinik Meme Muayenesi (KMM)

Amerikan kanser Birliği 2018 güncellemelerinde orta risk grubu sağlık profesyonelleri tarafından yapılan meme muayenesinin meme kanseri erken tanısında faydasının düşük olmasından dolayı, düzenli aralıklarla klinik meme muayenesi önermemektedir. Ancak her kadının kendi memesinin normal yapısını bilmesini ve değişiklik fark ettiğinde sağlık uzmanlarına başvurması önerilmektedir. Türkiye’de sağlık bakanlığı tarafından 20-40 yaş arasındaki kadınlara 2 yılda bir, 40-69 yaş arasındaki kadınlara yılda bir KMM yapılması önerilmektedir.

2.3.3. Mamografi ve Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Mamografi, X ışınlarıyla meme dokusunu iki boyutlu olarak inceleyen bir görüntüleme yöntemidir. Mamografi, tarama yöntemleri içerisinde en etkili olan tarama yöntemidir. Mamografi ile yapılan toplum tabanlı tüm yaş gruplarındaki tarama programı ile meme kanseri ölüm oranı, taranmayan gruplara göre %20 oranında bir azalmanın olduğunu yapılan çalışmalar göstermiştir ⁶⁹. Tarama yöntemi olarak kullanılan mamografinin;

- Tüm meme kanseri vakalarını belirlemede yetersiz olması
- Rutin olarak çektilen mamografiden dolayı maruz kalınan radyasyonun meme kanserini başlatma riski
- Yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranları
- Ara dönem kanserlerin belirlenmesinde gecikmelere neden olması
- İşleme ve yanlış pozitif sonuçlara ilişkin olarak kısa ve uzun dönem anksiyete yaşanması
- İyi huylu lezyonlar için gereksiz tedavilerin yapılması;

Potansiyel riskleri olarak belirtilmektedir.^{70,71,72,72}

2.3.4. Amerikan Kanser Birliği (AKB) tarama önerileri

Orta risk taşıyan kadınlara şunları önermektedir;

- Kadınlar, 40-44 yaşları arasında düzenli mamografi taramasına başlamalıdır
- 45-54 yaş arasındaki kadınlar her yıl mutlaka taranmalıdır
- 55 yaş ve üstü kadınlar 2 yılda bir taranmalıdır ve yaşam beklentisi 10 yıl veya daha uzun olduğu sürece mamografi taramasına devam etmelidir
- Bütün kadınlar meme kanseri için mamogram çekirtmenin ne demek olduğunu ve bu test ile ne tespit edilip edilmeyeceğini anlamalıdır.

Yüksek risk taşıyan kadınlara ise 30 yaşından itibaren her yıl mamografi ve MRG çekilmesini önermektedir. Yüksek riskli gruba dahil edilen bireyler şunlardır;

- Aile öyküsüne dayanan risk değerlendirme araçlarına göre, ömür boyu meme kanseri riski yaklaşık %20 ile %25 arasında veya daha fazla olması
- Bilinen BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonuna sahip olması
- Birinci derece akrabalarında BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonuna sahip olması (ebeveyniler, kız kardeş, erkek kardeş, çocuklarında) olan ve kendileri için genetik test yaptırmamış olması
- 10-30 yaşları arasında göğüs kafesi bölgesine radyoterapi uygulanması
- Li-Fraumeni sendromu, Cowden sendromu veya Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu olması ya da birinci derece akrabasında bu sendromlara sahip olması

Kişisel meme kanseri geçmişi, duktal karsinoma in situ (DCIS), lobüler karsinoma in situ (LCIS), atipik duktal hiperplazi (ADH) veya atipik lobüler hiperplazi (ALH) öyküsü olanlarda her yıl mamografi çekirtmeyi destekleyen yeteri kadar kanıt yoktur. Hatta sadece mr çekilmesi, mamografinin tespit edebileceği bazı kanserleri atlamaya neden olabilir.⁶¹

2.3.5. Tarama amaçlı Genetik testler

Aşağıdaki maddelerden birisinin varlığı BRCA1/BRCA2 testi için endikasyon oluşturur.⁷³

- ❖ Ailede bilinen BRCA1 / BRCA2 mutasyon öyküsü olması
- ❖ Kişisel meme kanseri öyküsü olmalı ve
 - 45 yaşından önce olmalı
 - 50 yaşından önce ise yakın akrabasında meme kanseri, pankreas kanseri, prostat kanseri öyküsü olmalı
 - 60 yaş öncesinde üçlü negatif meme kanseri öyküsü
 - Herhangi bir yaşta
 - 2 ve daha fazla akrabada meme,pankreas,prostat kanseri (gleason skoru 7 ve daha büyük)
 - 50 yaşından genç akrabada meme kanseri
 - Yakın akrabada over kanseri
 - Yakın erkek akrabada meme kanseri öyküsü
 - Mutasyon sıklığı yüksek olan etnik kökende olanlarda ilave öykü aranmaz
- ❖ Kişisel öyküde over kanseri olması
- ❖ Erkek meme kanseri öyküsü olması
- ❖ Herhangi bir yaşta kişisel öyküde yüksek grade prostat kanseri olması ve yakın akrabada 50 yaş altı meme, pankreas ya da prostat kanseri (gleason skoru 7 ve üzeri)
- ❖ Metastatik prostat kanseri öyküsü olması
- ❖ Herhangi bir yaşta pankreatik kanser öyküsü olması ve 1 yakın akrabada over kanseri, 50 yaş altında meme kanseri yada herhangi yaşta 2 kişide meme,pankreas,prostat
- ❖ Kişisel pankreas kanseri yada yahudi kökenli Ashkenazi olması

2.4.Meme Kanseri Sınıflanması Ve Evrelemesi

2.4.1. Histopatolojik Sınıflandırması

Meme malignitelerin çoğu süt üretmekten sorumlu epitel hücrelerinden kaynaklanır ve %95'i adenokarsinomdur⁷⁴. Çoğunlukla memenin duktal ve lobuler ünitelerinden gelişmektedir. Histopatolojik olarak meme karsinomu, memenin duktal-lobüler sistemi ile ilgili olarak in situ karsinom ve invaziv karsinom olarak 2'e ayrılır.

İn situ karsinomlarda, tümör hücreleri duktus veya lobüle sınırlı olup ışık mikroskopunda stromaya invazyon görülmez. İnvaziv karsinomlarda ise tümör hücreleri bazal membranı aşmış stromal invazyon yaparlar.¹⁰

İnvaziv meme karsinomları çeşitli histolojik alt tiplerden oluşur. Tahmin yüzdeleri 1992 ile 2001 yılları arasında AmerikanUlusal Kanser Enstitüsü'nün sürveyans, epidemiyoloji ve sonuçları (SEER) veri tabanına rapor edilen en sık görülen 7 alt tipi ve görülme sıklığı şu şekildedir.⁷⁵

- ✓ İnvaziv duktal karsinom(%76)
- ✓ İnvaziv lobüler karsinom (%8)
- ✓ Duktal/lobüler karsinom (%7)
- ✓ Musinöz karsinom (%2.4)
- ✓ Tubüler karsinom %1.5
- ✓ Medüller karsinom %1.2
- ✓ Papiller karsinom %1

Metaplastik meme kanseri ve invaziv mikropapiller dahil diğer alt tipleri , tüm vakalarında %5 inden az görülmektedir⁷⁶

Ülkemizde ise 13.240 olgunun analizine göre meme kanserinin histolojik tiplerinin görülme sıklığı şu şekildedir;³

- ✓ İnvaziv duktal karsinom (%79)
- ✓ İnvaziv lobüler karsinom (%7.4)
- ✓ Duktal/lobüler karsinom (%9.8)
- ✓ Diğerleri (%3.8)

2.4.2. Moleküler Alt-Tiplerinin Sınıflandırılması

Bugün için, geçerli moleküler sınıflama ile meme kanserleri, ilk olarak lüminal A, lüminal B, HER-2, bazal benzeri ve normal meme benzeri olmak üzere beş gruba ayrılır.

Tablo 1: Meme Kanseri Moleküler Alt Grupları	
Luminal A:	ER ve/veya PR(+) ve HER-2 (-) Ki67 düşük
Luminal B:	ER ve/veya PR(+) ve HER-2 (+) Ki-67 yüksek
Triple Negatif (Bazal Benzeri)	ER/PR/HER-2 (-)
HER-2 Pozitif	ER/PR(-) ve HER-2(+)
Normal meme benzeri:	Non-epitelial hücre gen ekspresyonu (+)

İlk kez 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gen ekspresyon çalışmaları ışığında östrojen reseptörü (ER) varlığına göre meme kanserlerinin alt tiplerini tanımlamışlardır.⁷⁷ Hâlâ geçerliliğini koruyan bu sınıflamaya göre; ER pozitif tümörler; meme bezlerinin lümene bakan (luminal) hücrelerine benzer gen ekspresyonu, sitokeratin profili ve diğer luminal hücrelerle ilişkili belirleyicileri bulundurlar. Tersine ER negatif tümörlerin bir kısmı İHK'sal olarak insan büyüme faktörü 2 reseptörü (CerbB2) pozitifler ya da tümör hücrelerinde human (insan) epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (Her-2) gen amplifikasyonu gösterilebilir. Bu grup Her2 pozitif tümörler olarak bilinir. Luminal grup dışı tümörlerin Her2 negatif olanları ise meme bezlerinin normal bazal hücrelerine benzer gen ekspresyonu ve immün reaktivite gösterirler. Bunlarda genellikle ER ve PR de negatif olduğundan bu grup bazal-benzeri (basal like) ya da triple (üçlü) negatif tümör grubu olarak adlandırılır.^{78,79,80,81} Bu şekilde tanımlanan subgrupların daha ileri boyutta gruplanıp ayrılaştırılması da mümkündür ve zorunlu gibi görünmektedir. Son zamanlarda, HER-2 subgrubu, klinik olarak farklı davranış paterni gösteren üç gruba ayrılmıştır ve bunlardan birinin oldukça agresif bir davranış gösterdiği belirtilmiştir. Bu farklılık nedeniyle, HER-2 hastalarının prognozlarındaki bu farklılıkları açıklayabilecek belirleyiciler geliştirilmeye çalışılmıştır.⁸² Bu nedenle

gelecekte, tümörün moleküler kimliği, prognozu ve kişiye özel tedavi öngörüsünü sağlayabilen moleküler göstergelere uygun tedavi programlarına rağmen hastaların yine de farklı prognozlar göstermesinin sebepleri daha da araştırılacaktır.⁸³ Örneğin HER-2 hastalarına uygulanan, ekstrasellüler domaini hedef alan monoklonal antikor (herceptin) tedavisinde zaman içinde relapslar ve tedaviye direnç gösteren olgular nedeniyle, bu duruma neden olabilecek olası mekanizmalar araştırılmıştır.^{84,85,86}

Kötü prognozlu HER-2 pozitif meme kanser hastalarının bir kısmının, p95HER2 olarak bilinen HER2 karboksi-terminal fragmanlarının heterojen bir grubunu eksprese ettiği bildirilmektedir⁸⁵. Bu fragmanlardan biri, 611-CTF, HER2'nin onkogenidir. Böylece p95HER2 pozitif tümörlerin progresyonunda, muhtemelen 611-CTF gen durumunun etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca ekson 16 içermeyen bir reseptörü kodlayan HER2 izoformunun ekspresyonu delta 16HER2 olarak bilinir ve bugün için trastuzumab direnç mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir.⁸⁷

2.4.3. Evreleme

Meme kanserlerinde evreleme klinik ve patolojik olarak yapılır. Klinik evrelemede günümüzde, hemen her yerde UICC (Union International Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir(Tablo 2,Tablo3,Tablo4,Tablo5).⁸⁸

Tablo 2 AJCC Evreleme Sistemi (T)		
KLİNİK	PRİMER TÜMÖR(T)	PATOLOJİK
TX	Primer tümör saptanamamaktadır	TX
T0	Primer tümör yok	T0
Tis	Karsinoma in situ	Tis
Tis(DCIS)	Duktal karsinoma in situ	Tis(DCIS)
Tis(LCIS)	Lobuler karsinoma in situ	Tis(LCIS)
Tis(Paget's)	Meme başının Paget hastalığı	Tis(Paget's)
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az	T1
T1mi	En büyük boyutu ≤ 0.1 cm olan mikroinvazyon	T1mi
T1a	En büyük boyutu >0.1 cm ancak ≤ 0.5 cm tümör	T1a
T1b	En büyük boyutu >0.5 cm ancak ≤ 1 cm tümör	T1b
T1c	En büyük boyutu >1 cm ancak ≤ 2 cm tümör	T1c
T2	En büyük boyutu >2 cm ancak ≤ 5 cm tümör	T2
T3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör	T3
T4	Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım (ülserasyon yada cilt nodülü)	T4
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı	T4a
T4b	Meme cildinde ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodülleri	T4b
T4c	T4a ve T4b birlikte	T4c
T4d	İnflamatuvar karsinom	T4c

Tablo 3. Bölgesel Lenf Nodülleri (N) Patolojik Sınıflama
Patolojik Sınıflama (pN)
pNX: Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örn. patolojik inceleme için daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)
pN0: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i-): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, immünohistokimyasal olarak negatif
pN0(i+): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif IHK, 0.2 mm.den az
pN0(mol-): Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular
pN0(mol+) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN1: 1-3 arası aksiller lenf nodlarında, ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte met, klinik olarak belirgin değil**
pN1mi: Mikrometastaz (0.2 mm.den geniş, 2.0 mm.den geniş değil)
pN1a 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b: Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**
pN1c: 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil
pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz
pN2a: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm.den büyük en az bir tümör odağı)
pN2b: Aksiller lenf nodu metastazı yokken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz
pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda, veya infraklaviküler lenf nodlarında, veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz; veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm.den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
pN3b: 1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı; veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan** mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.
pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
*Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanan metastazlarda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır. ** Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır

Tablo 4. Uzak Metastaz (M)	
M0	Klinik ve radyolojik olarak uzak metastaz bulunamıyor
cM0(i+)	Klinik ve radyolojik olarak metastaz saptanmayan hastada, metastaza ait bulgu ve semptom olmaksızın 0.2 mm den daha az hücre depozitlerinin moleküler veya mikroskopik olarak periferik kan, kemik iliği yada bölgesel olmayan nodal tutulumlardan tesbit edilmesi
M1	Klinik ve radyolojik olarak tesbit edilmiş uzak metastaz ve-veya histopatolojik olarak kanıtlanmış 0.2 mm'den büyük metastaz

Tablo 5. The American Joint Committee On Cancer 2010 Sınıflaması			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0 T1	N1mi N1mi	M0
Evre 2A	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0
Evre 2B	T2 T3	N1 N0	M0
Evre 3A	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Evre 3B	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Evre 3C	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.5.Meme Kanserinde Prognostik Ve Prediktif Faktörler

Bazı insanlarda kanser daha iyi ve yavaş bir seyir izlerken, bazı insanlarda ise süratle ilerlemekte, kısa bir sürede hayatı tehdit etmeye başlamaktadır. Buna neden olan faktör, her kanserin ve kanser hücresinin her insanda farklı bir davranış-seyir seyretmesidir. Bu özellikler çeşitli laboratuvar testleri ile araştırılarak kanserin ne şekilde seyredeceği konusunda tahminler yapılmaya çalışılır. Hastalığın seyrini belirleyen bu özelliklere prognostik faktörler denir. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlar. Bu faktörler genellikle büyüme, invazyon ve metastatik potansiyelin göstergeleridir.⁸⁹ Örneğin; tümörün boyutu, tümörün histolojik ve nükleer grade'i gibi.⁹⁰

Bazı kanser hücreleri belirli tedavilere ve ilaçlara daha iyi cevap verirken, bazılarında ise cevap vermez. Laboratuvar testleri ile kanser hücrelerinin bazı özelliklerini araştırarak tedaviye ne şekilde cevap vereceğini önceden tahminedebiliriz. Bu özelliklere de prediktif faktörler denir. HER-2/neu (c-erbB-2) proteini artışının saptandığı tümörlerde, klasik kanser ilaçlarının yeterince etkili olmadığı görülerek yerine farklı ilaçların uygulanması önerilir.⁹¹

Tablo6: Meme Kanseri Tedavi Kararında Kullanılan Prognostik Ve Prediktif Faktörler	
Hasta Özellikleri	Yaş Kemoterapiye bağlı amenore gelişmesi Etnik köken Sigara
Mamografik Özellikler	
Patolojik Özellikler	Evre Tümör Morfolojisi Histolojik Grade Peritümöral Lenfatik vasküler invazyon
Doku Markırları	Hormon Reseptörleri Her-2 Aşırı ekspresyonu
Genomik Profil	Luminal A Luminal B Her-2 pozitif Bazal-like

Gen Ekspresyon Profilleri	Rekürren skoru MammaPrint Prosigna(pam 50) Endopredict Meme kanseri indeksi (BCI) Genomik grad indeksi IHC4
Proliferasyon Markırları	Ki67 uPA P53 ve nm23 Her-2 ekstrasellüler domain İnvazyon ve metastazı belirleyen diğer markırlar
Dissemine ve Dolaşan Tümör Hücreleri	Dissemine tümör Hücreleri Dolaşan tümör hücreleri

2.5.1. Hasta Özellikleri

Yaş: Genç ya da ileri yaşta meme kanseri tanısı almak kötü prognoz ile ilişkilidir.⁹² Bununla birlikte meme kanseri alt tiplerinde, yaşın prognoza etkisi üzerine farklılıklar vardır. Örneğin; Her-2 pozitif meme kanserinde yaş erken nüks veya beklenen yaşam süresi transtuzumab'lı yada transtuzumab'sız tedavi ile ilişkili değildir.⁹³

Yaş tek başına hastanın belirli bir tipte lokal yada sistemik tedavi alıp almaması gerekliliği konusunda bir prognostik faktör değildir. Ancak meme kanserinde önerilen endokrin tedavi seçilirken yaş, tedavi seçiminde karar vermede etkilidir. Yaş ile yapılmış bazı çalışmalarda ;

* 35 yaş altı hastalar kötü bir 5 yıllık ortalama sağ kalım süresine sahiptirler. Meme kanserinden etkilenen genç kadınlar, erken tanı konulup yoğun tedavi görse bile, orta yaşlı diğer hastalara kıyasla yüksek ölüm riski taşırlar.⁹⁴

* Toplum temelli ve randomize klinik çalışmalarda yaşlı hastalarda (>65 yaş) meme kanseri ölüm oranının yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.^{95,96,97} Neden olarak ise ileri evrede tanı konulması, risk faktörlerinin fazlalığı ve gençler hastalara uygulanan ancak yaşlı hastalara uygulanamayan tedavi tutarsızlıkları ortaya konulmuştur.⁹⁶

Moleküler alt tip sınıflanmasında luminal olanlarda, yaş önemli bir prognostik faktör olabilir. Luminal A ve Luminal B kanserli, HER-2 alt tip farklılığı olmayan, evre 1 ve evre 3 olan 17,500 hastanın sonuçlarında 40 yaş altı relatif olarak artmış ölüm oranı ile ilişkili olarak bulunmuştur.⁹⁸

Kemoterapiye Bağlı Amenore Gelişmesi: Adjuvan kemoterapiye bağlı amenore gelişen premenopozal kadınlarda, kemoterapiden sonra amenore'nin devam etmesi, özellikle de hormon pozitif hastalar için iyi bir prognostik faktördür.⁹⁹

Etnik Köken:Etnik köken meme kanseri sağ kalımı ile ilişkili olarak bulunmuştur.^{100, 101} Amerika'da yapılan kanser çalışmaları ve istatistiklerine göre, afrika kökenli Amerikalı kadınlar daha kötü prognoza sahip bulunmuştur.^{61,101}Metastatik olmayan 278,815 meme kanserli hastanın ırk ve etnik köken temelli incelendiği analize göre Amerikalı afrika kökenli kadınların daha fazla neoadjuvan kemoterapi almasına rağmen, üçlü negatif ve her-2 pozitif hastalarda daha az tam yanıt sağlanabilmiştir.¹⁰²

Sigara içimi: Metastatik olmayan meme kanserli 20,691 hastanın incelendiği çalışmada, tanı konulduktan sonra sigarayı bırakanlar ile devam edenler karşılaştırılmış olup, sigarayı bırakanların meme kanserinden ölüm riski daha düşük bulunmuştur. Tanıdan önce ve sonra sigara içmek daha düşük sağ kalım sağlamaktadır.¹⁰³

2.5.2. Mamografik Özellikler

Mamografi ile tespit edilen meme kanserleri, klinik muayene ile tespit edilenlerden daha erken evrede saptandıkları için daha iyi prognoza sahiplerdir. Mamografideki meme yoğunluğu meme kanseri için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, meme kanseri tanısı almış kadınlar için prognostik bir faktör değildir.¹⁰⁴

2.5.3. Patolojik Özellikler

Tümör Evresi: Genel olarak evre bir prognostik faktördür. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (The American Joint Committee on Cancer) 2017 yılına kadar tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve metastatik hastalık olup olmasına göre TNM evreleme sistemine göre meme kanseri evrelemesi yapılmaktaydı. Ancak ocak 2017 yılından itibaren meme kanseri prognostik faktör amacıyla yapılan evrelemeye biyolojik faktörler de dahil edilmiştir.¹⁰⁵

Tablo 7 : Evresine Göre 5 Yıllık Yaklaşık Sağ Kalım Oranı 106	
Evre	5 Yıllık Sağ Kalım (%)
Evre 0 ve Evre 1	%100
Evre 2	%93
Evre 3	%72*
Evre 4 yada metastatik meme kanseri	%22
<i>*Evre 3 meme kanserli kadınlar başarı ile tedavi edilebilmektedir.</i>	

Tümörün Histolojik Tipi: Ülkemizde en yaygın meme kanseri histolojik tipi ; %79 oranla invaziv duktal karsinom olup, takiben invaziv lobüler karsinom %7.4 oranla gelmektedir.³İnvazive lobüler karsinom, invaziv duktal karsinoma göre 6 yıllık takipte tekrarlama riski olarak %16 daha az bulunmuştur. Ancak 6 yıl sonra tekrarlama riski %54 daha fazla riskli olarak görülmüştür.¹⁰⁷ Musinöz, meduller, papiller ve tubuler alt tipleri daha iyi prognozludur.¹⁰⁸

Histolojik Grade: Histolojik grade ilk olarak 1957 yıllarında prognostik değer olarak çalışılmış olup¹⁰⁹, 1831 hasta ile yapılan başka bir çalışmada da prognostik faktör olarak anlamlı ve önceki çalışmalar ile kolere olarak bulunmuştur.¹¹⁰ Histolojik grade 1 olan hastalar, grade 2 ve 3 e göre daha iyi bir sağ kalım elde edilmiş olup, daha önce yapılan çalışmalar ile kolere olarak saptanmıştır.¹¹⁰

Tümör Çevresine olan Lenfovasküler invazyon:Meme kanserinde tümör çevresine olan lenfovasküler invazyon kötü prognoz ile ilişkili olup özellikle patoloğlar, tümör çevresinde lenfovasküler invazyon aranmalıdır.¹¹¹Ancak yapılan bazı çalışmalarda, diğer prognostik faktörlerinden bağımsız olup olmadığı net olarak

ortaya konulamamıştır.¹¹² 15,659 hastanın tarandığı hasta grubunda sadece yüksek riskli grupta (pozitif lenf nodu, tümör boyutu >2 cm, yüksek evre, hormon reseptörü negatif yada 35 yaşından genç) lenfovasküler invazyon kötü prognoz ile ilişkili olarak bulunmuştur.

2.5.4. Doku Markerları

Hormon Reseptör Durumu: Reseptör, bir hormona özel noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve onun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu; onları düzenleyen, intrasellüler ya da membran proteini niteliğindeki molekül ya da moleküllerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri intrasellüler proteinler olup, konsantrasyon değişimine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan, hormon molekülüne seçici olarak bağlanır ve hormon reseptör kompleksini oluştururlar. Aktive olan hormon–reseptör kompleksi, spesifik olarak, nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirirler.^{113, 114}

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemede, prognostik olarak daha anlamlı olması nedeniyle immunhistokimyasal (İHK) yöntemler kullanılmaktadır. İHK yöntemlerde, rutin olarak antiöstradiol antikoru kullanılır. Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) nükleer boyanma yapar.%30'dan fazla boyanma sınır değeri olarak kabul edilir. Bazı ekoller pozitifliği %5,bazıları da %10'dan fazla boyanma olarak kabul etmektedir.

Günümüze kadar yapılan birçok çalışma ile ortaya konulduğu üzere östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, uygulanacak hormonoterapi sayesinde iyi sağ kalım sağladığı kanıtlanmış olup hem prognostik hem de prediktif değeri olarak kullanılmaktadır.^{115,116,117,118}

Her-2 Aşırı Ekspresyonu: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (Her-2) aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu önemli bir prognostik ve prediktif faktördür.¹¹⁹İnvaziv meme kanserli hastaların %15-20'sinde Her-2 pozitif olarak bulunmakta olup, meme kanseri olan kadınlarda, Her-2 testinin en önemli yararı, Anti-Her-2 tedaviden fayda göreceği hastaların belirlenmesidir. Zira sistemik tedavi

yokluğunda, Her-2 aşırı ekspresyonu hem nod negatif hem de nod pozitif tümörlerde kötü prognozun bir göstergesidir.¹²⁰ Buna ek olarak veriler, Her-2'nin 1 cm ve altındaki küçük tümörlerin varlığında bile prognostik değerini koruduğunu göstermektedir.¹²⁰

2.5.5. Genomik Profil (Moleküler Alt Grup)

Genomik çalışmalar, meme kanserinin hem klinik olarak farklı, hem de moleküler olarak heterojen bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Bunun yanında prognozu belirleyen birbirinden çok farklı gen ekspresyon paternlerini bulunduran kompleks bir hastalık olduğunu desteklemiştir. Son yıllarda genomik ve ekspresyon profil çalışmalarında meme kanserinin morfolojisinden çok tümör biyolojisi temeline dayanan bir sınıflandırma modeli geliştirilmiştir⁷⁷. Bunlar Luminal alt tipler (A-B), Her-2 overekspresyon ve üçlü negatif (bazal like, düşük claudin vs.)

Luminal A:Luminal A tümörler tüm meme kanserlerinin yaklaşık %40 ını oluştururlar ve ER ile ilişkili genlerin fazla ekspresyonu ile karakterizedir. Prognoz olarak en iyi prognoza sahiptir.^{121,122}

Luminal B: Daha az yaygın olan (%20) luminal B, Luminal A'ya göre düşük ER ile ilişki gen ekspresyon olmasına rağmen proliferatif genlerin fazla ekspresyonu ile karakterizedir ve Luminal A ya göre daha kötü prognoza sahiptir.¹²³

Her-2 overekspresyon:HER-2 insan epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesi üyesidir. Tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörüdür. Normalde hücre büyümesinde ve çoğalmasında rol alır. HER-2 gen amplifikasyonuna bağlı, HER-2 aşırı ekspresyonu meydana gelir. Bunun sonucunda hücrelerin malign transformasyonu meydana gelebilir.^{124,125,126,127,128}. HER2 aşırı ekspresyonu genellikle daha agresif tümör fenotipi, daha kötü prognoz, daha kısa sürede relaps ile ilişkilidir^{129, 130, 131}.

Bazal Like:Meme kanserlerinin %15-20 sini oluşturur. Düşük luminal ve Her-2 gen ekspresyonu ile karakterizedir. Bu nedenle bu tümörler ER, PR ve Her-2 negatif olarak kliniğe yansır ve “üçlü negatif” olarak da adlandırılır. Çoğu defa epidermal growth faktör reseptörü (EGFR) pozitif bulunur ve CK 5/6 ile birlikte bazal like alt

tipini tanımlamada kullanılır.⁷⁷ En kötü prognozlu alt tip olup, tedaviye yanıtları azdır.¹³²

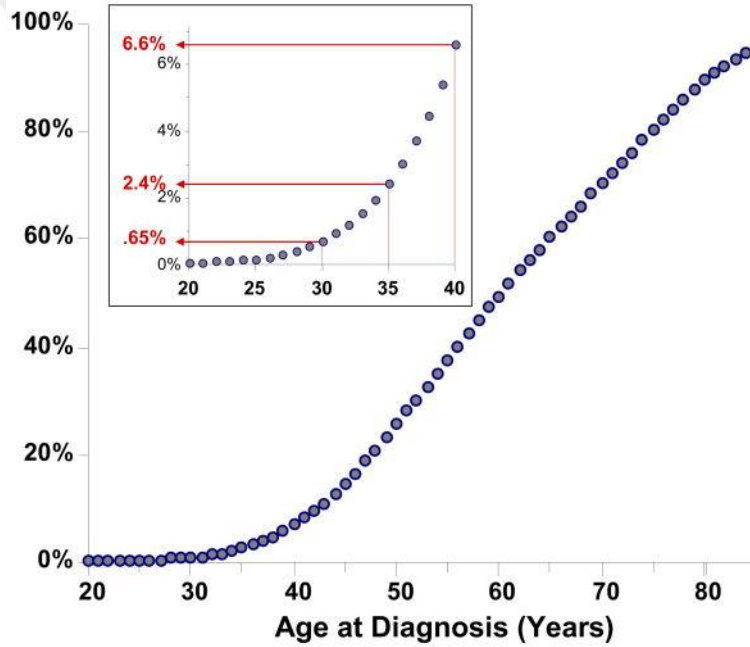
2.5.6. Proliferasyon Markerları

Proliferasyon göstergeleri arasında en sık kullanılan yöntemlerden birisi Ki-67' nin immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesidir. Ki-67, sadece proliferen olan hücrelerde bulunan bir nükleer antijene karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Ki-67 moleküler alt grupların belirlenmesinde bir belirteç olmasını yanı sıra, laboratuvarların referans aralıklarını belirleyerek bağımsız bir prognostik gösterge olarak kullanılabilir¹³³. Ancak Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) tarafından ki-67nin bağımsız bir prognostik belirteç olarak kullanılması önerilmemektedir.¹³⁴

32,825 hastanın incelendiği bir meta-analizde proliferasyon markerlerinden mitotik index (MI), proliferating cell nükleer antigen (PCNA) ve thymidine or bromodeoxyuridine labelling index (LI) erken meme kanserlerinde kötü prognostik gösterge olarak değerlendirilmiştir.¹³⁵

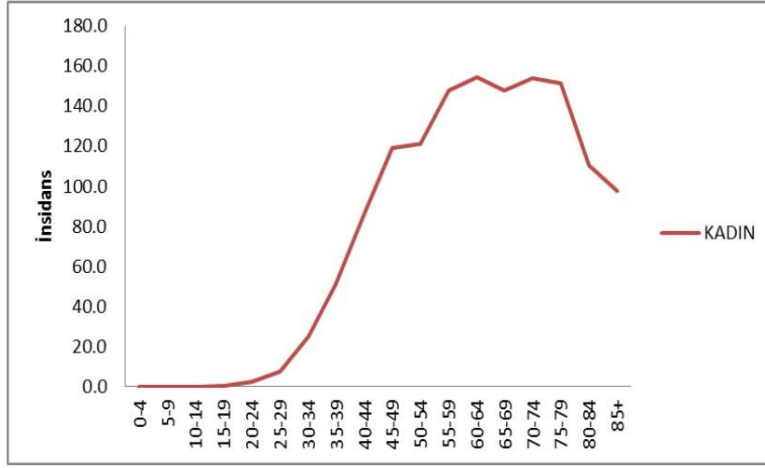
2.6. Adölesan Ve Genç Erişkin (AYA) Meme Kanseri

Adölesan ve genç erişkin (AYA) 15 ve 39 yaş arasındaki bireyleri tanımlamaktadır. Her yıl Amerika'da yaklaşık olarak 68,000 AYA kişiye kanser tanısı konulmaktadır. Bu oran toplam popölasyonun yaklaşık olarak %6'sını temsil etmektedir^{136, 137}. En çok konulan kanser türleri ise; meme kanseri, lenfoma, germ hücreli tümörler, tiroid karsinomu, sarkom, servikal kanser, lösemi, kolorektal karsinom ve santral sinir sistemi kanserleridir¹. Amerika'da her yıl konulan 200.000 meme kanserinin ise yaklaşık 13.000 (%6,6)'sı 40 yaş altı genç kadınları temsil etmektedir(şekil 2).²



Şekil 2: 2000-2005 yılları arasında meme kanserli kadınların kümülatif yüzdesi

Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %44,5'i 50-69 yaş arasında olduğu, %40,4'ünün ise 25-49 yaş arasında yer aldığı görülmektedir (şekil 3).¹³⁸ AYA ile ilgili bir istatistik çalışma şu an için bulunamamaktadır.



Şekil 3 Meme Kanserinin Kadınlarda Yaşa Özel Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

AYA meme kanseri, diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında son 30 yılda sağ kalımı artırma bakımından daha az ilerleme kaydedilmiştir. Bu popülasyonda görülen kötü sonuçların nedenlerinden bazıları; bu kanserlerin biyolojik özelliklerini yetersiz anlama, yetersiz klinik çalışmalar ve bazı faktörler ile açıklamak mümkün olabilir.

Güncel kanıtlar AYA klinik ve etyolojik bakımdan yaşlı popülasyondan ayrı olduğunu ortaya koymakta.⁴ AYA meme kanserileri daha kötü prognoz, agresif fenotip, yüksek grede oranı fazla, ileri evrede, düşük ER pozitifliği ve bazı çalışmalarda yüksek her-2 ekspresyonu ile ilişkilidir.^{4,5,6} Benzer şekilde meme kanserli genç kadınların daha büyük boyutlarda, hormon duyarlılığı düşük, yüksek grade sahip olup sıklıkla yaşlı kadınlara göre daha fazla sayıda lenf nodu yayılımı görülür.⁷

Meme kanserinde yaşa ilişkin genetik farklılıkları daha iyi keşfetmek amacıyla yaşlı ve gençleri karşılaştıran çalışmalar yapıldı. Alders ve arkadaşları 700 meme kanserini yaşlara ayırıp karşılaştırarak (45 yaş altı ve 65 yaş üzeri) gen ekspresyonunu daha iyi anlamayı hedefledi.⁸ Daha önceki çalışmalar ile tutarlı olarak; daha az ER + (%71 e %80; $p=0,27$), benzer şekilde daha fazla Grade 3 (%56 ya %26; $p<0,0001$), nod pozitif (%38 e %25; $p=0,008$) ve daha yüksek patolojik T saptandı. ($>T2$; %62 e %47; $p=0,012$)

Tüm meme kanserlerinden %10 dan azını temsil eden ailevi meme kanserlerinde en sık rastlanan genler BRCA, p53 ve PTEN'dir. Birçok farklı genler, nadir sendromlar ile beraber bulunmakla beraber, henüz bir çoğu günümüzde tespiti yapılamamıştır. En sık 2 yatkınlık geni olan BRCA 1 ve BRCA 2 ileri meme kanserlilerin %66 ve %75 inde saptanmış olup, relatif riski 10 kat arttırmaktadır.¹³⁹

Kalıtımsal genlerin mutasyonları rölatif az hastada kanser gelişimine sebep olması tedaviye yaklaşımda zorluklara sebep olmaktadır. Meme kanserinin erken yaşlarda, özellikle BRCA1 mutasyonları ile doğan kadınlarda artmış ailevi risk ile ilişkili olmasına rağmen AYA hastalarda genetik riski olanların oranı daha azdır.²⁸Otuz yaşından önce meme kanseri tanısı konulan hastaları kapsayan bir çalışmada; güçlü aile meme kanseri öyküsü olan hastaların yaklaşık %50 sinde BRCA1, BRCA2 ve TP53 pozitif iken; aile öyküsü olmayanlarda ise sadece bu genler sadece % 10 hastada pozitiflik saptanmıştır.²⁹

2.7.De Ritis Oranı

AST ve ALT'ın serum aktivitelerinin oranı ilk olarak Fernando De Ritis tarafından 1957 yılında tanımlanmıştır ve bu tarihten beri ast ve alt aktivitelerinin arasındaki oran(AST/ALT) De Ritis oranı olarak bilinmektedir.⁹

AST ve ALT genel olarak karaciğer testlerinin sorgulanması amacıyla kullanılmaktadır. Bu enzimler normal olarak, programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) bağlı normal hepatosit turnover'ı ile plazmadan gelen enzimlerin temizlenmesi arasındaki dengeyi temsil etmekte olup, sağlıklı bireylerde oranı sabit bulunmaktadır.¹⁴⁰

Her iki enzim de hasarlı hücrelerden hücre membranındaki permabilite artışına veya hücre nekrozuna balı olarak salınım gösterir ve bu olaylar seruma ALT veya AST kaçışına neden olarak serumdaki yüksek değerlere yol açmaktadır. ALT ve AST'nin herhangi bir zamandaki serum aktiviteleri dolaşıma girme ve

ayrılmalarının nisbi oranını yansıtmaktadır. Bu transaminaz reaksiyonları karaciğer ve kasta özellikle önemli olmakla birlikte, yüksek metabolizma aktivitesi olan tüm hücrelerde önemlidir ve Tablo 8 de transaminazlar ile ilişkisinin göreceli aktivitelerini göstermektedir.¹⁴¹

Kana salgılanan aminotransferazlar; plazmada olduğu gibi interstisyel sıvı içinde de dağılırlar ve buradan diğer serum proteinleri gibi azar azar temizlenirler ve AST, ALT den daha hızlı temizlenmektedir. Muhtemelen de Retiküloendotelyal Sistem (RES) deki hücreler tarafından katabolize edilmektedir. Hepatik sinüsoidal hücreler AST klirensi için major yapılardır. Aminotransferazlar idrarda bulunmaz ve safrada da çok küçük miktarlarda bulunurlar. Bu nedenle de ALT ve AST'nin klirensinde biliyer ve üriner atılımın rolü yok gibi gözükmektedir.¹⁴²

AST nin 2 izoenzim formu bulunmaktadır . Bunlar Sitoplazmik ast (cAST) ve minokontrial AST (mAST) dir. cASTve mAST izoenzimler olup immünolojik olarak da farklıdır. mAST, insan karaciğerindeki toplam AST aktivitesinin yaklaşık% 80'ine sahip daha yaygın olan izoenzimdir.^{143,141} Ancak günlük pratiğimizde sık kullanılmamaktadır.

Tablo 8: İnsan Dokularındaki Transaminazların Aktiviteleri						
	AST Aktivitesi	ALT	AST/ALT Ratio	Weight (kg)	AST Total	ALT Total
Karaciğer	7,100	2,850	2.5	1.5	10,650	4,275
Böbrek	4,500	1,200	3.8	0.25	1,125	300
Kalp	7,800	450	17	0.3	2,340	135
Kas	5,000	300	17	30	150,000	9,000
Serum	1	1	1.0	3	3	3

King J. Practical Clinical Enzymology ,1965'den uyarlanmıştır¹⁴⁴

Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) çeşitli klinik alanlarda çok yaygın kullanılan karaciğer enzimleridir. AST ve ALT karaciğerden kana salınmakla beraber, hemmaling olan hem de malign olmayan hücrelerden de salgılanmaktadır ve bundan çıkarımla yapılan çalışmalarda stageden

bağımsız olarak bazı kanser türlerinde (üst üriner sistem ürotelyal karsinomu, gis, akciğer, pankreas, meme, endometrium ve böbrek kanserlerinde) prognostik değer sağladığı kanıtlanmıştır^{10,11,12,13,14,15,16,17,18,19.}

Bezan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yükselmiş AST/ALT oranının, lokalize Renal Cell karsinomum (RCC) cerrahisi sonrasında ve genel sağ kalım (GSK) için önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur.¹⁸ Nedeni olarak ortaya konulan düşünce ise kanser hücrelerinde artan anaerobik glikoliz olmasıdır yada bilinen adı ile “Warburg Etkisi” dir.

Meme kanseri de artmış glukoz metabolizması ile ilişkili olduğu için bizim hipotezimize göre AST/ALT oranı meme kanseri prognostik role sahiptir.²¹Şu ana kadarki bilgilerimiz ile De-Ritis oranının meme kanserinde prognostik bir değer olup olmadığı bilinmemektedir. Bu yüzden bu metastatik olmayan meme kanserli hastalarda De-Ritis oranının prognostik değer olup olmadığı bilinmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde Ocak 2006- Mayıs 2016 yılları arasında meme kanseri tanısıyla takip edilen 18-40 yaş arası hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya başlamadan önce üniversitemizin etik kuruluna başvurularak etik kurul onayı alındı. Tüm verilerine ulaşılan hastalar değerlendirmeye alındı. 710 meme kanseri hastası tarandı. 40 yaş üstü hastalar çalışmadan çıkarıldı. Bilinen viral hepatit tanısı olan, neoadjuvan kemoterapi alan hastalar, patolojik tanısı insitu karsinom olan hastalar, ciddi komorbiditesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. En az 24 ay takip edilen kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların, standart klinik test yöntemleri kullanılarak bakılmış olan AST ve ALT değerleri operasyondan önce kaydedildi. Tüm hastaların yaş, tanı yaşı, medeni hali, ölüm tarihi, son görüldüğü tarih, ek hastalıklar, sigara, ailede kanser öyküsü, hangi memede tümör olduğu, operasyon tarihi ve çeşidi, varsa nüks tarihi, aksilla ve sentinel lenf durumu, tümör cinsi, grade, karsinoma in situ varlığı, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), P53, epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (Her-2), Ki67, tanı anında metastatik olup olmadığı, takiplerinde metastaz gelişip gelişmediği, gelişti ise metastaz yeri, adjuvan veneoadjuvan tedavi alıp almadığı, hormonoterapi, LHRH analogu ve radyoterapi alıp almadığı kaydedildi. TNM evrelemesi "The American Joint Committee on Cancer" (AJCC) 7. baskıya göre belirlenmiştir. 2011 yılında yapılan "St Gallen International Breast Cancer Conference"sinde meme kanseri moleküler alt tipleri kategorize edilmiş olup: luminal A (ER + ve/veya PR+, HER2 -, Ki67 düşükse), luminal B (ER + ve/veya PR+, Ki67 yüksek ve/veya HER2+), HER-2 pozitif tip (ER-, PR- ve HER2+) ve Triple negatif (ER-, PR- ve HER2-) olarak belirlenmiştir.¹⁴⁵ Tanı anında metastatik olan hastalar çıkartılarak, hastaların operasyondan 1 hafta önceki biyokimya sonucu baz alınarak AST(u/L)'nin ALT(u/L)'e oranı yapılarak De-Ritis oranı hesaplandı.

3.1.İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel değeriendirilmesi, 'SPSS 24,0 for Windows' paket programı kullanılarak yapıldı. Genel sağkalım (GSK); tanı anından ölüme kadar geçen süre, Hastaliksız Sağkalım (DFS); operasyon tarihinden, ilk lokal ve/veya uzak rekürensini tespit edildiği tarihe veya takibe gelmeyen hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak hesaplandı. Roc-curve göre De-Ritis oranı için cut off değeri belirlendi. Hastalar hesaplanan cut off değeriine göre iki gruba ayrıldı. Sağkalımları değeriendirmek için 'Kaplan-Meier metodu' ve grupların sağkalımı karşılaştırmak için "Long-Rank" analizi kullanıldı. P değeriinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR VE SONUÇ

Total 190 hasta; 18-39 yaş arasında olup; ortalama yaş 33,54 ve ortanca yaş 34'dü (min:23, maks:39). Patolojik incelemede ER pozitif olan hasta sayısı 138 iken (%72,6), PR pozitif olan hasta sayısı 137 hasta (%72,1)veHer-2 pozitif olan hasta sayısı 52 hasta (%27,4) olarak saptandı. Histolojik olarak hastaların büyük çoğunluğu grade 2 ve 3 tü. Ortalama tümör çapı 3.30 cm' idi (min:0.4 cm max:12 cm).Tanı anında evrelere baktığımızda 35hasta (%18,4) evre 1, 90hasta (%47,4) evre 2, 40hasta (%21,1) evre 3, 25hasta (%13,2) evre 4'dü.

Hastaların demografik özellikleri tablo 9'da belirtilmiştir.

Tanı anında metastatik olan 25 hastanın 8'inde (%32) beyin, 16'sında (%64) kemik, 10'nunda (%40) karaciğer metastazı varken; takiplerinde metastaz gelişen hastalarda ise 22 (%13)'sinde kemik metastazı, 10 (%6)'nunda karaciğer metastazı ve 8 (%4.8)'inde beyin metastazı saptandı.

Tablo 9: Meme Kanserli Hastaların Demografik Özellikleri	
Özellikler	Hasta Sayısı (Yüzde olarak)
Yaş, yıl (Ortalama)	33.54 (23-39)
Medeni Durum	
Evli	167 (%87,8)
Bekar	23 (%12,1)
Sigara	
İçiyor	13 (%6,8)
İçmiyor	177 (%93,2)
Eşlik Eden Komorbidite	
Var	16 (%8,4)
Yok	174 (%81,6)
Ailede Kanser Öyküsü	
Var	11 (%5,8)
Tok	179 (%94,2)

Tümör Lokalizasyonu	
Sol meme	102 (%53.7)
Sağ meme	86 (%45.3)
Biletareal	2 (%1.1)
Tümör Cinsi	
İnvaziv duktal karsinom	137 (%72.1)
İnvaziv medüller karsinom	4 (%2.1)
İnvaziv lobüler karsinom	10 (%5.1)
Miks Tip	22 (%11,6)
Diğer	17 (%8,9)
İn Situ Varlığı	
Var	105 (%55,3)
Yok	85 (%44,7)
ER Durumu	
Pozitif	138 (%72,6)
Negatif	52 (%27,4)
PR Durumu	
Pozitif	137 (%72,1)
Negatif	53 (%27,9)
Her-2 Durumu	
Pozitif	52 (%27,4)
Negatif	138 (%72,6)
Histolojik Grade	
Grade 1	10 (%5,3)
Grade 2	101 (%53,2)
Grade 3	79 (%41,6)
Tanı Anında Evre (TNM)	
Evre 1	35 (%18,4)
Evre 2	90 (%47,4)
Evre 3	40 (%21,1)
Evre 4	25 (%13,2)

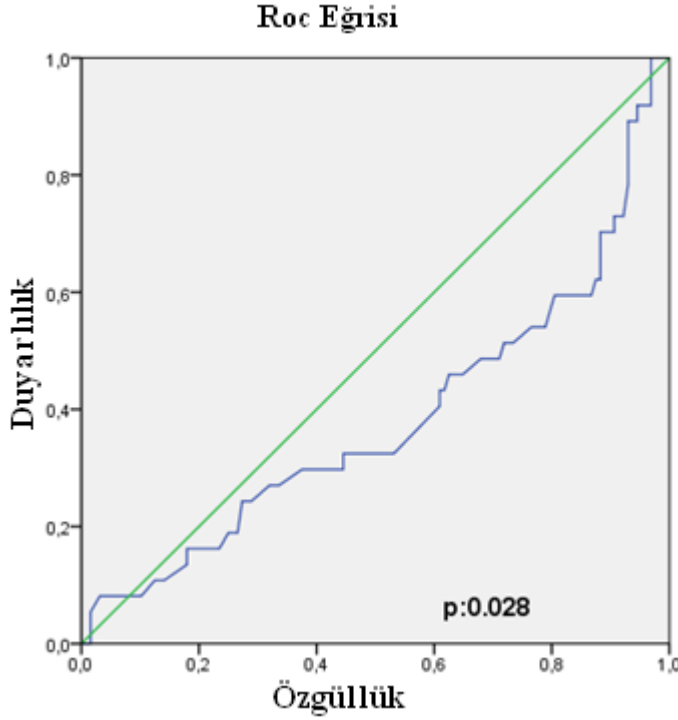
Tablo10: Moleküler Alt gruplarına göre hasta sayı ve yüzdeleri		
Moleküler Alt Grup	Hasta Sayısı (n=190)	Yüzde (%)
Luminal A	75	39,5
Luminal B	68	35,8
Her2 overekspresyon	16	8,4
Bazal like	31	16,3

190 hastanın 155'i (%81,6) adjuvan kemoterapi (KT) ve 119 hasta (%62,6) hormonoterapi (HT) aldı. Radyoterapi alan hasta sayısı ise 164 (%86,3)'dü (Tablo 11).

Tablo11: Meme Kanserli Hastalara Uygulanan Tedaviler	
Özellikler	Hasta Sayısı (Yüzde olarak)
Adjuvan kemoterapi	
Aldı	155 (%81,6)
Almadı	35 (%18,4)
Hormonoterapi	
Aldı	119 (%62,6)
Almadı	71 (%37,4)
LHRH	
Aldı	73 (%38,3)
Almadı	117 (%61,6)
Radyoterapi	
Aldı	164 (%86,3)
Almadı	26 (%13,7)

De-Ritis Oranı

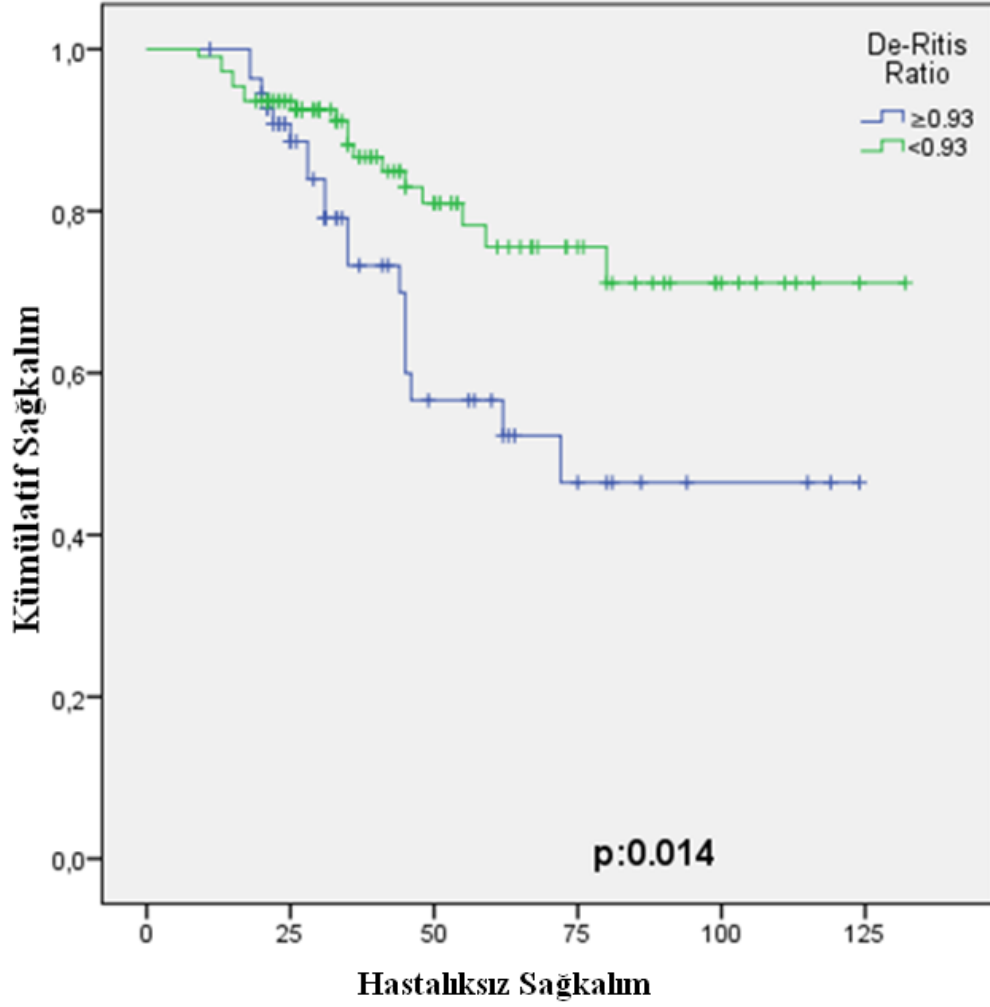
Tanı anındaki metastatik olan 25 hasta çıkartıldığında (n=165) De-Ritis oranı Roc curve' e göre cut-off değeri belirlendi.(De-Ritis oranı=0,93 ve üzeri) (p=0,028).



Şekil 4 De-Ritis oranı Roc-Eğrisi

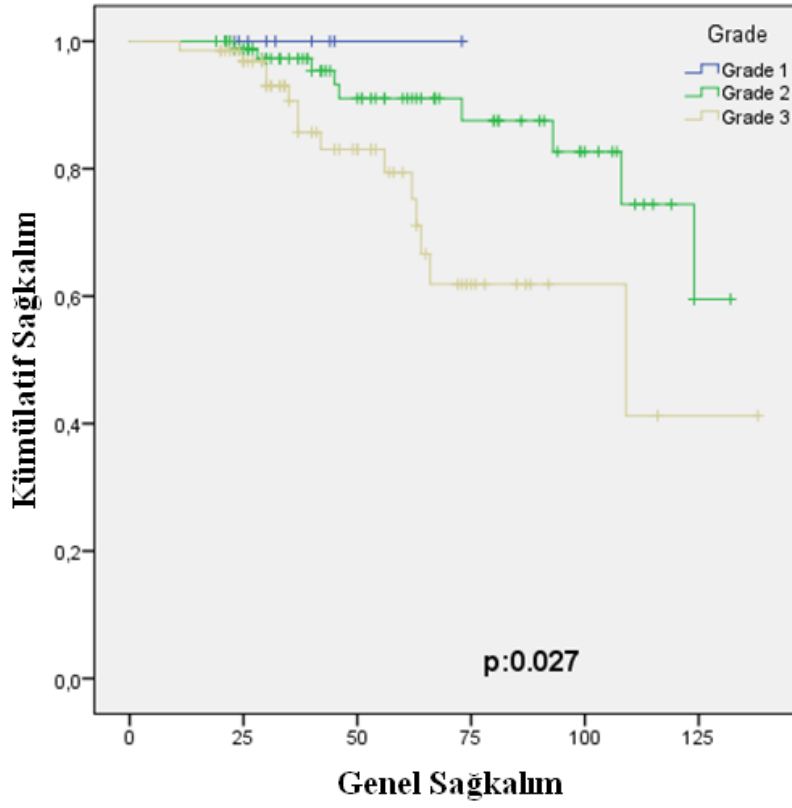
De-Ritis oranı 0,93 altında olan (n=109 hasta) 18 hastada (%16.5) nüks saptandı. De-Ritis oranı 0,93 ve üzerinde olan (n=56 hasta) 19 (%33.9) hastada nüks gelişti (p=0,014). De-Ritis oranı 0,93 altındaki hastalarda tahmin edilen ortalama sağ kalım süresi(mean survival time) 106.2 ay; 0,93 ve üzerindeki hastalarda ortalama sağ kalım süresi 79.2 ay olarak saptandı (p=0,014).

De-Ritis oranı 0,93 altında olanlarda 3 yıllık Hastaliksız Sağkalım (DFS) %86 olup 5 yıllık DFS %75 ve 8 yıllık DFS %71 bulundu. De-Ritis oranı 0,93 ve üzerinde olanlarda 3 yıllık DFS %73 olup 5 yıllık DFS %56 ve 8 yıllık DFS %46 olarak bulundu (p=0,014).



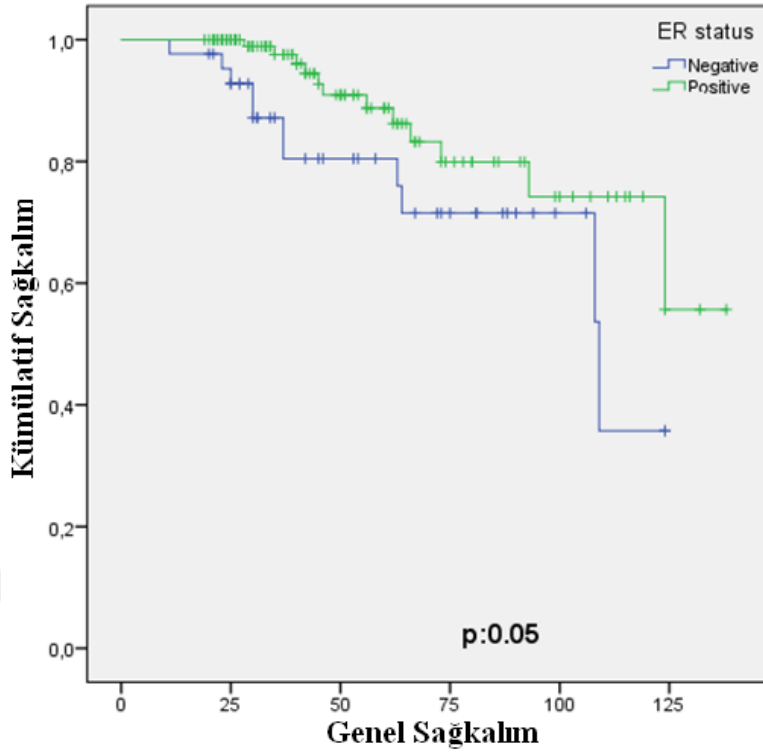
Şekil 5 De-Ritis oranı için Kaplan Meier Sağkalım Grafiği

Medyan takip süresi 44 aydı (minimum 24 ay maximum 134 ay). Takipte 37 hastada (%19,5) nüks saptanırken 35(%18.4) hasta eksitus oldu. Tanı anında uzak metastaz olan 25 hasta çıkartıldığında grade 1 olan 10 hastanın hiçbirinde nüks saptanmadı. Grade 2 olan 88 hastanın 9(%10.2) unda, grade 3 olan 67 hastanın 14(%20.8)'ünde nüks görüldü. Tümör histolojik grade'e göre sağ kalım analizi yapıldığında grade 3 olan hastalarda tek değişkenli analizine göre (univariate analiz) daha düşük sağ kalım bulundu ($p=0,027$) (Şekil 6).

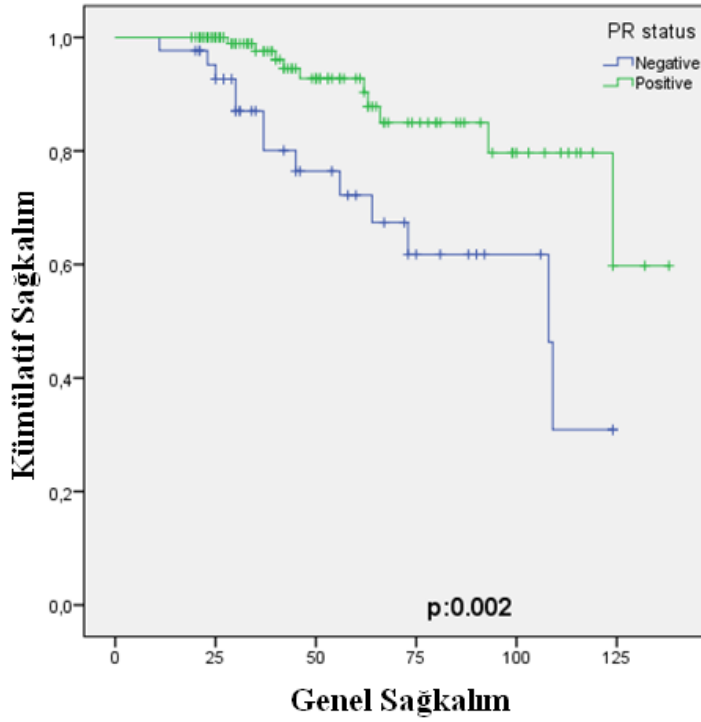


Şekil 6 Histolojik Grade' in Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalıma Etkisi

Benzer şekilde tanı anındaki metastatik hastaları çıkardığımızda (n=165 hasta); ER negatif 43 hastanın 11(%25.5)'inde, ER pozitif 122 hastanın 12 (%9.8)'sinde nüks görülmüştür (p=0,05) (Şekil 7). Aynı şekilde PR negatif olan 43 hastanın 13(%30.2)'ünde, PR pozitif olan 122 hastanın 10(%8.1)'unda nüks görüldü(p=0,002)(Şekil 8). Her-2 negatif 124 hastanın ise 17 (%13.7)'sinde ve Her-2 pozitif 41 hastanın 6 (%14.6)'sında nüks görüldü (p=0,992).



Şekil 7 ER' nin Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalma Etkisi

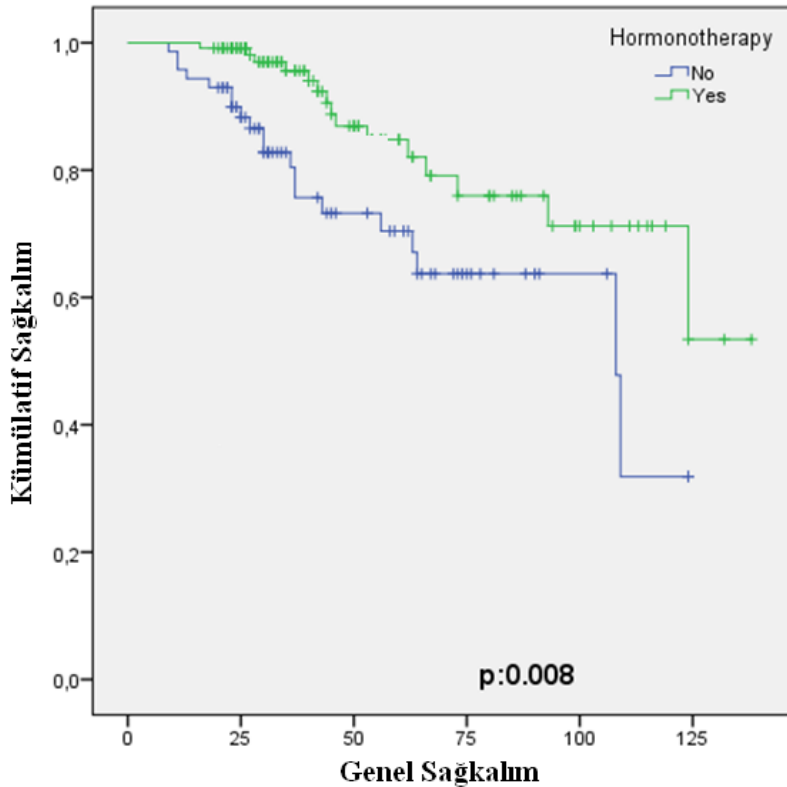


Şekil 8 PR'nin Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalma Etkisi

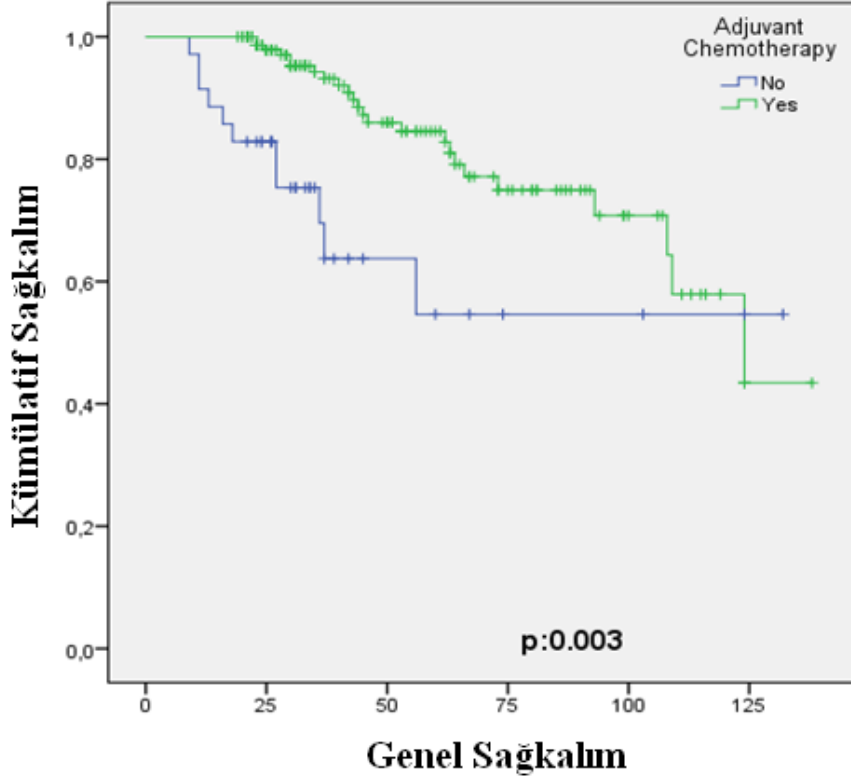
Tanı anında metastatik olan hastaları dahil ettiğimizde (n=190 hasta) ER negatif olan hastaların ve PR negatif olan hastaların sağ kalımlarının daha kötü olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,036$, $p<0,000$). Histolojik Grade 3 olan hastaların sağ kalım daha kötüydü ($p=0,043$).

Evli yada bekar olmanın, ailede kanser öyküsünün olup olmamasının, karsinoma in situ nun eşlik edip etmemesinin, LHRH analogu alıp almamasının sağ kalım açısından fark yaratmadığı görüldü (sırasıyla $p:0.193$, $p=0.44$, $p=0.39$, $p=0.15$).

Hormonoterapi alıp almaması sağ kalımı etkilemekte olup, beklendiği üzere hormonoterapi almayan hastaların sağ kalımı daha düşük bulundu ($p=0,008$) (*HT almayanlar ortalama sağ kalım süresi 87 ay, HT alanlarındaki 112,2 ay*) (Şekil 9). Adjuvan KT alanlar ile almayanlar karşılaştırıldığında, adjuvan KT alanlar daha iyi sağ kalım süresine sahipti ($p=0,003$) (Şekil 10). Radyoterapi alıp almama ile sağ kalım arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,25$).



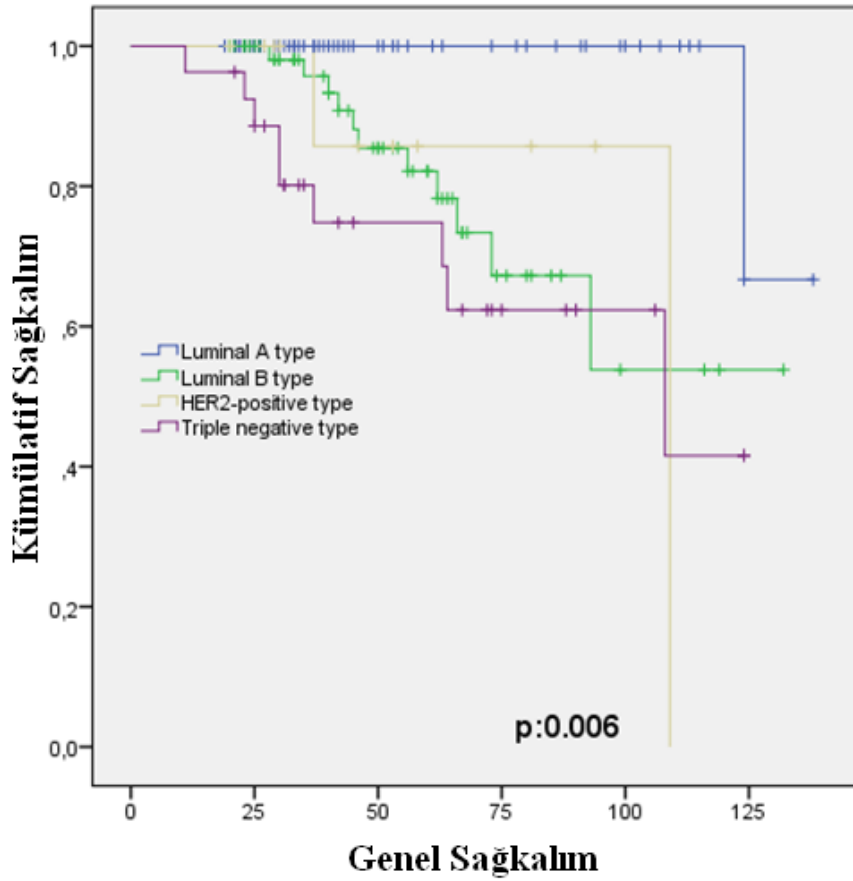
Şekil 9 Hormonoterapinin Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalıma Etkisi



Şekil 10 Kemoterapinin Tek Değişkenli Analizine Göre Sağ Kalıma Etkisi

Tanı anında metastatik olmayan total 165 hasta Luminal A, Luminal B, Her-2 overekspresyon ve Bazal like şeklinde moleküler alt tiplerine kategorize ederek sağ kalım analizlerine baktığımızda; Luminal A'ların daha iyi prognoz gösterdiği, bazal like'ların daha kötü prognoz gösterdiği saptandı (p=0,006). Hastalardaki meme kanserini moleküler alt grubuna göre 5 ve 10 yıllık Genel Sağ kalımlar (GSK) değerlendirildi. Luminal A için 5 yıllık (GSK) %94 olup 10 yıllık GSK %62; Luminal B için 5 yıllık GSK %75 olup 10 yıllık GSK %49'di . Her-2 overekspresyon için 5 yıllık GSK %61 ve 10 yıllık GSK %0 saptandı. Son olarak Bazal Like için 5 yıllık GSK %71 ve 10 yıllık %39 olarak saptandı (p=0,006)

Tablo 12:Moleküler Alt Tiplerinin Ortalama Sağ Kalm Süresi				
Moleküler Alt Tip'ler	Ortalama ^a (Ay)			
	Tahmini Sağ Kalım	Standart Hata	95%Güven Aralığı	
			Alt Limit	Üst Limit
Luminal A	133,333	3,810	125,865	140,802
Luminal B	101,289	7,811	85,979	116,600
HER 2 pozitif	98,714	13,467	72,319	125,110
Triple negative	88,663	9,076	70,873	106,452
Genel	111,755	4,675	102,591	120,919

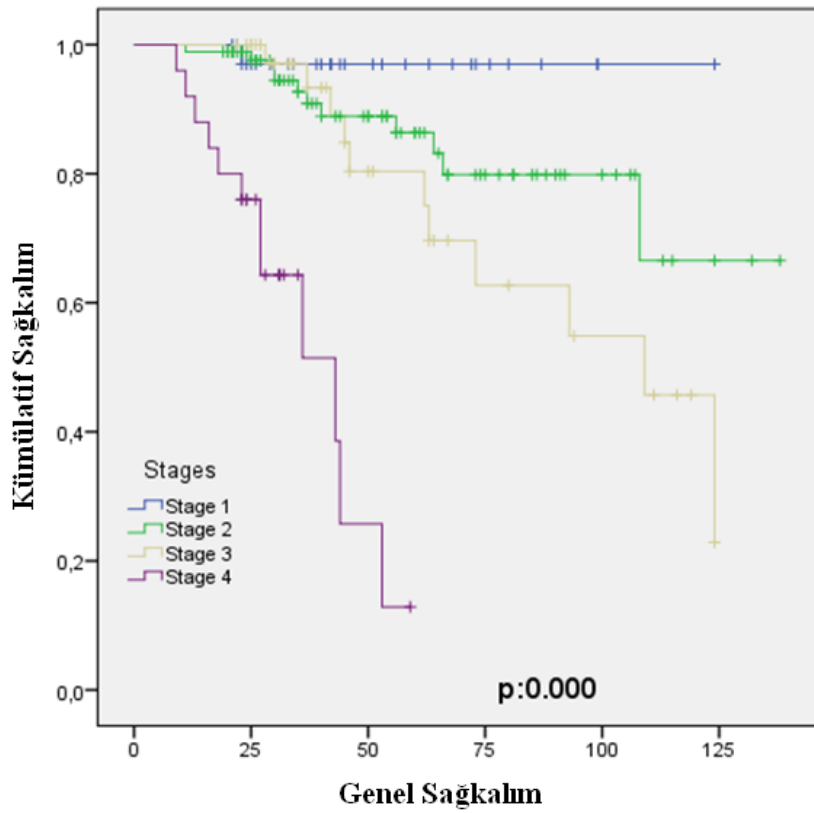


Şekil 11 Moleküler Alt Tipinin Sağ Kalma Etkisi

Evrelerine göre sağ kalım analizinde tahmini sağ kalım süreleri evre 1 için 120 ay, evre 2 için 115 ay, evre 3 için 93 ay ve evre 4 için 36 ay olarak saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: Evre'nin Ortalama Ve Ortanca Sağ Kalım Süresi				
Evre'ler	Ortalama ^a (Ay)			
	Tahmini Sağ Kalım	Standart hata	95% Güven Aralığı	
			Alt Limit	Üst Limit
Evre 1	120,939	3,014	115,032	126,847
Evre 2	115,322	6,313	102,948	127,696
Evre 3	93,672	7,794	78,396	108,947
Evre 4	36,982	3,744	29,643	44,320
Genel	104,954	4,699	95,744	114,163

a. Tahmini sağ kalım, en uzun sağ kalım ile sansürlendi.



Şekil 12 Tek Değişkenli Analizde Evreye göre Göre Sağ Kalım

Çok değişkenli analizde(*de-ritis oranı, evre, histolojik grade, ER durumu, PR durumu, moleküler alt tip, adjuvankt alıp-almama, HT alıp-almama*)hastalıksız sağ kalım (DFS) açısından histolojik grade, PR durumu ve De-ritis oranı anlamlı bulundu(Tablo14).

Tablo 14: Hastalıksız Sağ Kalım Multivarite Analizi (Cox-Regresyon)		
Değişken	Göreceli Risk	P değeri
De-ritis oranı	5.1	0,023
Histolojik Grade	4,8	0,027
PR Durumu	4,2	0,038

Aynı değişkenlerle (*de-ritis oranı, evre, histolojik grade, ER durumu, PR durumu, moleküler alt tip, adjuvan kt alıp-almama, HT alıp-almama, RT alıp-almama*)çok değişkenli analizde genel sağ kalım açısından değerlendirildiğinde evre, PR durumu, adjuvan kt alıp almaması anlamlı bulundu (Tablo 15).

Tablo15: Genel Sağkalım Multivarite Analizi (Cox-Regresyon)		
Değişken	Göreceli Risk	P değeri
Evre	31	P < 0,0001
Pr Durumu	11,8	P = 0,001
Adjuvan KT almak	9,2	P = 0,002

5. TARTIŞMA

Genç yaşta olmak meme kanserinde olumsuz bir prognostik faktör olup bu genç kadınlar daha ileri evrede başvurmakta ve daha agresif bir hastalık sergilemektedirler. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubunun histolojik alt tipleri değerlendirildiğinde en sık histolojik alt tip invaziv duktal karsinom (%72.1) olarak bulundu. Özmen' nin yapmış olduğu 11385 hastalık türk meme kanseri tanıli hastanın değerlendirildiği çalışmada en sık görülen histoljik alttip invaziv duktal karsinom (%79) olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada 40 yaş altı hasta grubunda evre 0-1-2 %71.5 ve evre 3 %19 evre 4 ise %5 iken bizim çalışmamızda evre 1-2 hasta oranı % 65.8 ve evre 3 %21.1 ve evre 4 ise % 13.2 olarak saptanmıştır. Özmen'in yaptığı çalışmada ER, PR, HER2 pozitiflik oranları sırasıyla %61, %57 %26.5 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamıza ER pozitiflik oranı %72.6, PR pozitiflik oranı %71.2 ve Her2 pozitiflik oranı ise %27.4'idi.Luminal A, Luminal B, Her2 overekspresyon ve bazal like oranları ise sırasıyla % 39.5, %35.8, % 8.4 % 16.3 iken Özmen'nin yaptığı çalışmada sırasıyla %56, %19, %8 ve %17 olarak saptanmıştır. Histolojik grade 3 hasta oranı ise bizim çalışmamızda % 41.6 iken Özmen'in çalışmasında %60 gibi daha yüksek bir oranda saptanmıştı. Bizim çalışmamızda aksiller lenf nodu metastazı bulunmayan hasta oranı %44.7 iken Özmen' in çalışmasında % 44 idi. Bu çalışmadaki sonuçlar Özmen'in yaptığı çalışmadaki sonuçlar ile uyumlu saptanmıştır. Her iki çalışma sonuçlarının benzer olması Türk toplumu açısından tutarlı sonuçlar olduğunu düşündürmektedir.³

Çalışmamızda çok değişkenli analiz ile hastalısız sağ kalım açısından değerlendirildiğinde histolojik grade, PR durumu ve De-ritis oranı anlamlı bulundu(Sırasıyla p:0,023, p: 0,027, p: 0,038). Genel sağ kalım açısından değerlendirildiğinde çok değişkenli analizde evre, PR durumu, adjuvan kemoterapi alıp almaması anlamlı bulundu(Sırasıyla < 0,0001, p: 0,001, p: 0,002).

Daha önce meme kanserinde De-Ritis oranının prognostik ve prediktif etkisi incelenmemekle birlikte başka kanser türlerinde (baş boyun kanseri, renal hücreli kanserler, ürotelyal kanserler, kolanjiokarsinom gibi) değerlendirilmiş prognostik önemi gösterilmiştir.^{17,146,147,148}Bizim çalışmamızda De-Ritis oranı ROC curve'de

cutoff değeri 0.93 olarak saptandı. De-Ritis oranı düşük olan grupta üç yıllık DFS %86, beş yıllık DFS % 75 ve sekiz yıllık DFS % 71 olarak bulunmuşken De-Ritis oranı yüksek olan grupta ise 3 yıllık DFS % 73, beş yıllık DFS % 56 ve sekiz yıllık DFS % 46 olarak bulundu.(p:0.014).

Aynı zamanda çok değişkenli analizde de Hastalısız Sağkalım için De-Ritis oranı hastalık nüksü açısından anlamlı bulundu(p:0.038). Lee ve ark. ürotelyal kanser nedeniyle nefroürotrektomi yapılmış 623 hastayı değerlendirdikleri çalışmada preoperatif De-Ritis oranının gerek DFS, gerek kanser spesifik sağkalım gerekse de genel sağkalımlarının daha kötü olduğu saptanmıştı(p<0.001). Aynı çalışmada multivariate analizde de yüksek De-Ritis oranının DFS için bağımsız prediktif faktör olduğu ortaya konmuştur(HR, 2.335; 95 % CI, 1.663-3.340; p<0.001, kanser spesifik sağkalım için HR, 2.550; 95 % CI, 1.689-3.851; p<0.001 ve genel sağkalım için HR, 2.069; 95 % CI, 1.409-3.038, p<0.001).¹⁴⁷ Opere renal hücreli kanserli 149 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada preoperatif yüksek saptanan De-Ritis oranının daha düşük hastalık spesifik sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (p<0.001).¹⁴⁹

Hücrel metabolizmada değişiklikler kanserin önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir. Tümör hücrelerinde gözlenen aerobik glikolizi en iyi karakterize eden metabolik fenotip Warburg etkisidir. Warburg etkisi, yeterli oksijen koşullarında bile ATP üretimi için kanser hücrelerinde artmış anormal aerobik glikolizi tanımlayan en ünlü kanser metabolizmasıdır.^{20,150} Bu artmış glikolizin, NADH ile ilişkili enzimler ve glukoz taşıyıcıları ile ilişkili mitokondriyal aktivitelerde birkaç değişikliğe bağlı olduğu bilinmektedir. Warburg bu çalışmalarda aynı zamanda kanser hücrelerinde mitokondrial disfonksiyon olduğunu varsaymıştı. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, proliferasyon gösteren kanser hücrelerinin aerobik glikolizin yanı sıra, nükleotid biyosentezini korumak için artmış glutamin metabolizması sergilediği gösterilmiştir.^{151,152,153,154,155} Artan glutamin katobolizması, trikarboksilik asit döngüsünün metabolitlerini desteklemek için kanser hücrelerinde daha çok gelişmiştir.¹⁵⁰ Pirüvat ve glutamatın alanin ve alfa ketoglutarata dönüşümünü katalize eden ALT, hem glikoliz hem de glutaminolizde işlev görür.¹⁵⁶ Bu nedenle serum AST düzeyleri ile karşılaştırıldığında, agresif kanser hücrelerinde artmış

metabolizmanın sonucu olarak ALT'nin tüketilmesi ve ALT seviyesinin düşmesine neden olmakta ve De-Ritis oranının artması ile sonuçlanmaktadır.¹⁵⁷Bu yukarıda açıklanan hipotez AST/ALT oranının değiştiğini açıklayan en olası hipotezdir. O'Reilly ve arkadaşlarının karaciğer metastazlı meme kanseri tanılı hastalarda prognostik faktörleri değerlendirdikleri çalışmada yükselmiş AST düzeyi prognostik bir faktör olarak saptandığı gösterilmiş olup yukarıda anlatılan hipotezi destekler niteliktedir.¹⁴ Benzer şekilde ileri evre pankreas kanserli hastalarda prognostik faktörlerin değerlendirildiği çalışmada da yükselmiş serum AST değerinin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁴

Çalışmamızın birkaç limitasyonu vardı. Bunlardan ilki çalışmamızın retrospektif olmasıydı. İkincisi nispeten az sayıda hasta içermesiydi. Üçüncüsü her ne kadar transaminaz değerlerini etkileyebilecek bilinen komorbideteleri olan hastalar dışlanmış olsa da hepsi dışlanamamış olabilir.(ilaç kullanımı, ilaç etkileşimi ve Fatty liver vb) Son olarak ise hastaların almış olduğu farklı salvage tedaviler çalışmamızdaki sağkalım sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak AYA meme kanserli hastalar daha agresif ve daha yüksek histolojik gradeli tümörler olarak kendini göstermekte HER2 pozitiflik oranı daha yaşlı gruba göre yüksek olmakta ve tanı sırasında daha fazla evre 3 ve evre 4 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada De-Ritis oranının meme kanseri olan adolesan ve genç erişkin yaş grubunda prognostik bir marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak bu durumun daha geniş hasta popülasyonlu, prospektif çalışmalarla teyit edilmesi uygun olacaktır.

ÖZET

İRİAĞAÇ.Y.(2018).Adolesan ve genç yetişkin meme kanserli hastaların demografik özellikleri, sağ kalımla ilişkisi ve de-ritis oranının prognostik değeri. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi. / İzmir

Giriş: Adolesan ve Genç Erişkinler (AYA), 15 ve 39 yaş arasındaki bireyleri ifade etmektedir. Meme kanserinde nüks ve sağ kalımı etkileyen çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Ancak bunlardan çok azı çok yüksek prognostik belirteç olarak sergilenir. Bu çalışmada aspartat aminotransferazın, alanin aminotransferaza oranının (De-Ritis oranı) , Adolesan ve Genç Erişkin (AYA) meme kanserli hastalardaki prognostik marker olarak potansiyelini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: 2006-2016 yılları arasında meme kanseri olan ve 2 yıllık süre ile takip edilen 190 hastanın klinik ve demografik verileri retrospektif olarak incelendi, sadece 25 hasta tanı anında metastaz vardı. Tanı anında metastatik olan yirmi beş hasta dışlandığında, AST/ALT oranı (De-ritis ratio) cut-off değerlerini bulmak için ROC eğrisi analizi kullanıldı.

Sonuçlar: Hastalar nüks olup, olmamasına göre iki gruba kategorize edildi. 37 hastada (%19,5) takip süresince nüks görüldü. De-Ritis oranı 0,93'den küçük olan grupta hastalısız sağ kalım 106,2 ay , De-Ritis oranı $\geq 0,93$ olanlarda 79,2 aydı ($p<0,014$).

Tartışma: Çalışmamızın sonuçlarına göre AYA hastalarda meme kanseri daha agresif ve daha yüksek histolojik gradeli tümörler olarak görülür. Her-2 pozitifliği yaşlı hastalardan daha yüksek oranda görülür ve tanı anında daha fazla evre 3 ve evre 4 saptanır. Bu çalışmada, De-Ritis oranı adolesan ve Genç Erişkin meme kanserli hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, AYA, De-Ritis oranı, AST, ALT

SUMMARY

Introduction: Adolescents and young adults (AYAs) describe individuals between the ages of 15 and 39 years. There are various factors that have been determined to affect recurrence and survival in breast cancer. However, few of them exhibit so high a prognostic marker. The present study aimed to investigate the potential of ratio of aspartate aminotransaminase to alanine aminotransaminase (De-Ritis ratio) as prognostic marker in adolescent and young adults patients (AYAs) with breast cancer.

Method: We retrospectively examined the demographic and clinical data of 190 patients with breast cancer in 2006-2016, only twenty-five patients had metastatic cancer at the time of diagnosis. When twenty-five patients who were metastatic at the time of diagnosis were excluded, in order to find out AST/ALT ratio(De-Ritis ratio) cut-off values, ROC curve analysis was used.

Results: Patients were categorized into two groups according to positive relapse and negative relapse. 37 patients (19.5%) experienced a relapse in the follow-up period. The group De-Ritis ratio $<0,93$ had 106.2 months of disease-free survival while the group De-Ritis ratio $>0,93$ had 79.2 months ($p<0.014$).

Conclusion: As a result, AYA with breast cancer patients appear to be more aggressive and with higher histological grade tumors. The HER2 positivity rate is higher than that of the older age group and occurs more in stage 3 and stage 4 during diagnosis. In this study, it has been shown that the De-Ritis ratio can be used as a prognostic marker in adolescent and young adults with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, AYA, De-Ritis ratio, AST, ALT

KAYNAKLAR

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available at: <https://seer.cancer.gov/>. (Accessed: 3rd April 2018)
2. Anders, C. K., Johnson, R., Litton, J., Phillips, M. & Bleyer, A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin. Oncol.* (2009). doi:10.1053/j.seminoncol.2009.03.001
3. Özmen, V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (analysis of 13.240 patients). *J. breast Heal.***10**, 98 (2014).
4. Bleyer, A. *et al.* The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nature Reviews Cancer* (2008). doi:10.1038/nrc2349
5. Gabriel, C. a & Domchek, S. M. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* (2010). doi:10.1186/bcr2647
6. Gnerlich, J. L. *et al.* Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. *J. Am. Coll. Surg.* (2009). doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.001
7. Anders, C. K. *et al.* Molecular signatures characterize early stage breast cancer arising in young women and have prognostic and therapeutic implications independent of ER status. *J. Clin. Oncol.***25**, 522 (2007).
8. Anders, C. K. *et al.* Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J. Clin. Oncol.* (2008). doi:10.1200/JCO.2007.14.2471
9. de Ritis, F., Giusti, G. & Coltorti, M. Serum phosphoglucomutase activity in human virus hepatitis. *Experientia***13**, 81–82 (1957).
10. Wang, H. *et al.* The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int. Urol. Nephrol.***49**, 1391–1398 (2017).

11. Lee, H. *et al.* De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clin. Genitourin. Cancer***15**, e379–e385 (2018).
12. Nishikawa, M., Miyake, H. & Fujisawa, M. De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio as a significant predictor of recurrence-free survival in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma following nephroureterectomy. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations***34**, 417–e9 (Elsevier, 2016).
13. Heyer, H., Grunwald, S., Koehler, G. & Ohlinger, R. Significance of laboratory studies for ruling out metastases in primary endometrial carcinoma. *Anticancer Res.***27**, 1673–1677 (2007).
14. O'Reilly, S. M., Richards, M. A. & Rubens, R. D. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.***26**, 574–577 (1990).
15. Stocken, D. D. *et al.* Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer***99**, 883 (2008).
16. Lindmark, G., Gerdin, B., Pählman, L., Bergström, R. & Glimelius, B. Prognostic predictors in colorectal cancer. *Dis. colon rectum***37**, 1219–1227 (1994).
17. Takenaka, Y. *et al.* Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. *PLoS One***11**, e0164057 (2016).
18. Bezan, A. *et al.* The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.***194**, 30–35 (2015).
19. Tan, X. *et al.* Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology.***60**, 1892–1895 (2013).
20. Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science (80-)*.**123**, 309–314 (1956).
21. Hou, Y. *et al.* High glucose levels promote the proliferation of breast cancer

- cells through GTPases. *Breast Cancer (London)*.**9**, 429–436 (2017).
22. The American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/> (2018).
 23. Koçak, S. *et al.* MEME KANSERİNDE RISK FAKTÖRLERİ, RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PREVANSİYON: İSTANBUL 2010 KONSENSUS RAPORU. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal Breast Heal.***7**, (2011).
 24. Fisher, B. *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.***90**, 1371–1388 (1998).
 25. Türkiye & Tabanı, B. V. *No Title*. Türkiye Birleşik Veri Tabanı (2014).
 26. Torre, L. A. *et al.* Cancer statistics for Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders, 2016: Converging incidence in males and females. *CA. Cancer J. Clin.***66**, 182–202 (2016).
 27. Garbe, E., Levesque, L. & Suissa, S. Variability of breast cancer risk in observational studies of hormone replacement therapy: A meta-regression analysis. *Maturitas***47**, 175–183 (2004).
 28. Antoniou, A. *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.***72**, 1117–1130 (2003).
 29. Lalloo, F. *et al.* BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur. J. Cancer***42**, 1143–1150 (2006).
 30. Brose, M. S. *et al.* Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers Identified in a Risk Evaluation Program. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.***94**, 1365–1372 (2002).
 31. canadian cancer society. Available at: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/breast/risks/?region=on>.

32. Stuebe, A. M., Willett, W. C., Xue, F. & Michels, K. B. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch. Intern. Med.***169**, 1364–1371 (2009).
33. Cancer, C. G. on H. F. in B. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet***350**, 1047–1059 (1997).
34. Collaborators, M. W. S. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet***362**, 419–427 (2003).
35. Morimoto, L. M. *et al.* Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women’s Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control***13**, 741–751 (2002).
36. Farvid, M. S. *et al.* Dietary fiber intake in young adults and breast cancer risk. *Pediatrics***137**, e20151226 (2016).
37. Toledo, E. *et al.* Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.***175**, 1752–1760 (2015).
38. Cancer, C. G. on H. F. in B. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br. J. Cancer***87**, 1234 (2002).
39. Dossus, L. *et al.* Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int. J. cancer***134**, 1871–1888 (2014).
40. Catsburg, C., Miller, A. B. & Rohan, T. E. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int. J. cancer***136**, 2204–2209 (2015).
41. Gaudet, M. M. *et al.* Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute***105**, 515–525 (2013).
42. Monninkhof, E. M. *et al.* Physical Activity and Breast Cancer.

- Epidemiology***18**, 137–157 (2007).
43. Irwin, M. L. *et al.* Physical activity levels among breast cancer survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.***36**, 1484–1491 (2004).
 44. Holmes, M. D., Chen, W. Y., Feskanich, D., Kroenke, C. H. & Colditz, G. A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA***293**, 2479–86 (2005).
 45. Wu, Y., Zhang, D. & Kang, S. Physical activity and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res. Treat.***137**, 869–882 (2013).
 46. Ogunleye, A. a & Holmes, M. D. Physical activity and breast cancer survival. *Breast Cancer Res.***11**, 106 (2009).
 47. Brenner, D. J. *et al.* Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc. Natl. Acad. Sci.***100**, 13761–13766 (2003).
 48. Ronckers, C. M., Erdmann, C. A. & Land, C. E. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res.***7**, 21 (2004).
 49. Bertone-Johnson, E. R. *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.***14**, 1991–7 (2005).
 50. Eliassen, A. H. *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in women followed over 20 years. *Cancer Res.* canres-0353 (2016).
 51. Lin, J. *et al.* Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: A randomized controlled trial. *J. Natl. Cancer Inst.***101**, 14–23 (2009).
 52. Ganmaa, D. *et al.* Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: A 22-year follow-up. *Int. J. Cancer***122**, 2071–2076 (2008).
 53. Ishitani, K., Lin, J., Manson, J. E., Buring, J. E. & Zhang, S. M. Caffeine consumption and the risk of breast cancer in a large prospective cohort of women. *Arch. Intern. Med.***168**, 2022–2031 (2008).
 54. Megdal, S. P., Kroenke, C. H., Laden, F., Pukkala, E. & Schernhammer, E. S.

- Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer***41**, 2023–2032 (2005).
55. Kamdar, B. B., Tergas, A. I., Mateen, F. J., Bhayani, N. H. & Oh, J. Night-shift work and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.***138**, 291–301 (2013).
 56. Chen, Y., Thompson, W., Semenciw, R. & Mao, Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomarkers***8**, 855–861 (1999).
 57. Kollias, J., Ellis, I. O., Elston, C. W. & Blamey, R. W. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.***25**, 584–9 (1999).
 58. Boice Jr, J. D., Harvey, E. B., Blettner, M., Stovall, M. & Flannery, J. T. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.***326**, 781–785 (1992).
 59. Lagios, M. D. Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS): relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. *Cancer Lett.***90**, 97–102 (1995).
 60. Morrow, M., Schnitt, S. J. & Norton, L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology***12**, 227–238 (2015).
 61. American Cancer Society Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer. *American Cancer Society* <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screen> (2018). Available at: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html>.
 62. Akyolcu, N. Kadınların meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi hakkındaki sağlık bilgisi düzeylerinin ölçülmesi. *Uluslararası Cerrahi Kongresi Cerrahi Hemşireliği Seks. Konuşmaları ve Bildir. Kitabı* 9–11 (1985).
 63. Weiss, N. S. Breast Cancer Mortality in Relation to Clinical Breast

- Examination and Breast Self-Examination. *Breast J.***9**, (2003).
64. Koibuchi, Y. The effect of mass screening by physical examination combined with regular breast self-examination on clinical stage and course of Japanese women with breast cancer. *Oncol. Rep.***5**, 151–155 (1998).
 65. Harvey, B. J., Miller, A. B., Baines, C. J. & Corey, P. N. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. *CMAJ***157**, 1205–12 (1997).
 66. Semiglazov, V. F. *et al.* [Interim results of a prospective randomized study of self-examination for early detection of breast cancer (Russia/St.Petersburg/WHO)]. *Vopr. Onkol.***45**, 265–271 (1999).
 67. Thomas, D. B. *et al.* Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. *J. Natl. Cancer Inst.***94**, 1445–1457 (2002).
 68. Akyolcu, N. & Uğraş, G. A. KENDİ KENDİNE MEME MUAYENESİ: ERKEN TANIDA NE KADAR ÖNEMLİ? *Meme Sağlığı Dergisi/Journal Breast Heal.***7**, (2011).
 69. McDonald, S., Saslow, D. & Alciati, M. H. Performance and Reporting of Clinical Breast Examination: A Review of the Literature. *CA. Cancer J. Clin.***54**, 345–361 (2004).
 70. Smith, R. A. *et al.* Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA. Cancer J. Clin.***66**, 95–114 (2016).
 71. Elmore, J. G., Armstrong, K., Lehman, C. D. & Fletcher, S. W. Screening for breast cancer. *JAMA***293**, 1245–56 (2005).
 72. Nelson, H. D. *et al.* Screening for breast cancer: An update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine***151**, 727–737 (2009).
 73. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic / Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. 7–7 (2018). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.

(Accessed: 10th April 2018)

74. Vinay K, Abul KA, Jon CA, N. F. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. (2010).
75. Li, C. I., Uribe, D. J. & Daling, J. R. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br. J. Cancer***93**, 1046–1052 (2005).
76. Dillon DA, Guidi AJ, S. S. Pathology of invasive breast cancer. in *Diseases of the Breast* 386 (2009).
77. Perou, C. M. *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* (2000). doi:10.1038/35021093
78. Ignatiadis, M. *et al.* A Meta-Analysis of Gene Expression Profiling Studies Identifies Clinically Relevant Oncogenic Pathways in Basal-Like Breast Cancer.: *Cancer Res.* (2014). doi:10.1158/0008-5472.SABCS-09-106
79. Tran, B. & Bedard, P. L. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. *Breast Cancer Res.* (2011). doi:10.1186/bcr2904
80. Fu, X., Osborne, C. K. & Schiff, R. Biology and therapeutic potential of PI3K signaling in ER+/HER2-negative breast cancer. *The Breast***22**, S12–S18 (2013).
81. Eliyatkin, N., Özgür, H., Erçetin, P., Aktaş, S. & Küpelioğlu, A. Meme Karsinomlarında HER-2 Durumunun İmmunohistokimyasal ve Moleküler Analizlerle Değerlendirilmesi. (2015).
82. Staaf, J. *et al.* Identification of subtypes in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer reveals a gene signature prognostic of outcome. *J. Clin. Oncol.***28**, 1813–1820 (2010).
83. Eliyatkin, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S. & Vardar, E. Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama: Gelenekselden Yeni Döneme Yolculuk. *Meme Sağlığı Dergisi/Journal Breast Heal.***11**, (2015).
84. Mukohara, T. Mechanisms of resistance to anti-human epidermal growth factor receptor 2 agents in breast cancer. *Cancer Science***102**, 1–8 (2011).
85. Parra-Palau, J. L. *et al.* A Major Role of p95/611-CTF, a Carboxy-Terminal

- Fragment of HER2, in the Down-modulation of the Estrogen Receptor in HER2-Positive Breast Cancers. *Cancer Res.***70**, 8537 LP-8546 (2010).
86. Sperinde, J. *et al.* Quantitation of p95HER2 in Paraffin Sections by Using a p95-Specific Antibody and Correlation with Outcome in a Cohort of Trastuzumab-Treated Breast Cancer Patients. *Clin. Cancer Res.***16**, 4226 LP-4235 (2010).
 87. Sasso, M., Bianchi, F., Ciravolo, V., Tagliabue, E. & Campiglio, M. HER2 splice variants and their relevance in breast cancer. *J. Nucleic Acids Investig.***2**, 52–59 (2011).
 88. Edge, S. B. & Compton, C. C. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology* (2010). doi:10.1245/s10434-010-0985-4
 89. Gasparini, G., Pozza, F. & Harris, a L. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* (1993). doi:10.1093/JNCI/85.15.1206
 90. Stickeler, E. Prognostic and predictive markers for treatment decisions in early breast cancer. *Breast Care***6**, 193–198 (2011).
 91. (EBCTCG), E. B. C. T. C. G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet***365**, 1687–717 (2005).
 92. Adami, H. O., Malker, B., Holmberg, L., Persson, I. & Stone, B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* (1986). doi:10.1056/NEJM198608283150906
 93. Partridge, A. H. *et al.* Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: Results from a herceptin adjuvant trial. *J. Clin. Oncol.***31**, 2692–2698 (2013).
 94. Fredholm, H. *et al.* Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One***4**, e7695 (2009).
 95. Bastiaannet, E. *et al.* Breast cancer in elderly compared to younger patients in

- the Netherlands: Stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res. Treat.* (2010). doi:10.1007/s10549-010-0898-8
96. Eaker, S., Dickman, P. W., Bergkvist, L. & Holmberg, L. Differences in management of older women influence breast cancer survival: Results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med.* (2006). doi:10.1371/journal.pmed.0030025
 97. van de Water, W. *et al.* Association Between Age at Diagnosis and Disease-Specific Mortality Among Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA* (2012). doi:10.1001/jama.2012.84
 98. Partridge, A. H. *et al.* Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J. Clin. Oncol.* (2016). doi:10.1200/JCO.2015.65.8013
 99. Swain, S. M. *et al.* Longer Therapy, Iatrogenic Amenorrhea, and Survival in Early Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* (2010). doi:10.1056/NEJMoa0909638
 100. Li, C. I., Malone, K. E. & Daling, J. R. Differences in breast cancer stage, treatment, and survival by race and ethnicity. *Arch. Intern. Med.* **163**, 49–56 (2003).
 101. Newman, L. A. *et al.* Meta-analysis of survival in African American and white American patients with breast cancer: ethnicity compared with socioeconomic status. *J Clin Oncol* **24**, 1342–1349 (2006).
 102. Killelea, B. K. *et al.* Racial Differences in the Use and Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Results From the National Cancer Data Base. *J. Clin. Oncol.* (2015). doi:10.1200/JCO.2015.63.7801
 103. Passarelli, M. N. *et al.* Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: Mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *J. Clin. Oncol.* (2016). doi:10.1200/JCO.2015.63.9328
 104. Gierach, G. L. *et al.* Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 1218–1227 (2012).

105. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B. & Mittendorf, E. A. Breast Cancer — Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *A Cancer Journals Clin.* (2017). doi:10.3322/caac.21393.
106. Breast Cancer Survival Rates & Statistics. *American Cancer Society* Available at: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>. (Accessed: 12th July 2018)
107. Newman, L. A. Epidemiology of Locally Advanced Breast Cancer. *Seminars in Radiation Oncology* (2009). doi:10.1016/j.semradonc.2009.05.003
108. Li, C. I., Moe, R. E. & Daling, J. R. Risk of mortality by histologic type of breast cancer among women aged 50 to 79 years. *Arch. Intern. Med.* (2003). doi:10.1001/archinte.163.18.2149
109. Bloom, H. J. G. & Richardson, W. W. Histological grading and prognosis in breast cancer: a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br. J. Cancer***11**, 359 (1957).
110. ELSTON, C. W. & ELLIS, I. O. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* (1991). doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
111. Schoppmann, S. F. *et al.* Prognostic Value of Lymphangiogenesis and Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer. *Ann. Surg.***240**, 306–312 (2004).
112. Ejlertsen, B. *et al.* Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* (2009). doi:10.1093/jnci/djp090
113. Green, S. & Chambon, P. The oestrogen receptor: from perception to mechanism. *Nucl. Horm. Recept.***2**, 15–34 (1991).
114. Klein-Hitpaß, L., Schorpp, M., Wagner, U. & Ryffel, G. U. An estrogen-responsive element derived from the 5' flanking region of the Xenopus

- vitellogenin A2 gene functions in transfected human cells. *Cell***46**, 1053–1061 (1986).
115. Bartlett, J. M. S. *et al.* Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J. Clin. Oncol.***29**, 1531 (2011).
 116. Knight, W. A., Livingston, R. B., Gregory, E. J. & McGuire, W. L. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res.***37**, 4669–4671 (1977).
 117. Allred, D. C., Harvey, J. M., Berardo, M. & Clark, G. M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod. Pathol. an Off. J. United States Can. Acad. Pathol. Inc***11**, 155–168 (1998).
 118. Györfy, B. *et al.* An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients. *Breast Cancer Res. Treat.***123**, 725–731 (2010).
 119. Hoff, E. R., Tubbs, R. R., Myles, J. L. & Procop, G. W. HER2/neu amplification in breast cancer: stratification by tumor type and grade. *Am. J. Clin. Pathol.***117**, 916–921 (2002).
 120. Gianni, L. *et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.***12**, 236–244 (2011).
 121. Sorlie, T. *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2001). doi:10.1073/pnas.191367098
 122. Sotiriou, C. *et al.* Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc. Natl. Acad. Sci.***100**, 10393–10398 (2003).
 123. Voduc, K. D. *et al.* Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J. Clin. Oncol.* (2010). doi:10.1200/JCO.2009.24.9284

124. Slamon, D. J. *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (80-.).***235**, 177 LP-182 (1987).
125. Slamon, D. J. *et al.* Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science (80-.).***244**, 707–712 (1989).
126. Owens, M. A., Horten, B. C. & Da Silva, M. M. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin. Breast Cancer***5**, 63–69 (2004).
127. Ross, J. S. *et al.* Targeted therapy in breast cancer the HER-2/neu gene and protein. *Mol. Cell. Proteomics***3**, 379–398 (2004).
128. Penault-Llorca, F. *et al.* Incidence and implications of HER2 and hormonal receptor overexpression in newly diagnosed metastatic breast cancer (MBC). *J. Clin. Oncol.***23**, 764 (2005).
129. Cheang, M. C. U. *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.***101**, 736–750 (2009).
130. Press, M. F. *et al.* HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J. Clin. Oncol.***15**, 2894–2904 (1997).
131. Ménard, S., Fortis, S., Castiglioni, F., Agresti, R. & Balsari, A. HER2 as a prognostic factor in breast cancer. *Oncology***61**, 67–72 (2001).
132. Lin, N. U. *et al.* Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer***118**, 5463–5472 (2012).
133. Luporsi, E. *et al.* Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res. Treat.* (2012). doi:10.1007/s10549-011-1837-z
134. Harris, L. *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.***25**, 5287–5312 (2007).

135. Stuart-Harris, R., Caldas, C., Pinder, S. E. & Pharoah, P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *The Breast***17**, 323–334 (2008).
136. Closing the gap: research and cancer care imperatives for adolescents and young adults with cancer; report of the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. *JNCCN—Journal Natl. Compr. Cancer Netw.***Volume 11 Number 9**, (2013).
137. Tichy, J. R., Lim, E. & Anders, C. K. Breast Cancer in Adolescents and Young Adults: A Review With a Focus on Biology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* **11**, 1060–1069 (2013).
138. Figure, S. 2014 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri. 2017 1–4 doi:10.15713/ins.mmj.3
139. Goodwin, P. J. Management of familial breast cancer risk. *Breast Cancer Res. Treat.***62**, 19–33 (2000).
140. Guicciardi, M. E., Malhi, H., Mott, J. L. & Gores, G. J. Apoptosis and Necrosis in the Liver. *Compr. Physiol.***3**, 10.1002/cphy.c120020 (2013).
141. Botros, M. & Sikaris, K. A. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin. Biochem. Rev.***34**, 117–30 (2013).
142. Woreta, T. A. & Alqahtani, S. A. Evaluation of Abnormal Liver Tests. *Med. Clin. North Am.***98**, 1–16 (2014).
143. Rej, R. Aspartate Aminotransferase Activity and Isoenzyme Proportions in Human Liver Tissues. *Clin. Chem.***24**, 1971–1979 (1978).
144. King, J. *Practical clinical enzymology*. (D Van Nostrand Company Limited, 1965).
145. Goldhirsch, A. *et al.* Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann. Oncol.* (2011). doi:10.1093/annonc/mdr304
146. Canat, L., Ataly, H. A., Agalarov, S., Alkan, İ. & Alturende, F. The effect of

- AST/ALT (De Ritis) ratio on survival and its relation to tumor histopathological variables in patients with localized renal cell carcinoma. *Int. braz j urol***44**, 288–295 (2018).
147. Lee, H. *et al.* De Ritis ratio (AST/ALT) as a significant prognostic factor in patients with upper tract urothelial cancer treated with surgery. *Clin. Genitourin. Cancer***15**, e379--e385 (2017).
 148. Tan, X. *et al.* Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: A series of 84 cases. *Hepatogastroenterology*. (2013). doi:10.5754/hge13212
 149. Gorgel, S. N. *et al.* The prognostic significance of preoperatively assessed AST/ALT (De Ritis) ratio on survival in patients underwent radical cystectomy. *Int. Urol. Nephrol.***49**, 1577–1583 (2017).
 150. Koppenol, W. H., Bounds, P. L. & Dang, C. V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nature Reviews Cancer* (2011). doi:10.1038/nrc3038
 151. Heiden, M. G. Vander *et al.* Understanding the Warburg Effect: Cell Proliferation. *Science (80-.)*. (2009). doi:10.1126/science.1160809
 152. DeBerardinis, R. J. *et al.* Beyond aerobic glycolysis: Transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2007). doi:10.1073/pnas.0709747104
 153. Chendong, Y. *et al.* Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling. *Cancer Res.* (2009). doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2266
 154. Elf, S. E. & Chen, J. Targeting glucose metabolism in patients with cancer. *Cancer* (2014). doi:10.1002/cncr.28501
 155. Blay, J. *et al.* Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int. J. cancer***72**, 424–430 (1997).

156. Botros, M., Sikaris, K. A., Pathology, M. & Parade, V. The De Ritis Ratio : The Test of Time. *Clin Biochem Rev* (2013).
157. Conde, V. R. *et al.* The progression from a lower to a higher invasive stage of bladder cancer is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. *Exp. Cell Res.***335**, 91–98 (2015).
158. O'Reilly, S. M., Richards, M. a & Rubens, R. D. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur. J. Cancer* (1990).



